

Program badań prenatalnych na Opolszczyźnie w latach 2005-2008

Prenatal testing program in Opolszczyzna in 2005-2008

© GINEKOLOGIA I POŁOŻNICTWO 1 (11) 2009

Artykuł oryginalny/Original article

DARIUSZ KOWALCZYK¹, WOJCIECH GUZIKOWSKI^{1,2}, JACEK WIĘCEK¹, DAMIAN ZIĘTEK¹

¹ Samodzielny Specjalistyczny Zespół Opieki Zdrowotnej nad Matką i Dzieckiem w Opolu

Dyrektor: mgr Aleksandra Kozok

² Instytut Położnictwa Państwowej Medycynej Wyższej Szkoły Zawodowej w Opolu

Dyrektor: dr n. med. Wojciech Guzikowski

Adres do korespondencji/Address for correspondence

Samodzielny Specjalistyczny ZOZ nad Matą i Dzieckiem,

45-056 Opole, ul. Reymonta 8,

tel. 077 454 54 01; fax 077 454 54 08, e-mail: habibi48@op.pl

Statystyka/Statistic

Liczba słów/Word count 1736/1770

Tabele/Tables 3

Ryciny/Figures 1

Piśmiennictwo/References 14

Received: 12.01.09

Accepted: 20.02.09

Published: 10.03.09

Streszczenie

Wstęp. Od 2005 roku wprowadzono w Samodzielnym Specjalistycznym ZOZ nad Matką i Dzieckiem w Opolu program badań prenatalnych, mający na celu wczesne wykrycie wad wrodzonych u płodów dzięki wprowadzeniu do diagnostyki rutynowej nieinwazyjnych i/lub inwazyjnych badań prenatalnych u kobiet w ciąży z terenu województwa opolskiego. Bez względu na wskazania do wykonania inwazyjnych badań prenatalnych istnieją w grupie podwyższonego ryzyka (wiek powyżej 35 roku życia, aberracje chromosomowe u płodów w poprzednich ciążach, nosicielstwo translokacji zrównoważonych). W grupie kobiet młodszych wskazania do amniopunkcji ustala się na podstawie nieprawidłowych wyników testów PAPP-A i potrójnego oraz zmian wykrytych podczas badania ultrasonograficznego.

Cel. Celem pracy była ocena wyników wprowadzonego od 2005 roku programu badań prenatalnych na Opolszczyźnie.

Material i metody. Badaniami i poradnictwem genetycznym zostało objętych 758 kobiet z grupy wysokiego ryzyka. W ramach programu opieki prenatalnej, u każdej z kobiet rozpoczęto diagnostykę od wykonania w okresie od 10 do 13 tygodnia ciąży scalonego badania ultrasonograficznego (ocena CRL, NT, NB i przepływów w przewodzie żylnym) oraz biochemicznego testu PAPP-A. Do inwazyjnych badań prenatalnych (amniopunkcja w 14-18 tygodniu ciąży) zakwalifikowano, na podstawie nieprawidłowych wyników badań nieinwazyjnych i konsultacji genetyka 108 pacjentek. Płyn owodniowy pobrano w warunkach szpitalnych od 99 kobiet, 15 kobiet nie wyraziło zgody na amniopunkcję, w 2 przypadkach doszło do obumarcia ciąży przed terminem wykonania badania inwazyjnego.

Wyniki. Analiza cytogenetyczna komórek 99 płodów wykazała: 6 przypadków trisomii chromosomu 21, 1 przypadek trisomii chromosomu 18, 1 przypadek zespołu 47, XXX i jeden przypadek płodu beczaszkowego. Stwierdzono statystycznie istotne korelacje między wartością NT u płodów z prawidłowym a nieprawidłowym kariotypem, przy $p = 0,000$. Natomiast stwierdzono niską statystycznie zależność między wartościami β HCG i PAPP-A pomiędzy badanymi grupami płodów. Nie stwierdzono zależności między czasem zakończenia ciąży, masą urodzeniową i punktacją Apgar u płodów matek, u których wykonywano amniopunkcję i matek, u których nie wykonano amniopunkcji. Z naszego materiału wynika, że badania inwazyjne są stosunkowo bezpieczną metodą określenia kariotypu płodu w ciąży wysokiego ryzyka genetycznego i nie niosą za sobą poważnych powikłań bezpośrednio po, jak i nie wpływają na czas zakończenia ciąży, masę urodzeniową płodu oraz ocenę wg skali Apgar.

Słowa kluczowe: diagnostyka prenatalna, amniocenteza genetyczna.

Summary

Introduction. Since 2005, was brought in Gynaecological and Obstetrical Hospital in Opole prenatal testing program, which aims at early detection of congenital defects in fetuses with the introduction of routine non-invasive diagnostic and / or invasive prenatal testing in pregnant women from the Opole area. Absolute indications for the implementation of invasive prenatal tests exist in high-risk group (age above 35 years of age, chromosomal aberrations on the fetus in previous pregnancies, being balanced translocation) In the group of women younger indication amniocentesis determined on the basis of incorrect test results PAPP-A and triple and changes detected during ultrasound.

The aim. The aim of this work was to evaluate the results since 2005 introduced the pre-natal examinations at Opole region.

Materials and methods. Research and genetic counseling was covered by 758 women with high-risk groups. As part of the prenatal care program in each of the women started from the performance of diagnosis in the period from 10 to 13 weeks of pregnancy microchip ultrasound (CRL assessment, NT, NB and flows in the venous) and biochemical test PAPP-A to invasive prenatal tests (in amniocentesis 14-18 weeks of pregnancy) have been put on the basis of non-invasive abnormalities in 108 patients. Amniotic liquid collected in a hospital 99 women, 15 women has expressed consent to amniocentesis, in 2 cases, death was pregnant at the time the implementation of invasive tests.

Results. Cytogenetic analysis of fetal cells 99 showed: 6 cases of trisomy chromosome 21, chromosome 1 case of trisomy 18, 1 case team 47, XXX and one case of acranium fetal. A statistically significant correlation between the value of NT in fetuses with normal and abnormal karyotype, at $p = 0,000$ In contrast, was low statistically significant relationship between the B-HCG and PAPP-A between the two fetuses. There was no relationship between the time of termination of pregnancy, and the mass born in fetal Apgar scores of mothers, who are continuing amniocentesis and mothers, who have not performed amniocentesis. Invasive believe our study is a relatively safe method of determining karyotype the fetus in high-risk pregnancy genetic and do not involve any major complications immediately after and did not affect the time of pregnancy, weight born fetus as well as an assessment by the Apgar scale.

Key words: prenatal diagnosis, genetic amniocentesis.

WSTĘP

Od 2005 roku prowadzony jest w Samodzielnym Specjalistycznym ZOZ nad Matką i Dzieckiem w Opolu program opieki prenatalnej, mający na celu wczesną identyfikację zespołu wad wrodzonych u płodów, dzięki poszerzeniu diagnostyki o nieinwazyjne i inwazyjne badania prenatalne u ciężarnych z terenu województwa opolskiego.

Pacjentki zakwalifikowano do wykonania inwazyjnych badań prenatalnych na podstawie poniższych parametrów: wiek matki powyżej 35 lat, ciążę martwą i urodzone dzieci z aberracjami chromosomowymi, dzieci z mnogimi wadami rozwojowymi, wystąpienie translokacji zrównoważonej lub aberracji chromosomowej u jednego z rodziców, mozaicyzm chromosomowy u rodziców, aberracje chromosomów płciowych w poprzedniej ciąży, choroba Downa w rodzinie, wada ośrodkowego układu nerwowego w poprzedniej ciąży, urodzenie dziecka z określoną grupą chorób metabolicznych, określenie płci płodu przy podejrzeniu chorób sprzężonych z płcią, nieprawidłowy poziom alfa-fetoproteiny w surowicy matki, nieprawidłowy obraz płodu w badaniu USG oraz nieprawidłowy poziom białka PAPP-A i wolnej podjednostki β -hCG.

CEL PRACY

Głównym celem pracy była analiza wyników badań przeprowadzonych w latach 2005-2008 w ramach programu opieki prenatalnych na Opolszczyźnie.

INTRODUCTION

Prenatal testing program is conducted in specialist Mother and Child Health Care Institution (Samodzielnny Specjalistyczny ZOZ nad Matką i Dzieckiem) in Opole since 2005. The program was designed for early identification of various congenital syndromes in fetuses, using widened diagnostic test scheme containing both invasive and non-invasive prenatal tests performed in pregnant women living in opolskie province.

The patients were eligible for the study according to the following criteria: maternal age over 35 years, blighted pregnancies in the past and children born with chromosomal abnormalities, children born with multiple inborn defects, one of the parents with reciprocal translocation or other chromosomal aberration, chromosomal mosaicism in one of the parents, sex chromosomes aberrations in previous pregnancy, Down syndrome in the family, central nervous system defect in previous pregnancy, children born with certain congenital metabolic diseases, the need of prenatal fetal sex determination when there was a risk of X-linked genetic disorders, maternal serum alpha-fetoprotein abnormal concentration, abnormal fetal ultrasound scan and abnormal concentrations of PAPP-A and free β -hCG.

AIM OF THE STUDY

The main aim of the study was to analyze the results of tests performed in 2005-2008 during the prenatal testing program in Opolszczyzna.

MATERIAŁ I METODY

Procesem diagnostyczno-terapeutycznym zostało objętych 758 kobiet z grupy wysokiego ryzyka. Program badań prenatalnych składał się z kilku ważnych ogniw.

Pierwszy etap dotyczył diagnostyki ultrasonograficznej w pierwszym trymestrze ciąży, którą wykonywano pomiędzy 11 a 13 tygodniem i 6 dni i obejmował ocenę wymiaru ciemieniowo-siedzeniowego (CRL), przezierności karkowej (NT), obecności kości nosowej (NB) oraz przepływów w przewodzie żylnym (DV).

Równocześnie u pacjentki oznaczano test PAPP-A, polegający na oznaczeniu stężeń dwóch substancji w surowicy krwi kobiety ciężarnej: białka PAPP-A (cięższe białko osoczowe A - *Pregnancy Associated Plasma Protein A*) oraz glikoproteiny β -hCG (wolnej podjednostki beta gonadotropiny kosmówkowej - *free β Human Chorionic Gonadotropin*). Białko PAPP-A oznaczano aparatem Immulite 2000 z zastosowaniem testu immunoenzymatycznego fazy stałej z zastosowaniem chemiluminescencji, jako reakcji indykatorowej, natomiast β -HCG oznaczono immunoenzymatycznym testem kanapkowym (Diagnostyka Sp. z o.o. - laboratoria medyczne Wrocław). Ocena ryzyka genetycznego wad płodu ustalano za pomocą programu komputerowego PRISCA-4.

Zalety w postaci małego odsetka wyników fałszywie ujemnych, wysokiej czułości sięgającej około 85-90% w populacji ogólnej w połączeniu z całkowitym bezpieczeństwem dla matki i płodu stawia te badania w kręgu kluczowych standardów nieinwazyjnych badań prenatalnych.

Następnie na podstawie korelacji badań laboratoryjnych, wieku pacjentki i obrazu ultrasonograficznego udzielano porady genetycznej, która po wcześniejszym konsylium genetyczno-położniczym była kwalifikacją do poszerzenia diagnostyki o inwazyjne badanie prenatalne w postaci amniopunkcji.

Klasyczna amniopunkcja genetyczna polega na nakłuciu macicy i worka owodniowego przez powłoki brzuszne pod kontrolą USG i pobraniu płynu owodniowego, zawierającego żywe komórki złuszczone z nabłonka owodni, dróg moczowych, oddechowych i przewodu pokarmowego płodu. Badanie cytogenetyczne płynu owodniowego pozwala na określenie kariotypu płodu i wykluczenie lub potwierdzenie aberracji chromosomowych. Amniopunkcja obarczona jest najmniejszym odsetkiem powikłań wśród wszystkich inwazyjnych badań prenatalnych, a ryzyko utraty ciąży stanowi około 1%. Do ujemnych skutków należą: krwawienie, zakażenie, przedwczesne odpływanie płynu owodniowego, wystąpienie czynności skurczowej. W 6 przypadkach po konsultacji z genetykiem wykonano amniopunkcję między 14 a 15 tygodniem ciąży, pozostałe amniopunkcje wykonano pomiędzy 15 a 18. tygodniem ciąży. Amniopunkcje wykonano w warunkach leczenia zamkniętego z zastosowaniem metody "z wolnej ręki". Cytogenetyczne badania płynu owodniowego wykonano w Katedrze i Zakładzie

MATERIALS AND METHODS

758 women with high risk pregnancy participated in diagnostics and therapy during the program. The prenatal testing program consisted of a few, important, steps.

The first step concerted ultrasound imaging in the first trimester of pregnancy, which was performed between 11 week and 13 weeks and 6 days of pregnancy. The examination included crown rump length (CRL), nuchal translucency (NT), nasal bone presence (NB) and ductus venosus flow (DV).

Simultaneously, PAPP-A (*Pregnancy Associated Plasma Protein A*) and β -hCG glycoprotein (*free β Human Chorionic Gonadotropin*) levels were measured in maternal serum. PAPP-A level was assessed using Immulite 2000 analyzer based on solid-phase chemiluminescence immunoassay as an indicator reaction, while β -HCG was assessed using sandwich ELISA (Diagnostyka LLC, medical laboratories, Wrocław, Poland). Fetal genetic disorders' risk was estimated using PRISCA-4 software.

Due to numerous advantages, such as low percentage of false negative results, high sensitivity (reaching 85-90% of general population) and absolute safety for mother and fetus, the described tests are among gold standard non-invasive prenatal diagnostics and screening.

Subsequently, according to correlations between laboratory tests results, patient's age and ultrasound imaging, genetic counseling was performed. On the base of the counseling, after previous genetic-obstetric case conference, the patient was qualified to invasive prenatal test – amniocentesis.

Classic amniocentesis consists in inserting the needle into uterus and amniotic sac through the mother's abdominal wall with the aid of ultrasound-guidance and extracting amniotic fluid containing living fetal cells exfoliated from amniotic epithelium and fetal urinary, respiratory and digestive tracts. Cytogenetic test of amniotic fluid allows assessing fetal karyotype and excluding or confirming chromosomal aberrations. Amniocentesis carries the slightest risk of complications in comparison to all invasive prenatal tests. The risk of miscarriage is approximately 1%. Other complications include: bleeding, infection, amniotic fluid leak and uterine contraction activity induction. In 6 cases, after geneticist's counsel, amniocentesis was performed between 14 and 15 week of pregnancy, the other amniocenteses were performed between 15 and 18 week of pregnancy. All amniocenteses were performed in the hospital, using a free-hand technique. Cytogenetic assessments of amniotic fluid were performed in the Department of Genetics, Medical University of Wrocław. Amniotic fluid examination results were analyzed in correlation with non-invasive prenatal test. The obtained results were statistically analyzed using STATISTICA 5.5 software.

Genetyki AM we Wrocławiu. Przeprowadzono analizę wyników badania płynu owodniowego pobranego metodą amniopunkcji w korelacji z wynikami badań nieinwazyjnych. Otrzymane wyniki poddano analizie statystycznej z użyciem programu STATISTICA 5.5

WYNIKI

Badaniu inwazyjnemu poddano 99 pacjentek, które zostały zakwalifikowane do tej procedury po konsultacji z genetykiem. Grupę kontrolną stanowiło 100 kobiet po 35 roku życia, które nie zostały zakwalifikowane do badań inwazyjnych. 15 pacjentek pomimo wysokiego ryzyka nie wyraziło zgody na proponowaną amniopunkcję, natomiast w 2 przypadkach doszło do obumarcia płodów przed wykonaniem amniopunkcji. Nie wystąpiły po zabiegu żadne powikłania. Analiza cytogenetyczna komórek płodów wykazała 10 abberacji chromosomowych (10,1%): w 6 przypadkach zespołu Downa, jeden przypadek zespołu Edwarda, jeden przypadek zespołu 47 XXX, jeden przypadek zespołu 47 XXY i jeden przypadek bezczaszkowca.

Stwierdzono statystycznie istotne korelacje między nieprawidłowym parametrami USG (zwiększona przezierność karkowa u płodu) a nieprawidłowymi wynikami badań inwazyjnych (zaburzenia chromosomowe) (p=0,000). Zestawienie wyników przedstawiono w tabeli 1.

Rycina 1. przedstawia rozrzut przezierności karkowej dla płodów z prawidłowymi (n) i nieprawidłowymi (a) karyotypami.

RESULTS

99 patients, who were qualified to the invasive procedure after geneticist’s counsel, underwent amniocentesis. Control group consisted of 100 women after 35, who were not qualified to the invasive diagnostics. 15 patients, despite the high risk of congenital disorders, did not consent to perform the amniocentesis. In 2 cases, fetus died in utero before performing the amniocentesis. No complications of the procedure appeared. Fetal cells cytogenetic analysis showed 10 chromosomal aberrations (10,1%): in 6 cases – Down syndrome, one case of Edwards syndrome, one case of 47 XXX syndrome, one case of 47 XXY syndrome and one case of acrania.

The study showed statistically significant correlations between abnormal USG scan result (increased nuchal translucency in fetus) with abnormal results of invasive tests (chromosomal aberrations) (p=0,000). The results are demonstrated in table 1.

Figure 1 shows nuchal translucency results dispersion for fetuses with normal (n) and abnormal karyotype

We found low correlation between abnormal β HCG concentrations. In fetuses with normal karyotype the concentration was 70,3 and was lower than in fetuses with chromosomal aberrations, where it reached 93,05 (p=0,1053). PAPP-A level in normal fetuses was 1,818, while in abnormal karyotype group was lower and reached 1,07 (p=0,114). The results are shown in table 2.

Tab. 1. Test T dla grup niezależnych dla oceny NT dla płodów z prawidłowymi i nieprawidłowym karyotypami

	Płody z prawidłowymi karyotypami	Płody z nieprawidłowymi karyotypami
n	89	10
Średnia	1,79	4,56
SD±	0,8039	2,660075
t	- 7,42	
p	0,00000	

Tab. 1. T Test for groups independent of the NT assessment of fetuses with normal and abnormal karyotypes

	fetuses with normal karyotypes	fetuses with abnormal karyotypes
n	89	10
Average	1,79	4,56
SD±	0,8039	2,660075
t	- 7,42	
p	0,00000	

Tab. 2. Test T dla grup niezależnych dla oceny β -HCG i PAPPa dla płodów z prawidłowymi i nieprawidłowym karyotypami

	Płody z prawidłowymi karyotypami	Płody z nieprawidłowymi karyotypami
n	89	10
Średnia β -HCG	70,3	93,05
SD±	41,72	36,69
t	-1,63761	
p	0,1053	
Średnia PAPPa	1,818	1,07
SD±	1,3086	0,517
t	1,596	
p	0,114	

Tab. 2. T Test for independent groups for the β fetuses with normal and abnormal karyotypes

	fetuses with normal karyotypes	fetuses with abnormal karyotypes
n	89	10
Average β -HCG	70,3	93,05
SD±	41,72	36,69
t	-1,63761	
p	0,1053	
Average PAPPa	1,818	1,07
SD±	1,3086	0,517
t	1,596	
p	0,114	

Stwierdzono niską korelację między nieprawidłowymi poziomami białka β HCG. Wartość dla grupy płodów z prawidłowym kariotypem wynosiła 70,3 i była niższa niż dla grupy płodów z abberacjami chromosowymi 93,05 przy poziomie istotności statystycznej $p = 0,1053$. Poziom białka PAPP-A dla grupy z prawidłowym kariotypem wynosił 1,818 i był wyższy w porównaniu z grupą płodów z nieprawidłowym kariotypem (1,07), a poziom istotności statystycznej dla tego parametru wynosił $p = 0,114$. Wyniki przedstawia tabela 2.

Poddano również analizie dane z przebiegu porodu obu grup ryzyka (po przebytej amniopunkcji i bez amniopunkcji) takie jak: wiek zakończenia ciąży, masę urodzeniową płodu oraz punktację wg skali Apgar po 1 minucie, szukając odpowiedzi, czy amniopunkcja może mieć wpływ na wybrane parametry.

W żadnym z przypadków nie stwierdzono różnicy statystycznej dla ocenianych parametrów między noworodkami, u których wykonywano amniopunkcję i u których nie wykonywano badań inwazyjnych. Średnia wieku zakończenia ciąży u matek po amniopunkcji wyniosła 38 tygodni i 2 dni, natomiast u matek z grupy kontrolnej 38 tygodni i 1 dzień przy $p = 0,8053$. Masa urodzeniowa noworodków matek, które poddały się amniopunkcji wynosiła 3271 g, a noworodków matek z grupy kontrolnej 3153 g przy $p = 0,5129$. Ocena wg skali Apgar po 1 minucie u noworodków matek z grupy kontrolnej wyniosła 8,8, a u noworodków matek po amniopunkcji 9,1 przy $p = 0,435$. Wyniki zestawiono w tabeli 3.

DYSKUSJA

W ostatnich latach w Polsce wzorując się na innych krajach w szybkim tempie rozwija się program badań prenatalnych, obejmując skринningiem, coraz większą grupę pacjentek z grup ryzyka [1-3]. Postępowanie to ma na celu wychwycenie we wczesnym okresie rozwoju płodowego ciąży z wadami genetycznymi. Wiedza ta pozwala na odpowiednie prowadzenie ciąży, daje

To determine whether amniocentesis influences the labor course we assessed labor course data in risk groups (after amniocentesis or without amniocentesis) including: labor term, birth weight and Apgar score after 1 minute.

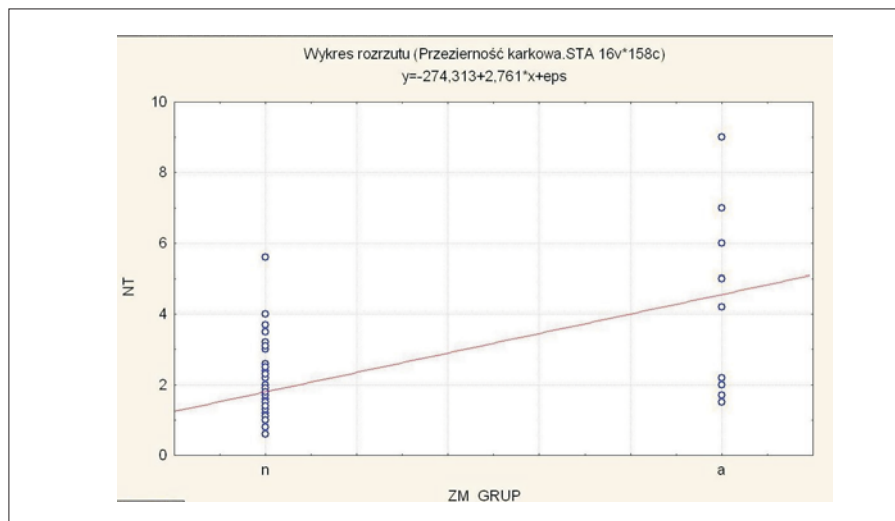
In none of cases statistically significant differences for assessed parameters between newborns after or without previous amniocentesis were found. Mean labor term in patients after amniocentesis was 38 weeks and 2 days while in control group 38 weeks and 1 day ($p=0,8053$). Mean birth weight after amniocentesis was 3271 g while in mothers who did not undergo amniocentesis – 3153 g ($p=0,5129$). Apgar score after 1 minute in control group was 8,8 while in newborns after amniocentesis 9,1 ($p=0,435$). The results are shown in table 3.

DISCUSSION

Recently in Poland, following the example of other countries, prenatal testing programs develop rapidly and more and more high-risk patients undergo screening tests [1-3]. The aim of the procedure is to diagnose genetic disorders early in gestational age. In consequence, it will be possible to adjust pregnancy management properly, to start appropriate treatment in utero or to decide if the delivery should take place in reference centre following immediate specialist newborn treatment. Parents knowing about fetal problem are able to prepare psychically to the labor. The introduction of ultrasound markers measured in the first weeks of fetal life is recently supplemented with biochemical tests, what significantly increased the sensitivity of prenatal tests. The combination of both types of tests results in much higher effectiveness of qualification to invasive diagnostics such as amniocentesis.

Ryc. 1. Rozrzut NT n - grupa płodów z prawidłowymi kariotypami, a - grupa płodów z abberacjami chromosowymi

Fig. 1. NT distribution n - group of fetuses with normal karyotypes, a - group of fetuses with chromosomal abberations



możliwość podjęcia leczenia w czasie życia płodowego, pozwala na wybór odpowiedniego rozwiązania w referencyjnym ośrodku z następowym wdrożeniem specjalistycznego leczenia noworodka. Wiedza o stanie płodu daje możliwość psychicznego przygotowania się rodziców do porodu. Wprowadzenie markerów oceny ultrasonograficznej w pierwszych tygodniach życia płodowego zostało w ostatnim czasie uzupełnione badaniami biochemicznymi, co w wyraźny sposób pozwoliło zwiększyć czułość badań prenatalnych. Zestawienie obu tych badań daje większą skuteczność prawidłowej kwalifikacji do postępowania inwazyjnego np. amniopunkcji.

Najbardziej przydatnym markerem w badaniu ultrasonograficznym jest przezierność karkowa (NT). Zwiększona przezierność karkowa jest efektem zaburzeń w gospodarce wodnej płodu i obrzękiem tkanek okolicy okołopotylicznej (często jako efekt wczesnej

The most useful ultrasound marker is nuchal translucency (NT). Increased nuchal translucency is the effect of abnormal fluid turnover and occipital region edema (often as a result of early heart insufficiency). In our data we found that increased NT thickness correlates with the possibility of congenital disorders appearance. NT assessment is broadly used in prenatal diagnostics. The usefulness of this test is confirmed by numerous reports in Polish and international research papers [2-7]. Sieroszewski et al. showed that the nasal length and NT thickness measured in correlation to BPD are useful markers of aneuploidy. However, it should be remembered that increased NT thickness alone is not a final diagnosis of aneuploidy. It was proved in the study performed in Japan, when in the group of fetuses with NT increased over 3 mm only 19% are appear to have chromosomal aberration [8].

Tab. 3. Porównanie wieku zakończenia ciąży, masy urodzeniowej i punktacji Apgar po przebytej amniopunkcji i bez amniopunkcji (grupa kontrolna)

Średnia SD± t p	wiek zakończenia ciąży matek po amniopunkcji 38,2 3,14 0,247 0,8053	wiek zakończenia ciąży matek z grupy kontrolnej 38,1 2,89
Średnia SD± t p	masa urodzeniowa płodów matek po amniopunkcji 3271 741 0,6569 0,5129	masa urodzeniowa płodów matek z grupy kontrolnej 3153 875
Średnia SD± t p	punktacja Apgar po 1 minucie noworodków matek po amniopunkcji 9,1 1,8 0,784 0,435	punktacja Apgar po 1 minucie noworodków matek z grupy kontrolnej 8,8 2,06

Tab. 3. Comparison of mothers' age at pregnancy termination, birth mass and Apgar score, following amniocentesis and without amniocentesis (control group)

Average SD± t p	Mother's age at pregnancy termination following amniocentesis 38,2 3,14 0,247 0,8053	Mother's age at pregnancy termination – control group 38,1 2,89
Average SD± t p	Fetal birth mass for mothers that underwent amniocentesis 3271 741 0,6569 0,5129	Fetal birth mass for mothers from the control group 3153 875
Average SD± t p	Apgar score after 1 minute in newborns for mothers following amniocentesis 9,1 1,8 0,784 0,435	Apgar score after 1 minute in newborns for mothers from the control group 8,8 2,06

niewydolności serca) W naszym materiale stwierdziliśmy, że zwiększona grubość NT u płodu jest skorelowana z możliwością wystąpienia wady płodu. Uznana jest przydatność oceny NT w diagnostyce prenatalnej. Potwierdzają to bardzo liczne doniesienia w piśmiennictwie zarówno krajowym, jak i zagranicznym [2-7]. Sieroszewski i wsp. wykazali, że długość kości nosowej oraz szerokość przezierności karkowej mierzone w korelacji BPD są użytecznymi markerami aneuploidii chromosomowych. Jednakże warto pamiętać, że sama podwyższona wartość NT nie jest ostatecznym rozpoznaniem aneuploidii, potwierdzają to badania japońskich naukowców, którzy stwierdzili, że wśród płodów z NT powyżej 3mm tylko 19% ma abberację chromosomową [8].

W ostatnim czasie, coraz więcej pisze się, że przezierność karkowa nie jest jedynym wskaźnikiem wykorzystywanym w tzw. genetycznym USG. Drugim markerem jest kość nosowa. Część autorów uważa, że nie wystarczy tylko wizualizacja (NB); bardzo ważna jest jej długość [7,9].

Według Nicolaidesa i wsp. bardzo przydatnymi w badaniach prenatalnych oprócz ultrasonografii są markery biochemiczne, takie jak β -HCG i białko PAPP-A. W ciążyach z trisomią 21 poziom β -HCG jest podwyższony, natomiast w przypadku białka PAPP-A przy tej abberacji chromosomowej jest obniżony. Nicolaides i wsp. podkreślają, że scalone badanie USG w zakresie oceny NT, NB, β -HCG oraz białka PAPP-A w 95% wykrywa obecność trisomii chromosomu 21 [10]. Wydaje się zasadne, aby przeprowadzać scalony screening w 1. tryestrze ciąży obejmujący badanie ultrasonograficzne z oceną przezierności karkowej, obecności kości nosowej i oceną jej długości, białka PAPP-A oraz glikoproteiny β -HCG, aby móc z jak największym prawdopodobieństwem ocenić stan płodu, a w razie podejrzenia malformacji płodu poszerzyć diagnostykę o amniocentezę. W materiale poza trisomią 21 (6 przypadków) stwierdzono obecności innych nieprawidłowych kariotypów (4 przypadki). Wynika z tego, że markery te nie są zarezerwowane tylko dla zespołu Downa, ale są metodą do wykrywania innych aneuploidii. Dalsza obserwacja tych parametrów pozwoli na wysunięcie bardziej jednoznacznych wniosków.

Według Nicolaidesa amniopunkcja, biorąc pod uwagę możliwości techniczne jest możliwa już między 10 a 14 tygodniem ciąży. Tak wczesna amniopunkcja wiąże się jednak z wyższym ryzykiem poronienia (ok. 2%), a także z wyższym ryzykiem wady płodu w postaci stopy końsko-szpotaowej [10]. Według części autorów nie ma istotnego statystycznie zwiększonego ryzyka dla tak wczesnych amniopunkcji. Kornacki i wsp. wykazali, że bezpieczeństwo wczesnej i późnej amniopunkcji jest porównywalne, chociaż całkowita utrata ciąży była czterokrotnie wyższa w grupie, w której wykonano wczesną amniopunkcję (1, 2% i 0,3%) [11]. W naszym materiale wykonywano amniopunkcję powyżej 14 tygodnia ciąży. Ocena staty-

Recently, more and more is published on other factors used in so called "genetic ultrasound scan". The other marker is fetal nasal bone. Some scientists claim, that not only presence of nasal bone (NB) is important, but also its length [7, 9].

According to Nicolaides et al., apart from ultrasound scan, biochemical markers such as β -HCG and PAPP-A are extremely useful in prenatal testing. In pregnancies with 21 trisomy β -HCG level is increased while PAPP-A level is decreased. Nicolaides et al. emphasizes that integrated ultrasound imaging (including evaluation of NT, NB) with biochemical markers such as β -HCG and PAPP-A is able to diagnose 21 trisomy in 95% of cases [10]. It seems legitimate to us, to perform integrated diagnostics in the first pregnancy trimester including ultrasound with nuchal translucency and fetal nasal bone presence evaluation and PAPP-A and β -HCG levels assessment. It will increase the accuracy of fetal state assessment and, in case of suspected fetal malformation, give the possibility of extending the diagnostics to amniocentesis. In our data, apart from 21 trisomy (6 cases), other abnormal karyotypes were found (4 cases). It appears from that, that the described markers are not specific only for Down syndrome, but are also useful for other chromosomal abnormalities diagnosis. Further observation of these parameters will allow us to reach more accurate conclusions.

According to Nicolaides amniocentesis is possible technically between 10 and 14 week of pregnancy. However, such early amniocentesis involves higher risk of miscarriage (approx. 2%) and higher risk of fetal malformation called club foot (*talipes equinovarus*) [10]. Some authors claim that in case of such early amniocenteses there is no statistically significant risk increase. Kornacki et al. showed that the safety of early and late amniocentesis is comparable, nevertheless, total miscarriages in early amniocenteses group were 4-fold higher (1,2% and 0,3%) [11]. In our study the amniocentesis was performed over 14 week of pregnancy. The statistical analysis of labor term, birth mass and their Apgar score did not show any significant differences between groups with or without amniocentesis performed. No vital complications during pregnant women and newborn after labor observation. Similar results were obtained by other polish authors [12]. Ciach et al. showed that the moment of amniocentesis examination does not correlate with amniocentesis complications, i.e. there is no statistical difference in complaints after amniocentesis or connection with premature labor. According to results obtained by other authors, invasive prenatal diagnostics (amniocentesis) in women below and over 35 years do not correlate with pregnancy and labor course [13]. Interestingly, some authors observed respiratory distress syndrome and pneumonia in newborns of mothers who underwent amniocentesis [14]. We did not observe similar newborn pathologies in our material.

styczna terminu zakończenia ciąży, masy urodzeniowej noworodków i ich ocena wg skali, Apgar nie wykazała istotnych różnic między grupami ryzyka z amniopunkcją i bez amniopunkcji. Nie obserwowano żadnych istotnych powikłań w trakcie obserwacji ciężarnej w czasie trwania ciąży, jak i w ocenie noworodka po porodzie. Do podobnych wniosków doszli inni polscy autorzy [12]. Ciach i wsp. wykazali, że czas wykonania amniopunkcji nie wiąże się komplikacjami po amniopunkcji, tj. nie ma statystycznej różnicy w zakresie dolegliwości po amniopunkcji, czy też związku z wcześniejszym porodem. Na podstawie badań innych autorów wykazano, że przeprowadzone inwazyjne badania prenatalne (amniopunkcja) u osób poniżej i powyżej 35 roku życia nie wykazały statystycznej różnicy w przebiegu ciąży i porodu [13]. Warto zaznaczyć, że niektórzy autorzy zaobserwowali u noworodków matek po amniopunkcji zespół zaburzeń oddychania i zapalenia płuc u noworodków [14]. W naszym materiale nie zaobserwowaliśmy takich patologii u noworodków.

Obecna diagnostyka prenatalna wykorzystująca ocenę ultrasonograficzną i badania biochemiczne pozwala w dużym stopniu zidentyfikować płody, u których wskazane jest wykonanie badań inwazyjnych. Z drugiej strony umożliwia ona także w sposób bezinwazyjny wykazać statystyczne ryzyko urodzenia dziecka z nieprawidłowym kariotypem, co ma istotny wpływ na świadomą decyzję matki, położnika i genetyka, o podjęciu dalszej diagnostyki z zastosowaniem metod inwazyjnych.

WNIOSKI

1. Program badań prenatalnych pozwala na wczesne wykrycie wad wrodzonych. Daje to możliwość podjęcia leczenia w czasie życia płodowego, natychmiastowego wdrożenia specjalistycznego leczenia po urodzeniu, psychicznego przygotowania rodziców do porodu. Poradnictwo genetyczne i rozwój metod diagnostycznych powinny stanowić podstawowy element profilaktyki wad rozwojowych i poprawy opieki nad ciężarną.
2. Ocena przezierności karkowej jest ważnym parametrem ultrasonograficznym w ocenie prawidłowego rozwoju płodu.
3. Stwierdzono niską istotność statystyczną dla poziomów β - HCG i PAPP-A między grupami płodów z prawidłowym i nieprawidłowym kariotypem.
4. Badania inwazyjne są stosunkowo bezpieczną metodą określenia kariotypu płodu w ciąży wysokiego ryzyka genetycznego i nie niosą za sobą poważnych powikłań bezpośrednio po, jak i nie wpływają na czas zakończenia ciąży, masę urodzeniową płodu oraz ocenę noworodka wg skali Apgar.

Current prenatal diagnostics using ultrasound imaging and biochemical tests permits identification of fetuses needing additional, invasive testing. On the other hand it allows non-invasive prediction of statistical risk abnormal karyotype in the fetus, what highly influence informed consent of mother, obstetrician and geneticist for further invasive diagnostics.

CONCLUSIONS

1. Prenatal testing program leads to early diagnosis of congenital defects. It gives the possibility of early treatment in utero, immediate treatment administration after birth, parents' psychological preparation for labor. Genetic counseling and development of diagnostic methods should work as a basic component of congenital defects prophylaxis and improvement of pregnancy management.
2. Nuchal translucency assessment is important ultrasound parameter to evaluate fetal development.
3. β -HCG and PAPP-A levels were not statistically different between fetuses with normal and abnormal karyotypes.
4. Invasive diagnostics are comparably safe methods for fetal karyotype examination in high-risk pregnancies, do not carry serious, primary complications risk and do not directly influence labor term, birth weight and Apgar score.

Piśmiennictwo / References:

1. **Shaw SW, Hsu J, Lee CN, Hsiao CH et al.** And second-trimester Down syndrome screening: current strategies and clinical guidelines. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2008; 47(2):157-62.
2. **Kagan KO, Wright D, Baker A et al.** Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31(6):618-24.
3. **Kagan KO, Wright D, Spencer K et al.** First-trimester screening for trisomy 21 by free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A: impact of maternal and pregnancy characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31(5):493-502.
4. **Kagan KO, Wright D, Valencia C et al.** Fetal nuchal translucency, fetal heart rate, free B-HCG and pregnancy-associated. *KH Hum Reprod.* 2008; Jun 10. *Screening for trisomies 21, 18 and 13 by maternal age.*
5. **Maymon R, Zimmerman AL, Weinraub Z et al.** Correlation between nuchal translucency and nuchal skin-fold measurements in Down syndrome and unaffected fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; Jun 2.
6. **Ndumbe FM, Navti O, Chilaka VN et al.** Prenatal diagnosis in the first trimester of pregnancy. *Reprod Sci* 2008;15(3):295-304.
7. **Sieroszewski P, Perenc M, Baś-Budecka E i wsp.** Ocena markerów ultrasonograficznych dla określenia ryzyka aneuploidii chromosomowych u płodu w I. połowie ciąży. *J Ultrason Gin Pol* 2005; tom 1; 181-186.
8. **Yoshida S, Miura K, Yamasaki K, et al.** Does increased nuchal translucency indicate a fetal abnormality? A retrospective study to clarify the clinical significance of nuchal translucency in Japan. *J Hum Genet* 2008; May 24.
9. **Has R, Kalelioglu I, Yuksel A et al.** Fetal nasal bone assessment in first trimester down syndrome screening. *Fetal Diagn Ther* 2008;24(1):61-66.
10. **Nicolaidis KH, Węgrzyn P.** Badanie ultrasonograficzne między 11⁺⁰-13⁺⁶ tygodniem ciąży. *Fetal Medicine Foundation* London 2004;12.
11. **Kornacki J, Gozdiewicz T, Kwinecka B et al.** Complications rate and pregnancy outcome in women who underwent early and mid trimester amniocentesis. *Gin Pol* 2007; 78 (5) :400-4.
12. **Ciach K, Preis K, Świętkowska-Freund M et al.** Early or late amniocentesis-which method is safer? *Gin Pol* 2007; 78 (7) :576.
13. **Ciach K, Preis K, Świętkowska-Freund M et al.** The course of pregnancy and delivery in women after genetic amniocentesis before and after 35 years of age. *Gin Pol* 2008;78(1):12-6.
14. **Tabor A, Philip J, Madsen M et al.** Randomized controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet* 1986 Jun 7;1(8493):1287-93.