

INSTYTUT CENTRUM ZDROWIA MATKI POLKI W ŁODZI

**WPŁYW AMNIOPUNKCJI NA PRZEBIEG CIĄŻY.
ANALIZA PORÓWNAWCZA GRUP PACJENTEK
CIEŻARNYCH PODDANYCH BADANIOM
INWAZYJNYM Z GRUPĄ KONTROLNĄ**

Lekarz Daniel Wolder

**Rozprawa doktorska na stopień doktora nauk medycznych w zakresie medycyny i
nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: dr hab. n. med. Piotr Kaczmarek

Promotor pomocniczy dr n. med. Grzegorz Świercz

Łódź 2023

Pragnę podziękować

**Promotorowi Panu dr hab. n. med. Piotrowi Kaczmarkowi
za poświęcony czas, pomoc i życzliwość w trakcie pisania pracy.**

Za motywację i wsparcie merytoryczne dziękuję

Panu dr n. med. Grzegorzowi Świerczowi.

SPIS TREŚCI

Wykaz skrótów	5
Wykaz rycin.....	7
Wykaz tabel	9
Streszczenie	10
Abstract.....	12
1. Wstęp	14
2. Diagnostyka prenatalna.....	18
2.1. Diagnostyka nieinwazyjna	18
2.1.1. Badanie ultrasonograficzne w pierwszym trymestrze	20
2.1.2. Badania biochemiczne	20
2.1.3. Badanie zintegrowane.....	22
2.1.4. Ocena wolnego płodowego DNAz krwi matki.....	23
2.2. Diagnostyka inwazyjna.....	24
2.2.1. Celocenteza	24
2.2.2. Biopsja kosmówki (CVS)	24
2.2.3. Amniopunkcja.....	25
2.2.4. Kordocenteza	26
3. Powikłania w trakcie ciąży	28
3.1. Poród przedwczesny	28
3.2. Przedwczesne pęknięcie błon płodowych.....	29
3.3. Poronienie	30
4. Cel pracy i hipotezy	35
4.1. Cel.....	35
4.2. Hipotezy.....	35
5. Materiały i metodyka	36

5.1. Projekt badania i grupa badana	36
5.2. Kryteria włączenia i wyłączenia z badania.....	36
5.2. Zasady przeprowadzania testu zintegrowanego.	37
5.2. Badanie inwazyjne	38
5.3. Dane przebiegu ciąży i porodu.	39
5.4. Stan noworodka	40
5.5. Metody statystyczne	42
6. Wyniki	43
6.1. Charakterystyka grupy badanej i kontrolnej	43
6.2. Wyniki badania pierwszego trymestru	47
6.3. Przebieg ciąży i porodu.....	54
6.4. Główne punkty końcowe	64
A) Poronienie	64
B) Przedwczesne odpłynięcie płynu owodniowego	64
C) Poród przedwczesny	66
D) Wielowodzie i bezwodzie.....	67
6.5. Stan urodzeniowy noworodków	69
7. Dyskusja.....	72
8. Wnioski.....	80
Piśmiennictwo.....	81

WYKAZ SKRÓTÓW

- AFP – alfa-fetoproteina
- Beta HCG (human chorionic gonadotropin) podjednostka beta ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej
- BMI (body mass index) – wskaźnik masy ciała
- BPD (Biparietal diameter) – wymiar dwuciemieniowy
- cffDNA (cell free DNA) – wolne DNA płodowe
- CPM – mozaicyzm łożyskowy
- CRL (crown rump length) – długość ciemieniowo - siedzeniowa
- CVS (chorion villus sampling) – biopsja kosmówki
- DV (ductus venosus) – przewód żylny
- FHR (fetal heart rate) – częstotliwość akcji serca płodu
- FMF (Fetal Medicine Foundation) Fundacja Medycyny Płodowej
- HBD (hebdomas graviditatis) – tydzień ciąży
- FGR (Fetal grow restriction) – zahamowanie wzrastania płodu
- MoM (multiples of median) – wielokrotność mediany
- NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia
- NIPT (non-invasive prenatal diagnosis) – bezinwazyjne metody badań prenatalnych
- NT (nuchal translucency) – przezierność karkowa
- PAPP-A (pregnancy associated plasma protein A) ciążowe białko osoczone A
- PTGiP – Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników
- PPRM – przedwczesne pęknięcie błon płodowych
- SGA (small for gestational age) – płód zbyt mały w stosunku do wieku ciążowego

- TR (tricuspid regurgitation) – niedomykalność zastawki trójdzielnej
- TV (tricuspid valvula) – zastawka trójdzielna
- USG – badanie ultrasonograficzne

WYKAZ RYCIN

Rycina 1. Rodność wśród matek grupy badanej i kontrolnej (n=231)	44
Rycina 2. Nikotyzm w obu grupach (n=231, p=0,990)	44
Rycina 3. Występowanie niedoczynności tarczycy w obu grupach (n=231, p=0,726)..	45
Rycina 4. Występowanie zespołu antyfosfolipidowego w obu grupach (n=231, p=0,99)	45
Rycina 5. Występowanie tocznia układowego w obu grupach (n=231, p=0,944)	46
Rycina 6. Występowanie choroby Hashimoto w obu grupach (n=231, p=0,874).....	46
Rycina 7. Występowanie zakrzepicy w obu grupach (n=231, p=0,297)	47
Rycina 8. Porównanie ryzyka T21 względem (a) wieku, (b) PAPP-A (MoM), (c) β -hCG (MoM) (n=231).....	49
Rycina 9. Porównanie ryzyka T21 względem wieku, PAPP-A (MoM) i β -hCG (MoM) (n=231).	51
Rycina 10. Porównanie ryzyka T13 względem wieku, PAPP-A (MoM) i β -hCG (MoM) (n=231).	52
Rycina 11. Wyniki kariotypu grupy badanej (n=231)	54
Rycina 12. Liczba hospitalizacji w obu grupach (n=218, p=0,147).	54
Rycina 13. Występowanie niedokrwistości u pacjentek w obu grupach (n=218, p=0,417).	55
Rycina 14. Występowanie opryszczki w obu grupach (n=218, p=0,874).	55
Rycina 15. Występowanie choroby COVID-19 w obu grupach (n=218, p=0,216).	56
Rycina 16. Wyniki na obecność paciorkowców grupy B u pacjentów w obu grupach (n=218, p=0,107).	56
Rycina 17. Występowanie cukrzycy w obu grupach (n=218, p= 0,127).....	57
Rycina 18. Występowanie małopłytkowości w obu grupach (n=218, p=0,99).....	57
Rycina 19. Występowanie nadciśnienia w obu grupach (n=218, p=0,612).	58
Rycina 20. Występowanie infekcji dróg oddechowych w obu grupach (n=218, p=0,599).	58
Rycina 21. Występowanie infekcji dróg moczowych w obu grupach (n=218, p=0,99).	59
Rycina 22. Występowanie krwawień z dróg rodnych w obu grupach (n=218, p=0,152).	60
Rycina 23. Występowanie położenia miednicowego płodu w obu grupach (n=218, p=0,999).....	60

Rycina 24. Występowanie patologii łożyska w obu grupach (n=218, p=0,999).....	61
Rycina 25. Pełna profilaktyka antybiotykowa w obu grupach (n=218, p=0,873).....	61
Rycina 26. Założony Pessar wśród pacjentek w obu grupach (n=218, p=0,874).....	62
Rycina 27. Występowanie cholestazy w obu grupach (n=218, p=0,999).....	62
Rycina 28. Podanie immunoglobulin pacjentkom obu grup (n=218, p=0,999).	63
Rycina 29. Rodzaj porodu pacjentów w obu grupach (n=218, p=0,156).	63
Rycina 30. Udział poronień w obu grupach (n=218, p=0,417).	64
Rycina 31. Przedwczesne (<37 tyg. ciąży) odpłynięcie płynu owodniowego (n=218, p=0,999).....	65
Rycina 32. Wystąpienie przerwania błon płodowych wcześniej niż godzinę przed rozpoczęciem porodu w obu grupach (n=218, p=0,270).....	65
Rycina 33. Czas wystąpienia pęknięcia błon płodowych przed rozpoczęciem porodu w obu grupach (n=218).....	66
Rycina 34. Występowanie porodu przedwczesnego w obu grupach (n=218, p=0,615). 66	
Rycina 35. Występowanie wielowodzia u pacjentek w obu grupach (n=218, p=0,999).	67
Rycina 36. Występowanie bezwodzia w obu grupach (n=218, p=0,999).	67
Rycina 37. Terminacja ciąży w obu grupach (n=231, p=0,001).	68
Rycina 38. Liczba punktów w skali Apgar pacjentów obu grup (n=218, p=0,757).....	69
Rycina 39. Rozkład płci grupy badanej i kontrolnej (n=218, p=0,106).	70
Rycina 40. Hipotrofia wśród noworodków obu grup (n=218, p=0,517).	70
Rycina 41. Udział zgonów w obu grupach (n=218, p=0,029).....	71

WYKAZ TABEL

Tabela 1 Skala oceny noworodka wg. Virginii Apgar. [87].....	41
Tabela 2. Zestawienie średnich i odchylenia standardowego wieku, BMI i rodności w obu badanych grupach (n= 231)	43
Tabela 3. Analiza wartości zmiennych ilościowych w badaniach pierwszego trymestru (n= 231).	47
Tabela 4. Porównanie ryzyka T21, T18 i T13 obu badanych grup (n=231).....	48
Tabela 5. Porównanie ryzyka T21 względem wieku, PAAP-A (MoM) i β -hCG (MoM) (n=231).	49
Tabela 6. Porównanie ryzyka T18 względem wieku, PAPP-A (MoM) i β -hCG (MoM) (n=231).	50
Tabela 7. Porównanie ryzyka T13 względem wieku, PAPP-A (MoM) i β -hCG (MoM) (n=231).	52
Tabela 8. Analiza kariotypów w grupie badanej (n=109).	53
Tabela 9. Analiza zbiorcza występowania powikłań w grupie badanej i kontrolnej.....	68
Tabela 10. Analiza wartości zmiennych ilościowych dotyczących porodu (n= 218). ...	69

STRESZCZENIE

Wstęp

Opieka prenatalna ma na celu ocenę przebiegu ciąży, przewidywanie wad u płodu i profilaktykę zdrowotną. Badania przesiewowe pozwalają na wczesne wykrycie wad genetycznych lub nieprawidłowości anatomicznych u płodu, co umożliwia zastosowanie odpowiedniej terapii leczniczej oraz zmniejsza ryzyko powikłań. Amniopunkcja jest inwazyjną, diagnostyczną procedurą prenatalną, która umożliwia pobranie próbki płynu owodniowego i zbadanie znajdujących się w nim komórek embrionalnych. Jest ona zarezerwowana dla kobiet ze zwiększonym ryzykiem urodzenia dziecka z zaburzeniem cytogenetycznym. Amniopunkcja wiąże się z ryzykiem powikłań, takich jak odpłynięcie płynu owodniowego, ale pozwala na dokładne rozpoznanie chorób płodu. Przed zabiegiem kobieta musi być dokładnie poinformowana o ryzykach, zaletach i ograniczeniach. Celem pracy jest ocena związku amniopunkcji z przebiegiem ciąży i wynikami okołoporodowymi.

Material i metoda

Retrospektywne badanie kliniczno-kontrolne zostało przeprowadzone na grupie 1834 pacjentek, które poddały się badaniom prenatalnym. Po weryfikacji kryteriów zakwalifikowano 109 pacjentek do grupy badanej i 122 do grupy kontrolnej, którą wybrano losowo z uwzględnieniem wieku, wskaźnika masy ciała i rodności. Badania przeprowadzono w latach 2016-2022 w Wojewódzkim Szpitalu Zespolonym w Kielcach. Dane na temat przebiegu ciąży i porodu, stanu noworodka i oceny kariotypu grupy badanej zostały również zebrane i przeanalizowane.

Wyniki

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupą badaną i kontrolną w żadnej zmiennej dotyczącej przebiegu ciąży i porodu oraz stanu urodzeniowego noworodka. W analizie punktów końcowych stwierdzono, że 1,90% pacjentek z grupy badanej doświadczyło poronienia, natomiast w grupie kontrolnej nie odnotowano takiego przypadku. Jednak różnica ta nie była istotna statystycznie. Mniej niż 1% pacjentek z obu grup doświadczyło przedwczesnego odpłynięcia płynu owodniowego i nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie. Przerwanie błon płodowych wcześniej niż godzinę przed rozpoczęciem porodu wystąpiło u 3,80% pacjentek z grupy badanej i 8,20% z grupy

kontrolnej, ale nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie. Poród przedwczesny (<37 tygodnia ciąży) wystąpił u 8,33% kobiet w grupie badanej i 5,74% w grupie kontrolnej, jednak nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie. W końcowej fazie analizy zgrupowano wszystkie wystąpienia powikłań w obu grupach. Zaobserwowano, że powikłania wystąpiły w czterech przypadkach z grupy badanej (4,17%) oraz w trzech przypadkach z grupy kontrolnej (2,46%). Różnica ta nie była istotna statystycznie.

Wnioski

Amniopunkcja jest bezpiecznym i skutecznym badaniem weryfikującym wyniki badań prenatalnych. Badania wykazały, że ryzyko powikłań jest niskie i nie ma dużego wpływu na przebieg ciąży ani zdrowie dziecka. Analiza porównawcza między grupą badaną a kontrolną może pomóc w ocenie bezpieczeństwa, skuteczności i wpływu zabiegu na przebieg ciąży oraz zdrowie dziecka, jednak należy pamiętać, że jest to jedno z wielu narzędzi do oceny efektywności procedur medycznych.

ABSTRACT

Introduction

Prenatal care aims to assess the course of pregnancy, predict fetal defects, and preventive health care. Screening allows early detection of genetic defects or anatomical abnormalities in the fetus, which enables appropriate treatment and reduces the risk of complications. Amniocentesis is an invasive, diagnostic prenatal procedure that allows a sample of amniotic fluid to be taken and the embryonic cells within it examined. It is reserved for women with an increased risk of having a baby with a cytogenetic disorder. Amniocentesis carries a risk of complications, such as amniotic fluid drainage, but allows for accurate diagnosis of fetal diseases. Before the procedure, a woman must be thoroughly informed of the risks, advantages, and limitations. This study aims to evaluate the association of amniocentesis with the course of pregnancy and perinatal outcomes.

Material and method

A retrospective case-control study was conducted on a group of 1834 patients who underwent prenatal testing. After verification of the criteria, 109 patients were classified into the study group and 122 into the control group, which was randomly selected according to age, body mass index, and fertility. The study was conducted between 2016 and 2022 at the Regional Hospital in Kielce. Data on the course of pregnancy and delivery, the condition of the newborn, and the karyotype evaluation of the study group were also collected and analyzed.

Results

No statistically significant differences were observed between the study and control groups in any variable concerning the course of pregnancy and delivery and the newborn's birth status. In the analysis of endpoints, it was found that 1.90% of patients in the study group experienced a miscarriage, while no such case was reported in the control group. However, this difference was not statistically significant. Less than 1% of patients in both groups experienced premature drainage of amniotic fluid, and no statistically significant differences were observed. Rupture of the amniotic membranes earlier than one hour before the onset of labor occurred in 3.80% of patients in the study group and 8.20% in the control group, but no statistically significant differences were observed. Preterm labor (<37 weeks' gestation) occurred in 8.33% of women in the study group and 5.74% in the

control group, but no statistically significant differences were observed. In the final analysis, all occurrences of complications in both groups were grouped. Complications were observed in four cases from the study group (4.17%) and in three cases from the control group (2.46%). The difference was not statistically significant.

Conclusions

Amniocentesis is a safe and effective test for verifying prenatal results. Studies have shown that the risk of complications is low and has little impact on the course of pregnancy or the health of the baby. A comparative analysis between the test and control groups can help assess the safety, efficacy, and impact of the procedure on the course of pregnancy and the health of the baby, but it should be remembered that it is one of many tools for evaluating the effectiveness of medical procedures.

1. WSTĘP

Każda kobieta w ciąży, naturalnie oczekuje na urodzenie zdrowego dziecka. Dlatego też, celem położników i ginekologów jest ocena i przewidywanie przebiegu ciąży oraz diagnostyka wad u płodu. W większości przypadków można stwierdzić, że nienarodzone dziecko rozwija się typowo. Lekarze i położne oferują usługi medyczne oparte na profilaktyce zdrowotnej oraz ocenie przebiegu ciąży. Zastosowanie takiej opieki poprawia stan psychiczny ciężarnej i jej postawę wobec noworodka. Ponadto kobiety w ciąży, które w przeszłości obciążone były wywiadem w kierunku mutacji chromosomowych lub innymi schorzeniami mogą mieć większe ryzyko wystąpienia problemów rozwojowych niż ogólna populacja [1]. Przykładowo starsze kobiety są bardziej narażone na wady genetyczne, natomiast czynniki szkodliwe, znacznie zwiększają ryzyko wad wrodzonych u płodu. Ponadto kobiety ze znacznym ryzykiem wystąpienia wad genetycznych mogą skorzystać z Programu Badań Prenatalnych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) (finansowanego z budżetu Państwa). Program powstał w celu wykonywania nieinwazyjnej diagnostyki prenatalnej, udzielania porad genetycznych oraz analizy genetycznej.

Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników oraz Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka zgadzają się co do tego, że wszystkie kobiety w ciąży, niezależnie od wieku, etapu ciąży czy historii wcześniejszych ciąż, muszą zostać poinformowane o możliwości opieki prenatalnej [2]. Jest to szczególnie istotne w przypadku ciąż wysokiego ryzyka. Przesiewowe badania prenatalne są wykorzystywane do wykrywania różnych anomalii, które mogą wpływać na przebieg ciąży, poród, dobre samopoczucie, a nawet długość życia kobiety. Ponadto diagnostyka prenatalna jest podstawą opieki położniczej i poporodowej. Diagnostyka płodu pozwala rodzicom podejmować decyzje medyczne i profilaktyczne dotyczące nienarodzonego dziecka i niemowlęcia oraz promuje przesiewowe badania genetyczne. Badania prenatalne pozwalają także na ocenę stanu ciąży oraz nieprawidłowości łożyska. W sytuacji rozpoznanego wrośniętego łożyska mogą uratować życie kobiety. Natomiast takie poradnictwo, nie jest obowiązkowe w trakcie wykonywania badań prenatalnych.

Wczesne wykrycie wad genetycznych płodu lub nieprawidłowości anatomicznych zapewnia skuteczną profilaktykę oraz zastosowanie w odpowiednim czasie prenatalnej terapii leczniczej. Ponadto stosowanie odpowiedniej opieki prenatalnej i diagnostyki pre-

natalnej może przyczynić się do zmniejszenia śmiertelności przedporodowej i okołoporodowej [3]. Według Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego każda kobieta w ciąży musi zostać przebadana pod kątem aberracji chromosomalnych [4]. Jeśli jednak wyniki badań wskazują na wysokie ryzyko wystąpienia nieprawidłowości, należy zastosować inwazyjną diagnostykę prenatalną. Nicolaidis i wsp. wskazali optymalne ramy czasowe dla badań prenatalnych między 11 a 13 tygodniem i 6 dniem ciąży, argumentując, że jeśli ciąża zostanie sklasyfikowana jako ciąża niskiego ryzyka, częstotliwość badań kontrolnych może być znacznie zmniejszona [5]. Amniopunkcja do badań prenatalnych została po raz pierwszy wykonana w warunkach klinicznych w latach 70. XX wieku. Od kilku lat najczęstszą inwazyjną metodą wykrywania nieprawidłowości chromosomalnych u płodów jest badanie chromosomalne płynu owodniowego [6]. Tradycyjna technika cytogenetyczna identyfikuje numeryczne i morfologiczne nieprawidłowości chromosomalne, takie jak aneuploidie i translokacje. Anomalie te powstają głównie w wyniku braku dysjunkcji cytogenetycznej lub uszkodzeń strukturalnych podczas anafazy podziału komórkowego [7].

Amniopunkcja to inwazyjna, diagnostyczna procedura prenatalna, która obejmuje pobranie próbki płynu owodniowego i zbadanie znajdujących się w nim komórek embrionalnych. Amniopunkcja jest zwykle zarezerwowana dla kobiet ze zwiększonym ryzykiem urodzenia dziecka z zaburzeniem cytogenetycznym. Pobrany płyn owodniowy obejmuje cząsteczki z jamy owodniowej i skóry płodu, układu oddechowego i układu moczowego, które można następnie analizować chromosomalnie, genetycznie, biochemicznie i molekularnie. Inwazyjna prenatalna procedura diagnostyczna, na ogół amniopunkcja lub biopsja kosmówki (CVS) Ogilvie i Akolekar, jest stosowana u około 5% kobiet w ciąży (około 30 000 kobiet w Wielkiej Brytanii). Istnieją dwa terminy, kiedy można wykonać amniopunkcję: Wczesny (między 12 a 14 +6 tygodniem ciąży): Nie jest to zalecane ze względu na większe prawdopodobieństwo poronienia i częstsze występowanie szpotawości stopy. Metodę często wykonuje się w II trymestrze (między 15 a 18 tygodniem ciąży). Natomiast w trzecim trymestrze można wykonać późne badanie genetyczne i identyfikację chorób płodu przed samym porodem [8].

Upośledzenie płodu i nieprawidłowości genetyczne mogą wystąpić w ciążach wysokiego ryzyka oraz niepowikłanych, co podkreśla znaczenie badań przesiewowych u wszystkich matek [4]. Uważa się, że 2-3% wszystkich żywych niemowląt ma istotne mutacje chro-

mosomalne, które przyczyniają się do zaburzeń rozwojowych [9]. Niemniej jednak obliczenie ogólnej częstości występowania nieprawidłowości genetycznych jest trudne, ponieważ większość płodów, zwłaszcza tych z istotnymi deformacjami, umiera we wczesnym okresie ciąży, a częstość śmiertelności wczesnych zarodków jest nieznana. W związku z tym częstość występowania prenatalnych wad dziedzicznych zmniejsza się wraz z zaawansowaniem ciąży. Ponadto wady genetyczne obserwuje się u około 50% płodów w przypadku poronienia samoistnego przed 12 tygodniem i u 2% płodów z poronienia samoistnego w 16-18 tygodniu wieku ciążowego, co można porównać do jednego na 160 noworodków [10].

Amniopunkcja połączona z badaniem genetycznym jest nadal uważana za "złoty standard" inwazyjnych badań prenatalnych, ponieważ zapewnia 100 procentową dokładność przy niskim ryzyku powikłań [11]. Amniopunkcja (znana również jako badanie płynu owodniowego lub potocznie "amnio") jest techniką medyczną, która oprócz wykrywania płci jest wykorzystywana przede wszystkim do rozpoznawania zaburzeń cytogenetycznych i chorób płodu. Podczas tego zabiegu z jamy otaczającej rosnący płód pobiera się niewielką ilość płynu owodniowego zawierającego tkanki płodu. Następnie analizuje się DNA płodu pod kątem mutacji chromosomalnych. Amniopunkcja wiąże się z ograniczonym ryzykiem wystąpienia poważnych problemów zdrowotnych, które przewiduje się na poziomie 0,5-1% [12]. Chociaż niewyjaśnione poronienia są najbardziej traumatyczne, to występowanie nieprawidłowości maczycznych i płodowych jest nieuniknione w przebiegu ciąży. Stałe badanie możliwych czynników wpływających na matkę i dziecko oraz ocena powikłań amniopunkcji może poprawić opiekę prenatalną, szczególnie w ciąży, z wysokim ryzykiem wystąpienia nieprawidłowości genetycznych u płodu.

Takie postępowanie umożliwi pomoc dziecku, u którego rozpoznano wysokie ryzyko wad genetycznych, ponieważ możemy zdiagnozować prenatalnie mutacje genów. Będzie to korzystne dla matki i rodziny, szczególnie w przygotowaniach do porodu i przyszłych wyników noworodka. Pomaga to również lekarzowi w postawieniu odpowiedniej diagnozy, a następnie strategii leczenia w takich przypadkach. Powikłania amniopunkcji mogą być różne. Z amniopunkcji mogą korzystać kobiety po 35 roku życia oraz osoby, u których w rodzinie występują choroby genetyczne, kobiety, u których w przeszłości wystąpiły anomalie wrodzone, u których badania ultrasonograficzne wykazały wady płodu. [13] Przed wykonaniem amniopunkcji należy dokładnie zebrać wywiad i potwierdzić historię poszczególnych chorób.

Niemniej jednak wiadomo, że jest to zabieg inwazyjny, który może powodować powikłania dla matki lub płodu. Przed zabiegiem kobieta musi być poinformowana o przeciwwskazaniach, powikłaniach, zaletach i ograniczeniach [14]. Niezależnie od tego, czy zagrożenia są niewielkie, należy je odpowiednio wyjaśnić ciężarnej. Jednym z tych powikłań jest odpłynięcie płynu owodniowego, który może nastąpić zarówno w trakcie, jak i po zabiegu. Objętość utraconego płynu może być minimalna; w pewnych sytuacjach odpływanie płynu owodniowego ustępuje w czasie krótszym niż tydzień. W bardzo nietypowych okolicznościach wyciek płynu może być stały. Kobiety ciężarne, u których wystąpił wyciek płynu owodniowego, są narażone na większe ryzyko infekcji i porodu przedwczesnego [15]. W związku z tym konieczne jest szczególna obserwacja zarówno płodu, jak i matki. W trakcie amniopunkcji Ghi i wsp. [16] uważają, że istnieje minimalne ryzyko uszkodzenia płodu. Niemniej jednak, ryzyko to jest bardzo niskie. Tak więc, niezbędne jest przeprowadzenie zabiegu pod kontrolą ultrasonograficzną, aby zmniejszyć ryzyko uszkodzenia płodu, a zwłaszcza jego istotnych narządów.

2. DIAGNOSTYKA PRENATALNA

2.1. DIAGNOSTYKA NIEINWAZYJNA

Diagnostyka nieinwazyjna w ciąży to zestaw badań diagnostycznych, które pozwalają na ocenę zdrowia płodu i matki, bez konieczności ingerencji w organizm matki lub płodu. Obejmuje to szereg różnych badań, takich jak badania ultrasonograficzne, badania biochemiczne oraz badania wolnego DNA płodowego z krwi matki.

Rodzaje badań diagnostyki nieinwazyjnej w ciąży obejmują:

- badanie ultrasonograficzne I trymestru
- badania biochemiczne (test PAPP-A, β -hCG)
- test zintegrowany
- badanie wolnego DNA (cffDNA)

Badanie ultrasonograficzne w pierwszym trymestrze ciąży, znane również jako badanie USG „genetyczne”, to badanie diagnostyczne, które służy do oceny rozwoju płodu i wykrycia wad rozwojowych w ciągu pierwszych 11-14 tygodni ciąży. Podczas tego badania specjalista wykonuje pomiar grubości fałdu karkowego płodu (NT), a także dokonuje pomiarów długości ciała (CRL) i głowy płodu (BPD). Badanie ultrasonograficzne jest szczególnie istotne do wykrywania niektórych wad rozwojowych, takich jak zespół Downa, na wczesnym etapie ciąży.

Badania biochemiczne, takie jak test PAPP-A (cząsteczka białkowa ciążowa A) i β -hCG (beta-hCG), pozwalają na ocenę ryzyka wystąpienia wad rozwojowych u płodu. Test PAPP-A pozwala na ocenę ryzyka wystąpienia zespołu Downa, a także innych wad rozwojowych takich jak zespół Edwardsa i Patau. Oba testy przeprowadza się przez pobranie krwi od matki w I trymestrze ciąży.

Test zintegrowany to kompleksowe badanie diagnostyczne, które łączy wyniki badania ultrasonograficznego „genetycznego” i badań biochemicznych PAPP-A i β -hCG. Wyniki z tych badań są łączone i analizowane, co umożliwia ocenę ryzyka wystąpienia wad rozwojowych u płodu, takich jak zespół Downa, Edwardsa i Patau. Test zintegrowany jest szczególnie przydatny dla kobiet, które mają wysokie ryzyko z powodu wieku matki lub

innych czynników ryzyka. Jest to badanie nieinwazyjne i przeprowadza się je w ciągu pierwszych 11-14 tygodni ciąży.

Badania przedporodowe mają kluczowe znaczenie w dzisiejszych czasach. Dostarczają wiedzy na temat stanu zdrowia płodu i określają możliwości terapeutyczne. Amniopunkcja jest standardowym inwazyjnym zabiegiem przesiewowym w okresie prenatalnym. Nieinwazyjne badania genetyczne stały się kluczowym celem badań prenatalnych, pozwalającym na zebranie danych genetycznych płodu przy jednoczesnym uniknięciu uszkodzenia dziecka [17]. Nieinwazyjne badania prenatalne (NIPT), czyli noninvasive prenatal screening (NIPS), oceniają prawdopodobieństwo urodzenia dziecka z określonymi mutacjami chromosomalnymi. Test ocenia małe fragmenty cząsteczek DNA krążące we krwi kobiety ciężarnej. DNA znajduje się w nukleoidzie; takie fragmenty są dostępne, ale nie są zawarte wewnątrz organelli i są nazywane DNA bezkomórkowym (cffDNA) [18]. Te małe fragmenty, które zazwyczaj obejmują mniej niż 200 istotnych elementów DNA (par zasad), tworzą się zawsze, gdy komórki ulegają zniszczeniu, a ich składniki DNA są odprowadzane do obiegu.

W krwiobiegu kobiety ciężarnej znajduje się cffDNA reprezentujące komórki maciczne i łożyskowe. Łożysko jest błoniastym narządem naczyniowym, który przyłącza płód do układu naczyniowego matki. W czasie ciąży komórki łożyskowe uwalniane są do układu krążenia matki. DNA w komórkach łożyska jest zazwyczaj takie samo jak DNA u płodów. W związku z tym badanie przesiewowe cffDNA pobranego z łożyska pozwala na wstępną identyfikację specyficznych anomalii chromosomowych bez powodowania uszkodzeń u rosnącego dziecka [19].

Wszystkie powyższe badania są nieinwazyjne, co oznacza, że nie wiążą się z ryzykiem powikłań dla matki lub płodu. Ich celem jest zapewnienie optymalnej opieki medycznej dla pacjentki, co przekłada się na zdrowie i dobre samopoczucie.

2.1.1. BADANIE ULTRASONOGRAFICZNE W PIERWSZYM TRYMESTRZE

Badanie ultrasonograficzne (USG) jest szeroko stosowane u kobiet w ciąży i pojawiło się jako standard postępowania w przebiegu ciąży. W niniejszej pracy przedstawiono kilka zastosowań ultrasonografii w ciąży, kładąc nacisk na wykrywanie istotnych nieprawidłowości. Ogólna liczba badań ultrasonograficznych przeprowadzanych w czasie ciąży wzrosła z 1,5 badania w latach 1995-1997 do 2,7 badań w latach 2005-2006, przy czym dodatkowe badania ultrasonograficzne są wykonywane w przypadku ciąż wysokiego ryzyka [18]. Ponadto USG jest coraz częściej stosowane w całej ciąży w celu regularnej obserwacji oraz w nagłych przypadkach lub problemów ciążowych.

Wady genetyczne są najczęstszym źródłem zaburzeń rozwojowych u niemowląt. Najczęstszymi anomaliami genetycznymi są trisomie 21, 18 i 13 oraz mutacje chromosomów płciowych. Badania inwazyjne są kosztowne i niosą za sobą możliwość wystąpienia powikłań, np. poronień. Dlatego po przeprowadzeniu odpowiednich badań nieinwazyjnych, badania inwazyjne powinny być wykonywane tylko w ciążach wysokiego ryzyka [19]. USG jest szeroko stosowane u kobiet ciężarnych i pojawiło się jako standard postępowania przez okres całej ciąży.

Badania ultrasonograficzne w 11-13 tygodniu ciąży są często wykorzystywane do określania terminu porodu, diagnozowania różnych ciąż i kosmówkowości, badania w kierunku nieprawidłowości chromosomalnych płodu oraz diagnozowania nieprawidłowości niechromosomalnych płodu [20]. Kolejnym pojawiającym się wskazaniem, które prawdopodobnie będzie coraz powszechniejsze, jest ocena wystąpienia stanu przedrzucawkowego, ponieważ profilaktyczne podawanie leków (kwasu acetylosalicylowego) znacząco zmniejsza częstość występowania tego powikłania w ciąży [21].

Zmienność genetyczna może być liczbowa lub morfologiczna, przy czym ta druga jest łatwiejsza do wykrycia za pomocą ultrasonografii. Zazwyczaj badanie inwazyjne po badaniach ultrasonograficznych pozwala wykryć aneuploidię strukturalną oraz specyficzne choroby genowe. Częstość występowania anomalii wrodzonych zmniejsza się wraz ze wzrostem wieku ciążowego. Częstość występowania trisomii 21, 18 i 13 wzrasta wraz z wiekiem matki [22].

2.1.2 BADANIA BIOCHEMICZNE

Chociaż obrazowanie ultrasonograficzne jest niezbędne w zaawansowanym podejściu do badań przesiewowych, różne pomiary biochemiczne mogą stanowić niezależny dodatek do ultrasonografii i znacznie podnieść możliwość wykrywania wad genetycznych [23]. Podczas ciąży dochodzi do znacznych zmian morfologicznych, fizjologicznych, hormonalnych i biologicznych, aby zapewnić optymalne środowisko zarówno dla noworodka, jak i matki. Kiedy ciąża znacząco odbiega od swojego typowego przebiegu, różne biomarkery biochemiczne mogą być wykorzystane do oceny tych odchyłeń [24]. Ponieważ biochemia jest tylko jednym z elementów terapii położniczej, wyniki muszą być oceniane z medycznymi danymi obrazowymi. Szczególne znaczenie ma badanie ultrasonograficzne, ponieważ może ono wykryć różne nieprawidłowości łożyska i płodu.

Markery biochemiczne są wykorzystywane do oceny dobrostanu matki, łożyska i płodu. Ponadto pomagają w wykrywaniu i monitorowaniu choroby trofoblastycznej, zespołu Downa i anomalii chromosomowych płodu, a także stanu przedrzucawkowego. [23]. Stan przedrzucawkowy pojawia się często w późnej ciąży i dotyczy mniej niż 10% kobiet w ciąży. Charakteryzuje się związanym z ciążą wysokim ciśnieniem krwi, znacznym białkomoczem i patologicznym obrzękiem [25]. Głównym parametrem ocenianym z krwi jest Papp-A i Beta hCG oraz AFP.

Dla weryfikacji poczęcia, poziom HCG w surowicy jest preferowanym testem. Co więcej, podwyższona ilość HCG we krwi w połowie ciąży została powiązana z trzykrotnie wyższym ryzykiem nieprawidłowego rozwoju płodu [26].

Alfa-fetoproteina jest białkiem płodowym produkowanym przez rozwijający się zarodek i wątrobę płodu. Może być identyfikowana w krążeniu matczym na coraz wyższym poziomie do 32 tygodnia zdrowej ciąży. Jednak nieprawidłowo wysoki poziom alfa-fetoproteiny w początkowej fazie ciąży może być związany z zaburzeniami cewy nerwowej, takimi jak rozszczep kręgosłupa i anencefalia [27]. Badanie ultrasonograficzne może dodatkowo ocenić wszelkie oznaki nieprawidłowości cewy nerwowej, często między 18 a 20 tygodniem. Ultrasonograficzna ocena przezierności karku (NT) pomaga w rozpoznaniu 70% zespołu Downa, zwykle wykrywanego między 11-13 tygodniem; dodanie markerów biochemicznych, takich jak, poziom w surowicy białka-PAAP-A i wolnego β -HCG zwiększają wykrywalność do 85-90% [28]. Wykrycie i wyizolowanie płodowego DNA we krwi matki rozwinęły diagnostykę molekularną. Zespół Downa, stan przedrzucawkowy, łożysko wrosnięte i poród przedwczesny charakteryzują się podwyższonym

poziomem płodowego DNA matki. Metoda ta pozwala również na nieinwazyjną diagnostykę prenatalną genotypu D Rhesus, dystrofii miotonicznej i achondroplazji [29]. Ocena zdrowia matki, łożyska i płodu w dużej mierze opiera się na wskaźnikach biochemicznych.

2.1.3. BADANIE ZINTEGROWANE

Test zintegrowany jest testem, który szczegółowo określa prawdopodobieństwo wystąpienia u dziecka zespołu Downa, trisomii 18, 13 lub nieprawidłowości cewy nerwowej. [30]. Zintegrowany test ciążowy obejmuje ultrasonografię w 11-13 tygodniu i 6 dni oraz pobraniu próbki krwi w pierwszym, ewentualnie drugim trymestrze. Test umożliwia wykrycie zespołu Downa, trisomii 18, 13 poprzez identyfikację osób podatnych na te schorzenia [31]. Zintegrowana diagnostyka prenatalna wykorzystuje badanie ultrasonograficzne, ocenę laboratoryjną krwi matki w 10-13 tygodniu w celu ilościowego określenia poziomu PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein-A) oraz hCG (ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej), które znajduje się we krwi wszystkich ciężarnych kobiet, jest to tak zwany „test podwójny”. W przypadku pacjentek, które nie wykonały badania w pierwszym trymestrze ciąży możemy zastosować tzw. "test potrójny", który polega na pobraniu krwi w 15-18 tygodniu w celu zmierzenia poziomu AFP (alfa-fetoproteiny), hCG (ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej), E3 (niesprężonego estriolu), aby zwiększyć czułość badania możemy oznaczyć dodatkowo Inhibinę A [32]. Zintegrowany test może zidentyfikować do 92% niemowląt z zespołem Downa i do 90% niemowląt dotkniętych Trisomią 18, 13. Ponadto, zidentyfikuje do 80% noworodków z otwartymi anomaliami cewy nerwowej, takimi jak rozszczep kręgosłupa [33]. U około 5% kobiet będzie obecny pozytywny wynik – czyli wysokie ryzyko wystąpienia wad genetycznych. To ryzyko względne, które nie oznacza, że dziecko ma na pewno nieprawidłowości chromosomalne. Zamiast tego, sugeruję wykonanie dodatkowych badań. Amniopunkcja pozwala na wykrycie i ewentualne potwierdzenie nieprawidłowości chromosomalnych płodu w przypadku złych wyników zintegrowanych. Kilka obszernych testów skutecznie wykrywa zespół Downa, Trisomię 18, 13 i nieprawidłowości cewy nerwowej. Wynik negatywny oznacza, że ryzyko wystąpienia u płodu zespołu Downa lub trisomii 18,13 jest takie samo jak u 35-letniej kobiety [34]. Jednak negatywny wynik testu nie wyklucza wystąpienia zespołu Downa, trisomii 18,13 lub innych nieprawidłowości chromosomalnych a także wad cewy nerwowej.

2.1.4. OCENA WOLNEGO PŁODOWEGO DNA Z KRWI MATKI

Bezkomórkowe DNA płodu (cffDNA) to DNA płodu, które krąży we krwi matki. Analiza cffDNA jest nieinwazyjną diagnostyką prenatalną rutynowo zalecaną u kobiet ciężarnych w zaawansowanym wieku ciążowym. cffDNA nie będzie już wykrywane we krwi matki 120 min po porodzie [35]. Badanie cffDNA we krwi matki jest najskuteczniejszą metodą badań prenatalnych, ze wskaźnikiem wykrywalności (DR) 99% dla trisomii 21, 97% dla trisomii 18 i 98% dla trisomii 13. [35] cffDNA jest wydzielane do krwi matki przez cały okres ciąży przez komórki trofoblastyczne, jest mierzalne już w 4 tygodniu i zawiera pełną sekwencję genetyczną płodu. Opracowano wiele technologii do zastosowań klinicznych, głównie jakościową reakcję łańcuchową polimerazy (qPCR), PCR z towarzyszeniem trawienia enzymami restrykcyjnymi (PCR-RED) oraz sekwencjonowanie nowej generacji (NGS). Identyfikacja wariantów dziedziczonych po matce była trudniejsza ze względu na ogromną bazę matczyne cffDNA) [36].

Zespół Downa został odkryty poprzez analizę cffDNA w krążeniu matki podczas ciąży, w której dziecko miało Trisomię 21 już 10 lat temu [37]. Od tego czasu nieinwazyjne badania prenatalne (NIPT) z wykorzystaniem cffDNA są stosowane w ponad 60 krajach, szczególnie w celu wykrycia powszechnych aneuploidii [38]. W świetle szkodliwości sprzecznych ostatnich analiz przez ograniczony mozaicyzm łożyskowy (CPM), obecności genetycznych rekonfiguracji matki, cffDNA pochodzącego z nowotworu matki oraz cffDNA uwolnionego od znikającego bliźniaka, NIPT dla aneuploidii wymaga weryfikacji pozytywnego wyniku przez testy inwazyjne [39]. Z drugiej strony NIPT dla specyficznych chorób genowych w rodzinach o udokumentowanym podwyższonym ryzyku, nie wymaga dalszych badań, ponieważ sekwencjonowane DNA matki jest oceniane podczas badania, a CPM w chorobach genetycznych jest niezwykle rzadkie [40].

2.2 DIAGNOSTYKA INWAZYJNA

Termin "inwazyjna diagnostyka prenatalna" odnosi się do serii badań wymaganych do pobrania komórek płodu lub zarodka-płodu, które są pomocne w diagnostyce i leczeniu zaburzeń chromosomalnych i wad genetycznych. Ta sukcesja praktyk jest niezbędna do uzyskania komórek płodowych lub embrionalnych. Ponadto można je wykorzystać w analizie czynników chorobotwórczych, nieprawidłowości w czynnościach metabolicznych oraz w badaniu składu chemicznego płodu [29].

2.2.1. CELOCENTEZA

Proces ten został zaproponowany jako możliwość zastosowania diagnostyki prenatalnej w pierwszym trymestrze. Celocenteza to pobranie płynu z jamy kosmówki między trofoblastem a workiem owodniowym drogą przezpochwową. Celocenteza jest najstarszym inwazyjnym zabiegiem diagnostyki prenatalnej i może stanowić jedną z możliwości wyboru w inwazyjnej diagnostyce prenatalnej [41]. Celocenteza została skutecznie zastosowana w prenatalnych badaniach przesiewowych specyficznych nieprawidłowości genowych oraz określaniu tożsamości płciowej płodu [33]. Komórki celomiczne były badane różnymi metodami molekularnymi, takimi jak hybrydyzacja fluorescencyjna in situ (FISH) i PCR [42]. Niemniej jednak, ponieważ hodowla komórek celomicznych w celu uzyskania metafaz do tradycyjnej oceny chromosomalnej jest trudna, badanie to nie zostało wykorzystane w cytogenetyce płodu w badaniach klinicznych. Ross i współpracownicy wykonali aspirację płynu od prawie wszystkich kobiet w ciąży między 6 a 10 tygodniem [43]. Niezależnie od braku możliwości osiągnięcia analizy podziałów mejozycznych z takich próbek, pozostała część pracy Cruger i wsp. pokazuje skuteczność w hodowli i oznaczaniu kariotypu [44,45]. Z kolei Makrydimas i współpracownicy Makrydimas i in. [46] wykazali, że kordocenteza z powodzeniem wykrywa β -talasemię w okresie ciąży. Zabieg wykonywany jest w nielicznych ośrodkach na świecie i niezmiernie rzadko.

2.2.2. BIOPSJA KOSMÓWKI (CVS)

CVS jest jedynym badaniem inwazyjnym, wykonywanym w pierwszym trymestrze, ponieważ wczesna amniopunkcja przed 14 tygodniem jest generalnie przeciwwskazana ze względu na wysokie ryzyko powikłań. Optymalny wiek ciążowy, po którym należy wykonać CVS, jest jednak niejasny; bezpieczną granicą jest 10. tydzień. Metodę tę wykorzystuje się do określenia kariotypu płodu metodą cytogenetyki tradycyjnej lub mikromacierzy (CGH-Array), oceny DNA płodu oraz wykonania testów enzymatycznych [47]. Po

10 tygodniu ciąży najczęściej wykorzystywana jest metoda przezbrzusznego pobierania kosmówki (TA-CVS) za pomocą igły rdzeniowej 18-G wprowadzonej metodą wolnej ręki pod stałym nadzorem ultrasonograficznym [48].

Metoda przezbrzuszna-CVS jest znacznie bardziej powszechna niż droga przezszyjkowa, ponieważ zmniejsza ryzyko zakażenia. Metoda ta jest łatwiejsza, szybsza oraz bardziej akceptowalna przez kobiety. Tkanka kosmówkowa jest pobierana za pomocą zestawu składającego się z igły i strzykawek, która jest wprowadzana przez brzuch (tzw. przezbrzuszna CVS) lub przez szyjkę (tzw. przezszyjkowa CVS) pod stałą kontrolą ultrasonograficzną. Pozwala to na pozyskanie materiału do badań genetycznych [48].

2.2.3. AMNIOPUNKCJA

Amniopunkcja to zabieg inwazyjny, podczas którego z worka otaczającego płód pobiera się niewielką ilość płynu owodniowego. Płyn ten jest następnie poddawany analizie. Od końca lat 60. amniopunkcja stała się ogólnie uznaną metodą pozyskiwania sekwencji genetycznych płodu. Procedura ta jest często wykonywana między 15 a 20. tygodniem ciąży. Pozwala to przyszłym matkom wykryć wady genetyczne i otrzymać odpowiednią opiekę w ciąży [49]. W drugim trymestrze pojawia się około 200 mililitrów płynu owodniowego. W wyniku znacznie dużej różnicy proporcji komórek żywych do martwych, znajdujących się w płynie owodniowym, możliwe jest hodowanie i diagnozowanie anomalii cytogenetycznych płodu w odpowiednim czasie. Technika ta jest również wykonywana pod stałą kontrolą ultrasonograficzną [50].

Ryzyko utraty płodu jest porównywalne z TA-CVS (1:500-1:800). Stosuje się ją do oceny cytogenetycznej po nieprawidłowym wyniku testu zintegrowanego w początkowym okresie ciąży oraz po wykonaniu testu potrójnego i poczwórnego w drugim trymestrze. Ponadto jest preferowaną metodą diagnostyki chorób zakaźnych płodu [16]. Amniopunkcja połączona z analizą genetyczną jest nadal uważana za "złoty standard" inwazyjnych badań prenatalnych, ponieważ zapewnia 100% czułość przy tak ograniczonym ryzyku powikłań. Wykonuje się ją zwykle po 15 tygodniu ciąży. Możemy użyć wskaźnika ultrasonograficznego, wyznaczającego linię, która pokazuje nam wewnątrzmaciczny tor igły, aby zapobiec uszkodzeniu łożyska lub płodu. Próbką płynu owodniowego pozwala na badanie cytogenetyczne, które może zidentyfikować mutacje chromosomalne, choroby metaboliczne płodu, wrodzone nieprawidłowości, chorobę hemolityczną, a także płęć płodu i rozwój płuc płodu [51].

Ryzyko wystąpienia poronienia po amniopunkcji rośnie wprost proporcjonalnie do wieku matki, ilości wkłuć, występowania nowotworów złośliwych i nadwagi matki, a odwrotnie proporcjonalnie do doświadczenia operatora [52]. Ponadto, jakość opieki prenatalnej można poprawić poprzez ciągłą analizę istotnych czynników ryzyka dotyczących zarówno matki, jak i płodu oraz wyzwań, jakie mogą pojawić się w związku z wykonaniem amniopunkcji. Jest to szczególnie ważne w przypadku powikłań w ciąży wysokiego ryzyka z powodu nieprawidłowości chromosomalnych płodu [49].

2.2.4. KORDOCENTEZA

Kordocenteza jest niezwykle precyzyjną procedurą. Nawet jeśli wydaje się być tak precyzyjna, nie jest pozbawiona istotnych powikłań. Kordocenteza polega na nakłuciu przezbrzusznym sznura pępowinowego pod kontrolą ultrasonografii. Powinna służyć głównie jako technika ratunkowa do transfuzji wewnątrzmacicznej, gdy podczas przebiegu ciąży rozpoznajemy niedokrwistość u płodu. Przed wykonaniem procedury należy poinformować kobietę o zagrożeniach związanych z operacją, w tym o ryzyku utraty ciąży oraz uzyskać pisemną zgodę na zabieg. Kordocenteza jest także metodą umożliwiającą pobranie krwi do przeprowadzenia diagnostyki genetycznej. Najbardziej istotna jest ocena nieprawidłowości chromosomowych, chorób dziedzicznych, nieprawidłowości metabolicznych, chorób zakaźnych oraz sprawdzenie poziomu hemoglobiny [53]. Pobranie odbywa się przezbrzuszenie za pomocą igły 20-G lub 22-G, gdy jest wykonywana w przypadku prawdopodobieństwa występowania wad wrodzonych, niedokrwistości lub trombocytopenii, tak aby jednocześnie dokonać transfuzji [54]. Można ją wykonać z prowadnicą igłową. Ponadto wymagany jest dokładny system monitorowania ultrasonograficznego z sondą przezbrzuszną o częstotliwości co najmniej 3,5 MHz. W związku z tym zaleca się pobranie próbki krwi i zbadaniu przy użyciu analizatora w celu określenia jej źródła [54].

Przed wykonaniem zabiegu dana osoba musi uzyskać kompleksowe doradztwo i podpisać zgodę potwierdzającą, że otrzymała i rozumie wszystkie istotne informacje. Kordocenteza może być wykonana wcześniej niż w 18 tygodniu ciąży. Przed rozpoczęciem inwazyjnej procedury należy najpierw wykonać dokładne badanie ultrasonograficzne w celu znalezienia najodpowiedniejszego miejsca do umieszczenia igły, należy zwrócić uwagę na położenie płodu, biometrię oraz umiejscowienie łożyska. Idealne miejsce do pobrania próbek krwi płodu znajduje się w miejscu przyczepu łożyskowego z żyły pępkowej przy łożysku znajdującym się na ścianie przedniej [55]. Jest możliwe oczywiście

pobranie krwi z wolnej pętli pępowinowej, gdy łożysko znajduje się na ścianie tylnej. Wykonuje się to w przypadku braku możliwości dotarcia do miejsca wkłucia. W niektórych okolicznościach alternatywą może być próbka krwi płodu z żyły pępowinowej z dostępu przezwątrobowego. Podczas gdy hospitalizacja nie jest konieczna dla tego procesu, po pobraniu próbki konieczne będzie wykonanie badania ultrasonograficznego w celu ustalenia czy płód jest żywy i czy nie pojawiła się bradykardia płodowa. Biorąc pod uwagę małe prawdopodobieństwo wystąpienia przecieku matczyno - płodowego, kobiety powinny otrzymać immunoglobulinę jako profilaktykę konfliktu serologicznego [56]. Jak każda inna operacja inwazyjna, kordocenteza niesie ze sobą ryzyko utraty płodu jak inne badania inwazyjne, które wynosi około 2%. Sugeruje się, aby kordocenteza była wykonywana tylko wtedy, gdy inne metody diagnostyczne nie są możliwe do wykonania, ponieważ istnieje wysokie ryzyko uszkodzenia płodu związane z tą techniką. Największym czynnikiem ryzyka utraty płodu jest wykrycie anomalii u rozwijającego się płodu. Zakres kompetencji, jakie posiada technik, ma bezpośredni wpływ na odsetek utrat cięż [57].

3. POWIKŁANIA W TRAKCIE CIĄŻY

Ze względu na potencjalne ryzyko, inwazyjne badania prenatalne są delikatnym tematem dla kobiet ciężarnych. Monitorowanie powikłań ma zasadnicze znaczenie dla zapewnienia lepszej opieki prenatalnej, a ciągły rozwój badań prenatalnych ma na celu zmniejszenie ilości zabiegów inwazyjnych. Niemniej jednak, badania inwazyjne są obecnie niezbędne do diagnostyki prenatalnej, a lekarze muszą zadbać o ich bezpieczeństwo. Ocena nieprawidłowości ma kluczowe znaczenie dla określenia, czy podjęto właściwą decyzję z medycznego punktu widzenia.

3.1 PORÓD PRZEDWCZESNY

Poród przedwczesny, pojawia się, gdy dziecko rodzi się w okresie od 22 do 37 tygodnia ciąży. Dzielimy go na wcześniactwo oraz późne wcześniactwo. Wczesne wcześniactwo występuje przed 33 tygodniem, natomiast późny poród przedwczesny występuje około 34-36 tygodnia [58]. Istnieje wiele czynników ryzyka porodu przedwczesnego, w tym przyczyny matczyne oraz płodowe [59]. Poród przedwczesny jest stanem, który jest zasadniczo spowodowany przez kilka czynników. 1) Czynniki stresowe, które obejmują: czynniki socjoekonomiczne, pochodzenie etniczne, wiek, status rodzinny oraz nawyki rodziców (palenie, dieta, itp.); zaburzenia immunologiczne i infekcje; oraz 3) podatność genetyczna.

Oprócz tych czynników, jednym z przyczyn mogą być inwazyjne badania w kierunku nieprawidłowości genetycznych w drugim i trzecim trymestrze ciąży. Inwazyjne procedury mogą skutkować przedwczesnym porodem, ponieważ proces ten wymaga pobrania różnych płynów matczynych i płodowych, co może skutkować pęknięciem błon płodowych, co w dalszej kolejności może prowadzić do powikłań szkodliwych dla matki i nie narodzonego dziecka [60]. Celocenteza, amniopunkcja i biopsja kosmówki wykorzystują cienką igłę do pobierania płynów w celu wykrycia nieprawidłowości chromosomalnych. Podczas wykonywania zabiegu istnieje minimalna szansa na pęknięcie błon płodowych lub wyciek płynu. Wszelkie tego typu reperkusje mogą jednak skutkować porodem przedwczesnym [61]. Te inwazyjne badania wewnątrzmaciczne muszą być wykonywane z dużą precyzją, a przy ich wykonywaniu należy zachować szczególną ostrożność. Ponadto zabieg ten musi być wykonywany w przypadku wystąpienia nieprawidłowości chromosomalnych przy użyciu nieinwazyjnych technik (NIPT), tak aby potwierdzić lub wykluczyć wadę genetyczną.

3.2 PRZEDWCZESNE PEKNIĘCIE BŁON PŁODOWYCH

Pęknięcie błon płodowych przed rozpoczęciem porodu nazywane jest przedwczesnym pęknięciem błon płodowych (PPROM). Przedwczesne PROM występuje, gdy pęknięcie błon rozwija się przed 37 tygodniem ciąży, określane jako przedwczesne pęknięcie błon płodowych (PPROM). Według Tabora i wsp. szacowana częstość występowania PPRM po inwazyjnej procedurze amniopunkcji wynosiła 1,7%, co byłoby znacznie wyższe niż ryzyko związane z grupą kontrolną [62]. Następnie Borgida i wsp. [63] potwierdzili wystąpienie PPRM u 1% pacjentek po amniopunkcji genetycznej w drugim trymestrze. Stwierdzili oni również, że takie pacjentki miały lepszą opiekę prenatalną niż kobiety, u których w podobnym stadium ciąży PPRM występował z powodu innych etiologii. Nawet jeśli porównamy wyjściową częstość występowania PPRM w grupie kontrolnej, prawdopodobieństwo PPRM po czternastu dniach było minimalne na poziomie 0,24%. W ostatnich badaniach zagrożenie to było znikome w porównaniu z szacunkową częstością występowania [64].

Amniopunkcja jest dobrze znaną inwazyjną techniką diagnostyki przedporodowej. Podczas gdy diagnostyka prenatalna w zakresie nieprawidłowości chromosomalnych płodu od 2015 roku przeszła w kierunku nieinwazyjnej diagnostyki prenatalnej wykorzystującej ocenę wolnego DNA płodu w krwi matki, ilość kobiet w ciąży skłonnych do wykonania procedur inwazyjnych stopniowo spadła. Pamiętajmy jednak, że NIPTY nie stanowią ostatecznych narzędzi diagnostycznych w zakresie diagnostyki prenatalnej, inaczej niż w przypadku procedur inwazyjnych, takich jak amniopunkcja czy też biopsja kosmówki [65]. W związku z tym, aby potwierdzić wstępne rozpoznanie, wymagana jest zabieg amniopunkcji. Wykazano, że całkowite prawdopodobieństwo utraty płodu podczas amniopunkcji wynosi mniej więcej jeden procent Akolekar i wsp. [66], przy odsetku wykonanych amniopunkcji na poziomie od 49 do 98 proc. [67]. W wyniku ciągłego udoskonalania techniki ultrasonografii, odsetek udanych procedur amniopunkcji rośnie. Według doniesień, częstość występowania powikłań była na poziomie 0,7% do 1,8%. Udowodniono, że do czynników zwiększających prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań podczas amniopunkcji, należał między innymi rozmiar igły punkcyjnej [68].

Ponadto przeprowadzono badanie w celu ustalenia, czy zwiększone ryzyko wystąpienia zgonu płodu może być spowodowane przejściem igłą przez łożysko, liczne punkcje oraz

poziom wiedzy, doświadczenia i umiejętności lekarza [69]. Do najistotniejszych czynników ryzyka powikłań należy wiek ciążowy, jak i poziom doświadczenia lekarza. W porównaniu z CVS do 14 tygodnia i amniopunkcją przeprowadzoną w II trymestrze ciąży, odsetek poronień związany z wczesną amniopunkcją (czyli przed 15 tygodniem) był istotnie większy. Z tego powodu amniopunkcja nie powinna być przeprowadzana wcześniej niż w 15 tygodniu i 0 dniu Ciąży. Częstość występowania zgonu płodu była znacznie większa, w przypadku dwóch lub nawet więcej wkłuć w porównaniu z sytuacją, gdy wykonano jedno wkłucie igły.

Ponadto, ryzyko powikłań związanych z techniką amniopunkcji było stosunkowo niskie, jeśli przeprowadzał ją doświadczony lekarz. Dlatego też zaleca się, aby lekarze wykonywali co najmniej 30 zabiegów amniopunkcji rocznie w celu doskonalenia i utrzymania umiejętności zawodowych, [70]. Uważano, że aby poprawić odsetek powodzeń amniopunkcji lekarze powinni być odpowiednio przeszkoleni przez doświadczonych ekspertów i pod ich nadzorem wykonywać zabiegi oraz zabieg należy wykonywać pod kontrolą ultrasonograficzną z wykorzystaniem igły punkcyjnej o średnicy 22 -G [71]. Powszechnie wiadomo, że powinno się wyznaczyć standardy i wytyczne oraz opisać sposób postępowania.

3.3 PORONIENIE

Ze względu na znaczne ryzyko utraty ciąży, wczesna amniopunkcja wykonana przed 15 tygodniem ciąży nie jest zalecana. W większości badań amniopunkcję wykonywano w skrajnie początkowych fazach ciąży (pomiędzy 11-13 tydzień). Amniopunkcja wykonana w 14 tygodniu ciąży może być istotną opcją dla amniopunkcji w II trymestrze, ponieważ skraca czas pomiędzy wynikiem NIPT a badaniem diagnostycznym [72]. Poronienie jest terminem stosowanym do opisanego ukończenia ciąży, kiedy dochodzi do obumarcia płodu przed osiągnięciem zdolności do życia. Poronienie jest zatem znane jako spontaniczna śmierć płodu [73]. Istnieje kilka przyczyn związanych z wyższym ryzykiem poronienia, są to między innymi: infekcje, zabiegi medyczne, czynniki środowiskowe i czynniki chemiczne. Infekcje odpowiadają nawet za 70% wszystkich poronień. Niektóre z nich obejmują zaburzenia fizjologiczne, metaboliczne, chromosomalne lub wady anatomiczne; choroby zakaźne narządów rozrodczych; odrzucenie zarodka w wyniku reakcji autoimmunologicznej [74].

Amniopunkcja i biopsja kosmówki to inwazyjne techniki oceny płodu. Iglę wprowadza się przez brzuch do macicy, aby pobrać część płynu owodniowego. Biopsja kosmówki jest podobna, natomiast zamiast płynów pobierane są kosmki. Zabiegi te są wykonywane u płodów z ciężkimi wadami anatomicznymi, często są to przypadki śmiertelne oraz wadami genetycznymi występującymi we wczesnej ciąży, więc nie wiążą się ze zgonami płodu w drugim lub trzecim trymestrze. [75]. Poronienie z powodu inwazyjnej diagnostyki płodu, takiej jak biopsja kosmówki lub amniopunkcja, jest rzadkie i wynosi około 1% [76]. Amniopunkcja wydaje się być najczęściej stosowanym inwazyjnym perinatalnym badaniem genetycznym w drugim trymestrze ciąży dla ciężarnych kobiet z istotnym ryzykiem wystąpienia wad wrodzonych. Wyniki badań chromosomalnych są dostępne zazwyczaj w ciągu siedmiu dni. Najpoważniejszym ryzykiem tej inwazyjnej techniki jest utrata ciąży lub płodu. Niemniej jednak, ostatnie badania ujawniły znacznie obniżone ryzyko zgonu płodów w trakcie leczenia.

CVS oferuje opcję badań prenatalnych w pierwszym trymestrze. Zwykle wykonuje się ją około 10 i 14 tygodniem ciąży. Do pobrania kosmków można wykorzystać dostęp przezszyjkowy lub przezbrzuszny do macicy. Kluczową zaletą CVS w porównaniu z amniopunkcją jest to, że można ją przeprowadzić natychmiast po stwierdzeniu nieprawidłowego wyniku badania ultrasonograficznego w pierwszym trymestrze. [77]. Według badań amniopunkcja daje bardziej doskonałe i wiarygodne wyniki niż CVS ze względu na stan znany jako mozaicyzm łożyska, który powoduje mylące dane. Występuje on w 1% próbek CVS i 0,25% próbek amniopunkcji. W każdym przypadku, gdy CVS wykrywa anomalie chromosomowe, wykonuje się amniopunkcję, aby określić, czy anomalie chromosomowe są wykrywalne w amniocytach [78].

W randomizowanych badaniach klinicznych badano częstość występowania poronień po biopsji kosmówki i amniopunkcji [79]. Zgodnie z wynikami jednego z badań, prawdopodobieństwo wystąpienia poronienia po amniopunkcji jest o 1% większe niż w przypadku braku wykonania procedur inwazyjnych. Dodatkowo, oceniano częstość występowania poronienia zarówno po CVS, jak i po amniopunkcji, w których analizowano różne techniki diagnostyczne [80]. Odkąd badania prenatalne w kierunku trisomii został wprowadzony zintegrowany test przesiewowy w pierwszym trymestrze (cFIS), obniżyło to od-

setek kobiet, u których badania przesiewowe wskazywały na wyniki fałszywie pozytywne, zminimalizowało to liczbę kobiet poddawanych inwazyjnym badaniom i przesunęło preferowaną metodę z amniopunkcji na CVS [19].

Dopracowano metodologie i oceniono, w jakim stopniu zabieg jest związany z większym prawdopodobieństwem zgonu płodu. W niedawno przeprowadzonej metaanalizie oceniono zagrożenia związane z badaniem diagnostycznym w przypadku CVS i amniopunkcji na poziomie 0,2% i 0,1% [81]. Wszechstronne badanie, oparte na krajowej bazie danych, oceniło wpływ CVS i amniopunkcji na częstość występowania porodu przedwczesnego i martwego urodzenia przy użyciu kategoryzacyjnych czynników potwierdzających [82]. Badanie to również włączyło wyniki z testu zintegrowanego. Zastosowanie tej techniki zapewni bardziej porównawczą ocenę zaburzeń wzrastania płodu u kobiet z podobną tendencją do pacjentek, które miały badania inwazyjne w kierunku porównywalnym do wyników badań randomizowanych [83].

PODSUMOWANIE

W celu oceny nieprawidłowości chromosomalnych konieczne jest przeprowadzenie zarówno inwazyjnych, jak i nieinwazyjnych badań prenatalnych. Niemniej jednak przed inwazyjnymi badaniami prenatalnymi należy zachować ostrożność, ponieważ mogą one negatywnie wpłynąć na matkę i płód. Mimo to, diagnostyka inwazyjna powinna być przeprowadzona po uprzednim uzyskaniu nieprawidłowych wyników badań prenatalnych (nieinwazyjnych). Dlatego też zabiegi te muszą przeprowadzać specjaliści z dużą wiedzą i doświadczeniem. Wiele pracy włożono w stworzenie procedur nieinwazyjnej diagnostyki prenatalnej (NIPT), które pozwoliłyby uniknąć niskiego, ale istotnego ryzyka utraty płodu (1%), a jednocześnie byłyby równie dokładne jak wyniki badań postnatalnych. Na przykład, kiedy pod koniec XVIII wieku odnotowano pierwsze wykrycie komórek płodu w krwi krążącej, krew matki uznano za podstawowy rezerwuar informacji genetycznej płodu dla nieinwazyjnej diagnostyki prenatalnej.

Ultrasonografia i wskaźniki biochemiczne są często wykorzystywane do diagnozowania aneuploidii w początkowym i kolejnym etapie ciąży. Niestety, każda z tych metod charakteryzuje się znacznym odsetkiem występowania wyników fałszywie dodatnich. Jeśli takie testy ujawniają zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia nieprawidłowości chromosomalnych, wykonuje się inwazyjne badania, takie jak amniopunkcja lub biopsja

kosmówki. Niemniej jednak większość kobiet niechętnie podchodzi do inwazyjnych badań ze względu na możliwość utraty ciąży. Nieinwazyjne badania prenatalne służą jako pomost do diagnostyki prenatalnej i inwazyjnych procedur diagnostycznych. Podczas pobrania krwi niemożliwa jest utrata ciąży.

Amniopunkcja jest diagnostyką inwazyjną w ciąży, której rozwój w ostatnich latach jest najszybszy, co czyni ją jednym z czołowych badań diagnostycznych. Amniopunkcja, która jest częścią procesu diagnostyki prenatalnej, dostarcza szczegółowych informacji na temat zdrowia płodu. Celem testu jest uzyskanie informacji na temat genetyki rozwijającego się dziecka, zanim zostanie ono urodzone. Coraz częściej lekarze zapewniają kobietom różne alternatywy, aby zwiększyć prawdopodobieństwo, że ich nienarodzone dzieci będą miały dobrostan. Tendencja ta wynika ze skutecznych praktyk związanych z tymi procedurami. Amniopunkcja jest wykonywana w około 95% przypadków poczęć wysokiego ryzyka, a te kobiety w ciąży prawie zawsze zapewniają przewidywane wyniki. Szacuje się, że tylko 5 procent ciężarnych rodzi dzieci z wadami wrodzonymi. Kobiety, u których stwierdzono podwyższone ryzyko wystąpienia zaburzeń genetycznych, są często poddawane temu badaniu. Przewiduje się, że wiek matki, dodatnie wyniki badań krwi matki, nieprawidłowa ultrasonografia, obciążony wywiad rodzinny i inne cechy stanowią czynniki wysokiego ryzyka. Ciężarne, które osiągnęły zaawansowany wiek rodzicielski, mają znacznie zwiększone prawdopodobieństwo urodzenia dziecka z wrodzonymi anomaliami. W związku z tym istotne jest, aby rodzice, którzy mają tak obciążoną historię, zdawali sobie sprawę z tego, że dziecko może mieć podwyższone ryzyko nabycia choroby genetycznej.

Test przesiewowy dostarcza informacji o podwyższonym ryzyku wad genetycznych u płodu. Program przesiewowy nie może dostarczyć wyniku, na którym można by się oprzeć. Amniopunkcja daje wyniki, na których można polegać i które są niezawodne - wykorzystywane nie tylko do diagnozowania schorzeń. Test służy do określenia czy płód ma jakiegokolwiek anomalie chromosomowe. Może zdiagnozować powszechne wady genetyczne, takie jak zespół Downa, zespół Edwardsa oraz inne morfologiczne i ilościowe anomalie wrodzone. Na przykład o chorobach takich jak mukowiscydoza czy zespół krucho X możemy uzyskać więcej informacji, takich jak konkretna mutacja genetyczna z wzorcem cytogenetycznym. Diagnostycznie test ma wiarygodność na poziomie 99%. Ciężarne matki noszące dzieci dotknięte chorobą mogą dzięki poddaniu się amniopunkcji uzyskania istotnych informacji na temat potrzeb ich nienarodzonego dziecka po porodzie.

Rodzie może dzięki temu przed porodem poczynić przygotowania do zaspokojenia specyficznych wymagań noworodka.

4. CEL PRACY I HIPOTEZY

4.1. CEL

W poniższej pracy będzie przedstawiona analiza porównawcza dwóch grup pacjentek. Pierwsza z nich została poddana procedurze inwazyjnej z powodu wysokiego ryzyka wad genetycznych (nieprawidłowy wynik testu zintegrowanego) z grupą pacjentek w ciąży fizjologicznej. Celem pracy jest ocena związku amniopunkcji z przebiegiem ciąży i wynikami okołoporodowymi. Do powikłań, które były oceniane należały:

- poronienie
- przedwczesne odpłynięcie płynu owodniowego
- poród przedwczesny
- wielowodzie, bezwodzie

4.2. HIPOTEZY

Hipoteza 1: U pacjentek poddanych amniopunkcji z powodu wysokiego ryzyka wad genetycznych występuje wyższe ryzyko poronienia w porównaniu z grupą pacjentek w ciąży fizjologicznej.

Hipoteza 2: U pacjentek poddanych amniopunkcji z powodu wysokiego ryzyka wad genetycznych występuje wyższe ryzyko przedwczesnego odpłynięcia płynu owodniowego w porównaniu z grupą pacjentek w ciąży fizjologicznej.

Hipoteza 3: U pacjentek poddanych amniopunkcji z powodu wysokiego ryzyka wad genetycznych występuje wyższe ryzyko porodu przedwczesnego w porównaniu z grupą pacjentek w ciąży fizjologicznej.

Hipoteza 4: U pacjentek poddanych amniopunkcji z powodu wysokiego ryzyka wad genetycznych występuje wyższe ryzyko wielowodzia i bezwodzia w porównaniu z grupą pacjentek w ciąży fizjologicznej.

5. MATERIAŁY I METODYKA

5.1. PROJEKT BADANIA I GRUPA BADANA

Cele badawcze zostały zrealizowane w oparciu o badanie retrospektywne na grupie 1834 (225 pacjentek poddanych amniopunkcji z powodu wysokiego ryzyka wad genetycznych oraz 1609 pacjentek, które miały przeprowadzone badania prenatalne i ryzyko wystąpienia wad genetycznych było niskie, bez wskazań do diagnostyki inwazyjnej). Wszystkie badania wykonywane były w Wojewódzkim Szpitalu Zespolonym w Kielcach w latach 2016-2022 r. Po weryfikacji kryteriów włączenia i wyłączenia do grupy badanej zakwalifikowano 109 pacjentek, a do grupy kontrolnej 804. Ze względu na dużą dysproporcję w liczbie przypadków zakwalifikowanych do grupy badanej i kontrolnej, z grupy kontrolnej losowo wybrano pacjentki, które były dobrane pod kątem:

- wieku (± 1 rok),
- wskaźnika masy ciała (BMI) oraz masa ciała wyrażonej w kg (± 2 kg),
- rodności

Do ostatecznej analizy zakwalifikowano 231 pacjentek: 109 pacjentek, które miały przeprowadzoną diagnostykę inwazyjną oraz 122, jako grupa kontrolna.

5.2. KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYŁĄCZENIA Z BADANIA

Kryteriami włączenia do badania było:

- wykonanie badania prenatalnego pomiędzy 11 – 13 tygodniem i 6 dni ciąży z oceną ryzyka wystąpienia wad genetycznych u płodu;
- poród w Wojewódzkim Szpitalu Zespolonym w Kielcach
- dostępność danych dotyczących kariotypu pacjentek poddanych amniopunkcji
- dostępność danych na temat przebiegu ciąży i porodu

Kryteriami wykluczenia z badania były:

- niedostępne dane o przebiegu ciąży i porodu
- niedostępne dane na temat kariotypu po wykonaniu badań inwazyjnych
- ciąża wielopłodowa

5.2. ZASADY PRZEPROWADZANIA TESTU ZINTEGROWANEGO.

Jest zintegrowany składa się z badania ultrasonograficznego przeprowadzonego pomiędzy 11 a 13 tygodniem i 6 dni ciąży oraz badania biochemicznego polegającego na ocenie markerów genetycznych biochemicznych - testu PAPP-A oraz beta HCG. Badania ultrasonograficzne były przeprowadzane zgodnie z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników przez osoby posiadające odpowiednie certyfikaty, takie jak certyfikat FMF oraz certyfikat badań prenatalnych wydawany przez PTGiP oraz aparat ultrasonograficzny umożliwiający wyświetlanie obrazów 2D w czasie rzeczywistym w różnych odcieniach szarości, dzięki któremu można też zmierzyć odległość, obwód i powierzchnię, powinien mieć również opcje dopplerowskie, w tym doppler kolorowy i pulsacyjny; powinien też mieć głowice przezbrzuszne i przezpochwowe, które umożliwiają robienie zdjęć i elektroniczną dokumentację. W Wojewódzkim Szpitalu Zespolonym w Kielcach badania laboratoryjne były wykonywane przez firmę zewnętrzną Diagnostyka Laboratoryjna na odpowiednim sprzęcie KRYPTOR, który jest referencyjnym aparatem rekomendowanym przez FMF (Fetal Medicine Foundation)

Badanie ultrasonograficzne polegało na ocenie markerów genetycznych takich jak:

- pomiar przezierności karkowej (NT);
- ocena czynności serca płodu (FHR);
- długość ciemieniowo-siedzeniowa (CRL);
- ocena dodatkowych markerów ultrasonograficznych między innymi: obecność kości nosowej (NB), przepływ przez przewód żylny (DV – PI), przepływ przez zastawkę trójdzielną (TR).

Pomiar przezierność karkowej był wykonywany zgodnie z rekomendacjami FMF oraz PTGiP i polegał na:

- uzyskanie odpowiedniego powiększenia obrazu, gdzie głowa i górna część klatki piersiowej zajmowała cały ekran;
- pozycja głowy była w pozycji neutralnej;
- przekrój przez głowę był strzałkowy.

Do oceny echogeniczności kości nosowej służył ten sam przekrój strzałkowy przez głowę płodu, gdzie uwidoczniono skórę, kość nosową oraz czubek nosa. Aby w odpowiedni sposób ocenić przepływ przez przewód żylny muszą być spełnione odpowiednie kryteria takie jak:

- przekrój strzałkowy przez brzuch płodu
- odpowiednie powiększenie, aby klatka piersiowa i brzuch wypełniały cały ekran
- szerokość bramki Dopplerowskiej wynosiła od 0,5 do 1 mm.
- kąt padania wiązki ultradźwiękowej nie przekraczał 30°, a filtr mieścił się w przedziale 50 do 70 Hz.

Analizowano także przepływ przez zastawkę trójdzielną zgodnie z rekomendacjami FMF. Ocena polegała na:

- uzyskanie odpowiedniego powiększenia serca tak aby klatka piersiowa zajmowała cały ekran
- serce powinno być położone w projekcji koniuszkowej a bramka Dopplerowska umieszczona na zastawce trójdzielnej.
- szerokość bramki dopplerowskiej wynosi od 2 do 3 mm
- kąt padania wiązki ultradźwiękowej był mniejszy niż 30°

Badania laboratoryjne polegały na ocenie dwóch markerów białka PAPP-A oraz β -hCG na aparacie KRYPTOR. U płodu z trisomią w surowicy krwi ciężarnej stwierdza się zaburzenie stężenia różnych substancji pochodzenia płodowego i łożyskowego. W celu dokładnego obliczenia indywidualnego ryzyka dla konkretnej ciężarnej, konieczne jest uwzględnienie odpowiednich poprawek dotyczących pomiaru wolnego β -hCG i PAPP-A. Każda zmierzona wartość jest wyrażona w postaci wielokrotności mediany prawidłowych wartości (MoM) dla danego wieku ciążowego, masy ciała ciężarnej, palenia papierosów, pochodzenia etnicznego i sposobu zajścia w ciążę.

W trisomii 21 stężenie wolnej β -hCG w surowicy ciężarnej jest mniej więcej dwukrotnie podwyższone a poziom PAPP-A jest o połowę niższy niż w chromosomalnie prawidłowych ciążach

W ciążach z euploidią średnia wartość wolnej β -hCG wynosi 1,0 MoM, podobnie PAPP-A równa się 1,0 MoM.

5.2. BADANIE INWAZYJNE

Amniopunkcja to procedura wykonywana w celu uzyskania komórek płodowych z płynu owodniowego w celu wykrycia nieprawidłowości chromosomalnych u płodu. Najczęściej

wykonuje się go w II trymestrze ciąży pod kontrolą USG. Badanie inwazyjne było wykonywane u pacjentek, u których stwierdzono w badaniach prenatalnych wysokie ryzyko wystąpienia wad genetycznych u płodu. Wszystkie badania inwazyjne były przeprowadzane w Wojewódzkim Szpitalu Zespolonym w Kielcach.

Badanie było wykonywane po piętnastym tygodniu ciąży, za pomocą igły o średnicy G20 pobierano do strzykawki 15 ml płynu owodniowego, po wcześniejszym przygotowaniu pola zabiegowego i po uzyskaniu zgody pacjentki na badanie. Następnie materiał został przesłany do laboratorium w celu oceny mikromacierzy (aCGH).

5.3. DANE PRZEBIEGU CIĄŻY I PORODU.

Z historii chorób zebrano dane na temat

- wieku rodzących,
- ich rodności,
- BMI,
- czasu trwania ciąży,
- drogi porodu,
- liczby hospitalizacji,
- niedokrwistości u matki,
- opryszczki w czasie ciąży,
- COVID-19 w przebiegu ciąży,
- obecności paciorkowca z grupy B (GBS),
- chorób przewlekłych, takich jak: cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, niedoczynność tarczycy, małopłytkowość.,
- występowania w czasie ciąży infekcji dróg oddechowych i dróg moczowych,
- wywiadu w kierunku zespołu antyfosfolipidowego, toczenia układowego, choroba Hashimoto, nikotynizmu,
- położenia miednicowe podczas porodu.

Oceniano także powikłania w trakcie ciąży i przy porodzie takie jak:

- krwawienie z dróg rodnych,
- poród przedwczesny,
- przedwczesne odpłynięcie wód płodowych,

- zagrażający poród przedwczesny,
- założenie pessara na szyjkę macicy,
- poronienie,
- wielowodzie,
- małowodzie, bezwodzie,
- cholestaza ciężarnych,
- sposób ukończenia porodu,
- indukcja porodu.
- kariotyp grupy badanej.

5.4. STAN NOWORODKA

Stan noworodka oceniono w trzeciej minucie życia opierając się na skali Virginii Apgar. [87] (Tab 1.) Ponadto oceniono masę urodzeniową noworodka w gramach oraz występowanie hypotrofii. Hypotrofię stwierdzano na podstawie siatek centylowych Hadlocka z uwzględnieniem punktu odcięcia na trzecim percentylu. [84] Oceniono również występowanie zgonów noworodków.

Tabela 1 Skala oceny noworodka wg. Virginii Apgar. [87]

1. Zabarwienie Powłok skórnych:
<ul style="list-style-type: none"> - 0 pkt. - sinice i bledosc skóry, - 1 pkt. – tułow różowy, kończyny sine, - 2 pkt. – Całe ciało różowe.
2. Czynność serca/minutę:
<ul style="list-style-type: none"> - 0 pkt. – brak, - 1 pkt. – poniżej 100 uderzeń/min., - 2 pkt. – powyżej 100 uderzeń/min.,
3. Reakcja na bodźce (np. podrażnienie okolicy nosa cewnikiem):
<ul style="list-style-type: none"> - 0 pkt. - brak reakcji, - 1 pkt. – grymas twarzy, - 2 pkt. – kaszel lub kichanie,
4. Aktywność dziecka (napięcie mięśniowe)
<ul style="list-style-type: none"> - 0 pkt. – Brak napięcia, wiotkość uogólniona - 1 pkt. – Napięcie obniżone zaznaczone, ułożenie zgięciowe, - 2 pkt. – napięcie prawidłowe, ułożenie zgięciowe
5. Czynność oddechowa (wysiłek oddechowy)
<ul style="list-style-type: none"> - 0 pkt. – Brak oddechu, - 1 pkt. – Słaba nieregularne, - 2 pkt. – Regularna w tym głośny płacz
Noworodek w stanie:
<ul style="list-style-type: none"> - Dobrym otrzymuje 8-10 punktów - Średnim otrzymuje 4-7 punktów - Ciężkim otrzymuje 0-3 punktów

5.5. METODY STATYSTYCZNE

Analiza statystyczna polega na badaniu danych za pomocą różnych technik i metod statystycznych w celu uzyskania informacji i wniosków na temat badanego zjawiska. W ramach analizy statystycznej, dane ilościowe o rozkładzie normalnym przedstawione zostały jako średnia i odchylenie standardowe, podczas gdy dane jakościowe przedstawione są jako ilość przypadków i wartość procentowa. Aby ocenić różnice między zmiennymi ilościowymi, zastosowano test t-Studenta, a dla zmiennych jakościowych - test Chi-kwadrat Pearsona. Analiza statystyczna przeprowadzona została z użyciem języka R wykorzystując zintegrowane środowisko programistyczne RStudio. Wartości $p < 0,05$ uznawane są za istotne, co oznacza, że różnice między grupami są prawdopodobnie nieprzypadkowe.

6. WYNIKI

6.1. CHARAKTERYSTYKA GRUPY BADANEJ I KONTROLNEJ

Liczba pacjentek poddanych analizie wynosiła 231. Wyodrębniono dwie grupy pacjentek: grupę badaną i grupę kontrolną. W badaniach porównawczych grupa badana składała się z pacjentek, które poddały się amniopunkcji w ciąży, natomiast grupa kontrolna składała się z pacjentek, które nie poddały się tej procedurze. W obu grupach badane były następujące parametry: wiek matki, wiek ciążowy w momencie badania, wskaźnik Body Mass Index BMI, liczba porodów, stan zdrowia matki oraz wyniki badań prenatalnych. Analiza porównawcza obu grup pozwoliła na określenie zależności pomiędzy amniopunkcją a przebiegiem ciąży i porodu.

W grupie badanej średnia wieku wynosiła $34,5 \pm 5$ lat i różniła się istotnie od wieku pacjentek w grupie kontrolnej, gdzie wynosiła $32,7 \pm 4$ lata ($p=0,005$). Pacjentki z grupy badanej cechowały się wyższym wiekiem niż te z grupy kontrolnej. Ponadto obserwowano u nich istotnie wyższe BMI, które wynosiło $24,99 \pm 4$ w porównaniu z grupą kontrolną $23,37 \pm 3,89$ ($p= 0,003$) oraz wyższą przeciętną rodność (różnica nieistotna statystycznie). (Tab. 2)

Tabela 2. Zestawienie średnich i odchylenia standardowego wieku, BMI i rodności w obu badanych grupach (n= 231).

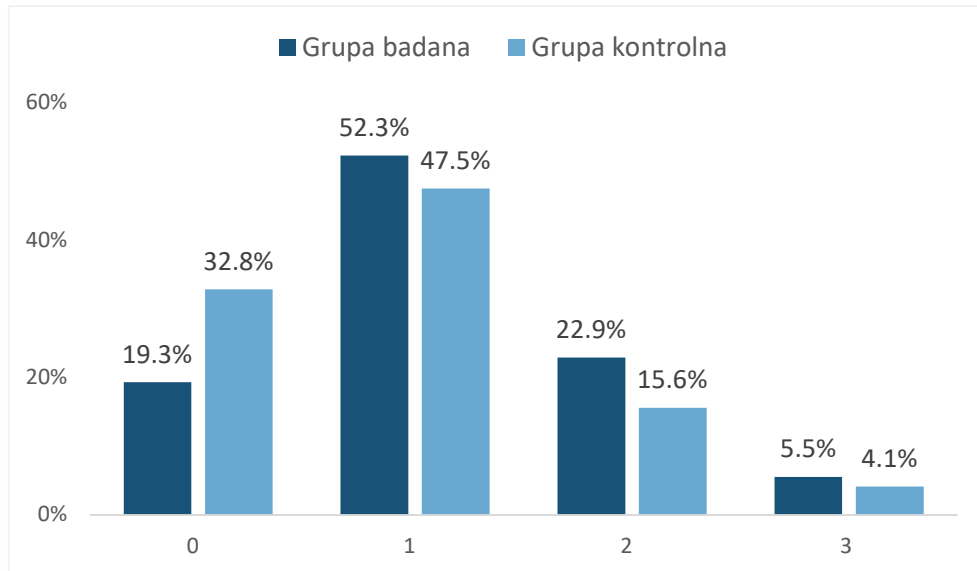
Zmienna	gr. badana M (SD) n=109	gr. kontrolna M (SD) n=122	p
wiek	34,50 (5,08)	32,72 (4,33)	0,005
BMI	24,99 (4,36)	23,37 (3,89)	0,003
rodność	1,15 (0,79)	0,91 (0,80)	0,025

M – średnia; SD – odchylenie standardowe.

Rodność wśród matek grupy badanej i kontrolnej (n = 231)

W grupie badanej było mniej kobiet, które nie rodziły wcześniej, w porównaniu z grupą kontrolną (19,3% vs 32,8%). Natomiast więcej kobiet w grupie badanej rodziło jedno

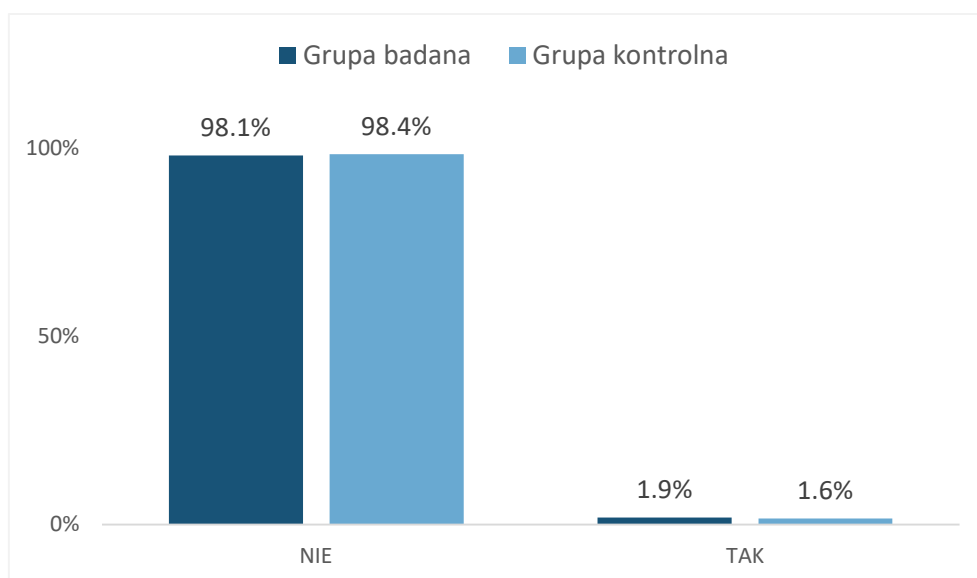
dziecko wcześniej, w porównaniu z grupą kontrolną (52,3% vs 47,5%). Dwoje dzieci urodziło 22,90% kobiet w grupie badanej i 15,60% w grupie kontrolnej. (Ryc. 1)



Rycina 1. Rodność wśród matek grupy badanej i kontrolnej (n=231).

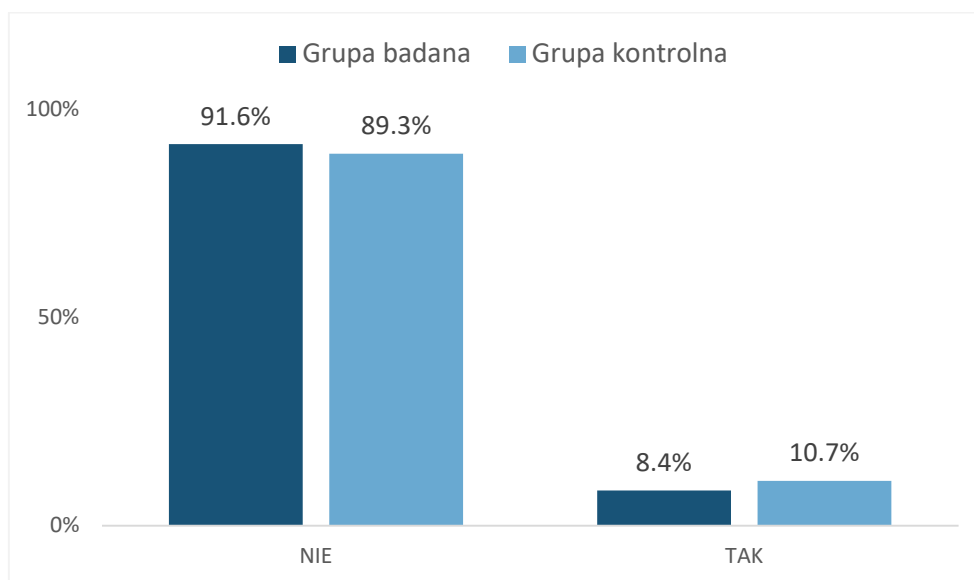
Zmienne związane ze stanem zdrowia

Nikotynizm wśród matek stanowił 1,90% w grupie badanej i 1,60% w grupie kontrolnej. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie ($p=0,990$). (Ryc. 2)



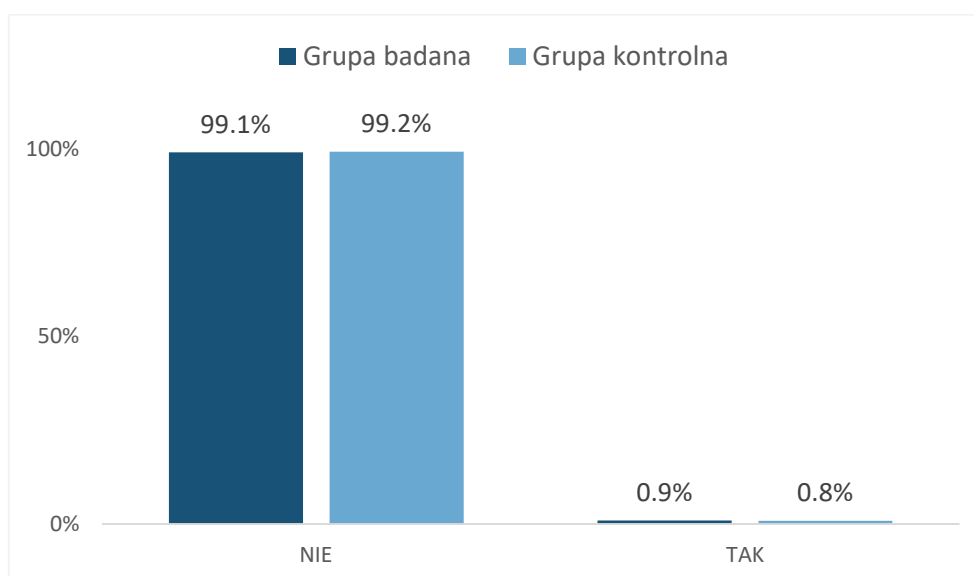
Rycina 2. Nikotynizm w obu grupach (n=231, $p=0,990$).

Niedoczynność tarczycy występowała u 8,40% pacjentek z grupy badanej i 10,70% z grupy kontrolnej. Nie stwierdzono istotnych różnic w występowaniu niedoczynności tarczycy między obiema grupami. (Ryc. 3)



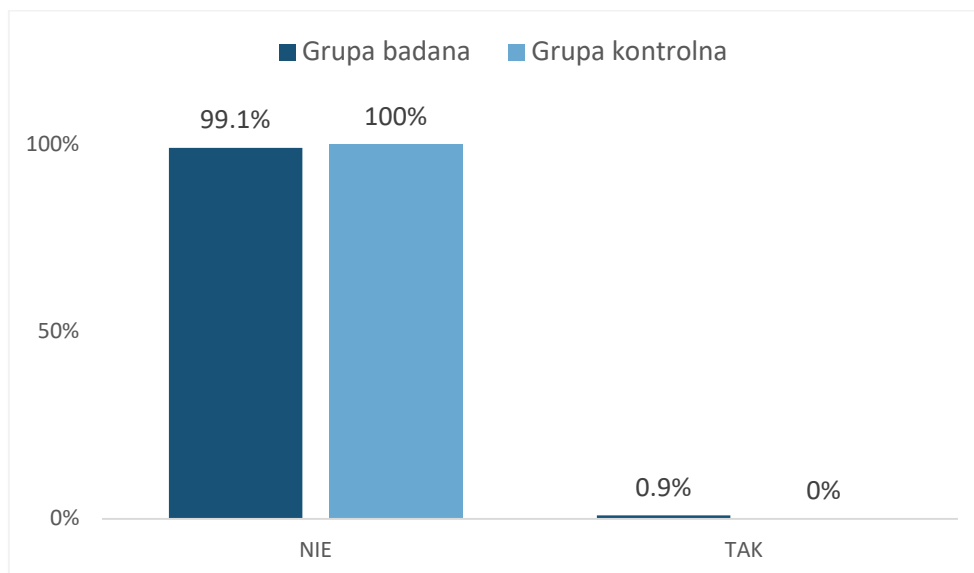
Rycina 3. Występowanie niedoczynności tarczycy w obu grupach (n=231, p=0,726).

Zespół antyfosfolipidowy występował u 0,90% kobiet z grupy badanej i 0,80% z grupy kontrolnej. Nie stwierdzono istotnych różnic statystycznych. (Ryc. 4)



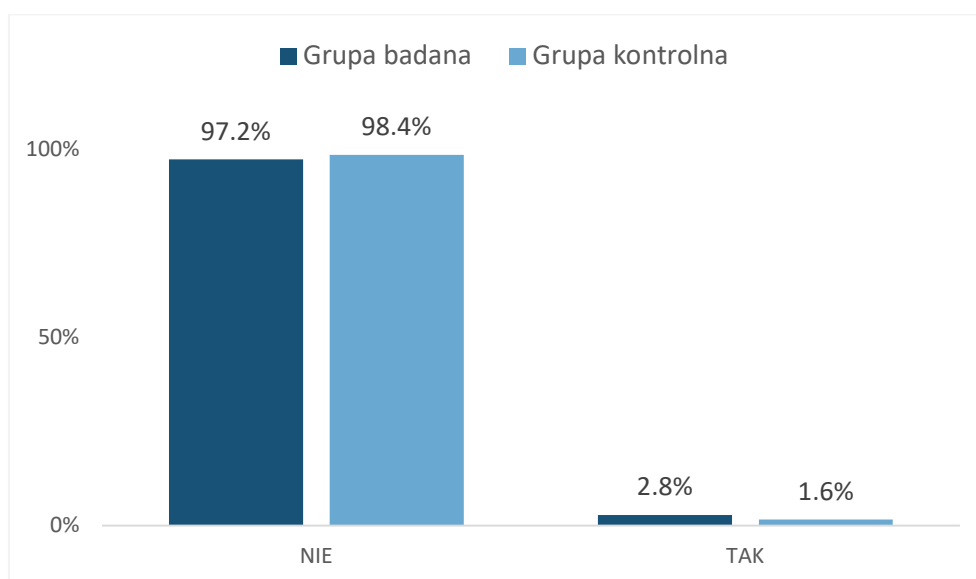
Rycina 4. Występowanie zespołu antyfosfolipidowego w obu grupach (n=231, p=0,99).

Na toczeń układowy chorowało 0,90% pacjentek z grupy badanej. W grupie kontrolnej nie odnotowano przypadków tocznia układowego. Nie stwierdzono istotnych różnic statystycznych. (Ryc. 5)



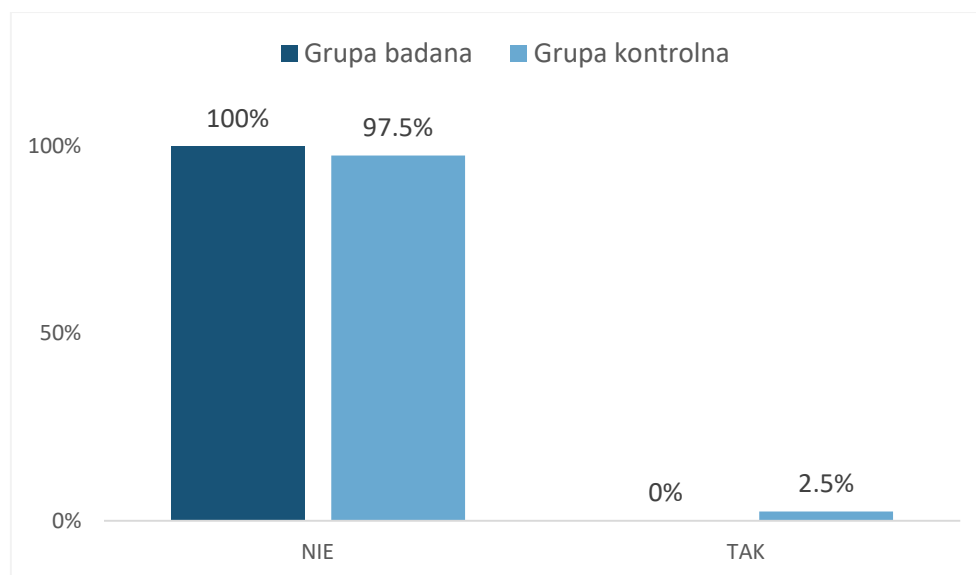
Rycina 5. Występowanie tocznia układowego w obu grupach (n=231, p=0,944).

Na chorobę Hashimoto chorowało 2,80% pacjentek z grupy badanej i 1,60% z grupy kontrolnej. Nie stwierdzono istotnych różnic statystycznych. (Ryc. 6)



Rycina 6. Występowanie choroby Hashimoto w obu grupach (n=231, p=0,874).

Zakrzepicę stwierdzono u 2,50% kobiet z grupy kontrolnej. W grupie badanej nie stwierdzono takiego schorzenia. Nie była to jednak różnica istotna statystycznie. (Ryc.7)



Rycina 7. Występowanie zakrzepicy w obu grupach (n=231, p=0,297).

6.2. WYNIKI BADANIA PIERWSZEGO TRYMESTRU

Istotne statystycznie różnice występowały między pacjentkami w średnim poziomie β -hCG oraz poziomie PAAPA. Pacjentki grupy badanej cechowały się wyższym średnim poziomem β -hCG oraz niższym poziomem PAPP-A. (Tab. 3)

Tabela 3. Analiza wartości zmiennych ilościowych w badaniach pierwszego trymestru (n= 231).

	gr. badana M (SD) n=109	gr. kontrolna M (SD) n=122	p
β -hCG (MoM)	2,12 (1,40)	1,16 (0,62)	<0,001
PAPA-A (MoM)	0,67 (0,38)	1,32 (0,64)	<0,001

M – średnia; SD – odchylenie standardowe.

W obu grupach przeprowadzono analizę ryzyka wystąpienia trisomii chromosomu 21, 18 i 13 (T21, T18, T13). Rozkład ryzyka trisomii chromosomu 21, 18 i 13 (T21, T18, T13) w obu badanych grupach zaprezentowano w tabeli 4. Istotne statystycznie różnice wykazano w przypadku trisomii chromosomów 21, 18 i 13.

Tabela 4. Porównanie ryzyka T21, T18 i T13 obu badanych grup (n=231).

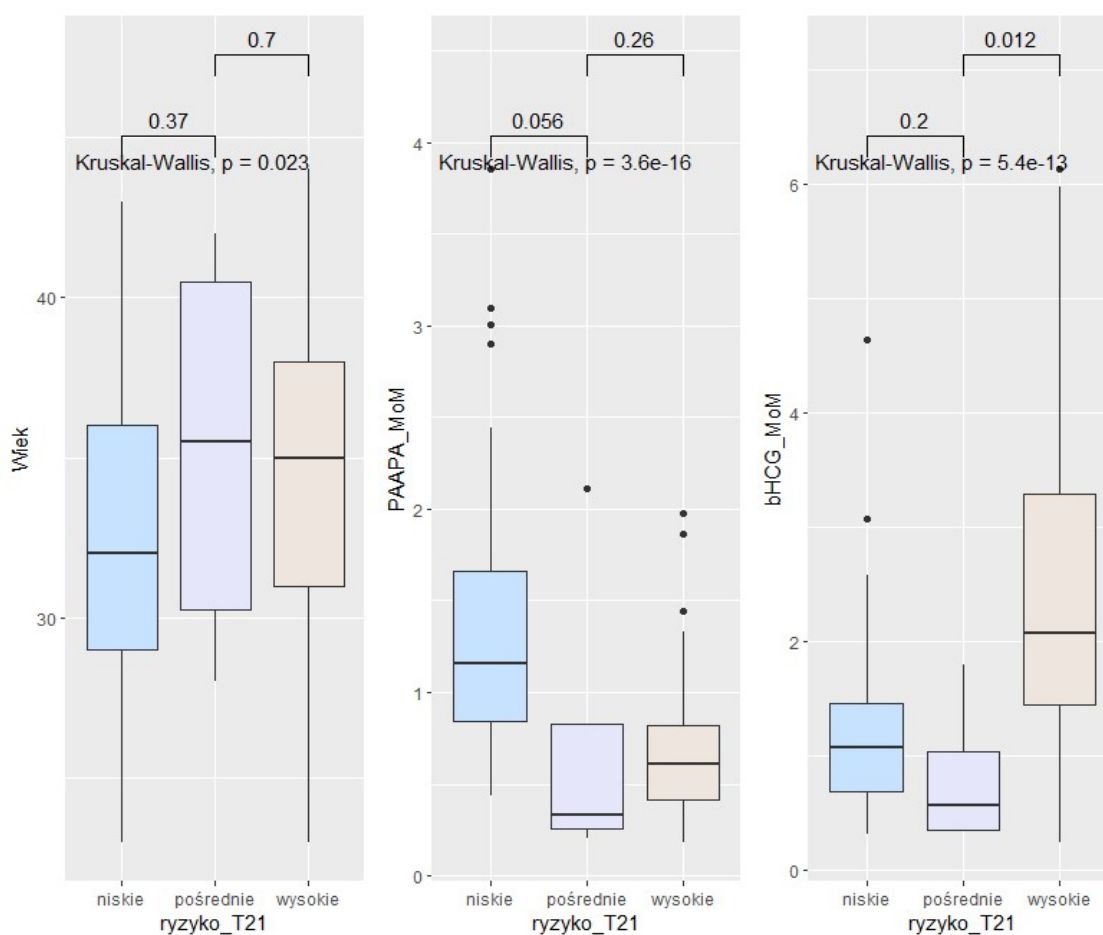
	gr. badana n (%) n=109	gr. kontrolna n (%) n=122	p
Ryzyko trisomii chromosomu 21			
niskie	2 (2,1)	122 (100,0)	<0,001
pośrednie	4 (4,2)	0 (0,0)	
wysokie	90 (93,8)	0 (0,0)	
Ryzyko trisomii chromosomu 18			
niskie	1 (3,8)	122 (100,0)	<0,001
pośrednie	9 (34,6)	0 (0,0)	
wysokie	16 (61,5)	0 (0,0)	
Ryzyko trisomii chromosomu 13			
niskie	1 (3,6)	122 (100,0)	<0,001
pośrednie	12 (42,9)	0 (0,0)	
wysokie	15 (53,6)	0 (0,0)	

Poniższa tabela przedstawia porównanie ryzyka trisomii 21 chromosomu (T21) na poziomie niskim, pośrednim i wysokim względem wieku, PAAP-A (MoM) i β -hCG (MoM). Wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy ryzykiem trisomii 21 chromosomu a poziomami wieku, PAAP-A (MoM) i β -hCG (MoM) na wszystkich badanych poziomach ($p < 0,005$). (Tab. 5 i Ryc. 8)

Tabela 5. Porównanie ryzyka T21 względem wieku, PAAP-A (MoM) i β -hCG (MoM) (n=231).

zmienna	Ryzyko niskie			Ryzyko pośrednie			Ryzyko wysokie			p
	mediana	q1	q3	mediana	q1	q3	mediana	q1	q3	
wiek	32	29	36	35,5	30,2	40,5	35	31	38	0,023
PAAP-A (MoM)	1,16	0,845	1,66	0,333	0,252	0,826	0,605	0,414	0,823	
β -hCG (MoM)	1,07	0,689	1,46	0,562	0,347	1,03	2,07	1,44	3,29	

q1 – pierwszy kwartył; q3 – trzeci kwartył.



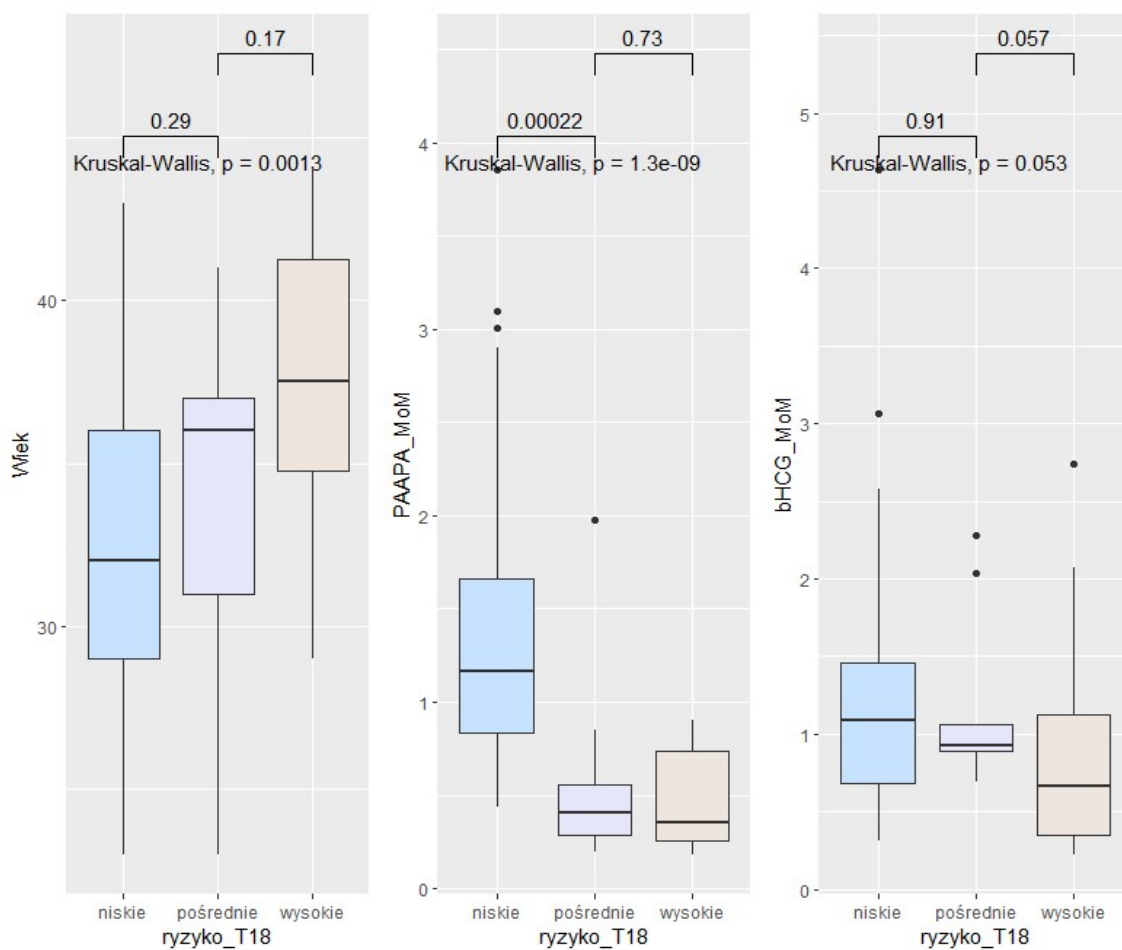
Rycina 8. Porównanie ryzyka T21 względem (a) wieku, (b) PAPP-A (MoM), (c) β -hCG (MoM) (n=231).

Poniższa tabela przedstawia porównanie ryzyka trisomii 18 chromosomu (T18) na poziomie niskim, pośrednim i wysokim względem wieku, PAPP-A (MoM) i β -hCG (MoM). Wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy ryzykiem trisomii 21 chromosomu a wiekiem, poziomem PAPP-A (MoM) i β -hCG (MoM) na wszystkich badanych poziomach (niskie, pośrednie, wysokie) ($p < 0,05$). (Tab. 6 i Ryc. 9)

Tabela 6. Porównanie ryzyka T18 względem wieku, PAPP-A (MoM) i β -hCG (MoM) (n=231).

zmienna	Ryzyko niskie			Ryzyko pośrednie			Ryzyko wysokie			p
	mediana	q1	q3	mediana	q1	q3	mediana	q1	q3	
wiek	32	29	36	36	31	37	37,5	34,8	41,2	0,001
PAPP-A (MoM)	1,16	0,836	1,66	0,405	0,284	0,556	0,355	0,252	0,735	
β -hCG (MoM)	1,09	0,683	1,46	0,926	0,892	1,07	0,661	0,346	1,13	

q1 – pierwszy kwartyl; q3 – trzeci kwartyl.



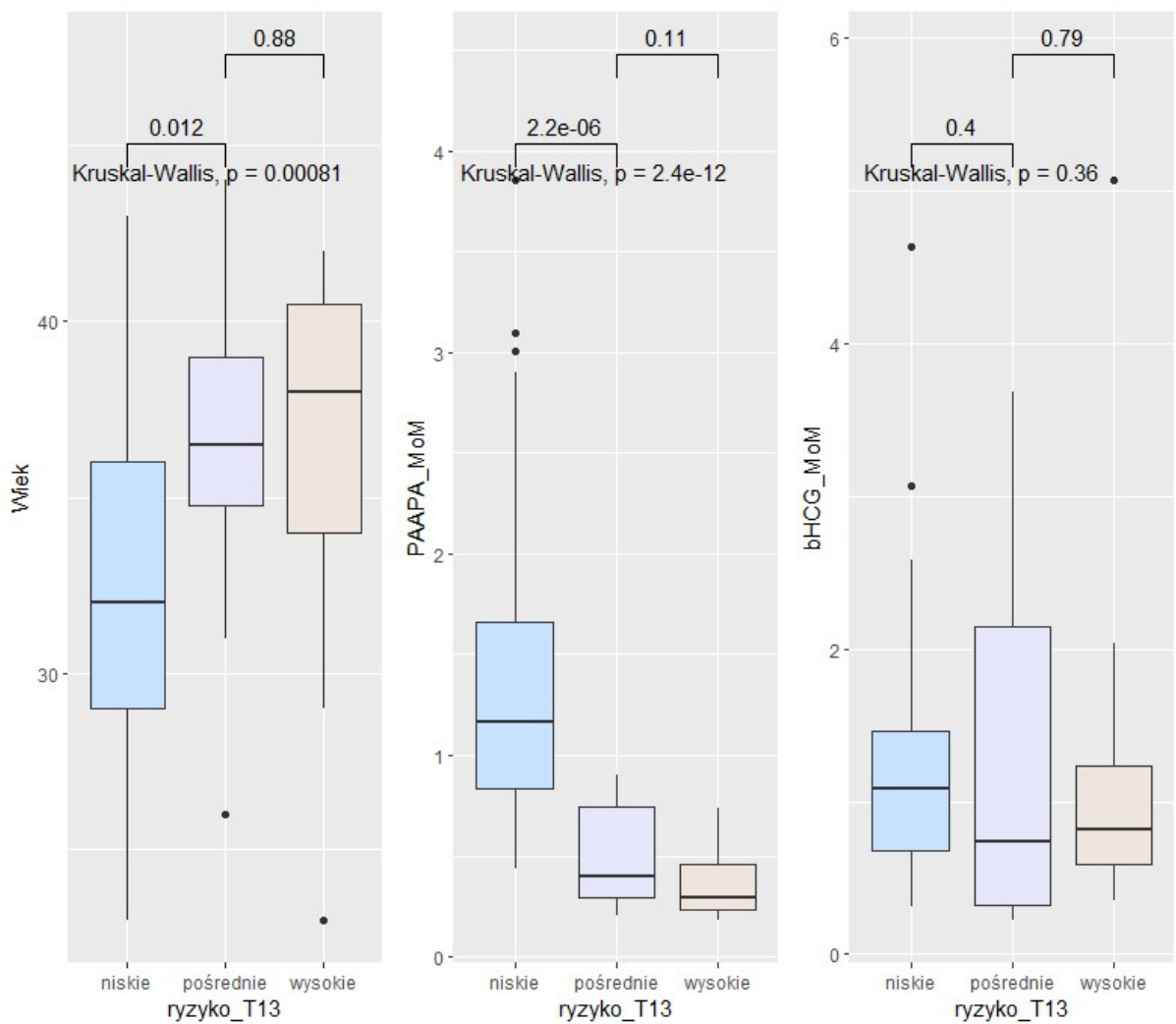
Rycina 9. Porównanie ryzyka T21 względem wieku, PAPP-A (MoM) i β -hCG (MoM) (n=231).

Poniższa tabela przedstawia porównanie ryzyka trisomii 13 chromosomu (T13) na poziomie niskim, pośrednim i wysokim względem wieku, PAPP-A (MoM) i β -hCG (MoM). Istotne statystycznie różnice istniały między ryzykiem trisomii 13 chromosomu a wiekiem, PAPP-A (MoM) i β -hCG (MoM) na wszystkich badanych poziomach (niskim, pośrednim i wysokim) ($p < 0,05$). (Tab. 7 i Ryc. 10)

Tabela 7. Porównanie ryzyka T13 względem wieku, PAPP-A (MoM) i β -hCG (MoM) (n=231).

zmienna	Ryzyko niskie			Ryzyko pośrednie			Ryzyko wysokie			p
	mediana	q1	q3	mediana	q1	q3	mediana	q1	q3	
wiek	32	29	36	36,5	34,8	39	38	34	40,5	<0,0001
PAPP-A (MoM)	1,16	0,836	1,66	0,4	0,293	0,746	0,29	0,23	0,46	
β -hCG (MoM)	1,09	0,683	1,46	0,735	0,318	2,14	0,819	0,59	1,24	

q1 – pierwszy kwartył; q3 – trzeci kwartył.

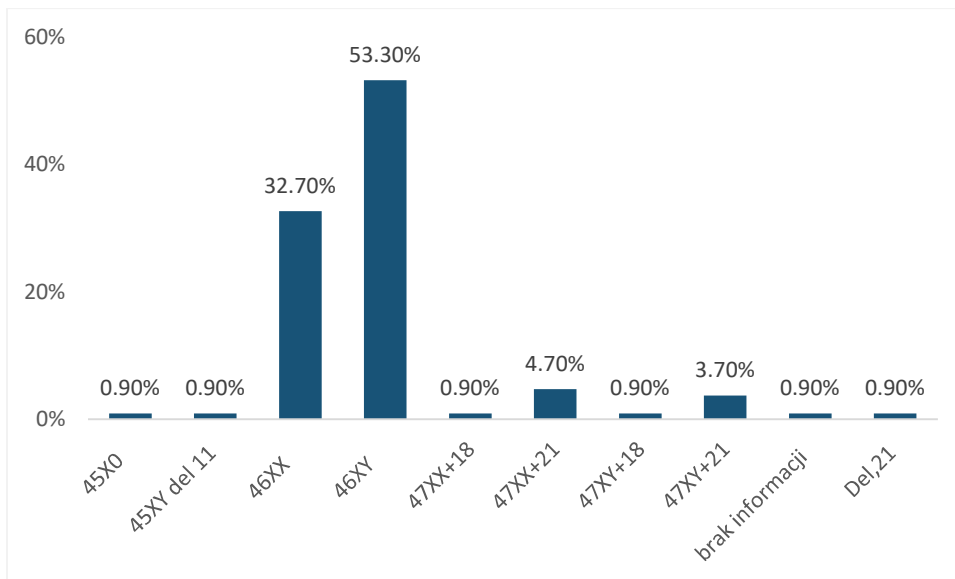


Rycina 10. Porównanie ryzyka T13 względem wieku, PAPP-A (MoM) i β -hCG (MoM) (n=231).

Poniższa tabela zawiera informacje o kariotypach zaobserwowanych wśród badanych przypadków. Wyniki dotyczą tylko grupy badanej, czyli tej, w której wykonano diagnostykę inwazyjną. Dominującym kariotypem grupy badanej był kariotyp prawidłowy, a jego udział to 53,30% dla 46XY i 32,70% dla 46XX. Płody płci żeńskiej z dodatkowym chromosomem 21 (47XX+21) stanowiły 4,70%, zaś męskiej (47XY+21) stanowili 3,70%. Osoby badane obu płci z dodatkowym chromosomem 18 (47XX+18, 47XY+18) stanowiły po 0,90%. Taki sam udział (0,90%) miały osoby z kariotypami 45X0, 45XY del 11 i del 21. (Tab. 8, Ryc.11)

Tabela 8. Analiza kariotypów w grupie badanej (n=109).

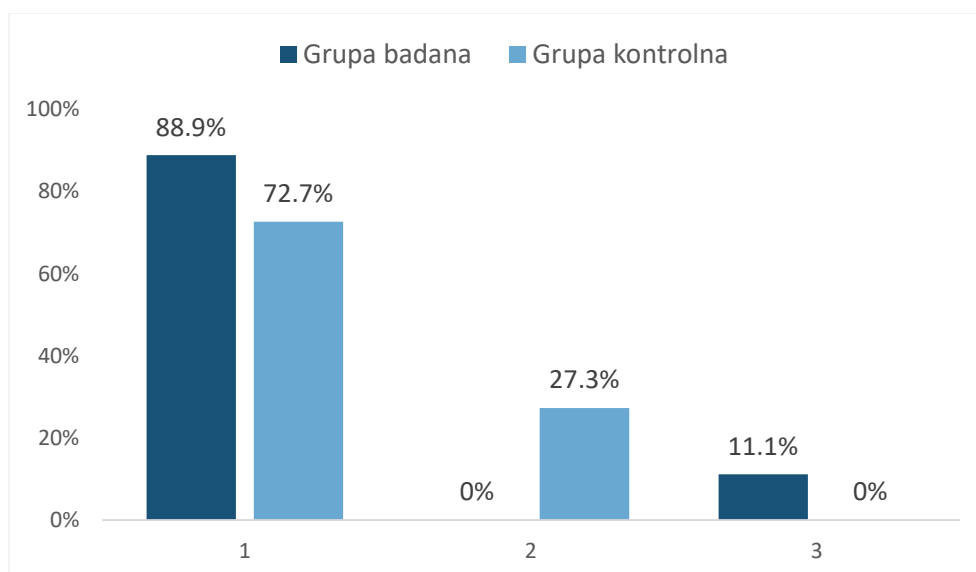
Kariotyp	n (%)
45X0	1 (0,9)
45XY del 11	1 (0,9)
46XX	35 (32,7)
46XY	57 (53,3)
47XX+18	1 (0,9)
47XX+21	5 (4,7)
47XY+18	1 (0,9)
47XY+21	4 (3,7)
brak informacji	1 (0,9)
Del,21	1 (0,9)



Rycina 11. Wyniki kariotypu grupy badanej (n=231).

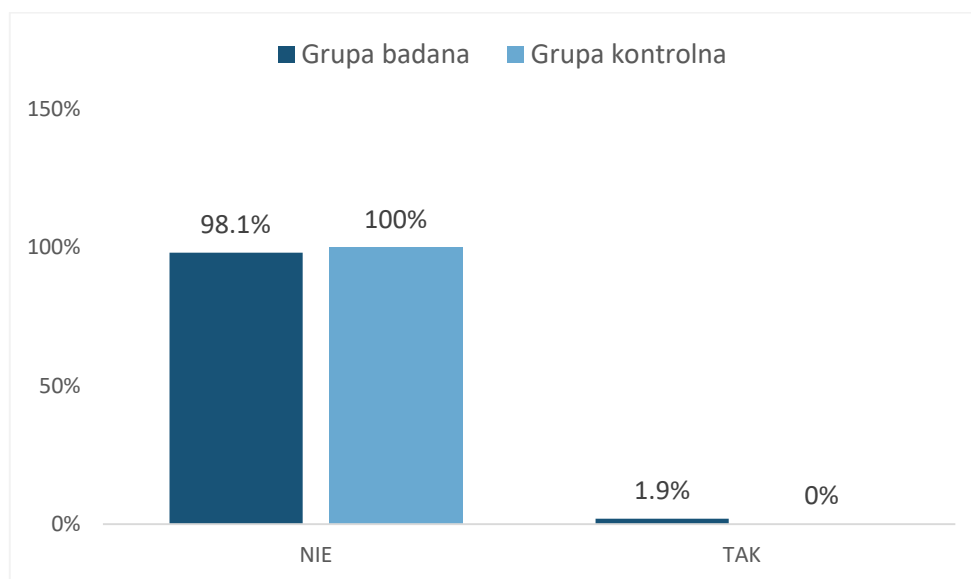
6.3. PRZEBIEG CIĄŻY I PORODU

W obu grupach oceniano liczbę hospitalizacji pacjentek w czasie całej ciąży, pobyt związany z wykonaniem amniopunkcji nie został wliczony, ze względu na to, że zaburzałby wyniki. W grupie badanej u 88,90% pacjentek liczba hospitalizacji wynosiła jeden, a pozostałe były hospitalizowane trzy razy. W grupie kontrolnej liczba hospitalizacji była podobna- jedna hospitalizacja u 72,70% badanych oraz dwie u 27,30% badanych. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w liczbie hospitalizacji pomiędzy grupą badaną i kontrolną. (Ryc. 12)



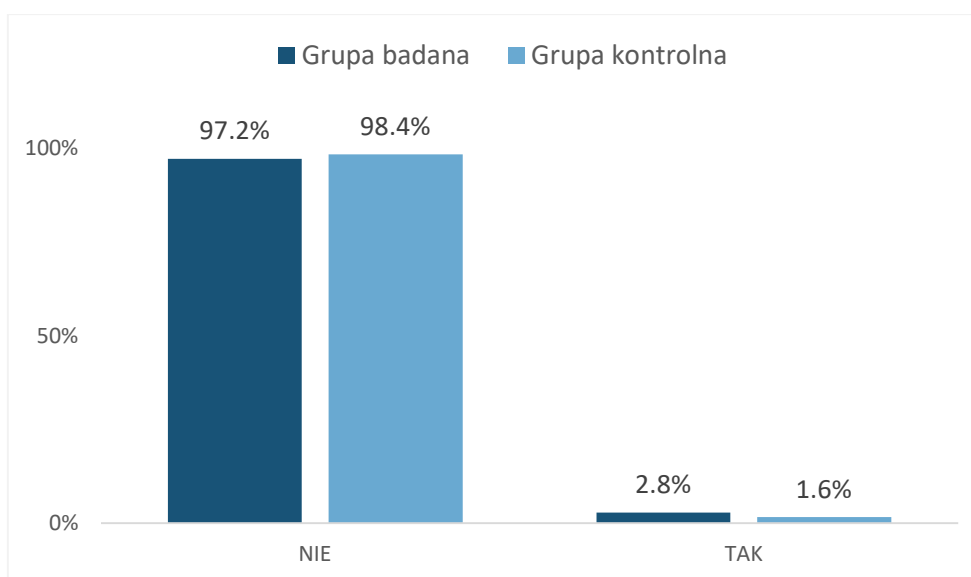
Rycina 12. Liczba hospitalizacji w obu grupach (n=218, p=0,147).

W grupie badanej 1,90% pacjentek miało zdiagnozowaną niedokrwistość w ciąży. W grupie kontrolnej nie odnotowano przypadków anemii. Nie zaobserwowano różnicy istotnej statystycznie pomiędzy grupami w tym zakresie. (Ryc. 13)



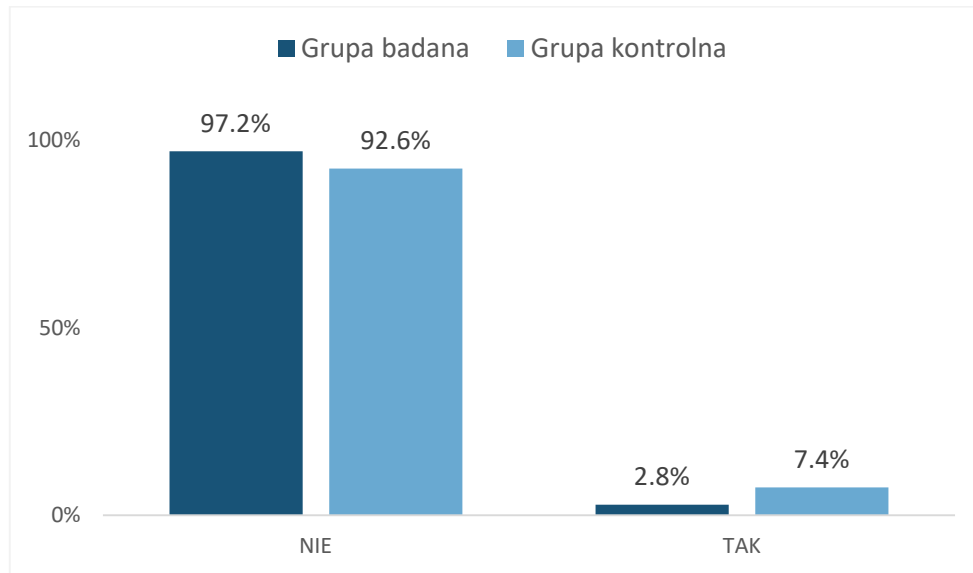
Rycina 13. Występowanie niedokrwistości u pacjentek w obu grupach (n=218, p=0,417).

Opryszczkę podczas trwania ciąży stwierdzono u 2,80% pacjentek z grupy badanej i 1,60% pacjentek z grupy kontrolnej. Nie zaobserwowano różnicy istotnej statystycznie pomiędzy grupami w tym zakresie. (Ryc. 14)



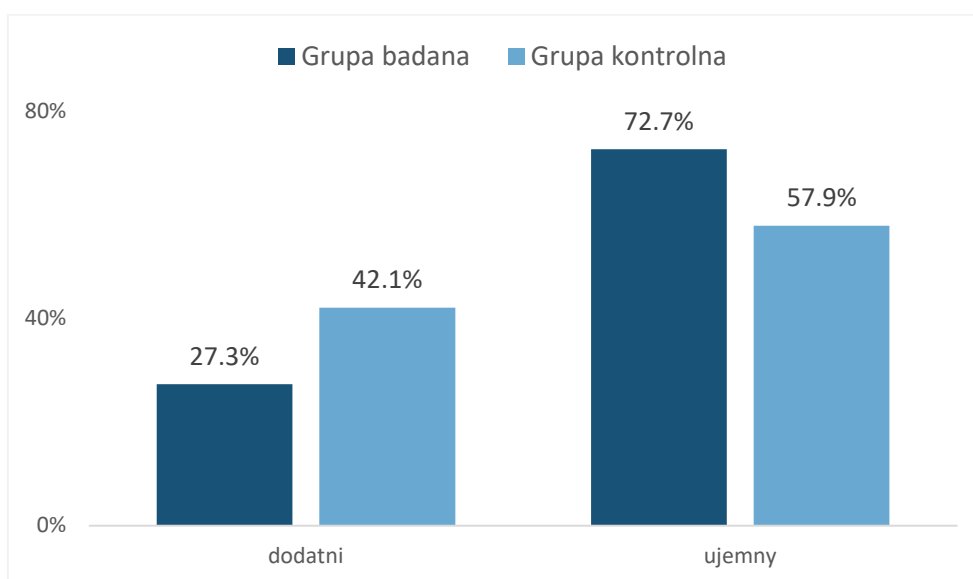
Rycina 14. Występowanie opryszczki w obu grupach (n=218, p=0,874).

Chorobę COVID-19 podczas trwania ciąży zdiagnozowano u 2,80% kobiet z grupy badanej i 7,40% z grupy kontrolnej. Nie zaobserwowano różnicy istotnej statystycznie pomiędzy grupami w tym zakresie. (Ryc. 15)



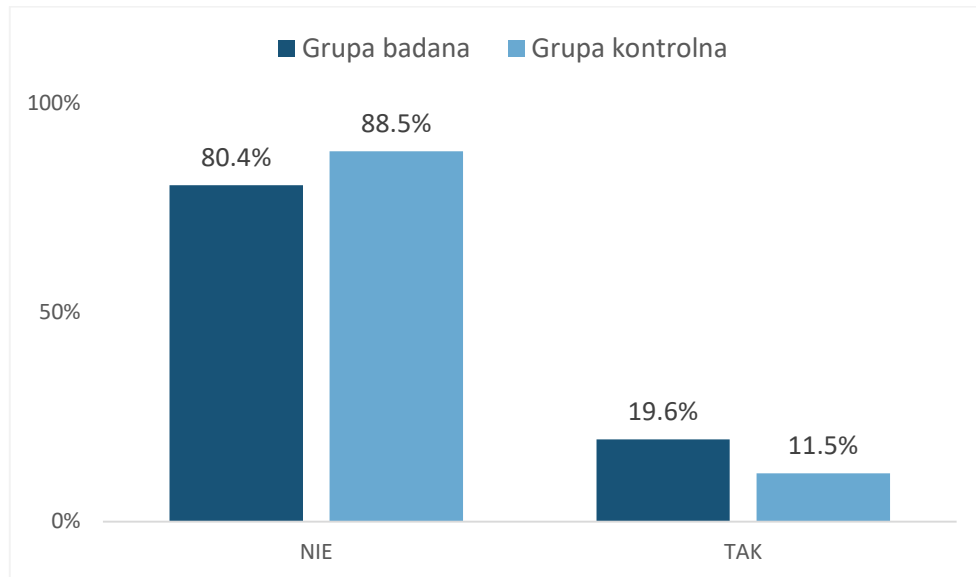
Rycina 15. Występowanie choroby COVID-19 w obu grupach (n=218, p=0,216).

Dodatni wynik na obecność paciorkowców grupy B miało 27,30% pacjentek z grupy badanej i 42,10% pacjentek z grupy kontrolnej. Nie zaobserwowano różnicy istotnej statystycznie pomiędzy grupami w tym zakresie. (Ryc. 16)



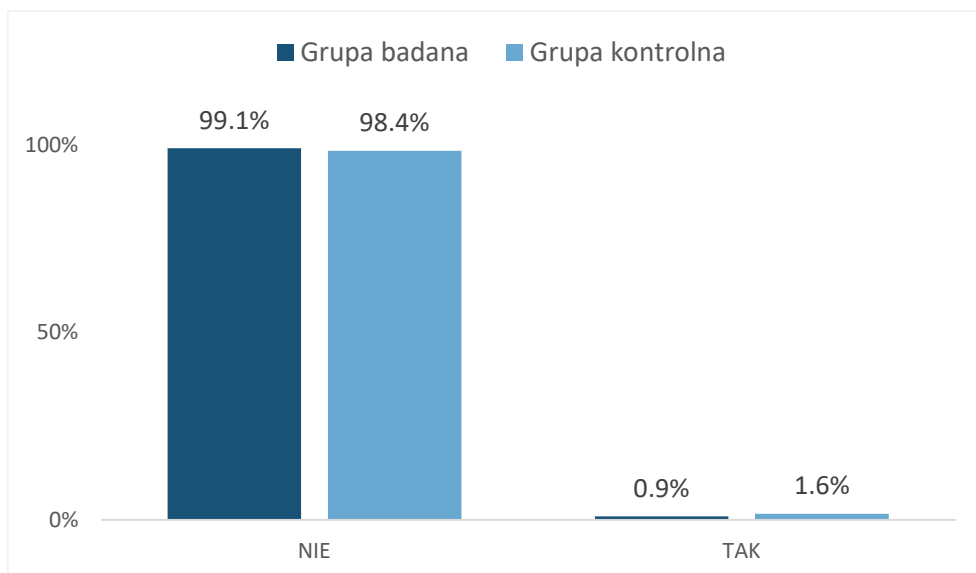
Rycina 16. Wyniki na obecność paciorkowców grupy B u pacjentów w obu grupach (n=218, p=0,107).

Na cukrzycę ciążową cierpiało 19,60% kobiet z grupy badanej i 11,50% z grupy kontrolnej. Nie zaobserwowano różnicy istotnej statystycznie pomiędzy grupami w tym zakresie. (Ryc. 17)



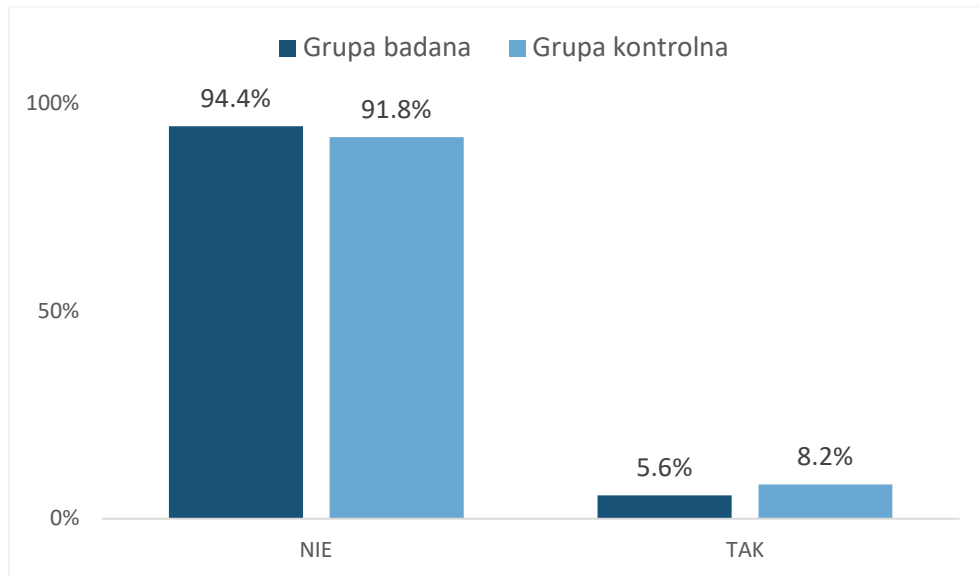
Rycina 17. Występowanie cukrzycy w obu grupach (n=218, p= 0,127).

Małopłytkowość podczas ciąży stwierdzono u 0,90% pacjentek w grupie badanej i 1,60% w grupie kontrolnej. Nie stwierdzono istotnej różnicy statystycznej. (Ryc.18)



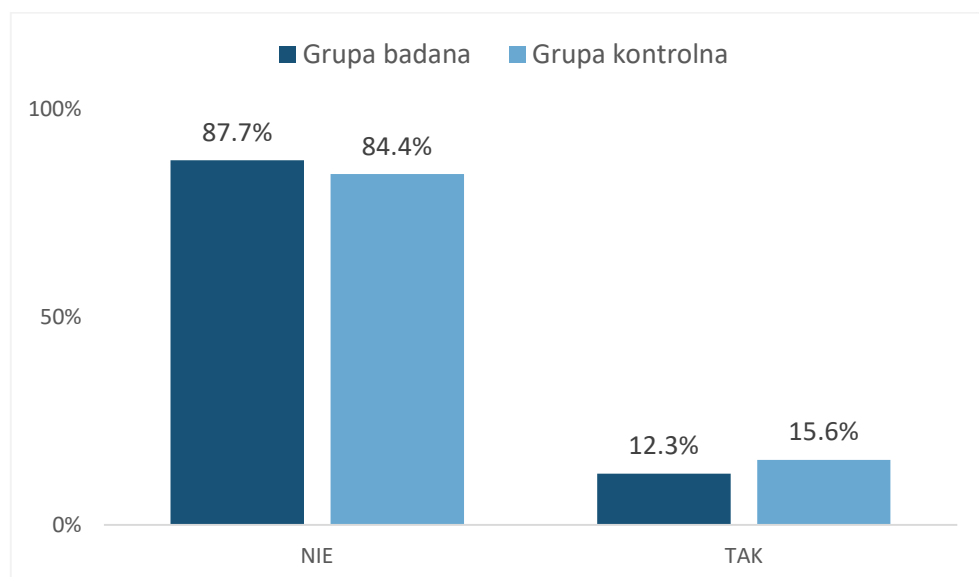
Rycina 18. Występowanie małopłytkowości w obu grupach (n=218, p=0,99).

Na nadciśnienie ciążowe cierpiało 5,60% pacjentek w grupie badanej i 8,20% w grupie kontrolnej. Nie stwierdzono istotnych różnic statystycznych. (Ryc.19)



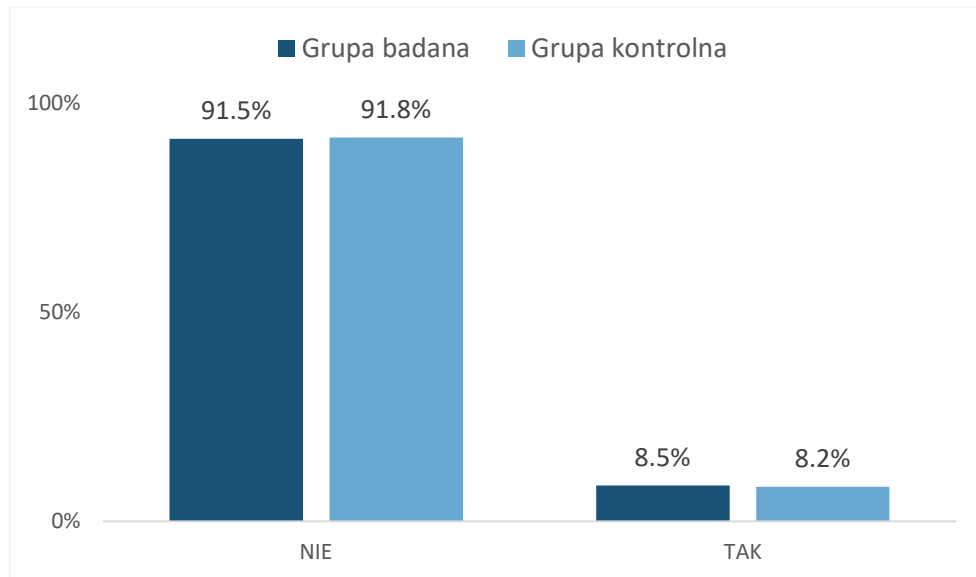
Rycina 19. Występowanie nadciśnienia w obu grupach (n=218, p=0,612).

Infekcje dróg oddechowych w czasie ciąży odnotowano u 12,30% pacjentek z grupy badanej i 15,60% z grupy kontrolnej. Nie stwierdzono istotnych różnic statystycznych. (Ryc.20)



Rycina 20. Występowanie infekcji dróg oddechowych w obu grupach (n=218, p=0,599).

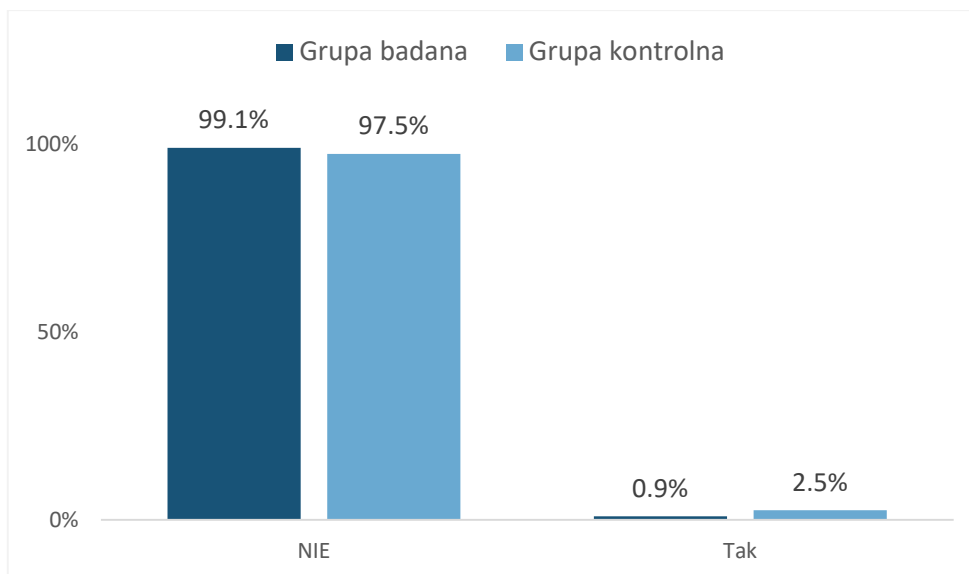
Infekcje dróg moczowych w ciąży odnotowano u 8,50% pacjentek z grupy badanej i 8,20% z grupy kontrolnej. Nie zaobserwowano różnicy istotnej statystycznie pomiędzy grupami w tym zakresie. (Ryc.21)



Rycina 21. Występowanie infekcji dróg moczowych w obu grupach (n=218, p=0,99).

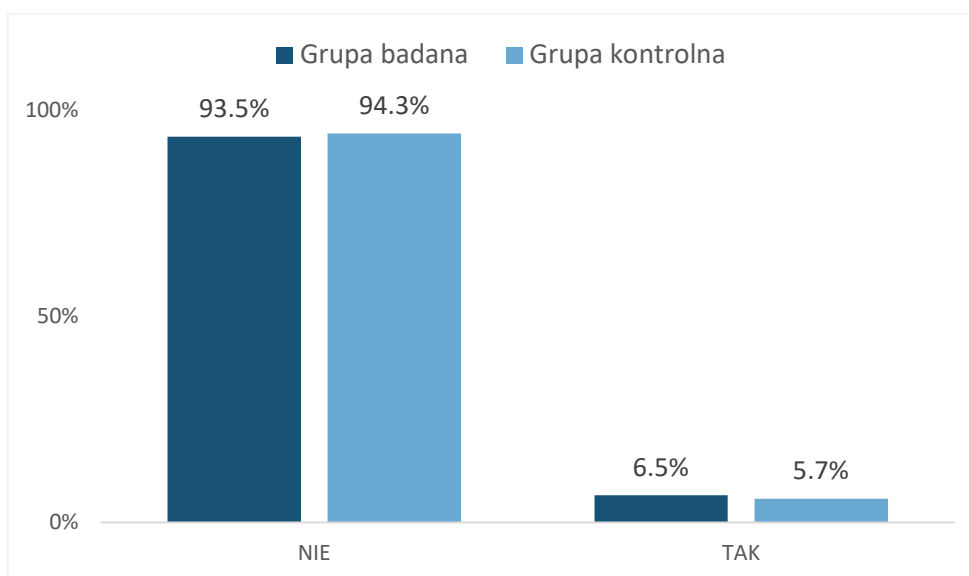
Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w występowaniu chorób towarzyszących w ciąży, które mogły się pojawić po wykonaniu zabiegu inwazyjnego – amniopunkcji.

Krwawienia z dróg rodnych w czasie ciąży odnotowano u jednej kobiety (0,90%) z grupy badanej i 2,50% z grupy kontrolnej. Krwawienie u kobiety w grupie badanej wystąpiło w 16 tygodniu ciąży, czyli zaraz po amniopunkcji. Krwawienia u pacjentek w grupie kontrolnej wystąpiły około 12-13 tyg. ciąży. U wszystkich tych pacjentek ciąża rozwijała się prawidłowo i nie wystąpiły żadne późniejsze powikłania. Nie zaobserwowano różnicy istotnej statystycznie pomiędzy grupami w tym zakresie. (Ryc.22)



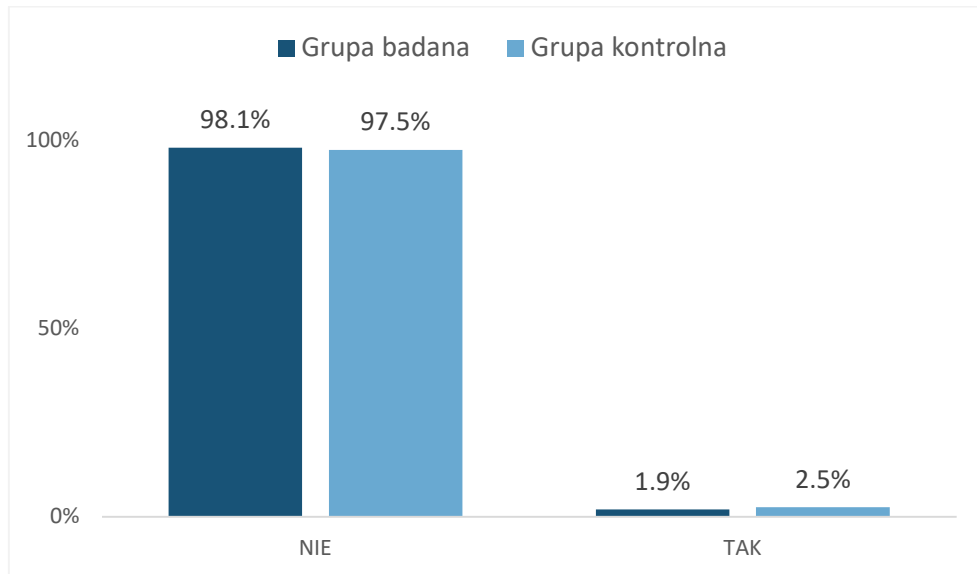
Rycina 22. Występowanie krwawień z dróg rodnych w obu grupach (n=218, p=0,152).

Położenie miednicowe płodu odnotowano u 6,50% pacjentek z grupy badanej i 5,70% z grupy kontrolnej. Różnica nie była istotna statystycznie. (Ryc.23)



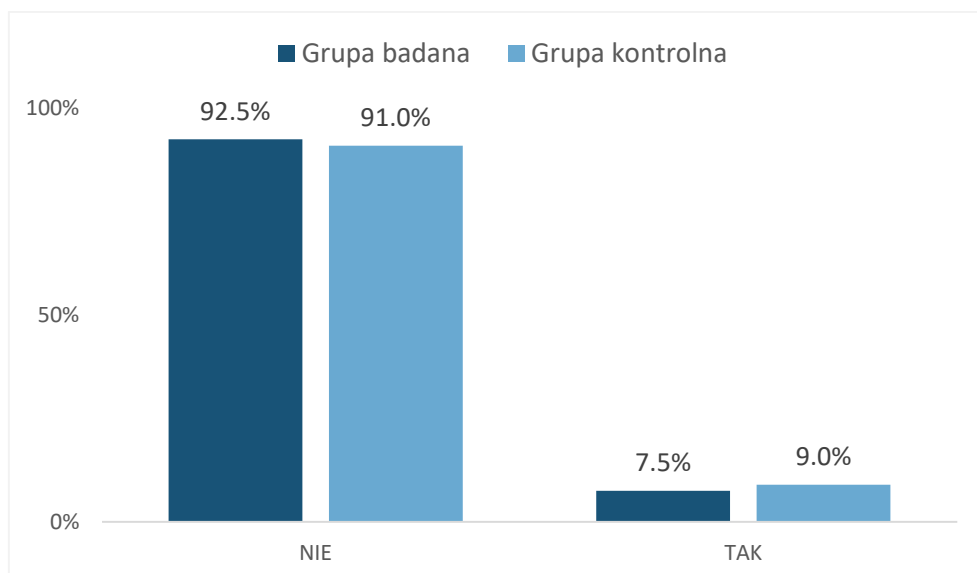
Rycina 23. Występowanie położenia miednicowego płodu w obu grupach (n=218, p=0,999).

Patologię łożyska odnotowano u 1,90% kobiet z grupy badanej i 2,50% z grupy kontrolnej. Brak różnic istotnych statystycznie. (Ryc.24)



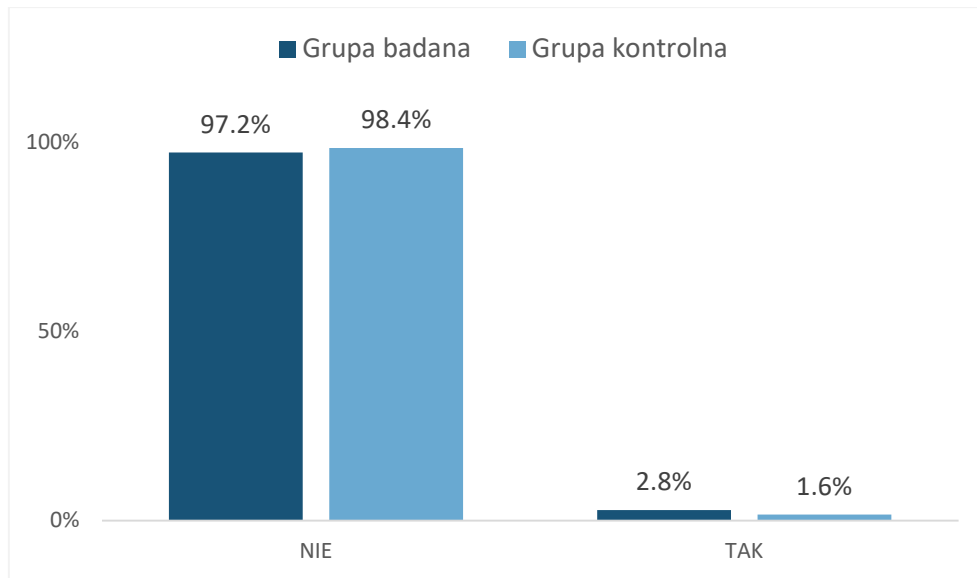
Rycina 24. Występowanie patologii łożyska w obu grupach (n=218, n=0,999).

Pełną profilaktyką antybiotykową przedporodowo nie było objętych 7,50% pacjentek z grupy badanej oraz 9,00% grupy kontrolnej. Nie zaobserwowano różnicy istotnej statystycznie pomiędzy grupami w tym zakresie. (Ryc. 25)



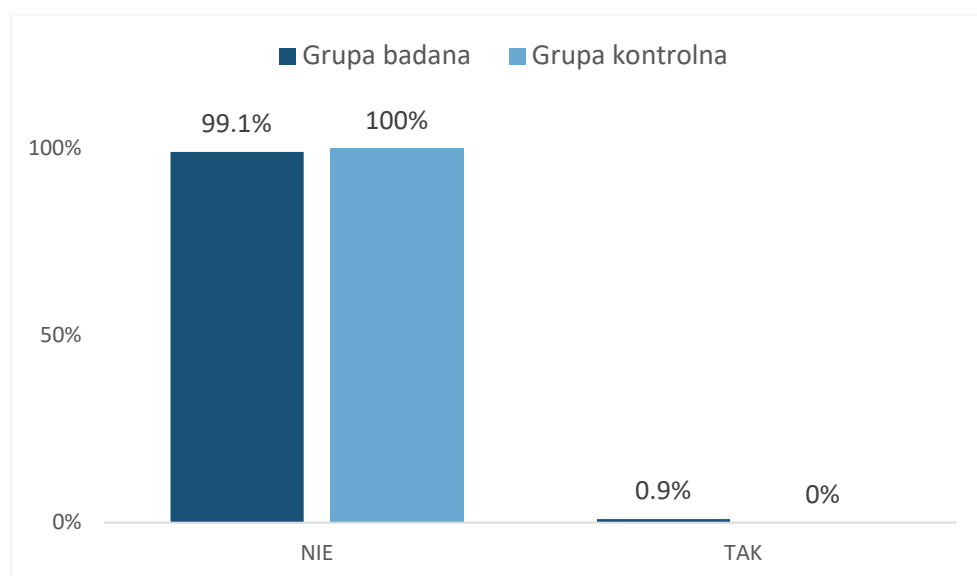
Rycina 25. Pełna profilaktyka antybiotykowa w obu grupach (n=218, p=0,873).

Pessar w czasie ciąży miało założonych 2,80% pacjentek z grupy badanej oraz 1,60% pacjentek z grupy kontrolnej. Brak różnic istotnych statystycznie. (Ryc.26)



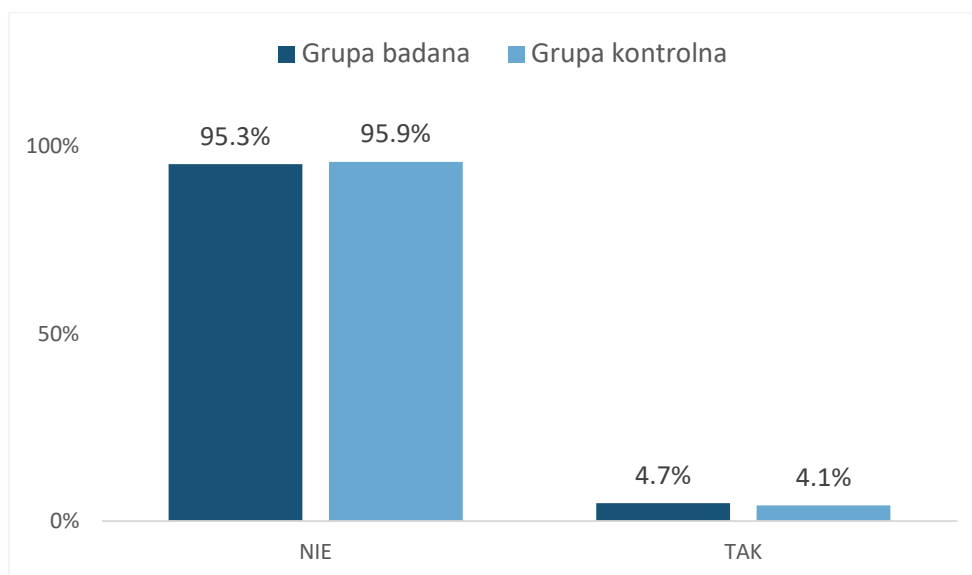
Rycina 26. Założony Pessar wśród pacjentek w obu grupach (n=218, p=0,874).

W grupie kontrolnej nie odnotowano przypadków cholestazy. W grupie badanej cholestazę stwierdzono u 0,90% pacjentek. Brak różnic istotnych statystycznie. (Ryc.27)



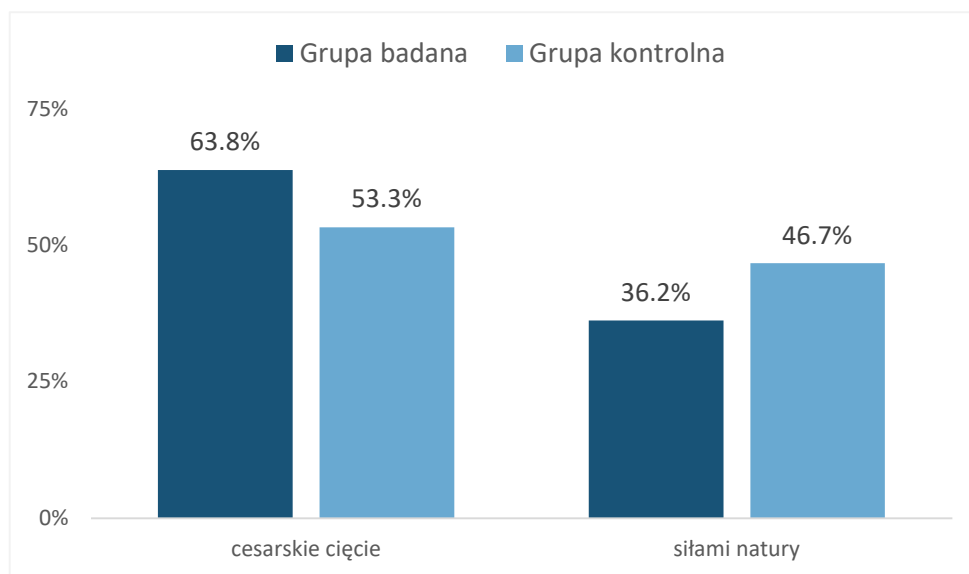
Rycina 27. Występowanie cholestazy w obu grupach (n=218, p=0,999).

Podania immunoglobulin w ciąży wymagało 4,70% pacjentek z grupy badanej i 4,10% z grupy kontrolnej. Nie zaobserwowano różnicy pomiędzy grupami w tym zakresie. (Ryc.28)



Rycina 28. Podanie immunoglobulin pacjentkom obu grup (n=218, p=0,999).

Siłami natury zostało urodzonych 36,20% pacjentów w grupie badanej i 46,70% w grupie kontrolnej. Cesarskiego cięcia wymagało 63,80% pacjentek z grupy badanej i 53,30% z grupy kontrolnej. Nie wykazano obecności istotnych statystycznie różnic dotyczących rodzaju porodu między grupą badaną i kontrolną. (Ryc.29)

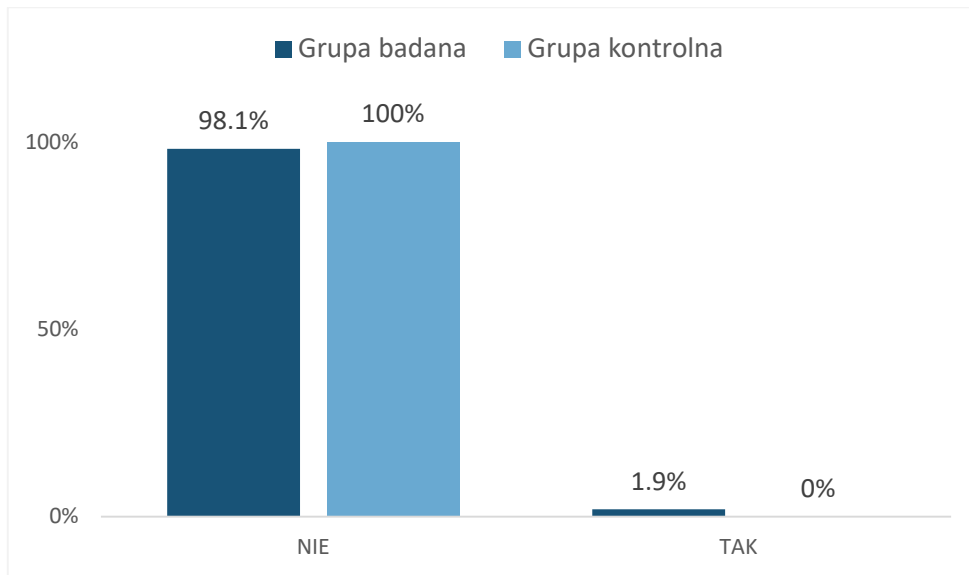


Rycina 29. Rodzaj porodu pacjentów w obu grupach (n=218, p=0,156).

6.4. GŁÓWNE PUNKTY KOŃCOWE

A) PORONIENIE

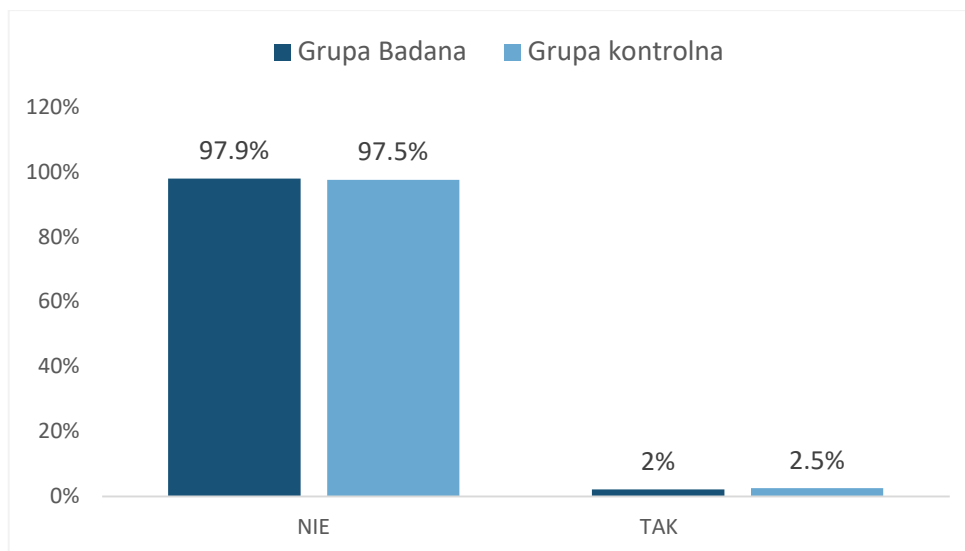
Do poronienia doszło u dwóch płodów, czyli 1,90% pacjentek z grupy badanej. Oba płody miały prawidłowy wynik badania kariotypu. Do jednego obumarcia doszło w 17 tygodniu ciąży, czyli około 14 dni po amniopunkcji. Czas obumarcia drugiego płodu nie jest znany ze względu na brak danych. W grupie kontrolnej nie odnotowano przypadków poronienia. Jednak nie była to różnica istotna statystycznie ($p=0,417$). (Ryc. 30)



Rycina 30. Udział poronień w obu grupach (n=218, p=0,417).

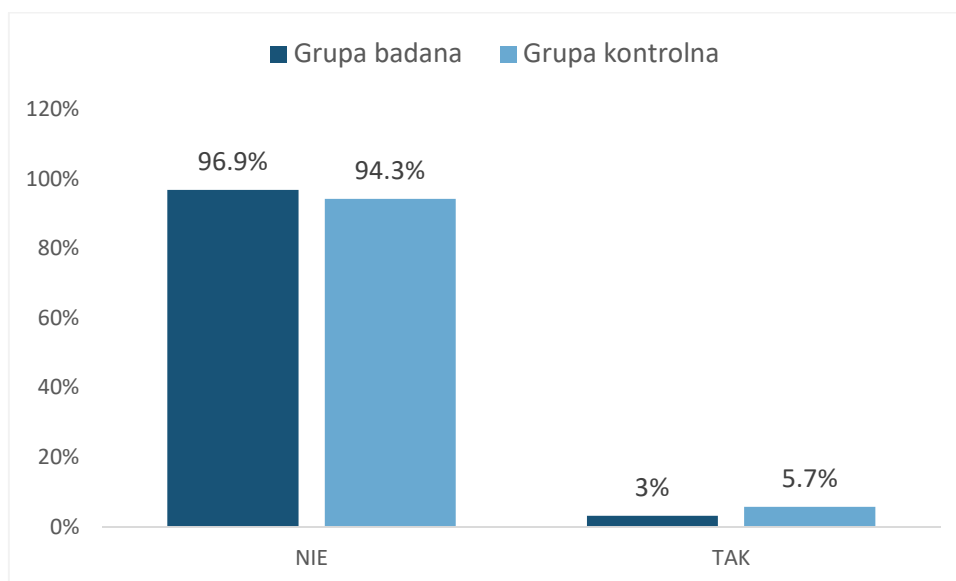
B) PRZEDWCZESNE ODPLYNIĘCIE PŁYNU OWODNIOWEGO

W dwóch przypadkach w grupie badanej (2%) i w trzech przypadkach w grupie kontrolnej (2,5%) doszło do przedwczesnego (poniżej 37 tyg. ciąży) odpłynięcia płynu owodniowego (PPROM). Jeden przypadek PPRM w grupie badanej miał miejsce około 4 tyg. po amniopunkcji, drugi w 33 tyg. ciąży. Brak różnic istotnych statystycznie ($p=0,999$). (Ryc. 31)



Rycina 31. Przedwczesne (<37 tyg. ciąży) odpłynięcie płynu owodniowego (n=218, p=0,999).

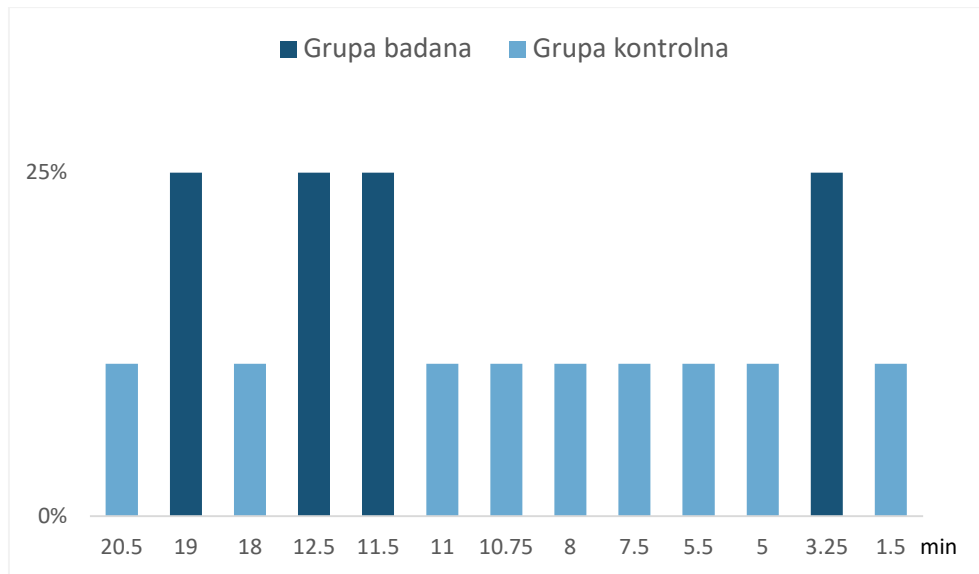
Do przerwania błon płodowych wcześniej niż godzinę przed rozpoczęciem porodu doszło u trzech pacjentek z grupy badanej (3,00%) i u siedmiu z grupy kontrolnej (5,7%). Brak różnic istotnych statystycznie (p=0,270). (Ryc. 32)



Rycina 32. Wystąpienie przerwania błon płodowych wcześniej niż godzinę przed rozpoczęciem porodu w obu grupach (n=218, p=0,270).

Czas przerwania błon płodowych w grupie badanej wynosił 3,25min (25,00%), 11,5min (25,00%), 12,5min (25,00%) oraz 19 min (25,00%) przed rozpoczęciem porodu. W grupie kontrolnej czas ten wynosił 1,5min (11,10%), 5min (11,10%), 5,5min (11,10%),

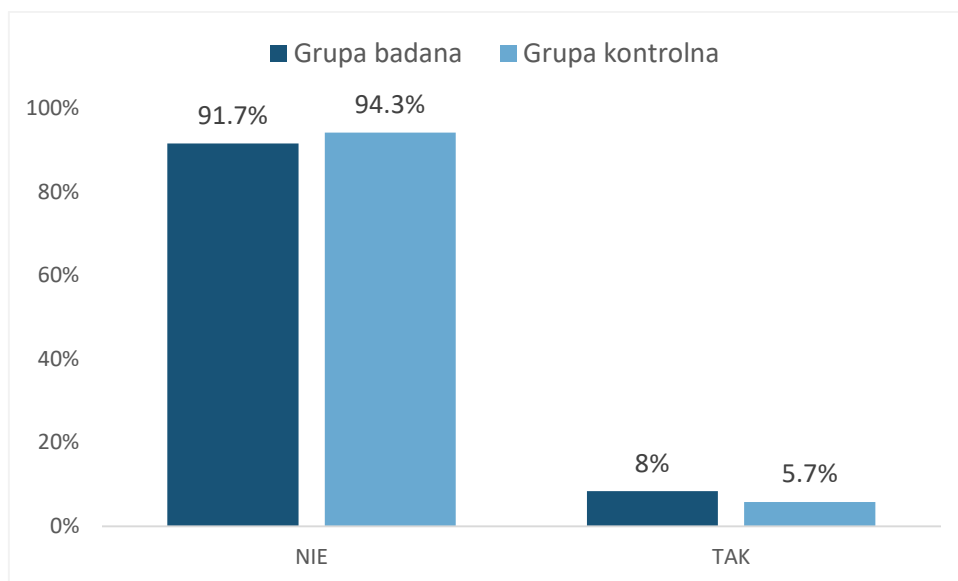
7,5min (11,10%), 8min (11,10%), 10,75min (11,10%), 11min (11,10%), 18min (11,10%), 20,5min (11,10%). (Ryc. 33)



Rycina 33. Czas wystąpienia pęknięcia błon płodowych przed rozpoczęciem porodu w obu grupach (n=218).

C) PORÓD PRZEDWCZESNY

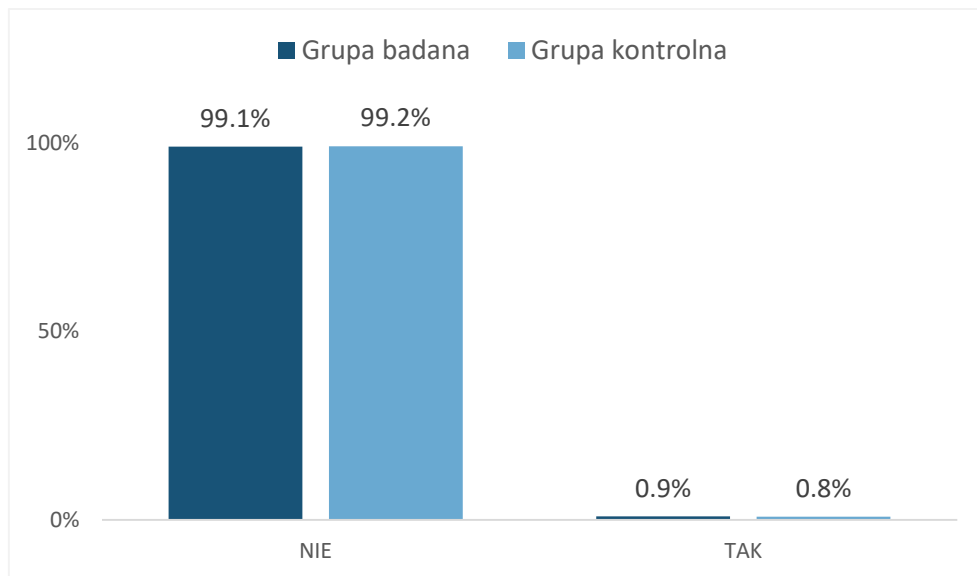
Poród przedwczesny (<37 tygodnia ciąży) wystąpił u 8.33% kobiet w grupie badanej i 5,74% w grupie kontrolnej. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie (p=0,615). (Ryc. 34)



Rycina 34. Występowanie porodu przedwczesnego w obu grupach (n=218, p=0,615).

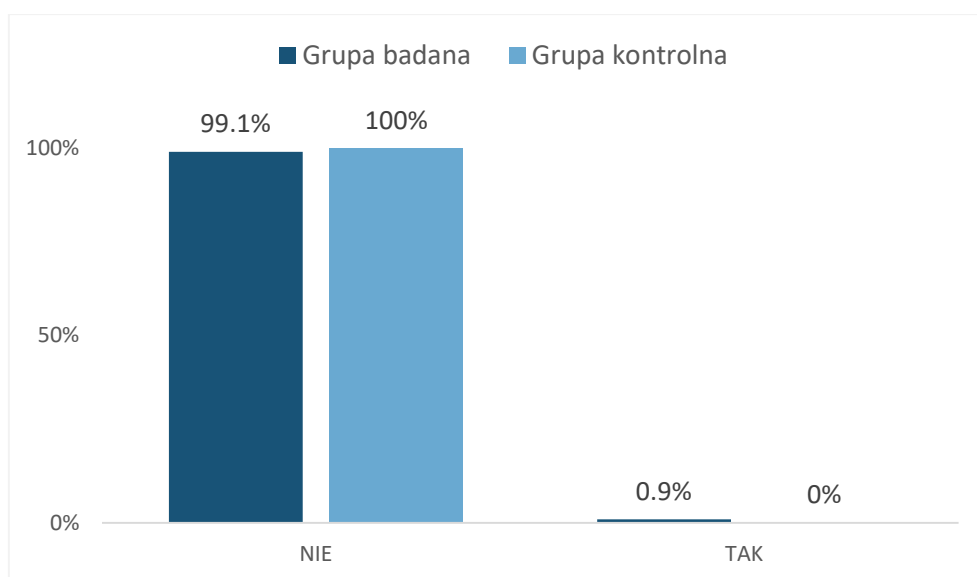
D) WIELOWODZIE I BEZWODZIE

W obu grupach u niecałego 1% (0,90% grupy badanej oraz 0,80% grupy kontrolnej) pacjentek stwierdzono wielowodzie. Brak różnic istotnych statystycznie ($p=0,999$). (Ryc. 35)



Rycina 35. Występowanie wielowodzia u pacjentek w obu grupach (n=218, p=0,999).

Bezwodzie stwierdzono u 0,90% pacjentek z grupy badanej. W grupie kontrolnej nie odnotowano przypadków bezwodzia. Brak różnic istotnych statystycznie ($p=0,999$). (Ryc.36)



Rycina 36. Występowanie bezwodzia w obu grupach (n=218, p=0,999).

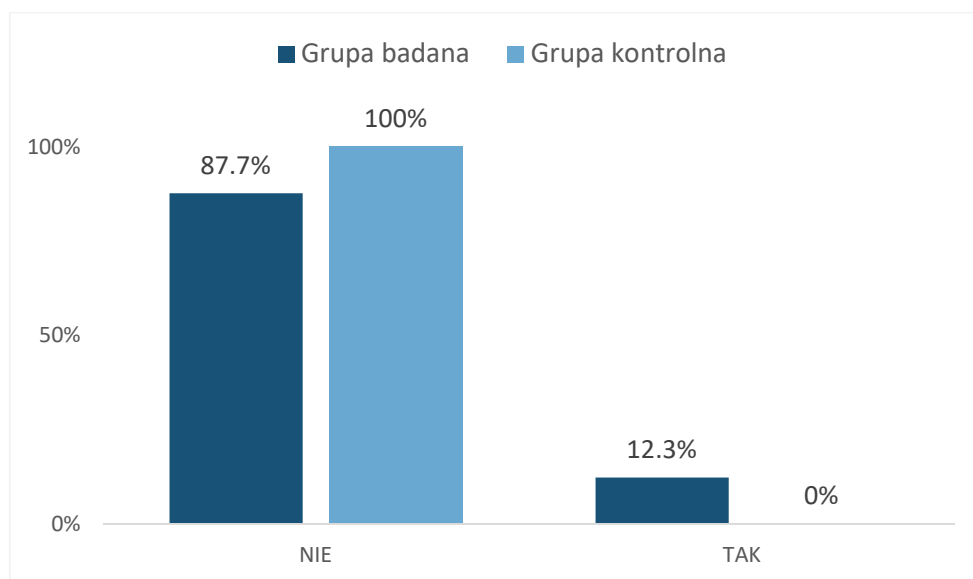
W końcowej fazie analizy zgrupowano wszystkie wystąpienia najważniejszych powikłań (poronienie i PPRM) w obu grupach. Zaobserwowano, że powikłania wystąpiły w 4 przypadkach z grupy badanej (4,17%; CI 1,153%-10,33%) oraz w 3 przypadkach grupy kontrolnej (2,46%; CI 0,51%-7,02%). Różnica ta nie była istotna ($p=0,477$). Relatywne ryzyko (RR) powikłań po amniopunkcji w grupie badanej wynosiło 1,69 (CI 0,38-7,24). (Tab. 9)

Tabela 9. Analiza zbiorcza występowania powikłań w grupie badanej i kontrolnej.

wystąpienie powikłania	n	%	95% CI		p
gr. badana	4	4,17%	1,15%	10,33%	0,477
gr. kontrolna	3	2,46%	0,51%	7,02%	

CI – przedział ufności.

Na terminację ciąży zdecydowało się 12,30% pacjentek z grupy badanej. W grupie kontrolnej nie odnotowano przypadków terminacji ciąży. Zależność ta była statystycznie istotna ($p=0,001$). (Ryc.37)



Rycina 37. Terminacja ciąży w obu grupach (n=231, $p=0,001$).

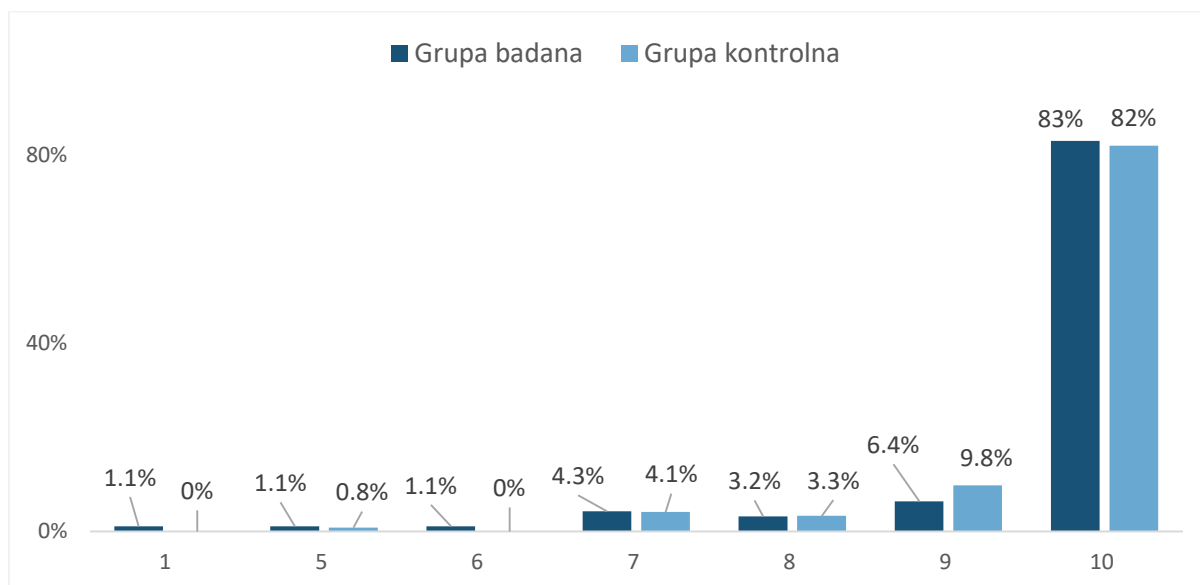
6.5. STAN URODZENIOWY NOWORODKÓW

Noworodki urodzone w obu grupach nie różniły się istotnie pod względem wieku ciążowego oraz masy urodzeniowej. (Tab.10)

Tabela 10. Analiza wartości zmiennych ilościowych dotyczących porodu (n= 218).

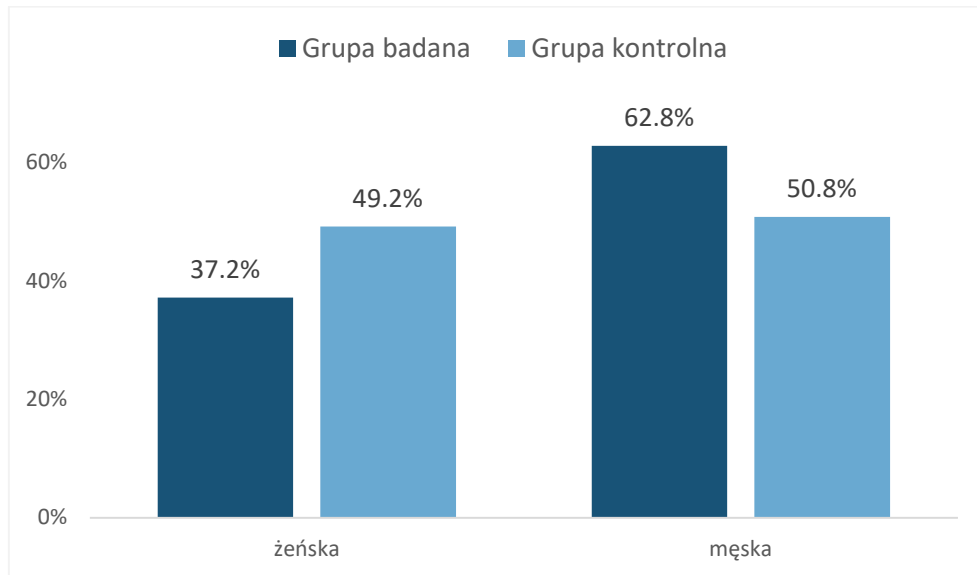
	gr. badana M (SD) n=109	gr. kontrolna M (SD) n=122	p
Wiek ciążowy (w tygodniach)	38,33 (2,01)	38,58 (1,74)	0,319
Masa noworodka	3308,97 (571,73)	3370,98 (502,27)	0,398

Optymalny stan określony jako 10 punktów w skali Apgar uzyskało 83% noworodków w grupie badanej i 82% w grupie kontrolnej. Jeden punkt mniej uzyskało 6,40% pacjentów w grupie badanej i 9,80% w grupie kontrolnej. 8 i 7 punktów w skali Apgar uzyskało odpowiednio około 3% i 4% w obu grupach. 5 punktów uzyskało 1,10% w grupie badanej i 0,80% w grupie kontrolnej. Po 1,10% stanowili pacjenci, których oceniono na i 6 i 1 punktów w grupie badanej (Ryc.38).



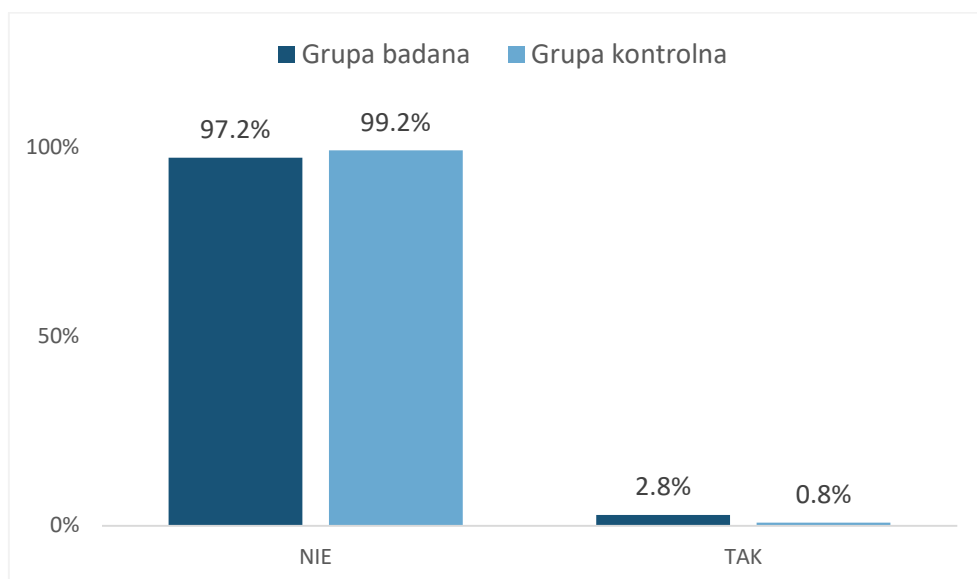
Rycina 38. Liczba punktów w skali Apgar pacjentów obu grup (n=218, p=0,757).

W grupie badanej płeć męska stanowiła 62,80%, zaś płeć żeńska 37,20%. W grupie kontrolnej płeć męska stanowiła 50,80%, zaś żeńska 49,20%. Nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie. (Ryc.39)



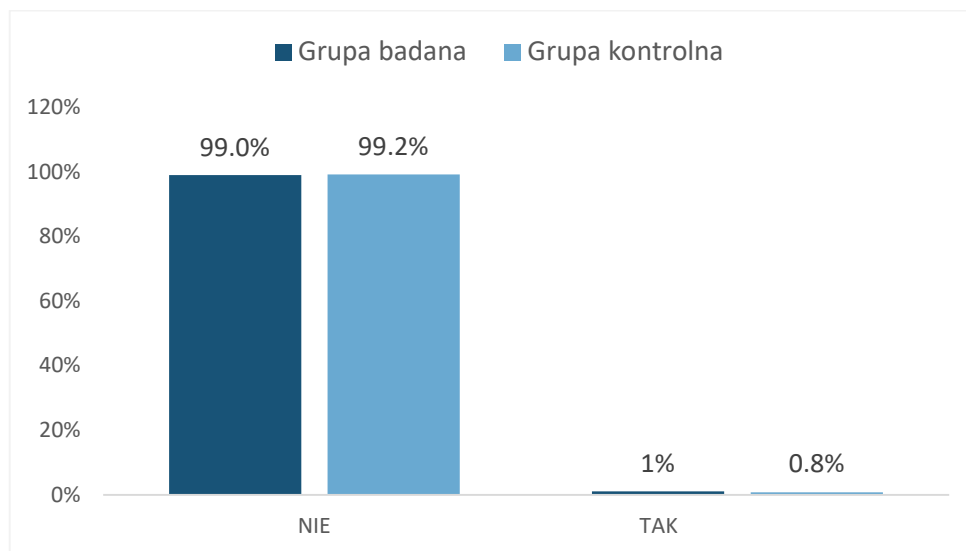
Rycina 39. Rozkład płci grupy badanej i kontrolnej (n=218, p=0,106).

U 2,80% noworodków grupy badanej oraz 0,80% noworodków grupy kontrolnej stwierdzono hipotrofię. (Ryc. 40)



Rycina 40. Hipotrofia wśród noworodków obu grup (n=218, p=0,517).

Do zgonu noworodków doszło u 1,04% w grupie badanej (jeden noworodek w 23 tyg. ciąży) i 0,82 % w grupie kontrolnej (jeden noworodek w 25 tyg. ciąży). Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie ($p=0,029$). (Ryc. 41)



Rycina 41. Udział zgonów w obu grupach (n=218, $p=0,029$).

7. DYSKUSJA

Amniopunkcja jest inwazyjną procedurą badania płodu, która polega na aspiracji płynu owodniowego z jamy owodni. Ta prenatalna technika diagnostyczna jest przydatna w wykrywaniu różnych nieprawidłowości chromosomalnych, wad cewy nerwowej oraz innych zaburzeń genetycznych. [85] Procedura ta jest zwykle wykonywana pomiędzy 15. a 20. tygodniem ciąży, a jej wcześniejsze wykonywanie może prowadzić do nieuzyskania hodowli komórek, wyższego ryzyka wystąpienia komplikacji u płodu. [86] W kilku badaniach wykazano bezpieczeństwo i dokładność amniopunkcji w diagnostyce prenatalnej. [87–90] Jednakże po wczesniej amniopunkcji odnotowywano wyższy odsetek spontanicznych poronień (1-3%) i utraty ciąży (6-7%). [91–93] Stosowanie amniopunkcji jest zalecane u pacjentek, u których istnieją bezwzględne wskazania, ponieważ odnotowano wskaźniki utraty ciąży na poziomie od 0,1 do 1,18%. [62,94,95] Podwyższenie wskaźnika utraty płodu i powikłań po amniopunkcji wiąże się z kilkoma czynnikami, takimi jak krwawienie z pochwy podczas zabiegu, podwyższony wiek matki oraz występowanie mięśniaków macicy. [96–98]

Badanie własne obejmowało dwie grupy, mianowicie grupę badaną (B) i grupę kontrolną (K). Liczba uczestników w grupie badanej wynosiła $n=109$, a w grupie kontrolnej $n=122$. W badaniu analizowano zmienne osobnicze (wiek, masa ciała, rodność), zmienne związane ze stanem zdrowia (obecność chorób, zaburzeń mających wpływ na ciążę), zmienne związane z przebiegiem ciąży, porodem oraz stanem noworodka.

Przegląd autorstwa Jummaat i wsp. doniósł o związku między amniopunkcją a jej powikłaniami maczyno-płodowymi. W tym badaniu czynnikami brany pod uwagę były: wiek matki, wskazania do amniopunkcji, wiek ciążowy podczas amniopunkcji, wyniki kariotypu oraz powikłania w trakcie/po zabiegu. Wyniki tego badania wskazały na bezpieczeństwo procedury amniopunkcji u 86% pacjentek. [99]

Wiek, wskaźnik BMI i średnia płodność w grupie badanej okazały się być nieco wyższe niż w grupie kontrolnej. Podaje się, że kobiety otyłe są w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia anomalii płodu. [100–102]. Średni wskaźnik BMI w grupie badawczej wynosił $24,99 \pm 4,36$. Według Harpera i wsp. BMI $\neq < 30,0$ nie wiąże się z istotnym wzrostem utraty płodu po amniopunkcji w porównaniu z kobietami nieotyłymi. [103].

Uzyskane wyniki wskazują, że przekroczenie 30 roku życia miało silny wpływ na wykorzystanie przez kobiety wyników do podjęcia decyzji o wykonaniu amniopunkcji. W skali globalnej kobiety zgłaszają, że wiek jest najistotniejszym czynnikiem wpływającym na ich decyzję o poddaniu się amniopunkcji, chociaż większość z nich nie знаła dokładnego ryzyka związanego z ich wiekiem. Wyniki niektórych badań sugerują, że młode kobiety podawały ryzyko uszkodzenia płodu związane z amniopunkcją jako najbardziej krytyczny powód unikania procedury. [104]

W krajach zachodnich świadoma zgoda i wybór dokonany przez kobiety jest uważany za podstawowy parametr przy wykonywaniu przesiewowych badań prenatalnych i diagnostyki, które są przedstawiane jako nowe możliwości dla kobiet [105], O'Connor i O'Brien-Pallas przedstawili definicję świadomego wyboru, która mówi, że świadomy wybór jest oparty na odpowiedniej wiedzy, zgodny z wartościami decydenta. [106] W jednym z badań odnotowano znaczny brak wiedzy wśród uczestników, co budzi wątpliwości czy decyzja o poddaniu się amniopunkcji jest rzeczywiście świadoma. [104]

W badaniu własnym za istotną zmienną uznano również występowanie niedoczynności tarczycy w badanych grupach. Odsetek występowania niedoczynności tarczycy była wyższy w grupie kontrolnej (10,70%), w porównaniu z grupą badaną (8,40%). Niedoczynność tarczycy u matki jest jednym z głównych powikłań ciąży, powodującym wysoką zachorowalność i śmiertelność zarówno płodu, jak i matki. Niedoczynność tarczycy może mieć charakter subkliniczny lub jawny, w zależności od stężenia krążących hormonów tarczycy i przysadki w surowicy kobiet ciężarnych. Jawna niedoczynność tarczycy charakteryzuje się obniżonym stężeniem wolnej trójjodotyroniny (T3) i tyroksyny (T4) w surowicy oraz podwyższonym stężeniem hormonu stymulującego tarczycę (TSH). Subkliniczna niedoczynność tarczycy (SH) zwykle pozostaje bezobjawowa i uważana jest za łagodną niewydolność tarczycy, która charakteryzuje się prawidłowym poziomem wolnej T3 i T4 w surowicy oraz podwyższonym stężeniem TSH w surowicy. Generalnie w pierwszym trymestrze ciąży często diagnozuje się subkliniczną niedoczynność tarczycy, która ostatecznie może przejść w jawną niedoczynność w późniejszych trymestrach ciąży. [107,108] Wyniki niektórych badań wskazują, że wzrost poziomu matczynego TSH zwiększa ryzyko wystąpienia nadciśnienia ciążowego, odklejenia łożyska, przedwczesnego pęknięcia błon płodowych, poronienia oraz porodu przedwczesnego, niskiej masy urodzeniowej (<2,500 g) i zaburzeń u ich płodów. [109] W badaniu własnym odnotowano

niższą częstość występowania niedoczynności tarczycy w badanej grupie, co prawdopodobnie mogło mieć wpływ na obniżenie ryzyka związanego z procedurą amniopunkcji. Kolejną analizowaną zmienną była występowanie u badanych nadciśnienia tętniczego jako jednego z istotnych czynników wpływających na przebieg amniopunkcji. Obecność nadciśnienia tętniczego stwierdzono u 5,60% kobiet w grupie badanej w porównaniu z 8,20% w grupie kontrolnej. Silver i wsp. przeprowadzili badanie mające na celu ocenę korelacji pomiędzy zaburzeniem łożyska w 13 i 14 tygodniu a późniejszym rozwojem nadciśnienia ciążowego, w badaniu randomizowanym. Wyniki ich badania pozwoliły stwierdzić, że miejscowe zaburzenia łożyska wiążą się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia stanu przedrzucawkowego lub nadciśnienia w okresie ciąży. [110]

Zespół antyfosfolipidowy został uznany za kolejny ważna zmienna w badaniu. W oparciu o analizę uzyskanych wyników stwierdzono, że częstość występowania zespołu antyfosfolipidowego nie różniła się istotnie między grupą badaną a kontrolną (0,90% versus 0,80%). Zespół antyfosfolipidowy jest schorzeniem o podłożu autoimmunologicznym, mającym charakter trombofilny i charakteryzującym się obecnością przeciwciał w surowicy krwi skierowanych specyficznie na białka wiążące fosfolipidy. [111]. Zespół ten charakteryzuje się zakrzepicą naczyniową i powikłaniami w ciąży, w tym stanem przedrzucawkowym, niepłodnością, ograniczeniem wzrastania płodu i nawracającymi utratami ciąży. [112] Bruno i wsp. donieśli o potencjalnych implikacjach klinicznych wykrycia przeciwciał antykardiolipidowych i przeciw toczniowych oraz przeciw B2 glikoproteinie w płynie owodniowym pacjentek i ich możliwej korelacji z rozwojem powikłań w czasie ciąży. W szczególności IgM anty- β 2GPI Abs może być potencjalnym markerem nieprawidłowego procesu implantacji, będący konsekwencją rozwijającego się zaburzenia tolerancji immunologicznej płód-matka. [113]

W badaniach własnych odnotowano 0,90% przypadków tocznia układowego w grupie badanej przy braku występowania przypadków tocznia układowego w grupie kontrolnej. Toczeń rumieniowaty układowy (systemic lupus erythematosus - SLE) jest schorzeniem wielonarządowym, które dotyczy głównie kobiet w wieku rozrodczym. Opieka nad pacjentkami z SLE skupia się głównie na zagadnieniach związanych z płodnością i ciążą. U ciężarnych kobiet z toczniem układowym obserwuje się niekorzystne wyniki ciążowe i nasilenie objawów choroby podstawowej. Zapadalność i występowanie tego zaburzenia znacznie wzrasta w wieku rozrodczym, co wiąże się z obecnością chromosomu X i hormonów płciowych, co z kolei jest również skorelowane z dysregulacją immunologiczną.

[114] Lepsza opieka związana z chorobą i lepsze zrozumienie bezpieczeństwa leków sprawiają, że ciąża jest możliwa dla większości chorych na SLE. Kluczowe jest staranne planowanie ciąży, wtedy gdy choroba jest pod dobrą kontrolą, przy użyciu leków dopuszczonych do stosowania w ciąży [115]

Chociaż mechanizmy molekularne leżące u podstaw powikłań położniczych u chorych na SLE są słabo poznane, dowody wskazują, że zakrzepowe uszkodzenie naczyń maciczo-łożyskowych odgrywa kluczową rolę w patogenezie pogorszenia dobrostanu płodu. [116] Ponadto, stres oksydacyjny spowodowany reakcją krzyżową z utlenionym LDL i aktywacją dopełniacza jest uważany za jeden z najważniejszych czynników przyczyniających się do uszkodzenia łożyska, co sugeruje autoimmunologiczną rolę zapalenia w powikłaniach położniczych. [117] Badanie dotyczące markerów proteomicznych w SLE w czasie ciąży wykazało, że obecność takich markerów jak FLNA, SVEP1, LCAT i TGM2 jest kluczowym elementem przyczyniającym się do niekorzystnych wyników ciąży. Jednak konieczne są dalsze badania potwierdzające mechanizmy molekularne udziału tych składników w rozwoju APO u chorych na SLE. [118]

Zgłaszana częstość występowania nikotynizmu nie różniła się istotnie w naszym badaniu pomiędzy grupą testową i kontrolną. Częstość występowania choroby Hashimoto i zakrzepicy była wyższa u kobiet zakwalifikowanych do grupy badanej w porównaniu z grupą kontrolną. W badaniu przeprowadzonym przez Fischera i wsp. wykazano, że zaburzone szlaki metaboliczne, szczególnie w płynie owodniowym, związane są z poziomem kotyniny i ekspozycją matki na nikotynę. W badaniu tym ujawniono silne nakładanie się zaburzonych szlaków w płynie owodniowym, w tym metabolizmu asparagianu i asparaginy, metabolizmu pirymidyny i metabolizmu mocznika/grupy aminowej, ze szlakami, które wcześniej wykazano jako zaburzone w surowicy dorosłych palaczy. W uwagach końcowych autorzy zasugerowali wyraźny spadek specyficznych poliamin, o których wiadomo, że odgrywają istotną rolę w rozwoju płodu. [119]

Odnotowano, że hiperglikemia i cholestaza były wyższe w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną. Dai i wsp. stwierdzili, że kobiety w ciąży wysokiego lub krytycznego ryzyka poddawane badaniom prenatalnym powinny potwierdzić karyotyp płodu poprzez amniopunkcję. Ponadto, jeśli kobiety otrzymają pozytywny wynik poprzez NIPT, nie należy decydować się na zakończenie ciąży bez poddania się dalszej diagnostyce prenatal-

nej. Objętość płynu owodniowego jest wprost proporcjonalny do poziomu glukozy w płynie owodniowym wśród kobiet z hiperglikemią. To odkrycie pozwala stwierdzić, że wielowodzie związane z cukrzycą jest wynikiem zwiększonego stężenia glukozy w płynie owodniowym. [120,121]

Wyniki prezentowanego badania wskazały na istotne statystycznie zmiany ryzyka wystąpienia trisomii 21 w korelacji z parametrami wieku, PAAPA MoM i bHcG MOM. W grupie badanej występował wyższy odsetek trisomii 21. Wraz ze wzrostem wieku i spadkiem PPAP wzrastało ryzyko rozwoju trisomii 13 i 18,

Analizowany materiał genetyczny w większości przypadków był prawidłowy (kariotyp prawidłowy - 46XY 53,30% i 46XX 32,70%). Kariotyp z zespołem Downa stwierdzono u 4,70% płodów płci żeńskiej i 3,70% płodów płci męskiej. Zespół Edwarda, charakteryzujący się trisomią 18 występował w takim samym odsetku, bez względu na płeć (po 0,90%). Zespół Turnera wraz z delecją chromosomów 11 i 21 stwierdzono w 0,90% przypadków. Odnotowano, że występowanie trisomii w grupie badanej było znacznie wyższe niż w grupie kontrolnej. Wyniki te są zbieżne z wynikami podawanymi przez Zhnaga i wsp., gdzie nieprawidłowy kariotyp reprezentowany był w większości przez zespół Downa, następnie zespół Edwarda i zespół Turnera.

Stwierdzono, że częstość występowania zakażeń układu moczowego, niedokrwistości i wielowodzia była nieco wyższa w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną w naszym badaniu. Bez leczenia bezobjawowa bakteriuria w ciąży wiąże się z opóźnieniem wzrostu wewnątrzmacicznego, nadciśnieniem tętniczym, stanem przedrzucawkowym, niedokrwistością, przedwczesnym porodem i niską masą urodzeniową. Wszystkie ciężarne matki powinny być badane pod kątem występowania zakażeń dróg moczowych w ciąży, a antybiotyki powinny być rozpoczęte bezzwłocznie po stwierdzeniu takiej infekcji. Posiew moczu i jego czułość jest złotym standardem w diagnozowaniu zakażeń dróg moczowych. Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek może prowadzić do sepsy u matki. Nawracające zakażenia dróg moczowych w ciąży wymagają profilaktycznego leczenia antybiotykami. [122]

Przedwczesne odpłynięcie płynu owodniowego nastąpiło u 2% pacjentek w grupie badanej. Wyniki te były podobne do wyników uzyskanych przez Jummaat i wsp., którzy

stwierdzili odpływanie wód płodowych po zabiegu u 2,6% pacjentek. [99] Podobne wyniki uzyskali inni autorzy, gdzie przedwczesne odpłynięcie wód płodowych nastąpiło u 1-2% pacjentek. [123,124]

Poród przedwczesny, definiowany jako poród przed 37 tygodniem wystąpił u 8,33% kobiet w grupie badanej i 5,74% w grupie kontrolnej. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie ($p=0,615$). Co istotne podobne wyniki uzyskali Wen-Wei Hsu i wsp., którzy oceniali wystąpienie porodu przedwczesnego w grupie pacjentek poddanych amniopunkcji, gdzie odsetek wynosił 9,4% w porównaniu do grupy kontrolnej 7,5% ($p < 0,0001$). Grupa badana, czyli pacjentki po zabiegu inwazyjnym – Amniopunkcja stanowiła 250566, natomiast grupa kontrolna 1134403. Autorzy analizowali także porody przed 24 tygodniem ciąży, gdzie wskaźniki wynosiły 0,68% i 0,46% w obu grupach ($p < 0,0001$). Tak więc, związany z procedurą niezamierzony wskaźnik poronień wynosił 0,22% (0,68-0,46). [64] W moim badaniu, w grupie badanej odnotowano poronienia z częstością 1,90%, natomiast w grupie kontrolnej nie wystąpiły poronienia.

Podczas procedury amniopunkcji jednym z najbardziej niepokojących czynników związanych z utratą płodu jest amniopunkcja przezłożyskowa, ponieważ wiąże się ona z krwawieniem śródłożyskowym lub wewnątrzwodniowym, niedokrwieniem łożyska płodu, a także z uszkodzeniem naczyń kosmówki przez krwiak śródłożyskowy. [68,125] Mimo, że w wielu badaniach odnotowano nieznacznie zwiększone ryzyko poronienia, żadne z tych badań nie potwierdziło statystycznej istotności tego zjawiska. [126,127]

Przejsie igłą przez łożysko jest najbardziej kluczowym czynnikiem wpływającym na przebieg ciąży po amniopunkcji, ponieważ może skutkować uszkodzeniem naczyń kosmówki, krwawieniem z łożyska i uszkodzeniem łożyska. Częstość występowania penetracji łożyska podczas zabiegu jest duża. [128] Stąd ryzyko to powinno być traktowane jako istotne klinicznie i walidowane za pomocą większego kohortowego badania retrospektywnego z wykorzystaniem istniejących danych z różnych baz danych. Związek pomiędzy przejściem przez łożysko podczas zabiegu a wskaźnikiem utraty płodu pozostaje nadal niejasny. Większość wcześniejszych badań donosiła, że nie ma zwiększonego ryzyka utraty ciąży po amniopunkcji. Nie przeprowadzono jednak badań, w których stwierdzano zwiększone ryzyko utraty płodu na licznej, reprezentatywnej grupie.

Zaleca się unikanie penetracji łożyska podczas amniopunkcji w celu zmniejszenia częstości krwawień i ryzyka utraty ciąży. Utrata płodu może być związana z zaburzeniami

przepływu krwi pomiędzy płodem a matką lub niedokrwieniem łożyska, krwiakiem, krwotokiem i zakrzepicą, co ostatecznie prowadzi do spontanicznego poronienia.

Zaleca się, aby lekarze informowali pacjentki, że zabieg amniopunkcji może wiązać się z ryzykiem poronienia. Zaleca się również uwzględnienie aspektów psychologicznych związanych z tą procedurą, a w szczególności z okresem oczekiwania na wynik amniopunkcji. W związku z tym lekarze powinni omówić możliwe ryzyko wystąpienia u ciężarnej przejściowych objawów lęku lub depresji po zabiegu amniopunkcji. Informacja ta powinna być przekazana przed zabiegiem i należy zwrócić uwagę na sformułowanie, jakim lekarz poinformuje pacjentki, że amniopunkcja może być związana z emocjonalnymi reakcjami adaptacyjnymi, uspokajając je, że objawy te zwykle mają tendencję do normalizacji w trakcie ciąży. W przypadku utrzymujących się objawów afektywnych należy rozważyć wsparcie ze strony specjalistów z zakresu zdrowia psychicznego.

Według kilku badań, płyn owodniowy podbarwiony krwią występuje w mniej niż 1% przypadków amniopunkcji, a zwiększona utrata ciąży po krwistym płynie została odnotowana w niektórych badaniach; również zielony lub brązowy płyn owodniowy był związany z wyższym wskaźnikiem poronień w niektórych badaniach. [98] Ponadto wykazano również inne powikłania, takie jak skurcze macicy, przejściowe krwawienie, utrata płynu owodniowego, pęknięcie błon płodowych, bezpośrednie i pośrednie uszkodzenia płodu, jak również infekcje, które mogą prowadzić do poronienia. [98]

Marthin nie wykazał różnicy w ryzyku spontanicznego poronienia w przypadku łożyska położonego na ścianie przedniej lub tylnej i zasugerował, że przejście igły przez ścianę macicy nie zwiększa ryzyka spontanicznego poronienia. [129] W badaniu przeprowadzonym przez Bombarda łożysko było położone na ścianie przedniej w 518 przypadkach, a igła przeszła przez łożysko w 306 przypadkach amniopunkcji. Spontaniczne poronienie po przejściu igły przez łożysko wystąpiło średnio w ciągu 26 dni po amniopunkcji. Wskaźnik utraty płodu był podobny w obu grupach i równy 1,9%. [68] Crane i Kang, odnotowali zwiększoną częstość spontanicznych poronień w przypadkach, w których igła przeszła przez łożysko. [130,131] Z kolei Kappel odnotował zwiększone ryzyko spontanicznego poronienia, gdy płyn owodniowy był krwisty. [132] Według Tabera nieklawrowy płyn owodniowy wiąże się ze zwiększonym ryzykiem spontanicznego poronienia. [62] Hess badał wpływ nieprawidłowego koloru płynu owodniowego uzyskanego w wyniku amniopunkcji u 7018 kobiet. Kolor płynu owodniowego był nieprawidłowy w 1,4%

przypadków, co zwiększało częstość występowania poronień samoistnych o 7% w porównaniu z grupą kontrolną. [133]W niniejszej pracy zbadano związek między występowaniem płamienia i wycieku płynu owodniowego po amniopunkcji a częstością występowania poronienia samoistnego.

Główne ograniczenia badania własnego obejmowały:

- (1) znaczna liczba pacjentek z utratą danych lub niekompletnymi danymi;
- (2) brak analizy innych powikłań amniopunkcji, takich jak płamienie z pochwy, krwawienie z pochwy czy infekcje błon płodowych.
- (3) niska liczebność badanej grupy.

Amniopunkcja jest inwazyjną procedurą diagnostyczną wykonywaną w celu wykrycia różnych zaburzeń genetycznych i wad płodu. Przeprowadzenie amniopunkcji między 15. a 20. tygodniem ciąży jest zalecane, aby zmniejszyć ryzyko powikłań i niepowodzeń. Badania wykazały, że amniopunkcja jest stosunkowo bezpieczna i skuteczna, ale może wiązać się z nieznacznym zwiększeniem ryzyka poronienia i utraty ciąży.

Wiek matki ma znaczący wpływ na decyzję o wykonaniu amniopunkcji, przy czym kobiety starsze są bardziej skłonne poddać się tej procedurze. Jednak większość kobiet nie ma pełnej świadomości związanych z nią ryzyk i skutków. Edukacja na temat procedury i jej potencjalnych skutków jest istotna, aby umożliwić kobietom świadome podejmowanie decyzji.

Wnioski z dyskusji wskazują na potrzebę uwzględnienia wielu czynników, takich jak wiek matki, czynniki zdrowotne i informowanie pacjentek o ryzyku powikłań, przy podejmowaniu decyzji o wykonaniu amniopunkcji.

8. WNIOSKI

Na podstawie przeprowadzonych badań oraz analizy literatury można sformułować kilka wniosków.

Bezpieczeństwo: Amniopunkcja jest bezpieczną procedurą wykonywaną podczas ciąży w przypadku wysokiego ryzyka wad genetycznych u płodu, wynikającego z przeprowadzonych badań prenatalnych nieinwazyjnych (test zintegrowany). Przedstawiono, że po wykonaniu badań inwazyjnych w grupie badanej powikłania wystąpiły u 4,17% pacjentek w porównaniu z grupą kontrolną 2,46%.

Wpływ zabiegu na przebieg ciąży: Amniopunkcja może wpłynąć na przebieg ciąży, takie jak poród przedwczesny lub poronienie. Porównanie wyników ciąż między grupą badaną a kontrolną dał możliwość ustalenia, że zabieg miał niewielki wpływ na przebieg ciąży.

Wpływ zabiegu na zdrowie dziecka: Amniopunkcja może wpłynąć na zdrowie dziecka, takie jak uszkodzenie płodu lub infekcja. Analizując wyniki zdrowia dziecka między grupą badaną a kontrolną, zabieg nie miał wpływu na zdrowie dziecka.

Wniosek: Analiza porównawcza dwóch grup pacjentek może pomóc w ocenie bezpieczeństwa, a także wpływu zabiegu na przebieg ciąży oraz zdrowie dziecka. Należy jednak pamiętać, że porównanie grupy badanej i grupy kontrolnej jest jedynie jednym z wielu narzędzi, które należy wykorzystać w ocenie efektywności amniopunkcji i innych procedur medycznych.

PIŚMIENNICTWO

1. Sieroszewski P, Haus O, Zimmer M, Wielgos M, Latos-Bielenska A, Borowiec M, i in. Recommendations for prenatal diagnostics of the Polish Society of Gynaecologists and Obstetricians and the Polish Society of Human Genetics. *Ginekol Pol.* 2022;93(5):427–37.
2. Serafin D, Grabarek BO, Boroń D, Madej A, Cnota W, Czuba B. Evaluation of the Risk of Birth Defects Related to the Use of Assisted Reproductive Technology: An Updated Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* styczeń 2022;19(8):4914.
3. Richardus JH, Graafmans WC, Verloove-Vanhorick SP, Mackenbach JP. Differences in perinatal mortality and suboptimal care between 10 European regions: results of an international audit. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 1 luty 2003;110(2):97–105.
4. Kotarski J, Wielgoś M, Brązert J, Czajka R, Czekierdowski A, Drews K, i in. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące postępowania w zakresie diagnostyki prenatalnej. *Ginekol Dypl.* 2009;wrzesień(wyd.spec.):s.120-122.
5. Nicolaides KH. A model for a new pyramid of prenatal care based on the 11 to 13 weeks' assessment. *Prenat Diagn.* styczeń 2011;31(1):3–6.
6. Gucciardo L, Ochsenein-Kölbl N, Ozog Y, Verbist G, Van Duppen V, Fryns JP, i in. A Comparative Study on Culture Conditions and Routine Expansion of Amniotic Fluid-Derived Mesenchymal Progenitor Cells. *Fetal Diagn Ther.* 10 październik 2013;34(4):225–35.
7. Colnaghi R, Carpenter G, Volker M, O'Driscoll M. The consequences of structural genomic alterations in humans: Genomic Disorders, genomic instability and cancer. *Semin Cell Dev Biol.* 1 październik 2011;22(8):875–85.
8. Ogilvie C, Akolekar R. Pregnancy Loss Following Amniocentesis or CVS Sampling—Time for a Reassessment of Risk. *J Clin Med.* wrzesień 2014;3(3):741–6.
9. Sarkar S, Patra C, Dasgupta MK, Nayek K, Karmakar PR. Prevalence of Congenital Anomalies in Neonates and Associated Risk Factors in a Tertiary Care Hospital in Eastern India. *J Clin Neonatol.* 2013;2(3):131–4.
10. Kumar P, Burton BK, redaktorzy. *Congenital malformations: evidence-based evaluation and management.* New York: McGraw-Hill Medical; 2008. 1 s.
11. Findley TO, Northrup H. The current state of prenatal detection of genetic conditions in congenital heart defects. *Transl Pediatr.* sierpień 2021;10(8):2157–70.
12. Tabor A, Alfircvic Z. Update on Procedure-Related Risks for Prenatal Diagnosis Techniques. *Fetal Diagn Ther.* 2010;27(1):1–7.

13. Chang YW, Chang CM, Sung PL, Yang MJ, Li WH, Li HY, i in. An overview of a 30-year experience with amniocentesis in a single tertiary medical center in Taiwan. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 1 czerwiec 2012;51(2):206–11.
14. Ramirez-Montiel ML, Casillas-Barrera M, Morales-Morales MP, Ortiz MI, Leon OL de LD de, Carrasco-Blancas ER, i in. Complications associated with Amniocentesis in the third trimester of Pregnancy. *J Clin Gynecol Obstet*. 4 lipiec 2017;6(2):34–6.
15. Tara F, Lotfalizadeh M, Moeindarbari S. The effect of diagnostic amniocentesis and its complications on early spontaneous abortion. *Electron Physician*. 25 sierpień 2016;8(8):2787–92.
16. Ghi T, Sotiriadis A, Calda P, Da Silva Costa F, Raine-Fenning N, Alfirevic Z, i in. ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. sierpień 2016;48(2):256–68.
17. Lago P, Cavicchiolo ME, Rusalen F, Benini F. Summary of the Key Concepts on How to Develop a Perinatal Palliative Care Program. *Front Pediatr [Internet]*. 2020 [cytowane 26 kwiecień 2023];8. Dostępne na: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2020.596744>
18. Siddique J, Lauderdale DS, VanderWeele TJ, Lantos JD. Trends in prenatal ultrasound use in the United States: 1995 to 2006. *Med Care*. listopad 2009;47(11):1129–35.
19. Iwarsson E, Conner P. Detection rates and residual risk for a postnatal diagnosis of an atypical chromosome aberration following combined first-trimester screening. *Prenat Diagn*. 2020;40(7):852–9.
20. Syngelaki A, Hammami A, Bower S, Zidere V, Akolekar R, Nicolaides KH. Diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities on routine ultrasound examination at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. październik 2019;54(4):468–76.
21. Tan MY, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Cicero S, Janga D, i in. Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre-eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(6):743–50.
22. Graf WD, Cohen BH, Kalsner L, Pearl PL, Sarnat HB, Epstein LG, i in. Fetal anomaly diagnosis and termination of pregnancy. *Dev Med Child Neurol [Internet]*. [cytowane 26 kwiecień 2023];n/a(n/a). Dostępne na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/dmcn.15528>
23. Bouariu A, Panaitescu AM, Nicolaides KH. First Trimester Prediction of Adverse Pregnancy Outcomes—Identifying Pregnancies at Risk from as Early as 11–13 Weeks. *Medicina (Mex)*. marzec 2022;58(3):332.

24. Malone SL, Haj Yahya R, Kane SC. Reviewing Accuracy of First Trimester Screening for Preeclampsia Using Maternal Factors and Biomarkers. *Int J Womens Health*. 31 grudzień 2022;14:1371–84.
25. Thompson GL, Kavanagh D. Diagnosis and treatment of thrombotic microangiopathy. *Int J Lab Hematol*. 2022;44(S1):101–13.
26. Huang J, Liu Y, Yang H, Xu Y, Lv W. The Effect of Serum β -Human Chorionic Gonadotropin on Pregnancy Complications and Adverse Pregnancy Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Lou X, redaktor. *Comput Math Methods Med*. 9 wrzesień 2022;2022:1–10.
27. Lee SY, Papanna R, Farmer D, Tsao K. Fetal Repair of Neural Tube Defects. *Clin Perinatol*. 1 grudzień 2022;49(4):835–48.
28. Stone J, Abu-Rustum RS, Bromley B, Fuchs KM, Anton T, Cooper T, i in. Curriculum and competency assessment program for training maternal-fetal medicine fellows in the performance of the detailed obstetric ultrasound examination: A consensus report. *Am J Obstet Gynecol*. 1 luty 2023;228(2):B2–9.
29. Noninvasive prenatal diagnosis targeting fetal nucleated red blood cells | SpringerLink [Internet]. [cytowane 26 kwiecień 2023]. Dostępne na: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12951-022-01749-3>
30. Jenkins M, Seasely AR, Subramaniam A. Prenatal genetic testing 1: screening tests. *Curr Opin Pediatr*. 1 grudzień 2022;34(6):544–52.
31. Down syndrome: Overview of prenatal screening [Internet]. [cytowane 26 kwiecień 2023]. Dostępne na: <https://medilib.ir/uptodate/show/426>
32. Pös O, Budiš J, Szemes T. Recent trends in prenatal genetic screening and testing. *F1000Research*. 31 maj 2019;8:F1000 Faculty Rev-764.
33. Bui TH, Meiner V. State of the art in prenatal diagnosis. W: *The Janus Face of Prenatal Diagnostics*. Routledge; 2008.
34. Palka C, Guanciali-Franchi P, Morizio E, Alfonsi M, Papponetti M, Sabbatinelli G, i in. Non-invasive prenatal screening: A 20-year experience in Italy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X*. 1 lipiec 2019;3:100050.
35. Qiu Y. Quantitative detection of cell-free fetal DNA in peripheral blood of pregnant women during early pregnancy. sierpień 2019 [cytowane 26 kwiecień 2023]; Dostępne na: <http://localhost:8080/xmlui/handle/123456789/2157>
36. Jou HJ, Lo PH, Ling PY. Recent Advances of Microfluidic Platform for Cell Based Non-Invasive Prenatal Diagnosis. *Int J Mol Sci*. styczeń 2023;24(2):991.
37. Tian M, Feng L, Li J, Zhang R. Focus on the frontier issue: progress in noninvasive prenatal screening for fetal trisomy from clinical perspectives. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 16 styczeń 2023;0(0):1–22.

38. Ravitsky V, Roy MC, Haidar H, Henneman L, Marshall J, Newson AJ, i in. The Emergence and Global Spread of Noninvasive Prenatal Testing. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2021;22(1):309–38.
39. Wilkins-Haug L, Zhang C, Cerveira E, Ryan M, Mil-homens A, Zhu Q, i in. Biological explanations for discordant noninvasive prenatal test results: Preliminary data and lessons learned. *Prenat Diagn.* 2018;38(6):445–58.
40. Drury S, Mason S, McKay F, Lo K, Boustred C, Jenkins L, i in. Implementing Non-Invasive Prenatal Diagnosis (NIPD) in a National Health Service Laboratory; From Dominant to Recessive Disorders. W: Gahan PB, Fleischhacker M, Schmidt B, redaktorzy. *Circulating Nucleic Acids in Serum and Plasma – CNAPS IX.* Cham: Springer International Publishing; 2016. s. 71–5. (Advances in Experimental Medicine and Biology).
41. Li DZ, Yang YD. Invasive prenatal diagnosis of fetal thalassemia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 1 luty 2017;39:41–52.
42. Santana González L, Artibani M, Ahmed AA. Studying Müllerian duct anomalies – from cataloguing phenotypes to discovering causation. *Dis Model Mech.* 23 czerwiec 2021;14(6):dmm047977.
43. Ross JA, Jurkovic D, Nicolaidis K. Coelocentesis: a study of short-term safety. *Prenat Diagn.* październik 1997;17(10):913–7.
44. Crüger DG, Bruun-Petersen G, Kølvrå S. Early prenatal diagnosis: standard cytogenetic analysis of coelomic cells obtained by coelocentesis. *Prenat Diagn.* październik 1996;16(10):945–9.
45. Huang B, Thangavelu M, Bhatt S, J Sandlin C, Wang S. Prenatal diagnosis of 45,X and 45,X mosaicism: the need for thorough cytogenetic and clinical evaluations. *Prenat Diagn.* luty 2002;22(2):105–10.
46. Makrydimas G, Georgiou I, Kranas V, Zikopoulos K, Lolis D. Prenatal diagnosis of beta-thalassaemia by coelocentesis. *Mol Hum Reprod.* sierpień 1997;3(8):729–31.
47. FAFP (Mal) DPCF, FRCOG DVV. *Pregnancy Tests Explained (2Nd Edition): Current Trends of Antenatal Tests.* Partridge Publishing Singapore; 2023. 197 s.
48. Monni G, Iuculano A, Peddes C. Guidelines for Invasive Prenatal Procedures. *Donald Sch J Ultrasound Obstet Gynecol.* 22 kwiecień 2022;16(1):83–90.
49. Li Y, Yan H, Chen J, Chen F, Jian W, Wang J, i in. The application of late amniocentesis: a retrospective study in a tertiary fetal medicine center in China. *BMC Pregnancy Childbirth.* 30 marzec 2021;21(1):266.
50. Monni G, Iuculano A. Re: ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* marzec 2017;49(3):414–5.

51. Homola W, Zimmer M. Safety of amniocentesis in normal pregnancies and pregnancies considered high-risk due to fetal genetic anomalies - an observational study. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 10 czerwiec 2019;46(3):403–7.
52. Meng J, Matarese C, Crivello J, Wilcox K, Wang D, DiAdamo A, i in. Changes in and Efficacies of Indications for Invasive Prenatal Diagnosis of Cytogenomic Abnormalities: 13 Years of Experience in a Single Center. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 5 lipiec 2015;21:1942–8.
53. Nicol D, Nielsen J. Non-invasive prenatal testing and the resilience of the patent system. W: *Patenting Biotechnical Innovation* [Internet]. Edward Elgar Publishing; 2022 [cytowane 26 kwiecień 2023]. s. 43–68. Dostępne na: <https://www.elgaronline.com/display/book/9781800884410/book-part-9781800884410-8.xml>
54. Tang D e, Zhu P, Xu Y, Guo H, Xiao W, Ren J, i in. Prenatal screening and prenatal diagnosis with cordocentesis for prenatal chromosome abnormalities. 2018;
55. Tanvisut R, Wanapirak C, Piyamongkol W, Sirichotiyakul S, Tongprasert F, Srisupundit K, i in. Cordocentesis-associated fetal loss and risk factors: single-center experience with 6650 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. listopad 2020;56(5):664–71.
56. Bunduki V, Zugaib M. Invasive Procedures in Fetal Medicine. W: Bunduki V, Zugaib M, redaktorzy. *Atlas of Fetal Ultrasound: Normal Imaging and Malformations* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [cytowane 26 kwiecień 2023]. s. 237–44. Dostępne na: https://doi.org/10.1007/978-3-319-54798-5_18
57. Too G, Berkowitz RL. 112 - Cordocentesis and Fetal Transfusion. W: Copel JA, D’Alton ME, Feltovich H, Gratacós E, Krakow D, Odibo AO, i in., redaktorzy. *Obstetric Imaging: Fetal Diagnosis and Care (Second Edition)* [Internet]. Elsevier; 2018 [cytowane 26 kwiecień 2023]. s. 475-478.e1. Dostępne na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323445481001121>
58. Suman V, Luther EE. Preterm Labor. W: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cytowane 26 kwiecień 2023]. Dostępne na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536939/>
59. Maternal Risk Factors, Clinical Profile and Short-Term Outcome of Pre-Term Low Birth Weight Babies | *KYAMC Journal*. 30 lipiec 2020 [cytowane 26 kwiecień 2023]; Dostępne na: <https://www.banglajol.info/index.php/KYAMCJ/article/view/48419>
60. Humberg A, Fortmann I, Siller B, Kopp MV, Herting E, Göpel W, i in. Preterm birth and sustained inflammation: consequences for the neonate. *Semin Immunopathol*. sierpień 2020;42(4):451–68.
61. Giambona A, Vinciguerra M, Leto F, Cassarà F, Tartaglia V, Cigna V, i in. Cerebral Fluid: Laboratory Workflow for Prenatal Diagnosis of Monogenic Diseases. *Mol Diagn Ther*. 1 marzec 2022;26(2):239–52.

62. Tabor A, Madsen M, Obel E, Philip J, Bang J, Gaard-Pedersen B *o*r. RANDOMISED CONTROLLED TRIAL OF GENETIC AMNIOCENTESIS IN 4606 LOW-RISK WOMEN. *The Lancet*. 7 czerwiec 1986;327(8493):1287–93.
63. Borgida AF, Mills AA, Feldman DM, Rodis JF, Egan JFX. Outcome of pregnancies complicated by ruptured membranes after genetic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol*. 1 październik 2000;183(4):937–9.
64. Hsu WW, Hsieh CJ, Lee CN, Chen CL, Lin MW, Kang J, *i in*. Complication rates after chorionic villus sampling and midtrimester amniocentesis: A 7-year national registry study. *J Formos Med Assoc*. 1 lipiec 2019;118(7):1107–13.
65. Goto M, Nakamura M, Takita H, Sekizawa A. Study for risks of amniocentesis in anterior placenta compared to placenta of other locations. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 1 lipiec 2021;60(4):690–4.
66. 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.
67. Mujezinovic F, Alfirevic Z. Procedure-Related Complications of Amniocentesis and Chorionic Villous Sampling: A Systematic Review. *Obstet Gynecol*. wrzesień 2007;110(3):687.
68. Bombard AT, Powers JF, Carter S, Schwartz A, Nitowsky HM. Procedure-related fetal losses in transplacental versus nontransplacental genetic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol*. 1 marzec 1995;172(3):868–72.
69. Musilova I, Bestvina T, Stranik J, Stepan M, Jacobsson B, Kacerovsky M. Trans-abdominal Amniocentesis Is a Feasible and Safe Procedure in Preterm Prelabor Rupture of Membranes. *Fetal Diagn Ther*. 2017;42(4):257–61.
70. Cruz-Lemini M, Parra-Saavedra M, Borobio V, Bannasar M, Gonc e A, Martínez JM, *i in*. How to perform an amniocentesis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. grudzień 2014;44(6):727–31.
71. Sánchez González MJ, N n ez Arcas P, Sánchez Sánchez PJ. Resultados perinatales tras prueba diagn stica invasiva en el embarazo. *Clínica E Investig En Ginecol Obstet*. 1 styczeń 2023;50(1):100823.
72. Watkins JB. Neonatal cholestasis: developmental aspects and current concepts. *Semin Liver Dis*. sierpień 1993;13(3):276–88.
73. Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, Podesek M, Stephenson MD, Fisher J, *i in*. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *The Lancet*. 1 maj 2021;397(10285):1658–67.
74. Schjenken JE, Green ES, Overduin TS, Mah CY, Russell DL, Robertson SA. Endocrine Disruptor Compounds—A Cause of Impaired Immune Tolerance Driving Inflammatory Disorders of Pregnancy? *Front Endocrinol [Internet]*. 2021 [cytowane 26 kwiecień 2023];12. Dost pne na: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2021.607539>

75. Salomon LJ, Sotiriadis A, Wulff CB, Odibo A, Akolekar R. Risk of miscarriage following amniocentesis or chorionic villus sampling: systematic review of literature and updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;54(4):442–51.
76. Di Mascio D, Khalil A, Rizzo G, Buca D, Liberati M, Martellucci CA, i in. Risk of fetal loss following amniocentesis or chorionic villus sampling in twin pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(5):647–55.
77. Akolekar R. Invasive Prenatal Diagnosis in Multiple Pregnancy. W: Thilaganathan B, Robinson JN, Bricker L, redaktorzy. *Management of Multiple Pregnancies: A Practical Guide* [Internet]. Cambridge: Cambridge University Press; 2022 [cytowane 26 kwiecień 2023]. s. 92–8. Dostępne na: <https://www.cambridge.org/core/books/management-of-multiple-pregnancies/invasive-prenatal-diagnosis-in-multiple-pregnancy/FB1B54D64197FC6B88B7D7FFFFB75AD7>
78. Abstracts from the 53rd European Society of Human Genetics (ESHG) Conference: Interactive e-Posters. *Eur J Hum Genet.* grudzień 2020;28(1):141–797.
79. Gil Mira M del M, Molina FS, Rodríguez Fernández M, Delgado JL, Carrillo MP, Jani J, i in. Risk of miscarriage after chorionic villus sampling. 2020 [cytowane 26 kwiecień 2023]; Dostępne na: <http://ddfv.ufv.es/handle/10641/1957>
80. Likar IP, Jere KS, Možina T, Verdenik I, Tul N. Pregnancy loss after amniocentesis and chorionic villus sampling: Cohort study. *Slov J Public Health.* 1 marzec 2021;60(1):25–9.
81. D’Antonio F, Berghella V, Di Mascio D, Saccone G, Sileo F, Flacco ME, i in. Role of progesterone, cerclage and pessary in preventing preterm birth in twin pregnancies: A systematic review and network meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1 czerwiec 2021;261:166–77.
82. Are non-invasive or minimally invasive autopsy techniques for detecting cause of death in prenates, neonates and infants accurate? A systematic review of diagnostic test accuracy | *BMJ Open* [Internet]. [cytowane 26 kwiecień 2023]. Dostępne na: <https://bmjopen.bmj.com/content/13/1/e064774.abstract>
83. Craig C, Hiskey S, Spector A. Compassion focused therapy: a systematic review of its effectiveness and acceptability in clinical populations. *Expert Rev Neurother.* 2 kwiecień 2020;20(4):385–400.
84. Deter RL, Rossavik WK, Harrist RB, Hadlock FP. Mathematic Modeling of Fetal Growth: Development of Individual Growth Curve Standards. *Obstet Gynecol.* sierpień 1986;68(2):156.
85. Jindal A, Sharma M, Karena ZV, Chaudhary C. Amniocentesis. W: StatPearls [Internet] [Internet]. StatPearls Publishing; 2022 [cytowane 8 maj 2023]. Dostępne na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559247/>

86. Enzensberger C, Pulvermacher C, Degenhardt J, Kawacki A, Germer U, Gembruch U, i in. Fetal Loss Rate and Associated Risk Factors After Amniocentesis, Chorionic Villus Sampling and Fetal Blood Sampling. *Ultraschall Med - Eur J Ultrasound*. 23 maj 2012;E75–9.
87. Kerber S, Held KR. Early genetic amniocentesis—4 years' experience. *Prenat Diagn*. 1993;13(1):21–7.
88. Henry GP, Miller WA. Early amniocentesis. *J Reprod Med*. 1 maj 1992;37(5):396–402.
89. Byrne D, Marks K, Azar G, Nicolaidis K. Randomized study of early amniocentesis versus chorionic villus sampling: a technical and cytogenetic comparison of 650 patients. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1991;1(4):235–40.
90. Eiben B, Goebel R, Hansen S, Hammans W. Early amniocentesis—a cytogenetic evaluation of over 1500 cases. *Prenat Diagn*. 1994;14(6):497–501.
91. Penso CA, Sandstrom MM, Garber MF, Ladoulis M, Stryker JM, Benacerraf BB. Early amniocentesis: report of 407 cases with neonatal follow-up. *Obstet Gynecol*. 1 grudzień 1990;76(6):1032–6.
92. Hanson M, Kiserud T, Visser GHA, Brocklehurst P, Schneider EB. Optimal fetal growth: a misconception? *Am J Obstet Gynecol*. wrzesień 2015;213(3):332.e1-332.e4.
93. Stripparo L, Buscaglia M, Longatti L, Ghisoni L, Dambrosio F, Gueneri S, i in. Genetic amniocentesis: 505 cases performed before the sixteenth week of gestation. *Prenat Diagn*. 1990;10(6):359–64.
94. Corrado F, Cannata ML, Galia TL, Magliarditi M, Imbruglia L, D'anna R, i in. Pregnancy outcome following mid-trimester amniocentesis. *J Obstet Gynaecol*. 1 luty 2012;32(2):117–9.
95. Prenatal Diagnostic Testing for Genetic Disorders [Internet]. [cytowane 8 maj 2023]. Dostępne na: <https://www.acog.org/en/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin/articles/2016/05/prenatal-diagnostic-testing-for-genetic-disorders>
96. Kozłowski P, Knippel A, Stressig R. Individual Risk of Fetal Loss Following Routine Second Trimester Amniocentesis: A Controlled Study of 20 460 Cases. *Ultraschall Med - Eur J Ultrasound*. 29 czerwiec 2007;165–72.
97. Papantoniou NE, Daskalakis GJ, Tziotis JG, Kitmirides SJ, Mesogitis SA, Antsaklis AJ. Risk factors predisposing to fetal loss following a second trimester amniocentesis. *Br J Obstet Gynaecol*. 1 październik 2001;108(10):1053–6.
98. Theodora M, Antsaklis A, Antsaklis P, Blanas K, Daskalakis G, Sindos M, i in. Fetal loss following second trimester amniocentesis. Who is at greater risk? How to counsel pregnant women? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 16 luty 2016;29(4):590–5.

99. Jummaat F, Ahmad S, Mohamed Ismail NA. 5-Year review on amniocentesis and its maternal fetal complications. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 20 wrzesień 2019;40(2):/j/hmbci.2019.40.issue-2/hmbci-2019-0006/hmbci-2019-0006.xml.
100. Stothard KJ, Tennant PWG, Bell R, Rankin J. Maternal Overweight and Obesity and the Risk of Congenital Anomalies: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 11 luty 2009;301(6):636–50.
101. Mills JL, Troendle J, Conley MR, Carter T, Druschel CM. Maternal obesity and congenital heart defects: a population-based study. *Am J Clin Nutr.* 1 czerwiec 2010;91(6):1543–9.
102. Blomberg MI, Källén B. Maternal obesity and morbid obesity: The risk for birth defects in the offspring. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010;88(1):35–40.
103. Harper LM, Cahill AG, Smith K, Macones GA, Odibo AO. Effect of Maternal Obesity on the Risk of Fetal Loss After Amniocentesis and Chorionic Villus Sampling. *Obstet Gynecol.* kwiecień 2012;119(4):745.
104. 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.* 2015;18(6):2306–17.
105. Santalahti P, Hemminki E, Latikka AM, Ryyänen M. Women’s decision-making in prenatal screening. *Soc Sci Med.* 15 kwiecień 1998;46(8):1067–76.
106. O’Connor C, Stuart B, Fitzpatrick C, Turner MJ, Kennelly MM. A review of contemporary modalities for identifying abnormal fetal growth. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol.* kwiecień 2013;33(3):239–45.
107. Gordillo GM, Biswas A, Khanna S, Spieldenner JM, Pan X, Sen CK. Multidrug Resistance-associated Protein-1 (MRP-1)-dependent Glutathione Disulfide (GSSG) Efflux as a Critical Survival Factor for Oxidant-enriched Tumorigenic Endothelial Cells *. *J Biol Chem.* 6 maj 2016;291(19):10089–103.
108. Evans MD, Dizdaroglu M, Cooke MS. Oxidative DNA damage and disease: induction, repair and significance. *Mutat Res Mutat Res.* 1 wrzesień 2004;567(1):1–61.
109. Novakovic TR, Dolicanin ZC, Djordjevic NZ. Effects of maternal subclinical hypothyroidism on amniotic fluid cells oxidative status. *Reprod Toxicol.* 1 czerwiec 2018;78:97–101.
110. Silver RK, Wilson RD, Philip J, Thom EA, Zachary JM, Mohide P, i in. Late First-Trimester Placental Disruption and Subsequent Gestational Hypertension/Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* marzec 2005;105(3):587.
111. Hughes GR. Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant. *Br Med J Clin Res Ed.* 15 październik 1983;287(6399):1088–9.
112. Roubey RA, Hoffman M. From antiphospholipid syndrome to antibody-mediated thrombosis. *The Lancet.* 22 listopad 1997;350(9090):1491–3.

113. Bruno V, Nuccetelli M, Ticconi C, Bruno A, Martelli F, Capogna MV, i in. Amniotic fluid antiphospholipid antibodies: potential role in antiphospholipid syndrome-independent aberrant implantation process. *Reprod Biol Endocrinol*. 15 październik 2019;17(1):79.
114. Gaudreau MC, Johnson BM, Gudi R, Al-Gadban MM, Vasu C. Gender bias in lupus: does immune response initiated in the gut mucosa have a role? *Clin Exp Immunol*. 1 czerwiec 2015;180(3):393–407.
115. Dao KH, Bermas BL. Systemic Lupus Erythematosus Management in Pregnancy. *Int J Womens Health*. 31 grudzień 2022;14:199–211.
116. De Wolf F, Carreras LO, Moerman P, Vermeylen J, Van Assche A, Renaer M. Decidual vasculopathy and extensive placental infarction in a patient with repeated thromboembolic accidents, recurrent fetal loss, and a lupus anticoagulant. *Am J Obstet Gynecol*. 1 kwiecień 1982;142(7):829–34.
117. Pavan L, Tsatsaris V, Hermouet A, Therond P, Evain-Brion D, Fournier T. Oxidized Low-Density Lipoproteins Inhibit Trophoblastic Cell Invasion. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 kwiecień 2004;89(4):1969–72.
118. Jeon HS, Lee SM, Jung YM, Oh S, Park JK, Lee EB, i in. Proteomic biomarkers in mid-trimester amniotic fluid associated with adverse pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus. *PloS One*. 2020;15(7):e0235838.
119. Fischer ST, Lili LN, Li S, Tran VT, Stewart KB, Schwartz CE, i in. Low-level maternal exposure to nicotine associates with significant metabolic perturbations in second-trimester amniotic fluid. *Environ Int*. 1 październik 2017;107:227–34.
120. Dai R, Yu Y, Xi Q, Hu X, Zhu H, Liu R, i in. Prenatal diagnosis of 4953 pregnant women with indications for genetic amniocentesis in Northeast China. *Mol Cytogenet*. 6 listopad 2019;12(1):45.
121. Dashe JS, Nathan L, McIntire DD, Leveno KJ. Correlation between amniotic fluid glucose concentration and amniotic fluid volume in pregnancy complicated by diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 1 kwiecień 2000;182(4):901–4.
122. Health NI of, others. *Malaysian family physician: the official journal of the Academy of Family Physicians of Malaysia*. 2006;
123. Philip J, Silver RK, Wilson RD, Thom EA, Zachary JM, Mohide P, i in. Late First-Trimester Invasive Prenatal Diagnosis: Results of an International Randomized Trial. *Obstet Gynecol*. czerwiec 2004;103(6):1164.
124. Reid KP, Gurrin LC, Dickinson JE, Newnham JP, Phillips JM. Pregnancy Loss Rates Following Second Trimester Genetic Amniocentesis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1999;39(3):281–5.
125. Giorlandino C, Mobili L, Bilancioni E, D'alessio P, Carcioppolo O, Gentili P, i in. Transplacental amniocentesis: Is it really a higher-risk procedure? *Prenat Diagn*. 1994;14(9):803–6.

126. Seeds JW. Diagnostic mid trimester amniocentesis: How safe? *Am J Obstet Gynecol.* 1 sierpień 2004;191(2):607–15.
127. Müngen E, Tütüncü L, Muhcu M, Yergök YZ. Pregnancy Outcome Following Second-Trimester Amniocentesis: A Case-Control Study. *Am J Perinatol.* 21 grudzień 2005;25–30.
128. Chaksuwat P, Wanapirak C, Piyamongkol W, Sirichotiyakul S, Tongprasert F, Srisupundit K, i in. A comparison of pregnancy outcomes after second-trimester amniocentesis between cases with penetration of the placenta and nonpenetration. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2 grudzień 2021;34(23):3883–8.
129. Marthin T, Liedgren S, Hammar M. Transplacental needle passage and other risk-factors associated with second trimester amniocentesis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* wrzesień 1997;76(8):728–32.
130. Crane JP, Kopta MM. Genetic amniocentesis: impact of placental position upon the risk of pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol.* 1 grudzień 1984;150(7):813–6.
131. Kong CW, Leung TN, Leung TY, Chan LW, Sahota DS, Fung TY, i in. Risk factors for procedure-related fetal losses after mid-trimester genetic amniocentesis. *Prenat Diagn.* październik 2006;26(10):925–30.
132. Kappel B, Nielsen J, Brogaard Hansen K, Mikkelsen M, Therkelsen AJ. Spontaneous abortion following mid-trimester amniocentesis. Clinical significance of placental perforation and blood-stained amniotic fluid. *Br J Obstet Gynaecol.* styczeń 1987;94(1):50–4.
133. Hess LW, Anderson RL, Golbus MS. Significance of opaque discolored amniotic fluid at second-trimester amniocentesis. *Obstet Gynecol.* styczeń 1986;67(1):44–6.