

Amniopunkcja wczesna czy późna – która metoda jest bardziej bezpieczna?

Early or late amniocentesis – which method is safer?

Ciach Katarzyna¹, Preis Krzysztof¹, Świątkowska-Freund Małgorzata¹, Wydra Dariusz²

¹ Katedra Perinatologii Klinika Położnictwa AM w Gdańsku

² Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej AM w Gdańsku

Streszczenie

Cel pracy: Wykonywanie wczesnych lub późnych amniopunkcji jest poddawane ciągłej dyskusji ze względu na zwiększone ryzyko występowania po wczesnej amniopunkcji poronień i wad kończyn – stóp szpotawych.

Materiał i metody: 783 pacjentki, u których wykonano zabieg amniopunkcji w Klinice Położnictwa AM w Gdańsku w latach 1996-2003. Porównano przebieg ciąży i porodu oraz stan noworodka uwzględniając podział pacjentek na ciężarne po wczesnej i po późnej amniopunkcji.

Wyniki: Wczesna amniopunkcja została wykonana u 302 pacjentek (55,9%), późna u 238 ciężarnych (44,1%). Poronienie stwierdzono u 8 pacjentek (2,6%) po wczesnej amniopunkcji i u 2 (0,8%) po późnej, $p=0,10$. Nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy porównując powikłania po zabiegu w ciągu 3 tygodni od procedury: bóle podbrzusza, plamienia krwawienia, odpływania płynu owodniowego w grupie pacjentek po amniopunkcji wczesnej i późnej. Nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy pomiędzy grupami porównując sposób ukończenia ciąży, tydzień porodu oraz wystąpienie porodu przedwczesnego. Częstość występowania zapalenia płuc i chorób górnych dróg oddechowych była podobna w obu grupach (6,8% vs 4,8%). W 1 przypadku stwierdzono stopę końszpotawą i w 1 wrodzone zwichnięcie stawu biodrowego- w obu przypadkach u dzieci po amniopunkcji późnej.

Wnioski: Rodzaj amniopunkcji (wczesna, późna amniopunkcja) nie ma wpływu na częstość występowania powikłań ciąży i porodu.

Słowa kluczowe: **diagnostyka prenatalna / trymestr ciąży pierwszy i drugi /
amniocenteza – działanie szkodliwe / wady rozwojowe – etiopatogeneza /**

Abstract

Objectives: Whether or not to perform early or late amniocentesis remains questionable due to higher fetal loss and the rate of talipes equinovarus after early amniocentesis.

Material and methods: We have compared the course of pregnancy, delivery and the condition of the newborns in patients after early and late amniocentesis in the group of women who had undergone amniocentesis in the Department of Obstetrics of Medical University of Gdansk between the years 1996-2003.

Results: Early amniocentesis was performed in 302 patients (55,9%), late amniocentesis in 302 patients (44,1%). Fetal loss occurred in 8 pregnancies (2,6%) after early amniocentesis and in 2 cases (0,8%) after late amniocentesis ($P=0,10$).

Adres do korespondencji:

Katarzyna Ciach
Katedra Perinatologii Klinika Położnictwa AMG
80-402 Gdańsk, ul. Kliniczna 1 A
e-mail: stefamicrosun.com.pl

Otrzymano: 4.01.2007

Zaakceptowano do druku: 20.02.2007

Ciach K, et al.

There was no statistically significant difference between early and late amniocentesis, comparing complications following the procedure in the first 3 weeks after amniocentesis: lower abdominal pain, spotting, bleeding, leakage of amniotic fluid.

Mean duration of pregnancy in patients after early amniocentesis was 38,5±3,9 and 38,4±3,3 weeks in late amniocentesis group. There was no statistically significant difference between these groups in the type of delivery and premature delivery rate.

Frequency of pneumonia and the respiratory infections in newborns were comparable in two groups (6,8% vs 4,8%). There was only one case of talipes equinovarus in a fetus after late amniocentesis and one case of congenital dysplasia of the hip in a fetus after late amniocentesis, too. There were not any such defects in a group after early amniocentesis.

Conclusions: *The type of amniocentesis - early or late - has not got any influence on the frequency of complications after amniocentesis.*

Key words: **pregnancy trimester first and second / amniocentesis – adverse effects / fetal death – etiology /**

Wstęp

W latach osiemdziesiątych pojawiły się publikacje opisujące wykonanie zabiegu amniopunkcji między 11⁺⁰ a 14⁺⁶ tygodniem ciąży, tzw. amniopunkcje wczesne. Granica 15 tygodni została uznana za górną granicę wieku ciąży dla określenia amniopunkcji wczesnej. Dolna granica wieku nie została dokładnie sprecyzowana. W 1987 roku Hanson i wsp. opublikowali pierwsze doniesienie na temat większej liczby wykonanych zabiegów wczesnej amniopunkcji, wskazujące, że amniopunkcja może być wykonywana z powodzeniem w I trymestrze ciąży, między 12 a 14 tygodniem ciąży [1]. W kolejnym dużym badaniu z 1990 roku Elejalde i wsp. opisali 615 wczesnych amniopunkcji wykonanych między 9 a 16 tygodniem ciąży [2].

W Polsce jako pierwsza Pawłowska i wsp. w 1991 wskazali, że wczesna amniopunkcja może być wykonana przed 16 tygodniem ciąży a ryzyko powikłań jest porównywalne do ryzyka po późnej amniopunkcji [3].

Zaletą wczesnej amniopunkcji jest niewątpliwie fakt, że już w 13-15 tygodniu ciąży otrzymuje się wynik badania cytogenetycznego. Ryzyko poronienia po amniopunkcji wczesnej waha się od 0,3% do 2,9% i zależy od ośrodka, w którym jest wykonywany zabieg. W skrajnych przypadkach podawane jest ryzyko rzędu 5,9%, ale średnio wynosi ok. 0,5-1% [4, 5, 6, 7, 8, 9]. W piśmiennictwie polskim ryzyko poronienia po wczesnej amniopunkcji szacowane jest na poziomie od 0,3% do 1% [3, 10, 11].

Cel pracy

Porównanie przebiegu ciąży i porodu w grupie kobiet ciężarnych, u których została wykonana wczesna lub późna amniopunkcja genetyczna i odpowiedź na pytanie czy wykonanie wczesnej amniopunkcji zwiększa częstość występowania powikłań oraz poronienia po zabiegu, a także wpływa na wzrost występowania wad wrodzonych i powikłań u noworodków w porównaniu do późnej amniopunkcji.

Materiał i metody

Materiał kliniczny obejmował 783 ciężarne, u których w latach 1996-2003 roku wykonano amniopunkcję genetyczną między 12 a 20 tygodniem ciąży w Klinice Położnictwa AM w Gdańsku.

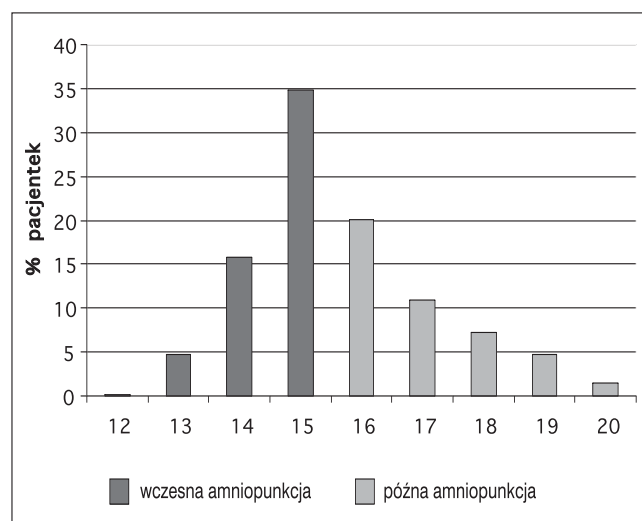
Spośród tych pacjentek wyodrębniono grupę 540 pacjentek, które odpowiedziały na ankietę dotyczącą przebiegu ciąży po zabiegu i sposobu jej ukończenia.

Ze względu na tydzień ciąży, w którym wykonano amniopunkcję, dokonano podziału pacjentek na grupę ciężarnych po amniopunkcji wczesnej (od 11⁺⁰ do 14⁺⁶ tygodnia ciąży) i po amniopunkcji późnej (od 15⁺⁰ do 19⁺⁶ tygodnia ciąży). Pacjentki po amniopunkcji wczesnej stanowiły 55,92% analizowanej grupy (302 ciężarne), po amniopunkcji późnej – 44,07% (238 ciężarnych).

W grupie 540 ciężarnych poddano analizie powikłań, które wystąpiły do 3 tygodni od amniopunkcji. Analizując dane dotyczące dalszego przebiegu ciąży oraz porodu wykluczono grupę 15 pacjentek, u których doszło do poronienia lub terminacji ciąży. Poddano analizie 525 pacjentek uwzględniając rodzaj wykonanej amniopunkcji, w tym: 293 pacjentki po amniopunkcji wczesnej i 232 – po późnej.

Wyniki

Zabieg amniopunkcji genetycznej w grupie 783 pacjentek wykonano między 12 a 20 tygodniem ciąży, średnio w 15,64±1,54 tygodniu ciąży. U 435 pacjentek (55,56%) wykonano wczesną amniopunkcję, natomiast u 348 (44,44%) późną.



Rycina 1. Rozkład tygodni ciąży, w których wykonano amniopunkcję genetyczną.

Amniopunkcja wczesna czy późna – która metoda jest bardziej bezpieczna?

Najczęściej zabieg był wykonany w 15 tygodniu ciąży – u 273 pacjentek (34,86%) (Rycina 1).

Nie stwierdzono statystycznie znamiennej zależności porównując grupę pacjentek po amniopunkcji wczesnej i późnej w zależności od wystąpienia:

1. powikłań po zabiegu, które wystąpiły w terminie do 3 tygodni od wykonania amniopunkcji: bóle podbrzusza, plamienia, krwawienia, sączenie płynu owodniowego, poronienia,
2. cech zagrażającego porodu przedwczesnego,
3. sposobu ukończenia ciąży,
4. chorób płuc u noworodka (infekcje górnego układu oddechowego, zapalenie płuc).

(Tabela I-III)

Tabela I. Porównanie częstości występowania powikłań w trakcie ciąży w grupie pacjentek po amniopunkcji wczesnej i późnej do 3 tygodni od zabiegu.

Powikłanie	Amniopunkcja wczesna		Amniopunkcja późna		Różnica statystyczna test Fishera	
	n	%	n	%		
bóle podbrzusza	27	8,94	16	6,72	p = 0,34	NS
plamienie	6	1,99	4	1,68	p = 0,53	NS
krwawienie	11	3,64	4	1,68	p = 0,17	NS
sączenie płynu owodniowego	8	2,65	2	0,84	p = 0,10	NS
poronienie	8	2,6	2	0,8	p = 0,12	NS
zagrażający poród przedwczesny	17	5,80	17	7,33	p = 0,48	NS
Ogółem:	77	25,62	45	19,05		

Tabela II. Porównanie sposobu ukończenia ciąży w grupie pacjentek po amniopunkcji wczesnej i późnej.

Sposób ukończenia ciąży	Amniopunkcja wczesna		Amniopunkcja późna		Różnica statystyczna test Fishera	
	n	%	n	%		
cięcie cesarskie	102	34,81	96	41,38	p = 0,12	NS
poród fizjologiczny	186	63,48	135	58,20	p = 0,22	NS
poród kleszczowy	5	1,71	1	0,43	p = 0,17	NS
Ogółem:	293	100	232	100		

Tabela III. Porównanie częstości wystąpienia chorób układu oddechowego u noworodka w grupie pacjentek po amniopunkcji wczesnej i późnej.

Rodzaj infekcji	Amniopunkcja wczesna		Amniopunkcja późna		Różnica statystyczna test Chi ²	
	n	%	n	%		
zapalenie płuc	9	3,07	5	2,16	p = 0,52	NS
infekcje dróg oddechowych	11	3,75	6	2,59	p = 0,45	NS
Ogółem:	20	6,82	11	4,75		

W grupie pacjentek po amniopunkcji wczesnej poród odbył się średnio w 38,52±3,99 tygodniu ciąży, w porównaniu do grupy pacjentek po amniopunkcji późnej w 38,35±3,27 tygodniu ciąży, różnica statystycznie niezamienna test t-Studenta p=0,61. Poród przedwczesny wystąpił u 61 pacjentek (20,82%) w grupie ciężarnych po amniopunkcji wczesnej, a w grupie po amniopunkcji późnej u 44 (18,97%), różnica statystycznie niezamienna test Fishera p=0,60.

W jednym przypadku stwierdzono stopę końsko-szpotawą i w jednym wrodzoną dysplazję stawu biodrowego. U obu pacjentek została wykonana późna amniopunkcja.

Dyskusja

Analizując piśmiennictwo, w wielu artykułach zauważa się tendencję do określenia ryzyka poronienia a także innych powikłań z uwzględnieniem podziału na amniopunkcję wczesną i późną. Amniopunkcja genetyczna przed 14 tygodniem ciąży staje się obecnie coraz bardziej powszechną metodą diagnostyki prenatalnej. Ryzyko poronienia i innych powikłań po zabiegu wykonanym w tak wczesnym okresie ciąży nadal jednak budzi kontrowersje. Przeprowadzono na ten temat niewiele badań randomizowanych. Ich wyniki nie są wystarczające do jednoznacznej oceny bezpieczeństwa i dokładności diagnostycznej wczesnej amniopunkcji w porównaniu z amniopunkcją późną.

Większość badań klinicznych dotyczących wczesnej amniopunkcji stanowią nierandomizowane badania kohortowe a zabiegi zostały wykonane między 13 i 14 tygodniem ciąży. Z tego względu wyniki tych prac nie mogą być porównywane z badaniami randomizowanymi, które dotyczą amniopunkcji wykonywanych około 11-12 tygodnia ciąży [5, 8, 9, 11]. Ponadto Nicolaidis i wsp. oraz Sundberg i wsp. porównali amniopunkcję wczesną z biopsją kosmówki a nie z późną amniopunkcją [8, 9]. Odsetek samoistnych i indukowanych poronień po amniopunkcji wczesnej był podobny do występującego w populacji kobiet w tym samym okresie ciąży, u których została wykonana biopsja kosmówki [7].

Prospektywne randomizowane badanie kanadyjskiej grupy badaczy CEMAT porównujące wczesną i późną amniopunkcję (11⁺⁰-12⁺⁶ vs 15⁺⁰-16⁺⁶) wykazało znaczącą różnicę w liczbie poronień po zabiegu – 2,6% po amniopunkcji wczesnej i 0,8% po późnej [5]. W randomizowanym badaniu Johnson i wsp. porównującym amniopunkcję wczesną (11⁺⁰-12⁺⁶) i późną (15⁺⁰-16⁺⁶) stwierdzili ryzyko wystąpienia poronienia samoistnego na poziomie 3,7% vs 5,5% [7].

Eiben i wsp., którzy wykonali ponad 8000 wczesnych amniopunkcji, nie potwierdzili wyników badania CEMAT i wskazali na ryzyko poronienia po amniopunkcji na poziomie 0,43% do 14 dni po wykonanym zabiegu. Ryzyko to wzrosło do 1% przy ocenie przebiegu ciąży do 24 tygodnia jej trwania. Ryzyko poronienia w badaniu Eiben i wsp. dotyczyło tylko ciąż z prawidłowym wynikiem badania cytogenetycznego. W badaniu z ośrodka niemieckiego pobierano do analizy około 3,5ml płynu owodniowego, co jest około 3-krotnie mniejszą ilością materiału, niż pobiera się standardowo [5, 6, 12].

W międzynarodowym randomizowanym badaniu z 2004 roku oceniającym powikłania po amniopunkcji wykonanej między 11 a 14 tygodniem ciąży stwierdzono ryzyko poronienia samoistnego przed 20 tygodniem ciąży wynoszące 1,2%.

Philip i wsp. ocenili ryzyko poronienia po amniopunkcji wykonanej między 11 a 12 tygodniem ciąży na 1,9%, następnie w 13 tygodniu ciąży na 1,4% zaś w 14 tygodniu ciąży już tylko 0,6% [13]. Należy także pamiętać, że ryzyko poronienia po zabiegu zależy również od wskazania do amniopunkcji oraz wielkości ryzyka genetycznego.

W materiale Milewczyka i wsp. ocenie poddano wystąpienie poronienia w ciągu tygodnia od wykonanego zabiegu, które stwierdzono w 2 przypadkach, co stanowiło 0,4% badanej grupy 420 ciężarnych. Zabiegi były wykonane w 13 tygodniu ciąży, czyli była to wczesna amniopunkcja [11]. W materiale własnym w ciągu 7 dni od wykonania zabiegu poronienie stwierdzono tylko u 2 ciężarnych (0,26%), u których wykonano wczesną amniopunkcję. U jednego z płodów wynik badania cytogenetycznego był nieprawidłowy.

W analizowanym materiale poronienie wystąpiło u 8 pacjentek po amniopunkcji wczesnej (2,6%) i u 2 pacjentek po późnej (0,8%).

Po amniopunkcji wczesnej opisywano częstsze występowanie stopy szpotawej u płodu niż po amniopunkcji klasycznej (1,3% vs 0,1%) oraz częstsze pęknięcie błon płodowych (3,5-3,9% vs 1,3-1,7%) [5]. W badaniu Nicolaidesa i wsp. wykazano występowanie wad kończyn płodu w 1,63% po amniopunkcji wykonanej między 10 a 13 tygodniem ciąży. Z tego względu Nicolaidesa i wsp. zalecili wykonanie amniopunkcji nie wcześniej niż przed końcem 14 tygodnia [8].

W najnowszym badaniu randomizowanym z 2004 roku autorzy podali występowanie stopy końsko-szpotawej u 0,9% ciężarnych po amniopunkcji wczesnej wykonanej w 13 tygodniu ciąży, co było częstsze niż w przypadku biopsji trofoblastu (0,3%). Częstość występowania wady wyniosła 3,2% w przypadku, kiedy u tych pacjentek odpływał płyn owodniowy w porównaniu do 0,43%, gdy nie obserwowano sączenia płynu owodniowego [16]. Podobne zależności stwierdził Sundberg i wsp. i grupa CEMAT [5, 9].

Wykonanie amniopunkcji późnej związane było ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia wad kończyn do 0,1% [14, 15].

W szwedzkim badaniu kohortowym u 21748 ciężarnych, u których wykonano amniopunkcję, również stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia wad kończyn u noworodków, jeżeli zabieg ten był wykonany przed 14 tygodniem ciąży. Częściej także występowały zaburzenia układu oddechowego – głównie zapalenie płuc – zwłaszcza, jeśli amniopunkcja była wykonana w 14 lub 15 tygodniu ciąży [16].

Analizując powikłania występujące po wczesnej amniopunkcji stwierdzono, że odpływanie płynu owodniowego występowało statystycznie istotnie częściej po wczesnej amniopunkcji 3,5-3,9% w porównaniu do późnej 1,3-1,7% zarówno w badaniu Johnson i wsp., jak i grupy CEMAT [5, 7]. Zostało to potwierdzone również przez Cederholm i wsp., Centini i wsp. [17, 18].

W materiale własnym sączenie płynu owodniowego po amniopunkcji wczesnej stwierdzono w 2,7% vs 0,8% po amniopunkcji późnej. Nie była to jednak różnica statystycznie znamienne. Analizując występowanie chorób układu oddechowego u noworodków Tabor i wsp. oraz Vyas i wsp. stwierdzili, że wykonanie amniopunkcji związane jest ze zwiększonym ryzykiem rozwinięcia się zespołu zaburzeń oddychania i zapalenia płuc [19, 20].

W badaniu klinicznym oceniającym TGV (*thoracic gas volume*), Raw (*airway resistance*), FRC (*functional residual capacity*) u noworodków, u których matek wykonano amniopunkcję, Yuksel i wsp. odnotowali istotne różnice tych wartości w porównaniu do noworodków, u których matek nie wykonano amniopunkcji. Dowiedziono, że inwazyjne zabiegi prenatalne wpływają na zwiększony opór dróg oddechowych [7, 19].

W badaniach randomizowanych: Nicolaidesa i wsp., Johnsson i wsp., Sundberg i wsp., grupy CEMAT nie stwierdzono jednak istotnej różnicy w częstości występowania chorób układu oddechowego po amniopunkcji zarówno wczesnej jak i późnej [5, 7, 8, 9]. W badaniach Eiben i wsp. także nie zaobserwowano tej zależności [6, 12]. Philip i wsp. wykazali częstość występowania chorób układu oddechowego u noworodków po wczesnej amniopunkcji zaledwie na poziomie 0,4% [13].

Analizując piśmiennictwo zauważa się, że ocena powikłań u noworodków po amniopunkcji wymaga badań przeprowadzonych w dużych, reprezentatywnych grupach.

Zabieg amniopunkcji genetycznej w badanej grupie wykonywano najczęściej w 15 i w 16 tygodniu ciąży. Czas wykonania zabiegu w materiale własnym był zgodny z tendencjami, które obserwuje się w ostatnich latach w literaturze, do wczesnego, ale i bezpiecznego wykonywania zabiegu amniopunkcji, czyli po 14 tygodniu ciąży [4, 8, 10, 13, 18].

Analizując piśmiennictwo polskie i zagraniczne zauważa się obecnie tendencję do stwierdzenia na podstawie najnowszych badań, że zarówno amniopunkcja wczesna jak i późna są bezpiecznymi metodami inwazyjnej diagnostyki prenatalnej.

Biorąc pod uwagę podział na amniopunkcję wczesną i późną na podstawie przeprowadzonych badań własnych porównujących przebieg ciąży i porodu, a także występowania zapalenia płuc lub infekcji układu oddechowego u noworodków, po amniopunkcji wczesnej i późnej nie stwierdzono statystycznie znamiennej zależności między zwiększonym odsetkiem powikłań po amniopunkcji wczesnej w porównaniu do późnej.

Wnioski

1. Rodzaj amniopunkcji (wczesna, późna) nie ma wpływu na częstość występowania powikłań ciąży i porodu.
2. Po amniopunkcji wczesnej nie stwierdzono częstszego występowania wad kończyn dolnych ani chorób górnego układu oddechowego u noworodków w porównaniu do noworodków matek po amniopunkcji późnej.

Piśmiennictwo

1. Hanson F, Zorn E, Tennant F, [et al.]. Amniocentesis before 15 weeks' gestation: outcome, risks, and technical problems. *Am J Obstet Gynecol.* 1987, 156, 1524-1531.
2. Elejalde B, de Elejalde M, Acuna J, [et al.]. Prospective study of amniocentesis performed between weeks 9 and 16 of gestation: its feasibility, risks, complications and use in early genetic prenatal diagnosis. *Am J Med Genet.* 1990, 35, 188-196.
3. Pawłowska B, Ilnicka A, Czyżewska J, [et al.]. Wczesna amniocenteza w diagnostyce prenatalnej. *Ginekol Pol.* 1995, 66, 262-266.
4. Brumfield C, Lin S, Conner W, [et al.]. Pregnancy outcome following genetic amniocentesis at 11-14 versus 16-19 weeks' gestation. *Obstet Gynecol.* 1996, 88, 114-118.

Amniopunkcja wczesna czy późna – która metoda jest bardziej bezpieczna?

5. The Canadian Early and Mid-trimester Amniocentesis Trial (CEMAT) Group. Randomised trial to assess safety and fetal outcome of early and midtrimester amniocentesis. The Canadian Early and Mid-trimester Amniocentesis Trial. *Lancet*. 1998, 351, 242-247.
6. Eiben B, Hammans W, Goebel R, [et al.]. Safety and fetal outcome of early and midtrimester amniocentesis. *Lancet*. 1998, 351, 1435.
7. Johnson J, Wilson R, Winsor E, [et al.]. The early amniocentesis study: a randomized clinical trial of early amniocentesis versus midtrimester amniocentesis. *Fetal Diagn Ther*. 1996, 11, 85-93.
8. Nicolaides K, Brizot Mde L, Patel F, [et al.]. Comparison of chorionic villus sampling and amniocentesis for fetal karyotyping at 10-13 weeks' gestation. *Lancet*. 1994, 344, 435-439.
9. Sundberg K, Bang J, Smidt-Jensen S, [et al.]. Randomised study of risk of fetal loss related to early amniocentesis versus chorionic villus sampling. *Lancet*. 1997, 350, 697-703.
10. Kądziołka P, Szczepańska M, Kornacki J, [et al.]. Fetal nuchal translucency and early amniocentesis in women requesting prenatal diagnosis. *Arch Perinat Med*. 2000, 6, 37-38.
11. Milewczyk P, Lipinski T, Hamela-Olkowska A, [et al.]. Ocena wyników amniopunkcji genetycznych w materiale II Kliniki Położnictwa i Ginekologii AM w Warszawie. *Ginekol Pol*. 2004, 75, 603-608.
12. Eiben B, Hammans W, Hansen S, [et al.]. On the complication risk of early amniocentesis versus standard amniocentesis. *Fetal Diagn Ther*. 1997, 12, 140-144.
13. Philip J, Silver R, Wilson R, [et al.]. Late first-trimester invasive prenatal diagnosis: results of an international randomized trial. *Obstet Gynecol*. 2004, 103, 1164-1173.
14. Nikkila A, Valentin L, Thelin A, [et al.]. Early amniocentesis and congenital foot deformities. *Fetal Diagn Ther*. 2002, 17, 129-132.
15. Yuksel B, Greenough A, Naik S, [et al.]. Perinatal lung function and invasive antenatal procedures. *Thorax*. 1997, 52, 181-184.
16. Cederholm M, Haglund B, Axelsson O. Infant morbidity following amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal karyotyping. *BJOG*. 2005, 112, 394-402.
17. Cederholm M, Haglund B, Axelsson O. Maternal complications following amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal karyotyping. *BJOG*. 2003, 110, 392-399.
18. Centini G, Rosignoli L, Kenanidis A, [et al.]. A report of early (13 + 0 to 14 + 6 weeks) and mid-trimester amniocenteses: 10 years' experience. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2003, 14, 113-117.
19. Tabor A, Philip J, Madsen M, [et al.]. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet*. 1986, 1, 1287-1293.
20. Vyas H, Milner A, Hopkin I. Amniocentesis and fetal lung development. *Arch Dis Child*. 1982, 57, 627-628.