

Analiza cytogenetyczna biopsji kosmówki – wady i zalety

Chorionic Villus Sampling in cytogenetic analysis – disadvantages and advantages

Gnyś-Wiercioch Agnieszka, Bloch Renata, Grolik Barbara, Hadaś Jolanta,
Kania Agnieszka, Szoltysik-Szot Mariola, Sodowska Henryka

Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej „Genom”, Ruda Śląska, Polska

Streszczenie

Biopsja kosmówki (CVS) jest wykorzystywana w diagnostyce prenatalnej. Daje możliwość wykrycia zaburzeń genetycznych płodu.

Jej zalety to: możliwość wykonywania zabiegu w pierwszym trymestrze ciąży, stosunkowo krótki czas oczekiwania na wynik, ryzyko poronienia takie jak po amniopunkcji.

Wadami metody są: trudna analiza cytogenetyczna, możliwość kontaminacji materiału biopsyjnego komórkami matki, ryzyko wystąpienia mozaiki. Wykonanie biopsji kosmówki zawsze powinno być podyktowane odpowiednim wskazaniem.

Słowa kluczowe: **diagnostyka prenatalna / biopsja kosmówki / mozaicyzm /
/ mozaicyzm ograniczony do łożyska /**

Abstract

Chorionic villus sampling is used in prenatal diagnosis, enabling to detect fetal genetic abnormalities.

Its advantages include the possibility of performing the procedure during the first trimester of pregnancy, relatively fast result, risk of miscarriage comparable to that in case of amniocentesis.

The disadvantages of this method are: difficult cytogenetic analysis, the possibility of contamination with maternal cells and the risk of mosaicism. There should always be a valid indication to perform the CVS procedure.

Key words: **prenatal diagnosis / chorionic villus sampling / mosaicism /
/ confined placental mosaicism /**

Adres do korespondencji:

Agnieszka Gnyś-Wiercioch
Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej „Genom”
ul. 1 Maja 339, 41-710 Ruda Śląska, Polska
tel: 784338650, fax: 322444664
e-mail: labor@genom.pl

Otrzymano: 14.11.2011
Zaakceptowano do druku: 20.04.2012

Biopsja kosmówki (CVS – *Chorionic Villus Sampling*) jest inwazyjnym badaniem wykonywanym w ramach diagnostyki prenatalnej. Daje możliwość wykrycia nieprawidłowości genetycznych przez zastosowanie analizy cytogenetycznej, molekularnej, a także biochemicznej pobranego materiału [1]. Metoda ta umożliwia oznaczenie nieprawidłowości genetycznych już w pierwszym trymestrze ciąży dlatego jest rutynowo proponowaną techniką dla kobiet o podwyższonym ryzyku wystąpienia u płodu choroby genetycznej [2, 3, 4]. Wykonanie biopsji kosmówki należy rozważyć w przypadku: stwierdzenia nieprawidłowego wyniku badań nieinwazyjnych (USG i biochemiczne testy przesiewowe), urodzenia przez pacjentkę dziecka z mnogimi wadami rozwojowymi lub aberracją chromosomową, nosicielstwa mutacji genetycznej lub aberracji chromosomowej przez któregoś z rodziców, a także u kobiet ciężarnych powyżej 35 roku życia, ze względu na większe ryzyko, w stosunku do populacyjnego, wystąpienia aneuploidii u płodu [5, 6, 7]. Możliwość tak wczesnej diagnostyki wielu zaburzeń genetycznych płodu skraca czas niepokoju rodziców w oczekiwaniu na badanie i jego wynik. Daje możliwość uniknięcia komplikacji natury psychicznej i medycznej w przypadku nieprawidłowego wyniku badania i podjęcia decyzji o przerwaniu ciąży [1, 8, 9, 10].

Techniki wykonywania biopsji kosmówki oraz związane z tym ryzyko

Pierwszą biopsję kosmówki, w celu określenia nieprawidłowości chromosomowych płodu, przeprowadził Kullander i Sandahl w latach siedemdziesiątych ubiegłego wieku [5]. W latach 1983-1992 wykonano ponad 80000 biopsji trofoblastu, a do 1996 roku ponad 200000 [1, 10, 12]. Początkowo kosmki pobierane były przesyjkowo. Za pomocą giętkiego cewnika wprowadzonego przez szyjkę macicy stopniowo zasysano odpowiednią ilość materiału. Od 1984 roku zaczęła rozwijać się alternatywna metoda, pobierania kosmówki przez powłoki brzuszne pod kontrolą USG. W technice tej wykorzystuje się sztywną igłę o średnicy 1,5mm, którą wprowadza się przez powłoki brzuszne do rozwijającego się łożyska [1]. Pobieranie kosmków tą metodą zmniejszyło ryzyko infekcji i stało się bardziej akceptowane przez pacjentki, przyczyniając się tym samym do znacznego wzrostu liczby wykonywanych zabiegów [1, 11].

Biopsja kosmówki, jak każda inwazyjna metoda prenatalna, niesie również ryzyko poronienia, które na przestrzeni lat ulegało zmianie. W latach 1983-2003 wynosiło około 3%. W kolejnych latach zmniejszyło się do ok. 1,9%. Obecnie stwierdza się, że jest takie jak po amniopunkcji -1% [9, 11, 13, 14, 15]. Zaobserwowano także, że ryzyko poronienia jest odwrotnie proporcjonalne do ilości wykonywanych zabiegów w danym ośrodku i zależy od umiejętności osoby wykonującej zabieg [4, 11]. Wieloletnie badania i obserwacje wykazały, że biopsja kosmówki wykonywana przed 10 tygodniem ciąży wiąże się z ryzykiem uszkodzenia kończyn (brak części lub całych palców dłoni i stóp) oraz zespołu niedorozwoju ust i zuchwy u płodu [4, 10, 12, 13, 14, 16, 17]. Przyczyną wystąpienia tych wad jest prawdopodobnie pojawienie się miejscowych zaburzeń krążenia i procesy zakrzepowe [4, 10, 16, 17]. Dowiedziono również, że biopsja kosmówki wykonana powyżej 11 tygodnia ciąży nie zwiększa ryzyka uszkodzeń kończyn płodu. W związku z tym biopsja kosmówki powinna być wykonywana między 11-13 tygodniem ciąży zgodnie z zaleceniami FMF (*Fetal Medicine Foundation*) [14, 18].

Cytogenetyczna diagnostyka kosmków kosmówki

W badaniu kosmków można zastosować różne techniki diagnostyczne: analizę DNA w przypadku chorób monogenowych, badania biochemiczne w przypadku podejrzenia metabolicznych zaburzeń, takich jak: fenyloketonuria, talasemia, mukopolisacharydozy, a także analizę kariotypu w celu wykluczenia aberracji chromosomowych wykorzystując klasyczne i molekularne metody cytogenetyczne [19, 20].

Uzyskanie wyniku badania cytogenetycznego zależy w dużej mierze od ilości i jakości pobranych kosmków [8, 21]. Materiał prawidłowo pobrany, dostarcza wyników diagnostycznych w 99% przypadków [6]. Za wystarczającą ilość uważa się 20mg kosmków pobranych z obszaru kosmówki kosmatej [7, 8, 21, 22]. Pobrany materiał zostaje poddany oczyszczeniu z fragmentów maczynych tkanek i rozdzielony na dwie części. Pierwszą poddaje się tzw. metodzie bezpośredniej (*short term culture*). W tej metodzie chromosomy do analizy uzyskuje się z komórek uwolnionych z cytotrofoblastu, spontanicznie dzielących się *in vivo*. Wynik otrzymuje się w przeciągu 2 dni [3, 5, 21, 24]. Jest to możliwe dzięki dużej aktywności mitotycznej cytotrofoblastu, zastosowaniu kolcemidu oraz specjalnego urządzenia rozpraszającego komórki na szkiełku [8, 21, 23]. W metodzie tej uzyskuje się małą ilość metafaz, słabe rozproszenie chromosomów w metafazie oraz słabe wybarwienie i niską rozdzielczość prążkowania chromosomów [8, 24].

Drugą część kosmków poddaje się tzw. metodzie hodowlanej (*long term culture*), polegającej na hodowli trofoblastu w inkubatorze [23]. W trakcie hodowli podziałom ulegają komórki mezenchymy pozazarodkowej. Dzięki tej metodzie otrzymuje się większą liczbę metafaz, w których chromosomy są lepiej wybarwione i wykazują wyższą rozdzielczość prążkowania. Wynik otrzymuje się po około 2-3 tygodniach. Trudności interpretacyjne w tej metodzie wiążą się z obecnością domieszki komórek maczynych, ulegających podziałom w trakcie trwania hodowli. W przypadku bezpośredniej metody ten problem nie występuje, ponieważ komórki pochodzące z maczynnej części łożyska nie dzielą się *in vivo* [5, 8, 21].

Problemy diagnostyczne w biopsji kosmówki

Cytogenetyczna analiza kariotypów uzyskanych z biopsji kosmówki, szczególnie z metody bezpośredniej, jest znacznie trudniejsza niż w przypadku amniopunkcji. Wymaga dużo większego doświadczenia w analizie chromosomów. Uzyskiwane chromosomy są bardzo krótkie często nachodzące na siebie i słabo wyprążkowane [24, 25]. W przypadku krótkiej metody nie jest możliwe wykrycie małych translokacji, delecji lub duplikacji. Zaobserwować można jedynie zmiany liczby chromosomów [26]. W przeciwieństwie do metody hodowlanej nie występuje tu ryzyko oznaczenia kariotypu matki [5, 8, 24].

Długa hodowla umożliwia uzyskanie większej liczby metafaz z chromosomami o jakości pozwalającej wykryć nie tylko aneuploidie lecz także aberracje strukturalne (np. translokacje i delecje). Istnieje jednak ryzyko kontaminacji próbki komórkami matki [24]. W przypadku gdy z długiej hodowli otrzymano kariotyp męski (46,XY), bądź nieprawidłowy kariotyp żeński (np. 47,XX,+21) oczywiste jest, że badano komórki trofoblastu. Gdy otrzymany wynik jest prawidłowym kariotypem żeńskim

Tabela I. Wady i zalety biopsji kosmówki.

Wady CVS	Zalety CVS
Trudna analiza cytogenetyczna	Możliwość wykonania w I trymestrze ciąży
Ryzyko wystąpienia mozaicyzmu	Krótki czas oczekiwania na wynik
Kontaminacja materiału komórkami matki	Ryzyko poronienia takie samo jak przy amniopunkcji
Możliwość określenia tylko aberracji liczbowych w krótkiej metodzie	Możliwość zbadania kariotypu i DNA w przypadku małowodzia lub bezwodzia
Konieczność wykonania amniopunkcji w przypadku pojawienia się mozaiki	Szybsze otrzymanie wyniku badania molekularnego niż po amniopunkcji
Większe ryzyko nieprawidłowej interpretacji wyniku	

(46,XX), istnieje prawdopodobieństwo, że analizowano komórki pochodzące od matki [5]. Wiąże się to z obecnością komórek matczyńskich w materiale biopsyjnym. Komórki te wykazują dużą aktywność mitotyczną i szybki wzrost w hodowli [8]. Przypuszcza się, że częstość wzrostu w hodowli komórek matki wynosi 4-8% [7]. W związku z występowaniem tych problemów zalecane jest przeprowadzanie obu metod diagnostycznych w każdej biopsji kosmówki [5]. Kontaminacja materiału biopsyjnego komórkami matki nie pozostaje bez znaczenia w przypadku badań biochemicznych jak i molekularnych [5, 20].

Przy ocenie kariotypu płodu w komórkach trofoblastu podstawowym problemem diagnostycznym jest ryzyko wystąpienia mozaicyzmu. Jest to obecność dwóch lub więcej linii komórkowych o różnym kariotypie u jednego osobnika powstałego z pojedynczej zygoty [27, 28, 29, 30].

Kariotyp mozaikowy występuje częściej w biopsji kosmówki (w obu metodach) niż w amniopunkcji [2, 24]. W cytogenetycznych badaniach prenatalnych przeprowadzanych na komórkach trofoblastu oczekuje się, że zaobserwowana zmiana chromosomowa jest obecna zarówno u płodu jak i w łożysku ponieważ rozwijają się one z tej samej zygoty [31].

Biopsja kosmówki jest badaniem, w którym cytogenetycznej analizie poddaje się komórki cytotrofoblastu i mezenchymy pozazarodkowej, nie będące komórkami płodu. Zdarza się więc, że kariotyp oznaczony w komórkach trofoblastu nie odpowiada kariotypowi płodu [3, 8, 27, 32]. Stopień niezgodności zależy od tego, na którym etapie embriogenezy doszło do nondysjunkcji chromosomów [7, 27, 28].

Jeżeli błąd w podziale komórki pojawi się tuż po zapłodnieniu, mozaicyzm może obejmować zarówno tkanki płodu jak i łożysko. Kiedy błąd pojawi się w późniejszym stadium rozwoju zarodka, komórki z nieprawidłowym kariotypem mogą występować tylko w łożysku lub tylko w tkankach płodu. Niezgodność ta może przyjmować skrajną postać, w której kariotyp uzyskany z biopsji kosmówki jest niemozaikowy lecz całkowicie odmienny od kariotypu płodu [27, 28]. Opisane powyżej zależności przedstawia rycina 1.

Obserwuje się, że w około 1-2% żywych ciąż badanych za pomocą CVS, aberracja chromosomowa jest ograniczona do łożyska. Zjawisko to jest określane jako mozaicyzm ograniczony do łożyska (*CPM – Confined Placenta Mozaicism*) [31].

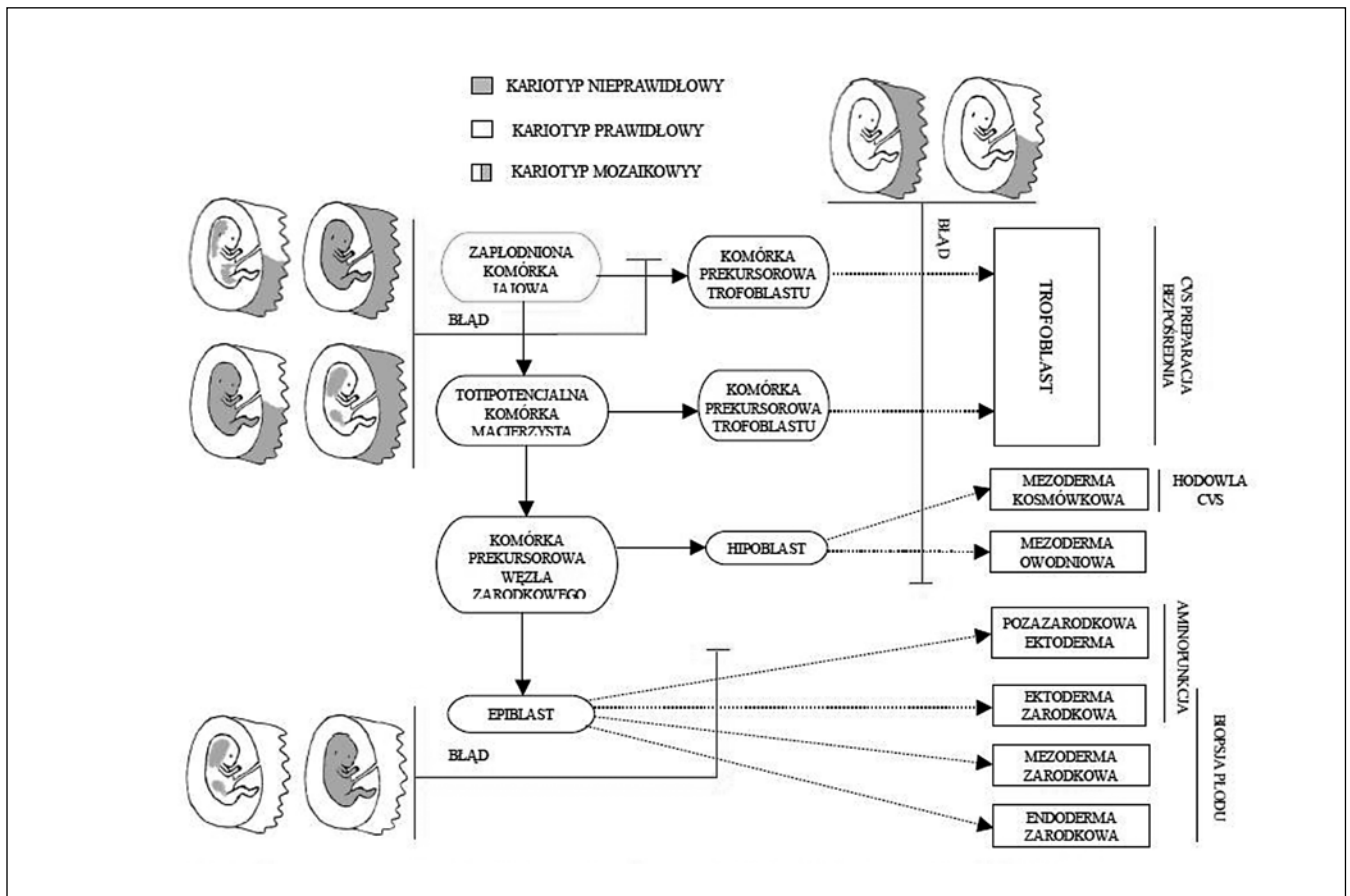
Mozaicyzm ograniczony do łożyska nie wskazuje na nieprawidłowy kariotyp płodu, może być związany z opóźnieniem wzrostu wewnątrzmacicznego i poronieniem. Przyczyną jest patologiczny rozwój łożyska [24, 33, 34, 35]. Mozaicyzm może dotyczyć monosomii chromosomów płci, trisomii chromosomów, aberracji strukturalnych, markerów oraz poliploidii. W mozaice najczęściej spotykane są aneuploidie chromosomów [29]. W przypadku wykrycia mozaicyzmu w biopsji kosmówki konieczne jest wykonanie kontrolnej amniopunkcji [2, 6, 7, 8, 24].

Podsumowanie – wady i zalety wykonywania biopsji kosmówki

Zaletą biopsji kosmówki jest: możliwość wykonywania w pierwszym trymestrze ciąży [6, 9], krótki czas oczekiwania na wynik – od 2 dni (bezpośrednia metoda) do 2-3 tygodni (metoda hodowlana) [5, 21], skrócenie czasu niepokoju rodziców o stan zdrowia płodu, udzielenie odpowiedniej opieki lekarskiej w trakcie trwania ciąży i po porodzie, a także przerwanie ciąży niosące mniejsze ryzyko powikłań dla pacjentki [8, 9, 19]. Biopsja kosmówki wykonywana przez doświadczonego lekarza nie niesie ze sobą wyższego ryzyka poronienia niż amniopunkcja [1, 9, 11]. Metoda ta umożliwia zbadanie kariotypu i DNA płodu w przypadku małowodzia lub bezwodzia gdy wykonanie amniopunkcji nie jest możliwe, dlatego przeprowadza się trudniejszą, ze względu na sztywność kosmków, biopsję kosmówki w drugim lub trzecim trymestrze ciąży. Badanie to pozwala także na szybsze otrzymanie wyniku badania molekularnego DNA niż po amniopunkcji [20].

Wadą metody jest znacznie trudniejsza analiza cytogenetyczna i zwiększone ryzyko złej interpretacji wyniku, a w przypadku krótkiej metody możliwość określenia tylko liczbowych aberracji chromosomów [24, 26]. Trudności diagnostyczne sprawia także kontaminacja materiału biopsyjnego komórkami matki oraz możliwość wystąpienia mozaiki lub całkowitej niezgodności kariotypu płodu z kariotypem badanych komórek łożyska [8, 27, 28]. W tych przypadkach w celu weryfikacji uzyskanych wyników konieczne jest wykonanie amniopunkcji co zwiększa ryzyko poronienia oraz całkowity koszt badania. Znacznie wydłuża także czas oczekiwania na ostateczny wynik kariotypu płodu [10]. Powyższe wady i zalety zestawiono w tabeli I.

Gnyś-Wiercioch A, et al.



Rycina 1. Stopień niezgodności kariotypu płodu i kosmówki w zależności od etapu embriogenezy, w którym wystąpił błąd [28].

Biopsja kosmówki jest jedyną inwazyjną metodą możliwą do zastosowania w pierwszym trymestrze ciąży, dlatego dostarczenie rzetelnych informacji o ryzyku poronienia, o trudnościach diagnostycznych, o czasie oczekiwania na wynik jest ważne w podejmowaniu decyzji o wykonaniu badania inwazyjnego i wyboru odpowiedniej metody [36, 37].

W przeprowadzanych badaniach wykazano, że najwyższy procent nieprawidłowych wyników z biopsji kosmówki otrzymywano gdy wskazaniem do wykonania badania był obciążony wywiad genetyczny (około 68%) lub nieprawidłowe badanie ultrasonograficzne płodu (około 12%). Znacznie mniej nieprawidłowości chromosomowych wykrywano gdy badanie wykonywano kierując się wiekiem pacjentki (około 4,5%) lub tylko nieprawidłowym wynikiem badań biochemicznych, przy prawidłowym USG (około 1,5%) [4].

Uwzględniając powyższe badania statystyczne oraz wymienione wady i zalety CVS wybór tej metody diagnostycznej powinien być zawsze podyktowany odpowiednim wskazaniem.

Piśmiennictwo

- Rueangchainikhom W, Sarapak S, Orungrote N. Chorionic villus sampling for early prenatal diagnosis at Bhumibol Adulyadej Hospital. *J Med Assoc Thai*. 2008, 91, 1-6.
- Goldberg J, Wohlferd M. Incidence and outcome of chromosomal mosaicism found at the time of chorionic villus sampling. *Am J Obstet Gynecol*. 1997, 176, 1349-1353.
- Soler A, Margarit E, Carrio A, [et al.]. Trisomy/tetrasomy 21 mosaicism in CVS: interpretation of cytogenetic discrepancies between placental and fetal chromosome complements. *J Med Genet*. 1999, 36, 333-334.
- Zhang L, Zhang XH, Liang M, Ren M. Prenatal cytogenetic diagnosis study of 2782 cases of high-risk pregnant women. *Chin Med J*. 2010, 123, 423-430.
- Bombard A, Simpson J, Elias S, Martin A. Chorionic villus sampling: first trimester prenatal diagnosis. *Indian J Pediatr*. 1986, 53, 747-759.
- Jorde L, Carey J, Bamshad M, [et al.]. *Cytogenetyka kliniczna; chromosomowe podstawy chorób człowieka. Genetyczne badania przesiewowe, diagnostyka genetyczna i terapia genowa. W: Genetyka medyczna. Red. Wojciorowski J. Lublin: Wydawnictwo Czelej, 2000, 126-158, 315-344.*
- Bocian E. Prenatalna diagnostyka cytogenetyczna chorób genetycznych. Klasyfikacja metod i zasady oceny kariotypu. *Med Sci Rev - Genetyka*. 2004, 1, 27-33.
- Jakubów K, Bocian E. Diagnostyka prenatalna aberracji chromosomowych w I trymestrze ciąży – metody analizy cytogenetycznej trofoblastu. *Ginekol Pol*. 1993, 64, 204-209.
- Caughey A, Hopkins L, Norton M. Chorionic villus sampling compared with amniocentesis and the difference in the rate of pregnancy loss. *Obstet Gynecol*. 2006, 108, 612-616.
- Olney R, Moore C, Khoury M, [et al.]. Chorionic villus sampling and amniocentesis: recommendations for prenatal counseling. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep*. 1995, 44, 1-12.
- Tabor A, Vestergaard C, Lidegaard O. Fetal loss rate after chorionic villus sampling and amniocentesis: in 11-year national registry study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009, 34, 19-24.
- Randolph L. Prenatal cytogenetics. In: *The principles of clinical cytogenetics*. Eds. Gersen S, Keagle M. New Jersey: Humana Press. 2005, 267-321.
- Milunsky A, Milunsky J. Prenatal genetic diagnosis through chorionic villus sampling. Genetic disorders and the fetus: diagnosis, prevention and treatment. Oxford: Wiley-Blackwell, 2010, 160-193.

Analiza cytogenetyczna biopsji kosmówki – wady i zalety.

KOMUNIKAT

14. Nicolaides K, Węgrzyn P. Ultrasonograficzna diagnostyka zaburzeń chromosomalnych w 11-13+6 tygodniu ciąży. London: *Fetal Medicine Foundation*. 2004, 9-50.
15. Akolekar R, Bower S, Flaek N, [et al.]. Prediction of miscarriage and stillbirth at 11-13 weeks and the contribution of chorionic villus sampling. *Prenat Diagn*. 2011, 31, 38-45.
16. Kofinas A, D'Amico K, McGuinness T, [et al.]. Transabdominal chorionic villus sampling at 9.5-12 weeks' gestation. Placental vascular resistance and fetal cardiovascular responses. *J Reprod Med*. 1995, 6, 453-457.
17. McGuirk C, Westgate M, Holmes L. Limb deficiencies in newborn infants. *Pediatrics*. 2001, 4, 1-7.
18. Firth H, Hurst J, Hall J. Pregnancy and fertility. Oxford desk reference clinical genetics. *Oxford University Press*. 2009, 565-692.
19. Stembalska A, Ślęzak R, Pesz K, [et al.]. Prenatal diagnosis-principles of diagnostics procedures and genetic counseling. *Folia Histochem Cytobiologica*. 2007, 45, 11-16.
20. Ko T, Tseng L, Hwa H, [et al.]. Prenatal diagnosis by transabdominal chorionic villus sampling in the second and third trimesters. *Arch Gynecol Obstet*. 1995, 256, 193-197.
21. Rooney D. The cytogenetics of pregnancy. Human cytogenetics: constitutional analysis. Oxford-New York: *Oxford University Press*, 2001, 55-98.
22. Brambati B, Simoni G, Danesino C, [et al.]. First trimester fetal diagnosis of genetic disorders: clinical evaluation of 250 cases. *J Med. Genet*. 1985, 22, 92-99.
23. Kałużewski B, Perenc M. Prenatalna diagnostyka cytogenetyczna aberracji chromosomowych. *Diag Lab*. 1997, 23-30.
24. Schonberg S. Cytogenetic analysis in prenatal diagnosis. *West J Med*. 1993, 159, 360-365.
25. Sundberg K, Lundsteen C, Philip J. Comparison of cell cultures, chromosome quality and karyotypes obtained after chorionic villus sampling and early amniocentesis with filter technique. *Prenat Diagn*. 1999, 19, 12-16.
26. Srebniak M, Tomaszewska A. Jak prawidłowo wybrać materiał do badania cytogenetycznego. Badania cytogenetyczne w praktyce klinicznej. Warszawa: *Wydawnictwo Lekarskie PZWL*. 2008, 66-69.
27. Grati F, Grimi B, Frascoli G, [et al.]. Confirmation of mosaicism and uniparental disomy in amniocytes, after detection of mosaic chromosome abnormalities in chorionic villi. *Eur J Hum Genet*. 2006, 14, 282-288.
28. Gardner R, Sutherland G. Chromosome abnormalities detected at prenatal diagnosis. Chromosome abnormalities and genetic counseling. Oxford New York: *Oxford University Press*, 2004, 392-432.
29. Kalousek D. Pathogenesis of chromosomal mosaicism and its effect on early human development. *Am J Med Genet*. 2000, 91, 39-45.
30. Johnson A, Wapner R, Davis G. Mosaicism in chorionic villus sampling: an association with poor perinatal outcome. *Obstet Gynecol*. 1990, 75, 573-577.
31. Kalousek D, Vekemans M. Confined placental mosaicism. *J Med Genet*. 1996, 33, 529-533.
32. Wilson R. Amniocentesis and Chorionic villus sampling. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2000, 12, 81-86.
33. Lestou V, Kalousek D. Confined placental mosaicism and intrauterine fetal growth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1998, 79, 223-226.
34. Shaffer L, Langlois S, McCaskill C, [et al.]. Analysis of nine pregnancies with confined placental mosaicism for trisomy 2. *Prenat Diagn*. 1996, 16, 899-905.
35. Grolli C, Cerri V, Tarantini M, [et al.]. Maternal serum screening and trisomy 16 confined to the placenta. *Prenat Diagn*. 1996, 16, 685-689.
36. Odibo A, Dicke J, [et al.]. Evaluating the rate and risk factors for fetal loss after chorionic villus sampling. *Obstet Gynecol*. 2008, 4, 813-819.
37. Zoppi M, Ibba R, [et al.]. Nuchal Translucency and the acceptance of invasive prenatal chromosomal diagnosis in women aged 35 and older. *Obstet Gynecol*. 2001, 6, 916-920.



Polskie Towarzystwo Ginekologiczne

wydało drukiem
nowoczesny podręcznik

Cięcie Cesarskie

pod redakcją

Zbigniewa Słomko,
Krzysztofa Drewsa i Ryszarda Poręba



Z uwagi na mały nakład, aby zapewnić możliwość nabycia proponujemy złożyć zamówienie podając imię i nazwisko na adres:

PTG, ul. Edukacji 102,
43-100 Tychy
(tel. 32 325-43-01)

Cena 1 egzemplarza 80 zł.
Odbiór w miejscu obrad Kongresu PTG.

Prezes PTG prof. Ryszard Poręba
Współredaktor: prof. Zbigniew Słomko