

Summary

Objectives: The objective of this study was to investigate the prevalence of common hereditary risk factors for thrombophilia (mutations 1691G>A, 20210G>A and 677C>T variant in factor V Leiden (FV), prothrombin (FII) and MTHFR gene, respectively) – in a cohort of women with early pregnancy loss.

Material and methods: Frequency of mutations in FV, FII and MTHFR was assessed by PCR-RFLP or minisequencing in a cohort of 313 women with a history of at least two miscarriages and the control group consisting of 200 women without obstetric complications.

Results: Compared with controls, neither FV mutation (3.2% vs 3%; $p=0.45$) nor the MTHFR 677TT variant (8.4% vs 11.1%; $p=0.58$) was more prevalent in the patients. Mutation in FII gene was more frequent in the patients (3.5% vs 0.5%; $p=0.03$) when compared with controls, however, the frequency of this mutation in controls was lower than estimated frequency in the population.

Key words: **sponaneus abortion / factor V / prothrombin / MTHFR / thrombophilia /**

Wczesne poronienia samoistne to poważny problem epidemiologiczny, stanowiący jedną z najczęstszych przyczyn kierowania małżeństw do poradni genetycznej. Wykluczenie takich przyczyn niepowodzeń rozrodu, jak zaburzenia hormonalne, zaburzenia metaboliczne (źle prowadzona cukrzyca, PCOS, endometrioza), wady immunologiczne, wady macicy (wrodzone – podwójna macica, przegrody macicy, macica jednoróżna oraz nabyte – mięśniaki, polipy, włókniaki), nabytych trombofilii (zespół antyfosfolipidowy) oraz infekcji bakteryjnych, wirusowych czy pierwotniakowych kwalifikuje pacjentkę do grupy poronień idiopatycznych.

Diagnostyka genetyczna niepowodzeń rozrodu obejmuje głównie badania cytogenetyczne, mające na celu wykluczenie nosicielstwa zrównoważonych aberracji chromosomowych u jednego z partnerów. Inną, niestety rzadko stosowaną metodą, jest badanie tkanek płodu poronionego w kierunku obecności aberracji liczbowych/strukturalnych chromosomów.

Drugą, po zmianach chromosomowych, ważną przyczyną niepowodzeń rozrodu o etiologii genetycznej, są zaburzenia krzepnięcia wywołane wrodzonymi trombofiliami, najczęściej związanymi z obecnością mutacji w genach czynników krzepnięcia osoczonego, takich jak czynnik II (protrombina) czy czynnik V (proakceleryna) oraz mutacjami genów, których produkty białkowe odgrywają istotną rolę w regulacji procesu krzepnięcia lub fibrynolizy. Zakrzepica naczyń doczesnej może prowadzić do opóźnienia rozwoju wewnątrzmacicznego płodu (IUGR), rozwoju stanów przedrzucawkowych czy odklejenia lub zawału łożyska. Rola tych czynników w etiologii tych powikłań oraz w poronieniach późnych (powyżej 12 tygodnia ciąży) została potwierdzona w wielu badaniach [1, 2, 3, 4, 5].

Genetyczne przyczyny zaburzeń krzepnięcia, przez wiele lat były wiązane z mutacjami pojedynczych genów, odpowiedzialnych za rzadkie, rodzinnie występujące choroby zakrzepowe naczyń. W ostatnich latach opisano wiele czynników zwiększających ryzyko powstania zaburzeń układu krzepnięcia i można przyjąć, że zespół zaburzeń krzepnięcia jest chorobą wieloczynnikową, w której etiologii główną rolę poza mutacjami w wielu genach, poważną rolę odgrywają różnego rodzaju czynniki środowiskowe [6].

Czynnikiem o udowodnionej roli w zaburzeniach krzepnięcia są zmiany aktywności białka osoczonego czynnika V (FV). Wzrost aktywności FV zwiększa ryzyko wystąpienia epizodów zakrzepowych. Mechanizm tego zjawiska zależy od zmiany

aktywności białka FV zależnej od aktywnego białka C (*activated protein C* – APC). APC jest enzymem proteolitycznym, który rozpoznaje i przecina białko FV w trzech miejscach powodując spadek aktywności czynnika V [7]. Najczęstsza mutacja w genie FV (mutacja Leiden), odpowiedzialna za zamianę glutaminy na argininę w łańcuchu aminokwasowym białka (R506Q), powoduje utratę jednego z miejsc cięcia dla APC i jest przyczyną wolniejszej inaktywacji i wydłużenia okresu działania białka w krążeniu ogólnym, co z kolei zwiększa ryzyko powstania zakrzepu w naczyniach krwionośnych [7]. Mutacja ta dziedziczona jest autosomalnie dominująco z niepełną penetracją, co oznacza wzrost ryzyka wykrzepiania, zarówno u heterozygot jak i homozygot, z tym, że ryzyko w przypadku homozygot jest znacznie większe. Niepełna penetracja może być przyczyną braku jakichkolwiek zaburzeń u części heterozygot, co nie pozwala na jednoznaczne stwierdzenie, że posiadanie mutacji jest zawsze związane z zaburzeniem procesu krzepnięcia. Heterozygoty w populacji rasy kaukaskiej występują w 3 do 7 %, natomiast homozygotyzm u jednej na 5000 osób [8, 9].

Protrombina jest osoczym czynnikiem krzepnięcia, którego wzrost aktywności może także prowadzić do zakrzepicy. Najczęstsza mutacja 20210G>A w 3'-końcowej części, nieulegającego translacji, regionu genu protrombiny jest przyczyną zwiększonej syntezy mRNA i białka FII, co w konsekwencji doprowadza do podwyższenia stężenia protrombiny w surowicy. Heterozygotyczna mutacja FII, występująca w ok. 2-6 % populacji rasy kaukaskiej, zwiększa 2-4 krotnie ryzyko zakrzepicy żyłnej. Ryzyko wystąpienia zakrzepicy u heterozygot jest wyższe niż u homozygot, jednak brak dokładnych danych z uwagi na rzadkie występowanie (ok. 1:10.000) [6, 9]. Ryzyko wystąpienia zaburzeń krzepnięcia u nosicieli mutacji 20210G>A jest wyższe w przypadku współistnienia z heterozygotyczną mutacją 1691G>A w genie czynnika V.

Mutacja 677C>T w genie reduktazy metyleno-tetra-hydro-folianowej (MTHFR), poprzez obniżenie aktywności enzymu MTHFR, zaburza przemianę homocysteiny do metioniny, co może być przyczyną hiperhomocysteinemii, prowadzącej do koagulopatii [10,11].

Mutacje genów czynników krzepnięcia lub czynników podwyższających stężenie homocysteiny w surowicy stwierdzone u pacjentek w ciąży podwyższają ryzyko wystąpienia zaburzeń krzepnięcia.

Cel pracy

Celem naszej pracy była ocena częstości występowania mutacji w genie czynnika V, protrombiny oraz genie *MTHFR* w grupie pacjentek z wczesnymi poronieniami samoistnymi.

Materiał i Metody

Do grupy badanej zakwalifikowano 313 kobiet (średnia wieku 31 lat, mediana 20-43), u których przynajmniej dwie ciąży zakończyły się poronieniem samoistnym. Średni wiek ciążowy, w którym nastąpiło poronienie, w całej grupie badanej wynosił 9 tygodni i 2 dni. W grupie pacjentek, u których stwierdzono wyłącznie wczesne poronienia samoistne (<12 tygodnia ciąży) średni wiek ciążowy wynosił 7 tygodni i 2 dni. U wszystkich pacjentek oraz u ich partnerów wykluczono zmiany chromosomowe i inne znane przyczyny poronień samoistnych. Grupę kontrolną stanowiło 200 kobiet, które urodziły przynajmniej jedno zdrowe dziecko i nie miały komplikacji w czasie ciąży i porodu.

U wszystkich badanych osób wykonano badanie mutacji G1691A w genie czynnika V Leiden, G20210A w genie czynnika II (protrombiny) oraz C677T w genie *MTHFR*. DNA wyizolowane z komórek krwi obwodowej metodą GTC zostało następnie zamplifikowane przy użyciu metody PCR. Mutacje w genie *MTHFR* analizowano przy użyciu metody RFLP-PCR (startery: *MTHFRF* 5'-TGA AGG AGA AGG TGT CTG CGG GA-3' i *MTHFRR* 5'-AGG ACG CTG CGG TGA GAG TGG-3') w następujących warunkach: denaturacja wstępna w 95° a następnie 30 cykli -94° przez 30 sek, 57° przez 30 sek, 72° przez 30 sek, zakończone 5 minutową fazą wydłużania w 72°. 10ul produktu PCR zostało poddane trawieniu enzymem restrykcyjnym LweI w 37° C przez 20 godzin. Produkty PCR oraz produkty trawienia będą wizualizowane na 2% żelu agarozowym, wybarwione bromkiem etydyny. W wyniku elektroforezy w trawienia otrzymamy produkty, będące odpowiednikami homozygotycznych alleli typu dzikiego, heterozygotycznego lub homozygotycznego zestawu dwóch alleli z mutacją.

Mutacje w genie *FV* i genie protrombiny (*FII*) oznaczono metodą minisekwencjonowania, w której uzyskano początkowo produkt PCR o wielkości 146bp (startery: *FV-F*: 5- CTT TCA GGC AGG AAC AAC ACC-3 *FV-R*: 5-GGA CAA AAT ACC TGT ATT CCT C-3, *PRO-F*: 5'-TCT AGA AAC AGT TGC CTG GC-3' i *PRO-R*: 5'-ATA GCA CTG GGA GCA TTG AAG C-3')

a następnie przeprowadzono powtórny reakcję PCR z użyciem starterów, których koniec przyłącza się do miejsca zlokalizowanego o jeden nukleotyd przed miejscem mutacji. Reakcja przeprowadzona została w roztworze, zawierającym znakowane fluorescencyjnie nukleotydy przy użyciu zestawu SNAP-Shot firmy Applied Biosystems. W wyniku reakcji uzyskano dwa produkty o wielkości 31 i 43 par zasad odpowiadające typowi dzikiemu lub mutacyjnemu tego genu. W przypadku heterozygoty uzyskiwano oba produkty. Dodatkowo przeprowadzono walidację metody minisekwencjonowania genu *FV* przy pomocy metody ARMS-PCR, w której użyto dwóch rodzajów starterów. Pierwszy zestaw zawierał starter komplementarny z sekwencją typu dzikiego (WT) a drugi z sekwencją typu mutacyjnego (MUT). Produkty oceniono na żelu agarozowym. U homozygot typu dzikiego stwierdzono obecność produktu WT przy braku produktu MUT i analogicznie w przypadku homozygot mutacyjnych – obecność tylko produktu odpowiadającego allelowi mutacyjnemu. U heterozygot obserwowano obecność obu produktów.

Analizę statystyczną przeprowadzono przy pomocy testu chi-kwadrat Pearsona w programie Statistica 9.0. Za istotną statystycznie wartość przyjęto $p < 0,05$.

Wyniki

Badania molekularne wykonane w grupie 313 pacjentek z niepowodzeniami rozrodu wykazały obecność pojedynczej (heterozygotycznej) mutacji G1691A w genie *FV* u 10 pacjentek (3,19%), pojedynczej mutacji G20210A w genie *FII* u 11 pacjentek (3,54%) oraz homozygotycznej mutacji 677TT w genie *MTHFR* u 26 (8,41%), a heterozygotycznej mutacji 677CT u 108 pacjentek (35,28%).

W grupie kontrolnej częstość G1691A wynosiła 2,99% ($p=0,45$), G20210A – 0,51% ($p=0,03$), a w genie *MTHFR* homozygotyczny układ alleli 677TT stwierdzono u 11,11% podczas gdy heterozygotyczny układ 677CT wykazano u 33,33% badanych kobiet ($p=0,58$).

Nie stwierdzono istotności statystycznej w rozkładzie częstości występowania poszczególnych genotypów w grupie badanej i kontrolnej u pacjentek z mutacjami w genie *FV* i *MTHFR*. Ocena częstości występowania genotypów w grupie pacjentek z wyłącznie wczesnymi poronieniami (<12 tygodnia ciąży) wykazała, że częstość heterozygotycznej mutacji 1691GA wynosi

Tabela I. Częstość występowania badanych mutacji w genach *FV*, protrombiny i *MTHFR* u kobiet z poronieniami samoistnymi.

Rodzaj stwierdzonej zmiany	Poronienia w I trymestrze ciąży n=313%	Grupa kontrolna n=200%	współczynnik P	Poronienia w I i II trymestrze n=313%	Grupa kontrolna n=200%	współczynnik P	Częstość w populacji rasy kaukaskiej %
<i>FV</i> 1691AG (Leiden)	3,19	2,99	0,45	3,11	2,99	0,52	3-7
<i>FII</i> 20210AG	3,59	0,51	0,03	3,91	0,51	0,02	2-6
<i>MTHFR</i> 677TT	8,41	11,11	0,58	9,02	11,11	0,73	10-15
<i>MTHFR</i> 677CT	35,28	33,33	0,58	35,29	33,33	0,73	30-40

3,11% (2,99% w grupie kontrolnej; $p=0,52$), mutacji 20210GA – 3,91% (w grupie kontrolnej 0,51%; $p=0,02$), homozygotycznej mutacji 677TT – 9,02% (11,11% w gr. kontrolnej) a heterozygotycznej mutacji 677CT – 35,29% (33,33% w grupie kontrolnej; $p=0,73$).

Wykazano statystycznie istotną różnicę między występowaniem mutacji 20210G>A w genie *FII* między grupą badaną a grupą kontrolną. Jednak częstość występowania mutacji w grupie kontrolnej była niższa niż częstość występowania tej zmiany w populacji. W grupie pacjentek, u których poza wczesnymi poronieniami, stwierdzono także poronienia późne, analiza badanych genów nie wykazała istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania mutacji w *FII*, *FV* i *MTHFR*. U 10 pacjentek, u których stwierdzono heterozygotyczną mutację Leiden, w dwóch przypadkach ciąża zakończyła się urodzeniem dziecka (20%), u trzech kobiet stwierdzono poronienia w I i II trymestrze a pozostałe pacjentki przynajmniej dwukrotnie poroniły w pierwszym trymestrze ciąży.

Ciąża u pacjentek z mutacją 20210G>A w trzech przypadkach z 11 (27%) a z mutacją 677TT w 5 przypadkach na 26 (19%) zakończyła się urodzeniem dziecka. Częstość urodzenia żywego dziecka w całej grupie badanej wynosiła 13%. Współistnienie mutacji 1691G>A z 677TT (2 przypadki) lub z 677CT (4 przypadki) oraz 20210G>A z 677TT (6 przypadków) i 677CT (3 przypadki) nie wykazywało istotnych różnic w porównaniu do przypadków pacjentek z pojedynczą mutacją.

Dyskusja

Wyniki badań nad rolą mutacji w genach czynnika V i protrombiny wykazały ich istotną rolę w zaburzeniach układu krzepnięcia i fibrynolizy. Ponieważ zaburzenia układu krzepnięcia mogą powodować zmiany w naczyniach doczesnej i prowadzić do wykrzepiania w naczyniach łożyskowych, istotne staje się określenie roli mutacji w genach uczestniczących w tym procesie, w powstawaniu takich powikłań ciążyowych jak odklejenie i zawały łożyska, opóźnienie wewnątrzmacicznego rozwoju płodu, stanów przedrzucawkowych oraz wczesnych i późnych poronień. Badane mutacje występują dość często w populacji rasy kaukaskiej, a fakt posiadania heterozygotycznej mutacji nie jest równoznaczny z ujawnieniem się zmian w układzie krzepnięcia i fibrynolizy (szacuje się, że pojawiają się one tylko u ok. 10% nosicieli).

Częstość występowania heterozygotycznej mutacji 1691G>A wynosi od 3 do 7% populacji. Stwierdzenie heterozygotycznej mutacji 1691C>A w genie czynnika V zwiększa 3-8 krotnie ryzyko zaburzeń zakrzepowych, a łączne ryzyko dla heterozygotycznej mutacji 1691G>A u kobiety zażywającej doustne środki antykoncepcyjne wzrosnąć może nawet 30-35 razy [6, 12]. Homozygotyczna mutacja czynnika V lub łączne wystąpienie heterozygotycznej mutacji w genie czynnika V i protrombiny zwiększa ryzyko wykrzepiania nawet 80 krotnie. Podobnie często stwierdza się heterozygotyczne mutacje 20210G>A w genie *FII* (od 2 do 6% w zależności od populacji europejskiej). Homozygotyczne mutacje 677TT w genie *MTHFR* występują u ok. 10-15%, a nosicielstwo mutacji 677CT stwierdzane jest u ok. 30-40% Europejczyków rasy białej [6].

Wyniki wcześniej prowadzonych badań wskazywały na rolę mutacji w genie czynnika V oraz protrombiny w etiologii późnych poronień i komplikacji w III trymestrze ciąży.

Badania pacjentek, u których stwierdzono wczesne poronienia samoistne nie dawały jednoznacznych wyników. W części prac wykazano związek między wczesnymi poronieniami a mutacjami 1691G>A w genie *FV* i 20210G>A w genie *FII*, wyniki innych zaprzeczały takiej korelacji [8, 9, 13, 14, 15].

Większość badań, potwierdzających związek z poronieniami wczesnymi była jednak wykonana na małych liczebnie grupach pacjentek [15, 16, 17]. Przeprowadzone przez nas badania wykazały, że częstość występowania badanych mutacji w genach *FV* i *MTHFR* w badanych grupach pacjentek z wczesnymi poronieniami, nie odbiega od częstości występowania tych mutacji u kobiet w populacji ogólnej. Podobne wyniki oparte na dużej grupie badanej (1111 kobiet) uzyskał Rai i wsp. [14]. Hashimoto i wsp. nie znaleźli w badanej grupie pacjentek z poronieniami wczesnymi żadnej z mutacji w genie *FV* i *FII*, co potwierdza brak ich istotnej roli w etiologii poronień samoistnych w populacji japońskiej, mimo bardzo rzadkiego występowania w niej tych zmian [8].

Badania Rai i wsp. przeprowadzone u pacjentek z poronieniami nawracającymi wykazały, że częstość występowania oporności na APC była znamienne wyższa u kobiet z nabytą postacią APCR, w odróżnieniu od postaci wrodzonych, związanych z mutacjami *FV* i *FII* [14]. Wydaje się, więc, że w tej grupie chorych ważniejsze jest, w pierwszym etapie, wykluczenie oporności na APC, niż badania molekularne genów uczestniczących w procesie krzepnięcia. Badania polimorfizmu 20210 G>A w genie protrombiny wykazały większą częstość występowania genotypu GA w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Podobne wyniki w polskiej populacji uzyskali Kurzawińska i wsp. [18]. Stwierdzona przez nas zależność między mutacją 20210G>A a wczesnymi poronieniami może jednak wynikać z małej liczebnie grupy kontrolnej, w której stwierdzono mniejszą częstość występowania tej mutacji niż w populacji ogólnej.

Badania nad rolą mutacji genów czynników krzepnięcia w etiologii poronień samoistnych jakkolwiek wykazały ich rolę w patogenezie późnych poronień to ich wpływ na wczesne poronienia wydaje się wątpliwy. Podobne wnioski dotyczą roli homozygotycznej mutacji 677TT w genie *MTHFR*, która mimo możliwego zaburzenia metabolizmu homocysteiny (Hcy), sama rzadko jest odpowiedzialna za podwyższenie stężenia tego aminokwasu w surowicy. W tej sytuacji korzystniejsze wydaje się wcześniejsze oznaczanie stężenia Hcy we krwi niż wynik badania molekularnego genu *MTHFR*. Podawanie kwasu foliowego oraz witaminy B6 i B12, stosowane w przypadku stwierdzenia hiperhomocysteinemii zależne jest wyłącznie od wyniku badania biochemicznego i nie ma bezpośredniego związku z mutacją w genie *MTHFR*.

Wnioski

W badaniach nie stwierdzono istotnej różnicy w częstościach występowania mutacji 1691 G>A w genie czynnika V oraz 677C>T w genie *MTHFR*, a wykazana różnica w częstości mutacji 20210G>A w genie *FII* w grupie pacjentek z wczesnymi poronieniami może wynikać z małej liczebnie grupy kontrolnej i wymaga dalszej obserwacji.

Analiza podstaw patogenetycznych zaburzeń układu krzepnięcia i wyniki przeprowadzonych badań dają podstawy do stwierdzenia, że diagnostycznie ważniejsze u pacjentek z wczesnymi nawracającymi poronieniami jest w pierwszym rzędzie

oznaczenie oporności na białko C (APCR) i stężenia homocysteiny w surowicy a dopiero w przypadkach podwyższenia tych wartości w surowicy wykonanie badań molekularnych w kierunku mutacji w genach *FII*, *FV* i *MTHFR*.

Piśmiennictwo

1. Brenner B. Inherited thrombophilia and pregnancy loss. *Thromb Haemost.* 1999, 82, 634-640.
2. Kocher O, Cirivic C, Malynn E, [et al.]. Obstetric complications in patients with hereditary thrombophilia identified using the Lcx microparticle enzyme immunoassay: a controlled study of 5000 patients. *Am J Clin Pathol.* 2007, 127, 68-75.
3. Rey E, Kahn S, David M, [et al.]. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet.* 2003, 361, 901-908.
4. Lindqvist P, Svensson P, Dahlback B. Activated protein C resistance – in the absence of factor V Leiden – and pregnancy. *J Thromb Haemost.* 2006, 4, 361-366.
5. Rodger M, Betancourt M, Clark P, [et al.]. The association of factor V Leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS Med.* 2010, 7, 1-11.
6. Rosendaal F. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet.* 1999, 353, 1167-1173.
7. Segers K, Dahlback B, Nicolaes G. Coagulation factor V and thrombophilia: Background and mechanisms. *Thromb Haemost.* 2007, 98, 530-542.
8. Hashimoto K, Shizusawa Y, Shimoya K, [et al.]. The factor V Leiden mutation in Japanese couples with recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod.* 1999, 14, 1931-1933.
9. Carp H, Salomon O, Seidman D, [et al.]. Prevalence of genetic markers for thrombophilia in recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod.* 2002, 17, 1633-1637.
10. Zetterberg H. Metylenetetrahydrofolate reductase and transcobalamin genetic polymorphisms in human spontaneous abortion: biological and clinical implications. *Reprod Biol Endocrinol.* 2004, 2, 7.
11. Kurzawińska G, Seremak-Mrozikiewicz A, Drews K, [i wsp.]. Genetycznie uwarunkowane zmiany w aktywności reduktazy 5,10-metylenetetrahydrofolanowej (MTHFR) a występowanie poronień nawracających. *Ginekol Pol.* 2009, 80, 762-767.
12. Kovalevsky G, Gracia CR, Berlin J, [et al.]. Evaluation of the association between hereditary thrombophilias and recurrent pregnancy loss. *Arch Intern Med.* 2004, 164, 558-563.
13. Foka Z, Lambropoulos A, Saravelos H, [et al.]. Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations, but not methylenetetrahydrofolate reductase C677T, are associated with recurrent miscarriages. *Hum Reprod.* 2000, 15, 458-462.
14. Rai R, Shlebak A, Cohen H, [et al.]. Factor V Leiden and acquired activated protein C resistance among 1000 women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 2001, 16, 961-965.
15. Souza S, Ferriani R, Pontes A, [et al.]. Factor V Leiden and factor II G20210A mutations in patients with recurrent abortion. *Hum Reprod.* 1999, 14, 2448-2450.
16. Kupfermanc M, Eldor A, Steinman N, [et al.]. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med.* 1999, 340, 9-14.
17. Wolf C, Haubelt H, Pauer H, [et al.]. Recurrent Pregnancy Loss and Its Relation to FV Leiden, FII G20210A and Polymorphisms of Plasminogen Activator and Plasminogen Activator Inhibitor. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2003, 33, 134-137.
18. Kurzawińska G, Seremak-Mrozikiewicz A, Drews K, [et al.]. Inherited thrombophilia as the reason of recurrent miscarriages in the first trimester of pregnancy. *Ginekol Pol.* 2009, 80, 657-663.

I Konferencja Zespołu Młodych Samodzielnych Pracowników Nauki Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego

pod patronatem Prezesa PTG

30 września – 1 października 2011
Hotel Król Kazimierz w Kazimierzu Dolnym

Tematyka:

- Endoskopia ginekologiczna – technika bez ograniczeń?
- Co nowego w diagnostyce prenatalnej?
- Nowoczesność i perspektywy w diagnostyce i leczeniu endometriozy.
- Położnictwo praktyczne – aktualności.
- Medycyna rozrodu – najnowsze doniesienia.
- Nowe trendy w ginekologii onkologicznej.
- Wpływ warunków zewnętrznych na OUN u płodów i noworodków.

Przewodniczący Komitetu Organizacyjnego
dr hab. Wiesława Bednarek

Przewodniczący Komitetu Naukowego
prof. dr hab. Jan Kotarski

Organizatorzy

Polskie Towarzystwo Ginekologiczne
i Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii
UM w Lublinie
Stowarzyszenie Zdrowie Kobiety

Biuro Konferencji

20-081 Lublin, ul. Staszica 16
Tel. + 81 532 78 47; 534 74 87;
fax.: +81 532 06 08; 534 74 87

e-mail: konferencja@zdzrowiekobiety.lublin.pl ;
ginonkol@am.lublin.pl

www.zdzrowiekobiety.lublin.pl