

Lek. Karolina Matuszewska

Aberracje chromosomowe i rearanżacje genomowe u zarodka i płodu jako przyczyna utraty ciąży – badania metodą QF-PCR i mikromacierzy CGH

**Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych
w dyscyplinie medycyna**

Promotor: Prof. dr hab. med. Anna Latos-Bieleńska

Miejsce realizacji:

- Katedra i Zakład Genetyki Medycznej UM im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
- Centra Genetyki Medycznej GENESIS w Poznaniu



Wydział Lekarski I

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań, 2018

Słowa kluczowe

- Poronienie
- Zarodek
- Płód
- Aberracje chromosomowe
- Submikroskopowe rearanżacje genomowe
- Porównawcza hybrydyzacja genomowa do mikromacierzy
- Ilościowa fluorescencyjna reakcja łańcuchowa polimerazy
- Poradnictwo genetyczne

Key words:

- Miscarriage
- Embryo
- Fetus
- Chromosomal aberrations
- Submicroscopic chromosomal aberrations
- Array Comparative Genomic Hybridization
- Quantitative Fluorescent Polymerase Chain Reaction
- Genetic counselling

Pracę dedykuję Babci Zosi i Dziadkowi Konkowi.

Dziękuję moim dzieciom i mojemu Mężowi
za bezustanne wsparcie, szczególnie w chwilach słabości.

Dziękuję moim Koleżankom i Kolegom z Centrum Genetyki Medycznej Genesis
w szczególności dr n.biol. Michałowi Piechocie za pomoc w realizacji badań.

Dziękuję moim Koleżankom i Kolegom z Katedry i Zakładu Genetyki Medycznej
Szczególne podziękowania dla dr n.med. Magdaleny Sochy oraz dla dr n.med. Łukasza Kuszela
za cenne uwagi merytoryczne i pomoc redakcyjną podczas przygotowywania niniejszej pracy.

Szczególne podziękowania składam na ręce Prof. dr hab. n.med. Anny Latos-Bieleńskiej
za bezcenne uwagi, ciągłą motywację i opiekę merytoryczną na każdym etapie realizacji badań.

„Co my wiemy, to tylko kropelka. Czego nie wiemy, to cały ocean.”

- Isaac Newton

SPIS TREŚCI:

SPIS TABEL	9
SPIS RYCIN	10
WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW	12
1. WSTĘP	13
1.1 Poronienia samoistne – informacje ogólne	13
1.2 Definicja i klasyfikacja poronień samoistnych	13
1.3 Etiologia poronień samoistnych	14
1.3.1 Matczyne przyczyny poronień samoistnych	15
1.3.2 Ojcowskie przyczyny poronień samoistnych	19
1.3.3 Zarodkowe przyczyn poronień samoistnych	20
1.3.3.1 Przyczyny zmian genetycznych u zarodka/płodu	22
1.4 Zależność zmian genetycznych u poronionego samoistnie zarodka/płodu od wywiadu położniczego partnerów doświadczających poronienia	24
1.5 Metody analizy genetycznej stosowane w badaniu materiału po poronieniu	25
2. CELE PRACY	33
3. METODY POZYSKIWANIA DANYCH, MATERIAŁ	34
3.1 Metody pozyskiwania danych	34
3.2 Analiza statystyczna	35
3.3 Materiał	36
4. WYNIKI	40
4.1 Analiza wyników badań kosmówki przeprowadzonych metodą aCGH	40
4.1.1 Liczbowe aberracje chromosomowe identyfikowane w badaniach kosmówki metodą aCGH	41
4.1.2 Strukturalne aberracje chromosomowe identyfikowane w badaniach kosmówki metodą aCGH	46
4.1.3 Dane dotyczące partnerów – analiza wyników badań kosmówki metodą aCGH	62
4.1.3.1 Aberracje chromosomowe i rearanżacje genomowe u poronionych samoistnie zarodków i płodów a wiek partnerów doświadczających poronienia	62
4.1.3.2. Aberracje chromosomowe i rearanżacje genomowe u poronionych samoistnie zarodków i płodów a liczba poprzednich poronień pacjentki	67
4.1.3.3 Aberracje chromosomowe i rearanżacje genomowe u poronionych samoistnie zarodków i płodów a tydzień utraty ciąży, z której pochodził badany materiał	71
4.1.3.4 Aberracje chromosomowe i rearanżacje genomowe u poronionych samoistnie zarodków i płodów a kariotypy partnerów doświadczających poronienia	75
4.1.3.4 Aberracje chromosomowe i rearanżacje genomowe u poronionych samoistnie zarodków i płodów a sposób uzyskania ciąży, z której pochodził badany materiał	78
4.1.3.5 Płeć identyfikowana w kosmówkach po poronieniu badanych metodą aCGH	80
4.2 Analiza wyników badań kosmówki przeprowadzonych metodą QF-PCR	82
4.2.1 Dane dotyczące partnerów – analiza wyników badań kosmówki metodą QF-PCR	83
4.2.1.1 Aberracje chromosomowe u poronionych samoistnie zarodków i płodów a wiek partnerów doświadczających poronienia	83

4.2.1.2 Aberracje chromosomowe u poronionych samoistnie zarodków i płodów a liczba poprzednich poronień u pacjentki.....	87
4.2.1.3 Aberracje chromosomowe u poronionych samoistnie zarodków i płodów a tydzień utraty ciąży, z której pochodził badany materiał	90
4.2.1.4 Aberracje chromosomowe u poronionych samoistnie zarodków i płodów a kariotypy partnerów doświadczających poronienia	93
4.2.1.5 Aberracje chromosomowe u poronionych samoistnie zarodków i płodów a sposób uzyskania ciąży, z której pochodził badany materiał	95
4.2.2 Płeć identyfikowana w kosmówkach po poronieniu badanych metodą QF-PCR	97
4.3 Analiza wyników badań kosmówek metodą QF-PCR i aCGH pochodzących z kolejnych poronień u pacjentki	99
4.4 Poszukiwanie związku pomiędzy polimorfizmami w genach związanych z trombofilią genetycznie uwarunkowaną a poronieniami samoistnymi	106
5. DYSKUSJA	107
5.1 Aktualny stan wiedzy dotyczącej genetycznych przyczyny poronień samoistnych	107
5.1.1 Porównanie wyników badań kosmówki przeprowadzonych metodą aCGH i QF-PCR.	108
5.1.2 Trisomie chromosomów autosomalnych w badaniu kosmówki po poronieniu	109
5.1.3 Podwójne/potrójne trisomie chromosomów autosomalnych w badaniu kosmówki po poronieniu	113
5.1.4 Trisomie chromosomów płci w badaniu kosmówki po poronieniu.....	115
5.1.5 Powtarzanie się trisomii w kolejnych ciążach	115
5.1.6 Monosomia chromosomu X w badaniu kosmówki po poronieniu.....	116
5.1.7 Poliploidie w badaniu kosmówki po poronieniu	117
5.1.8 Zmiany strukturalne w badaniu kosmówki po poronieniu	118
5.1.8.1 Rearanżacje w regionie 3p21	119
5.1.9 Wpływ wywiadu położniczego pacjentki na występowanie aberracji chromosomowych u zarodka i płodu	119
5.2 Nowy algorytm diagnostyczny w zakresie badań genetycznych u par doświadczających poronień samoistnych	124
6. WNIOSKI.....	129
7. STRESZCZENIE.....	130
8. SUMMARY	132
9. PIŚMIENNICTWO	134
10. SUPLEMENT	141
10.1 Zgoda Komisji Bioetycznej	141
10.1.1 Uchwała numer 299/16 z dnia 3 marca 2016r.	141
10.1.2 Skład osobowy członków Komisji Bioetycznej	142
10.2 Wzór ankiety wypełnianej przez pacjentkę podczas zgłaszania kosmówki po poronieniu do badania w Centrum Genetyki Medycznej Genesis.	143
10.3 Przykłady kart informacyjnych przygotowywanych przez autorkę, które stanowiły załącznik do wyniku badania genetycznego kosmówki po poronieniu.	146
10.4 Wybrane dane analizowane w ramach realizacji niniejszej pracy.....	152

SPIS TABEL

Tabela 1. Wybrane geny analizowane w piśmiennictwie, których mutacje u kobiety mogą być powiązane z etiologią poronień nawracających.....	19
Tabela 2. Wybrane metody cytogenetyczne i molekularne stosowane w badaniach genetycznych materiału po poronieniu.....	32
Tabela 3. Wyszczególnienie tygodni ciąży, z których pochodził badany materiał – analiza zbiorcza wszystkich wyników badań kosmówki.....	36
Tabela 4. Wyszczególnienie kolejności ciąż, z których pochodził badany materiał - analiza zbiorcza wszystkich wyników badań kosmówki.....	37
Tabela 5. Wyszczególnienie kolejność poronienia, z którego pochodził badany materiał - analiza zbiorcza wszystkich wyników badań kosmówki.....	37
Tabela 6. Podział badanego materiału w oparciu o sposób uzyskania ciąży - analiza zbiorcza wszystkich wyników badań kosmówki	39
Tabela 7. Trisomie zidentyfikowane w badaniach kosmówki metodą aCGH.....	42
Tabela 8. Dane z wywiadu wraz z wywiadem położniczym dotyczącego pacjentek oraz ich partnerów w przypadku, gdy w kosmówce badanej metodą aCGH stwierdzono obecność kariotypu 45,X/46,XX.....	43
Tabela 9. Podwójne i potrójne trisomie chromosomów autosomalnych zidentyfikowane w badaniach kosmówki metodą aCGH	46
Tabela 10. Strukturalne aberracje chromosomowe zidentyfikowane w badaniach kosmówki metodą aCGH.....	48
Tabela 11. Mikrorearanżacje genomowe (CNV's) zidentyfikowane w badaniach kosmówki metodą aCGH.....	56
Tabela 12. Rearranżacje genomowe wielkości >5Mb zidentyfikowane w kosmówkach badanych metodą aCGH... ..	60
Tabela 13. Prawidłowe i nieprawidłowe wyniki badań kosmówki w zależności od tygodnia utraty ciąży, z której pochodził badany materiał z podziałem na trzy grupy– analiza wyników badań kosmówki metodą aCGH.	73
Tabela 14. Nieprawidłowe wyniki badań kariotypu w grupie par, u których kosmówkę po poronieniu pacjentki badano metodą aCGH.....	76
Tabela 15. Rodzaje aberracji chromosomowych stwierdzanych w kosmówce po poronieniu w zależności od wyniku badania kariotypu partnerów – analiza wyników badań kosmówki metodą aCGH.	78
Tabela 16. Wyniki badań kosmówki w zależności od sposobu uzyskania ciąży, z której pochodził badany materiał – analiza wyników badań kosmówki metodą aCGH.....	79
Tabela 17. Rodzaje aberracji chromosomowych stwierdzanych w badaniach kosmówki w zależności od sposobu uzyskania ciąży, z której pochodził badany materiał - analiza wyników badań kosmówki metodą aCGH.	80
Tabela 18. Wywiad położniczy partnerów w przypadku stwierdzenia w kosmówce rzadkich aberracji chromosomowych – analiza wyników badań kosmówki metodą QF-PCR.....	91
Tabela 19. Prawidłowe i nieprawidłowe wyniki badań kosmówki w zależności od tygodnia utraty ciąży, z której pochodził badany materiał, z podziałem na trzy grupy – analiza wyników badań kosmówki metodą QF-PCR.	91
Tabela 20. Nieprawidłowe wyniki badań kariotypu w grupie par, u których kosmówkę po poronieniu pacjentki badano metodą QF-PCR.....	94
Tabela 21. Porównanie odsetka prawidłowych i nieprawidłowych wyników badań kosmówki w zależności od wyników badań kariotypu u obojga partnerów - analiza wyników badań kosmówki metodą QF-PCR.	95
Tabela 22. Wyniki badań kosmówki w zależności od sposobu uzyskania ciąży, z której pochodził badany materiał - analiza wyników badań kosmówki metodą QF-PCR.	96
Tabela 23. Rodzaje aberracji chromosomowych stwierdzanych w badaniach kosmówki w zależności od sposobu uzyskania ciąży, z której pochodził badany materiał - analiza wyników badań kosmówki metodą QF-PCR.	97
Tabela 24. Wyniki badań kosmówki po poronieniu pacjentek, u których uzyskano informacje na temat wyników badań kosmówki pochodzącej z więcej niż jednego poronienia.....	101
Tabela 25. Zestawienie wszystkich nieprawidłowych wyników badań kariotypów pacjentek i ich partnerów, niezależnie od metody jaką kosmówka była badana.....	123

SPIS RYCIN

Rycina 1. Schemat metody działania porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (aCGH).....	27
Rycina 2. Schemat badania metodą ilościowej fluorescencyjnej reakcji łańcuchowej polimerazy (QF-PCR)	30
Rycina 3. Wiek pacjentek w chwili poronienia - analiza zbiorcza wszystkich wyników badań kosmówki	38
Rycina 4. Wiek partnerów w chwili poronienia u pacjentki - analiza zbiorcza wszystkich wyników badań kosmówki	38
Rycina 5. Aberracje chromosomowe identyfikowane w kosmówkach po poronieniu badanych metodą aCGH.	41
Rycina 6. Wyniki badań kosmówki metodą aCGH. Stwierdzono występowanie rzadkich trisomii.	42
Rycina 7. Wynik badania aCGH oraz QF-PCR wskazujący na obecność w kosmówce kariotypu mozaikowego 45,X/46XX	43
Rycina 8. Wynik badania aCGH oraz QF-PCR wskazujący na występowanie w kosmówce kariotypu mozaikowego 45,X/47,XX,+21.....	44
Rycina 9. Wynik badania aCGH oraz QF-PCR wskazujący na występowanie w kosmówce kariotypu 69,XXY..	45
Rycina 10. Wynik badania aCGH oraz QF-PCR wskazujący na występowanie w kosmówce kariotypu 69,XXX.	45
Rycina 11. Wynik badania cytogenetycznego wskazujący na występowanie u pacjentki translokacji zrównoważonej 46,XX,t(2;9)(q37.3;q32) wraz z wynikiem aCGH badania kosmówki po poronieniu pacjentki.....	50
Rycina 12. Wynik badania cytogenetycznego wskazujący na obecność u pacjentki translokacji zrównoważonej 46,XX,t(15;16)(q13.3;p13.2) wraz z wynikiem aCGH badania kosmówki po poronieniu pacjentki.....	50
Rycina 13. Wyniki badań kosmówki po kolejnych poronieniach metodą aCGH u pacjentki nosicielski translokacji zrównoważonej 46,XX,t(1;19)(p36.12;p13.2).	51
Rycina 14. Wyniki badań kosmówki metodą aCGH. Stwierdzono rearanżacje w regionie 3p21.31.	52
Rycina 15. Wynik badania kosmówki metodą aCGH. Stwierdzono rearanżacje w regionie 19p13.3	52
Rycina 16. Wyniki badań kosmówki metodą aCGH. Stwierdzono mikroduplikacje w regionie 7q11.23.	53
Rycina 17. Wyniki badań kosmówki metodą aCGH. Stwierdzono rearanżacje w regionie 8p21.3	54
Rycina 18. Wynik badania kosmówki metodą aCGH. Stwierdzono mikrodelecję w regionie 21q22.....	54
Rycina 19. Wynik badania kosmówki metodą aCGH. Stwierdzono współwystępowanie trisomii 16 chromosomu z CNVs w regionie 15q11.2.....	55
Rycina 20. Wynik badania kosmówki metodą aCGH. Stwierdzono współwystępowanie delecji w regionie 4p16.3 oraz duplikacji w regionie 4p15.2-p12.....	58
Rycina 21. Wynik badania kosmówki metodą aCGH. Stwierdzono delecję w regionie 1q21.1-q21.3.	58
Rycina 22. Mediana wieku pacjentek w zależności od rodzaju aberracji chromosomowej stwierdzonej w badaniu kosmówki po poronieniu– analiza wyników badań kosmówki metodą aCGH.	63
Rycina 23. Mediana wieku pacjentek w zależności od rodzaju trisomii stwierdzonej w badaniu kosmówki po poronieniu– analiza wyników badań kosmówki metodą aCGH.....	64
Rycina 24. Mediana wieku partnerów pacjentek w zależności od rodzaju aberracji chromosomowej stwierdzonej w badaniu kosmówki po poronieniu - analiza wyników badań kosmówki metodą aCGH.	65
Rycina 25. Mediana wieku partnerów pacjentek w zależności od rodzaju trisomii stwierdzonej w badaniu kosmówki po poronieniu – analiza wyników badań kosmówki metodą aCGH.....	66
Rycina 26. Mediana oraz średnia wieku pacjentek i ich partnerów w zależności od wyniku badania kosmówki po poronieniu u pacjentki – analiza wyników badań kosmówki metodą aCGH.	67
Rycina 27. Odsetek prawidłowych i nieprawidłowych wyników badań kosmówki w zależności od kolejności poronienia, z którego pochodził badany materiał - analiza wyników badań kosmówki metodą aCGH.....	68
Rycina 28. Rodzaje aberracje chromosomowych identyfikowanych w kosmówkach w zależności od kolejności poronienia, z którego pochodził badany materiał – analiza wyników badań kosmówki metodą aCGH.	70
Rycina 29. Mediana oraz średnia tygodnia utraty ciąży, z której pochodził badany materiał w zależności od wyniku badania kosmówki po poronieniu – analiza wyników badań kosmówki metodą aCGH.....	72
Rycina 30. Udział procentowy poszczególnych wyników badań kosmówki w zależności od tygodnia utraty ciąży, z której pochodził badany materiał z podziałem na trzy grupy – analiza wyników badań kosmówki metodą aCGH.	74
Rycina 31. Udział procentowy poszczególnych trisomii identyfikowanych w kosmówkach po poronieniu w zależności od tygodnia utraty ciąży, z której pochodził badany materiał - analiza wyników badań kosmówki metodą aCGH.....	75
Rycina 32. Porównanie wyników badań kariotypu w grupie partnerów, gdzie w kosmówce stwierdzono wynik prawidłowy oraz rearanżację genomową – analiza wyników badań kosmówki metodą aCGH.....	77
Rycina 33. Płeć stwierdzana w kosmówkach z poronienia badanych metodą aCGH a obecność aberracji chromosomowych.....	81
Rycina 34. Wynik badania kosmówki metodą QF-PCR. Stwierdzono kariotyp mozaikowy 45,X/46,XY.	82
Rycina 35. Aberracje chromosomowe identyfikowane w kosmówkach po poronieniu badanych metodą QF-PCR.	83
Rycina 36. Mediana wieku pacjentek w zależności od rodzaju aberracji chromosomowej stwierdzonej w badaniu kosmówki po poronieniu - analiza wyników badań kosmówki metodą QF-PCR.	84
Rycina 37. Mediana wieku partnerów pacjentek w zależności od rodzaju aberracji chromosomowej stwierdzonej w badaniu kosmówki po poronieniu - analiza wyników badań kosmówki metodą QF-PCR.	85

Rycina 38. Mediana wieku pacjentek w zależności od rodzaju trisomii stwierdzonej w badaniu kosmówki po poronieniu - analiza wyników badań kosmówki metodą QF-PCR.	86
Rycina 39. Mediana wieku partnerów pacjentek w zależności od rodzaju trisomii stwierdzonej w badaniu kosmówki po poronieniu – analiza wyników badań kosmówki metodą QF-PCR.....	87
Rycina 40. Odsetek prawidłowych i nieprawidłowych wyników badań kosmówki w zależności od kolejności poronienia, z którego pochodził badany materiał - analiza wyników badań kosmówki metodą QF-PCR.....	88
Rycina 41. Rodzaje aberracji chromosomowych identyfikowanych w kosmówkach w zależności od kolejności poronienia, z którego pochodził badany materiał - analiza wyników badań kosmówki metodą QF-PCR.....	89
Rycina 42. Mediana oraz średnia tygodnia utraty ciąży, z której pochodził badany materiał w zależności od wyniku badania kosmówki po poronieniu - analiza wyników badań kosmówki metodą QF-PCR.	90
Rycina 43. Udział procentowy poszczególnych wyników badań kosmówek w zależności od tygodnia utraty ciąży, z której pochodził badany materiał, w podziale na grupy - analiza wyników badań kosmówki metodą QF-PCR.	92
Rycina 44. Udział procentowy poszczególnych trisomii identyfikowanych w kosmówkach po poronieniu w zależności od tygodnia utraty ciąży, z której pochodził badany materiał z podziałem na trzy grupy – analiza wyników badań kosmówki metodą aCGH.	93
Rycina 45. Płeć stwierdzana w kosmówkach badanych metodą QF-PCR a obecność aberracji chromosomowych.	98
Rycina 46. Powtarzanie się wyników prawidłowych i nieprawidłowych w badaniach kosmówek z kolejnych poronień u pacjentek - analiza wyników badań kosmówki metodą QF-PCR i aCGH.	99
Rycina 47. Powtarzanie się trisomii w badaniach kosmówek z kolejnych poronień u pacjentek - analiza wyników badań kosmówki metodą QF-PCR i aCGH.	100
Rycina 48. Odsetek prawidłowych i nieprawidłowych wyników badań kosmówek u pacjentek z obecnym i nieobecnym polimorfizmem Leiden w genie czynnika V krzepnięcia.	106
Rycina 49. Wyniki badania kosmówki w zależności od metody jaką była badana.	108
Rycina 50. Mediana oraz średnia wieku pacjentek i ich partnerów w zależności od rodzaju trisomii zidentyfikowanej w badaniu kosmówki po poronieniu - zbiorcza analiza wyników badań kosmówki metodą aCGH i QF-PCR.....	111
Rycina 51. Mediana oraz średnia wieku pacjentek i ich partnerów w zależności od wyniku badania kosmówki po poronieniu - zbiorcza analiza wszystkich wyników badań kosmówki metodą aCGH i QF-PCR.	114
Rycina 52. Propozycja algorytmu postępowania diagnostycznego w zakresie badań genetycznych u par doświadczających poronień w oparciu o wynik badania genetycznego kosmówki po poronieniu	126

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

- aCGH** – porównawcza hybrydyzacja genomowa do mikromacierzy (ang. *Array Comparative Genomic Hybridization*)
- AMH** - hormon antymüllerowski (ang. *Anti-Müllerian Hormone*)
- Anty-TPO** – przeciwciała przeciwko peroksydazie tarczycowej (ang. *Anti-thyroid Peroxidase Antibodies*)
- APS** – zespół antyfosfolipidowy (ang. *Antiphospholipid Syndrome*)
- ASRM** – Amerykańskie Towarzystwo Medycyny Reprodukcyjnej (ang. *American Society for Reproductive Medicine*)
- Beta-hCG** – podjednostka beta ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej
- CGH** – porównawcza hybrydyzacja genomowa (ang. *Comparative Genomic Hybridization*)
- CNVs** – warianty liczby kopii (ang. *Copy Number Variations*)
- DFI** – fragmentacja DNA plemnika (ang. *DNA Fragmentation Index*)
- ESHRE** - Europejskie Towarzystwo Rozrodu Człowieka i Embriologii (ang. *European Society of Human Reproduction and Embryology*)
- FCM** – cytometria przepływowa (ang. *Flow Cytometry*)
- FISH** – fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (ang. *Fluorescence In Situ Hybridization*)
- FSH** – hormone folikulotropowy (ang. *Follicle-Stimulating Hormone*)
- Gen MTHFR** – gen kodujący reduktazę metylenotetrahydrofolanowa
- HBD** – tydzień ciąży (łac. *Habdomas*)
- ICSI** – docytoplazmatyczne wstrzykiwanie plemników (ang. *Intracytoplasmic Sperm Injection*)
- IVF** – zapłodnienie pozaustrojowe (ang. *In Vitro Fertilization*)
- kb** – tysiąc par zasad (ang. *kilobase*)
- KS** – Zespół Klinefeltera (ang. *Klinefelter Syndrome*)
- LA** – antykoagulant toczniowy (ang. *Lupus Anticoagulant*)
- LGMD2P**- dystrofia obręczowo-kończynowa typu 2P (ang. *Limb-girdle Muscular Dystrophy 2P*)
- Mb** – milion par zasad (ang. *megabase*)
- MCC** – kontaminacja materiałem matczynym (ang. *Maternal Cell Contamination*)
- MLPA** – multipleksowa amplifikacja sond zależna od ligacji (ang. *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*)
- NGS** – sekwencjonowanie następnej generacji (ang. *Next Generation Sequencing*)
- PCOS** – zespół policystycznych jajników (ang. *Polycystic Ovary Syndrome*)
- PTGiP** – Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników
- RPL** – nawracające utraty ciąży (ang. *Recurrent Pregnancy Loss*)
- STR** – krótkie tandemowe powtórzenia (ang. *Short Tandem Repeats*)
- t.c** – tydzień ciąży
- TSH** – hormon tyreotropowy (ang. *Thyroid-stimulating Hormone*)
- WES** – sekwencjonowanie całoegzomowe (ang. *Whole Exome Sequencing*)
- WGS** – sekwencjonowanie całego genomu (ang. *Whole Genome Sequencing*)
- WHO** – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)
- QF-PCR** – ilościowa fluorescencyjna reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. *Quantitative Fluorescent Polymerase Chain Reaction*)

1. WSTĘP

1.1 Poronienia samoistne – informacje ogólne

Prokreacja człowieka jest procesem bardzo złożonym, skomplikowanym ale również stosunkowo nieefektywnym [1]. Aż 10-25% klinicznie potwierdzonych ciąży kończy się poronieniem samoistnym [2][3]. Odsetek ten jest jeszcze większy i może wynosić nawet ponad 50%-70%, kiedy weźmiemy pod uwagę również grupę ciąży tzw. biochemicznych oraz ciążę utracone jeszcze przed etapem implantacji w jamie macicy. Około ¼ kobiet doświadcza w swoim życiu przynajmniej jednego poronienia samoistnego [4]. Poronienie stanowi zatem zarówno poważny problem społeczny jak również ekonomiczny. Choć wydawałoby się, że z każdym rokiem wiedza na temat etiologii poronień samoistnych poszerza się, w świetle najnowszego piśmiennictwa nadal ich przyczyna pozostaje nieznana w 50% przypadków [1][5]. Jak pokazują badania przeprowadzone przez Rajcan-Separovic i wsp. w 17-30% przypadków zarodków, u których stwierdza się wady morfologiczne, w badaniu metodą aCGH nie stwierdza się nieprawidłowości chromosomowych [6]. Otwarte zatem pozostaje pytanie jakie są inne, pozacytogenetyczne przyczyny poronień. Wskazuje to bowiem, że przyczyną poronień samoistnych są także inne choroby zarodka i płodu, w tym spowodowane innymi zmianami genetycznymi niż aberracje chromosomowe i zmiany typu CNVs (ang. Copy number variations, warianty liczby kopii).

1.2 Definicja i klasyfikacja poronień samoistnych

Definicją poronienia samoistnego według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) jest utrata ciąży przed osiągnięciem przez płód masy 500g. Taka masa płodu odpowiada zwykle 20-22tc [7]. Podział poronień opiera się na kryterium czasowym oraz na kryterium powtarzalności. Pierwszy podział obejmuje utratę ciąży biochemicznej, ciąży wczesnej oraz ciąży późnej. Definicja utraty ciąży biochemicznej określa ciążę, która nie została potwierdzona w badaniu ultrasonograficznym, natomiast została rozpoznana na podstawie podwyższonego poziomu gonadotropiny kosmówkowej (beta HCG) – hormonu produkowanego przez kosmówkę, co zwykle odpowiada utracie ciąży przed 6 tygodniem licząc od daty ostatniej miesiączki. Poronienia na tym etapie doświadcza nawet około 30% par [8]. Poronienie ciąży wczesnej według definicji określa utratę ciąży pomiędzy 6 a 12 tygodniem. W tym okresie ciąża zostaje już potwierdzona w obrazie ultrasonograficznym oraz w badaniu początkowo podwyższonego poziomu beta HCG. Ciąża utracona powyżej 12 tygodnia

określana jest jako poronienie ciąży późnej. Ok 15% par starających się o dziecko doświadcza utraty ciąży wczesnej. Utrata ciąży późnej dotyka około 4% par [8].

Drugi podział poronień oparty jest o kryterium powtarzalności. Jest on ważny z punktu widzenia poszukiwania przyczyn, ale niejednoznaczny, gdy spojrzemy na publikacje dotyczące poronień nawracających. Dotychczas poronienia nawracające (RPL – ang. recurrent pregnancy loss) były i nadal są przez wielu autorów definiowane jako trzy następujące po sobie utraty ciąży, włączając w to również utraty ciąży biochemicznych. Taka definicja przyjęta została przez Europejskie Towarzystwo Rozrodu Człowieka i Embriologii (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) [9]. Biorąc pod uwagę powyższą definicję problem poronień nawracających dotyczy od 1-3% par starających się o potomstwo. Ponieważ aktualnie już po dwóch utratach ciąży rozpoczyna się proces diagnostyczny przyczyn niepowodzeń rozrodu, wielu autorów, w tym Amerykańskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu (American Society for Reproductive Medicine, ASRM), proponuje aby pojęcie poronień nawracających dotyczyło par doświadczających co najmniej dwóch utrat ciąży rozpoznanych klinicznie, niekoniecznie natomiast następujących po sobie. Przyjmując powyższą definicję problem poronień nawracających może dotyczyć nawet 5% par, które chcą być rodzicami [3][9][10].

1.3 Etiologia poronień samoistnych

Badania nad przyczyną poronień samoistnych trwają od dziesięcioleci. Najstarsze doniesienia na temat etiologii poronień samoistnych pochodzą z pierwszej połowy XX wieku [11]. Wobec współdziałania czynników matczynych, ojcowskich i zarodkowych/płodowych, etiologia poronień jest bardzo złożona. Wśród głównych przyczyn matczynych wymienia się: wady anatomiczne macicy, trombofilię genetycznie uwarunkowaną (polimorfizmy w genie czynnika V, czynnika II, *MTHFR*, wrodzony niedobór białka C i białka S, niedobór antytrombiny czy warianty genu *PAII*) oraz trombofilię nabytą (podwyższony poziom przeciwciał antyfosfolipidowych, nabyty niedobór białka C, białka S, nabyty niedobór antytrombiny), czynniki autoimmunologiczne, ekspozycję kobiety na szkodliwe czynniki środowiskowe, nosicielstwo zrównoważonych aberracji chromosomowych oraz mutacji w pojedynczych genach [1][12][13]. Nieprawidłowości podczas spermatogenezy, ekspozycja na szkodliwe czynniki środowiskowe oraz nosicielstwo zrównoważonych aberracji chromosomowych to główne czynniki ojcowskie poronień samoistnych. Czynniki płodowe poronień to głównie niezrównoważone aberracje chromosomowe, rearanżacje genomowe, mutacje w pojedynczych genach a także zmiany epigenetyczne genomu zarodka/płodu. Wobec ogromnego rozwoju genetyki, badań genetycznych i epigenetyki, szczególny nacisk w ostatnim dziesięcioleciu

kładzie się właśnie na badania nad genomem zarodka/płod. Stanowi to bardzo interesujący kierunek badań biorąc pod uwagę, że genom zarodka stanowi połączenie genomu matczynego i genomu ojcowskiego.

1.3.1 Matczyne przyczyny poronień samoistnych

Matczyne czynniki mające wpływ na etiologię poronienia są opisywane od wielu lat. Wady anatomiczne macicy, zespół antyfosfolipidowy, czy nosicielstwo aberracji chromosomowych, są dobrze opisanymi matczynymi czynnikami ryzyka poronień samoistnych. W latach 60 XX wieku pojawiły się doniesienia szukające związku pomiędzy zmianami liczby i struktury chromosomów, zarówno u par starających się o potomstwo jak i w materiale genetycznym zarodka, a niepowodzeniami rozrodu. Schmid w roku 1962r. opisał wyniki badań kariotypu 10 par doświadczających poronień nawracających [14]. W opisanej grupie u jednego mężczyzny zidentyfikował nosicielstwo translokacji. W podobnych badaniach z roku 1965 opartych na analizie limfocytów krwi obwodowej 22 par z 3 lub więcej poronieniami w wywiadzie Wintage i wsp. nosicielstwo translokacji stwierdzili u 5 kobiet [15]. Nosicielstwo zrównoważonych aberracji chromosomowych (translokacji, inwersji) jest stwierdzane u 2-6% par doświadczających poronień, co stanowi wartość 10-krotnie większą niż w populacji ogólnej, gdzie tego typu aberracje chromosomowe są stwierdzane u niespełna 0,5% [1][8]. W przypadku stwierdzenia nosicielstwa zrównoważonej aberracji chromosomowej u jednego z partnerów istnieje podwyższone ryzyko niezrównoważenia genomu u potomstwa, co w efekcie doprowadza w większości przypadków do poronienia samoistnego, często jeszcze na etapie preimplantacyjnym. Należy jednak zaznaczyć, że stwierdzenie nosicielstwa zrównoważonej aberracji chromosomowej u jednego z partnerów nie przekreśla szans pary na posiadanie zdrowego potomstwa. Jednym z doniesień udowadniających ten fakt są wyniki badań opublikowane przez Franssena i wsp. w 2006r., w których stwierdzono, że szansa na urodzenie zdrowego dziecka u pary z dwoma poronieniami w wywiadzie i nosicielstwem translokacji u jednego z partnerów jest porównywalna z szansą na urodzenie zdrowego dziecka u pary z dwoma poronieniami w wywiadzie i prawidłowymi kariotypami [16].

Wśród kobiet doświadczających poronień samoistnych stwierdza się nawet 7-8 razy częstsze występowanie wad macicy w stosunku do populacji ogólnej [9]. W analizie dotyczącej blisko 90 000 kobiet Chan i wsp. stwierdzili wrodzone wady macicy w 5,5% populacji ogólnej kobiet i w 15,4% kobiet, które doświadczyły 3 lub więcej utrat ciąży [12]. Wady nabyte macicy takie jak mięśniaki czy polipy macicy są również opisywane jako możliwy czynnik zwiększający ryzyko

poronień nawracających opisywany odpowiednio u 4,5% i 2-3% pacjentek doświadczających RPL [9].

W 8-12% przypadków poronień samoistnych za przyczynę uznaje się zaburzenia hormonalne u matki, a wśród nich między innymi choroby tarczycy, cukrzyca, zespół policystycznych jajników, hiperandrogenizm i.in. [17]. Odsetek kobiet z zaburzeniami hormonalnymi jest większy w grupie pacjentek doświadczających poronień nawracających. W rekomendacjach Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników (PTGiP) z 2015r. dotyczących stosowania progesteronu w profilaktyce poronień samoistnych, zwrócono uwagę, że nawet u 23-50% kobiet doświadczających RPL stwierdza się niedomogę fazy lutealnej i niewydolność ciała żółtego [18]. W odniesieniu do chorób tarczycy udowodniono, że zwiększone ryzyko niepłodności oraz utrat ciąży dotyczy zarówno kobiet w stanie eutyreozy z dodatnimi przeciwciałami przeciwko tyreoperoksydazie (anty-TPO) jak i kobiet bez stwierdzonych przeciwciał anty-TPO, ale z podwyższonym poziomem hormonu tyreotropowego (TSH) [19][20]. Dane dotyczące związku pomiędzy zespołem policystycznych jajników (PCOS) a poronieniami nawracającymi, choć wydają się udowadniać związek przyczynowo-skutkowy, to mechanizm nie jest do końca wyjaśniony. Aktualnie przyjmuje się, iż otyłość, hiperhomocysteinemia oraz insulinooporność towarzyszące PCOS w dużej mierze odpowiadają za zwiększone ryzyko poronień [21].

Opisywano jeszcze szereg innych mechanizmów, które mogą w większym lub mniejszym stopniu zwiększać ryzyko poronień. Szczególnie kontrowersyjne są dane na temat związku pomiędzy chorobą, a raczej predyspozycją do choroby zakrzepowo-zatorowej u matki, a ryzykiem poronień samoistnych. W świetle danych opublikowanych w ostatnich 10 latach można wnioskować, że większy wpływ na podwyższone ryzyko poronień ma obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (aPL) [antykoagulantu toczniowego (LA), przeciwciał antykardioliolipinowych, przeciwciał przeciwko β_2 -glikoproteinie I] nawet bez objawów klinicznych zespołu antyfosfolipidowego (APS), niż nosicielstwo przez kobietę wariantów i polimorfizmów w genach związanych z podwyższonym ryzykiem zakrzepowo-zatorowym bez epizodów zakrzepowych w wywiadzie [8][22]. Choć polimorfizmy w genach związanych z chorobą zakrzepowo-zatorową są najlepiej dotychczas opisaną grupą jednogenowych przyczyn poronień, to ich wysoka częstość w populacji nasuwa pytanie czy faktycznie mają one związek z etiologią poronień. Jednocześnie fakt, że badane są różne grupy pacjentek, różnego pochodzenia etnicznego sprawia, że dane dotyczące częstości występowania polimorfizmów w genach związanych z trombofilią są tak rozbieżne w różnych publikacjach [23]. Uwaga badaczy skupia się głównie na badaniu polimorfizmów w genie czynnika V krzepnięcia, czynnika II krzepnięcia, genie kodującym reduktazę metylenotetrahydrofolanową (*MTHFR*), genetycznie uwarunkowanym niedoborze białka C, białka S oraz antytrombiny.

Polimorfizm Leiden (R506, G1691A) w genie czynnika V krzepnięcia poprzez inaktywację czynnika Va doprowadza do zwiększenia produkcji trombiny. W populacji osób zdrowych polimorfizm ten występuje z szacunkową częstością 3%-7%. Jego obecność powoduje wzrost ryzyka zakrzepowego u pacjenta 5-krotnie w stosunku do osób bez tego polimorfizmu. Wśród pacjentów z epizodem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w wywiadzie częstość nosicielstwa heterozygotycznego polimorfizmu w genie czynnika V określa się na 20-30%. Jeżeli polimorfizm jest obecny w obu kopiach genu czynnika V krzepnięcia, ryzyko zakrzepowo-zatorowe u pacjenta rośnie 140-krotnie [24].

Kolejnym czynnikiem zwiększającym ryzyko zakrzepowo-zatorowe jest obecność polimorfizmu G20210A w genie protrombiny. Polimorfizm ten poprzez zwiększenie produkcji protrombiny, a w konsekwencji trombiny i fibryny, zwiększa ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej około 3-krotnie [24].

Gen *MTHFR* koduje reduktazę metylenotetrahydrofolanową – enzym biorący udział w przekształcaniu kwasu foliowego w jego aktywną formę metafolinę. W odniesieniu do genu *MTHFR* powstało wiele hipotez wiążących obecne w nim polimorfizmy 665C>T (dawniej 677C>T) oraz 1298A>C z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową, etiologią autyzmu, wad rozszczepowych OUN czy nawet zespołu Downa [25][26][27]. Polimorfizmy w genie *MTHFR* w różnym stopniu obniżają aktywność reduktazy metylenotetrahydrofolanowej, przyczyniając się do niedoboru aktywnej formy kwasu foliowego oraz do podwyższenia poziomu homocysteiny. Podwyższone stężenie homocysteiny we krwi może prowadzić do powstania szeregu zaburzeń, m.in. udarów mózgu, wrodzonych wad cewy nerwowej, padaczki, niepełnosprawności intelektualnej i innych objawów nieneurologicznych [28]. Za czynnik ryzyka łagodnej hiperhomocysteinemii związany z genem *MTHFR* uznaje się jedynie nosicielstwo homozygotycznego polimorfizmu polegającego na substytucji cytozyny na tyminę w pozycji 665. Pomimo niejednoznacznych danych z piśmiennictwa należy stwierdzić, że brak jest aktualnie dowodów jednoznacznie potwierdzających związek pomiędzy hiperhomocysteinemią a heterozygotycznym polimorfizmem 665C>T lub złożonym heterozygotycznym polimorfizmem 665C>T i 1298A>C w genie *MTHFR* [29]. Według aktualnych rekomendacji Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka (PTGCz) i Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników z 2017r., stwierdzenie polimorfizmów w genie *MTHFR* bez epizodów zakrzepowo-zatorowych w wywiadzie nie powinno być rozważane jako czynnik ryzyka poronień samoistnych oraz nie powinno stanowić wskazania do zwiększenia profilaktycznej dawki kwasu foliowego [30].

WSTĘP

Niedobór białka C i białka S to kolejna możliwa przyczyna choroby zakrzepowo-zatorowej. Funkcja białka C kodowanego przez gen *PROC*, związana jest degradacją aktywnej formy czynnika V oraz czynnika VIII krzepnięcia. Białko S pełni funkcje kofaktora białka C.

Antytrombina jest białkiem, które bierze udział w inaktywacji głównie trombiny i czynnika Xa. Wrodzony niedobór antytrombiny stwierdzany jest u 0,02-0,17% populacji i jest związany z obecnością mutacji lub dużych delecji w genie *SERPINC1* [31].

W metaanalizie przeprowadzonej przez Crolesa i współpracowników w 2017r. stwierdzono, iż niedobór antytrombiny, białka C, białka S oraz nosicielstwo homozygotycznego polimorfizmu Leiden w genie czynnika V powinno stanowić wskazanie do profilaktyki przeciwkrzepliwej u kobiety ciężarnej oraz w okresie połogu [13]. W cytowanej metaanalizie zwrócono uwagę, iż nosicielstwo heterozygotycznego polimorfizmu Leiden w genie czynnika V krzepnięcia oraz polimorfizmu w genie czynnika II krzepnięcia, jak i obecność złożonego heterozygotycznego polimorfizmu w genie czynnika V i czynnika II nie stanowi podstawy do wdrożenia profilaktyki przeciwzakrzepowej u kobiety w okresie ciąży oraz połogu, bez epizodów zakrzepowo-zatorowych w wywiadzie. Fakt ten został odnotowany również przez innych autorów [32][33]. Nadal jednak otwarte pozostaje pytanie, czy obecność u matki polimorfizmów i mutacji w genach związanych z podwyższonym ryzykiem zakrzepowo-zatorowym może zwiększać ryzyko poronień, być może w innym, pozazakrzepowym mechanizmie [22].

Wiek kobiety uznawany jest za niezależny czynnik wpływający na ryzyko poronień [3]. Andersen i wsp. w prospektywnych badaniach przebiegu ciąży u 634 272 duńskich kobiet, ciążę zakończoną poronieniem w powyższej grupie stwierdzili w 13,5% przypadków, z czego u kobiet 20-24-letnich odsetek poronień wynosił 8,9% a wśród kobiet 45-letnich i starszych odsetek ciąż zakończonych poronieniem określili na 74,7% [34]. To podwyższone ryzyko poronień rosnące wraz z wiekiem kobiety z jednej strony tłumaczone jest podwyższonym ryzykiem aneuploidii u zarodka, z drugiej strony zaburzoną funkcją macicy, obniżonym poziomem hormonów u kobiet w starszym wieku (według autorów powyżej 30 roku życia) [34]. Zmniejszona rezerwa jajnikowa u starszych kobiet może być również uznana za czynnik ryzyka poronień, związanych głównie z podwyższonym ryzykiem aneuploidii w blastocystach. Shahine i wsp. w badaniach prospektywnych 239 kobiet z dwoma lub więcej poronieniami w wywiadzie, stwierdzili znacząco wyższy odsetek aneuploidalnych blastocyst u kobiet z obniżoną rezerwą jajnikową w stosunku do kobiet z prawidłowym poziomem hormonu folikulotropowego (FSH) oraz hormonu antymüllerowskiego (AMH) (57% v 49%) [35].

W ostatnim dziesięcioleciu trwają intensywne badania nad identyfikacją genów kandydatów, poza genami związanymi z chorobami zakrzepowo-zatorowymi, w których mutacje mogą

doprowadzać do poronienia czy obumarcia ciąży. Dotychczas zidentyfikowano około 200 genów, w których mutacje u kobiety mogą zwiększać ryzyko poronień. Geny te powiązane są głównie z regulacją implantacji, rozwojem łożyska i zarodka oraz adaptacją matki do ciąży. Pereza i wsp. przeprowadzili dotychczas największą metaanalizę obejmującą 428 publikacji dotyczącej jednogennych przyczyn poronień, które ukazały się pomiędzy 1990r. a 2015r. Autorzy określili, iż w pracach spełniających kryteria włączenia do powyższej metaanalizy, ukazały się dane dotyczące 472 wariantów w 187 genach u kobiet doświadczających poronień nawracających. Geny te związane są głównie z odpowiedzią immunologiczną, mechanizmem angiogenezy i koagulacji oraz regulacją funkcji naczyniowej [36]. Przykłady genów kandydatów powiązanych z etiologią poronień nawracających przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Wybrane geny analizowane w piśmiennictwie, których mutacje u kobiety mogą być powiązane z etiologią poronień nawracających.

Gen	OMIM	Locus	Funkcja	Piśmiennictwo
GH2	* 139240	17q23.3	Wariant genu hormonu wzrostu. Mutacje w powyższym genie związane są z niedoborem hormonu wzrostu łożyska.	[37]
CSH1 CSH2	* 150200 * 118820	17q23.3	Geny kodujące izoformy somatotropiny kosmówkowej syntetyzowanej w syncytiotrofoblaście. Somatotropina kosmówkowa wykazuje słabą aktywność hormonu wzrostu oraz laktogenną.	[37]
CGB5 CGB8	* 608825 * 608827	19q13.3	Geny kodujące podjednostki gonadotropiny kosmówkowej, jednego z kluczowych hormonów związanych z utrzymaniem wczesnej ciąży.	[38]
VEGFA	+ 192240	6p21.1	Gen kodujący naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu, który decyduje o prawidłowej proliferacji trofoblastu, implantacji, wzroście płodu i angiogenezie łożyska.	[39]
IL1B	* 147720	2q14.1	Gen kodujący interleukinę 1β - cytokinę prozapalną, która bierze udział w proliferacji komórek B oraz aktywacji komórek T. Nieprawidłowe wydzielanie cytokin zaburza odpowiedź immunologiczną podczas rozwoju ciąży.	[40]

1.3.2 Ojcowskie przyczyny poronień samoistnych

Analizując piśmiennictwo nie sposób oprzeć się wrażeniu, że ojcowskim przyczynom poronień poświęca się najmniej uwagi. Głównym przedmiotem badań w odniesieniu do przyczyn ojcowskich są zmiany w materiale genetycznym mężczyzny, które mogą wpływać na zmiany w genomie zarodka. W ostatnich latach obserwuje się również zwiększoną liczbę doniesień literaturowych na temat związku pomiędzy wynikami badania nasienia a zmianami genetycznymi u potomstwa mężczyzny [41]. Nosicielstwo zrównoważonych aberracji chromosomowych u mężczyzny, analogicznie do nosicielstwa zrównoważonych aberracji u kobiet, stanowi jedną z dobrze poznanych przyczyn poronień. W przypadku nosicielstwa translokacji u mężczyzny częściej

obserwuje się zaburzenia spermatogenezy niż zmiany genetyczne (aberracje chromosomowe) u zarodka [42][43]. U płodnych mężczyzn w 5-10% plemników stwierdza się disomię. Zwraca się uwagę, że u par z nieprawidłowymi wynikami badania nasienia u mężczyzny częściej dochodzi do aberracji chromosomowych u zarodków [43][44][45]. W plemnikach mężczyzn z oligozoospermią częściej obserwuje się disomię chromosomów płciowych oraz chromosomu 18 i 21, w porównaniu do grupy mężczyzn z prawidłowym wynikiem badania nasienia [46]. Istnieją również doniesienia na temat związku pomiędzy zwiększoną fragmentacją DNA plemnika a podwyższonym ryzykiem utrat ciąży, choć uzyskane wyniki badań nie są jednoznaczne [47][48][49]. Fragmentacja DNA plemnika (DFI – DNA fragmentation index) polega na przerwaniu pojedynczej lub podwójnej nici DNA. Zwykle jest ona wynikiem stresu oksydacyjnego, do którego dochodzi na skutek zakażeń, które doprowadzają do powstania zwiększonej ilości wolnych rodników [45]. DFI zwiększa się wraz z wiekiem mężczyzny [50]. Zwiększona fragmentacja DNA plemnika obniża jego potencjał do zapłodnienia i wydłuża u pary okres oczekiwania na ciążę [45]. Sherma i wsp. stwierdzili istotną korelację pomiędzy podwyższonym poziomem fragmentacji DNA plemników a ryzykiem poronień i obniżoną efektywnością technik zapłodnienia pozaustrojowego [45]. Interesujące są również wyniki badań na temat zwiększonego odsetka plemników z disomią u mężczyzn, których partnerki doświadczają poronień. Ramasamy i wsp. w 2015r. opublikowali wyniki badań metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH) plemników 140 mężczyzn, których partnerki miały poronienia nawracające w wywiadzie [51]. W cytowanych badaniach u ponad 45% badanych mężczyzn stwierdzono w plemnikach disomię chromosomów autosomalnych pomimo prawidłowych parametrów nasienia (koncentracja, morfologia, żywotność). Mutacje w pojedynczych genach u mężczyzn są również jedną z możliwych przyczyn poronień samoistnych u ich partnerek. Pojedyncze doniesienia dotyczą poszukiwania związku pomiędzy obecnością polimorfizmu Leiden w genie czynnika V krzepnięcia u mężczyzn a podwyższonym ryzykiem poronień u ich partnerek [52]. W cytowanej już metaanalizie (Pereza i wsp.) stwierdzono, iż wśród opublikowanych danych (łącznie 428 publikacji dotyczących poronień samoistnych), geny partnerów kobiet doświadczających poronień były analizowane przez autorów tylko w 12,1%. Łącznie do 2017r. opisano 72 warianty w 42 genach u partnerów kobiet z poronieniami nawracającymi [36].

1.3.3 Zarodkowe przyczyn poronień samoistnych

Zmiany w genomie zarodka, związane z poronieniem lub obumarciem ciąży mogą dotyczyć zarówno zmian liczby chromosomów (aberracje liczbowe) jak i ich struktury. Mogą być także związane z mutacjami w pojedynczych genach. Aberracje struktury chromosomów zarodka obejmują

te duże widoczne w klasycznym badaniu cytogenetycznym (aberracje strukturalne) oraz małe niewidoczne przy zastosowaniu metod cytogenetyki klasycznej (mikrorearanżacje genomowe). Aberracje chromosomowe u zarodka są stwierdzane w 45% do nawet 70% materiałów po poronieniu sporadycznym i w 25-57% materiałów pochodzących z poronień u pary doświadczającej nawracających utrat ciąż [8][37][53][54]. Tak duża rozbieżność wyników wydaje się wynikać głównie z różnego zdefiniowania grupy badanej czyli definicji poronień nawracających (dwa lub trzy poronienia). Niezależnie od badania, w około 50% przypadków poronień nawracających nie udaje się ustalić przyczyny poronień [37]. Zarówno w przypadku poronień sporadycznych jak i poronień nawracających zmiany materiału genetycznego stwierdzane u zarodka/płodu dotyczą głównie liczby chromosomów. Wśród aberracji chromosomowych stwierdzanych u poronionych zarodków/płodów najczęściej stwierdzane są aneuploidie czyli zmiany w liczbie pojedynczych chromosomów oraz poliploidie czyli powielenie kopii wszystkich chromosomów. Powyższe liczbowe aberracje chromosomowe stwierdzane są w ponad 80% poronionych zarodków/płodów, u których identyfikuje się aberracje chromosomowe [1][55]. Zmiany liczby chromosomów w przypadku zarówno poronień samoistnych jak również nawracających dotyczą głównie chromosomów pary 16, 15, 21, 22, 13 i 18 oraz chromosomu X [43]. Stwierdzane natomiast poliploidie to głównie triploidie.

Zmiany liczby chromosomów stanowią główną przyczynę poronień samoistnych w pierwszym trymestrze. Wraz z zaawansowaniem ciąży zmniejsza się odsetek stwierdzanych u zarodków/płodów liczbowych aberracji chromosomowych dotyczących chromosomów autosomalnych. Ponad 90% zarodków, które uległy poronieniu samoistnemu na etapie wczesnej ciąży (0-6 Hbd) jest obarczonych aberracją chromosomową. Wśród płodów, które uległy poronieniu bądź obumarciu na etapie ciąży późnej (pomiędzy 16-19 Hbd) tylko u 30% zidentyfikujemy aneuploidię. Aneuploidie identyfikowane u zarodków/płodów poronionych w późniejszym okresie ciąży (>1 trymestru) głównie dotyczą chromosomów autosomalnych pary 21, 18 i 13 oraz chromosomów płci [1].

Rozwój metod cytogenetyki i biologii molekularnej miał bezpośrednie przełożenie na poszerzenie wiedzy również w zakresie etiologii poronień. Wraz z wprowadzeniem do diagnostyki genetycznej metody FISH (fluorescencyjna hybrydyzacja in situ) w latach 80. XX wieku, pojawiła się możliwość identyfikacji submikroskopowych rearanżacji genomowych w genomie człowieka. Ten rodzaj aberracji chromosomowych, jak się okazało w kolejnych latach, stanowi drugą, po liczbowych aberracjach chromosomowych, genetyczną przyczyną poronień nawracających. Badania kosmówek z zastosowaniem metod cytogenetyki molekularnej, szczególnie metody porównawczej hybrydyzacji genomowej (CGH) i porównawczej hybrydyzacji genomowej

do mikromacierzy (aCGH), pozwoliły na identyfikację strukturalnych aberracji chromosomowych (delecje, duplikacje, translokacje) w 2-6% kosmówek po poronieniu, w których stwierdza się aberrację chromosomową. Szczególną grupę aberracji strukturalnych stanowią rearanżacje submikroskopowe (CNVs - copy number variations, warianty liczby kopii), które nie są możliwe do identyfikacji przy zastosowaniu metod klasycznej cytogenetyki, a zatem ich rozmiar jest mniejszy niż 5Mb. Warianty liczby kopii są to segmenty DNA, w których obserwuje się zmniejszenie lub zwiększenie liczby kopii w porównywanych genomach [56]. CNVs występują powszechnie w genomie człowieka jako warianty polimorficzne wpływające na zmienność osobniczą. Szacuje się, że nawet 12% długości genomu stanowią polimorfizmy typu CNV [57]. Choć w większości przypadków znajdują się one w regionach genomu o małym znaczeniu funkcjonalnym, to ich wpływ na ekspresję genów został kilkakrotnie udowodniony [58][59]. Polimorfizmy CNV powiązano już z predyspozycją do wielu chorób człowieka takich jak np. łuszczyca, osteoporoza, autyzm i wiele innych [56][60][61]. CNVs mogą nie tylko zwiększać u pacjentów predyspozycję do zachorowań, ale również mogą mieć charakter patogenny, doprowadzając do powstania u pacjenta fenotypu zespołu mikrodelecyjnego lub mikroduplikacyjnego. Zmiany strukturalne o charakterze mikrorearanżacji genomowych (mikrodelecji i mikroduplikacje) w regionach istotnych klinicznie stanowią stosunkowo niedawno wyodrębnioną grupę chorób genetycznych. Zatem wyzwaniem dla osób badających CNVs jest określenie czy zidentyfikowana zmiana liczby kopii ma charakter patogenny czy stanowi wariant polimorficzny [62]. CNVs stwierdzane są w 1-13% materiałów po poronieniu [6][63]. Z punktu widzenia poszukiwania nowych, w tym jednogenowych, przyczyn poronień, identyfikacja CNVs w kosmówkach wydaje się interesująca. Nadal otwarty pozostaje jednak problem interpretacji patogenności tych małych, submikroskopowych zmian. Choć większość dotychczas identyfikowanych w badaniach kosmówki rzadkich CNVs jest pochodzenia rodzicielskiego, to fakt ten nie przekreśla ich patogenności. Zmiany o charakterze CNVs pomimo dziedziczenia ich przez zarodek od zdrowego rodzica mogą być przyczyną poronienia. Jeżeli zawierają geny ulegające zmiennej ekspresji/penetracji lub jeżeli zawierają geny ulegające imprintingowi, to ich patogenność wydaje się prawdopodobna [6][64]. To właśnie te ostatnie, czyli zmiany epigenetyczne w genomie zarodka, nadają nowy, interesujący kierunek badań nad przyczynami poronień [1][37].

1.3.3.1 Przyczyny zmian genetycznych u zarodka/płodu

Większość identyfikowanych u poronionych zarodków liczbowych aberracji chromosomowych jest zmianami *de novo*, do których doszło na etapie oogenezy lub ewentualnie spermatogenezy, zapłodnienia lub błędu podczas wczesnego rozwoju zarodkowego [65]. Większość

z nich wynika z nondysjunkcji podczas pierwszego podziału mejotycznego w trakcie oogenezy [3]. Wiek kobiety jest od dawna znanym, dobrze opisanym czynnikiem ryzyka występowania aneuploidii u zarodka/płodu [43]. Istnieje jednak kilka doniesień na temat innych, poza wiekiem kobiety, czynników ryzyka związanych z podwyższonym ryzykiem trisomii u potomstwa. Powyższe podwyższone ryzyko może być związane z istnieniem kariotypu mozaikowego u jednego z rodziców, podwyższonym poziomem hormonu folikulotropowego (FSH) u kobiety, co docelowo może doprowadzać do nieprawidłowości wrzeciona kariokinetycznego, jak również może być spowodowane mutacjami w pojedynczych genach [66][67][68]. Przykładem genu, którego mutacje i polimorfizmy wiążą się z podwyższonym ryzykiem powstania aneuploidii u zarodka jest gen *SYCP3* (MIM 604759) kodujący białko kompleksu synaptonemalnego [69][70]. Kompleks synaptonemalny odgrywa kluczową rolę podczas mejotycznego podziału chromosomów. Przypuszcza się, że również obniżona rezerwa jajnikowa u kobiety jest możliwym czynnikiem zwiększającym ryzyko aneuploidii w blastocystach [3][43]. Strukturalne aberracje chromosomowe u zarodka mogą być wynikiem nosicielstwa zrównoważonej aberracji chromosomowej (translokacji robertsonowskiej, wzajemnej, czasem inwersji) jak również rzadziej niezrównoważonej zmiany typu CNV u jednego z partnerów. 50-70% gamet nosiciela translokacji zrównoważonej obarczonych jest aberracją chromosomową [53]. Niezrównoważona aberracja chromosomowa u zarodka zwykle doprowadza do poronienia, często już na etapie implantacji lub ciąży biochemicznej. W niektórych jednak przypadkach może również doprowadzać do wystąpienia wad wrodzonych, zaburzeń rozwoju u żywo urodzonego potomstwa. Partnerzy doświadczający poronień mogą być także nosicielami zmian submikroskopowych, czasem również niezrównoważonych, które nie dają objawów fenotypowych. Ich wykrycie możliwe jest jedynie przy zastosowaniu technik cytogenetyki molekularnej. U 2% par doświadczających poronień nawracających wykrywa się zmiany subtelomerowe, a u kolejnych 2% zmiany okołowcentromerowe [71]. Poza zrównoważonymi aberracjami chromosomowymi, zwraca się uwagę na możliwość identyfikacji u partnerów doświadczających poronień, niezrównoważonych rearanżacji genomowych (głównie CNVs), które mogą być powiązane z niepowodzeniami rozrodu, na skutek przekazania ich potomstwu [72]. I choć aktualnie obala się teorię, iż fakt stwierdzenia dziedzicznego od rodzica CNVs przekreśla jego patogenność, to nadal ich interpretacja w materiale po poronieniu, z uwagi na brak możliwości korelacji genotyp-fenotyp, jest wyzwaniem dla badaczy.

1.4 Zależność zmian genetycznych u poronionego samoistnie zarodka/płodu od wywiadu położniczego partnerów doświadczających poronienia

Okolo połowa poronień sporadycznych spowodowana jest zmianami chromosomowymi u zarodka [73]. Aberracje chromosomowe u zarodka/płodu są również wiodącą przyczyną poronień nawracających, jednak ich udział w etiologii RPL wydaje się mniejszy niż w przypadku poronień sporadycznych. Dane z piśmiennictwa na ten temat nie są jednoznaczne [74]. Van den Berg i wsp. analizując piśmiennictwo z lat 2000 do 2011 stwierdzili aberracje chromosomowe średnio w 45% badanych kosmówek z poronień sporadycznych i w 39% kosmówek z poronień nawracających. W obydwu grupach najczęstsze były zmiany liczbowe chromosomów [74]. Kwinecka-Dmitriew i wsp. w badaniu 120 kosmówek metodą FISH stwierdzili aberracje liczbowe chromosomów w 42,4% materiałów po poronieniu pochodzących z poronienia pierwszego i w 32,8% z poronienia kolejnego. Jednakże w cytowanym badaniu największą liczbę wyników nieprawidłowych stwierdzono w materiale pochodzącym z trzeciego poronienia (47%) [75]. Poszukując przyczyn RPL dużą uwagę poświęca się rodzinnie występującym CNVs, które mogą być związane z etiologią utraty ciąży, jeżeli zawierają geny istotne dla implantacji i rozwoju zarodka [74]. Zwraca się również uwagę, że poronienia nawracające mogą być związane z chorobami zarodka dziedziczonymi w sposób autosomalny recesywny [43]. W końcu opisuje się szereg możliwych mechanizmów powiązanych z predyspozycją do występowania i powtarzania się u zarodków aneuploidii. Zmiany w białkach zaangażowanych w metylację DNA lub segregację chromosomów podczas mejozy to jeden z powyższych mechanizmów, który został dotychczas opisany na przykładzie związku pomiędzy polimorfizmami w genach metabolizmu kwasu foliowego a podwyższonym ryzykiem trisomii 21 u płodu [26]. Również mutacje w genie supresorowym *hMSH2* mogą podwyższać ryzyko zmian chromosomowych w nasieniu [44]. Robinson i wsp. w badaniach analizujących częstość powtarzania się trisomii w kolejnych ciążach stwierdzili, że trisomie chromosomów grupy D (13, 14, 15) występują częściej w materiale po poronieniu u par z 4 lub 5 utratami ciąży w wywiadzie w stosunku do par po jednym lub dwóch poronieniach [43].

Istnieją niejednoznaczne doniesienia dotyczące podwyższonego ryzyka poronienia w ciążach uzyskanych po zastosowaniu metod wspomaganego rozrodu, co związane ma być, jak przypuszczają niektórzy autorzy, ze zwiększonym ryzykiem aneuploidii u zarodków [76]. Kim i wsp. badali częstość aberracji chromosomowych w materiałach po poronieniu ciąż uzyskanych drogą zapłodnienia pozaustrojowego [44]. Autorzy analizowali wyniki badań 382 kosmówek po poronieniu. Wśród nich 140 badanych materiałów pochodziło z ciąż uzyskanych metodą ICSI

(ang. intracytoplasmic sperm injection), 114 metodą IVF (ang. in vitro fertilisation) a 128 kosmówek stanowiły materiały z ciąż uzyskanych drogą inseminacji (grupa kontrolna). W grupie kontrolnej zmiany w kosmówce stwierdzono w 48,44% przypadków, a w grupie ICSI i IVF odpowiednio w 54,29% i 55,26% jednak różnice te nie były istotne statystycznie. Zarówno w grupie kosmówek z ciąż uzyskanych metodami zapłodnienia pozaustrojowego jak i w grupie kontrolnej, w kosmówkach najczęściej stwierdzano trisomię chromosomów 22, 16 i 15. W grupie kontrolnej częściej stwierdzano poliploidie (9,68% vs 6,47%) rzadziej natomiast podwójne trisomie i trisomię współistniejące z aneuploidią dotyczącą chromosomów płci (4,84% vs 7,91%). W grupie kosmówek z ciąż uzyskanych metodą ICSI autorzy stwierdzili istotnie statystycznie większy odsetek aneuploidii dotyczących chromosomów płci, co można powiązać, zdaniem autorów, ze zwiększonym ryzykiem aneuploidalnych spermatozoa u mężczyzn z nieprawidłowymi wynikami nasienia kwalifikowanymi do metody ICSI. A zatem podwyższone ryzyko aneuploidii chromosomów płciowych po ICSI nie jest związane bezpośrednio z procedurą ICSI, a raczej z doбором grupy do tego rodzaju zapłodnienia pozaustrojowego [44].

Również analizując pozachromosomowe przyczyny poronień, wydaje się że nie bez znaczenia jest wywiad dotyczący przebiegu poprzednich ciąż. Rull i wsp. podzielili pary doświadczające poronień na trzy grupy: pary z poronieniami tzw. pierwotnymi czyli bez zdrowych dzieci z poprzednich ciąż, pary z poronieniami wtórnymi czyli takie, które doczekały się zdrowego potomstwa, a w kolejnych ciążach dotknął ich problem poronień oraz pary z tzw. poronieniami trzeciorzędowymi czyli te, które doświadczają poronień nienastępujących po sobie. Autorzy analizując piśmiennictwo stwierdzili, że czynniki immunologiczne są częściej identyfikowane u par doświadczających poronień wtórych. Czynniki pozaimmunologiczne, takie jak np. mutacje i polimorfizmy w genach powiązanych z trombofilią, są odpowiedzialne częściej, zdaniem autorów, za przyczynę poronień pierwotnych [37].

1.5 Metody analizy genetycznej stosowane w badaniu materiału po poronieniu

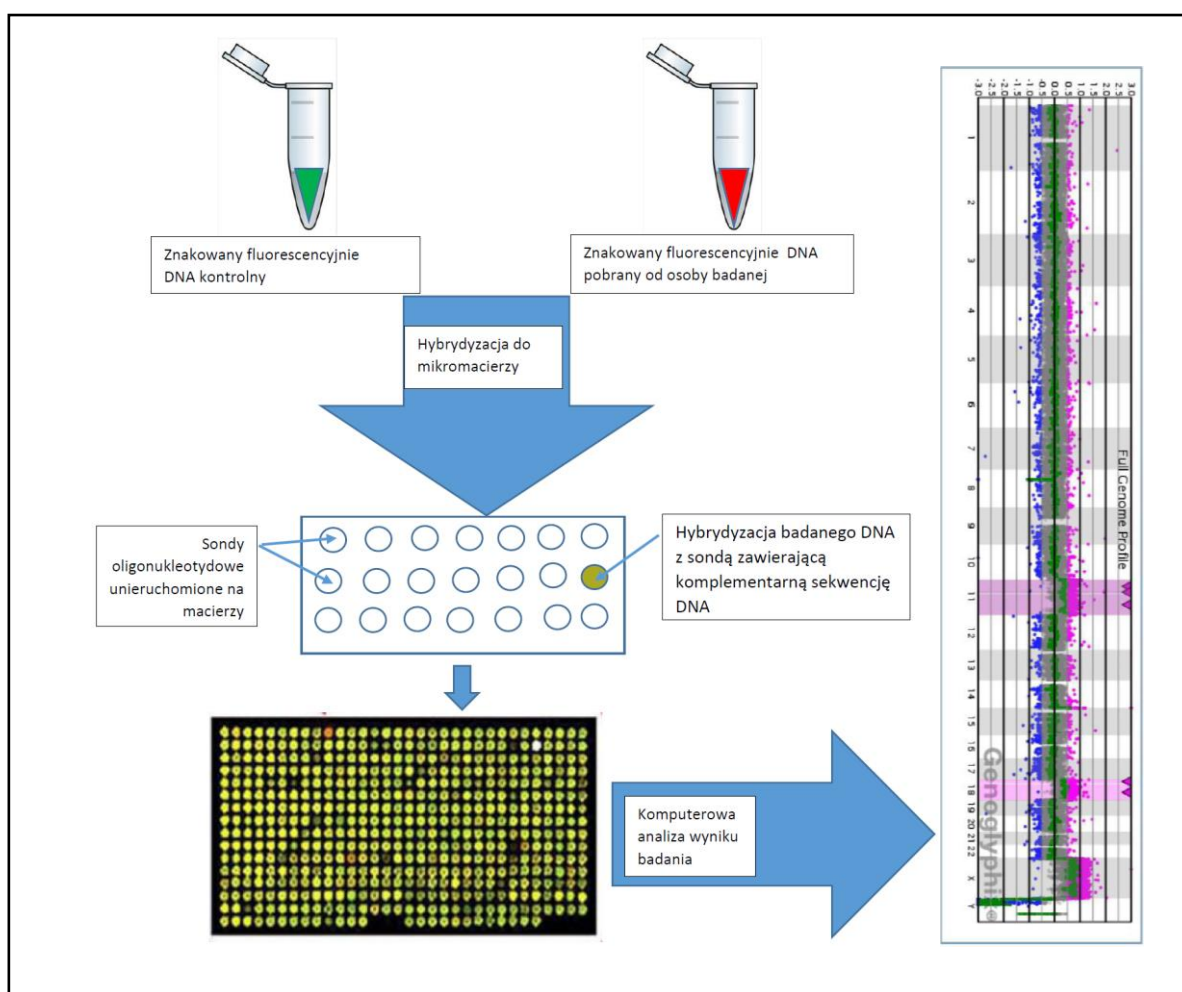
Pierwsze dane na temat genetycznej etiologii poronień pochodzą z lat 60. XX wieku [77][78]. Przez kolejne dziesięciolecia klasyczna analiza cytogenetyczna materiału po poronieniu stanowiła główne źródło wiedzy na temat genetycznej etiologii poronień. Metoda ta była i nadal jest obciążona wieloma ograniczeniami wynikającymi głównie z ryzyka nieudanej hodowli, możliwości kontaminacji materiałem matczynym (MCC – maternal cell contamination), czy w końcu brakiem możliwości identyfikacji innych, poza liczbowymi i dużymi strukturalnymi, aberracji chromosomowych. Nawet w 20 - 40% przypadków materiału po poronieniu nie udaje się uzyskać hodowli komórkowej, co uniemożliwia wykonanie badania [79]. Jednocześnie w związku

WSTĘP

z ryzykiem MCC u 4,4% do nawet 29% przypadków wynik badania kariotypu zarodka określonego metodą cytogenetyki klasycznej nie jest zgodny z wynikiem badania uzyskanego po zastosowaniu metody FISH lub innej metody cytogenetyki molekularnej [80]. Kolejnym ograniczeniem metody klasycznej cytogenetyki jest niska rozdzielczość badania, która uniemożliwia wykrycie zmian submikroskopowych. Metoda ta ma jednak również swoje zalety, które są argumentem części autorów do jej stosowania celem poszukiwania zarodkowych przyczyn poronień. Badanie kariotypu metodami klasycznej cytogenetyki pozwala na identyfikację zrównoważonych aberracji chromosomowych oraz poliploidii. Daje również możliwość identyfikacji kariotypów mozaikowych oraz mozaikowości kosmówkowej. Soler i wsp. badając grupę 1119 kosmówek zwrócili uwagę, że zastosowanie metody długiej i krótkiej hodowli w analizie materiałów po poronieniu oraz pobranie materiału do badania na drodze biopsji kosmówki znacznie zwiększa liczbę uzyskanych diagnostycznych wyników badania kosmówki po poronieniu metodą klasycznej cytogenetyki [81].

Wprowadzenie do analizy genetycznej materiału po poronieniu metod cytogenetyki molekularnej takich jak ilościowa fluorescencyjna reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. quantitative fluorescence polymerase chain reaction, QF-PCR), multipleksowa amplifikacja sond zależna od ligacji (ang. multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA), porównawczej hybrydyzacji genomowej (ang. comparative genomic hybridization, CGH) czy porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (ang. array comparative genomic hybridization, aCGH) pozwoliło, choć częściowo, na wyeliminowanie powyższych ograniczeń. Trzy lata po publikacji dotyczącej zastosowania techniki CGH w diagnostyce zmian cytogenetycznych w guzach litych, w 1995r. pojawiły się pierwsze doniesienia na temat zastosowania powyższej metody w analizie aberracji chromosomowych u zarodka/płodu [82][83]. Bryndorf i wsp. w swoich badaniach 11 materiałów pochodzenia płodowego (kosmówka, płyn owodniowy, tkanka łożyska) udowodnili, iż zastosowanie metody CGH znacznie zwiększa liczbę identyfikowanych u zarodka/płodu zmian. W 7 przypadkach zidentyfikowano w badanym materiale strukturalne aberracje chromosomowe, które nie były widoczne w klasycznym badaniu cytogenetycznym [83]. Wyniki badań kolejnych lat potwierdziły skuteczność CGH w identyfikacji liczbowych i dużych strukturalnych aberracji chromosomowych u zarodka [79]. Badanie techniką CGH wykonuje się na wyizolowanym DNA i nie wymaga hodowli komórkowej. Jej niezaprzeczalnym atutem jest zwiększony odsetek uzyskanych diagnostycznych wyników badania, w stosunku do zastosowania metody klasycznej cytogenetyki. Fritz i wsp. analizując materiał z 57 poronień, w których na skutek nieudanej hodowli nie udało się uzyskać wyniku, po zastosowaniu metody CGH w 65% stwierdzili zmiany chromosomowe [84]. Ograniczeniem

metody porównawczej hybrydyzacji genomowej jest jednak niemożność identyfikacji poliploidii oraz zmian zrównoważonych (translokacji, inwersji). Dodatkowe zastosowanie metody cytometrii przepływowej (FCM) pozwala na zachowanie czułości wykrywania zmian charakterystycznych dla CGH, przy jednoczesnej możliwości identyfikacji poliploidii [79]. Rozdzielczość CGH ogranicza się do chromosomów metafazowych, a zatem możliwa jest identyfikacja zmian strukturalnych wielkości przekraczającej 5-10Mb. Zastąpienie kontrolnych płytek metafazowych stosowanych w metodzie CGH, macierzami (aCGH) znacznie zwiększyło rozdzielczość metody umożliwiając wykrycie submikroskopowych niezrównoważonych rearanżacji strukturalnych. Pozwoliło to także na wyeliminowanie jednego z wielu ograniczeń metody klasycznej cytogenetyki jaką jest subiektywna ocena chromosomów – ocena kariotypu metodą aCGH oparta jest na całkowicie obiektywnej ocenie wyniku [85]. Metoda aCGH polega na hybrydyzacji DNA genomowego badanego i kontrolnego do mikromacierzy, która utworzona jest z oligonukleotydowych sond (krótkich fragmentów DNA) (Ryc. 1).



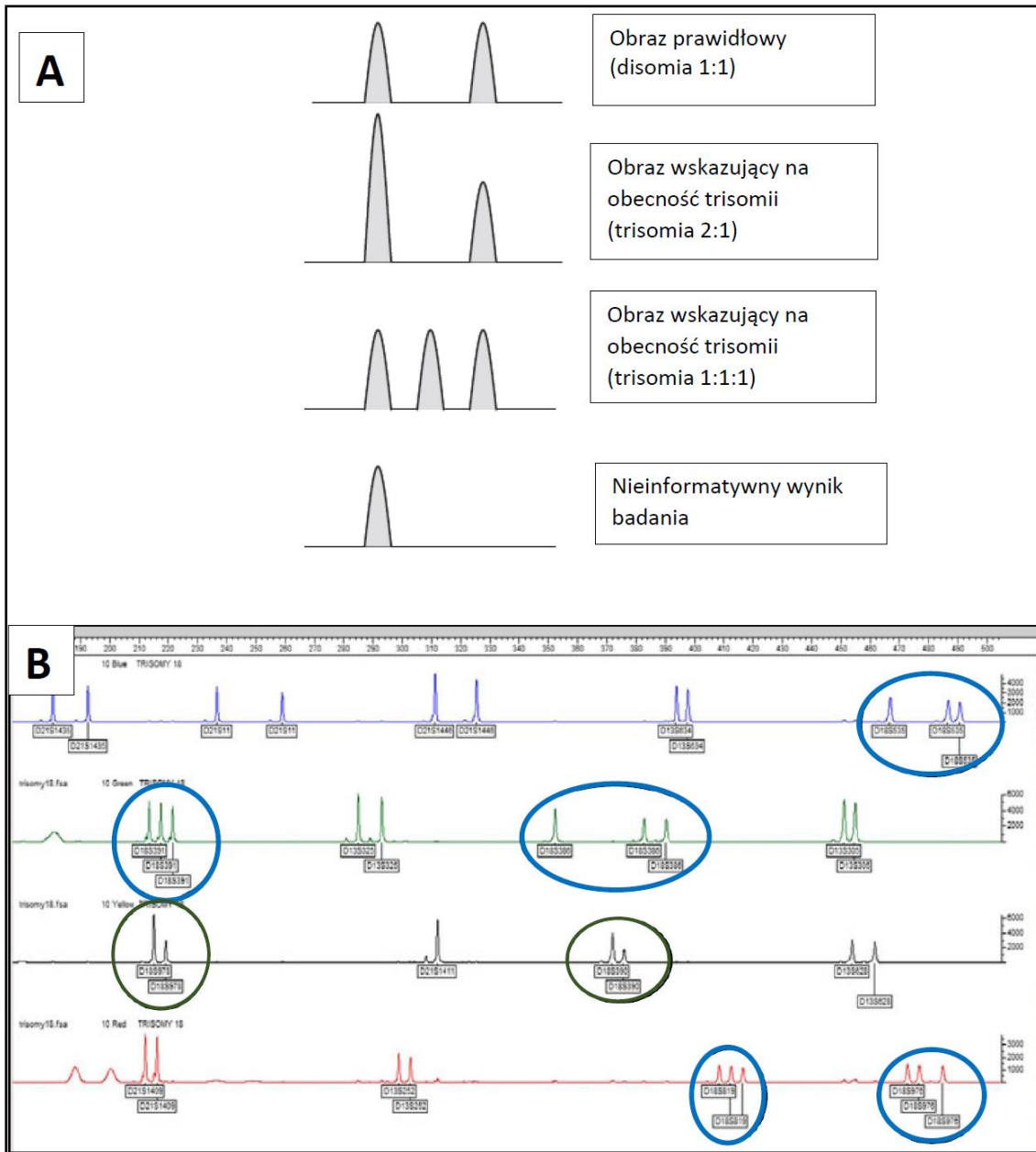
Rycina 1. Schemat metody działania porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (aCGH).
[Rycina na podstawie „Genetyka Medyczna” wydanie II pod redakcją Bogdana Kałużewskiego [86] w modyfikacji własnej.]

WSTĘP

Zakres identyfikowanych w metodzie aCGH zmian zależy od rodzaju zastosowanej mikromacierzy. Schaeffer i wsp. porównując efektywność aCGH i badania kariotypu metodą cytogenetyki klasycznej w 9,8% przypadków badania kosmówki metodą aCGH stwierdzili dodatkowe aberracje chromosomowe, które nie zostały zidentyfikowane w metodzie klasycznej cytogenetyki [85]. Autorzy w badaniu materiału po poronieniu stwierdzili 4 dodatkowe zmiany. W dwóch przypadkach zidentyfikowali obecność dodatkowej aberracji strukturalnej poza trisomią chromosomu autosomalnego, która była widoczna w klasycznym badaniu cytogenetycznym. W jednym przypadku stwierdzono, iż przyczyną poronienia był kariotyp mozaikowy u zarodka, a w kolejnym mikrorearanżacja genomowa. Wprowadzenie aCGH do diagnostyki materiału po poronieniu pozwoliło również na poszukiwanie „genów poronień”, a właściwie submikroskopowych rearanżacji w regionach zawierających geny mogące mieć związek z etiologią poronień [74]. Choć aCGH jest całogenomową metodą pozwalającą na wykrycie zmian submikroskopowych, które dotychczas nie były możliwe do wykrycia inną metodą biologii molekularnej, to jej ograniczeniem jest zwykle brak możliwości wykrycia wybranych poliploidii takich jak 69,XXX, 92,XXXX oraz 92,XXYY [87]. Ponieważ poliploidie są jedną z częstszych zmian liczbowych stwierdzanych w materiale po poronieniu, Lomax i wsp. zaproponowali zastosowanie dodatkowo do badania aCGH metody cytometrii przepływowej (FCM), co analogicznie jak w przypadku CGH, zwiększa zakres identyfikowanych zmian w materiale po poronieniu [79].

Metoda ilościowej fluorescencyjnej reakcji łańcuchowej polimerazy (QF-PCR) została po raz pierwszy zastosowana w badaniu materiału po poronieniu w 2005r [88]. Metoda polega na analizie krótkich sekwencji tandemowych STR (ang. short tandem repeats), które charakteryzują się wysokim polimorfizmem i są specyficzne dla danego chromosomu i danego osobnika (rycina 2). Autorzy pierwszej pracy dotyczącej zastosowanie QF-PCR w diagnostyce kosmówki po poronieniu, badając 160 kosmówek po poronieniu metodą QF-PCR z zastosowaniem markerów do chromosomów 2, 7, 13, 15, 16, 18, 21, 22 i X porównali rezultaty swoich badań z wynikami badań tych samych kosmówek uzyskanymi metodą klasycznej cytogenetyki. W 8 przypadkach wynik badania metodą QF-PCR był rozbieżny z wynikiem kariotypu. W 5 z nich w QF-PCR stwierdzono płęć męską, natomiast w kariotypie płęć żeńską. Fakt ten można tłumaczyć kontaminacją materiałem matczynym, która spowodowała selektywny wzrost komórek matczyńskich w hodowli cytogenetycznej a metoda QF-PCR nie wymaga hodowli komórkowej [88]. Jednak w cytowanym badaniu w 3 przypadkach wynik badania kariotypu był nieprawidłowy, natomiast w QF-PCR nie stwierdzono nieprawidłowości. Zwraca to uwagę na fakt, że QF-PCR jest metodą wykrywającą tylko zmiany liczbowe, a zakres identyfikowanych zmian w genomie zależy

od rodzaju zastosowanych w badaniu markerów [74]. A zatem, choć QF-PCR pokonuje niektóre ograniczenia metody klasycznej cytogenetyki (nieudana hodowla czy MCC) oraz metody CGH i aCGH (identyfikacja poliploidii) to jednak jej głównym ograniczeniem jest stosunkowo wąski zakres identyfikowanych zmian w porównaniu z metodami oceny całogenomowej. Shen i wsp. analizując 436 materiałów po poronieniu metodą aCGH i NGS stwierdzili, że gdyby zastosowano metodę analizującą tylko chromosomy 13, 16, 18, 21, 22, X oraz Y, w swojej grupie nieprawidłowych wyników zmiany zidentyfikowano by tylko w 58,1% przypadków [87]. Wou i wsp. zaproponowali zatem algorytm postępowania w przypadku badań materiału po poronieniu (w grupie badanej przez autora nie były to tylko kosmówki ale również fibroblasty płodu, fragmenty pępowiny, elementy tkanki chrzęstnej). Algorytm ten oparty jest na analizie wszystkich próbek metodą QF-PCR a w przypadku prawidłowych wyników jako drugi etap badania autorzy zaproponowali analizę materiału metodą aCGH. Autorzy stwierdzili, opierając się na 3-letnim doświadczeniu w analizie kosmówek po poronieniu powyższym algorytmem, że nie tylko zwiększa on efektywność wykrywanych zmian, ale również znacznie obniża koszty badań [89]. Co prawda, w cytowanej analizie stwierdzono niski odsetek (30,8%) zmian chromosomowych w materiale po poronieniu, to jednak w grupie kosmówek ze stwierdzonymi aberracjami chromosomowymi, większość (57,6%) zidentyfikowanych było przy zastosowaniu metody QF-PCR a reszta, czyli 42,4% za pomocą metody aCGH.



Rycina 2. Schemat badania metodą ilościowej fluorescencyjnej reakcji łańcuchowej polimerazy (QF-PCR). Interpretacja wyniku badania ilościowej fluorescencyjnej reakcji łańcuchowej polimerazy (QF-PCR) (A) oraz obraz badania wskazujący na obecność w materiale badanym trisomii chromosomu 18 (B). W klipsach niebieskich na rycinie 2B zaznaczono piki charakterystyczne dla trisomii 1:1:1 w klipsach zielonych na rycinie 2B zaznaczono piki charakterystyczne dla trisomii 2:1.

[Rycina na podstawie Mann K i wsp., "QF-PCR: application, overview and review of the literature", Prenatal Diagnosis 2012, 32, 309–314 [90] w modyfikacji własnej.]

Kolejny milowy krok w diagnostyce genetycznych przyczyn poronień został poczyniony dzięki wprowadzeniu metody sekwencjonowania następnej generacji (Next Generation Sequencing, NGS). Setki genów są zaangażowane w prawidłowy przebieg ciąży na poszczególnych jej etapach. Metoda NGS umożliwiającą analizę wybranych (badania panelowe) lub wszystkich (badanie WES lub WGS) genów człowieka, stanowi ważne, celowe narzędzie w identyfikacji nowych przyczyn poronień. Pierwsze doniesienie dotyczące zastosowania techniki NGS (WES) w diagnostyce

przyczyn poronień zostało opublikowane na łamach *Genetics in Medicine* w 2013r. Shamgeldin i wsp. opisali pacjentkę w 15 tygodniu ciąży 4, z obciążonym wywiadem położniczym – stan po dwóch terminacjach ciąży z powodu obrzęku uogólnionego płodu. Na podstawie badania metodą WES u płodu stwierdzono obecność mutacji w genie *CHRNA1*, który związany jest z zespołem mnogich płetwistości (ang. multiple prerygium syndrome). Choć autorzy nie mieli dostępu do materiału genetycznego płodów z poprzednich ciąż, to obraz kliniczny pozwalał z dużym prawdopodobieństwem na potwierdzenie patogenności stwierdzonej zmiany [91]. Odkrycie i zastosowanie powyższej metody pozwoliło na poszukiwanie przyczyn chorób człowieka na poziomie zmian pojedynczych nukleotydów [92]. Poszukiwanie jednogennych przyczyn poronień opierać się może na badaniu materiału genetycznego zarodka i płodu pod kątem letalnych chorób zwykle dziedziczonych autosomalnie recesywnie. Może polegać również na identyfikacji polimorfizmów/mutacji w pojedynczych genach u partnerów [92]. Aktualnie metoda sekwencjonowania całogenomowego NGS pozwala na szeroką analizę wielu genów u wielu pacjentów przy stosunkowo niewielkim nakładzie finansowym [93]. Quintero-Ronderos i wsp. analizując metodą NGS 234 geny u 49 pacjentek doświadczających od 2 do 7 poronień, u 41% z nich stwierdzili warianty w genach, które można powiązać z etiologią poronień. Autorzy zwrócili uwagę, że u 35% z nich występowały po dwa warianty w dwóch różnych genach. Fakt ten przemawia za słusznością stosowania całogenomowych technik oceny genomu zarodka/płodu w poszukiwaniu nieznanych dotąd genetycznych przyczyn poronień samoistnych [93].

Do nowych technik biologii molekularnej wprowadzonych do diagnostyki materiału po poronieniu należą SNParray (Single Nucleotide Polymorphism Arrays), ICP (Interphase Chromosomal Profiling) oraz CNVplex. Metoda SNParray umożliwia poszukiwanie SNV (single nucleotide polymorphism). SNVs są to zmiany pojedynczych nukleotydów, które występują u około 1% populacji. W odróżnieniu od mutacji zwykle nie powodują objawów chorobowych, mogą natomiast modyfikować odpowiedź na leki stosowane przez pacjenta lub zmieniać wrażliwość organizmu na czynniki środowiskowe [40]. W 2017r. Babu i wsp. opublikowali wyniki 291 kosmówek badanych metodą ICP. Metoda ICP wprowadzona początkowo do diagnostyki nowotworów hematologicznych, według autorów może stać się w przyszłości doskonałym narzędziem do identyfikacji zmian liczbowych oraz strukturalnych, szczególnie translokacji zrównoważonych i niezrównoważonych związanych z etiologią poronień [94]. Zastosowanie metody CNVplex, będącej modyfikacją techniki MLPA, zdaniem autorów, skraca czas oczekiwania na wynik oraz obniża koszty w porównaniu do klasycznej oceny kariotypu w badaniu materiału po poronieniu [95]. Potrzebne są jednak dalsze badania z zastosowaniem powyższych metod celem

potwierdzenia ich skuteczności w identyfikacji przyczyn poronień. Metody stosowane w analizie genetycznej materiału po poronieniu zebrano w tabeli 2.

Tabela 2. Wybrane metody cytogenetyczne i molekularne stosowane w badaniach genetycznych materiału po poronieniu.

[Rycina na podstawie M.M.J. van den Berg i wsp., „Genetics of early miscarriage” *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, vol. 1822, no. 12. pp. 1951–1959, 2012 [74] w modyfikacji własnej]

	Technika	Zalety	Wady
Techniki oceny całogenomowej	Cytogenetyka klasyczna	<ul style="list-style-type: none"> Do niedawna złoty standard oceny kariotypu Identyfikacja liczbowych (w tym poliploidii) oraz dużych strukturalnych aberracji identyfikacja zmian zrównoważonych 	<ul style="list-style-type: none"> Wymaga hodowli komórkowej Mała rozdzielczość badania nie pozwala na identyfikację zmian submikroskopowych Ryzyko oceny kariotypu kobiety wskutek kontaminacji
	CGH	<ul style="list-style-type: none"> Identyfikacja liczbowych oraz dużych strukturalnych aberracji chromosomowych Nie wymaga hodowli komórkowej 	<ul style="list-style-type: none"> Mała rozdzielczość badania porównywalna z metodą klasycznej cytogenetyki Nie pozwala na identyfikację zmian zrównoważonych oraz poliploidii
	aCGH	<ul style="list-style-type: none"> Całogenomowa ocena zmian liczbowych i strukturalnych chromosomów Identyfikacja zmian submikroskopowych Nie wymaga hodowli komórkowej 	<ul style="list-style-type: none"> Nie pozwala na identyfikację zmian zrównoważonych oraz niektórych poliploidii Nadal wysoki koszt badania w stosunku do metody klasycznej cytogenetyki Trudna interpretacja wyników badania w przypadku identyfikacji zmian o niejasnej patogenności
	NGS	<ul style="list-style-type: none"> Całogenomową oceną liczbowych oraz strukturalnych aberracji chromosomowych Nie wymaga hodowli komórkowej 	<ul style="list-style-type: none"> Wysoki koszt badania
Techniki specyficzne dla danego regionu chromosomowego	FISH	<ul style="list-style-type: none"> Identyfikacja liczbowych oraz strukturalnych aberracji chromosomowych w tym poliploidii Identyfikacja mozaikowości Krótki czas oczekiwania na wynik Możliwość badania materiałów archiwalnych 	<ul style="list-style-type: none"> Zakres identyfikowanych zmian zależy od rodzaju zastosowanych w badaniu sond
	MLPA	<ul style="list-style-type: none"> Identyfikacja liczbowych oraz strukturalnych aberracji chromosomowych w tym poliploidii Krótki czas oczekiwania na wynik Nie wymaga hodowli komórkowej 	<ul style="list-style-type: none"> Zakres identyfikowanych zmian zależy od rodzaju zastosowanych w badaniu sond
	QF-PCR	<ul style="list-style-type: none"> Identyfikacja liczbowych aberracji chromosomowych w tym poliploidii Krótki czas oczekiwania na wynik Nie wymaga hodowli komórkowej Możliwość identyfikacji kontaminacji materiałem matczynym Możliwość badania materiałów archiwalnych 	<ul style="list-style-type: none"> Nie wykrywa aberracji strukturalnych

2. CELE PRACY

1. Określenie udziału aberracji chromosomowych i submikroskopowych rearanżacji genomowych u zarodka/płodu w etiologii poronień, zarówno sporadycznych, jak i nawracających.
2. Ustalenie częstości powtarzania się aberracji chromosomowych u zarodków/płodów w kolejnych ciążach u par z poronieniami nawracającymi.
3. Ocena częstości występowania aberracji chromosomowych i rearanżacji submikroskopowych u zarodków/płodów par, u których u jednego z partnerów zidentyfikowano zrównoważoną aberrację chromosomową (translokację, inwersję).
4. Poszukiwanie genów zlokalizowanych w regionach, które uległy rearanżacji genomowej u zarodka/płodu, które mogłyby być genami – kandydatami dla jednogenowych przyczyn poronień samoistnych.
5. Zaproponowanie algorytmu postępowania diagnostycznego w zakresie badań genetycznych u par z poronieniami nawracającymi uwzględniającego badanie genetyczne materiału z poronienia.

3. METODY POZYSKIWANIA DANYCH, MATERIAŁ

3.1 Metody pozyskiwania danych

Analizie poddano wyniki badań materiału po poronieniu wykonanych w Laboratorium Centrum Genetyki Medycznej Genesis w Poznaniu od stycznia 2011 roku do kwietnia 2016 roku. Pozyskiwanie danych opierało się na retrospektywnej analizie wraz z analizą statystyczną wyników badań kosmówek metodami biologii molekularnej – QF-PCR oraz aCGH. Część laboratoryjna badań została wykonana przez zespół biologów molekularnych i diagnostów laboratoryjnych w Laboratorium Biologii Molekularnej CGM Genesis w Poznaniu. W metodzie aCGH DNA izolowano ze świeżych, nieutrwalonych kosmówek po poronieniu. W metodzie QF-PCR DNA izolowane było zarówno z kosmówek świeżych jak i kosmówek utrwalonych w kostkach parafinowych. Na etapie pozyskania materiału do izolacji DNA dostarczoną tkankę oceniano pod kątem obecności kosmówki, zarodka (płodu) lub jego fragmentów. Na podstawie oceny makroskopowej i/lub mikroskopowej tkankę weryfikowało niezależnie dwóch pracowników laboratorium. W przypadku skierowania na badania metodą mikromacierzy, jeśli istniało ryzyko kontaminacji matczynym DNA, przed przystąpieniem do właściwego badania wykonywano szybki test kontaminacji metodą QF-PCR, w kierunku aberracji liczby chromosomów 13, 18, 21 oraz chromosomów płci. Jeśli w próbce wykryto DNA matczyny wykonywano ponowną izolację DNA lub rezygnowano z wykonania badania metodą mikromacierzy. W sytuacji, kiedy w dostarczonym materiale nie było kosmówki, jednak identyfikowano fragmenty płodu/zarodka, do izolacji DNA pobierano odpowiednie fragmenty tkanek. DNA do badań molekularnych izolowano różnymi metodami manualnymi lub automatycznymi. Do roku 2015 wykorzystywano zamiennie: zestaw oparty o technologię syntetycznego złoża magnetycznego selektywnie wiążącego DNA/RNA firmy Novazym (NOVABEADS Tissue DNA KIT) lub zestaw kolumnienkowy oparty na technologii chromatografii na złożu krzemionkowym firmy Syngen (Syngen Tissue DNA Mini Kit). Opisane metody zastąpiono następnie automatyczną metodą izolacji DNA przy użyciu automatu do ekstrakcji DNA/RNA MagCore HF16 Plus firmy RBC Bioscience oraz dedykowanych zestawów odczynników opartych na technologii cząstek magnetycznych wiążących DNA/RNA (MagCore Genomic DNA Tissue Kit).

Badania kosmówek metodą aCGH wykonywane były na platformie NimbleGen Roche 12x135K do 2013, PerkinElmer CGX™ (8 x 60 K) do 2015 oraz na Agilent SurePrintG3CGH ISCA v2, 8x60K od 2015. Metoda QF-PCR wykonywana była we wszystkich latach z zastosowaniem odczynników firmy Devyser z zastosowaniem markerów do chromosomów pary

13, 15, 16, 18, 21, 22, X i Y. Autorka niniejszej pracy udzieliła porady genetycznej wszystkim parom, których kosmówki po poronieniu zostały włączone do analizy w ramach realizacji badań. Konsultacja genetyczna po uzyskaniu wyniku badania genetycznego kosmówki opierała się na wnikliwej analizie danych zawartych w załączonej do materiału z poronienia ankiecie i rozmowie telefonicznej lub osobistej z partnerami oraz na wydaniu karty informacyjnej z omówieniem wyniku i zaleceniami dotyczącymi ewentualnych wskazań do dalszych badań genetycznych u partnerów. Przykładowe karty informacyjne wydane w ramach realizacji badań zostały przedstawione w suplemencie 8.3. Jednocześnie w pracy poddano analizie wybrane dane zawarte w ankiecie wypełnianej przez partnerów podczas zgłaszania kosmówki do badania (suplement 8.2). Do analizy włączono następujące dane:

- Kolejność ciąży, z której pochodził badany materiał
- Kolejność poronienia
- Tydzień zakończenia ciąży, z której pochodził badany materiał
- Informacje dotyczące wyników badań kariotypu partnerów doświadczających poronienia
- Informacje dotyczące wyników badań w kierunku trombofilii u pacjentki
- Wiek pacjentki
- Wiek partnera
- Informacje na temat sposobu uzyskania ciąży, z której pochodził badany materiał
- Dane z wywiadu rodzinnego partnerów doświadczających poronienia
- Informacje na temat badań genetycznych kosmówek z poprzednich ciąż pacjentki

Badania w ramach niniejszej pracy zrealizowano po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej (suplement 8.1)

3.2 Analiza statystyczna

W przypadku, gdy porównywano wiele grup wyrażonych skalą interwałową zastosowano test ANOVA dla zmiennych niezależnych lub Anova Kruskala-Wallisa. Jako test post-hoc wykorzystano test NIR Fishera i Dunna-Bonferroniego odpowiednio, a dla porównania dwóch grup test t-studenta dla zmiennych niezależnych. Dla sprawdzenia obecności trendu zastosowano test chi-kwadrat dla trendu. Natomiast w przypadku porównania zmiennych binarnych użyto testu chi-kwadrat Pearsona lub poprawki Yatesa tego testu, gdy warunek Cochraha nie był spełniony. Do analizy zgodności zastosowano test Kappa-Cohena. We wszystkich analizach przyjęto poziom istotności 0,05. Do analiz wykorzystano program PQstat v1.6.6

3.3 Materiał

Łącznie zanalizowano wyniki badania 1244 kosmówek po poronieniu uzyskane od 1193 pacjentek. Wśród analizowanych danych 417 wyników pochodziło z badań wykonanych metodą aCGH oraz 827 wyników pochodziło z badań kosmówek wykonanych metodą QF-PCR. Kosmówki pochodziły z ciąży utraconych od 5 do 22 tygodnia ciąży włącznie, średnio w 9,9 tygodniu, z czego 1084 kosmówki pochodziły z ciąży utraconej do 12 tygodnia (tabela 3).

Tabela 3. Wyszczególnienie tygodni ciąży, z których pochodził badany materiał – analiza zbiorcza wszystkich wyników badań kosmówki

Tydzień ciąży	Liczba kosmówek	Odsetek
5	9	0,72%
6	64	5,14%
7	106	8,52%
8	244	19,61%
9	251	20,18%
10	203	16,32%
11	119	9,57%
12	88	7,07%
13	44	3,54%
14	21	1,69%
15	26	2,09%
16	18	1,45%
17	15	1,21%
18	11	0,88%
19	5	0,40%
20	12	0,96%
21	6	0,48%
22	2	0,16%
łącznie	1244	100%

Badano materiał po poronieniu pochodzący z ciąży od pierwszej do dziesiątej, z czego w 235 badaniach materiał pochodził z ciąży pierwszej pacjentki, a największą grupę (451 kosmówek) stanowił materiał pochodzący z ciąży drugiej (tabela 4). Od jednej pacjentki nie uzyskano danych dotyczących kolejności ciąży, z której pochodził analizowany materiał.

Tabela 4. Wyszczególnienie kolejności ciąży, z których pochodził badany materiał - analiza zbiorcza wszystkich wyników badań kosmówki

Kolejność ciąży*	Liczba kosmówek	Odsetek
C1	235	18,89%
C2	451	36,25%
C3	309	24,84%
C4	150	12,06%
C5	56	4,50%
C6	25	2,01%
C7	9	0,72%
C8	6	0,48%
C9	1	0,08%
C10	1	0,08%
brak danych	1	0,08%
łącznie	1244	100%

*kolejność ciąży, gdzie C1-cięża pierwsza, C10-cięża dziesiąta.

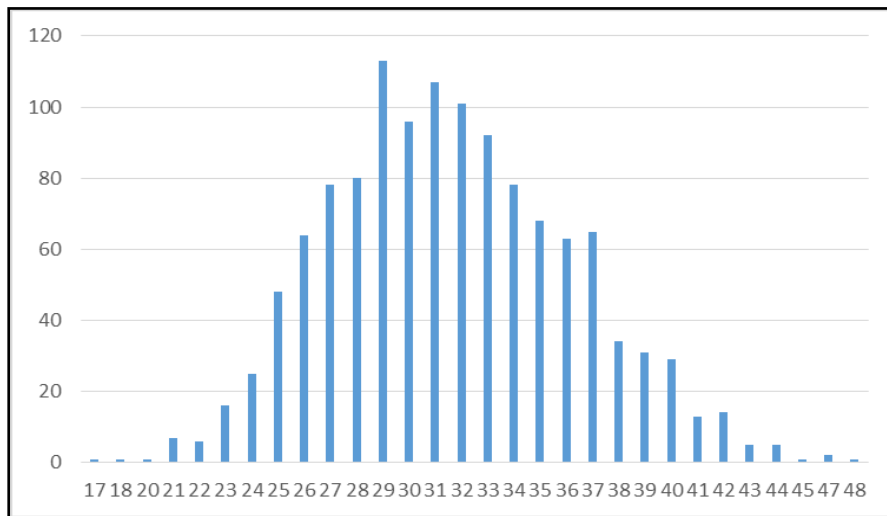
Największą grupą badaną (513 kosmówek) były kosmówki pochodzące z poronienia drugiego pacjentki. W 344 przypadkach kosmówka pochodziła z poronienia pierwszego pacjentki (tabela 5). Od ośmiu pacjentek nie uzyskano danych dotyczących kolejności poronienia.

Tabela 5. Wyszczególnienie kolejność poronienia, z którego pochodził badany materiał - analiza zbiorcza wszystkich wyników badań kosmówki

Kolejność poronienia*	Liczba kosmówek	Odsetek
P1	344	27,65%
P2	513	41,24%
P3	237	19,05%
P4	89	7,15%
P5	29	2,33%
P6	12	0,96%
P7	7	0,56%
P8	4	0,32%
P9	1	0,08%
brak danych	8	0,64%
łącznie	1244	100%

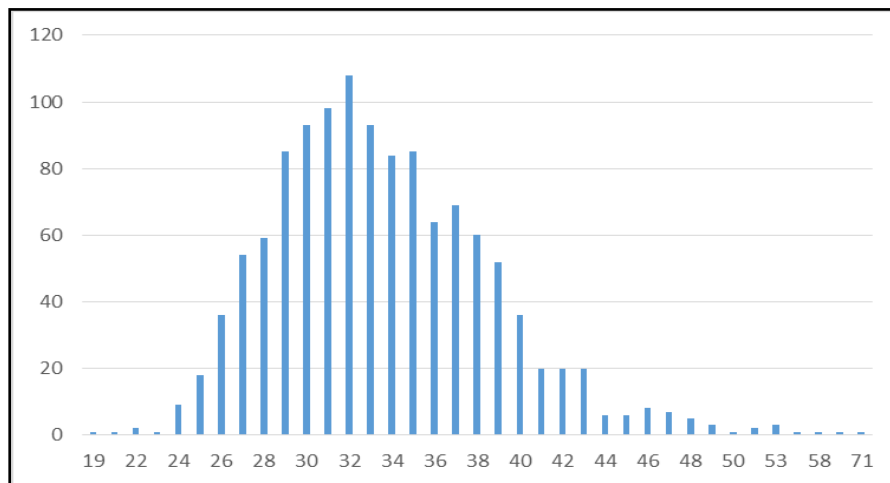
*kolejność poronienia, gdzie P1-poronienie pierwsze, P9-poronienie dziewiąte.

Średnia wieku kobiet włączonych do analizy, których kosmówki były badane w obu metodach, wynosiła 31,6 lat przy czym najmłodsza pacjentka miała lat 17, najstarsza 48. W chwili poronienia, 263 (21,1%) pacjentek było powyżej 35 roku życia (rycina 3).



Rycina 3. Wiek pacjentek w chwili poronienia - analiza zbiorcza wszystkich wyników badań kosmówki

Średni wiek mężczyzn (partnerów pacjentek, których materiał po poronieniu był badany) wynosił 33,6 lat, w tej grupie najmłodszy partner miał lat 19, najstarszy 71 (rycina 4.).



Rycina 4. Wiek partnerów w chwili poronienia u pacjentki - analiza zbiorcza wszystkich wyników badań kosmówki

U 45 pacjentek uzyskano informację na temat wyników badań kosmówek pochodzących z więcej niż jednej ciąży. U czterech z nich uzyskano informacje na temat wyników badań kosmówek po trzech poronieniach, u jednej na temat 4 wyników badań.

W 1048 przypadków badany materiał pochodził z ciąży uzyskanej w sposób naturalny, z czego 167 par podało starania o ciążę, powyżej jednego roku. W 95 przypadkach materiał pochodził z ciąży uzyskanej metodą zapłodnienia pozaustrojowego, a w 21 przypadkach metodą inseminacji, głównie nasieniem partnera. W 80 przypadkach nie uzyskano danych dotyczących rodzaju zapłodnienia. W tabeli 6 przedstawiono podział badanych kosmówek w zależności od sposobu uzyskania ciąży, z której pochodził badany materiał.

Tabela 6. Podział badanego materiału w oparciu o sposób uzyskania ciąży - analiza zbiorcza wszystkich wyników badań kosmówki

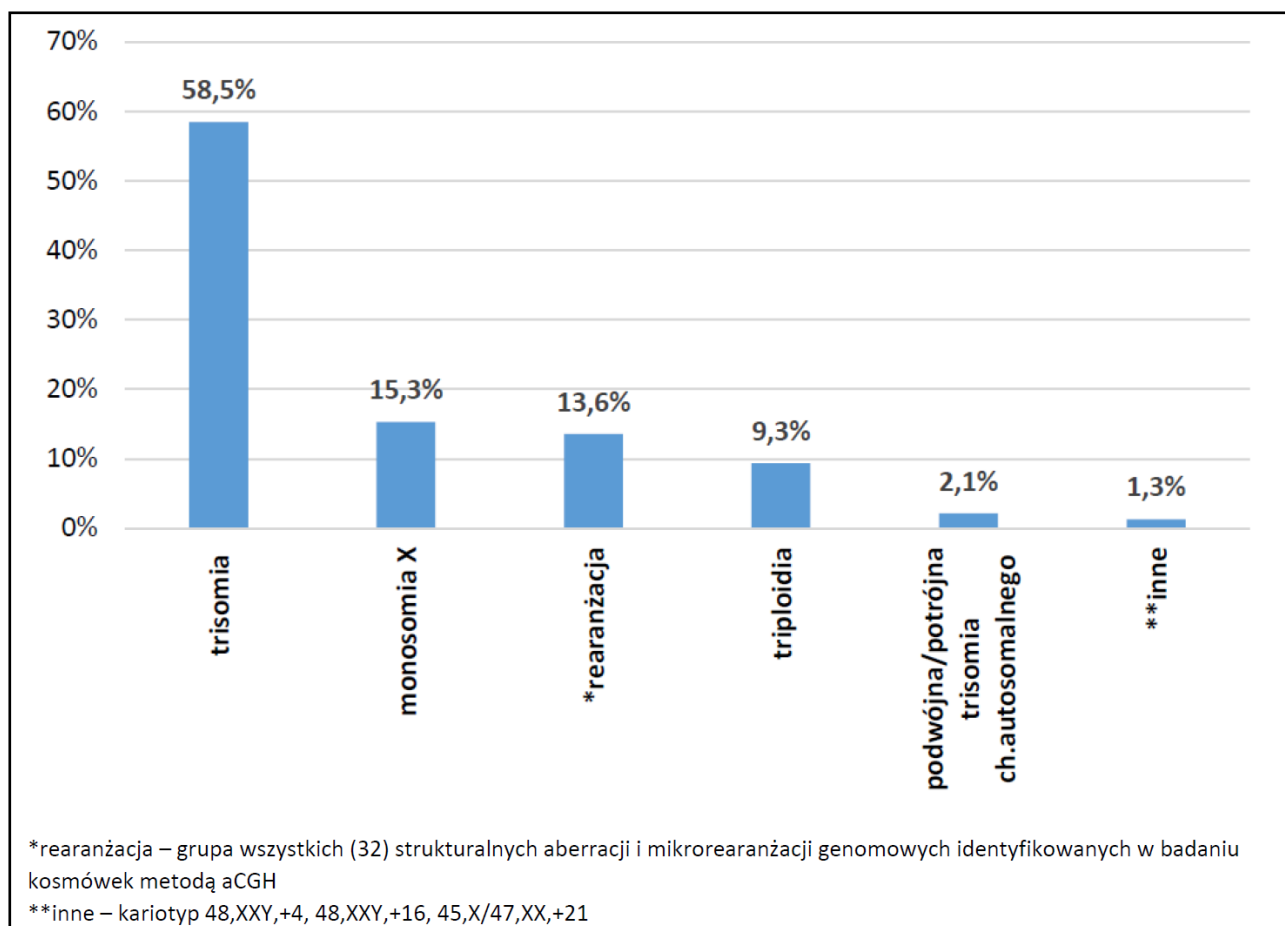
Rodzaj zapłodnienia*	Liczba kosmówek	Odsetek
naturalne < 1 rok starań o ciążę	881	70,82%
naturalne > 1 rok starań o ciążę	167	13,42%
IVF	95	7,64%
inseminacja nasieniem partnera	20	1,61%
inseminacja nasieniem dawcy	1	0,08%
brak danych	80	6,43%
łącznie	1244	100%

*IFV – zapłodnienie pozaustrojowe

4. WYNIKI

4.1 Analiza wyników badań kosmówki przeprowadzonych metodą aCGH

Spośród 417 analizowanych wyników badań kosmówki przeprowadzonych metodą aCGH w 181 (43,4%) stwierdzono wynik prawidłowy natomiast w 236 (56,6%) przypadkach zidentyfikowano w kosmówce nieprawidłowości. Dzięki zastosowaniu metody aCGH wśród zmian genetycznych zidentyfikowanych w kosmówce w 138 przypadkach zobrazowano obecność trisomii chromosomu autosomalnego, w 36 monosomii chromosomu X (w dwóch przypadkach obraz wskazywał na istnienie w materiale po poronieniu kariotypu mozaikowego 45,X/46,XX), w 22 triploidię, co stanowiło odpowiednio 58,5%, 15,3% oraz 9,3% wyników nieprawidłowych. W 32 (13,6%) kosmówkach stwierdzono obecność strukturalnych aberracji chromosomowych o charakterze dużych delecji i/lub duplikacji oraz zmian submikroskopowych. Wśród zidentyfikowanych strukturalnych aberracji chromosomowych w 4 kosmówkach dodatkowo stwierdzono obecność trisomii chromosomu autosomalnego (16 lub 21). Podwójną trisomię chromosomu autosomalnego stwierdzono w 4 przypadkach, potrójną trisomię w 1 (łącznie obraz badania wskazujący na obecność w kosmówce trisomii więcej niż jednego chromosomu autosomalnego stwierdzono 2,1% kosmówek, w których występowały aberracje chromosomowe). W 2 kosmówkach (0,9%) stwierdzono współistnienie trisomii chromosomu autosomalnego oraz dodatkowej kopii chromosomu płci. W 1 przypadku (0,4%) stwierdzano współistnienie w kosmówce monosomii chromosomu X z trisomią 21 chromosomu. Na rycinie 5 zebrano nieprawidłowe wyniki badań kosmówek analizowanych metodą aCGH.



Rycina 5. Aberracje chromosomowe identyfikowane w kosmówkach po poronieniu badanych metodą aCGH.

Największy odsetek wyników nieprawidłowych stanowiły trisomie chromosomów autosomalnych zidentyfikowane w 58,5% kosmówek, w których stwierdzono obecność aberracji chromosomowych. Monosomia chromosomu X stanowiła drugą co do częstości liczbową aberrację chromosomową występującą nieznacznie tylko częściej w kosmówkach po poronieniu niż aberracje strukturalne.

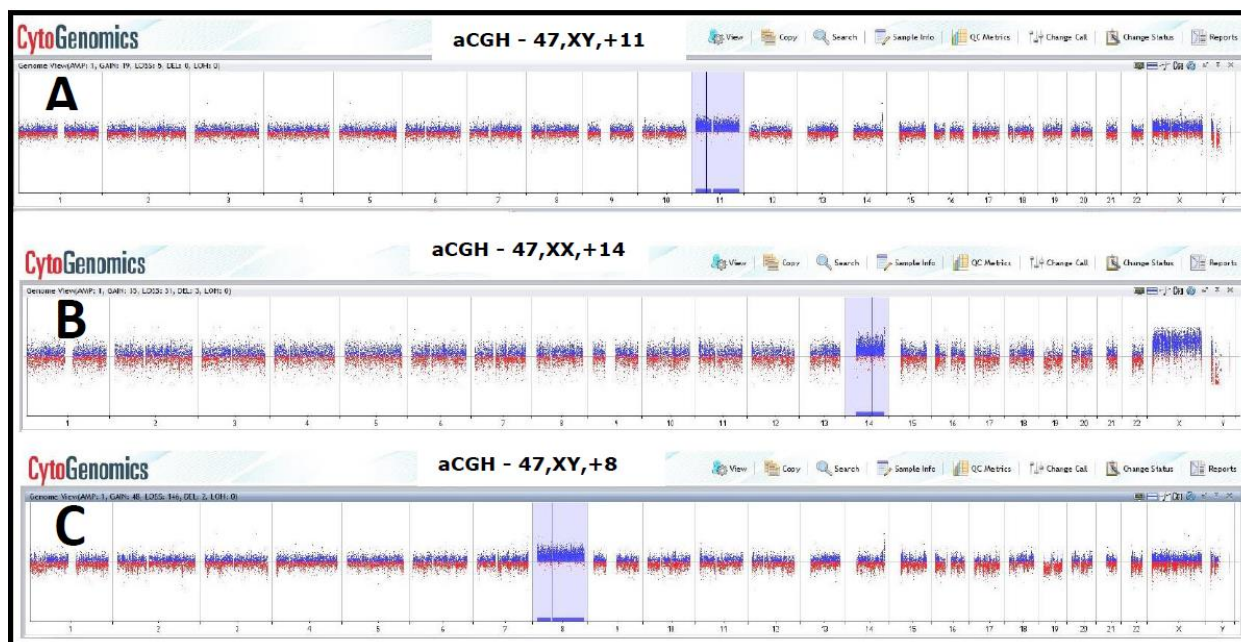
4.1.1 Liczbowe aberracje chromosomowe identyfikowane w badaniach kosmówki metodą aCGH.

Liczbowe aberracje chromosomowe (trisomie, monosomie, triploidie) były najczęściej identyfikowaną zmianą w badaniu kosmówki metodą aCGH. Trisomie stanowiły najliczniejszą grupę wyników nieprawidłowych (58,5%), stwierdzone zostały w 138 kosmówkach. Wśród zidentyfikowanych trisomii chromosomów autosomalnych najczęściej stwierdzona była trisomia chromosomu 16 (32/138; 23,2%) a następnie trisomia chromosomu 22 (18/138; 13%) i trisomia 15 i 21 chromosomu, które zidentyfikowane zostały w 16 kosmówkach (11,6%) każda. Najrzadziej stwierdzano w kosmówkach dodatkową kopię chromosomu 10 i 12, zostały one stwierdzone w pojedynczych kosmówkach. Analiza wyników badań kosmówek metodą aCGH wskazała, iż identyfikowano w kosmówkach trisomie wszystkich chromosomów autosomalnych poza trisomią chromosomu 1, 3, 17 i 19. Trisomie zidentyfikowane w materiałach po poronieniu w badaniu aCGH zestawiono w tabeli 7.

Tabela 7. Trisomie zidentyfikowane w badaniach kosmówki metodą aCGH

Trisomia	Liczba kosmówek	Odsetek
trisomia 16	32	23,19%
trisomia 22	18	13,04%
trisomia 15	16	11,59%
trisomia 21	16	11,59%
trisomia 13	9	6,52%
trisomia 14	8	5,80%
trisomia 18	8	5,80%
trisomia 9	7	5,07%
trisomia 4	6	4,35%
trisomia 7	3	2,17%
trisomia 8	3	2,17%
trisomia 11	2	1,45%
trisomia 2	2	1,45%
trisomia 20	2	1,45%
trisomia 5	2	1,45%
trisomia 6	2	1,45%
trisomia 10	1	0,72%
trisomia 12	1	0,72%
łącznie	138	100%

Na rycinie 6 przedstawiono wyniki badania aCGH wskazujące na istnienie w kosmówce przykładowych trisomii takich jak trisomia 14 chromosomu, którą zidentyfikowano w 8 kosmówkach, trisomia 8 chromosomu i 11 chromosomu, które stwierdzone zostały odpowiednio w 3 i 2 kosmówkach.

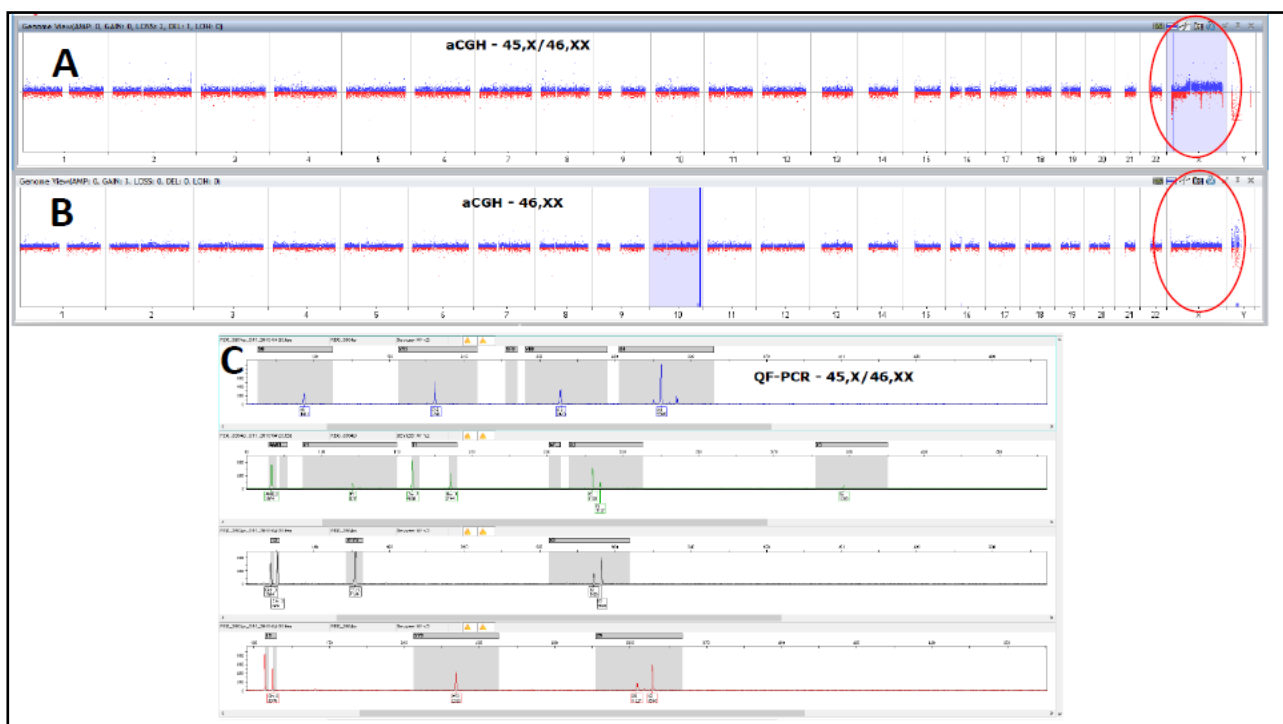


Rycina 6. Wyniki badań kosmówki metodą aCGH. Stwierdzono występowanie rzadkich trisomii.

A: wynik badania aCGH wskazujący na obecność w kosmówce trisomii 11 chromosomu B: wynik badania aCGH wskazujący na obecność w kosmówce trisomii 14 chromosomu, C: obraz aCGH wskazujący na obecność w kosmówce trisomii 8 chromosomu

Badania wykonano na platformie NibleGen, analizowano za pomocą programu CytoGenomics.

Monosomia chromosomu X identyfikowana była w badaniu aCGH jako druga po trisomiach, co do częstości, liczbowa aberracja chromosomowa w kosmówkach po poronieniu. Została ona stwierdzona w 36 kosmówkach, z czego w dwóch przypadkach wynik badania wskazywał na istnienie w kosmówce kariotypu mozaikowego 45,X/46,XX. Obraz badania aCGH wskazujący na obecność w kosmówce kariotypu mozaikowego 45,X/46,XX oraz wynik badania QF-PCR potwierdzający obecność w kosmówce powyższego kariotypu przedstawiono na rycinie 7. Na poniższej rycinie dla porównania zamieszczono również prawidłowy obraz wyniku badania kosmówki z kariotypem 46,XX widoczny w badaniu aCGH.



Rycina 7. Wynik badania aCGH (A) oraz QF-PCR (C) wskazujący na obecność w kosmówce kariotypu mozaikowego 45,X/46,XX z uwzględnieniem obrazu aCGH (B) kosmówki z prawidłowym wynikiem kariotypu 46,XX. W czerwonej elipsie, dla porównania, zaznaczono wysokość sygnału dla chromosomu X w obydwu wynikach.

Kosmówka pochodziła z ciąży poronienia II ciąży II poronionej w 8 Hbd u pacjentki 33-letniej i jej 36-letniego partnera. Wyniki badań kariotypu partnerów były prawidłowe.

Badanie aCGH wykonano na platformie NibleGen, analizowano za pomocą programu CytoGenomics.

Dane położnicze pacjentek, u których w badaniu kosmówki po poronieniu stwierdzono istnienie kariotypu mozaikowego zestawiono w tabeli 8.

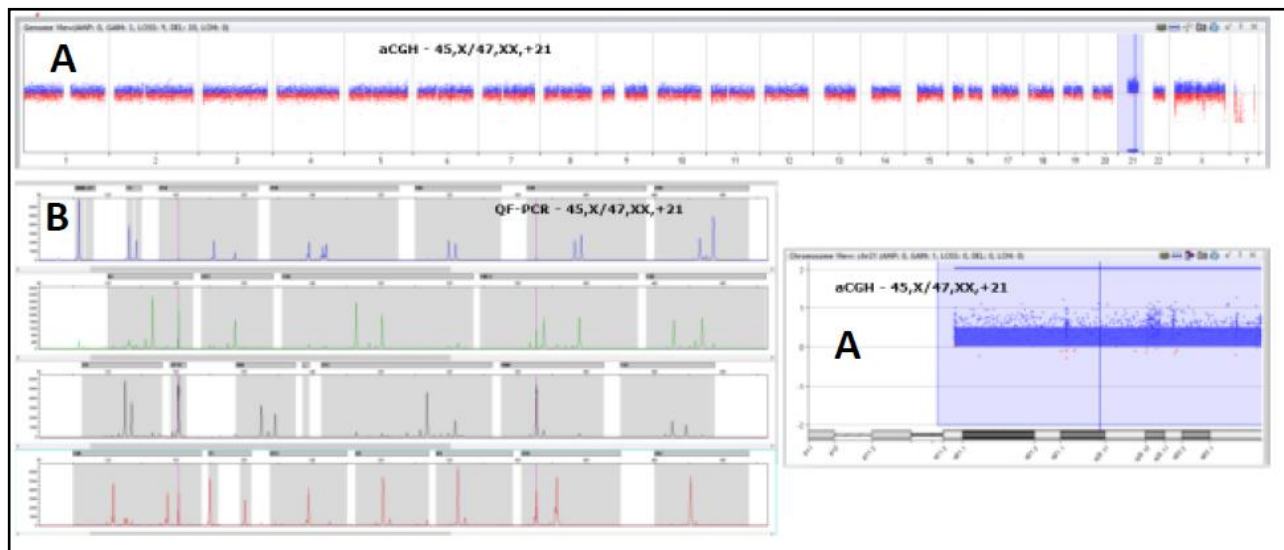
Tabela 8. Dane z wywiadu wraz z wywiadem położniczym dotyczącego pacjentek oraz ich partnerów w przypadku, gdy w kosmówce badanej metodą aCGH stwierdzono obecność kariotypu 45,X/46,XX. W obu przypadkach ciąża została poroniona w I trymestrze ciąży, przy czym dla jednej pacjentki było to pierwsze poronienie dla kolejnej poronienie drugie.

Wynik badania kosmówki	Wiek pacjentki	Wiek partnera	Kolejność ciąży	Kolejność poronienia	Hbd	Kariotypy obojga partnerów*	Sposób zapłodnienia**	Wywiad rodzinny***
45,X/46,XX	33	36	C2	P2	8	Prawidłowe	IVF	N♂, O♀
45,X/46,XX	31	33	C3	P1	10	b/d	naturalne	N

*b/d – brak danych, **IVF – zapłodnienie pozaustrojowe, ***N – nieobciążony wywiad rodzinny niepowodzeniami rozrodu, O – obciążony wywiad rodzinny niepowodzeniami rozrodu.

WYNIKI

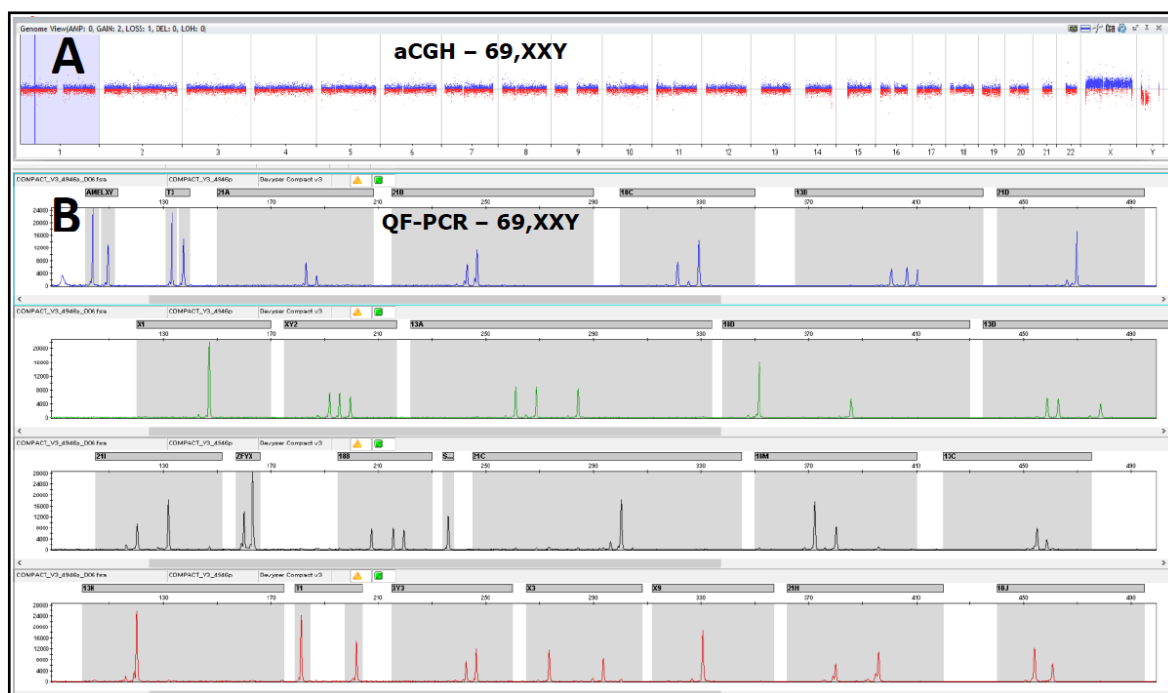
W jednym przypadku stwierdzono współistnienie monosomii chromosomu X z trisomią chromosomu 21 (Rycina 8).



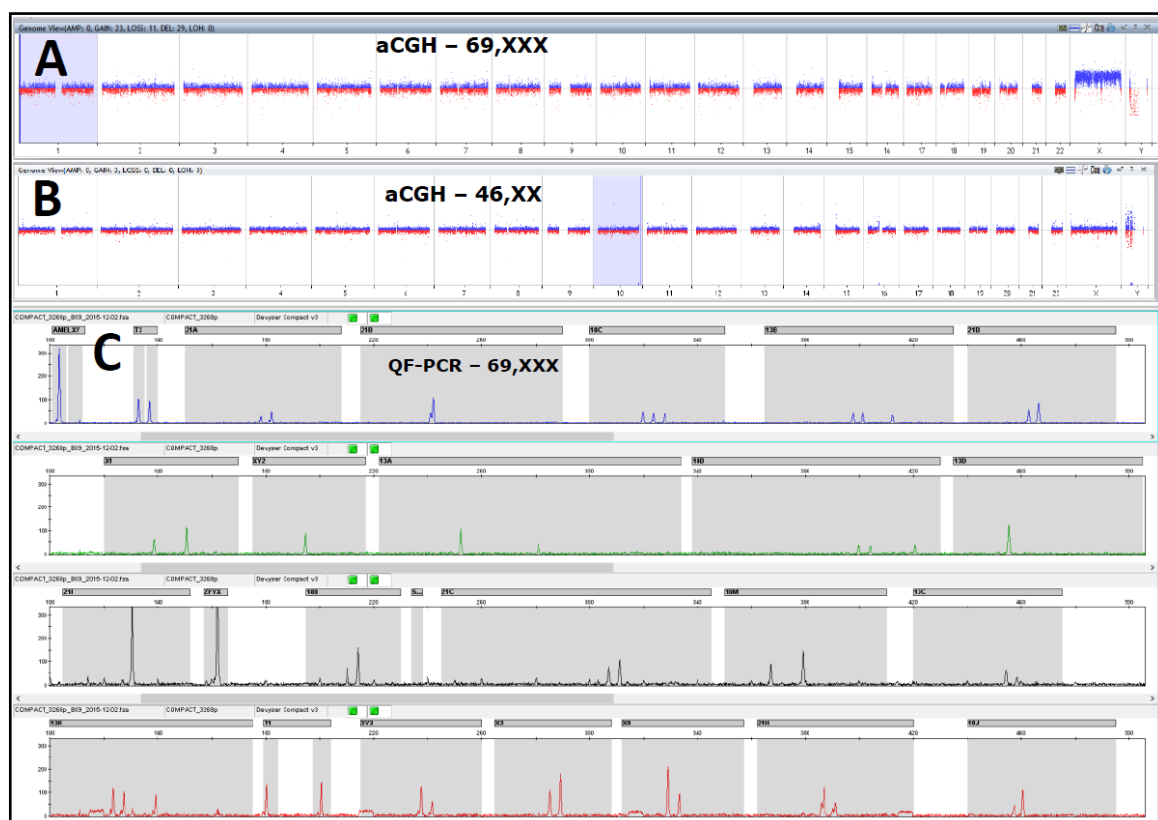
Rycina 8. Wynik badania aCGH (A) oraz QF-PCR (B) wskazujący na występowanie w kosmówce kariotypu mozaikowego 45,X/47,XX,+21. Badana kosmówka pochodziła z poronienia II, ciąży II, poronionej w 11 Hbd u pacjentki 38-letniej i jej 41-letniego partnera. Nie uzyskano informacji na temat wyników badań kariotypu obojga partnerów.

Badanie aCGH wykonano na platformie NibleGen, analizowano za pomocą programu CytoGenomics.

Triploidię stwierdzono w 22 kosmówkach analizowanych metodą aCGH. W każdym przypadku zidentyfikowania w kosmówce w badaniu aCGH obrazu sugerującego triploidię, wynik badania weryfikowany był metodą QF-PCR. W 18 przypadkach stwierdzono w kosmówce kariotyp 69,XXY (rycina 9), w 4 kariotyp 69,XXX. W żadnej z analizowanych kosmówek nie stwierdzono kariotypu 69,XYY. Identyfikacja w kosmówkach badanych metodą aCGH kariotypu 69,XXX możliwa była dzięki wieloletniemu doświadczeniu w analizie wyników badań metodą aCGH pracowników Laboratorium Centrum Genetyki Medycznej Genesis. Obraz wskazujący na istnienie w kosmówce kariotypu 69,XXX wyróżniał się wysokością sygnału z chromosomu X w porównaniu z wysokością tego sygnału w kosmówkach z kariotypem 46,XX. Na rycinie 10 przedstawiono wynik badania aCGH wskazujący na obecność w kosmówce kariotypu 69,XXX. Dla porównania na rycinie przedstawiono również obraz aCGH wskazujący na obecność w kosmówce kariotypu 46,XX.



Rycina 9. Wynik badania aCGH (A) oraz QF-PCR (B) wskazujący na występowanie w kosmówce kariotypu 69,XXY. Badana kosmówka pochodziła z poronienia II, ciąży II, poronionej w 10 Hbd, u pacjentki 32-letniej i jej 32-letniego partnera. Nie uzyskano informacji na temat wyników badań kariotypu obojga partnerów. Badanie aCGH wykonano na platformie NibleGen, analizowano za pomocą programu CytoGenomics.



Rycina 10. Wynik badania aCGH (A) oraz QF-PCR (C) wskazujący na występowanie w kosmówce kariotypu 69,XXX. Obraz aCGH (B) wskazujący na występowanie w kosmówce kariotypu 46,XX. Badana kosmówka pochodziła z poronienia II, ciąży II, poronionej w 10 Hbd, pacjentki 39-letniej i jej 39-letniego partnera. Wyniki badań kariotypu obojga partnerów były prawidłowe.

Badanie aCGH wykonano na platformie NibleGen, analizowano za pomocą programu CytoGenomics.

WYNIKI

Obecność podwójnej trisomii chromosomu autosomalnego zidentyfikowano w 4 kosmówkach a potrójnej w 1 kosmówce. Rodzaje podwójnych oraz potrójnych trisomii chromosomów autosomalnych stwierdzanych w badanych kosmówkach wraz z wywiadem położniczym pacjentek, z uwzględnieniem wyników badania kariotypu partnerów oraz wywiadu rodzinnego przedstawiono w tabeli 9.

Tabela 9. Podwójne i potrójne trisomie chromosomów autosomalnych zidentyfikowane w badaniach kosmówki metodą aCGH, z uwzględnieniem wywiadu dotyczącego pacjentek, ich partnerów oraz wywiadu położniczego.

We wszystkich przypadkach ciąża poroniona została w I trymestrze ciąży. U większości partnerów (3/5) wyniki badań kariotypów były prawidłowe. Spośród pacjentek, u których w kosmówce stwierdzono trisomię więcej niż jednego chromosomu autosomalnego, większość z nich (3/5) miała >35 lat w chwili poronienia.

Wynik badania kosmówki	Wiek pacjentki	Wiek partnera*	Kolejność ciąży**	Kolejność poronienia***	Hbd	Kariotypy obojga partnerów*	Sposób zapłodnienia
Potrójna trisomia 13,15,20	48	b/d	C1	P1	6	b/d	naturalne >1rok starań o ciążę
Podwójna trisomia 19,22	41	39	C4	P3	7	Prawidłowe	naturalne
Podwójna trisomia 15,16	37	45	C2	P2	9	b/d	inseminacja nasieniem partnera
Podwójna trisomia 11,18	32	38	C3	P2	8	Prawidłowe	naturalne
Podwójna trisomia 3,21	31	35	C2	P2	11	Prawidłowe	naturalne

*b/d – brak danych

**kolejność ciąży, gdzie C1-cięża pierwsza, C4-cięża czwarta

***kolejność poronienia, gdzie P1 – poronienie pierwsze, P3-poronienie trzecie

4.1.2 Strukturalne aberracje chromosomowe identyfikowane w badaniach kosmówki metodą aCGH

W 32 kosmówkach pochodzących z poronień 31 pacjentek, stwierdzono istnienie strukturalnej aberracji chromosomowej, co stanowiło 7,7% wszystkich wyników badań kosmówki badanych metodą aCGH i 13,6% wyników nieprawidłowych. Łącznie w badanych materiałach stwierdzono obecność 46 rearanżacji strukturalnych o charakterze delecji, duplikacji, mikrodelecji i mikroduplikacji. Spośród wszystkich zidentyfikowanych strukturalnych aberracji chromosomowych, 29 miało rozmiar <5Mb (CNVs, copy numer variations), przy czym w 3 przypadkach zmiana o charakterze CNV współistniała z dużą strukturalną aberracją chromosomową o rozmiarze >5Mb. W 4 przypadkach stwierdzono współistnienie rearanżacji genomowej z trisomią chromosomu autosomalnego. W 11 kosmówkach stwierdzono istnienie 17 dużych (>5Mb), strukturalnych aberracji chromosomowych z czego 10 o charakterze delecji i 7 o charakterze duplikacji. Kosmówki, w których stwierdzono obecność aberracji strukturalnej najczęściej (16 kosmówek, 50%) pochodziły z ciąży drugiej z czego u 14 pacjentek było to również drugie poronienie. W jednym przypadku analizowana kosmówka pochodziła z poronienia ósmego pacjentki. W powyższej kosmówce stwierdzono obecność mikrodelecji w regionie 3p21.31; rozmiar

2.38Mb - 2.50Mb. Nie uzyskano danych dotyczących wyników badań kosmówek z poprzednich poronień pacjentki.

Zestawienie zidentyfikowanych w kosmówkach aberracji strukturalnych z uwzględnieniem wywiadu ciążowego pacjentki, wieku obojga partnerów, tygodnia utraty ciąży z której pochodziła badana kosmówka, wyników badania kariotypu obojga partnerów, sposobu zapłodnienia oraz danych z wywiadu rodzinnego przedstawiono w tabeli 10.

Tabela 10. Strukturalne aberracje chromosomowe zidentyfikowane w badaniach kosmówki metodą aCGH.

Aberracje dotyczące struktury chromosomów stwierdzono w 32 kosmówkach badanych metodą aCGH. Zidentyfikowane w kosmówkach po poronieniu aberracje strukturalne miały rozmiary od ok. 20,09kb do 34.514Mb.

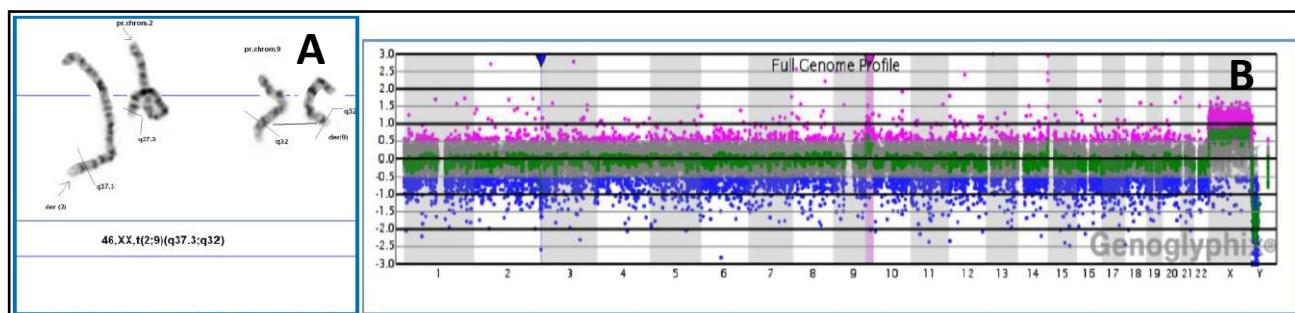
I.p	Region chromosomu	Rozmiar zmiany	Rodzaj zmiany *	Wiek pacjentki **	Wiek partnera **	Kolejność ciąży ***	Kolejność poronienia ****	Hbd	Kariotyp obojga partnerów *****	Sposób zapłodnienia *****	Wywiad rodzinny *****
1.	17q11.2	263.62 - 285.71 kb	del	26	28	C1	P1	8	b/d	IVF	N
2.	5p14.1-5p13.3	826.97-890.24 kb	del	33	37	C3	P3	9	b/d	naturalne	O♂, N♀
3.	4q34.1	20.09 kb - 49.05 kb	dup	32	32	C2	P2	9	prawidłowy	naturalne	N
4.	4p16.3-4p14	33,44 Mb	del	33	36	C3	P2	17	prawidłowy	naturalne	O
5.	7q11.23	4.22 Mb-4.27 Mb	dup	31	32	C3	P2	11	prawidłowy	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N
6.	8p21.3	37.45 kb-52.52 kb	dup	39	39	C2	P2	18	prawidłowy	b/d	b/d
7.	19q13.32	45.90 kb-60.66 kb	dup	29	37	C4	P4	7	prawidłowy	naturalne	N♂, O♀
8.	15q26.3	329.69 - 484.15 kb	del	24	32	C1	P1	8	prawidłowy	naturalne > 1 roku starań o ciążę	O
9.	16	trisomia		32	37	C2	P2	8	♂ prawidłowy ♀46,XX,t(15;16)(q13.3;p13.2)	naturalne	N
	3p24.2-p22.3	10.11Mb-10.19 Mb	del								
	15q11.2-q13.3	10.56Mb-30.98 Mb	del								
10.	19p13.3	558.97kb-795.76 kb	del	29	33	C1	P1	8	prawidłowy	naturalne	N♂, O♀
	19p13.3	484.39kb-534.68 kb	dup								
11.	11p15.4-11p15.3	541-612 kb	dup	24	24	C2	P2	10	b/d	naturalne	N♂, O♀
12.	3p21.31	2.75Mb-2.95 Mb	dup	32	33	C2	P1	9	b/d	naturalne	O♂, N♀
	7q11.23	4.42Mb-5.04 Mb	dup								
13.	3p21.31	3.07Mb-3.26 Mb	del	31	34	C2	P2	12	b/d	naturalne	N
14.	3p21.31	2.48Mb-2.60 Mb	del	34	35	C2	P1	10	prawidłowy	inseminacja nasieniem partnera	O
	14q13.1-q13.2	1.07Mb-1.24 Mb	del								
15.	3p21.31	2.38Mb - 2.50 Mb	del	29	33	C8	P8	6	prawidłowy	naturalne	N♂, O♀
16.	4q25 -q26	570.02kb-599.71 kb	del	28	28	C2	P2	9	prawidłowy	naturalne	N
17.	1p36.33-p36.13	15.91-17.28 Mb	del	29	26	C2	P2	11	♂ prawidłowy ♀46,XX,t(1;19)(p36.12;p13.2)	naturalne	N♂, O♀
	19p13.3	922.42-944.48 kb	dup								

18.	1q42.3	971.12kb-1.17 Mb	del	37	37	C3	P3	13	prawidłowy	naturalne	N♂, O♀
	2p16.1-p15	1.75Mb-1.89 Mb	del								
	3p21.31	3.08Mb-3.19 Mb	del								
19.	6q25.3-q27	10.96 Mb	del	28	29	C4	P4	10	prawidłowy	naturalne	N♂, O♀
	21q.11.2-q22.11	18.24 Mb	del								
20.	3p21.31	3.16Mb - 3.34 Mb	del	31	31	C2	P2	8	b/d	naturalne	O
21.	2q37.3	3.75-3.96 Mb	del	30	30	C2	P2	10	♂ prawidłowy ♀46,XX,t(2;9)(q37.3;q32)	naturalne	N♂, O♀
	9q31.3-q34.3	26.30-26.61 Mb	dup								
22.	4p16.3-p15.2	25.60-25.71 Mb	del	32	34	C2	P2	6	prawidłowy	IVF	N♂, O♀
	4p15.2-p12	21.01-21.21 Mb	dup								
23.	10q26.3	1.39-1.49 Mb	del	33	32	C3	P3	7	prawidłowy	naturalne	N♂, O♀
24.	1q21.1-q21.3	6,083 Mb	del	32	45	C1	P1	8	prawidłowy	IVF	N
25.	16	trisomia		36	37	C4	P3	9	b/d	naturalne	N♂, O♀
	15q11.2	535 kb	del								
26.	21	trisomia		32	35	C2	P1	16	prawidłowy	naturalne	N
	16p13.3	292 kb	del								
27.	21	trisomia		28	31	C4	P3	10	prawidłowy	naturalne	N♂, O♀
	22q11.2	2.58 Mb	dup								
28.	8p23.3-p21.3	22.795 Mb	del	37	40	C2	P2	6	prawidłowy	naturalne	N
	8p21.3-p12	11.256 Mb	dup								
29.	21q22.2	995 kb	del	37	38	C2	P1	17	b/d	naturalne	O♂, N♀
30.	4p16.3-p15.1	34.514 Mb	del	40	43	C2	P2	7	b/d	naturalne	N
31.	1p36.33-p36.13	16.434 Mb	dup	34	31	C3	P3	8	♂ prawidłowy ♀46,XX,t(1;19)(p36.12;p13.2)	naturalne	N♂, O♀
	19p13.3	933 kb	del								
32.	9p24.3-p13.1	38.6 Mb	dup	34	34	C3	P3	9	b/d	naturalne	N♂, O♀
	9q21.11-q33.1	50.7 Mb	dup								
	12q23.2-q24.33	31.25 Mb	dup								

*del – delecja, dup – duplikacja, **kolejność ciąży, gdzie C1-cięża pierwsza, C8-cięża ósma, ***kolejność poronienia, gdzie P1-poronienie pierwsze, P8-poronienie ósme, ****P – prawidłowe kariotypy obojga partnerów, b/d – brak danych,*****IVF- zapłodnienie pozaustrojowe, *****N – nieobciążony wywiad rodzinny niepowodzeniami rozrodu, O – obciążony wywiad rodzinny niepowodzeniami rozrodu.

WYNIKI

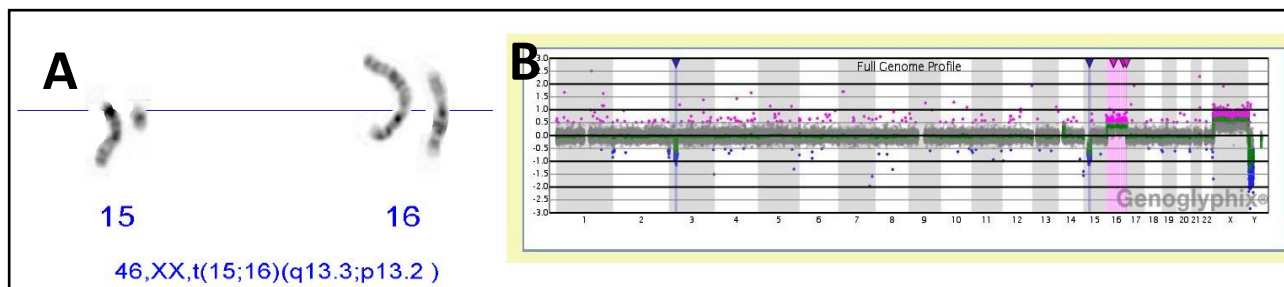
U 21 par, u których w kosmówce po poronieniu pacjentki stwierdzono rearanżację genomową, uzyskano informację na temat wyników badań kariotypów u obojga partnerów. W czterech przypadkach (4/21, 19%) obecność zmiany strukturalnej w kosmówce była wynikiem nosicielstwa translokacji zrównoważonej u kobiety. Dwie z powyższych czterech kosmówek pochodziły z kolejnych poronień jednej pacjentki – nosicielki translokacji. Na rycinie 11 przedstawiono niezrównoważoną strukturalną aberrację chromosomową w kosmówce z ciąży drugiej, poronienia drugiego pacjentki będącej nosicielką zrównoważonej translokacji wzajemnej pomiędzy chromosomem 2 i 9.



Rycina 11. Wynik badania cytogenetycznego (A) wskazujący na występowanie u pacjentki translokacji zrównoważonej 46,XX,t(2;9)(q37.3;q32) [technika GTG, rozdzielczość 500 prążków] wraz z wynikiem aCGH (B) badania kosmówki po poronieniu pacjentki. W kosmówce po poronieniu pacjentki stwierdzono obecność delekcji wielkości 3.75-3.96Mb w regionie chromosomowym 2q37.3 oraz duplikacji wielkości 26.30-26.61Mb w regionie chromosomowym 9q31.3-q34.3. Badana kosmówka pochodziła z poronienia II, ciąży II, poronionej w 10 Hbd u 30-letnich partnerów.

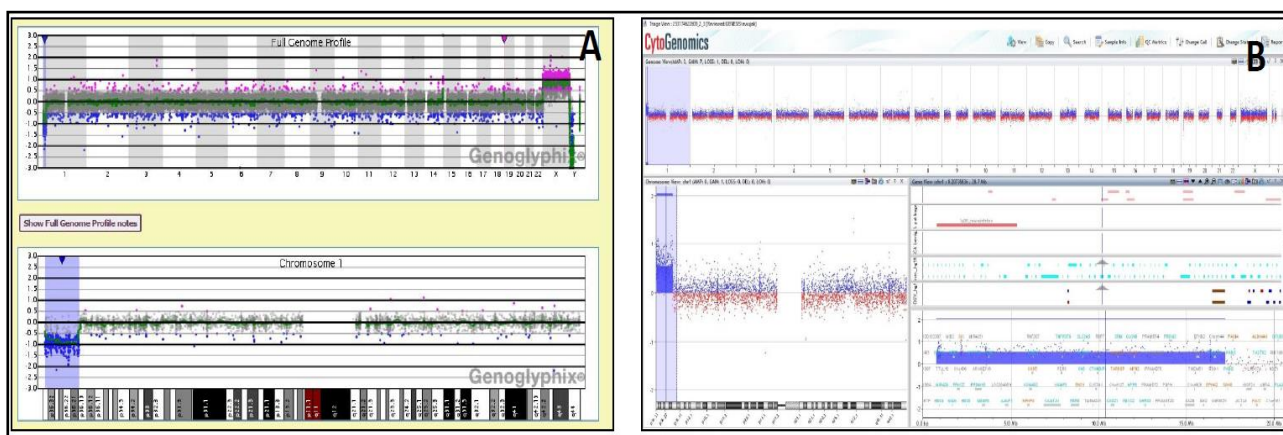
Materiał z poronienia badano na platformie Illumina analizowany za pomocą programu Genoglyphix.

W jednym przypadku w kosmówce po poronieniu stwierdzono współistnienie trzech niezrównoważonych aberracji chromosomowych – trisomii chromosomu 16, delekcji w regionie 3p24.2-p22.3 oraz delekcji w regionie 15q11.2-q13.3. Materiał pochodził z ciąży drugiej i poronienia drugiego pacjentki - nosicielki zrównoważonej translokacji wzajemnej 46,XX,t(15;16)(q13.3;p13.2) (rycina 12).



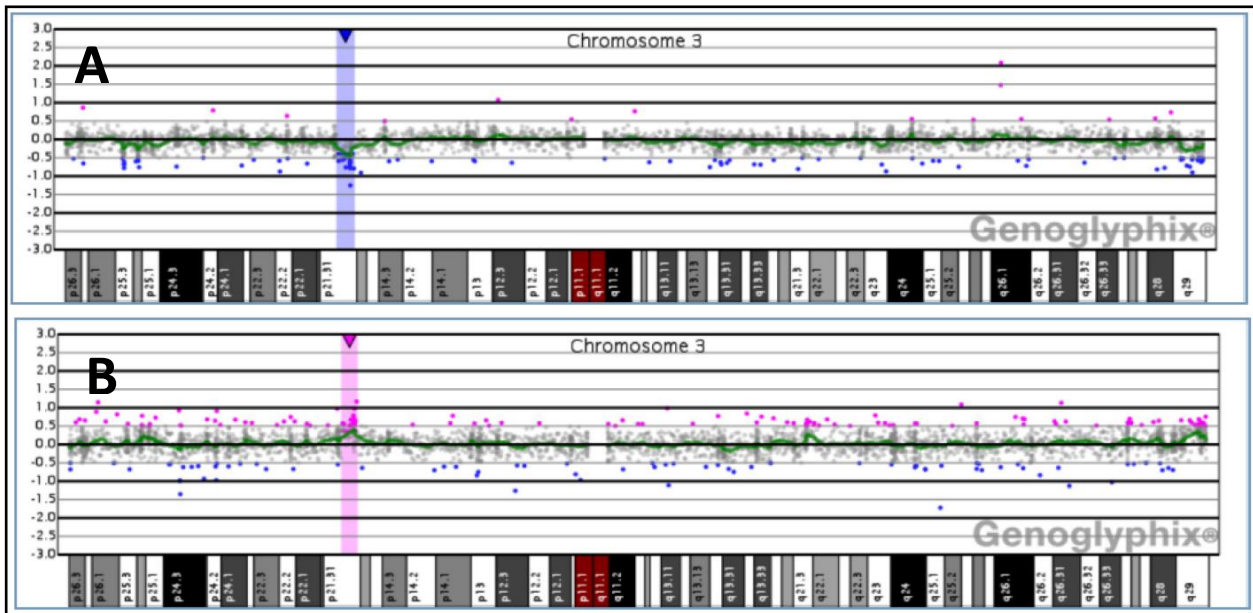
Rycina 12. Wynik badania cytogenetycznego (A) wskazujący na obecność u pacjentki translokacji zrównoważonej 46,XX,t(15;16)(q13.3;p13.2) [technika GTG, rozdzielczość 500 prążków] wraz z wynikiem aCGH (B) badania kosmówki po poronieniu pacjentki. W kosmówce po poronieniu stwierdzono obecność trisomii chromosomu 16, delekcji wielkości 10.11Mb-10.19Mb w regionie chromosomowym 3p24.2-p22.3 oraz delekcji wielkości 10.56Mb-30.98Mb w regionie chromosomowym 15q11.2-q13.3. Badana kosmówka pochodziła z ciąży II, utraconej w 8 Hbd, poronienia II u 32-letniej pacjentki i 37-letniego partnera. Materiał po poronieniu badany był na platformie Illumina analizowany za pomocą programu Genoglyphix.

U jednej pacjentki – nosicielki translokacji wzajemnej 46,XX,t(1;19)(p36.12;p13.2) badanie kosmówki po kolejnych poronieniach wykonano dwukrotnie. W obu materiałach pochodzących z poronienia drugiego i trzeciego pacjentki stwierdzono nosicielstwo niezrównoważonej strukturalnej aberracji chromosomowej (rycina 13). Badanie cytogenetyczne wykonane zostało u pacjentki w innym ośrodku, nie uzyskano dostępu do obrazu kariogramu.



Rycina 13. Wyniki badań kosmówki po kolejnych poronieniach metodą aCGH u pacjentki nosicielki translokacji zrównoważonej 46,XX,t(1;19)(p36.12;p13.2). W materiale z poronienia II pacjentki (A) stwierdzono obecność delecji wielkości 15.91-17.28Mb w regionie chromosomowym 1p36.33-p36.13 oraz mikroduplikacji wielkości 922.42-944.48kb w regionie chromosomowym 19p13.3. W chwili poronienia pacjentka miała 29 lat a partner 26 lat. Materiał z poronienia II badany był na platformie Illumina analizowany za pomocą programu Genoglyphix. W materiale z poronienia III pacjentki (B) stwierdzono obecność duplikacji wielkości 16.434Mb w regionie chromosomowym 1p36.33-p36.13 oraz mikrodelecji wielkości 933kb w regionie chromosomowym 19p13.3. W chwili poronienia pacjentka miała 34 lata a jej partner 31 lat. Materiał z poronienia III badany był na platformie NibleGen, analizowany za pomocą programu CytoGenomics.

Najczęściej identyfikowaną rearanżacją genomową była zmiana w regionie 3p21, którą zidentyfikowano łącznie w 6 kosmówkach po poronieniu badanych metodą aCGH, w 5 kosmówkach stwierdzono mikrodelecję w powyższym regionie i w 1 mikroduplikację. W 2 przypadkach rearanżacja w regionie 3p21 współistniała z inną mikrorearanżacją, w 1 przypadku w kosmówce poza wspomnianym CNV stwierdzano również obecność dużej duplikacji w regionie 7q11.23. Przykładowe wyniki badania kosmówek, w których stwierdzono delecję oraz duplikację w regionie 3p21 przedstawiono na rycinie 14.



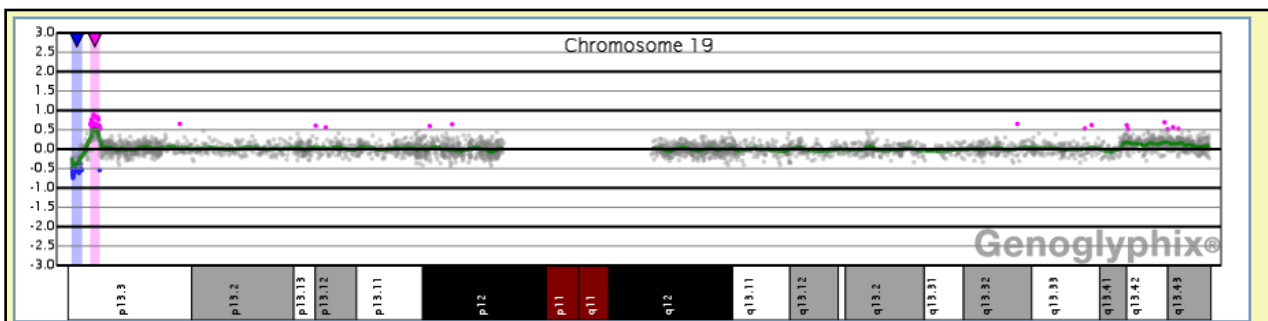
Rycina 14. Wyniki badań kosmówki metodą aCGH. Stwierdzono rearanżacje w regionie 3p21.31.

14A wynik badania kosmówki po poronieniu I, ciąży II, poronionej w 9 Hbd u pacjentki 32-letniej i jej 33-letniego partnera. Nie uzyskano informacji na temat wyników badań kariotypu partnerów. W kosmówce po poronieniu stwierdzono obecność mikroduplikacji wielkości 2.75Mb-2.95Mb w regionie chromosomowym 3p21.31.

14B wynik badania kosmówki po poronieniu II, ciąży II poronionej w 12 Hbd u pacjentki 31-letniej i jej 34-letniego partnera. Nie uzyskano informacji na temat wyników badań kariotypu partnerów. W kosmówce po poronieniu stwierdzono obecność mikrodelecji wielkości 3.07Mb-3.26Mb w regionie chromosomowym 3p21.31.

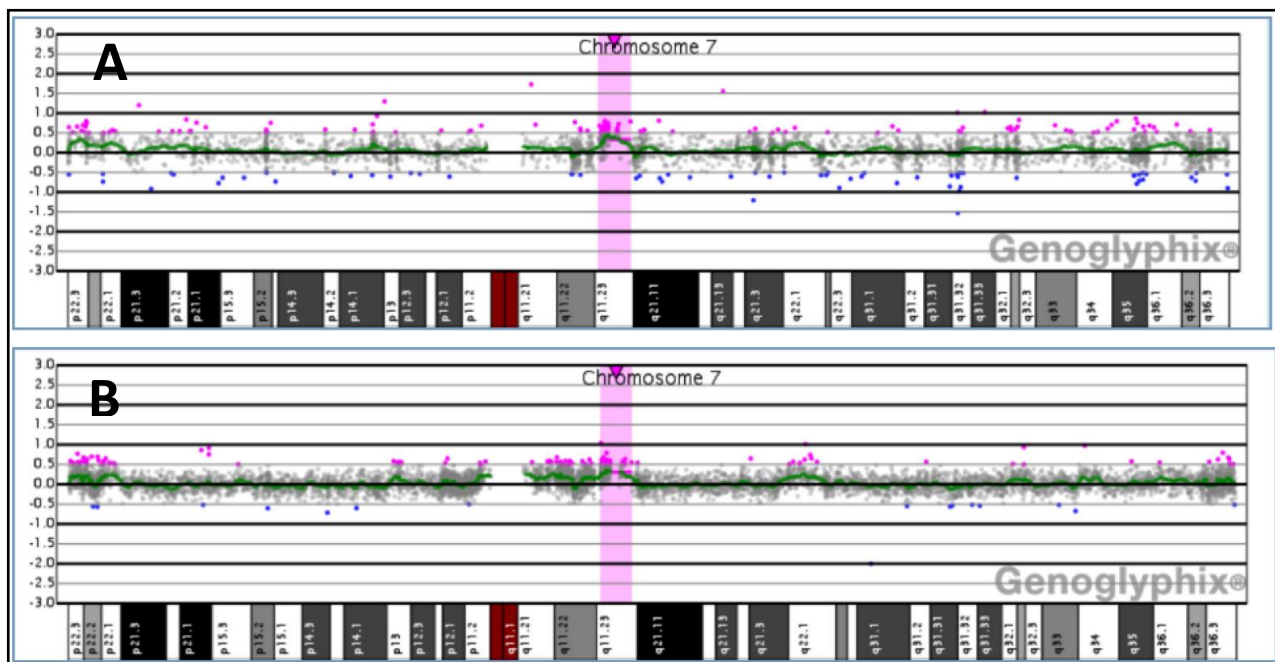
Materiały po poronieniu badane były na platformie Illumina analizowane za pomocą programu Genoglyphix.

Łącznie wśród 46 zidentyfikowanych w kosmówkach aberracji strukturalnych, 29 z nich było zmianą o charakterze CNVs. W trzech przypadkach stwierdzono obecność CNVs w regionie chromosomowym 19p13.3. W dwóch przypadkach materiał pochodził z kolejnych poronień pacjentki z translokacją zrównoważoną 46,XX,(1;19)(p36.12;p13.2) w kariotypie (rycina 13). W kolejnej kosmówce współwystępowała mikroduplikacja i mikrodelecja w powyższym regionie (rycina 15). Kosmówka pochodziła z poronienia ciąży u pacjentów z prawidłowymi wynikami badania kariotypu. W wszystkich badanych kosmówkach mikrorearanżacja w regionie 19p13.3 miała rozmiar mniejszy niż 1Mb.



Rycina 15. Wynik badania kosmówki metodą aCGH. Stwierdzono rearanżacje w regionie 19p13.3. W badanym materiale stwierdzono obecność mikrodelecji wielkości 558.97kb-795.76kb w regionie chromosomowym 19p13.3 oraz mikroduplikacji wielkości 484.39kb-534.68kb w regionie chromosomowym 19p13.3. Badana kosmówka pochodziła z poronienia I w 9 Hbd u pacjentki 29-letniej i jej 32-letniego partnera. Wynik badania kariotypu pacjentki oraz partnera były prawidłowe. Materiał po poronieniu badany był na platformie Illumina analizowany za pomocą programu Genoglyphix.

W dwóch kosmówkach stwierdzono występowanie mikroduplikacji w regionie 7q11.23 – regionie krytycznym dla zespołu mikroduplikacji 7q11.23 (rycina 16).



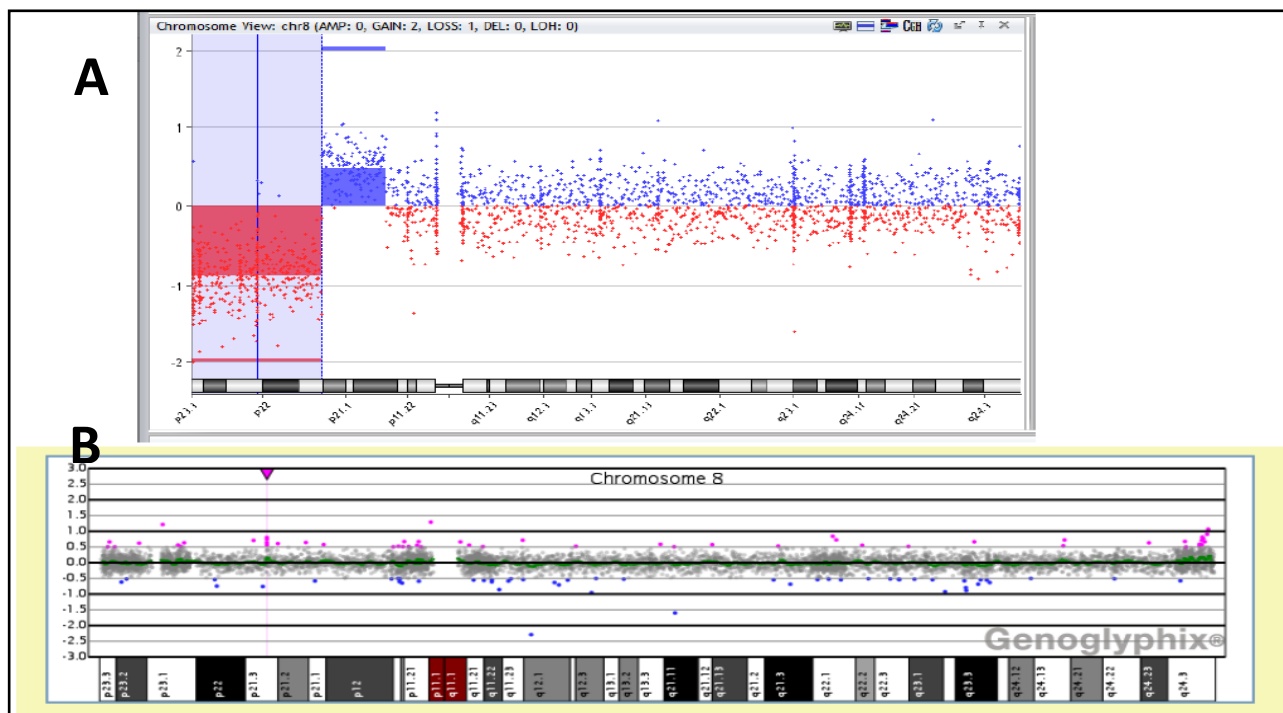
Rycina 16. Wyniki badań kosmówki metodą aCGH. Stwierdzono mikroduplikacje w regionie 7q11.23.

A: W badanym materiale stwierdzono obecność mikroduplikacji wielkości 4.42Mb-5.04Mb w regionie chromosomowym 7q11.23. W materiale dodatkowo stwierdzono obecność mikroduplikacji wielkości 2.75Mb-2.95Mb w regionie chromosomowym 3p21.31. Badana kosmówka pochodziła z poronienia II, ciąży II poronionej w 9 Hbd u pacjentki 32-letniej i jej 33-letniego partnera. Nie uzyskano informacji na temat wyników badań kariotypu obojga partnerów

B: W badanym materiale stwierdzono obecność mikroduplikacji wielkości 4.22 Mb-4.27 Mb w regionie chromosomowym 7q11.23. Badana kosmówka pochodziła z poronienia II, ciąży III poronionej w 11 Hbd u pacjentki 31-letniej i jej 32-letniego partnera. Wyniki badań kariotypu pacjentki i partnera były prawidłowe.

Oba materiały po poronieniu badane były na platformie Illumina analizowane za pomocą programu Genoglyphix.

Dwukrotnie stwierdzono również w kosmówce obecność rearanżacji obejmującej region 8p21.3. W jednej kosmówce zidentyfikowano współistnienie duplikacji w regionie chromosomowym 8p21.3-p12 z delecją w regionie chromosomowym 8p23.3-p21.3 (rycina 17A). W kolejnej kosmówce rearanżacja w regionie 8p21.3 miała charakter mikroduplikacji (rycina 17B). Obydwie kosmówki pochodziły z poronień drugich pacjentek i w obu przypadkach wyniki badań kariotypu pacjentek i ich partnerów były prawidłowe.



Rycina 17. Wyniki badań kosmówki metodą aCGH. Stwierdzono rearanżacje w regionie 8p21.3

A: wynik badania kosmówki, w której stwierdzono obecność duplikacji wielkości 11.256Mb w regionie chromosomowym 8p21.3-p12 oraz delecji wielkości 22.795Mb w regionie chromosomowym 8p23.3-p21.3. Badana kosmówka pochodziła z poronienia II, ciąży II, poronionej w 6 Hbd u pacjentki 37-letniej i jej 40-letniego partnera.

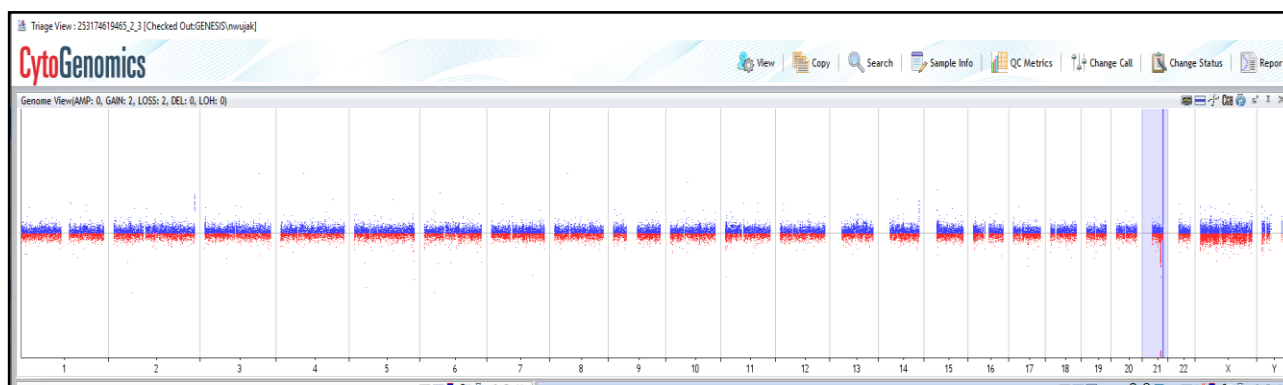
Wyniki badań kariotypu pacjentki i partnera były prawidłowe.

Materiał badany był na platformie NibleGen, analizowany za pomocą programu CytoGenomics.

B: wynik badania kosmówki, w której stwierdzono obecność mikroduplikacji wielkości 37.45 kb-52.52 kb w regionie chromosomowym 8p21.3. Badana kosmówka pochodziła z poronienia II, ciąży II, poronionej w 18 Hbd u 39-letniej i jej 39-letniego partnera. Wyniki badań kariotypu pacjentki i partnera były prawidłowe.

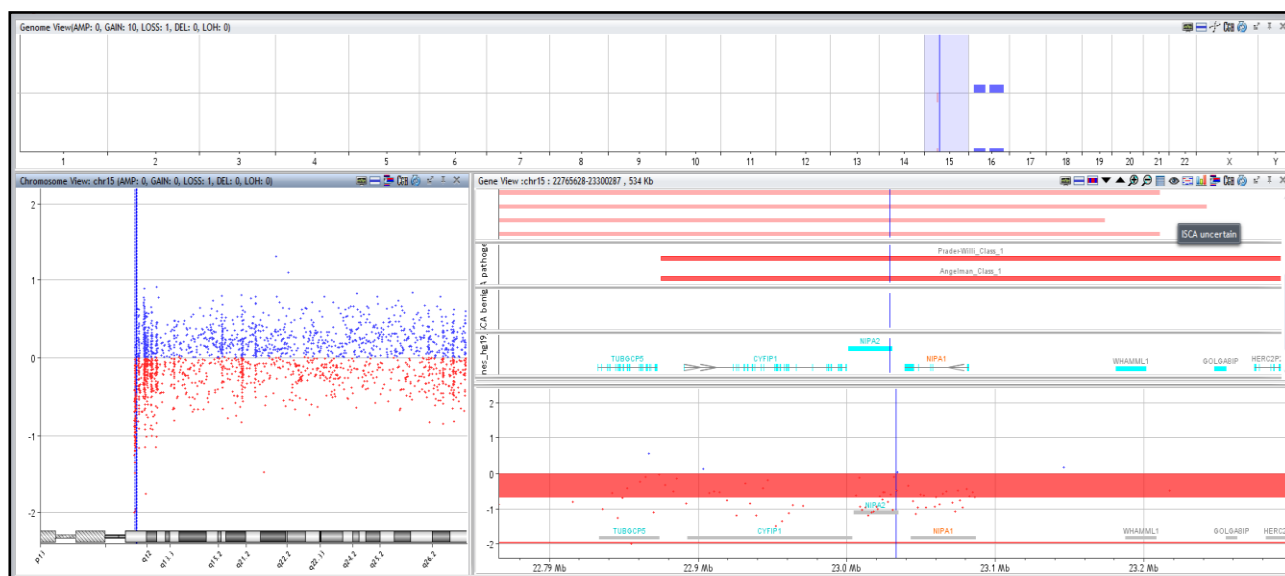
Materiał po poronieniu badany był na platformie Illumina analizowany za pomocą programu Genoglyphix.

W jednej z kosmówek zidentyfikowano mikrodelecję w regionie 21q22 wielkości <1Mb (Rycina 18). Zmiana znajdowała się w regionie krytycznym dla fenotypu zespołu Downa. Mikrodelecje w powyższym regionie opisane zostały u żywo urodzonych dzieci z hipotonią, wadami serca, wadami OUN, niepełnosprawnością intelektualną.



Rycina 18. Wynik badania kosmówki metodą aCGH. Stwierdzono mikrodelecję w regionie 21q22. W badanym materiale stwierdzono obecność mikrodelecji wielkości 995kb w regionie chromosomowym 21q22.2. Badana kosmówka pochodziła z poronienia II, ciąży II, poronionej w 17 Hbd u pacjentki 37-letniej i jej 38-letniego partnera. Nie uzyskano informacji na temat wyników badań kariotypu pacjentki oraz partnera. Materiał po poronieniu badany był na platformie NibleGen, analizowany za pomocą programu CytoGenomics.

W dwóch przypadkach stwierdzono współwystępowanie trisomii chromosomu autosomalnego z CNVs. W jednej kosmówce trisomia dotyczyła chromosomu 16 pary (rycina 19) w drugiej 21 pary.



Rycina 19. Wynik badania kosmówki metodą aCGH. Stwierdzono współwystępowanie trisomii 16 chromosomu z CNVs w regionie 15q11.2. W badanym materiale stwierdzono obecność mikrodelecji wielkości 535kb w regionie chromosomowym 15q11.2 oraz trisomii chromosomu 16. Kosmówka pochodziła z poronienia III, ciąży IV, poronionej w 9 Hbd u pacjentki 36-letniej i jej 37-letniego partnera. Nie uzyskano informacji na temat wyników badań kariotypu pacjentki oraz partnera.

Materiał po poronieniu badany był na platformie NibleGen, analizowany za pomocą programu CytoGenomics.

W tabeli 11 przedstawiono mikrorearanżacje genomowe zidentyfikowane w kosmówkach badanych metodą aCGH wraz z wyszczególnieniem regionów krytycznych i wybranych genów znajdujących się w danych regionie chromosomowym. W tabeli uwzględniono tylko te CNVs, które nie współlistniały z dużą rearanżacją strukturalną powyżej 5Mb.

Tabela 11. Mikrorearanżacje genomowe (CNV's) zidentyfikowane w badaniach kosmówki metodą aCGH z uwzględnieniem regionu chromosomowego, w którym zidentyfikowano CNV, rozmiaru zmiany oraz jej rodzaju. W wybranych przypadkach w tabeli wytypowano geny znajdujące się w regionie CNV, które mogą mieć związek z prawidłowym przebiegiem ciąży i rozwojem zarodka. W tabeli uwzględniono tylko te CNVs, które nie współistniały z dużą rearanżacją strukturalną. Zidentyfikowane w kosmówkach po poronieniu CNVs miały rozmiar od ok. 20.09kb do ok. 4.42Mb. W większości kosmówek po poronieniu zidentyfikowana CNV miała charakter mikrodelecji.

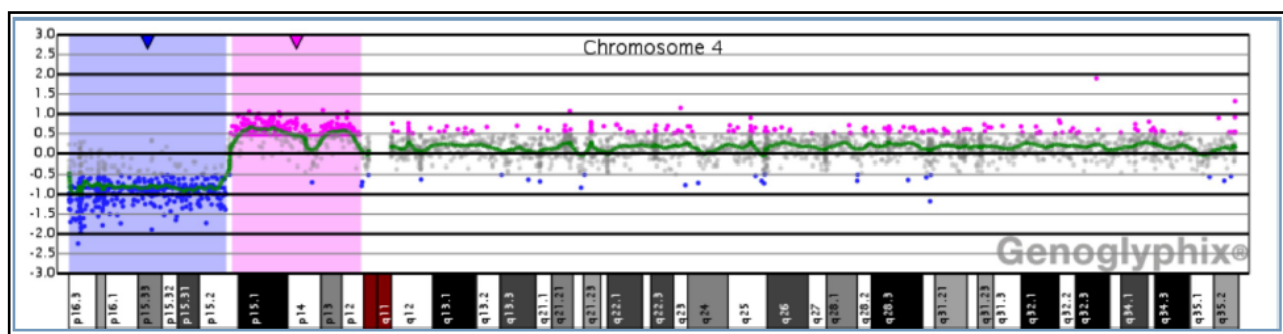
I.p	Region chromosomowy	Rozmiar zmiany	Rodzaj zmiany*	Region/gen	Fenotyp/funkcja genu	Dane literaturowe
1.	17q11.2	263.62-285.71 kb	del	Patogenność nieznana	Mikrodelecje w tym regionie, jednak o większym rozmiarze, są opisywane u pacjentów z hipotonią, niepełnosprawnością intelektualną i dyskretnymi cechami dysmorfii.	[96]
2.	5p14.1-5p13.3	826.97-890.24 kb	del	Patogenność nieznana	Nosicielstwo mikroduplikacji w regionie 5p13.3 zostało powiązane z etiologią poronień wśród pacjentek z Dani i Estonii. Region ubogi w geny natomiast w analizie GWAS znaleziono związek pomiędzy SNP w tym regionie a rozwojem autyzmu.	[38] [97]
3.	4q34.1	20.09 kb-49.05 kb	dup	<i>HAND2</i>	Gen ulegający ekspresji w mięśniu sercowym, rearanżacje w regionie 4q34.1 wiąże się z wadami serca i wadami kończyn, które występują u pacjentów z terminalnymi delecjami regionu 4q34.	[98]
4.	7q11.23	4.22 Mb-4.27 Mb	dup	Mikroduplikacja 7q11.23 (ORPHA 96121)	Wśród głównych objawów mikroduplikacji 7q11.23 u żywo urodzonych wymienia się: opóźnienie rozwoju psychoruchowego ze znacznym opóźnieniem rozwoju mowy, hipotonię mięśniową oraz cechy dysmorfii.	[99]
5.	8p21.3	37.45 kb-52.52 kb	dup	<i>FGF17</i>	Białko kodowane przez gen <i>FGF17</i> należy do rodziny czynników wzrostu fibroblastów (fibroblast growth factor, FGF). Białka należące do rodziny FGF są zaangażowane w wiele procesów biologicznych w tym odgrywają ważną rolę podczas rozwoju zarodkowego. Gen <i>FGF17</i> ulega silnej ekspresji w korze mózgowej oraz mózdzku. Sugeruje się, iż produkty genów rodziny FGF biorą udział podczas rozwoju układu nerwowego, tworzenia kości i naczyń.	[100]
6.	19q13.32	45.90 kb-60.66 kb	dup	<i>SIX5</i>	Gen ulegający ekspresji między innymi w mięśniach szkieletowych, sercu i mózgu. Mutacje punktowe w genie <i>SIX5</i> opisywane są jako przyczyna zespołu BOR (MIM 600963, branchiootorenal syndrome). Brak jednak doniesień czy duplikacja genu <i>SIX5</i> może powodować objawy zespołu. Zwraca się jednak uwagę, że prawidłowa interakcja pomiędzy produktem genu <i>SIX5</i> a innymi białkami, między innymi <i>EYA1</i> jest niezbędna podczas rozwoju zarodkowego. Stad mutacje w powyższym genie mogą doprowadzać do nieprawidłowości rozwoju zarodkowego.	[101]
7.	15q26.3	329.69-484.15 kb	del	Patogenność nieznana	Patogenność nieznana.	?
8.	19p13.3	558.97kb-795.76 kb 484.39kb-534.68 kb	del dup	<i>NDUFS7</i>	Mutacje w genie <i>NDUFS7</i> są opisywane u pacjentów z zespołem Leigha.	[102]
9.	11p15.4-11p15.3	541-612 kb	dup	Patogenność nieznana	Terminalne delecje w regionie 11pter-11p15.4 opisywane są jako jedna z możliwych zmian u zarodka związanych z fenotypem zaśniadu groniastego.	[103]

10.	3p21.31	2.75Mb-2.95 Mb	dup	<i>DAG1</i>	Gen kodujący podjednostkę alfa I beta dystroglikanu. Zmiany w ekspresji genu <i>DAG1</i> w łożysku opisuje się u myszy jako jedną z przyczyn nieprawidłowego przebiegu ciąży.	[104]
	7q11.23	4.42Mb-5.04 Mb	dup	Mikroduplikacja 7q11.23 (ORPHA 96121)	Zespół ten został po raz pierwszy opisany w 2005 roku. Częstość zespołu szacuje się na 1:13000-1:20000 żywych urodzeń. Wśród głównych objawów mikroduplikacji 7q11.23 u żywo urodzonych wymienia się: opóźnienie rozwoju psychoruchowego ze znacznym opóźnieniem rozwoju mowy, hipotonię mięśniową oraz cechy dysmorfii.	[99]
11.	3p21.31	3.07Mb-3.26 Mb	del	<i>DAG1</i>	Gen kodujący podjednostkę alfa I beta dystroglikanu. Zmiany w ekspresji genu <i>DAG1</i> w łożysku opisuje się u myszy jako jedną z przyczyn nieprawidłowego przebiegu ciąży.	[104]
12.	3p21.31	2.48Mb-2.60 Mb	del	<i>DAG1</i>	Gen kodujący podjednostkę alfa I beta dystroglikanu. Zmiany w ekspresji genu <i>DAG1</i> w łożysku opisuje się u myszy jako jedną z przyczyn nieprawidłowego przebiegu ciąży.	[104]
	14q13.1-q13.2	1.07Mb-1.24 Mb	del	<i>HPE8</i>	Delekcje w regionie 14q13 opisywane są u pacjentów z holoprosencefalią.	[105]
	16q24.3	376.14kb-399.76 kb	del	<i>CHAMP1A</i> <i>FANCA</i>	Mutacje w genie <i>CHAMP1A</i> powiązane są z etiologią niepełnosprawności intelektualnej dziedziczoną autosomalnie dominująco typu 40. Homozygotyczne mutacje w genie <i>FANCA</i> są jedną z przyczyn Anemii Fanconiego	[106] [107]
13.	3p21.31	2.38Mb-2.50 Mb	del	<i>DAG1</i>	Gen kodujący podjednostkę alfa I beta dystroglikanu. Zmiany w ekspresji genu <i>DAG1</i> w łożysku opisuje się u myszy jako jedną z przyczyn nieprawidłowego przebiegu ciąży.	[104]
14.	4q25 -q26	570.02kb-599.71 kb	del	<i>ANK2</i>	Mutacje w genie <i>ANK2</i> powiązane są z zespołem wydłużonego QT.	[108]
16.	1q42.3	971.12kb-1.17 Mb	del	<i>TBCE</i>	Zmiany w sekwencji kodującej genu <i>TBCE</i> mogą być przyczyną zespołu Sanjada-Sakatiego. Białko kodowane przez ten gen jest kofaktorem dla tubulin cytoszkieletu.	[109]
	2p16.1-p15	1.75Mb-1.89 Mb	del	<i>PEX13</i>	Zmiany w sekwencji kodującej genu <i>PEX13</i> mogą być przyczyną zespołu Zellwegera.	[110]
	3p21.31	3.08Mb-3.19 Mb	del	<i>DAG1</i>	Gen kodujący podjednostkę alfa I beta dystroglikanu. Zmiany w ekspresji genu <i>DAG1</i> w łożysku opisuje się u myszy jako jedną z przyczyn nieprawidłowego przebiegu ciąży.	[104]
17.	3p21.31	3.16Mb-3.34 Mb	del	<i>DAG1</i>	Gen kodujący podjednostkę alfa I beta dystroglikanu. Zmiany w ekspresji genu <i>DAG1</i> w łożysku opisuje się u myszy jako jedną z przyczyn nieprawidłowego przebiegu ciąży.	[104]
18.	10q26.3	1.39-1.49 Mb	del	Patogenność nieznana	Patogenność nieznana.	?
19.	21q22.2	995 kb	del	Mikrodelecja 21q22 (ORPHA 261323)	Wśród opisanych dotąd pacjentów z delecją 21q22.2 występowała hipotrofia wewnątrzmaciczna, wady serca (zespół niedorozwoju lewej komory), cechy dysmorfii. Opisuje się związek pomiędzy powyższą aberracją a wadami ośrodkowego układu nerwowego.	[111]

*del – mikrodelecja, dup – mikroduplikacja

WYNIKI

Wśród wszystkich kosmówek ze zidentyfikowaną zmianą strukturalną w 11 stwierdzono łącznie 17 zmian o charakterze dużych zmian strukturalnych >5Mb. Wśród zidentyfikowanych dużych aberracji strukturalnych, wiele z nich znajdowało się w regionach krytycznych dla znanych zespołów delecyjnych/duplikacyjnych. Najczęściej identyfikowaną dużą rearanżacją genomową były zmiany w regionie 4p16.3, obejmujące region krytyczny dla zespołu Wolfa-Hirschhorna. Zmiany w powyższym regionie, zawsze o charakterze delecji, zidentyfikowano łącznie w 3 kosmówkach, z czego w jednym przypadku powyższa delecja współistniała z duplikacją w regionie 4p15.2-p12 (rycina 20).



Rycina 20. Wynik badania kosmówki metodą aCGH. Stwierdzono współwystępowanie delecji w regionie 4p16.3 oraz duplikacji w regionie 4p15.2-p12. W badanym materiale stwierdzono obecność delecji wielkości 25.60-25.71Mb w regionie chromosomowym 4p16.3 oraz duplikacji wielkości 21.01-21.21Mb w regionie chromosomowym 4p15.2-p12. Badana kosmówka pochodziła z poronienia II, ciąży II, poronionej w 6 Hbd u pacjentki 32-letniej i jej 34-letniego partnera. Wyniki badań kariotypu pacjentki i partnera były prawidłowe. Materiał po poronieniu badany był na platformie Illumina analizowany za pomocą programu Genoglyphix.

Wśród stwierdzonych dużych aberracji chromosomowych występowała m.in. interstycjalna delecja regionu 1q21.1-q21.3, która została opisywana w piśmiennictwie u pacjentów z niepełnosprawnością intelektualną, cechami dysmorfii oraz wadami wzroku (rycina 21).



Rycina 21. Wynik badania kosmówki metodą aCGH. Stwierdzono delecję w regionie 1q21.1-q21.3. W badanym materiale stwierdzono obecność delecji wielkości 6,083 Mb w regionie chromosomowym 1q21.1-q21.3. Badana kosmówka pochodziła z ciąży I poronionej w 8 Hbd u pacjentki 32-letniej i jej 45-letniego partnera. Wyniki badań kariotypów pacjentki oraz partnera były prawidłowe.

Materiał po poronieniu badany był na platformie NibleGen, analizowany za pomocą programu CytoGenomics.

W 2 przypadkach w kosmówce zidentyfikowano rearanżacje w regionie chromosomowym 1p36, z czego w jednym przypadku stwierdzono delecję w powyższym regionie wielkości 15.91-17.28Mb natomiast w drugim duplikację wielkości 16.434Mb. W obydwu przypadkach materiały pochodziły od pacjentki – nosicielki translokacji zrównoważonej 46,XX,t(1;19)(p36.12;p13.2) (rycina 13). Niezrównoważone zmiany strukturalne w powyższym regionie zarówno w postaci delecji jak i duplikacji zostały opisane w piśmiennictwie u pacjentów z zespołami wad. Zespół delecji 1p36 należy do najczęstszych zespołów delecji terminalnych.

W tabeli 12 przedstawiono zidentyfikowane w kosmówkach za pomocą metody aCGH rearanżacje chromosomowe wielkości >5Mb wraz z wyszczególnieniem regionów krytycznych dla zespołów delecyjnych i duplikacyjnych.

Tabela 12. Rearanżacje genomowe wielkości >5Mb zidentyfikowane w kosmówkach badanych metodą aCGH.

W 11 kosmówkach stwierdzono obecność łącznie 17 rearanżacji genomowych o charakterze delecji i duplikacji.

I.p	Region chromosomowy	Rozmiar zmiany	Rodzaj zmiany*	Zespół/gen	Fenotyp/funkcja genu
1.	4p16.3-4p14	33,44 Mb	del	Zespół Wolfa-Hirschhorna (ORPHA 280)	Zespół wad wrodzonych charakteryzujący się występowaniem u żywo urodzonych dzieci: hipotrofii, opóźnienia rozwoju psychoruchowego, niepełnosprawności intelektualnej, cech dysmorfii, wad wrodzonych.
2.	16	trisomia		Trisomia chromosomu 16	Nieopisywana u żywo urodzonych dzieci. Najczęstsza zmiana chromosomowa stwierdzana w materiale po poronieniu.
	3p24.2-p22.3	10.11Mb-10.19 Mb	del	Patogenność nieznaną	Patogenność nieznaną.
	15q11.2-q13.3	10.56Mb-30.98 Mb	del	Zespół Pradera i Williiego (ORPHA 739)	Zespół wad wrodzonych charakteryzujący się występowaniem u pacjentów hipotonii i zaburzonego odruchu ssania po urodzeniu a następnie u starszych pacjentów niepełnosprawności intelektualnej, otyłości, cech dysmorfii twarzy.
3.	1p36.33-p36.13	15.91-17.28 Mb	del	Zespół delecji 1p36 (ORPHA 1606)	Zespół delecji 1p36 to jedna z najczęstszych terminalnych delecji u człowieka i występuje z częstotliwością 1:5000 urodzeń. Zespół ten związany jest z licznymi wrodzonymi wadami i niepełnosprawnością intelektualną w stopniu ciężkim.
	19p13.3	922.42-944.48 kb	dup	<i>NDUFS7</i>	Mutacje w genie <i>NDUFS7</i> są opisywane u pacjentów z zespołem Leigha.
4.	6q25.3-q27	10.96 Mb	del	Zespół mikrodelecji 6q25 (ORPHA 251056)	Rzadki zespół wad charakteryzujący się występowaniem u pacjentów opóźnienia rozwoju, cech dysmorfii i zaburzeniami słuchu.
	21q.11.2-q22.11	18.24 Mb	del	Delecja regionu 21q11.2 Zespół mikrodelecji 21q22.11 (ORPHA 102724)	Opisane u pojedynczych pacjentów, związane z niepełnosprawnością intelektualną, cechami dysmorfii, wadami wrodzonymi.
5.	2q37.3	3.75-3.96 Mb	del	Zespół mikrodelecji 2q37 (ORPHA 1001)	Zespół charakteryzujący się występowaniem u pacjentów opóźnienia rozwoju psychoruchowego, wad kośćca, niskorosłości, nadmiernej ruchomości w stawach.
	9q31.3-q34.3	26.30-26.61 Mb	dup	Duplikacja dystalna 9q (ORPHA 96101)	Duplikacje w regionie 9q opisywane są u pacjentów z zaburzeniami intelektu, wadami serca, cechami dysmorfii oraz zwężeniem odźwiernika.
6.	4p16.3-p15.2	25.60-25.71 Mb	del	Zespół Wolfa-Hirschhorna (ORPHA 280)	Zespół wad wrodzonych charakteryzujący się występowaniem u żywo urodzonych dzieci: hipotrofii, opóźnienia rozwoju psychoruchowego, niepełnosprawności intelektualnej z cechami dysmorfii, wad wrodzonych.
	4p15.2-p12	21.01-21.21 Mb	dup	Duplikacja 4p15.2	Mikroduplikacje interstycjalne w regionie 4p15 opisywane są u pojedynczych pacjentów z wadami serca, opóźnieniem rozwoju, wadami kończyn oraz wadami układu moczowo-płciowego.

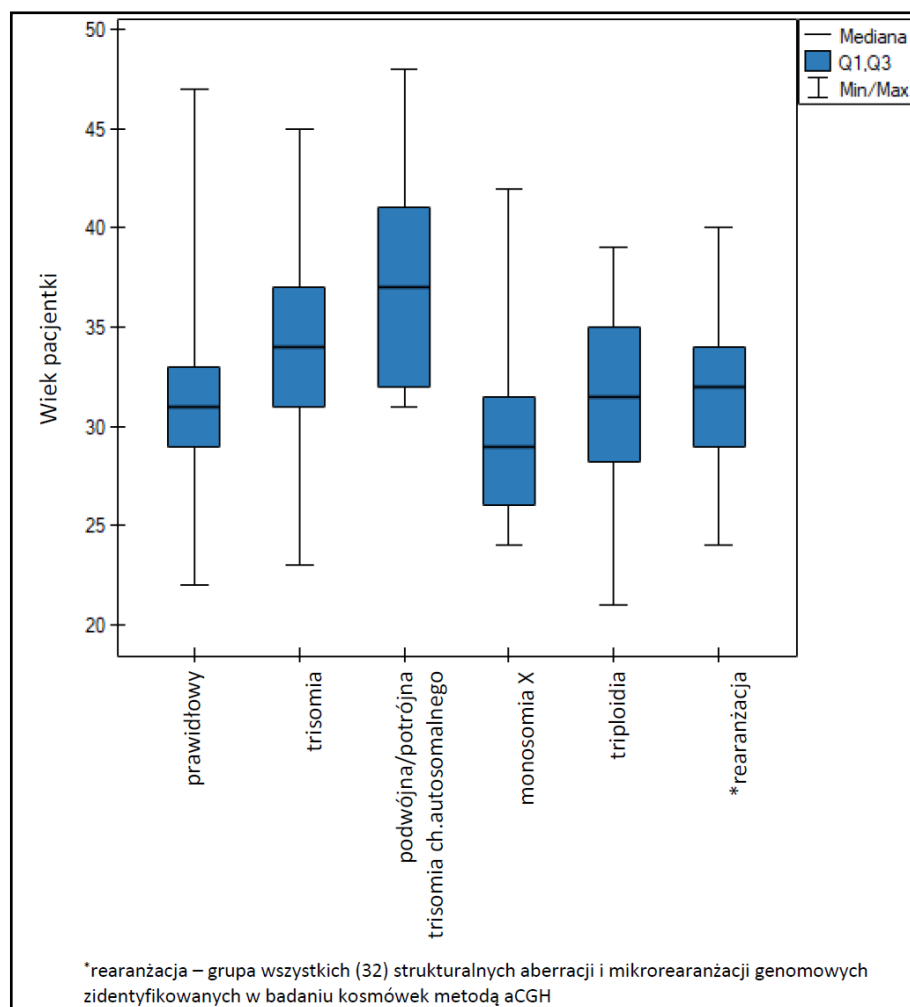
7.	1q21.1-q21.3	6,083 Mb	del	Zespół mikrodelecji 1q21.1 (ORPHA 250989)	Rzadki zespół wad wrodzonych opisany u kilkudziesięciu pacjentów z wadami narządu wzroku, niewielkimi cechami dysmorfii, autyzmem i innymi zaburzeniami rozwojowymi.
8.	8p23.3-p21.3	22.795 Mb	del	Zespół odwróconej delecji/duplikacji 8p (ORPHA 96092)	U pacjentów występuje znaczne opóźnienie rozwoju mowy, często zaburzenia autystyczne, hipotonię w okresie noworodkowym, wady wrodzone.
	8p21.3-p12	11.256 Mb	dup		
9.	4p16.3-p15.1	34.514 Mb	del	Zespół Wolfa-Hirschhorna (ORPHA 280)	Zespół wad wrodzonych charakteryzujący się występowaniem u żywo urodzonych dzieci: hipotrofii, opóźnienia rozwoju psychoruchowego, niepełnosprawności intelektualnej, cech dysmorfii, wad wrodzonych.
10.	1p36.33-p36.13	16.434 Mb	dup	Trisomia dystalna 1p36 (ORPHA 96069)	Zespół charakteryzujący się występowaniem u pacjentów nieznacznego stopnia niepełnosprawności intelektualnej, słabo wyrażonych cech dysmorfii oraz kraniostenozy.
	19p13.3	933 kb	del	<i>NDUFS7</i>	Mutacje w genie <i>NDUFS7</i> są opisywane u pacjentów z zespołem Leigha.
11.	9p24.3-p13.1	38.6 Mb	dup	Częściowa duplikacja chromosomu 9	Strukturalna aberracja chromosomowa opisywana głównie u płodów z wadami OUN, wadami nerek, rozszczepem wargi i podniebienia, zaburzeniami wzrastania.
	9q21.11-q33.1	50.7 Mb	dup		
	12q23.2-q24.33	31.25 Mb	dup	Częściowa duplikacja chromosomu 12	Strukturalna aberracja chromosomowa opisywana u pojedynczych pacjentów z zespołem Marcusa Gunna i wadami wrodzonymi.

*del – delecja, dup - duplikacji

4.1.3 Dane dotyczące partnerów – analiza wyników badań kosmówki metodą aCGH

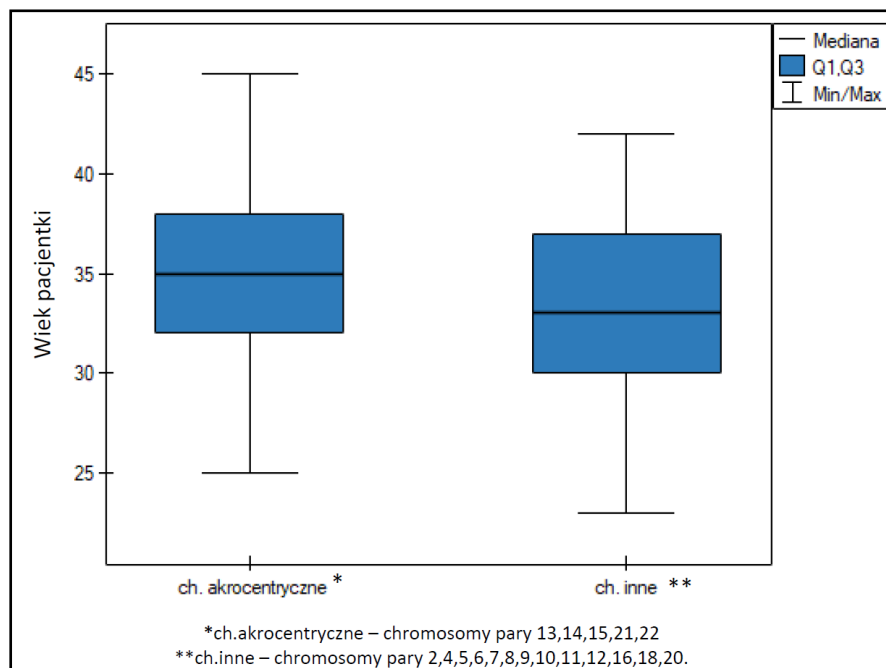
4.1.3.1 Aberracje chromosomowe i rearanżacje genomowe u poronionych samoistnie zarodków i płodów a wiek partnerów doświadczających poronienia

Średnia wieku kobiet, u których kosmówki po poronieniu badano metodą aCGH wynosiła 32,2 lata (mediana 32). Najstarszą grupę pacjentek (średnia 37,8 lata, mediana 37 lat) stanowiły kobiety, u których w kosmówce po poronieniu stwierdzano podwójną lub potrójną trisomię. Nie stanowiło to istotnej statystycznie różnicy w stosunku do wieku kobiet, u których stwierdzono w kosmówce trisomię pojedynczego chromosomu ($p=0,060901$). W powyższej grupie pacjentek średnia wieku wynosiła 34 lata (mediana 34 lata) i była istotnie statystycznie wyższa w stosunku do średniego wieku kobiet, u których w kosmówce stwierdzano inne rodzaje aberracji chromosomowych takie jak: monosomia chromosomu X ($p=0,000001$), rearanżacja genomowa ($p = 0,008725$), triploidia ($p=0,00768$). Średnia wieku pacjentek, u których w kosmówce badanej metodą aCGH nie stwierdzano nieprawidłowości wynosiła 31,4 lata (mediana 31) różnica ta była istotnie statystycznie niższa w stosunku do średniej wieku pacjentek, u których w kosmówce po poronieniu stwierdzono trisomię zarówno dwóch/trzech chromosomów autosomalnych ($p=0,001368$) jak i pojedynczego chromosomu autosomalnego ($p<0,000001$). Najmłodszą grupę pacjentek stanowiły kobiety, u których w badaniu materiału po poronieniu stwierdzono monosomię chromosomu X (średnia wieku 29,9 lat, mediana 29). Różnica ta była istotnie statystycznie niższa w stosunku do grupy pacjentek, u których w kosmówce stwierdzono obecność podwójnych i potrójnych trisomii ($p=0,000204$) oraz trisomii pojedynczego chromosomu autosomalnego ($p=0,000001$). W przypadku, gdy w kosmówce po poronieniu stwierdzono rearanżację chromosomową, średni wiek kobiet wynosił 31,8 lat (mediana 32) i był on istotnie statystycznie niższy tylko w stosunku do średniego wieku pacjentek, u których w kosmówce stwierdzono obecność trisomii zarówno podwójnych/potrójnych ($p=0,004531$) jak i pojedynczych chromosomów ($p=0,008725$). Z uwagi na zbyt małą liczebność grup analizy statystycznej nie wykorzystano do badania średniego wieku kobiet, u których w kosmówce po poronieniu stwierdzano kariotyp 48,XXY,+4, 48,XXY,+16 oraz 45,X/47,XX,+21. Medianę wieku kobiet, w zależności od wyniku badania kosmówki zebrano na rycinie 22.



Rycina 22. Mediana wieku pacjentek w zależności od rodzaju aberracji chromosomowej stwierdzonej w badaniu kosmówki po poronieniu – analiza wyników badań kosmówki metodą aCGH. Najstarszą grupę pacjentek stanowiły kobiety, u których w kosmówce po poronieniu stwierdzono obecność podwójnej lub potrójnej trisomii chromosomu autosomalnego, najmłodszą natomiast grupę stanowiły te pacjentki, u których w badaniu kosmówki po poronieniu stwierdzono obecność monosomii chromosomu X.

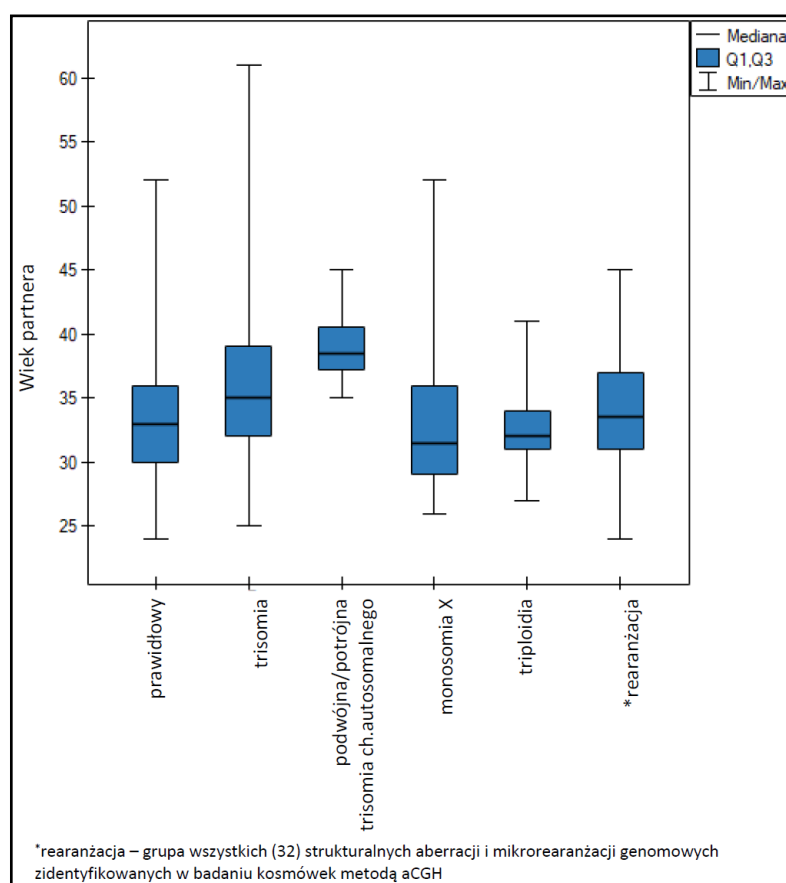
Grupę starszych kobiet (średnia 34,9 lata, mediana 35) stanowiły te, u których w kosmówce stwierdzono trisomie chromosomów akrocentrycznych (13, 14, 15, 21 i 22) w stosunku do kobiet, gdzie w kosmówce po poronieniu, w metodzie aCGH, stwierdzano trisomie pozostałych, nieakrocentrycznych chromosomów (średnia 33,2 lata, mediana 33). Różnica ta była statystycznie istotna ($p=0,03067$). Na rycinie 23 przedstawiono mediany wieku kobiet w chwili poronienia w zależności od stwierdzonej w kosmówce trisomii.



Rycina 23. Mediana wieku pacjentek w zależności od rodzaju trisomii stwierdzonej w badaniu kosmówki po poronieniu – analiza wyników badań kosmówki metodą aCGH. Grupę starszych pacjentek stanowiły kobiety, u których w kosmówce po poronieniu stwierdzono trisomię chromosomu akrocentrycznego w stosunku do kobiet, u których w kosmówce po poronieniu stwierdzono trisomię chromosomu nieakrocentrycznego.

W grupie kosmówek badanych metodą aCGH określono również średni wiek partnerów pacjentek, u których analizowano wyniki badań kosmówek po poronieniu (średnia 34,2 lata, mediana 33). W przypadku 15 mężczyzn nie uzyskano informacji na temat wieku. Analogicznie, jak w przypadku kobiet, najstarszą grupę partnerów stanowili ci mężczyźni, gdzie w kosmówce po poronieniu u ich partnerek stwierdzono podwójną lub potrójną trisomię, tu średnia wieku mężczyzn wynosiła 39,3 lata (mediana 38,5), co stanowiło statystycznie istotną różnicę w stosunku do wieku mężczyzn, gdzie w kosmówce po poronieniu u partnerek stwierdzono monosomię chromosomu X ($p=0,029625$), triploidię ($p=0,026885$) oraz w stosunku do wieku mężczyzn, gdzie w kosmówce po poronieniu u partnerki nie stwierdzono nieprawidłowości ($p=0,030097$). Gdy w kosmówce po poronieniu pacjentki stwierdzano trisomię pojedynczego chromosomu, średni wiek partnerów tych pacjentek określono na 35,6 lat (mediana 33,5). Wiek mężczyzn w tej grupie był istotnie statystycznie wyższy w stosunku do grupy mężczyzn, gdzie u partnerek w kosmówce po poronieniu stwierdzano monosomię chromosomu X ($p=0,015057$), triploidię ($p=0,023673$) oraz w stosunku do grupy partnerów, gdzie u kobiety w kosmówce po poronieniu stwierdzano wynik prawidłowy ($p=0,000342$). Najmłodszą grupę mężczyzn (średnia 32,9 lat, mediana 32) stanowili partnerzy pacjentek, u których w kosmówce po poronieniu zidentyfikowano triploidię, Różnica ta była istotnie statystycznie niższa w stosunku do średniego wieku partnerów pacjentek, gdzie w kosmówce po poronieniu stwierdzono podwójną i/lub potrójną trisomię ($p=0,026885$) oraz trisomię

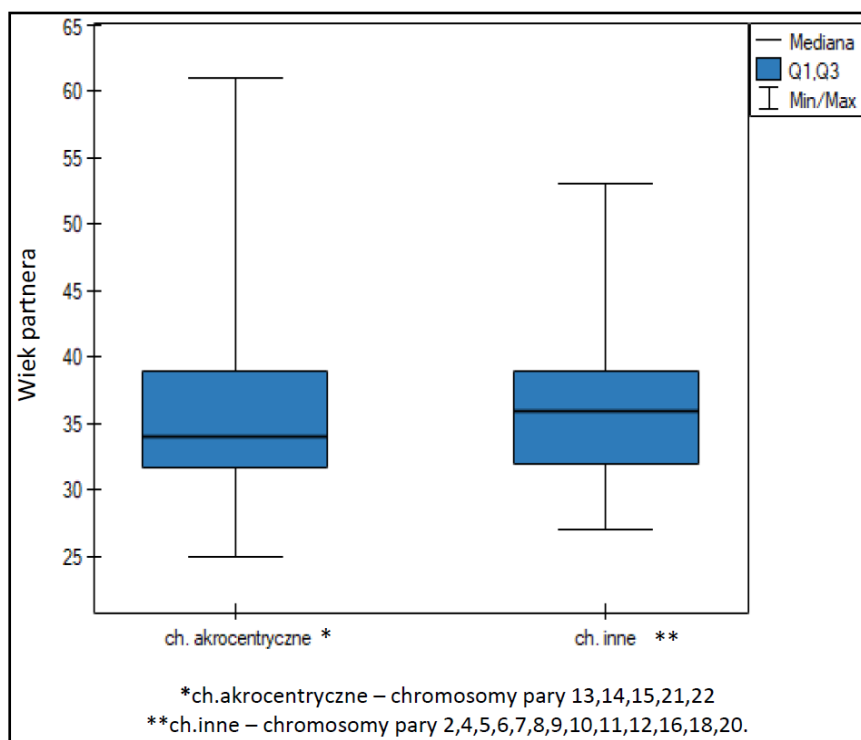
pojedynczego chromosomu ($p=0,023673$). Średni wiek mężczyzn w grupie, gdzie u pacjentek w kosmówkach po poronieniu stwierdzono rearanżacje chromosomowe wynosił 33,8 lat (mediana 33,5), i nie stanowił istotnej statystycznie różnicy w stosunku do średniego wieku partnerów pacjentek u których w kosmówkach stwierdzano wyniki prawidłowe jak i do średniego wieku partnerów pacjentek, gdzie w kosmówce po poronieniu stwierdzano inne nieprawidłowości chromosomowe. W przypadku stwierdzenia w kosmówce po poronieniu monosomii chromosomu X średni wiek partnerów pacjentek wynosił 33,1 lat (mediana 31,5) i był istotnie statystycznie niższy w stosunku tylko do średniego wieku mężczyzn, gdzie u ich partnerek w kosmówce po poronieniu stwierdzano podwójną lub potrójną trisomię ($p=0,029625$) oraz trisomię pojedynczego chromosomu ($p=0,015057$). Analogicznie do badania średniego wieku kobiet, z analizy statystycznej wyłączono mężczyzn, gdzie w kosmówce po poronieniu u ich partnerek stwierdzono kariotyp 48,XXY,+4, 48,XXY,+16 oraz 45,X/47,XX,+21 z uwagi na zbyt małą liczebność grup. Medianę wieku mężczyzn w zależności od wyniku badania kosmówki po poronieniu u ich partnerki przedstawiono na rycinie 24.



Rycina 24. Mediana wieku partnerów pacjentek w zależności od rodzaju aberracji chromosomowej stwierdzonej w badaniu kosmówki po poronieniu - analiza wyników badań kosmówki metodą aCGH. Na wykresie przedstawiono mediany wieku partnerów, gdzie największą medianę stwierdzono w grupie partnerów, gdzie w kosmówce pacjentki stwierdzono podwójną lub potrójną trisomię natomiast najniższa mediana wieku była w grupie mężczyzn-partnerów pacjentek, u których w kosmówce po poronieniu stwierdzono monosomię chromosomu X.

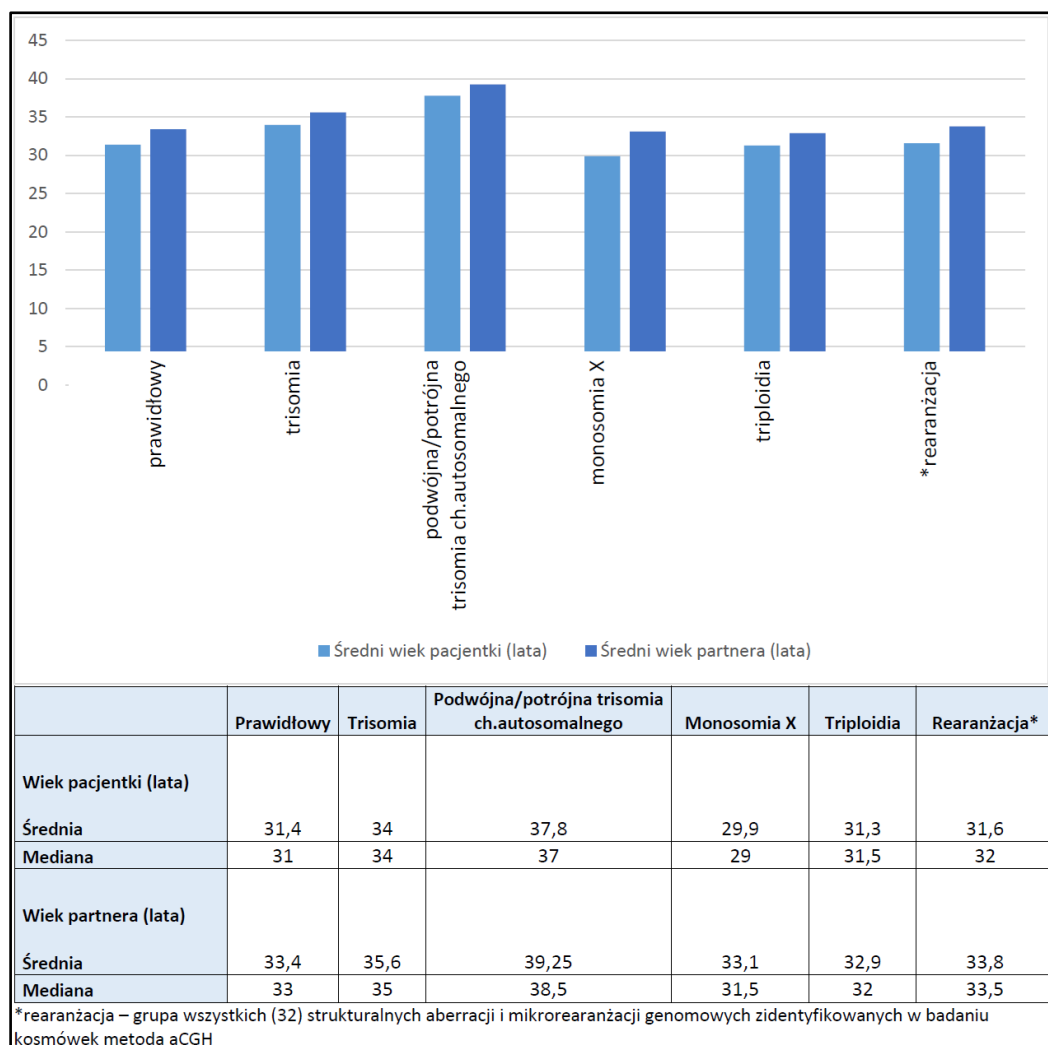
WYNIKI

W odniesieniu do wieku mężczyzn, analogicznie jak wśród pacjentek, wyodrębniono grupę, gdzie u partnerek w kosmówce po poronieniu stwierdzano trisomię chromosomu akrocentrycznego (13,14,15,21 i 21) i porównano z grupą mężczyzn, gdzie u partnerki w kosmówce po poronieniu stwierdzono trisomię innych, nieakrocentrycznych chromosomów. Uzyskany wynik analizy był odmienny w stosunku do analizy wykonanej u kobiet. Partnerzy pacjentek, u których w kosmówce stwierdzano trisomię chromosomów akrocentrycznych, stanowili grupę młodszych mężczyzn (średnia 35,2 lata, mediana 34) w stosunku do tych mężczyzn, gdzie w kosmówce po poronieniu u ich partnerek stwierdzono trisomię pozostałych chromosomów (średnia 36, mediana 36). Na rycinie 25 przedstawiono mediany wieku mężczyzn w zależności od rodzaju trisomii stwierdzonej w kosmówce po poronieniu u partnerki.



Rycina 25. Mediana wieku partnerów pacjentek w zależności od rodzaju trisomii stwierdzonej w badaniu kosmówki po poronieniu – analiza wyników badań kosmówki metodą aCGH. Starszą grupę mężczyzn stanowili partnerzy pacjentek, u których w badaniu kosmówki po poronieniu stwierdzano trisomie chromosomu nieakrocentrycznych w porównaniu do grupy partnerów pacjentek, u których w badaniu kosmówki stwierdzono trisomię chromosomu akrocentrycznego.

Porównując średni wiek kobiet i mężczyzn w poszczególnych grupach wyników badań kosmówek po poronieniu, największą różnicę stwierdzono w odniesieniu do monosomii chromosomu X – średnia wieku kobiet w tej grupie była o ponad 3 lata niższa w stosunku do średniego wieku ich partnerów. Porównanie średniego wieku pacjentek i ich partnerów w zależności od rodzaju aberracji chromosomowej stwierdzonej w kosmówce po poronieniu pacjentki przedstawiono na rycinie 26.



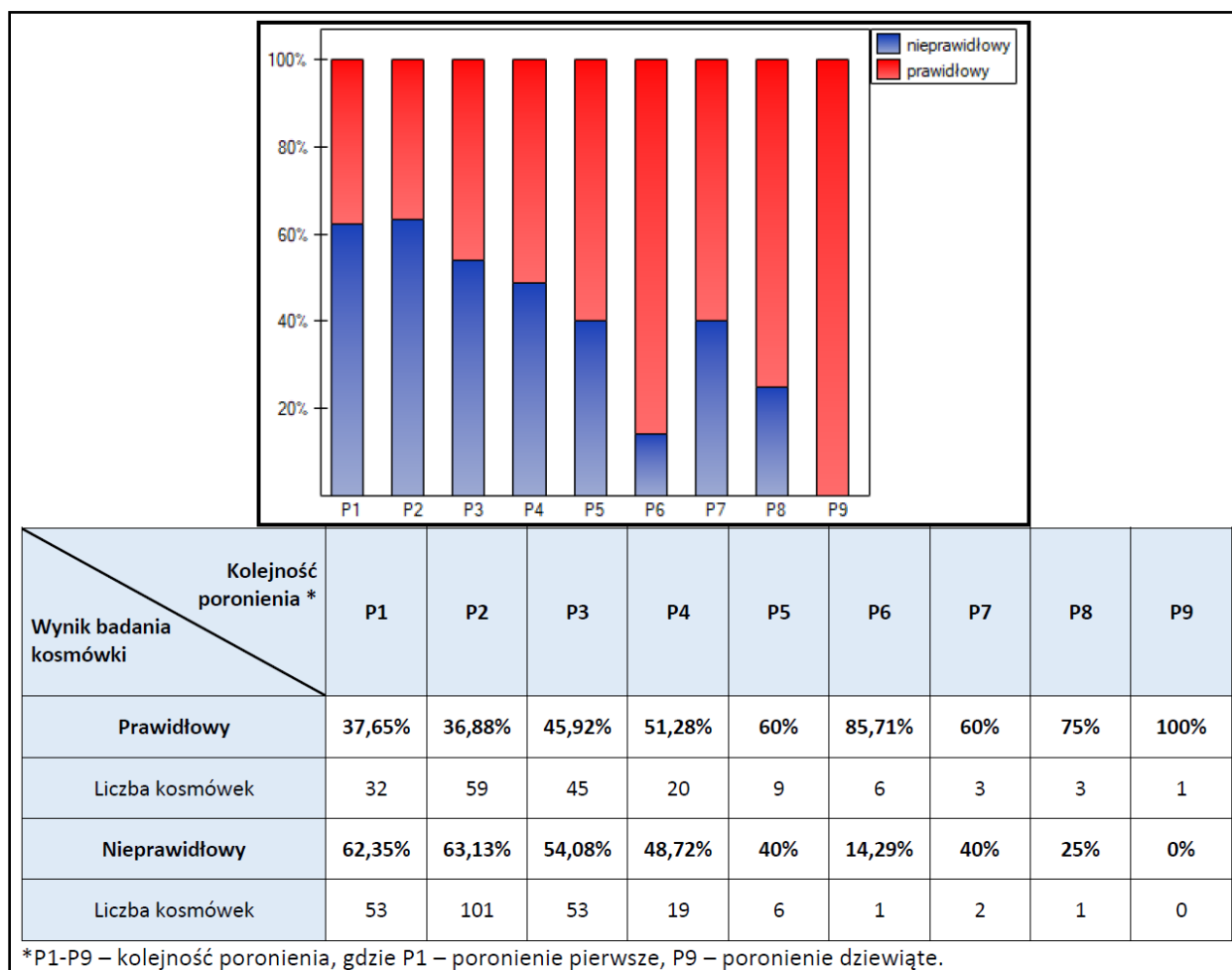
Rycina 26. Mediana oraz średnia wieku pacjentek i ich partnerów w zależności od wyniku badania kosmówki po poronieniu u pacjentki – analiza wyników badań kosmówki metodą aCGH. Najstarszą grupę zarówno wśród mężczyzn jak i wśród kobiet stanowili ci partnerzy, u których w badaniu kosmówki po poronieniu pacjentki stwierdzono podwójną lub potrójną trisomią. Grupę najmłodszych kobiet stanowiły pacjentki, u których w badaniu materiału po poronieniu stwierdzono monosomię chromosomu X. Wśród mężczyzn najmłodszą średnią wieku stwierdzono w grupie partnerów pacjentek, u których w kosmówce po poronieniu zidentyfikowano triploidię.

4.1.3.2. Aberracje chromosomowe i rearanżacje genomowe u poronionych samoistnie zarodków i płodów a liczba poprzednich poronień pacjentki

W trzech przypadkach nie uzyskano informacji na temat wywiadu położniczego. W grupie analizowanych kosmówek 85 (85/414, 20,5%) pochodziło z pierwszego poronienia pacjentki (P1). Najwięcej wyników badań kosmówek (160/414, 38,6%) metodą aCGH pochodziło z poronienia drugiego (P2), następnie z poronienia trzeciego (P3) (98/414, 23,7%) i z poronienia czwartego (P4) (39/414, 9,4%). Niespełna 4% badanych kosmówek pochodziło z poronienia piątego pacjentki (P5) (15/414, 3,6%). W badanej grupie kosmówek stwierdzono również te, które pochodziły z poronienia szóstego (P6) (7/414, 1,7%), poronienia siódmego (P7) (5/414, 1,2%) oraz poronienia

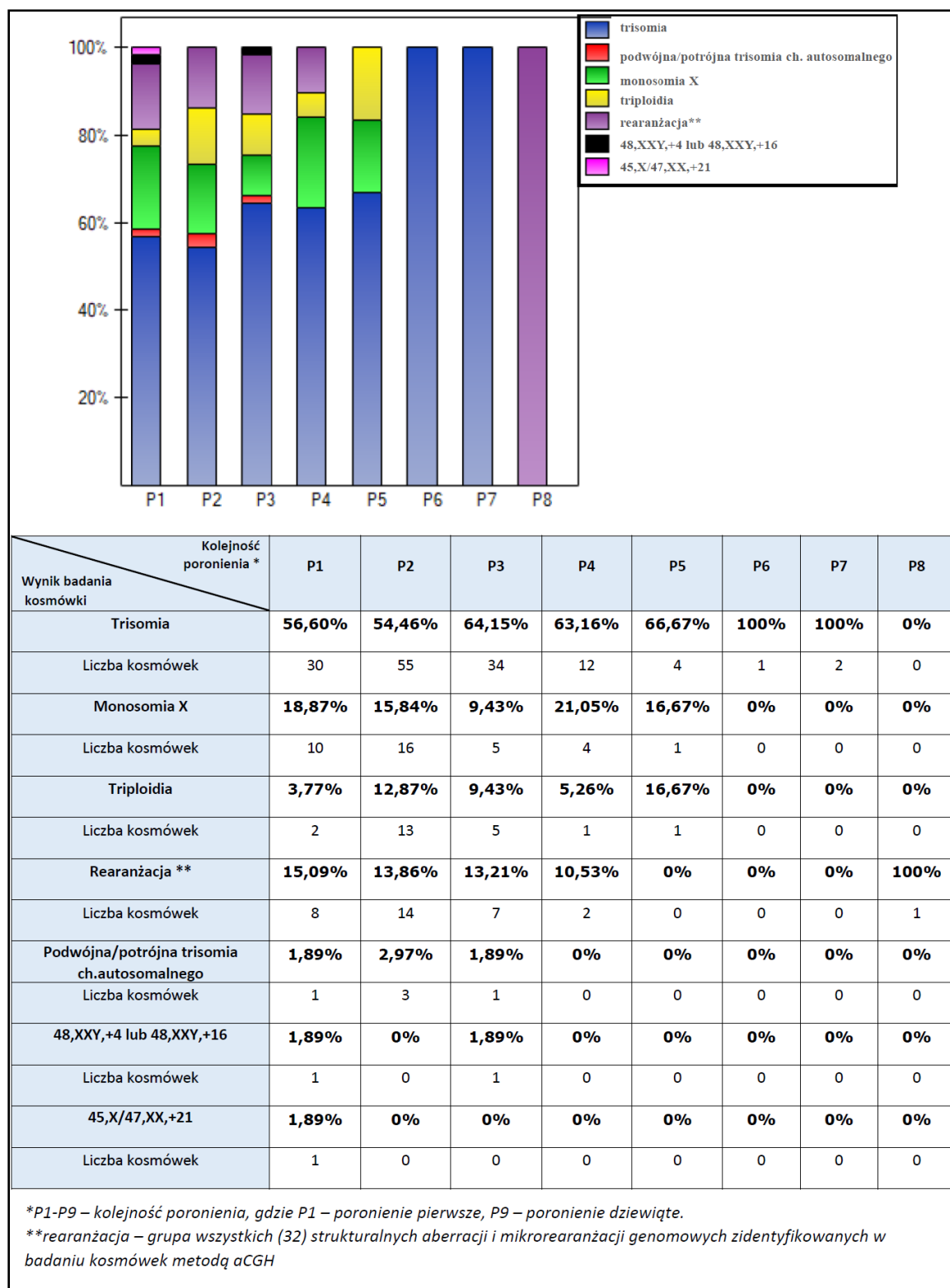
WYNIKI

ósmego (P8) (4/414, 1%). U jednej pacjentki badana kosmówka pochodziła z poronienia dziewiątego (P9) (1/414, 0,2%). Największy odsetek wyników nieprawidłowych w stosunku do prawidłowych stwierdzono w materiałach pochodzących z poronienia drugiego, gdzie 63,1% wszystkich wyników badań kosmówki stanowiły wyniki nieprawidłowe, podobnie jak w materiałach pochodzących z poronienia pierwszego gdzie ten odsetek wyników nieprawidłowych wynosił 62,3%. W kosmówkach pochodzących z poronienia czwartego i kolejnych większy odsetek stanowiły prawidłowe wyniki badań kosmówki w stosunku do wyników nieprawidłowych. Analizując odsetek wyników nieprawidłowych w zależności od kolejności poronienia, z którego pochodził badany materiał zaobserwowano istotny statystycznie trend ($p=0,000265$) – wraz z kolejnością poronienia maleje wśród kosmówek po poronieniu odsetek wyników nieprawidłowych. Odsetek wyników kosmówek prawidłowych i nieprawidłowych w zależności od kolejności poronienia, z którego pochodził badany materiał przedstawiono na rycinie 27.



Rycina 27. Odsetek prawidłowych i nieprawidłowych wyników badań kosmówki w zależności od kolejności poronienia, z którego pochodził badany materiał - analiza wyników badań kosmówki metodą aCGH. Analiza statystyczna pozwoliła na zaobserwowanie statystycznie istotnego trendu gdzie od poronienia drugiego (P2) do poronienia szóstego (P6) maleje odsetek w kosmówkach wyników nieprawidłowych w stosunku do kosmówek, gdzie nie stwierdzono nieprawidłowości w badaniu aCGH.

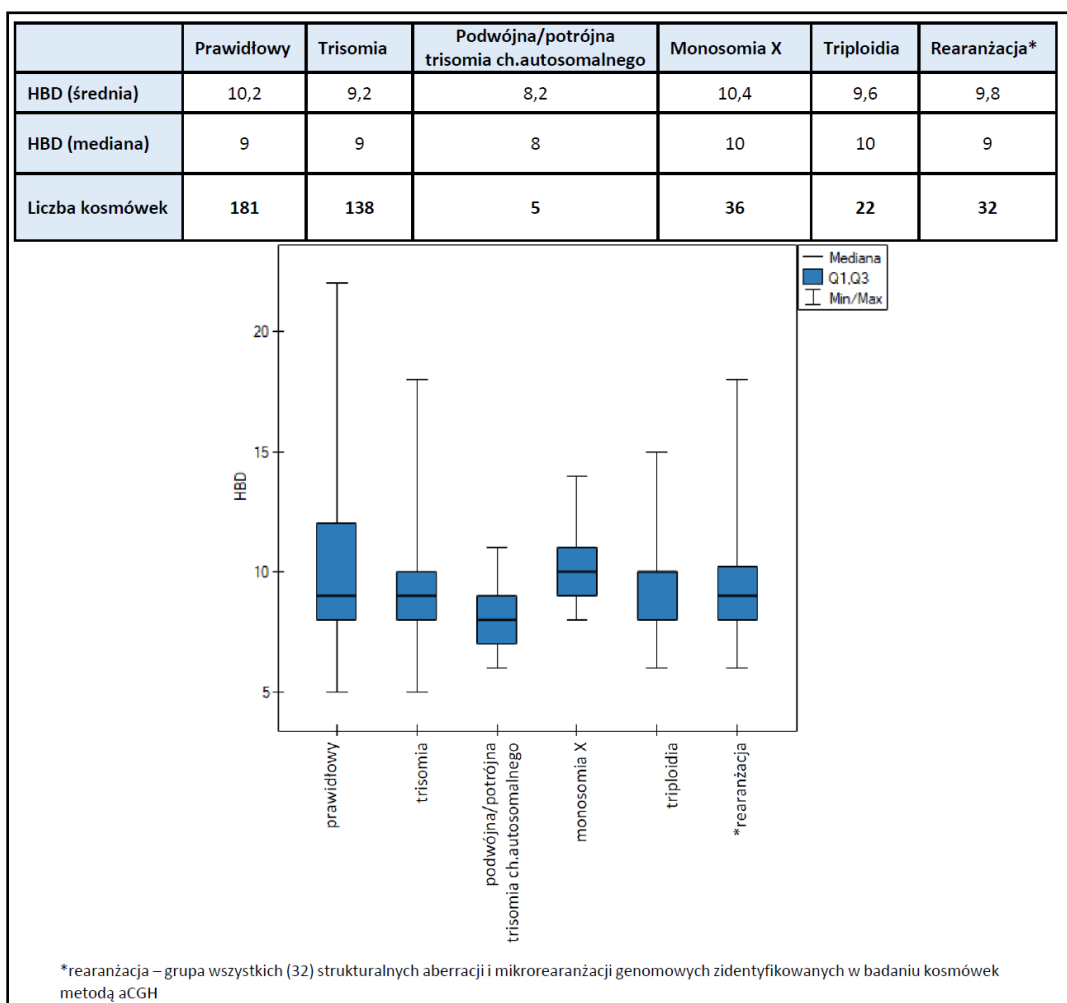
Najczęściej identyfikowaną aberracją chromosomową w kosmówkach po poronieniu była trisomia a następnie monosomia chromosomu X, niezależnie od kolejności poronienia, z którego pochodził badany materiał. Podwójne i potrójne trisomie stwierdzano najliczniej w materiałach pochodzących z drugiego poronienia, natomiast tego rodzaju liczbowej aberracji chromosomowej nie stwierdzano w materiałach pochodzących z poronień pacjentki powyżej trzeciego. Rearanżacje chromosomowe stwierdzano w kosmówkach z poronień od pierwszego do czwartego oraz zidentyfikowano ją w pojedynczej kosmówce pochodzącej z poronienia ósmego pacjentki. Triploidia stwierdzana była w największym odsetku w kosmówkach pochodzących z poronienia piątego, występując w tej grupie kosmówek w takim samym odsetku co monosomia chromosomu X. Od szóstego poronienia w kosmówkach nie identyfikowano innych zmian chromosomowych poza trisomiami chromosomu autosomalnego i rearanżacjami strukturalnymi. Odsetek poszczególnych zmian chromosomowych zidentyfikowanych w kosmówkach w zależności od kolejności poronienia, z którego pochodził badany materiał przedstawiono na rycinie 28.



Rycina 28. Rodzaje aberracje chromosomowych identyfikowanych w kosmówkach w zależności od kolejności poronienia, z którego pochodził badany materiał – analiza wyników badań kosmówki metodą aCGH. Trisomie chromosomów autosomalnych stanowiły największy odsetek wyników nieprawidłowych stwierdzanych w kosmówkach po poronieniu badanych metodą aCGH niezależnie od kolejności poronienia, z którego pochodził badany materiał. Udział procentowy kosmówek z trisomią chromosomu autosomalnego wśród wyników nieprawidłowych zwiększał się wraz ze wzrostem kolejności poronienia, z którego pochodził badany materiał. Trisomie chromosomów autosomalnych oraz rearanżacje strukturalne były jedynymi zmianami chromosomowymi identyfikowanymi w kosmówkach pochodzących z poronienia szóstego, siódmego i ósmego. Należy jednak zaznaczyć, że grupy te stanowiły pojedyncze kosmówki.

4.1.3.3 Aberracje chromosomowe i rearanżacje genomowe u poronionych samoistnie zarodków i płodów a tydzień utraty ciąży, z której pochodził badany materiał

Dla poszczególnych wyników badań kosmówki przeprowadzonych metodą aCGH określono średni tydzień utraty ciąży, z której pochodził badany materiał. Na podstawie przeprowadzonej analizy stwierdzono, że najdłuższy średni czas trwania ciąży uzyskano dla kosmówek, w których stwierdzono monosomię chromosomu X (10,4 Hbd, mediana 10) i był on tylko nieznacznie wyższy w stosunku do średniego wieku ciążowego określonego dla kosmówek, w których nie stwierdzono nieprawidłowości w badaniu aCGH (10,2 Hbd, mediana 9). Ciężce utracone z powodu trisomii u zarodka/płodu były ronione średnio na etapie 9,2 Hbd (mediana 10), co stanowiło istotną statystycznie różnicę w porównaniu do średniej długości trwania ciąży w przypadku, gdy w kosmówce stwierdzono monosomię chromosomu X ($p=0,01808$). Należy jednak uwzględnić, że w powyższej analizie wzięto pod uwagę grupę wszystkich trisomii identyfikowanych w kosmówkach w metodzie aCGH, również te, które nie są opisywane wśród żywo urodzonych noworodków. Najkrótszy średni okres trwania ciąży stwierdzono w przypadku kosmówek ze stwierdzoną podwójną i potrójną trisomią (8,2 Hbd, mediana 8). Średni tydzień utraty ciąży wraz z uwzględnieniem mediany, w zależności od wyniku badania kosmówki przedstawiono w na rycinie 29. Z uwagi na zbyt małą liczebność grupy z analizy wyłączono wyniki badań kosmówek z kariotypem 48,XXY,+4, 48,XXY,+16 oraz 45,X/47,XX,+21. W przypadku powyższych kosmówek tydzień utraty ciąży, z której pochodził badany materiał wynosił odpowiednio 8 Hbd, 7 Hbd i 11 Hbd.



Rycina 29. Mediana oraz średnia tygodnia utraty ciąży, z której pochodził badany materiał w zależności od wyniku badania kosmówki po poronieniu – analiza wyników badań kosmówki metodą aCGH. Najdłuższy średni czas trwania ciąży stwierdzono w przypadku kosmówek po poronieniu, w których stwierdzono obecność monosomii chromosomu X i był on tylko nieznacznie dłuższy niż średni czas trwania ciąży, z której pochodził badany materiał w przypadku kosmówek po poronieniu, w których nie stwierdzono nieprawidłowości w badaniu aCGH. Najkrótszy średni czas trwania ciąży stwierdzono w kosmówkach, w których występowała podwójna lub potrójna trisomia chromosomu autosomalnego.

Analizowane wyniki badań kosmówek podzielono na trzy grupy w zależności od tygodnia utraty ciąży, z której pochodził badany materiał. Pierwszą grupę stanowiły kosmówki pochodzące z ciąż utraconych na etapie ciąży biochemicznej tj. do 6 Hbd włącznie. Do grupy drugiej włączono kosmówki pochodzące z ciąż utraconych pomiędzy 7-12 Hbd. Materiały po poronieniu pochodzące z ciąż utraconych powyżej 12 Hbd tworzyły grupę trzecią. Najliczniejszą grupę wśród analizowanych wyników, stanowiły kosmówki pochodzące z ciąż utraconych pomiędzy 7-12 Hbd czyli zaliczone do grupy II (327 wyników), a następnie te kosmówki, które zaliczone zostały do grupy trzeciej (53 wyniki). Do grupy pierwszej włączono 37 wyników badań kosmówek po poronieniu. Wśród materiałów po poronieniu pochodzących z ciąż poronionych do 6 Hbd oraz po 12 Hbd większy procent stanowiły prawidłowe wyniki badań kosmówek odpowiednio 51,4%

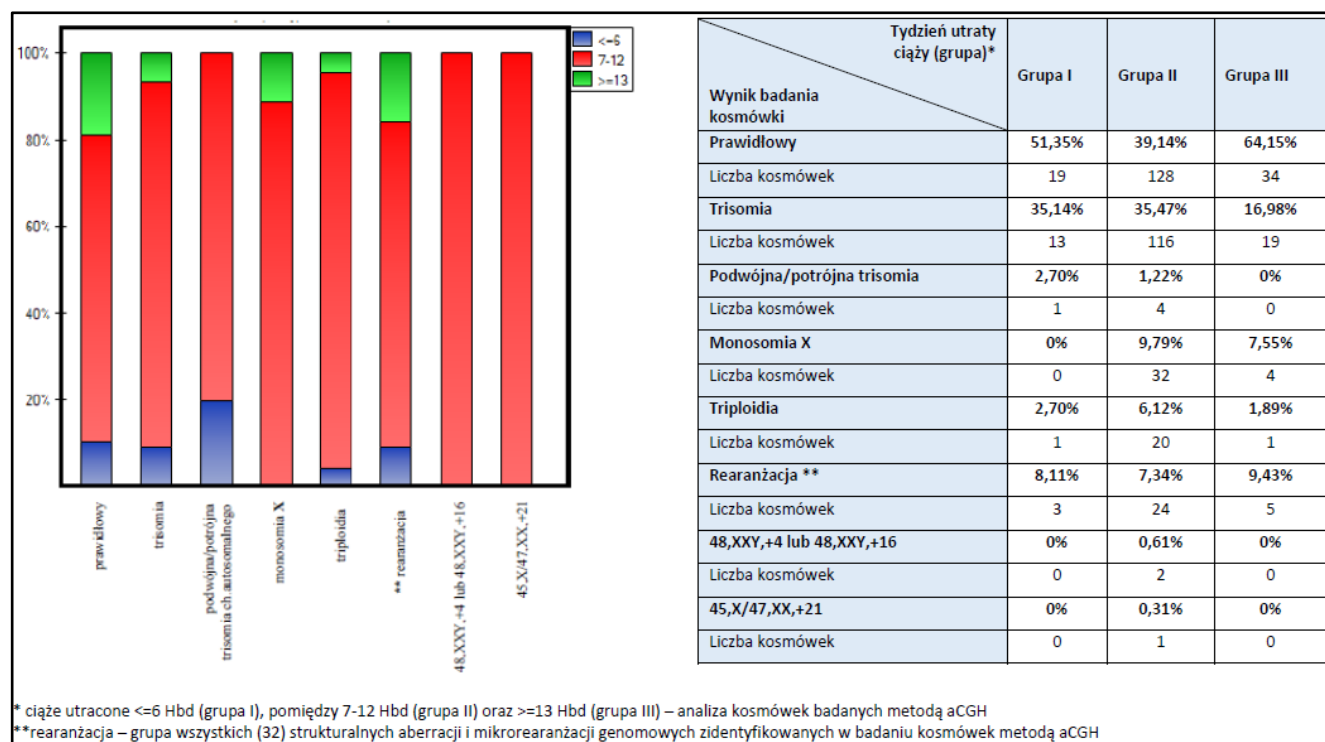
i 64,2%. Wśród kosmówek, które pochodziły z ciąży utraconych pomiędzy 7-12 Hbd tylko 39,1% z nich miało prawidłowy kariotyp, co stanowiło istotną statystycznie różnicę w stosunku do wyników badań kosmówek pochodzących z ciąży utraconych powyżej ≥ 13 tygodnia ciąży ($p=0,000638$). Procentowy udział prawidłowych i nieprawidłowych wyników badań kosmówek w poszczególnych grupach w zależności od tygodnia utraty ciąży, z której pochodził badany materiał zebrano w tabeli 13.

Tabela 13. Prawidłowe i nieprawidłowe wyniki badań kosmówki w zależności od tygodnia utraty ciąży, z której pochodził badany materiał z podziałem na trzy grupy – analiza wyników badań kosmówki metodą aCGH. W grupie I i III większy odsetek stanowiły prawidłowe wyniki badań kosmówek po poronieniu. W badanych kosmówkach zaliczonych do grupy II stwierdzono znacząco większy odsetek nieprawidłowych wyników badań w stosunku do kosmówek, w których wykluczono obecność aberracji chromosomowej.

Wynik badania kosmówki \ Tydzień utraty ciąży (grupa)*	Grupa I	Grupa II	Grupa III
Prawidłowy	51,35%	39,14%	64,15%
Liczba kosmówek	19	128	34
Nieprawidłowy	48,65%	60,86%	35,85%
Liczba kosmówek	18	199	19

* ciążę utracone ≤ 6 Hbd (grupa I), pomiędzy 7-12 Hbd (grupa II) oraz ≥ 13 Hbd (grupa III).

Analizując rodzaje wyników badań kosmówek po poronieniu zauważono, iż w grupie I nie stwierdzono kosmówek z monosomią chromosomu X. W powyższej grupie jak również w grupie III nie stwierdzano także kosmówek z kariotypami 48,XXY,+4, 48,XXY,+16, 45,X/47,XX,+21. Kosmówki ze stwierdzoną triploidią stwierdzono we wszystkich grupach, natomiast ich udział procentowy był największy wśród kosmówek zaliczonych do grupy II. Rearanżacje chromosomowe również były stwierdzane w kosmówkach ze wszystkich trzech grup, z czego ich udział procentowy był największy w kosmówkach zaliczonych do grupy III. Podwójnych i potrójnych trisomii nie stwierdzano w kosmówkach pochodzących z ciąży utraconych ≥ 13 Hbd (grupa III). Trisomie chromosomów autosomalnych stanowiły podobny odsetek wyników w kosmówkach zaliczonych do grupy I oraz grupy II. Zestawienie wyników badań kosmówek w poszczególnych grupach przedstawiono na rycinie 30.

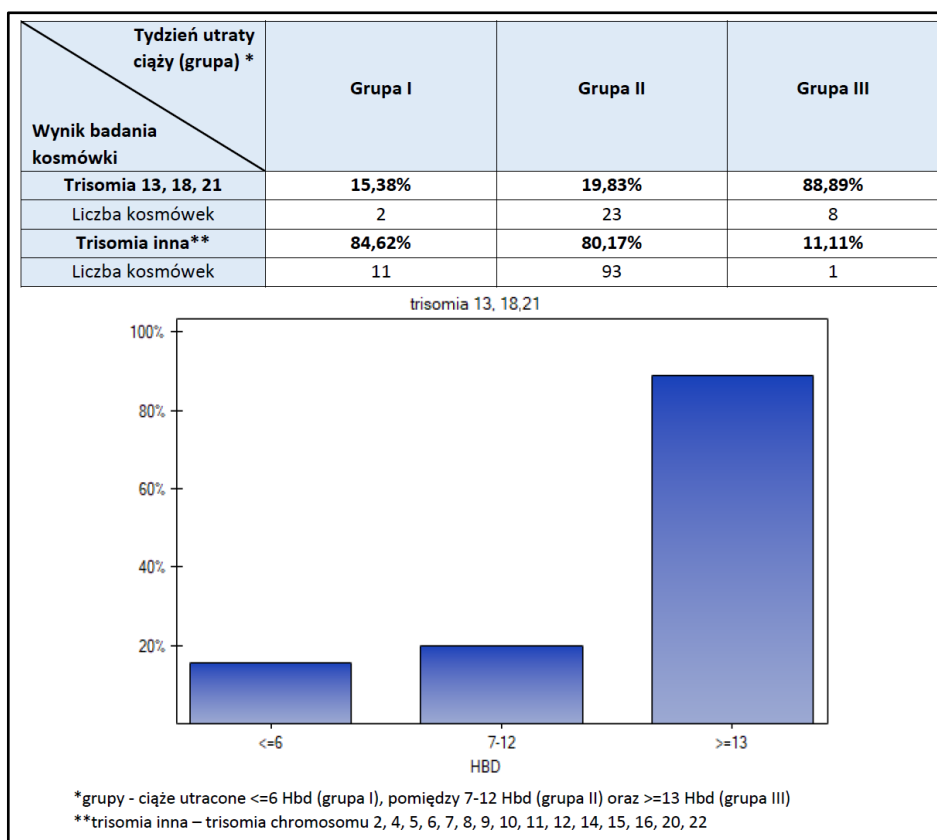


* ciążę utracone <=6 Hbd (grupa I), pomiędzy 7-12 Hbd (grupa II) oraz >=13 Hbd (grupa III) – analiza kosmówek badanych metodą aCGH

**rearanżacja – grupa wszystkich (32) strukturalnych aberracji i mikrorearanżacji genomowych zidentyfikowanych w badaniu kosmówek metodą aCGH

Rycina 30. Udział procentowy poszczególnych wyników badań kosmówki w zależności od tygodnia utraty ciąży, z której pochodził badany materiał z podziałem na trzy grupy – analiza wyników badań kosmówki metodą aCGH. W grupie I nie stwierdzono kosmówek z monosomią chromosomu X, oraz kosmówek, gdzie występował karyotyp 48,XXY,+4, 48,XXY,+16 i 45,X/47,XX,+21. Powyższych karyotypów nie stwierdzano również wśród kosmówek zaliczonych do grupy III. W kosmówkach pochodzących z ciąży utraconych >=13 Hbd nie stwierdzano także karyotypów z obecnością podwójnych lub potrójnych trisomii.

W odniesieniu do wyników badań gdzie w kosmówce stwierdzano trisomię chromosomu autosomalnego stwierdzono statystycznie istotny trend (p=0,00049), w którym zaobserwowano, iż im późniejszy tydzień utraty ciąży, tym częściej w kosmówce występowała trisomia 13, 18 i 21 chromosomu w stosunku do innych trisomii chromosomów autosomalnych identyfikowanych w badaniu kosmówki metodą aCGH. Trisomie zaliczone w powyższej analizie do trisomii innych tj. trisomia 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 20, 22 częściej były identyfikowane w materiale zaliczonym do grupy I niż do grupy III. Kosmówki, gdzie stwierdzono trisomię 13, 18 i 21 chromosomu, częściej natomiast były identyfikowane w grupie III niż w grupie I. Wynik analizy trendu przedstawiono na rycinie 31.



Rycina 31. Udział procentowy poszczególnych trisomii identyfikowanych w kosmówkach po poronieniu w zależności od tygodnia utraty ciąży, z której pochodził badany materiał - analiza wyników badań kosmówki metodą aCGH. Analiza pozwoliła na stwierdzenie istotnego statystycznie trendu – im późniejszy tydzień utraty ciąży tym częściej w kosmówkach po poronieniu identyfikowano trisomię chromosomu 13, 18 i 21. Kosmówki gdzie stwierdzano trisomię chromosomu 13, 18 lub 21 pochodziły częściej z ciąż poronionych ≥ 13 Hbd w stosunku do kosmówek, w których stwierdzano trisomię innych chromosomów.

4.1.3.4 Aberracje chromosomowe i rearanżacje genomowe u poronionych samoistnie zarodków i płodów a kariotypy partnerów doświadczających poronienia

Wśród par, u których materiał po poronieniu pacjentki badano metodą aCGH, u 244 uzyskano informację na temat wyników badań kariotypu u obojga partnerów. U 8 (8/244, 3,3%) spośród nich stwierdzono nosicielstwo aberracji chromosomowej, najczęściej o charakterze zrównoważonym. Najczęściej stwierdzaną u partnerów aberracją chromosomową były translokacje, które zostały zidentyfikowane u 5 z nich, obecność inwersji stwierdzono u jednej pacjentki, natomiast u dwóch partnerów na podstawie badania kariotypu stwierdzono kariotyp mozaikowy z linią komórkową prawidłową 46,XY oraz nieprawidłową 45,X u jednego i linią 47,XXY u drugiego. U wszystkich kobiet w analizowanej grupie, u których występowała translokacja zrównoważona, w badaniu kosmówki stwierdzono obecność niezrównoważonej strukturalnej aberracji chromosomowej. W przypadku, gdy kobieta była nosicielką translokacji, w kosmówce po jej poronieniu stwierdzano rearanżację strukturalną będącą wynikiem nosicielstwa przez pacjentkę zrównoważonej aberracji

WYNIKI

chromosomowej. U jednej pacjentki z nieprawidłowym kariotypem analizowano materiał z dwóch kolejnych poronień – w obu kosmówkach po poronieniu stwierdzono obecność niezrównoważonej strukturalnej aberracji chromosomowej. W żadnym z analizowanych przypadków nie stwierdzono w kosmówce po poronieniu strukturalnej rearanżacji genomowej, w sytuacji gdy partner pacjentki był nosicielem zrównoważonej aberracji chromosomowej. Nieprawidłowe wyniki badania kariotypu partnerów, wśród których kosmówki po poronieniu pacjentki badane były metodą aCGH, z uwzględnieniem wyniku badania materiału po poronieniu przedstawiono w tabeli 14.

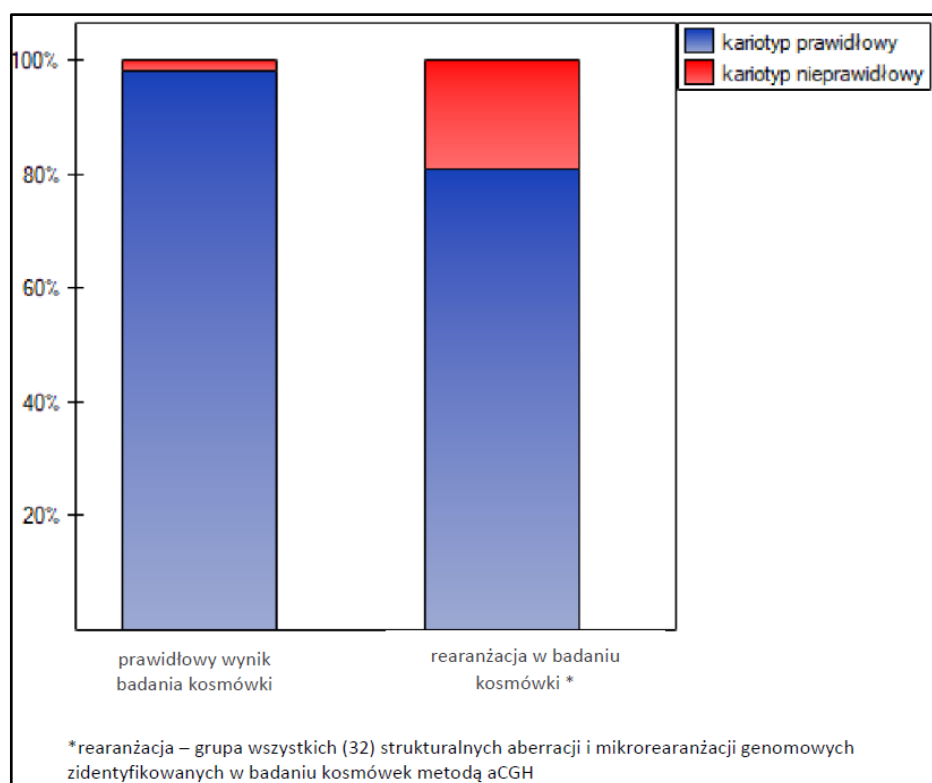
Tabela 14. Nieprawidłowe wyniki badań kariotypu w grupie par, u których kosmówkę po poronieniu pacjentki badano metodą aCGH. Najczęściej stwierdzaną aberracją chromosomową w analizowanej grupie partnerów, zarówno u kobiet jak u mężczyzn były translokacje. W przypadku, gdy kobieta była nosicielką translokacji w kosmówce po jej poronieniu stwierdzano obecność niezrównoważonej strukturalnej aberracji chromosomowej. Niezrównoważonych strukturalnych aberracji chromosomowych nie stwierdzano w kosmówkach po poronieniu pacjentek, których partnerzy byli nosicielami translokacji.

Lp	Kariotyp pacjentki *	Kariotyp partnera*	Kolejność poronienia**	Wynik badania kosmówki		
				Region chromosomowy	Rozmiar zmiany	Rodzaj zmiany
1.	46,XX,t(15;16)(q13.3;p13.2)	P	P2	trisomia 16		
				3p24.2-p22.3	10.11Mb - 10.19Mb	delecja
				15q11.2-q13.3	10.56Mb-30.98Mb	delecja
2.	46,XX,t(1;19)(p36.12;p13.2)	P	P2	1p36.33-p36.13	15.91-17.28Mb	delecja
				19p13.3	922.42-944.48kb	duplikacja
			P3	1p36.33-p36.13	16.434Mb	duplikacja
				19p13.3	933kb	delecja
3.	46,XX,t(2;9)(q37.3;q32)	P	P2	2q37.3	3.75-3.96Mb	delecja
				9q31.3-q34.3	26.30-26.61Mb	duplikacja
4.	46,XX,inv(12)	P	P2	trisomia 2		
5.	P	47,XXY[2]/46,XY[48]	P4	prawidłowy		
6.	P	45,XY,t(21;22)(q10;q10)	P1	monosomia X		
7.	P	46,XY,t(13;14)(q10;q10)	P1	prawidłowy		
8.	P	45,X[3]/46,XY[47]	P3	trisomia 15		

*P – kariotyp prawidłowy

** P1-P4 – kolejność poronienia, gdzie P1-poronienie pierwsze, P4 – poronienie czwarte

U 21 par, u których w kosmówce po poronieniu pacjentki stwierdzono aberrację strukturalną, uzyskano informacje na temat wyników badań kariotypów obojga partnerów. W tej grupie w czterech przypadkach (4/21, 19%) pacjentka była nosicielką translokacji zrównoważonej. Stanowi to istotną statystycznie różnicę w stosunku do wyników badań kariotypów pacjentów, u których w kosmówce w badaniu aCGH nie stwierdzono nieprawidłowości ($p=0,004751$). W badaniu kosmówek metodą aCGH w 181 przypadkach wykluczono obecność liczbowych i strukturalnych aberracji chromosomowych (wynik prawidłowy). W tej grupie informację na temat wyniku badania kariotypu uzyskano od 106 par. Nosicielstwo translokacji stwierdzono tylko u 2 osób, u których w kosmówce po poronieniu na podstawie badania aCGH wykluczono obecność aberracji chromosomowej i rearanżacji genomowej (2/106, 1,9%). Porównanie wyników badań kariotypu partnerów w grupie, gdzie w badaniu kosmówek nie stwierdzono nieprawidłowości w badaniu aCGH oraz w grupie, gdzie w kosmówkach po poronieniu stwierdzono strukturalną rearanżację genomową przedstawiono na rycinie 32.



Rycina 32. Porównanie wyników badań kariotypu w grupie partnerów, gdzie w kosmówce stwierdzono wynik prawidłowy oraz rearanżację genomową – analiza wyników badań kosmówki metodą aCGH. W przypadku, gdy w kosmówce stwierdzano strukturalną rearanżację genomową statystycznie częściej u jednego z partnerów stwierdzano nieprawidłowy kariotyp, w stosunku do grupy partnerów, u których w kosmówce po poronieniu pacjentki nie stwierdzano nieprawidłowości.

W przypadku, gdy partnerzy mieli prawidłowe kariotypy, w 55,7% kosmówek po poronieniu pacjentek stwierdzano nieprawidłowości chromosomowe (liczbowe i strukturalne) natomiast, gdy jedno z partnerów był nosicielem zrównoważonej aberracji chromosomowej wyniki nieprawidłowe

WYNIKI

stwierdzano w 77,9% kosmówek po poronieniu. Różnica ta nie była jednak istotna statystycznie ($p=0,334012$). W przypadku stwierdzenia u któregoś z partnerów nieprawidłowego wyniku badania kariotypu, najczęstszą zmianą identyfikowaną w kosmówce po poronieniu pacjentki była strukturalna aberracja chromosomowa. Wśród 132 kosmówek ze stwierdzoną w badaniu aCGH trisomią chromosomu autosomalnego w 79 przypadkach uzyskano informacje na temat wyniku badania kariotypu obojga partnerów i tylko u 2 przypadkach (2/79, 2,5%) stwierdzono obecność nieprawidłowego wyniku badania kariotypu u jednego z nich. W przypadku stwierdzenia w kosmówce triploidii u żadnej z pacjentek oraz żadnego z ich partnerów, u których takie dane były dostępne, nie stwierdzono nieprawidłowego wyniku badania kariotypu. Podobną sytuację zaobserwowano w odniesieniu do kosmówek ze stwierdzoną podwójną i potrójną trisomią chromosomu autosomalnego - w 3 przypadkach uzyskano informację na temat kariotypów obojga partnerów i u żadnego nie stwierdzono obecności aberracji chromosomowej. W 1 (1/19, 5%) przypadku gdy w kosmówce stwierdzono monosomię chromosomu X, mężczyzna był nosicielem translokacji – 45,XY,t(21;22)(q10;q10). Procentowe wyszczególnienie wyników badań kosmówki w grupach partnerów z prawidłowym i nieprawidłowym kariotypem przedstawiono w tabeli 15.

Tabela 15. Rodzaje aberracji chromosomowych stwierdzanych w kosmówce po poronieniu w zależności od wyniku badania kariotypu partnerów – analiza wyników badań kosmówki metodą aCGH.

W grupie kosmówek, w których stwierdzano obecność strukturalnej rearanżacji chromosomowej najczęściej stwierdzano nieprawidłowy kariotyp jednego z partnerów.

Wynik badania kosmówki Kariotyp partnerów	Prawidłowy	Trisomia	Podwójna/ potrójna trisomia ch.autosomalnego	Monosomia X	Triploidia	Rearanżacja*	48,XXY,+4 lub 48,XXY,+16	45,X/47,XX,+21
Prawidłowy	98,11%	97,47%	100%	95%	100%	80,95%	100%	100%
Liczba kosmówek	104	77	3	19	13	17	2	1
Nieprawidłowy	1,89%	2,53%	0%	5%	0%	19,05%	0%	0%
Liczba kosmówek	2	2	0	1	0	4	0	0

*rearanżacja – grupa wszystkich (32) strukturalnych aberracji i mikrorearanżacji genomowych zidentyfikowanych w badaniu kosmówek metodą aCGH

4.1.3.4 Aberracje chromosomowe i rearanżacje genomowe u poronionych samoistnie zarodków i płodów a sposób uzyskania ciąży, z której pochodził badany materiał

U 396 pacjentów uzyskano dane dotyczące sposobu uzyskania ciąży, z której pochodził badany materiał. Większość materiałów (343 kosmówki) do badania metodą aCGH pochodziła z ciąży uzyskanej w sposób naturalny, z czego 53 partnerów w ankiecie podawało ponad roczny okres

starania o uzyskanie ciąży. Ciąż uzyskanych metodami wspomaganego rozrodu w badanej grupie było 53 z czego 44 były to ciąże uzyskane drogą zapłodnienia pozaustrojowego a 9 przypadkach inseminacji nasieniem partnera. Największy odsetek (60,7%) wyników nieprawidłowych stwierdzono w grupie kosmówek po poronieniu pochodzących z ciąż uzyskanych po zastosowaniu metody inseminacji nasieniem partnera. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w liczbie prawidłowych i nieprawidłowych wyników badań kosmówki w zależności od sposobu uzyskania ciąży, z której pochodził badany materiał. Odsetek prawidłowych i nieprawidłowych wyników badań kosmówki w zależności od sposobu uzyskania ciąży, z której pochodził badany materiał zebrano w tabeli 16.

Tabela 16. Wyniki badań kosmówki w zależności od sposobu uzyskania ciąży, z której pochodził badany materiał – analiza wyników badań kosmówki metodą aCGH. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy liczbą wyników prawidłowych i nieprawidłowych w badaniach kosmówki w zależności od sposobu uzyskania ciąży, z której pochodził badany materiał. Największy odsetek nieprawidłowych wyników badań materiałów po poronieniu stwierdzono w grupie kosmówek pochodzących z ciąż uzyskanych po inseminacji nasieniem partnera.

Sposób uzyskania ciąży (zapłodnienie)	Naturalne	Naturalne > 1 roku starań o ciążę	Inseminacja nasieniem partnera	IVF*
Wynik badania kosmówki				
Prawidłowy	39,66%	50,94%	33,33%	50%
Liczba kosmówek	115	27	3	22
Nieprawidłowy	60,34%	49,06%	66,67%	50%
Liczba kosmówek	175	26	6	22

*IVF – zapłodnienie pozaustrojowe

Niezależnie od sposobu uzyskania ciąży, najczęściej identyfikowaną zmianą w kosmówce po poronieniu była trisomia, przy czym w grupie kosmówek pochodzących z ciąż uzyskanych drogą inseminacji nasieniem partnera występowały one w takim samym odsetku co monosomia chromosomu X. Rearanżacje genomowe były drugą co do częstości, zmianą identyfikowaną w kosmówkach pochodzących z ciąż uzyskanych drogą zapłodnienia pozaustrojowego. W przypadku, gdy partnerzy deklarowali ponad roczne starania o uzyskanie ciąży, w przeważającej większości w kosmówkach po poronieniu stwierdzano trisomię, natomiast drugą co do częstości stwierdzaną w takiej sytuacji aberracją chromosomową w materiale po poronieniu była triploidia. W kosmówkach pochodzących z ciąż uzyskanych w sposób naturalny drugą co do częstości zmianą chromosomową po trisomii chromosomu autosomalnego była monosomia chromosomu X. W tabeli 17 zebrano rodzaje aberracji chromosomowych identyfikowanych w kosmówkach po poronieniu badanych metodą aCGH w zależności od sposobu uzyskania ciąży, z której pochodził badany materiał.

Tabela 17. Rodzaje aberracji chromosomowych stwierdzanych w badaniach kosmówki w zależności od sposobu uzyskania ciąży, z której pochodził badany materiał - analiza wyników badań kosmówki metodą aCGH.

Największy odsetek nieprawidłowych wyników badań kosmówek stanowiły trisomie chromosomów autosomalnych, niezależnie od sposobu uzyskania ciąży, z której pochodził badany materiał.

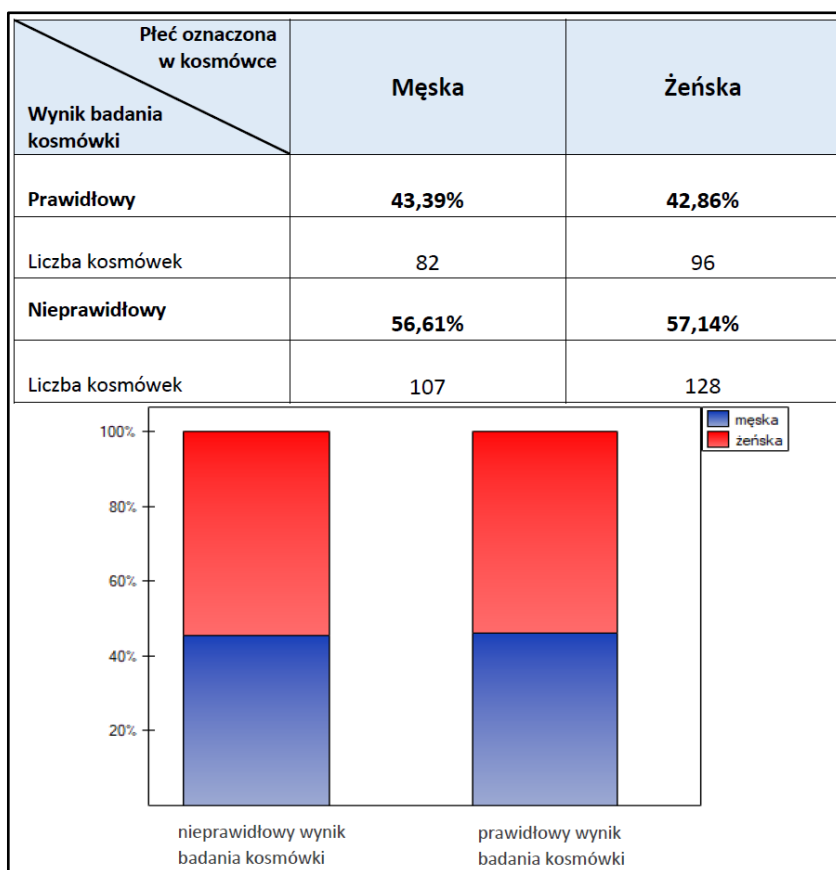
Sposób uzyskania ciąży (zapłodnienie)	Naturalne	Naturalne > 1 roku starań o ciążę	Inseminacja nasieniem partnera	IVF*
Trisomia	55,43%	73,08%	33,33%	72,73%
Liczba kosmówek	97	19	2	16
Podwójna/potrójna trisomia ch. autosomalnego	1,71%	3,85%	16,67%	0,00%
Liczba kosmówek	3	1	1	0
Monosomia X	17,14%	3,85%	33,33%	9,09%
Liczba kosmówek	30	1	2	2
Triploidia	9,71%	11,54%	0,00%	4,55%
Liczba kosmówek	17	3	0	1
Rearanżacja **	14,29%	7,69%	16,67%	13,64%
Liczba kosmówek	25	2	1	3
48,XXY,+4 lub 48,XXY,+16	1,14%	0,00%	0,00%	0,00%
Liczba kosmówek	2	0	0	0
45,X/47,XX,+21	0,57%	0,00%	0,00%	0,00%
Liczba kosmówek	1	0	0	0

*IVF – zapłodnienie pozaustrojowe

**rearanżacja – grupa wszystkich (32) strukturalnych aberracji i mikrorearanżacji genomowych zidentyfikowanych w badaniu kosmówek metodą aCGH

4.1.3.5 Płeć identyfikowana w kosmówkach po poronieniu badanych metodą aCGH

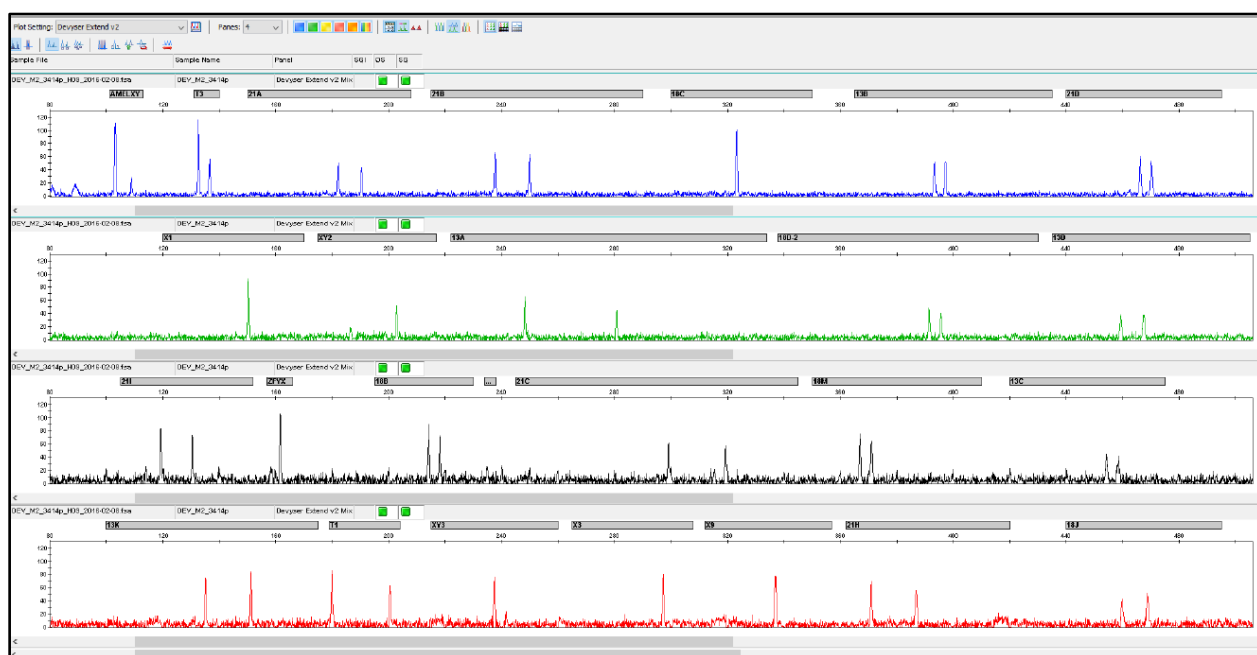
Wśród kosmówek po poronieniu badanych metodą aCGH częściej płeć określano na żeńską niż męską (54,2% vs 45,8%). Nie zaobserwowano jednak istotnych statystycznie różnic płci w grupie kosmówek z prawidłowym i nieprawidłowym wynikiem badania aCGH ($p=0,913801$). Na prośbę pacjentek w 4 kosmówkach nie określano płci. Na rycinie 33 przedstawiono odsetek prawidłowych i nieprawidłowych wyników badań kosmówki w zależności od oznaczonej w materiale płci.



Rycina 33. Płeć stwierdzana w kosmówkach z poronienia badanych metodą aCGH a obecność aberracji chromosomowych. W kosmówkach badanych metodą aCGH częściej płeć określano na żeńską. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy płcią identyfikowaną w kosmówkach z prawidłowym i nieprawidłowym wynikiem badania aCGH.

4.2 Analiza wyników badań kosmówki przeprowadzonych metodą QF-PCR

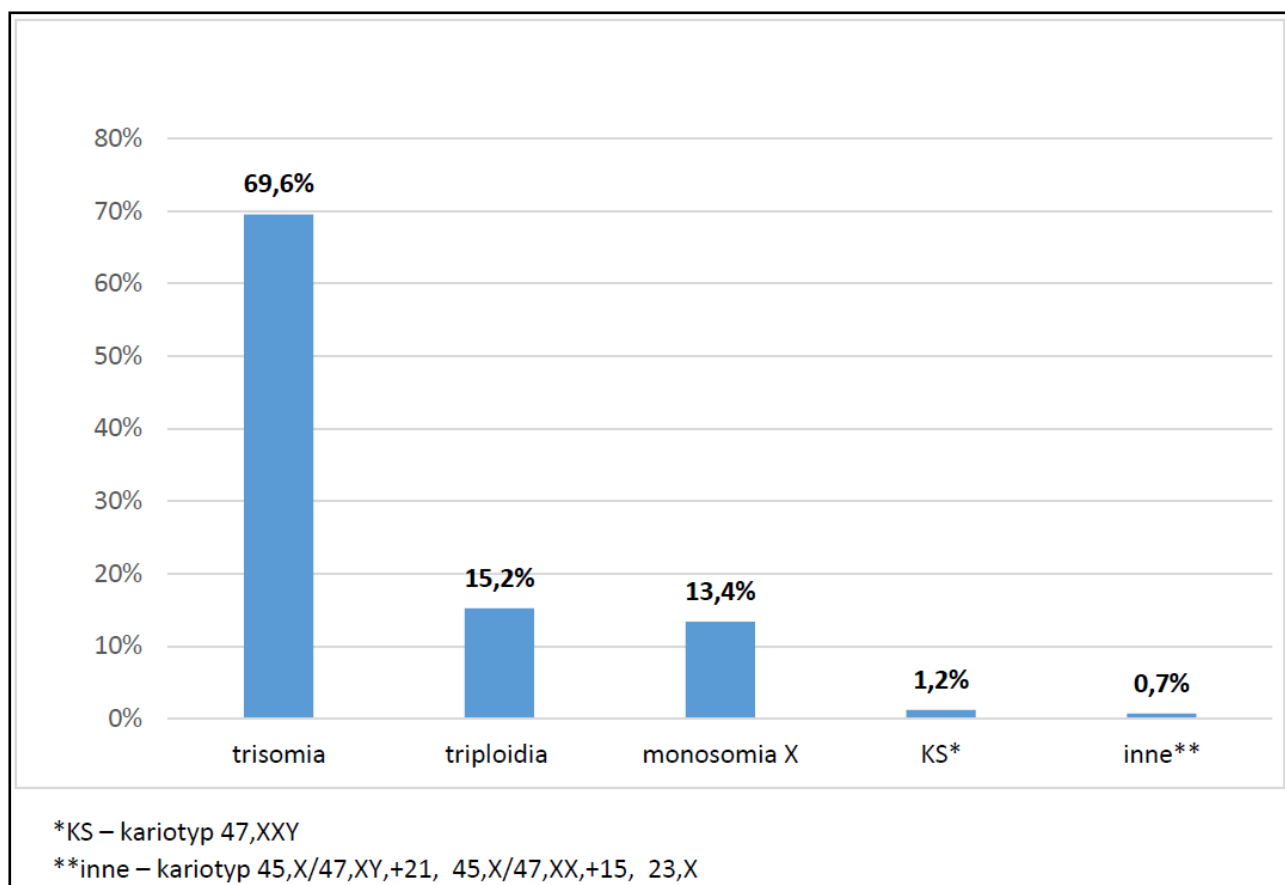
Na podstawie analizy 827 wyników badań kosmówki przeprowadzonych metodą QF-PCR w 434 (52,5%) stwierdzono zmiany liczbowe chromosomów w zakresie możliwym do identyfikacji w badaniu QF-PCR. Wśród zidentyfikowanych zmian najczęstsze były trisomie możliwe do identyfikacji w powyższej metodzie tj. pary 13,15,16,18,21,22, które stanowiły 69,6% wszystkich wyników nieprawidłowych, stwierdzono je w 302 kosmówkach badanych metodą QF-PCR. Triploidia stanowiła druga co do częstości aberrację chromosomową identyfikowaną w kosmówkach badanych metodą QF-PCR. Ten rodzaj aberracji chromosomowej stwierdzono w 66 kosmówkach, co stanowiło 15,2% wyników nieprawidłowych. W 41 kosmówkach stwierdzono kariotyp 92,XXY a w 25 kosmówkach kariotyp 92,XXX. Monosomię chromosomu X zidentyfikowano w 58 kosmówkach (13,4%), z czego w jednym przypadku obraz QF-PCR wskazywał na występowanie w kosmówce po poronieniu kariotypu mozaikowego 45,X/46,XY (rycina 34).



Rycina 34. Wynik badania kosmówki metodą QF-PCR. Stwierdzono kariotyp mozaikowy 45,X/46,XY.

Badana kosmówka pochodziła z poronienia II, ciąży II, poronionej w 11 Hbd u pacjentki 33-letniej i jej 38-letniego partnera. Wyniki badania kariotypu obojga partnerów były prawidłowe.

W 5 kosmówkach (1,2%) zidentyfikowano obecność kariotypu 47,XXY. Współistnienie monosomii chromosomu X oraz trisomii stwierdzono w 2 kosmówkach (0,5%). W jednej kosmówce monosomia chromosomu X współistniała z dodatkową kopią chromosomu 21 a w kolejnej z trisomią chromosomu 15. W jednej kosmówce stwierdzono obecność monopodii (0,2%). Zestawienie nieprawidłowych wyników badań kosmówki metodą QF-PCR przedstawiono na rycinie 35.



Rycina 35. Aberracje chromosomowe identyfikowane w kosmówkach po poronieniu badanych metodą QF-PCR. Największy odsetek wyników nieprawidłowych stanowiły trisomie chromosomów autosomalnych zidentyfikowane w 69,6% kosmówek, w których stwierdzono obecność aberracji chromosomowych. Triploidia stanowiła drugą co do częstości liczbą aberracją chromosomową stwierdzoną w kosmówkach badanych metodą QF-PCR.

Wśród identyfikowanych trisomii najczęściej (79/302, 26,2%), w kosmówce stwierdzano obecność dodatkowej kopii chromosomu 16, a następnie chromosomu 13 i 21, które zostały stwierdzone w 49 (16,2%) kosmówkach każda. Trisomia chromosomu 22 oraz trisomia chromosomu 18 zostały stwierdzone w 42 (13,9%) materiałach po poronieniu każda. W 41 (13,6%) kosmówkach zidentyfikowano obecność dodatkowej kopii chromosomu 15.

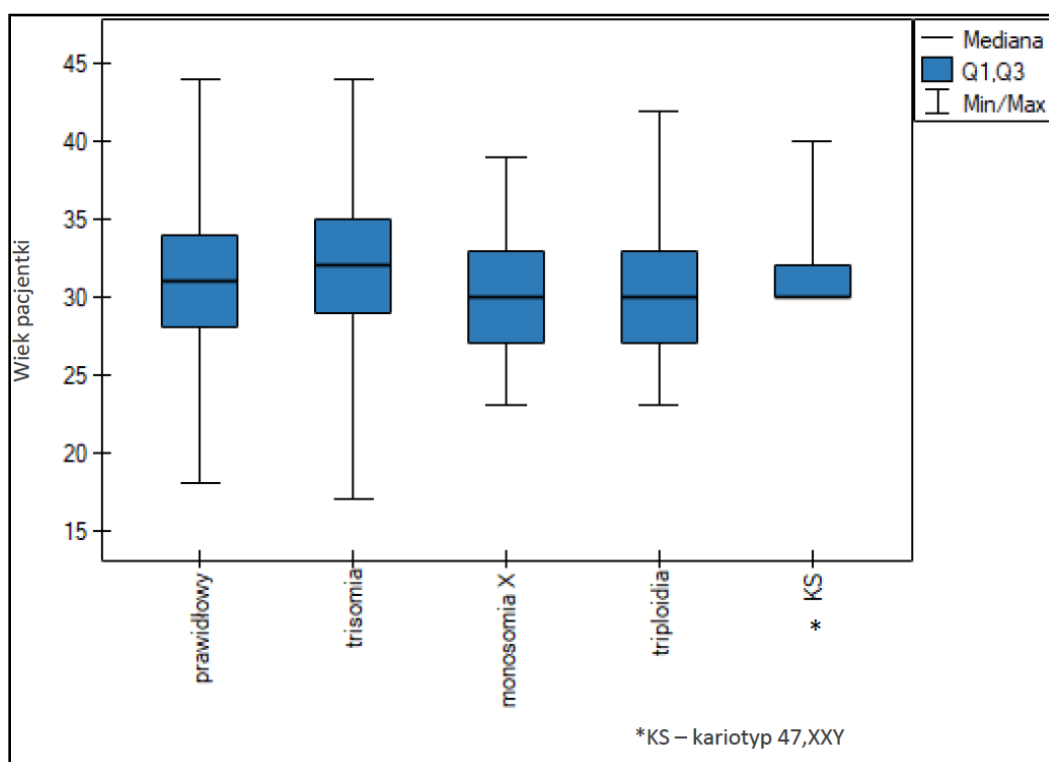
4.2.1 Dane dotyczące partnerów – analiza wyników badań kosmówki metodą QF-PCR

4.2.1.1 Aberracje chromosomowe u poronionych samoistnie zarodków i płodów a wiek partnerów doświadczających poronienia

W badanej grupie średnią wieku pacjentek określono na 31,3 lata (mediana 31), przy czym średnia wieku kobiet, u których w kosmówce po poronieniu stwierdzono trisomię chromosomu autosomalnego wynosiła 32 lata (mediana 32), triploidię 30,5 lat (mediana 30) a monosomię chromosomu X 30,2 lata (mediana 31). Średnia wieku kobiet, u których wynik badania materiału

WYNIKI

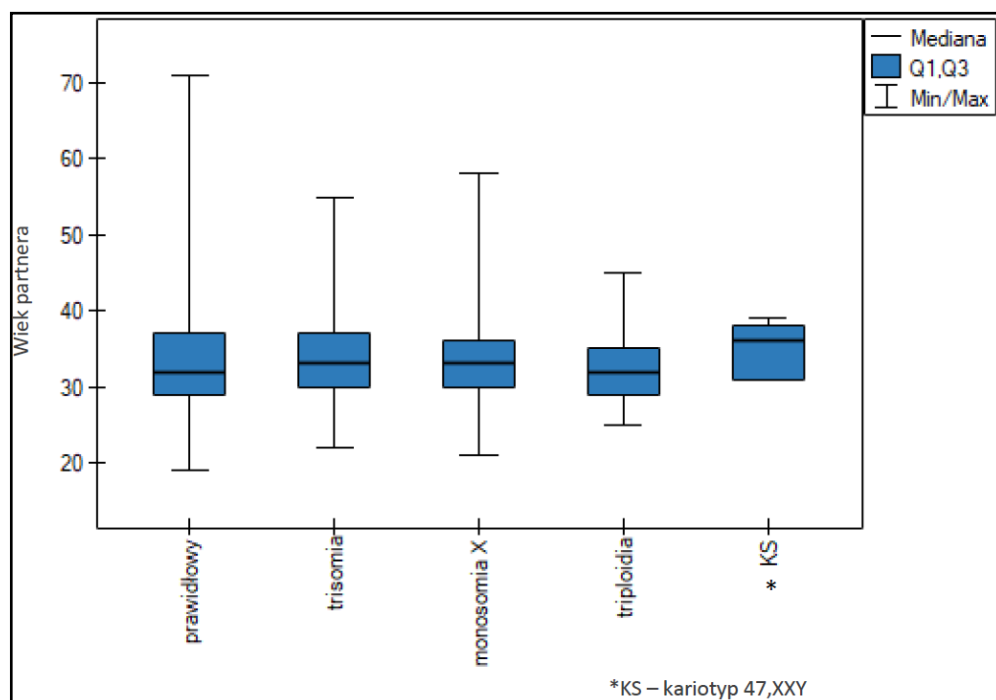
po poronieniu metodą QF-PCR był prawidłowy wynosiła 31 lat (mediana 31). W przypadku, gdy w kosmówce stwierdzono kariotyp 47,XXY średni wiek kobiet określono na 32,4 lata (mediana 32). Średniej wieku oraz mediany wieku nie analizowano w grupie kobiet gdzie w kosmówce po poronieniu stwierdzono monoploidię oraz kariotyp 45,X/47,XY,+21 i 45,X/47,XX,+15 z uwagi na zbyt małą liczebność grupy. Średnia wieku kobiet, u których w kosmówkach po poronieniu stwierdzono kariotyp 47,XXY była najwyższa, natomiast z uwagi na zbyt małą liczebność grupy (5 kosmówek) różnica to nie była istotna statystycznie w stosunku do średnich wieku kobiet z innymi wynikami badań kosmówek po poronieniu. Różnice istotne statystycznie uzyskano natomiast porównując średnią wieku kobiet, u których w kosmówce po poronieniu stwierdzono trisomię, w stosunku do średniego wieku kobiet z innymi wynikami badań kosmówek po poronieniu tj. dla wyników prawidłowych ($p=0,004206$), dla kosmówek z monosomią chromosomu X ($p=0,004865$) oraz w stosunku do tych kosmówek, gdzie występowała triploidia ($p=0,015179$). Medianę wieku kobiet w zależności od wyniku badania QF-PCR kosmówki po poronieniu przedstawiono na rycinie 36.



Rycina 36. Mediana wieku pacjentek w zależności od rodzaju aberracji chromosomowej stwierdzonej w badaniu kosmówki po poronieniu - analiza wyników badań kosmówki metodą QF-PCR. Najstarszą grupę pacjentek stanowiły kobiety, u których w kosmówce po poronieniu stwierdzano kariotyp 47,XXY, najmłodszą natomiast te kobiety, u których w kosmówce po poronieniu identyfikowano monosomię chromosomu X.

Średni wiek partnerów pacjentek, u których kosmówki po poronieniu badano metodą QF-PCR wynosił 33,3 lata (mediana 33). Najstarszą grupę mężczyzn stanowili partnerzy pacjentek,

u których w kosmówce po poronieniu stwierdzono kariotyp 47,XXY (średnia 35 lat, mediana 36) a następnie partnerzy pacjentek ze stwierdzonymi w kosmówkach po poronieniu trisomiami chromosomów autosomalnych, tu średnią wieku mężczyzn określono na 33,8 lata (mediana 33). Młodszą grupę stanowili mężczyźni, gdzie u partnerek stwierdzano w kosmówce po poronieniu triploidię (średnia 32,8 lata, mediana 32) oraz monosomię chromosomu X (średnia 32,9 lat, mediana 33). Średnia wieku partnerów pacjentek, u których w kosmówkach po poronieniu nie stwierdzono nieprawidłowości w zakresie możliwym do identyfikacji w metodzie QF-PCR wynosiła 33,1 lata (mediana 32). W odniesieniu do wieku mężczyzn, w badanej grupie, nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w zależności od wyniku badania kosmówki po poronieniu u partnerki ($p=0,373074$). Medianę wieku partnerów pacjentek w zależności od wyniku badania kosmówki po poronieniu metodą QF-PCR przedstawiono na rycinie 37.

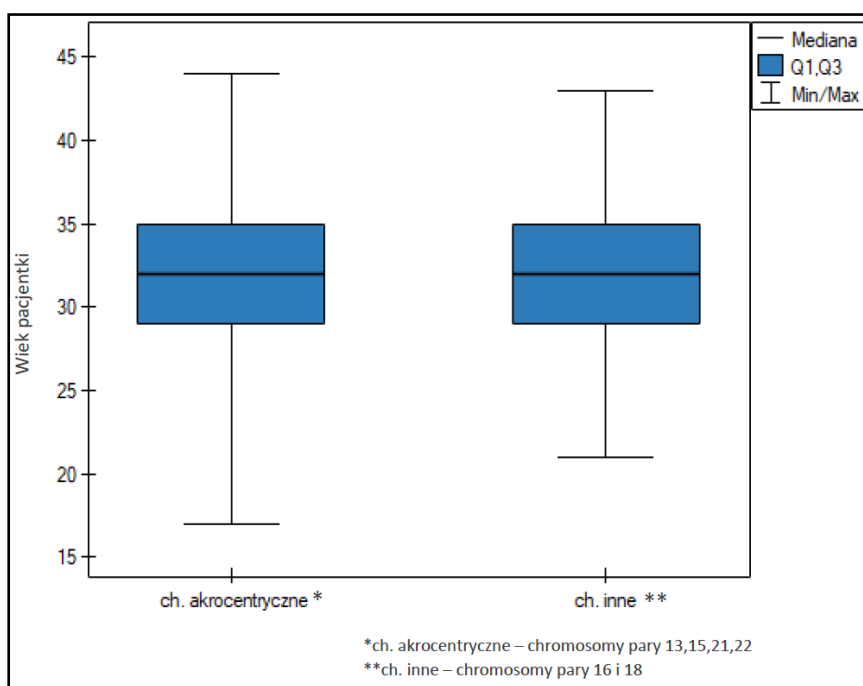


Rycina 37. Mediana wieku partnerów pacjentek w zależności od rodzaju aberracji chromosomowej stwierdzonej w badaniu kosmówki po poronieniu - analiza wyników badań kosmówki metodą QF-PCR. Najstarszą grupę mężczyzn stanowili partnerzy pacjentek, u których w kosmówce po poronieniu stwierdzono kariotyp 47,XXY, a najmłodszą ci mężczyzn, gdzie u partnerek w badaniu kosmówki po poronieniu stwierdzono triploidię.

Analogicznie jak w grupie kosmówek badanych metodą aCGH, wykonano analizę wieku pacjentek i ich partnerów w grupie, gdzie w kosmówkach po poronieniu pacjentki stwierdzono trisomie chromosomów akrocentrycznych możliwe do wykrycia w badaniu metodą QF-PCR (tj. 13, 15, 21, 22). Średnią wieku kobiet i mężczyzn w powyższych grupach porównano ze średnim wiekiem kobiet i mężczyzn w grupie, gdzie w kosmówkach po poronieniu stwierdzano trisomie chromosomów nieakrocentrycznych możliwe do wykrycia w badaniu metodą QF-PCR (tj. 16, 18). Analiza taka była możliwa dzięki dużej liczbie kosmówek w obu grupach. Grupę nieznacznie

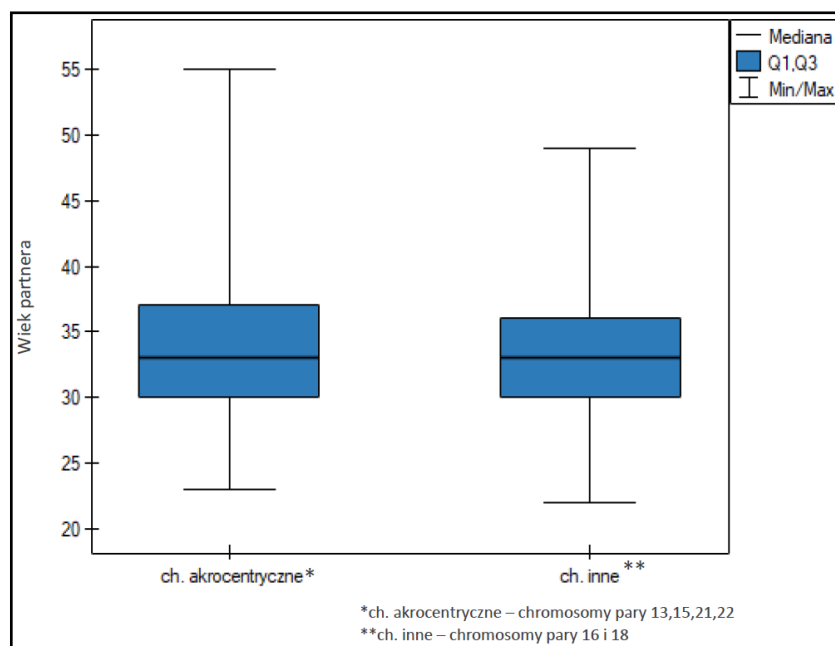
WYNIKI

starszych kobiet stanowiły te pacjentki, u których w kosmówkach po poronieniu stwierdzano trisomie chromosomów akrocentrycznych (średnia 32,1 lat, mediana 32). Średnia wieku kobiet, u których w kosmówce po poronieniu stwierdzono trisomię chromosomu 16 lub 18 (tj. chromosomów nieakrocentrycznych) wynosiła 31,9 lat (mediana 32). Różnice wieku kobiet w zależności od rodzaju stwierdzanej w kosmówce trisomii nie były istotne statystycznie ($p=0,446809$). Na rycinie 38 przedstawiono mediany wieku kobiet w zależności od rodzaju trisomii stwierdzonej w kosmówce po poronieniu.



Rycina 38. Mediana wieku pacjentek w zależności od rodzaju trisomii stwierdzonej w badaniu kosmówki po poronieniu - analiza wyników badań kosmówki metodą QF-PCR. Starszą grupę kobiet stanowiły pacjentki, u których w badaniu kosmówki po poronieniu metodą QF-PCR stwierdzono trisomię chromosomów akrocentrycznych, w porównaniu do kobiet, u których w kosmówce po poronieniu stwierdzono trisomię innych, nieakrocentrycznych chromosomów.

Wśród mężczyzn również stwierdzono, iż grupę starszych partnerów stanowili ci, u których partnerek w kosmówce po poronieniu stwierdzono trisomię chromosomów akrocentrycznych (średnia 34 lata, mediana 33) w stosunku do partnerów pacjentek ze stwierdzonymi w kosmówkach po poronieniu trisomiami innych chromosomów (średnia 33,4 lata, mediana 33). Różnica ta, analogicznie jak w grupie kobiet, nie była istotna statystycznie ($p=0,611398$). Mediany wieku mężczyzn w zależności od rodzaju trisomii stwierdzonej w kosmówce po poronieniu u partnerki przedstawiono na rycinie 39.



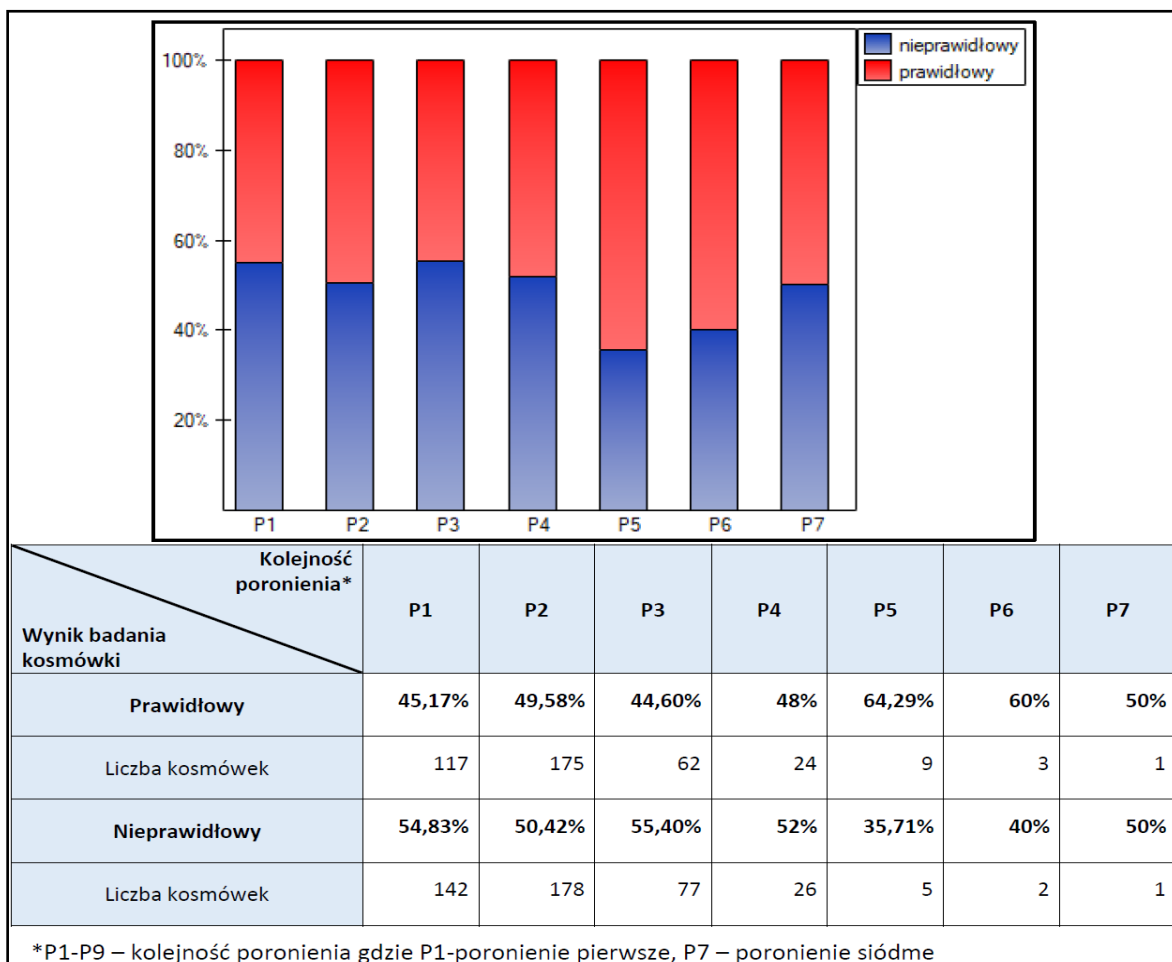
Rycina 39. Mediana wieku partnerów pacjentek w zależności od rodzaju trisomii stwierdzonej w badaniu kosmówki po poronieniu – analiza wyników badań kosmówki metodą QF-PCR. Grupę starszych mężczyzn stanowili partnerzy pacjentek, u których w badaniu kosmówki po poronieniu stwierdzono trisomie chromosomów akrocentrycznych w stosunku do średniego wieku mężczyzn, gdzie u ich partnerek w kosmówce po poronieniu stwierdzono trisomie chromosomów nieakrocentrycznych.

4.2.1.2 Aberracje chromosomowe u poronionych samoistnie zarodków i płodów a liczba poprzednich poronień u pacjentki

Od 5 pacjentek nie uzyskano informacji na temat wywiadu położniczego. Najliczniejszą grupę (353/822, 42,9%) materiałów do badań metodą QF-PCR stanowiły kosmówki z poronienia drugiego pacjentki (P2). Poronienie pierwsze deklarowało 259 (31,5%) pacjentek. U 139 (16,9%) kobiet materiał do badań stanowiła kosmówka z poronienia trzeciego (P3), u 50 (6%) natomiast z poronienia czwartego (P4). Wśród badanych kosmówek znajdowały się również te, które pochodziły z poronienia piątego (P5) (14 kosmówek, 1,7%) i poronienia szóstego (P6) (5 kosmówek, 0,6%) pacjentki. Dwie kobiety (0,2%) deklarowały, że badany materiał pochodził z poronienia siódmego (P7). Największy odsetek wyników nieprawidłowych (55,4%) w stosunku do wyników prawidłowych stwierdzono w materiałach pochodzących z poronienia trzeciego pacjentki. Zbliżony odsetek wyników nieprawidłowych stwierdzono w materiałach pochodzących z poronienia pierwszego (54,8%). Najmniejszy odsetek wyników nieprawidłowych (35,7%) zidentyfikowano w materiałach pochodzących z poronienia piątego pacjentki. W przypadku wyników badań kosmówek metodą QF-PCR, choć stwierdzono różnicę w stosunku wyników nieprawidłowych do prawidłowych w zależności od kolejności poronienia, to jednak nie zaobserwowano istotnego statystycznie trendu ($p=0,456424$).

WYNIKI

Na rycinie 40 przedstawiono liczbę prawidłowych i nieprawidłowych wyników badań kosmówek metodą QF-PCR w grupach pochodzących z kolejnych poronień pacjentek.

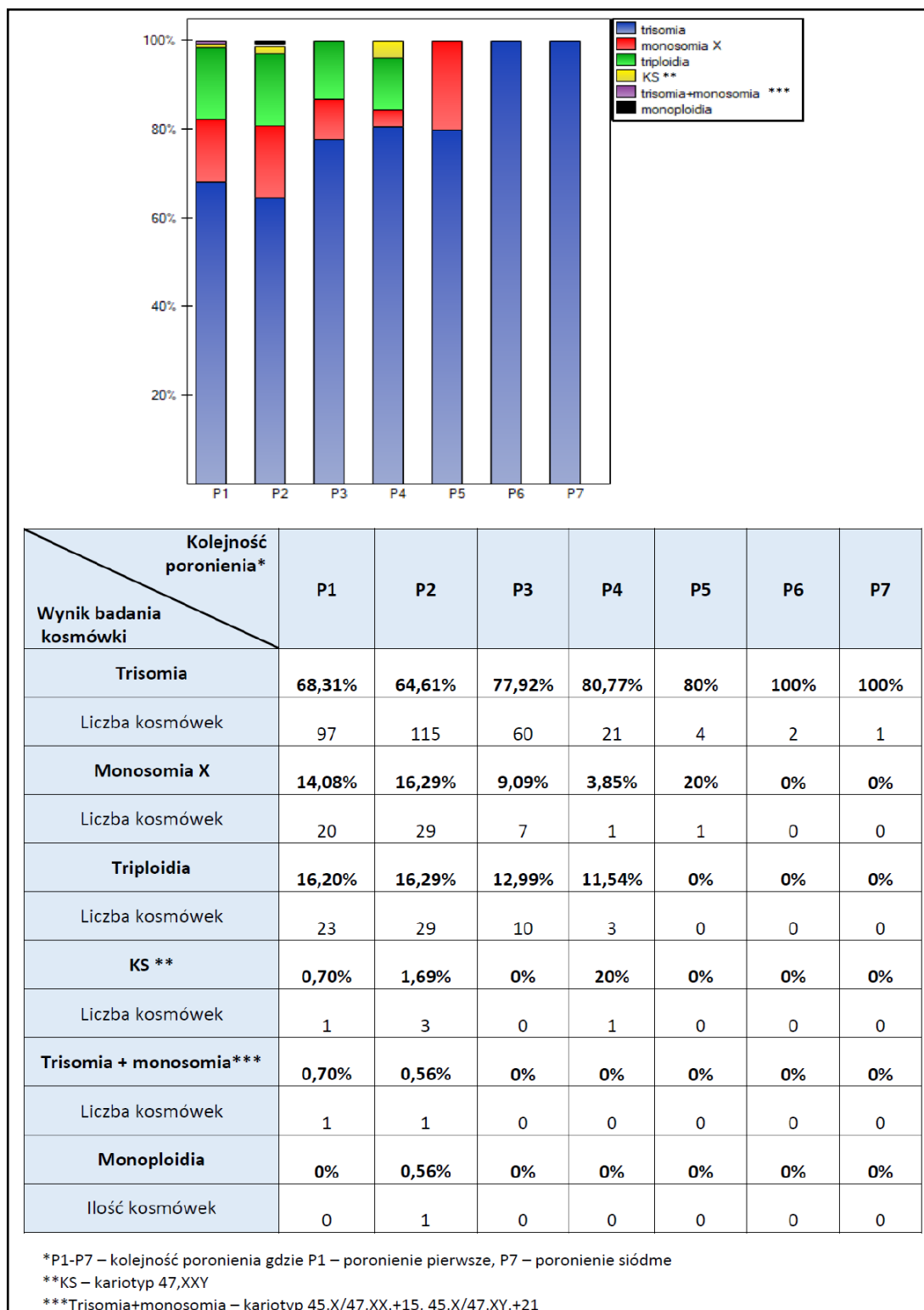


Rycina 40. Odsetek prawidłowych i nieprawidłowych wyników badań kosmówki w zależności od kolejności poronienia, z którego pochodził badany materiał - analiza wyników badań kosmówki metodą QF-PCR.

W kosmówkach pochodzących z poronienia od pierwszego (P1) do czwartego (P4) większy odsetek stanowiły wyniki nieprawidłowe, natomiast w kosmówkach pochodzących z poronienia piątego (P5) i szóstego (P6) pacjentki częściej stwierdzano wyniki prawidłowe.

Trisomie w kosmówkach stanowiły wiodącą grupę wśród wyników nieprawidłowych niezależnie od kolejności poronienia, z którego pochodził badany materiał. Monosomia chromosomu X była drugą, co do częstości, aberracją chromosomową identyfikowaną w kosmówkach z poronienia drugiego i piątego. Triploidii nie stwierdzano w poronieniach powyżej czwartego, natomiast kosmówki z kariotypem 45,X/47,XY,+21 i 45,X/47,XX,+15 stwierdzono odpowiednio w materiałach pochodzących z poronienia drugiego i pierwszego. Monoploidię zidentyfikowano w kosmówce pochodzącej z poronienia drugiego pacjentki. W materiałach po poronieniu szóstym i siódmym pacjentki jedynym rodzajem stwierdzanej aberracji chromosomowej były trisomie chromosomów autosomalnych. Od trzeciego poronienia trisomie stanowiły coraz większy odsetek wyników

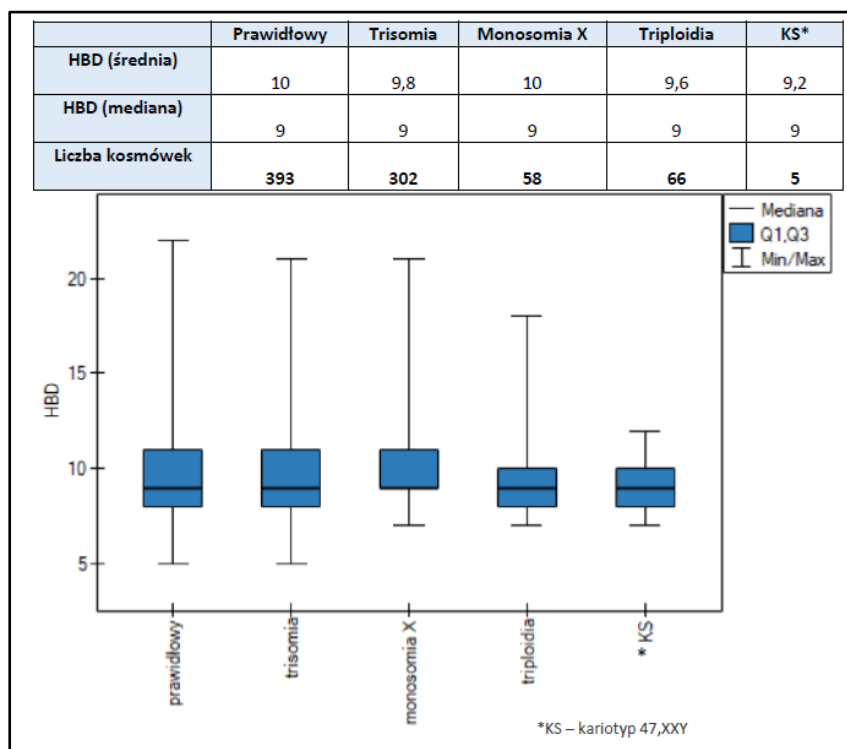
nieprawidłowych w kosmówkach, natomiast w przypadku triploidii zaobserwowano spadek częstości jej występowania w kosmówkach w kolejnych poronieniach (rycina 41).



Rycina 41. Rodzaje aberracji chromosomowych identyfikowanych w kosmówkach w zależności od kolejności poronienia, z którego pochodził badany materiał - analiza wyników badań kosmówki metodą QF-PCR. Trisomie chromosomów autosomalnych stanowiły największy odsetek wyników nieprawidłowych niezależnie od kolejności poronienia, z którego pochodził badany materiał a ich udział procentowy w etiologii poronienia rósł wraz z liczbą poprzednich poronień u pacjentki. Trisomie chromosomów autosomalnych stanowiły jedyną aberrację chromosomową identyfikowaną w kosmówkach pochodzących z poronienia szóstego i siódmeo.

4.2.1.3 Aberracje chromosomowe u poronionych samoistnie zarodków i płodów a tydzień utraty ciąży, z której pochodził badany materiał

Średni tydzień utraty ciąży, z której pochodził badany materiał w przypadku kosmówek analizowanych metodą QF-PCR wynosił 9,9 Hbd. W poszczególnych grupach wyników badań kosmówki metodą QF-PCR określono średni tydzień utraty ciąży. Najdłuższy średni czas trwania ciąży (10 Hbd, mediana 9) stwierdzono w grupie kosmówek, w których w badaniu metodą QF-PCR wykluczono obecność aberracji chromosomowej oraz w kosmówkach, w których stwierdzono obecność monosomii chromosomu X. Nieznacznie krótszy średni tydzień utraty ciąży stwierdzono w grupie kosmówek z trisomią chromosomu autosomalnego (9,8 Hbd, mediana 9) oraz z triploidią (9,6 Hbd, mediana 9). Najkrótszy średni czas trwania ciąży (9,2 Hbd, mediana 9), z której pochodził badany materiał stwierdzono w przypadku występowania w kosmówce kariotypu 47,XXY, należy jednak zaznaczyć, iż grupę tę stanowiło tylko 5 kosmówek. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w długości trwania ciąży pomiędzy poszczególnymi grupami wyników badań kosmówek metodą QF-PCR ($p=0,926035$). Średni tydzień utraty ciąży, z której pochodziła badana kosmówka z uwzględnieniem mediany w poszczególnych grupach wyników badań materiału po poronieniu metodą QF-PCR przedstawiono na rycinie 42.



Rycina 42. Mediana oraz średnia tygodnia utraty ciąży, z której pochodził badany materiał w zależności od wyniku badania kosmówki po poronieniu - analiza wyników badań kosmówki metodą QF-PCR. Najdłuższy średni czas trwania ciąży stwierdzono w grupie kosmówek po poronieniu, w których nie stwierdzono nieprawidłowości w badaniu QF-PCR (wynik prawidłowy) oraz w grupie kosmówek, gdzie zidentyfikowano monosomię chromosomu X. Mediany we wszystkich grupach badanych kosmówek były takie same.

Z analizy średniej wyłączono kosmówkę z monoploidią oraz kosmówki z kariotypami 45,X/47,XX,+15, 45,X/47,XY,+21, z uwagi na zbyt małą liczebność grupy. Zestawienie wywiadu położniczego partnerów, u których w kosmówce po poronieniu pacjentki stwierdzono powyższe aberracje chromosomowe zebrano w tabeli 18.

Tabela 18. Wywiad położniczy partnerów w przypadku stwierdzenia w kosmówce rzadkich aberracji chromosomowych – analiza wyników badań kosmówki metodą QF-PCR.

Wynik badania kosmówki	Wiek pacjentki	Wiek partnera	Kolejność ciąży *	Kolejność poronienia **	Hbd	Kariotyp partnerów ***	Sposób zapłodnienia
23,X	34	36	C3	P2	8****	P	naturalne
45,X/47,XX,+15	27	30	C1	P1	11	P	naturalne
45,X/47,XY,+21	33	33	C2	P2	10	P	naturalne

*kolejność ciąży, gdzie C1 – ciąża pierwsza, C3-ciąża trzecia, **kolejność poronienia, gdzie P1-poronienie pierwsze, P2 – poronienie drugie *** P-prawidłowy kariotyp obojga partnerów

**** tydzień rozpoznania obumarcia ciąży deklarowany przez pacjentkę

Wyniki badań kosmówki metodą QF-PCR, analogicznie jak w grupie badanej metodą aCGH, podzielono na trzy grupy w zależności od tygodnia utraty ciąży, z której pochodził badany materiał. Do pierwszej grupy (ciąże utracone do 6 Hbd włącznie, ≤ 6) włączono łącznie 36 wyników badań kosmówki, do grupy drugiej (ciąże utracone pomiędzy 7-12 tygodniem ciąży) 684 wyniki badań, a do trzeciej (ciąże utracone powyżej 12 Hbd, ≥ 13) 107 wyników badań kosmówki po poronieniu. Największy odsetek wyników nieprawidłowych występował wśród kosmówek zaliczonych do grupy II, co stanowiło istotną statystycznie różnicę ($p=0,000513$) w stosunku do nieprawidłowych wyników badań kosmówek włączonych do grupy III. W grupie kosmówek pochodzących z ciąż utraconych ≥ 13 Hbd zdecydowana większość wyników (62,6%) badań była prawidłowa (wykluczono obecność aberracji chromosomowej w badaniu QF-PCR). Procentowy udział prawidłowych i nieprawidłowych wyników badań kosmówek w poszczególnych grupach zebrano w tabeli 19.

Tabela 19. Prawidłowe i nieprawidłowe wyniki badań kosmówki w zależności od tygodnia utraty ciąży, z której pochodził badany materiał, z podziałem na trzy grupy – analiza wyników badań kosmówki metodą QF-PCR.

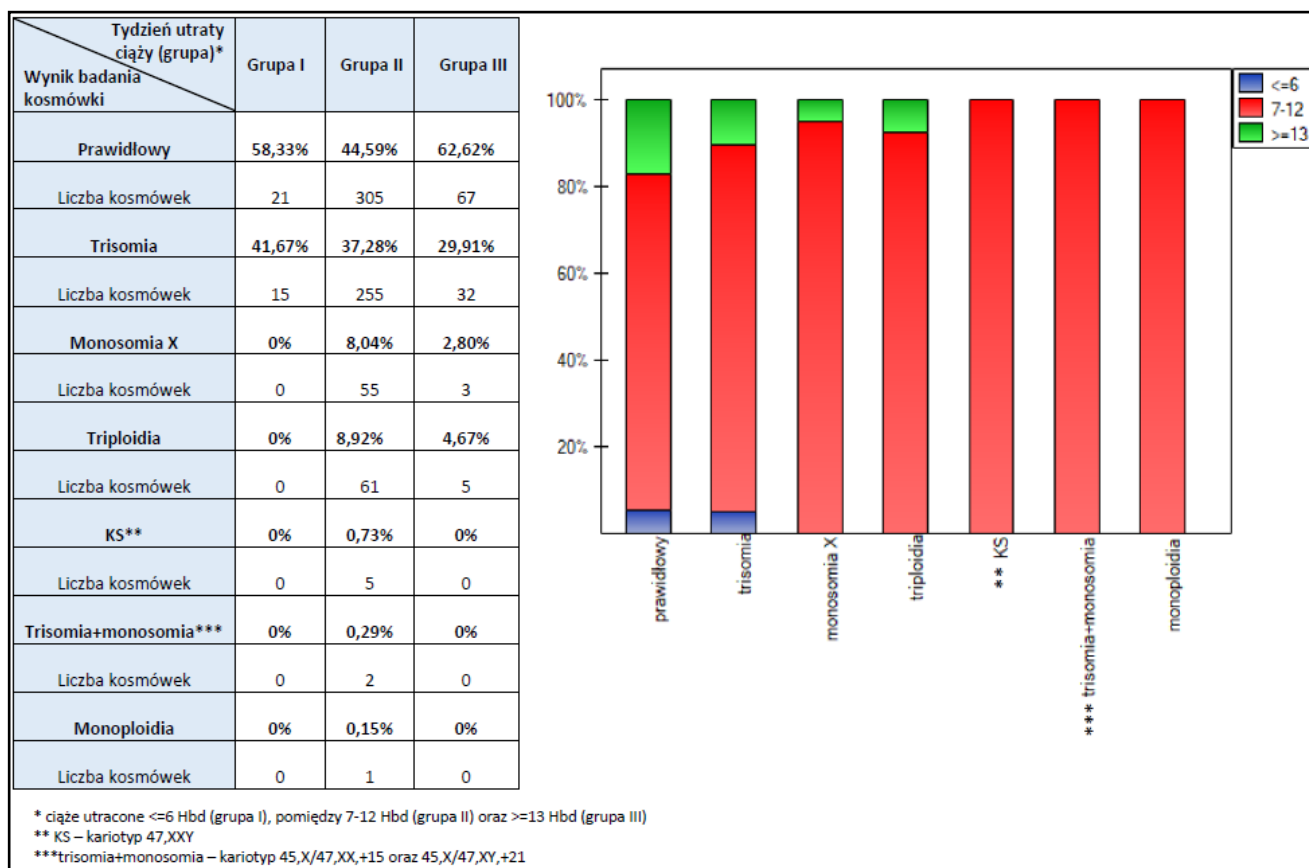
Największy odsetek wyników nieprawidłowych stwierdzono w kosmówkach pochodzących z ciąż utraconych pomiędzy 7-12 Hbd. W większości kosmówek pochodzących z ciąż utraconych powyżej 12 Hbd (grupa III) nie stwierdzano aberracji chromosomowych (wyniki prawidłowe) w badaniu metodą QF-PCR.

Wynik badania kosmówki \ Tydzień utraty ciąży (grupa)*	Grupa I	Grupa II	Grupa III
Prawidłowy	58,33%	44,59%	62,62%
Liczba kosmówek	21	305	67
Nieprawidłowy	41,67%	55,41%	37,38%
Liczba kosmówek	15	379	40

* ciąże utracone ≤ 6 Hbd (grupa I), pomiędzy 7-12 Hbd (grupa II) oraz ≥ 13 Hbd (grupa III)

WYNIKI

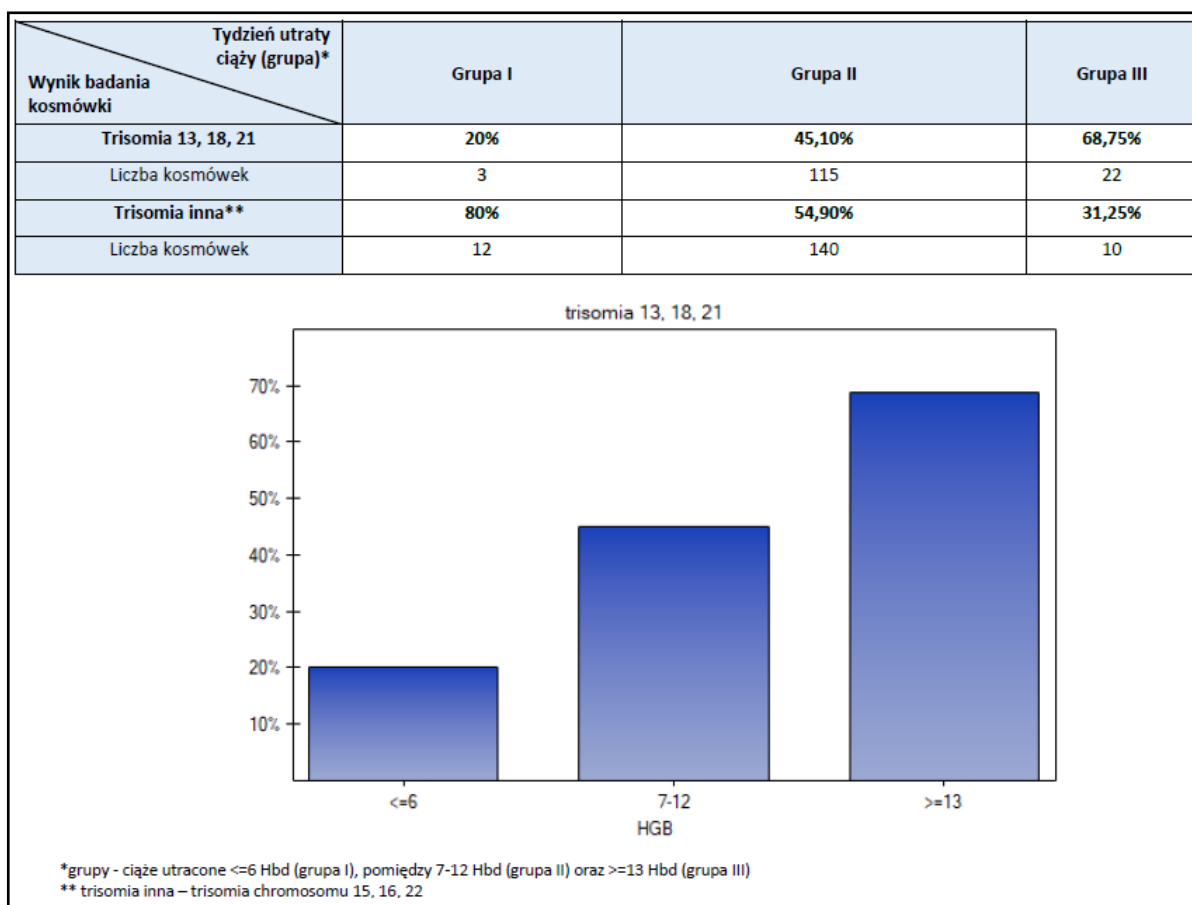
W kosmówkach pochodzących z ciąży poronionych do 6 Hbd włącznie jedynym rodzajem stwierdzanej aberracji chromosomowej były trisomie chromosomów autosomalnych. W grupie trzeciej czyli w kosmówkach pochodzących z ciąży utraconych pomiędzy 7-12 Hbd nie stwierdzano w kosmówkach kariotypów 23,X, 45,X/47,XX,+15, 45,X/47,XY,+21 oraz 47,XXY należy jednak zaznaczyć, że były to grupy najmniej liczne. Szczegółowe zestawienie wyników badań kosmówek z podziałem na powyższe trzy grupy zebrano na rycinie 43.



Rycina 43. Udział procentowy poszczególnych wyników badań kosmówek w zależności od tygodnia utraty ciąży, z której pochodził badany materiał, w podziale na grupy - analiza wyników badań kosmówki metodą QF-PCR.

W kosmówkach zaliczonych do grupy I jedyną stwierdzaną aberracją chromosomową była trisomia chromosomów autosomalnych. Ten rodzaj aberracji chromosomowej występował również w najwyższym odsetku wyników nieprawidłowych w pozostałych grupach kosmówek. W grupie III nie stwierdzano kosmówek z kariotypem 47,XXY, 45,X/47,XY,+21, 45,X/47,XY,+15 oraz 23,X.

W przypadku wyników badań kosmówki metodą QF-PCR, podobnie jak w przypadku kosmówek badanych metodą aCGH, stwierdzono istotny statystycznie trend ($p=0,001016$) świadczący o tym, że im późniejszy tydzień utraty ciąży tym, statystycznie częściej w kosmówce po poronieniu identyfikuje się trisomie chromosomów 13, 18, 21 w stosunku do trisomii innych chromosomów tj. w przypadku metody QF-PCR, chromosomów 15, 16, i 22. Wynik analizy trendu przedstawiono na rycinie 44.



Rycina 44. Udział procentowy poszczególnych trisomii identyfikowanych w kosmówkach po poronieniu w zależności od tygodnia utraty ciąży, z której pochodził badany materiał z podziałem na trzy grupy – analiza wyników badań kosmówki metodą aCGH. Trisomie chromosomu 13, 18 i 21 zdecydowanie częściej identyfikowane były w kosmówkach po poronieniu zaliczonych do grupy III niż w tych zaliczonych do grupy I. W grupie I natomiast, częściej niż w grupie III, stwierdzano trisomie innych chromosomów

4.2.1.4 Aberracje chromosomowe u poronionych samoistnie zarodków i płodów a kariotypy partnerów doświadczających poronienia

Wśród wszystkich 827 par, u których materiał po poronieniu badany był metodą QF-PCR, u 403 z nich uzyskano informacje dotyczące wyników badań kariotypów u obojga partnerów. W tej grupie łącznie u 18 (4,5%) pacjentów (11 kobiet i 7 mężczyzn) stwierdzono nosicielstwo aberracji chromosomowej zwykle o charakterze zrównoważonym. U jednej pacjentki z kariotypem mozaikowym – 46,XX,+21,der(21;21)[3]/46,XX[47] badano materiał z dwóch kolejnych poronień. U większości pacjentów (11/18) z aberracjami chromosomowymi w badaniu kariotypu stwierdzono obecność translokacji, u jednej pacjentki inwersji paracentrycznej, u kolejnych dwóch kobiet oraz u jednego mężczyzny występował kariotyp mozaikowy z obecnością prawidłowej linii komórkowej 46,XX lub 46,XY oraz nieprawidłowej linii komórkowej 45,X. Nieprawidłowe wyniki badań kariotypu pacjentów, u których materiał po poronieniu badano metodą QF-PCR wraz

WYNIKI

z wywiadem ciążowym pacjentki, z uwzględnieniem wyniku badania kosmówki po poronieniu przedstawiono w tabeli 20.

Tabela 20. Nieprawidłowe wyniki badania kariotypu w grupie par, u których kosmówkę po poronieniu pacjentki badano metodą QF-PCR. Nosicielstwo aberracji chromosomowych częściej stwierdzano u kobiet niż u mężczyzn. Najczęściej stwierdzaną u pacjentów aberracją chromosomową były translokacje zrównoważone zarówno wśród kobiet jak i mężczyzn.

Lp	Kariotyp pacjentki *	Kariotyp partnera *	Kolejność poronienia**	Wynik badania kosmówki
1.	P	46,XY,t(15;17)	P1	prawidłowy
2.	P	46,XY,t(4;8)	P3	prawidłowy
3.	P	46,XY,t(1;5;18)	P2	trisomia 16
4.	P	46,XY,t(8;10)	P2	prawidłowy
5.	P	46,XY,t(10;14)	P2	prawidłowy
6.	P	46,XY,t(11;22)	P3	prawidłowy
7.	P	45,X[3]/46,XY[47]	P2	prawidłowy
8.	46,XX,t(3;15)	P	P2	prawidłowy
9.	46,XX,t(4;8)	P	P2	trisomia 13
10.	45,X[4]/46,XX[46]	P	P1	trisomia 16
11.	46,XX,t(15;21)	P	P2	trisomia 21
12.	46,XX,t(12;15)	P	P4	prawidłowy
13.	46,XX,t(6;14)	P	P2	prawidłowy
14.	46,XX,t(6;15)	P	P6	prawidłowy
15.	46,XX,t(1;2)	P	P2	prawidłowy
16.	46,XX,+21,der(21;21)[3]/46,XX[47]	P	P4	trisomia 16
			P5	prawidłowy
17.	46,XX,inv(3)	P	P1	prawidłowy
18.	45,X[3]/46,XX[47]	P	P2	prawidłowy

* P – kariotyp prawidłowy

**P1-P6 – kolejność poronienia, gdzie P1-poronienie pierwsze, P6 – poronienie szóste

W przypadku stwierdzenia u jednego z partnerów nieprawidłowego kariotypu, w kosmówce po poronieniu w zdecydowanej większości nie stwierdzano nieprawidłowości w badaniu metodą QF-PCR. W grupie kosmówek po poronieniu pacjentki, w przypadku gdy jedno z partnerów był nosicielem aberracji chromosomowej, tylko w 5 przypadkach (26,3%) stwierdzono trisomię chromosomu autosomalnego. W jednym przypadku stwierdzona trisomia dotyczyła pary chromosomu, który był zaangażowany w translokację wzajemną u pacjentki (tabela 20, Lp.11). A zatem u większości par, u których jedno z partnerów był nosicielem aberracji chromosomowej, w badaniu kosmówki po poronieniu pacjentki nie stwierdzano aberracji chromosomowych w badaniu QF-PCR. Większy odsetek wyników nieprawidłowych identyfikowano w kosmówkach po poronieniu u partnerów z prawidłowymi kariotypami. Stanowiło to różnicę istotną statystycznie ($p=0,004395$). W tabeli 21 przedstawiono odsetek wyników prawidłowych i nieprawidłowych wśród

kosmówek badanych metodą QF-PCR w zależności od wyniku badania kariotypu u obojga partnerów.

Tabela 21. Porównanie odsetka prawidłowych i nieprawidłowych wyników badań kosmówki w zależności od wyników badań kariotypu u obojga partnerów - analiza wyników badań kosmówki metodą QF-PCR. W przypadku stwierdzenia w kosmówce po poronieniu aberracji chromosomowej w badaniu QF-PCR u większości par, u których doszło do poronienia w badaniu kariotypu nie stwierdzono aberracji chromosomowych.

Wynik badania kosmówki \ Wynik badania kariotypu u obojga partnerów	Prawidłowy	Nieprawidłowy
Kariotyp prawidłowy	91,76%	97,85%
Liczba kosmówek	156	228
Kariotyp nieprawidłowy	8,24%	2,15%
Liczba kosmówek	14	5

4.2.1.5 Aberracje chromosomowe u poronionych samoistnie zarodków i płodów a sposób uzyskania ciąży, z której pochodził badany materiał

W zdecydowanej większości (705 materiałów), kosmówki do badań metodą QF-PCR pochodziły z poronień ciąż uzyskanych w sposób naturalny, z czego 114 partnerów w ankiecie podało okres starania o uzyskanie ciąży powyżej 1 roku. W 51 przypadkach materiał do badania pochodził z ciąż uzyskanych drogą zapłodnienia pozaustrojowego (IVF) natomiast 11 kosmówek z ciąż uzyskanych na drodze inseminacji nasieniem partnera. Jedna pacjentka w wywiadzie podała, iż ciąża z której pochodził badany materiał uzyskana została drogą inseminacji nasieniem dawcy. Od 58 pacjentów nie uzyskano informacji na temat sposobu uzyskania ciąży z której pochodził badanych materiał. Podobnie jak w przypadku kosmówek analizowanych metodą aCGH, największy odsetek wyników nieprawidłowych stwierdzono w kosmówkach pochodzących z ciąż uzyskanych drogą inseminacji nasieniem partnera. W kosmówkach pochodzących z ciąż uzyskanych dzięki metodzie zapłodnienia pozaustrojowego (IVF), mniejszy odsetek stanowiły kosmówki ze stwierdzonymi aberracjami chromosomowymi w stosunku do kosmówek, w których przy zastosowaniu metody QF-PCR wykluczono obecność aberracji chromosomowych w zakresie badanym. Różnica pomiędzy liczbą kosmówek z prawidłowymi i nieprawidłowymi wynikami badań metodą QF-PCR w grupie

WYNIKI

materiałów pochodzących z ciąż uzyskanych po inseminacji nasieniem partnera a grupą kosmówek z ciąż uzyskanych dzięki metodzie IVF była istotna statystycznie ($p=0,019961$). Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie korelując liczbę kosmówek z prawidłowymi i nieprawidłowymi wynikami w innych grupach, w zależności od sposobu uzyskania ciąży, z której pochodził badany materiał. Z analizy statystycznej, z uwagi na zbyt małą liczebność grupy, wyłączono kosmówkę z ciąży uzyskanej drogą inseminacji nasieniem dawcy. W powyższym przypadku w kosmówce stwierdzono obecność triploidii. Odsetek wyników prawidłowych i nieprawidłowych w kosmówkach w zależności od sposobu uzyskania ciąży, z której pochodził badany materiał przedstawiono w tabeli 22.

Tabela 22. Wyniki badań kosmówki w zależności od sposobu uzyskania ciąży, z której pochodził badany materiał - analiza wyników badań kosmówki metodą QF-PCR. Największy odsetek nieprawidłowych wyników badań kosmówek po poronieniu, stwierdzono w grupie gdzie ciążę, z której pochodził badany materiał uzyskano dzięki zastosowaniu inseminacji nasieniem partnera.

Sposób uzyskania ciąży (zapłodnienie)	Naturalne	Naturalne > 1 roku starań o ciążę	Inseminacja nasieniem partnera	Inseminacja nasieniem dawcy	IVF*
Wynik badania kosmówki					
Prawidłowy	47,55%	50%	18,18%	0%	56,86%
Liczba kosmówek	281	57	2	0	29
Nieprawidłowy	52,45%	50%	81,82%	100%	43,14%
Liczba kosmówek	310	57	9	1	22

*IVF – zapłodnienie pozaustrojowe

Korelacja rodzajów aberracji chromosomowych identyfikowanych w kosmówkach w zależności od sposobu uzyskania ciąży, pokazała, że trisomie chromosomu autosomalnego stanowiły największy odsetek wyników nieprawidłowych we wszystkich kosmówkach niezależnie od sposobu uzyskania ciąży. W analizie nie brano pod uwagę jednej kosmówki z ciąży uzyskanej drogą inseminacji nasieniem dawcy. Triploidia była drugą co do częstości aberracją chromosomową identyfikowaną w kosmówkach pochodzących z ciąż uzyskanych w sposób naturalny oraz dzięki inseminacji nasieniem partnera. Monosomia chromosomu X była drugą po trisomii aberracją chromosomową stwierdzaną w kosmówkach pochodzących z ciąż uzyskanych w sposób naturalny gdzie partnerzy deklarowali staranie o ciążę trwające powyżej 1 roku. Powyższy rodzaj aberracji chromosomowej był również drugą co do częstości zmianą stwierdzaną w kosmówkach pochodzących z ciąż uzyskanych dzięki metodzie IVF. W tabeli 23 przedstawiono rodzaje aberracji chromosomowych identyfikowanych w kosmówkach po poronieniu w zależności od sposobu uzyskania ciąży, z której pochodził badany materiał.

Tabela 23. Rodzaje aberracji chromosomowych stwierdzanych w badaniach kosmówki w zależności od sposobu uzyskania ciąży, z której pochodził badany materiał - analiza wyników badań kosmówki metodą QF-PCR.
Trisomie chromosomów autosomalnych były najczęstszą aberracją chromosomową stwierdzaną w kosmówkach po poronieniu niezależnie od sposobu uzyskania ciąży, z której pochodził badany materiał.

Sposób uzyskania ciąży (zapłodnienie)	Naturalne	Naturalne > 1 roku starań o ciążę	Inseminacja nasieniem partnera	Inseminacja nasieniem dawcy	IVF*
Trisomia	70,97%	71,93%	55,56%	0%	68,18%
Liczba kosmówek	220	41	5	0	15
Triploidia	14,84%	12,28%	22,22%	100%	4,55%
Liczba kosmówek	46	7	2	1	1
Monosomia X	12,26%	15,79%	11,11%	0%	22,73%
Liczba kosmówek	38	9	1	0	5
KS**	0,97%	0%	11,11%	0%	4,55%
Liczba kosmówek	3	0	1	0	1
Trisomia + monosomia***	0,65%	0%	0%	0%	0%
Liczba kosmówek	2	0	0	0	0
Monoploidia	0,32%	0%	0%	0%	0%
Liczba kosmówek	1	0	0	0	0

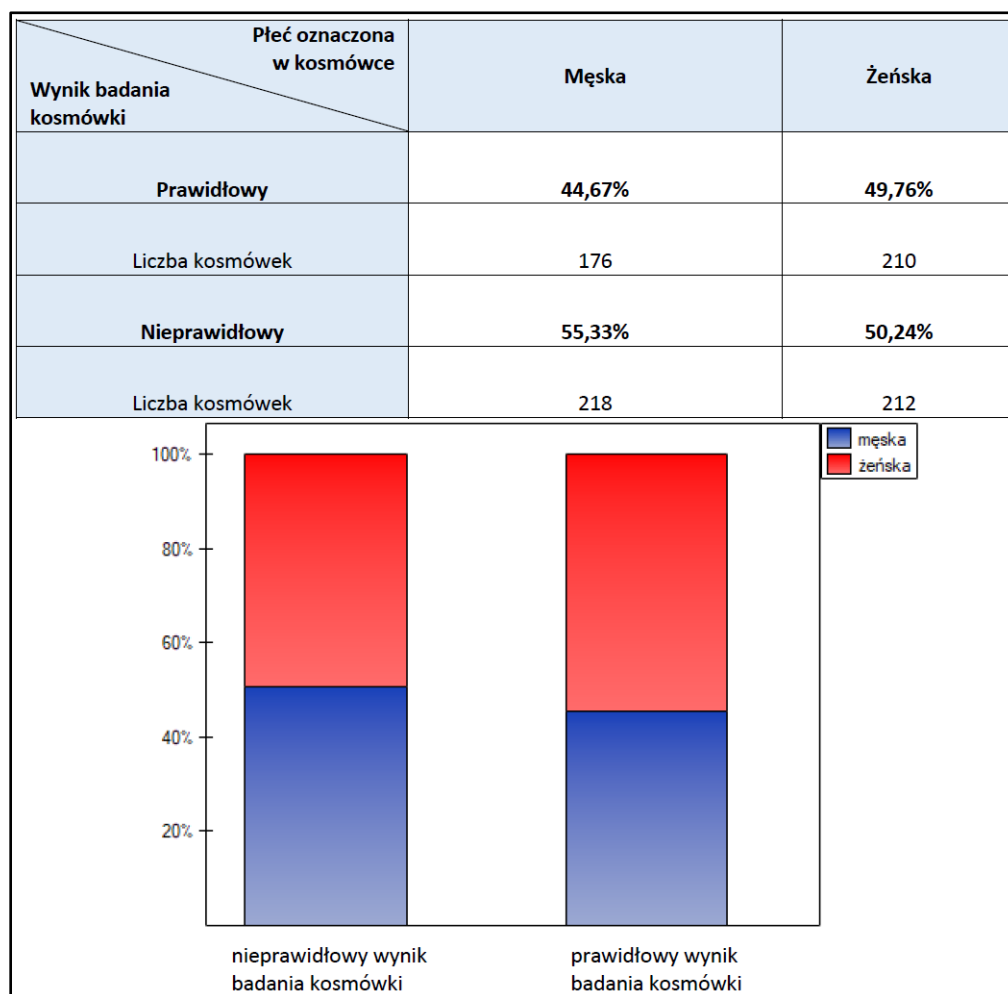
*IVF – zapłodnienie pozaustrojowe

**KS - kariotyp 47,XXY

***Trisomia+monosomia - kariotyp 45,X/47,XX,+15, 45,X/47,XY,+21

4.2.2 Płeć identyfikowana w kosmówkach po poronieniu badanych metodą QF-PCR

W kosmówkach badanych metodą QF-PCR częściej płeć określano jako żeńską. W 11 przypadkach, na życzenie rodziców nie oznaczano w kosmówce płci. W przypadku, gdy w kosmówce po poronieniu stwierdzano płeć męską, częściej niż w kosmówkach z oznaczoną płcią żeńską stwierdzano nieprawidłowości chromosomowe, różnica ta nie była jednak istotna statystycznie ($p=0,147143$). Odsetek kosmówek, w których oznaczono płeć żeńską i męską w grupie prawidłowych i nieprawidłowych wyników badań kosmówek po poronieniu przedstawiono na rycinie 45.



Rycina 45. Płeć stwierdzana w kosmówkach z poronienia badanych metodą QF-PCR a obecność aberracji chromosomowych. W badanych kosmówkach metodą QF-PCR częściej płeć określano na żeńską. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy liczbą kosmówek z prawidłowym i nieprawidłowym wynikiem badania QF-PCR a płcią określoną w kosmówce po poronieniu.

4.3 Analiza wyników badań kosmówek metodą QF-PCR i aCGH pochodzących z kolejnych poronień u pacjentki

W analizowanej grupie u 45 pacjentek uzyskano informacje na temat wyników badań kosmówek z więcej niż jednego poronienia. Wyniki badań kosmówek z kolejnych poronień pacjentek z uwzględnieniem metody badania materiału po poronieniu zebrano w tabeli 24.

W sytuacji, gdy wynik badania kosmówki był prawidłowy w pierwszym badaniu to w 77,8% przypadków wynik badania kosmówki z kolejnego poronienia pacjentki był nieprawidłowy. Inne wartości otrzymano dla kosmówek ze stwierdzonymi aberracjami chromosomowych. W przypadku, gdy wynik badania kosmówki z wcześniejszego poronienia pacjentki był nieprawidłowy to w niespełna 63% przypadków wynik badania kosmówki z kolejnego poronienia pacjentki był również nieprawidłowy (rycina 46). W przeprowadzonym w tej grupie teście istotności Kappa-Cohena nie stwierdzono zgodności ($p=0,292955$).

	Prawidłowy wynik badania kosmówki z pierwszego badanego poronienia pacjentki	Nieprawidłowy wynik badania kosmówki z pierwszego badanego poronienia pacjentki
Prawidłowy wynik badania kosmówki z kolejnego badanego poronienia pacjentki	22,22%	37,04%
Liczba kosmówek	4	10
Nieprawidłowy wynik badania kosmówki z kolejnego badanego poronienia pacjentki	77,78%	62,96%
Liczba kosmówek	14	17

Rycina 46. Powtarzanie się wyników prawidłowych i nieprawidłowych w badaniach kosmówek z kolejnych poronień u pacjentek - analiza wyników badań kosmówki metodą QF-PCR i aCGH. W przypadku, gdy wynik badania kosmówki z pierwszego badanego poronienia był prawidłowy tylko u 22,22% pacjentek w badaniu kosmówki z kolejnego poronienia również nie stwierdzono nieprawidłowości. W sytuacji, gdy wynik badania kosmówki z pierwszego badanego poronienia pacjentki były nieprawidłowe, w 62,96% przypadków w kosmówce z kolejnego poronienia pacjentki stwierdzano aberrację chromosomową.

Analogiczną analizę wykonano dla wyników badań kosmówek, w których w pierwszym badaniu stwierdzono obecność trisomii. Gdy w kosmówce z pierwszego badanego poronienia pacjentki stwierdzono obecność trisomii to w mniejszym odsetku przypadków (40%), w badaniu materiału pochodzącego z kolejnego poronienia pacjentki kolejny raz stwierdzono obecność trisomii

WYNIKI

chromosomu autosomalnego. Częściej wynik badania kosmówki z kolejnego poronienia pacjentki był prawidłowy lub stwierdzano inny rodzaj aberracji chromosomowej (strukturalne rearanżacje chromosomowe, monosomię chromosomu X lub triploidię) (rycina 47). W grupie kosmówek, gdzie stwierdzano trisomię również nie zaobserwowano zgodności w teście istotności Kappa-Cohena ($p=0,422678$).

	Trisomia obecna w kosmówce z pierwszego badanego poronienia pacjentki	Trisomia nieobecna w kosmówce z pierwszego badanego poronienia pacjentki
Trisomia obecna w kosmówce z kolejnego poronienia pacjentki	40%	52%
Liczba kosmówek	8	13
Trisomia nieobecna w kosmówce z kolejnego poronienia pacjentki	60%	48%
Liczba kosmówek	12	12

Rycina 47. Powtarzanie się trisomii w badaniach kosmówek z kolejnych poronień u pacjentek - analiza wyników badań kosmówki metodą QF-PCR i aCGH. W przypadku, gdy w kosmówce pochodzącej z pierwszego badanego poronienia pacjentki stwierdzano trisomię częściej w kosmówce z kolejnego badanego poronienia pacjentki stwierdzano wynik prawidłowy lub inny rodzaj aberracji chromosomowe.

U trzech pacjentek w badaniu kosmówki po kolejnych poronieniach stwierdzono powtarzanie się tej samej trisomii (1.p 5, 12, 25), w dwóch przypadkach 15 chromosomu w jednym chromosomu pary 16. Prawidłowe wyniki badania kariotypów wykluczyły u w/w partnerów obecność aberracji chromosomowych. W tabeli 24 przedstawiono wyniki badań kosmówek z poronień wybranych pacjentek, u których posiadano informacje o wyniku badania kosmówki z więcej niż jednego poronienia.

Tabela 24. Wyniki badań kosmówki po poronieniu pacjentek, u których uzyskano informacje na temat wyników badań kosmówki pochodzącej z więcej niż jednego poronienia. W tabeli uwzględniono metodę, którą kosmówka była badana, wybrane dane z wywiadu położniczego oraz wyniki badań kariotypów obojga parterów. Celem lepszego zobrazowania wyników i przejrzystości tabeli w przypadku stwierdzenia w kosmówce rearanżacji genomowej zastosowano uproszczony zapis wyniku badania aCGH uwzględniającego tylko region, gdzie znajdowała się zidentyfikowana rearanżacja. Szczegółowe dane dotyczące rodzaju oraz rozmiaru rearanżacji genomowych zawarto w tabeli 11.

Lp.	Kolejność ciąży*	Kolejność poronienia**	Hbd	Kariotyp partnerów***	Technika badania kosmówki	Wynik badania kosmówki	Płeć oznaczona w kosmówce
1.	C1	P1	8	Prawidłowy	QF-PCR	trisomia 18	żeńska
	C3	P3	9		QF-PCR	prawidłowy	męska
2.	C2	P1	9	b/d	QF-PCR	monosomia X	żeńska
	C3	P2	10		QF-PCR	trisomia 22	żeńska
3.	C4	P4	6	Prawidłowy	aCGH	prawidłowy	męska
	C5	P5	8		QF-PCR	monosomia X	żeńska
4.	C2	P2	9	Prawidłowy	aCGH	prawidłowy	żeńska
	C4	P4	12		aCGH	prawidłowy	męska
5.	C2	P2	8	Prawidłowy	aCGH	trisomia 16	męska
	C3	P3	12		QF-PCR	trisomia 16	męska
6.	C7	P7	10	Prawidłowy	aCGH	trisomia 8	męska
	C8	P8	6		aCGH	rearanżacja arr(3p21.31)x1	żeńska
	C9	P9	7		aCGH	prawidłowy	męska
7.	C1	P1	9	b/d	aCGH	trisomia 16	męska
	C2	P2	9		aCGH	trisomia 6	żeńska
8.	C2	P1	11	Prawidłowy	QF-PCR	trisomia 21	męska
	C3	P2	8		QF-PCR	monoploidia	żeńska
	C5	P4	8		QF-PCR	trisomia 16	żeńska

9.	C2	P2	8	Prawidłowy	QF-PCR	prawidłowy	męska
	C4	P4	10		QF-PCR	trisomia 22	żeńska
10.	C2	P2	8	Prawidłowy	QF-PCR	trisomia 16	żeńska
	C3	P3	11		QF-PCR	prawidłowy	żeńska
11.	C4	P3	11	b/d	aCGH	trisomia 21	żeńska
	C3	P2	8		QF-PCR	prawidłowy	męska
12.	C1	P1	9	Prawidłowy	QF-PCR	trisomia 15	męska
	C2	P2	9		QF-PCR	trisomia 15	męska
13	C3	P3	9	Prawidłowy	aCGH	prawidłowy	żeńska
	C2	P2	8		QF-PCR	trisomia 16	męska
14	C5	P5	10	Prawidłowy	QF-PCR	prawidłowy	męska
	C6	P6	10		QF-PCR	prawidłowy	męska
	C7	P7	10		aCGH	prawidłowy	żeńska
15	C3	P3	8	Prawidłowy	aCGH	prawidłowy	męska
	C4	P4	9		QF-PCR	prawidłowy	żeńska
	C5	P5	9		aCGH	prawidłowy	żeńska
	C6	P6	8		aCGH	prawidłowy	żeńska
16	C2	P2	9	b/d	aCGH	prawidłowy	męska
	C1	P1	13		QF-PCR	prawidłowy	żeńska
17	C3	P3	8	Prawidłowy	aCGH	trisomia 5	męska
	C4	P4	9		QF-PCR	trisomia 16	męska
18	C3	P3	8	Prawidłowy	QF-PCR	trisomia 18	męska
	C4	P4	7		QF-PCR	trisomia 22	męska
19	C2	P2	8	Prawidłowy	aCGH	prawidłowy	męska
	C3	P3	7		aCGH	trisomia 15	żeńska

20	C2	P2	12	Prawidłowy	QF-PCR	prawidłowy	żeńska
	C3	P3	12		QF-PCR	trisomia 16	żeńska
21	C2	P2	6	Prawidłowy	aCGH	trisomia 15	żeńska
	C1	P1	9		QF-PCR	prawidłowy	męska
22	C4	P4	8	♂Prawidłowy ♀46,XX,+21,der(21;21)[3]/46,XX[47]	QF-PCR	trisomia 16	męska
	C5	P5	19		QF-PCR	prawidłowy	żeńska
23	C3	P2	11	b/d	aCGH	trisomia 15	męska
	C2	P1	11		QF-PCR	prawidłowy	męska
24	C2	P2	10	Prawidłowy	aCGH	trisomia 9	żeńska
	C1	P1	10		QF-PCR	prawidłowy	męska
25.	C2	P2	10	Prawidłowy	QF-PCR	trisomia 15	męska
	C3	P3	12		QF-PCR	trisomia 15	męska
	C4	P4	8		QF-PCR	prawidłowy	męska
26.	C2	P2	11	♂Prawidłowy ♀mos45,X[3]/46,XY[47]	QF-PCR	prawidłowy	żeńska
	C3	P3	10		aCGH	trisomia 15	męska
27.	C1	P1	8	Prawidłowy	aCGH	rearanżacja arr(15q26.3)x1	żeńska
	C2	P2	10		QF-PCR	prawidłowy	męska
28.	C2	P2	8	Prawidłowy	aCGH	monosomia X	żeńska
	C1	P1	10		QF-PCR	trisomia 18	męska
29.	C2	P2	8	Prawidłowy	aCGH	triploidia	męska
	C1	P1	8		QF-PCR	monosomia X	żeńska

30.	C2	P2	6	Prawidłowy	aCGH	trisomia 16	męska
	C5	P5	7		aCGH	prawidłowy	żeńska
31.	C2	P2	12	Prawidłowy	aCGH	trisomia 15	męska
	C3	P3	12		aCGH	prawidłowy	męska
32.	C4	P4	9	Prawidłowy	QF-PCR	prawidłowy	męska
	C2	P2	9		QF-PCR	trisomia 16	męska
33.	C2	P2	8	b/d	QF-PCR	prawidłowy	żeńska
	C1	P1	8		QF-PCR	trisomia 22	żeńska
34.	C2	P2	10	Prawidłowy	aCGH	prawidłowy	żeńska
	C3	P3	13		aCGH	rearanżacja arr(1q42.3)x1 arr(2p16.1-p15)x1 arr(3p21.31)x1	męska
35.	C3	P3	10	Prawidłowy	aCGH	triploidia	męska
	C2	P2	9		QF-PCR	prawidłowy	męska
36.	C3	P3	6	Prawidłowy	aCGH	trisomia 16	żeńska
	C1	P1	9		QF-PCR	monosomia X	żeńska
37.	C1	P1	6	b/d	QF-PCR	prawidłowy	
	C2	P2	8		QF-PCR	trisomia 22	żeńska
38.	C3	P1	13	b/d	QF-PCR	triploidia	męska
	C4	P2	5		QF-PCR	prawidłowy	żeńska
39.	C3	P2	9	Prawidłowy	aCGH	prawidłowy	żeńska
	C2	P1	9		QF-PCR	trisomia 18	żeńska
40.	C6	P5	8	Prawidłowy	aCGH	trisomia 6	męska
	C5	P4	10		QF-PCR	triploidia	żeńska
41.	C1	P1	10	b/d	QF-PCR	triploidia	męska
	C2	P2	9		QF-PCR	prawidłowy	żeńska

42.	C2	P2	12	Prawidłowy	aCGH	monosomia X	żeńską
	C1	P1	9		QF-PCR	trisomia 15	żeńską
43.	C2	P2	11	♂Prawidłowy °46,XX,(1;19)(p36.12;p13.2)	aCGH	rearanżacja arr(1p36.33-p36.13)x1 arr(19p13.3)x3	żeńską
	C3	P3	8		aCGH	rearanżacja arr(1p36.33-p36.13)x3 arr(19p13.3)x1	męską
44.	C4	P3	7	Prawidłowy	aCGH	trisomia 4	męską
	C3	P2	8		aCGH	trisomia 10	męską
45.	C2	P2	9	b/d	aCGH	trisomia 16	męską
	C3	P3	6		aCGH	triploidia	męską

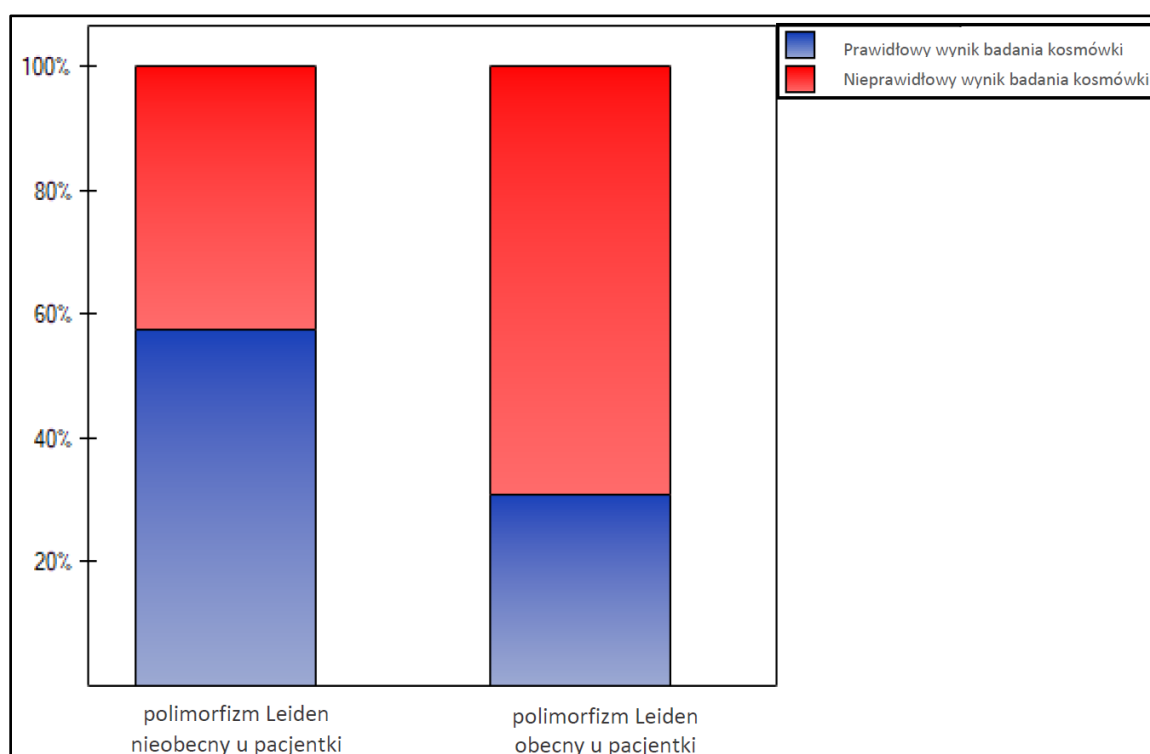
*kolejność ciąży, gdzie C1 – ciąża pierwsza, C9 – ciąża dziewiąta

**kolejność poronienia, gdzie P1 – poronienie pierwsze, P9-poronienie dziewiąte

***kariotyp partnerów – b/d – nie uzyskano informacji na temat wyniku badania

4.4 Poszukiwanie związku pomiędzy polimorfizmami w genach związanych z trombofilią genetycznie uwarunkowaną a poronieniami samoistnymi

Wobec ogromu informacji dotyczących związku pomiędzy trombofilią genetycznie uwarunkowaną a poronieniami samoistnymi, analizie poddano również uzyskane dane dotyczące badań genetycznych w kierunku trombofilii u pacjentek. Łącznie 46 pacjentek podało w ankiecie informację na temat wyniku badania w kierunku polimorfizmu Leiden w genie czynnika V krzepnięcia. Wśród nich u 33 wykluczono obecność powyższej zmiany, 13 podało nosicielstwo heterozygotycznego polimorfizmu Leiden w genie czynnika V krzepnięcia. Gdy u pacjentki nie występował powyższy polimorfizm 57,6% wyników badań kosmówki po poronieniu u tych pacjentek było prawidłowych. W grupie gdzie pacjentka była nosicielką polimorfizmu Leiden wynik prawidłowy w kosmówce po ich poronieniu stwierdzano w 30,8% przypadków. Różnica ta nie była istotna statystycznie ($p=101574$). Odsetek kosmówek po poronieniu z prawidłowymi i nieprawidłowymi wynikami badań w grupie pacjentek – nosicielek polimorfizmu Leiden w genie czynnika V krzepnięcia oraz w grupie pacjentek z wykluczonym nosicielstwem powyższego polimorfizmu przedstawiono na rycinie 48.



Rycina 48. Odsetek prawidłowych i nieprawidłowych wyników badań kosmówek u pacjentek z obecnym i nieobecnym polimorfizmem Leiden w genie czynnika V krzepnięcia. U pacjentek – nosicielek polimorfizmu w genie czynnika V krzepnięcia częściej stwierdzano nieprawidłowe wyniki badania kosmówek (62,9%) w stosunku do grupy pacjentek, które nie podawały obecności polimorfizmu Leiden w genie czynnika V krzepnięcia (42,2%). Różnica ta nie była istotna statystycznie.

5. DYSKUSJA

5.1 Aktualny stan wiedzy dotyczącej genetycznych przyczyn poronień samoistnych

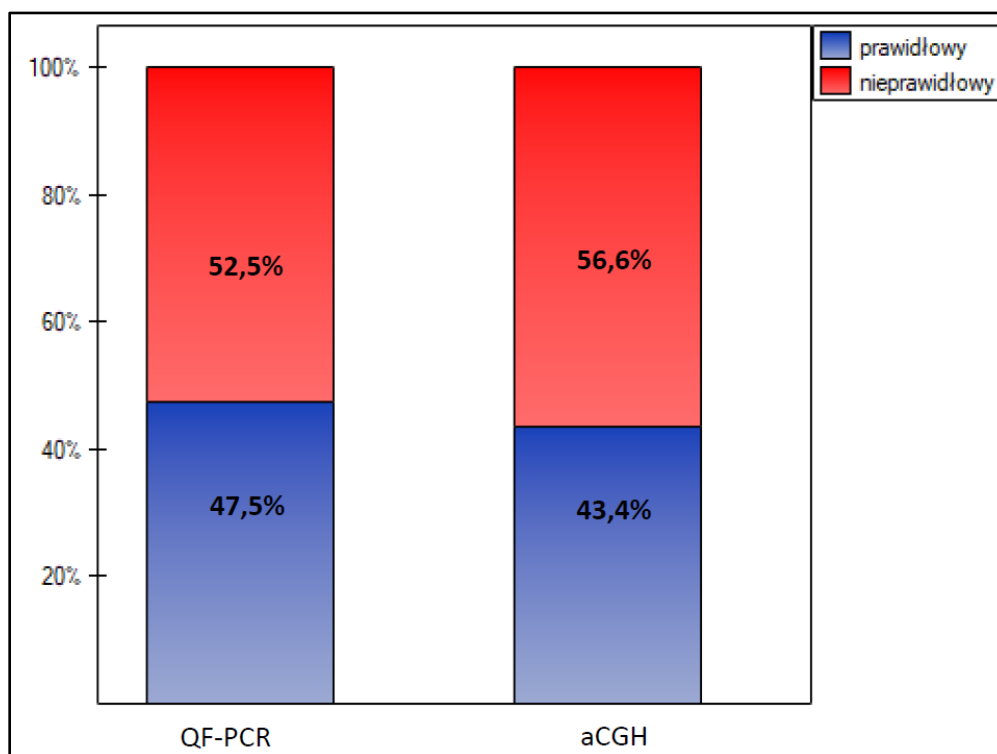
Na temat etiologii poronień samoistnych wiemy dużo, ale wciąż niewystarczająco. Od lat 60. ubiegłego wieku, kiedy to pojawiły się pierwsze doniesienia na temat aberracji chromosomowych u poronionego zarodka oraz u par doświadczających poronień, znanych jest zdecydowanie więcej czynników mających wpływ na występowanie u partnerów poronień samoistnych. W bazie Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) poszukując publikacji z hasłem „miscarriage” pojawia się ponad 40000 pozycji piśmiennictwa. Gdy krąg poszukiwań zawężymy o pojęcie „genetic miscarriage” uzyskujemy dostęp do blisko 4000 publikacji. Pomimo, iż wiemy dużo więcej na temat etiologii poronień niż wiedzieliśmy w latach 60 XX wieku, to nadal wielu parom doświadczającym poronień samoistnych nie jesteśmy w stanie odpowiedzieć na pytanie, co było przyczyną utraty ich ciąży?. Nadal otwarte pozostaje zatem pytanie czy istnieje tzw. „predyspozycja do poronień” i czy faktycznie ta „predyspozycja” wynika z czynników genetycznych?.

Wyniki badań przedstawione w niniejszej pracy pokazują, że najczęstszą przyczyną poronień samoistnych są liczbowe aberracje chromosomowe u zarodków. W zależności jednak od wywiadu położniczego ich udział w etiologii poronienia zmienia się. Im większa liczba poprzednich poronień u pacjentki, tym rzadziej w kosmówkach identyfikujemy zmiany liczbowe chromosomów. Fakt ten, udowodniony w niniejszej pracy, skłania do szczególnych poszukiwań przyczyn utrat ciąży, innych niż aberracje chromosomowe u par, których dotyczy problem RPL. Pary borykające się z problemem utrat ciąży, szczególnie nawracających, pytają co było przyczyną utraty ciąży oraz w jaki sposób można uniknąć powtórzenia się powyższej sytuacji?. To głównie od lekarzy, pacjenci oczekują odpowiedzi na zadane pytania. W pracy zwrócono uwagę, iż wynik badania kosmówki po poronieniu nie tylko pozwala na określenie przyczyny poronienia, ale również w wielu przypadkach umożliwia określenie rokowania dotyczącego przebiegu kolejnych ciąż u pacjentów. Szczególny nacisk w pracy położono na zbadanie częstości i rodzaju strukturalnych aberracji chromosomowych, ponieważ to one aktualnie nadają nowy, interesujący kierunek badań nad przyczynami poronień – identyfikacja genów i „regionów” powiązanych z etiologią niepowodzeń rozrodu. Przedstawione wyniki badań kosmówki metodą aCGH pozwoliły na wytypowanie regionów i genów, których dalsze badania mogą poszerzyć stan wiedzy na temat genetycznych przyczyn niepowodzeń rozrodu. W ponad połowie przypadków, jak udowodniły przedstawione wyniki badań, dzięki analizie genetycznej materiału po poronieniu, odpowiedź na pytania pacjentów dotyczące przyczyny poronienia staje się możliwa. Celem nadrzędnym niniejszej pracy była zatem aktualizacja

algorytmu postępowania w zakresie badań genetycznych u par z poronieniami w wywiadzie. Jak pokazują wyniki badań analiza genetyczna materiału po poronieniu powinna być pierwszym elementem diagnostyki przyczyn poronień samoistnych, decydującym o dalszym postępowaniu u pary.

5.1.1 Porównanie wyników badań kosmówki przeprowadzonych metodą aCGH i QF-PCR

Badanie metodą aCGH opiera się na całogenomowej ocenie kariotypu zarodka/płodu, stąd nie dziwi fakt, iż zastosowanie powyższej metody pozwoliło na identyfikację większej liczby zmian w materiale po poronieniu. Porównanie wyników badań kosmówek wykonanych metodą QF-PCR i aCGH przedstawiono na rycinie 49.



Rycina 49. Wyniki badania kosmówki w zależności od metody jaką była badana.

Większy odsetek wyników nieprawidłowych stwierdzono w kosmówkach badanych metodą aCGH w stosunku do tych, które badane były z zastosowaniem metody QF-PCR. Różnica ta nie była istotna statystycznie.

W badaniach kosmówki metodą aCGH stwierdzono większy odsetek wyników nieprawidłowych (56,6%) w porównaniu z wynikami badań kosmówki uzyskanymi przy zastosowaniu metody QF-PCR (52,5%). Wbrew oczekiwaniom różnica ta nie była jednak istotna statystycznie ($p=0,169231$). Może to być wynikiem różnorodności grup analizowanych powyższymi metodami. Jak udowodniono w badaniach własnych, odsetek wyników nieprawidłowych w kosmówkach maleje wraz z kolejnością poronienia (rycina 26 i rycina 38). W grupie kosmówek analizowanych metodą aCGH 17,1% kosmówek stanowiły materiały po poronieniu czwartym lub kolejnym u pacjentki, a w przypadku QF-PCR grupę kosmówek pochodzących z czwartego lub kolejnego poronienia pacjentki tworzyło zaledwie 8,6% wszystkich kosmówek

badanych tą metodą. Najczęstszymi aberracjami chromosomowymi w obydwu grupach były trisomie chromosomów autosomalnych. W badaniach metodą aCGH stwierdzane one były w mniejszym odsetku wszystkich wyników (33%) w porównaniu z grupą kosmówek badanych metodą QF-PCR (36%). Wyjaśnić powyższą różnicę można w dwojaki sposób. W obydwu metodach trisomie najliczniej były identyfikowane w materiałach pochodzących z poronienia drugiego. W badaniach metodą QF-PCR 42,9% materiałów pochodziło z poronienia drugiego, natomiast w badaniach aCGH 38,6% kosmówek pochodziło z drugiej utraconej przez pacjentkę ciąży. Poza tym wykonana w pracy analiza wyników 417 badań kosmówek metodą aCGH, ujawniła 4 przypadki współistnienia w kosmówce trisomii chromosomu autosomalnego oraz rearanżacji strukturalnej. Kosmówki z tymi aberracjami, dla potrzeb analizy statystycznej, zaliczone zostały do grupy kosmówek z rearanżacjami a nie do grupy kosmówek z trisomiami, zmniejszając tym samym odsetek trisomii wśród wyników nieprawidłowych materiałów po poronieniu. Nie można także wykluczyć, że w badanej przez autorkę grupie kosmówek, wśród tych w których przy zastosowaniu metody QF-PCR zidentyfikowano trisomię, w rzeczywistości znajdowały się takie, w których dodatkowo obecne były również rearanżacje genomowe nieuwidocznione w powyższym badaniu. Opublikowane dotychczas wyniki badań porównujące efektywność metod klasycznej cytogenetyki w stosunku do metody aCGH w identyfikacji zmian w kosmówce wskazują, iż zastosowanie metody cytogenetyki molekularnej może ujawnić istnienie w materiale po poronieniu dodatkowej, poza liczbową, strukturalnej aberracji chromosomowej. Dhillon i wsp. w metaanalizie porównującej skuteczność hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy w stosunku do klasycznej oceny kariotypu, stwierdzili, iż dzięki zastosowaniu metody aCGH o 13% więcej zmian jest identyfikowanych w badanych kosmówkach w porównaniu do analizy kariotypu metodą cytogenetyki klasycznej. Wśród tych dodatkowo identyfikowanych zmian, w dwóch przytoczonych przez autorów przypadkach, w badaniu kariotypu stwierdzono obecność trisomii, natomiast za pomocą metody aCGH dodatkowo w tej samej kosmówce zidentyfikowano strukturalną aberrację chromosomową [112].

5.1.2 Trisomie chromosomów autosomalnych w badaniu kosmówki po poronieniu

W obu grupach badanych kosmówek badanych metodą aCGH i QF-PCR najczęściej identyfikowaną w badaniu materiału po poronieniu trisomią była trisomia chromosomu 16. Stwierdzono ją łącznie w 111 kosmówkach (111/1244, 8,9%). W przypadku QF-PCR była to najczęściej identyfikowana zmiana chromosomowa, stwierdzono ją w 8,7% (79/827) kosmówek badanych powyższą metodą. W kosmówkach analizowanych metodą aCGH stwierdzono ją w 32/417 kosmówek (7,7%), co uplasowało ją jako drugą co do częstości identyfikowaną zmianę,

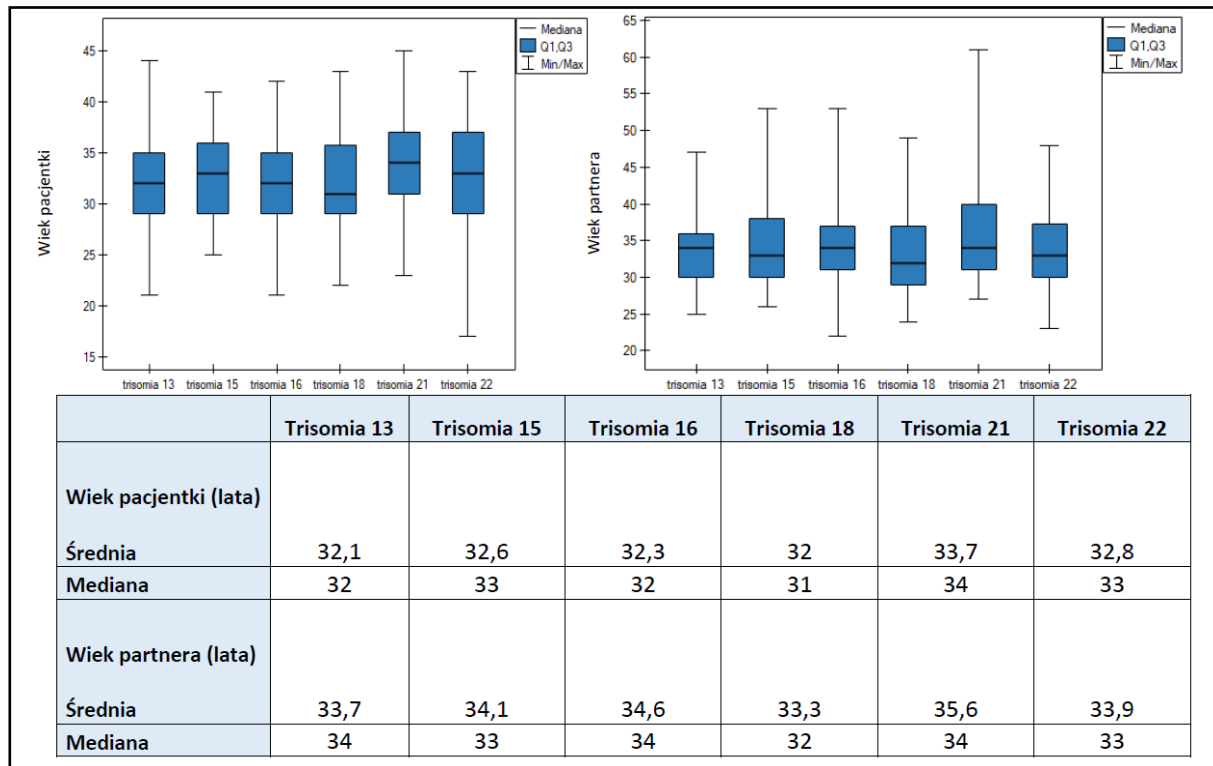
DYSKUSJA

występującą z tą samą częstością w kosmówkach, co strukturalne aberracje chromosomowe. Pacjentki, u których w materiale po poronieniu stwierdzano trisomię 16 chromosomu stanowiły grupę kobiet młodszych w stosunku do tych, u których w kosmówce po poronieniu stwierdzano trisomie chromosomu 21, 22 i 15. Średni wiek wszystkich kobiet, u których w kosmówce po poronieniu stwierdzono trisomię 16 chromosomu wynosił 32,2 lata (mediana 32) (rycina 48). Uzyskane wyniki są zgodne z większością dostępnych danych z piśmiennictwa [113][114][115]. Chromosom pary 16 należy do grupy chromosomów metacentrycznych (grupa E), a częstości jego występowania nie powiązano tak silnie z podwyższonym wiekiem matki jak w przypadku innych, głównie akrocentrycznych chromosomów [116]. Powyższa trisomia identyfikowana jest w około 1,5% wszystkich klinicznie potwierdzonych ciąż [80]. Nie obserwuje się jej wśród żywo urodzonych, poza sytuacjami gdy u płodu występuje kariotyp mozaikowy z drugą, prawidłową linią komórkową [117]. Trisomia chromosomu 16 jest, w przeważającej większości (90%-100%), wynikiem nondysjunkcji w I podziale mejotycznym w trakcie oogenezy [118][119].

Drugą co do częstości, trisomią stwierdzaną w badanych kosmówkach była trisomia 21 chromosomu. Stwierdzono ją łącznie w 66 kosmówkach (66/1244, 5,3%). Trisomia powyższego chromosomu jest najczęściej występującą trisomią chromosomu autosomalnego, stwierdzaną wśród żywo urodzonych dzieci, ale również jest jedną z trzech najczęstszych zmian chromosomowych identyfikowanych w materiale po poronieniu [120]. W analizowanej grupie pacjentów, zarówno kobiety, u których w kosmówce po poronieniu stwierdzano trisomię chromosomu 21, jak i ich partnerzy byli grupą starszych pacjentów (biorąc pod uwagę grupę wszystkich kosmówek badanych w obu metodach) w stosunku do tych, u których w kosmówkach po poronieniu stwierdzano trisomię innych chromosomów. Porównanie wieku partnerów pacjentek wykazało istotną statystycznie różnicę ($p=0,03514$) pomiędzy wiekiem partnerów pacjentek, u których w kosmówce stwierdzano trisomię chromosomu 21 w stosunku do wieku partnerów pacjentek ze zidentyfikowaną w kosmówce trisomią chromosomu 18. Porównując wiek pacjentek w zależności od rodzaju stwierdzonej w kosmówce trisomii, nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie ($p=0,365759$). Trisomia chromosomu 21, podobnie jak trisomie innych chromosomów, najczęściej jest wynikiem nondysjunkcji w pierwszym, rzadziej drugim podziale mejotycznym w trakcie oogenezy [121]. W około 9% przypadków może ona jednak wynikać z nondysjunkcji podczas spermatogenezy głównie na etapie II podziału mejotycznego [122]. W związku z powyższym, w odniesieniu do ryzyka wystąpienia u potomstwa trisomii 21 chromosomu, autorzy poszukują korelacji z podwyższonym wiekiem ojca [123] [124]. Chociaż w analizie porównawczej średniego wieku partnerów, w zależności od rodzaju trisomii identyfikowanej w kosmówce uzyskano różnice istotne statystycznie, to należy mieć na uwadze,

że grupę starszych mężczyzn stanowią partnerzy starszych pacjentek, a zatem nie można jednoznacznie stwierdzić, czy to wiek partnerów, czy jednak pacjentek wpływa na wystąpienie w kosmówce trisomii 21 chromosomu. Opierając się jednak na przytoczonym piśmiennictwie celowe wydaje się uwzględnienie informacji dotyczącej podwyższonego wieku ojca a ryzyka trisomii 21 chromosomu u potomstwa podczas udzielania parze z niepowodzeniami rozrodu porady genetycznej. Nadal jednak, zarówno wyniki badań własnych, jak i dostępne dane z piśmiennictwa, nie pozwalają na ustalenie górnej granicy wieku mężczyzny, powyżej której rośnie ryzyko aneuploidii chromosomu pary 21 u potomstwa.

Na rycinie 50 przedstawiono, iż najstarszą grupę zarówno pacjentek, jak i ich partnerów wśród tych, u których w kosmówkach po poronieniu pacjentki stwierdzano trisomię, stanowiły pary, gdzie w kosmówce stwierdzano dodatkową kopię chromosomu 21, natomiast najmłodszą ci partnerzy, u których w kosmówce po poronieniu zidentyfikowano trisomię chromosomu 18. Chromosom pary 18 jest chromosomem submetacentrycznym i podobnie jak chromosom pary 16 kwalifikowany jest do grupy E. W odróżnieniu od chromosomów akrocentrycznych (klasa D i G) jest on mniej podatny na nondysjunkcję w trakcie gametogenezy a tym samym występowanie jego aneuploidii wydaje się mniej zależne od podwyższonego wieku rodziców.



Rycina 50. Mediana oraz średnia wieku pacjentek i ich partnerów w zależności od rodzaju trisomii zidentyfikowanej w badaniu kosmówki po poronieniu - zbiorcza analiza wszystkich wyników badań kosmówki metodą aCGH i QF-PCR. Najwyższą średnią wieku stwierdzono wśród pacjentek oraz ich partnerów, u których w kosmówce po poronieniu pacjentki identyfikowano trisomię 21 chromosomu.

DYSKUSJA

Analiza wyników badań kosmówek przeprowadzonych metodą aCGH wskazała, że wśród często identyfikowanych w kosmówkach po poronieniu liczbowych aberracji chromosomowych znajdowała się trisomia chromosomu 14. Trisomia chromosomu 14 należy do letalnych aberracji chromosomowych, nie opisywanych w postaci regularnej trisomii wśród żywo urodzonych noworodków, opisywany natomiast w postaci mozaikowej lub częściowej duplikacji wśród dzieci z zespołami wad [125]. Dodatkową kopię chromosomu 14 zidentyfikowano w takiej samej liczbie kosmówek badanych metodą aCGH, co trisomię chromosomu 18 (8/138 kosmówek, 5,79% wszystkich trisomii zidentyfikowanych w powyższym badaniu). Stwierdzona częstość zgodna jest z danymi z piśmiennictwa, gdzie trisomię 14 pary chromosomów plasuje się w grupie często identyfikowanych aberracji chromosomowych w badaniu materiału po poronieniu [114][81]. Spostrzeżenie dotyczące częstości występowania trisomii chromosomu 14 powinno zostać wzięte pod uwagę podczas ustalania zakresu zmian mających być identyfikowanych w badaniach kosmówki, takich jak FISH czy QF-PCR. Biorąc pod uwagę częstość jej występowania, analiza kopii chromosomu 14 powinna znaleźć się wśród zmian badanych w materiale po poronieniu za pomocą powyższych metod. Średni wiek kobiet, u których w kosmówce stwierdzano trisomię 14 chromosomu, określono na 35 lat (mediana 34,5) i była ona wyższa niż średni wiek kobiet, u których w kosmówce stwierdzono trisomię chromosomu 21 (średnia 33,7, mediana 33). Hassold i wsp. w badaniach korelacji wieku matki z rodzajem aberracji chromosomowych u zarodka, trisomię 14 chromosomu uplasowali w grupie liczbowych aberracji chromosomowych najbardziej skorelowanych z podwyższonym wiekiem matki [116].

W badaniach kosmówki metodą aCGH stwierdzono istotną statystycznie różnicę długości trwania ciąży, z której pochodziła badana kosmówka w zależności od stwierdzonego rodzaju aberracji chromosomowej. Istotną różnicę uzyskano porównując długość trwania ciąży w odniesieniu do kosmówek ze stwierdzoną trisomią chromosomu autosomalnego i monosomią chromosomu X ($p=0,01808$) (rycina 29). Kosmówki, w których stwierdzano monosomię chromosomu X pochodziły z ciąży utraconych w późniejszym tygodniu ciąży (średnia 10,4 Hbd, mediana 10) w porównaniu z kosmówkami, w których stwierdzano w powyższej metodzie trisomię chromosomu autosomalnego (średnia 9,2 Hbd, mediana 9). Wykonując powyższą korelację w grupie kosmówek badanych metodą QF-PCR nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie. Różnica istotna statystycznie w kosmówkach badanych metodą aCGH może wynikać z faktu, iż wśród trisomii identyfikowanych w kosmówkach badanych powyższą metodą znajdowały się również te, które występując u zarodka powodują obumarcie ciąży na bardzo wczesnym etapie, takie jak np. trisomia chromosomu 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 czy 20. Wśród trisomii zidentyfikowanych

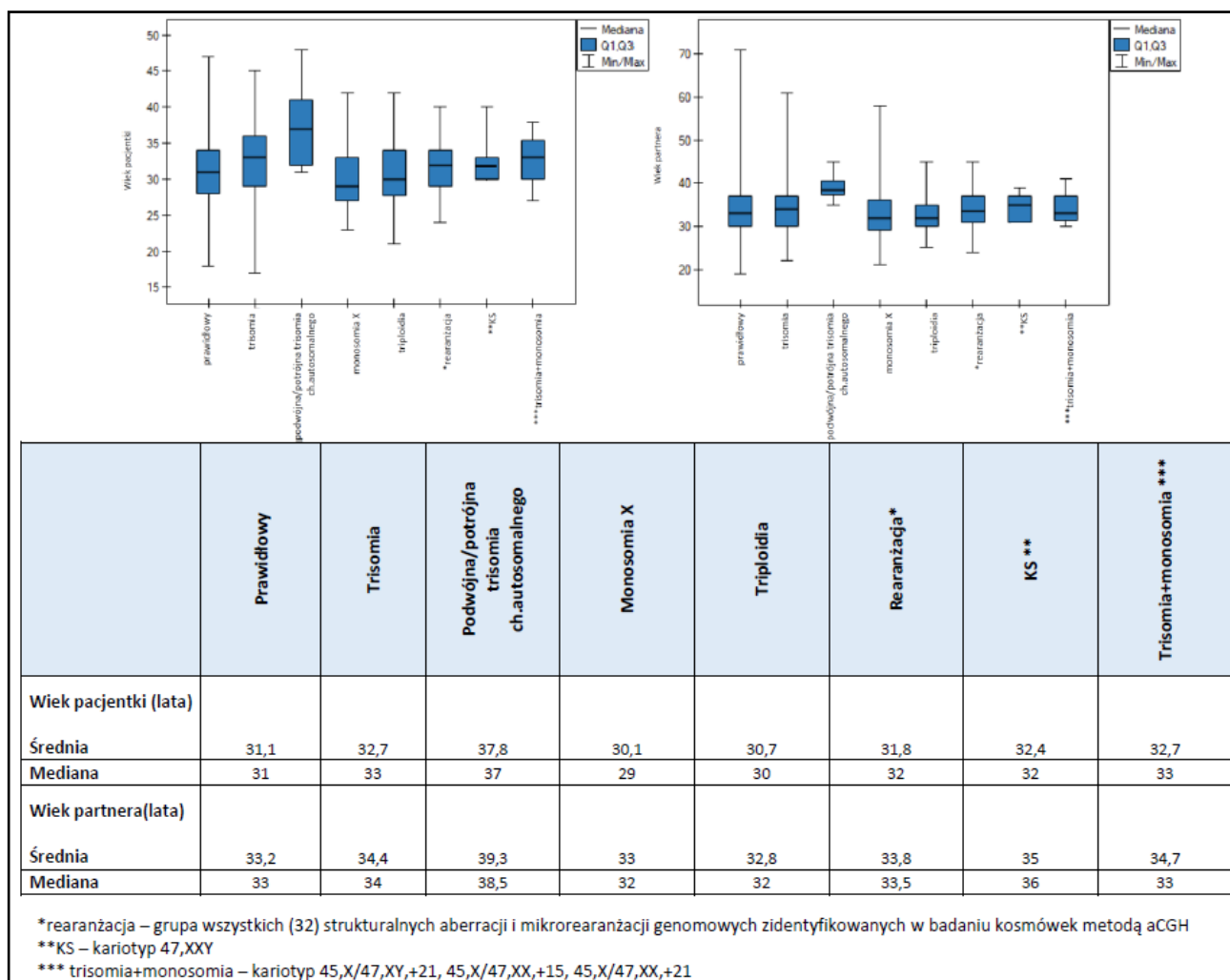
w badaniu kosmówek metodą QF-PCR 46,4% stanowiły kosmówki ze stwierdzoną trisomią 13, 18 i 21 chromosomu. Trisomie powyższych chromosomów występują istotnie częściej w kosmówkach pochodzących z ciąż utraconych w późniejszym okresie ciąży [1]. Fakt ten został udowodniony w badaniach własnych w analizie trendu (rycina 31, rycina 44). Wraz z wzrostem tygodnia ciąży, częściej w kosmówkach po poronieniu identyfikowane są trisomie chromosomu 13, 18 i 21 w stosunku do trisomii innych chromosomów. Istotny statystycznie trend stwierdzono zarówno w wynikach badań kosmówki analizowanych metodą aCGH jak i QF-PCR. Nie jest to zaskakujące, biorąc pod uwagę, że trisomie chromosomów 13, 18 i 21 są jedynymi trisomiami chromosomów autosomalnych, które w postaci regularnej są identyfikowane wśród żywo urodzonych noworodków.

5.1.3 Podwójne/potrójne trisomie chromosomów autosomalnych w badaniu kosmówki po poronieniu

W badaniach metodą aCGH w 4 kosmówkach stwierdzono obecność podwójnej trisomii chromosomu autosomalnego, a w 1 zidentyfikowano dodatkowe kopie aż trzech chromosomów. Co ciekawe, w żadnej kosmówce badanej metodą QF-PCR nie stwierdzono tego rodzaju aberracji chromosomowej. Można to częściowo wytłumaczyć ograniczeniem metody QF-PCR do identyfikacji tylko zmian liczby kopii wybranych chromosomów. Jak pokazały wyniki badań aCGH wśród 5 zidentyfikowanych podwójnych/potrójnych trisomii w 3 przypadkach zmiany liczby dotyczyły chromosomów, których liczby kopii nie obejmowała analiza w metodzie QF-PCR (tabela 9). A zatem nie można wykluczyć, że w powyższej metodzie kosmówki, w których stwierdzono trisomię pojedynczego chromosomu, faktycznie obciążone były trisomią więcej niż jednego chromosomu. Podwójne/potrójne trisomie odpowiadają za 0,2% do 4,2% przyczyn poronień [126][81]. W pojedynczych przypadkach są opisywane u żywo urodzonych dzieci, gdy występuje współistnienie trisomii chromosomu autosomalnego oraz trisomii chromosomu płci. W pracy potwierdzono, iż wystąpienie podwójnej lub potrójnej trisomii u zarodka jest mocno skorelowane z podwyższonym wiekiem kobiet. Pacjentki, u których w kosmówce po poronieniu stwierdzono podwójną lub potrójną trisomię chromosomu autosomalnego stanowiły najstarszą grupę kobiet (średnia wieku 37,8 lat, mediana 37) wśród wszystkich pacjentek, u których wykonano badanie kosmówki. Różnica wieku tych pacjentek była istotna statystycznie w stosunku do średniego wieku kobiet z innymi wynikami badań kosmówek po poronieniu, w tym także tych, u których stwierdzono trisomię pojedynczego chromosomu (<0.000001). W powyższej analizie statystycznej wzięto pod uwagę większość wyników badań kosmówek po poronieniu, niezależnie od

DYSKUSJA

metody jaką była analizowana – wyłączono pacjentkę, u której w badaniu materiału po poronieniu stwierdzono monoploidię oraz kariotypy 48,XXY+4 i 48,XXY,+16 z uwagi na zbyt małą liczebność grupy (pojedyncze kosmówki). Medianę oraz średnią wieku kobiet i ich partnerów, w zależności od wyniku badania kosmówki po poronieniu, przedstawiono na rycinie 51. Chociaż uwzględniono na niej również wyniki prawidłowe, to należy zaznaczyć, że w grupie tej mogą kryć się również kosmówki z aberracjami chromosomowymi, które z uwagi na ograniczenie metody QF-PCR nie zostały za jej pomocą zidentyfikowane.



Rycina 51. Mediana oraz średnia wieku pacjentek i ich partnerów w zależności od wyniku badania kosmówki po poronieniu - zbiorcza analiza wszystkich wyników badań kosmówki metodą aCGH i QF-PCR. Najstarszą grupę pacjentek i partnerów stanowili partnerzy, gdzie w kosmówce pacjentki stwierdzano podwójną lub potrójną trisomię chromosomu autosomalnego. Najmłodszą grupą mężczyzn byli partnerzy pacjentek, u których w kosmówce po poronieniu identyfikowano triploidię. Kobiety, u których w kosmówkach stwierdzano monosomię chromosomu X były najmłodszą grupą pacjentek.

5.1.4 Trisomie chromosomów płci w badaniu kosmówki po poronieniu

Trisomie chromosomów płci częściej identyfikowane są u płodów ronionych w II i III trymestrze ciąży, są rzadką przyczyną utraty ciąży do 12 Hbd. Fakt ten tłumaczy obserwowaną w badaniach własnych niską częstość (0,85% w aCGH i 1,15% w QF-PCR) identyfikacji aberracji liczbowych dotyczących chromosomów płci. Do niniejszej analizy wykorzystano wyniki badań kosmówek pochodzących z ciąży utraconych do 22 Hbd. W badaniu metodą aCGH dodatkową kopię chromosomu X stwierdzono w dwóch kosmówkach, przy czym w obu powyższa aberracja współistniała z trisomią chromosomu autosomalnego (4 i 16). W badaniach metodą QF-PCR obraz wskazujący na obecność w kosmówce kariotypu 47,XXY stwierdzono w 5 kosmówkach. W metodzie aCGH nie analizowano statystycznie i nie porównywano z innymi kosmówkami badań materiałów po poronieniach, w których stwierdzono kariotyp 48,XXY,+4 oraz 48,XXY,+16 z uwagi na zbyt małą liczebność grupy. W grupie kosmówek badanych metodą QF-PCR te z kariotypem 47,XXY pochodziły z ciąży ronionych na najwcześniejszym etapie ciąży (średnio 9,2 Hbd, mediana 9) w porównaniu z kosmówkami, w których stwierdzono inne rodzaje aberracji chromosomowych (rycina 42). Należy jednak mieć na uwadze fakt, że wśród tych kosmówek mogą znajdować się takie, które poza aberracją liczby chromosomu płci, mają jeszcze dodatkową kopię chromosomu autosomalnego. Pacjentki oraz ich partnerzy, u których w kosmówce po poronieniu stwierdzano dodatkową kopię chromosomu X, stanowili najstarszą grupę partnerów (średnia wieku kobiet 32,4 lata, średnia wieku mężczyzn 35 lat, mediany odpowiednio 32 i 36) (rycina 36 i r37).

5.1.5 Powtarzanie się trisomii w kolejnych ciążach

Analiza wyników badań wykonanych w ramach realizacji niniejszej pracy wykazała obecność par, u których w badaniach kosmówek z kolejnych poronień była trisomia, w tym u trzech par trisomia obecna w kosmówce dotyczyła tego samego chromosomu (pary 15). Powtarzania się trisomii nie stwierdzono jednak statystycznie częściej, w porównaniu do sytuacji, gdzie w badaniu materiału z kolejnego poronienia stwierdzano inny rodzaj aberracji chromosomowej lub nie stwierdzano nieprawidłowości. W badaniach u żadnej pary ze stwierdzonym powtarzaniem się trisomii, w tym trisomii chromosomu 15, w kolejnych poronieniach, nie stwierdzono nieprawidłowości w kariotypie. Należy zaznaczyć jednak, że nie dysponowano danymi dotyczącymi wszystkich wyników badań cytogenetycznych u partnerów, objętych powyższą analizą.

Robinson i wsp. u 52 par z poronieniami nawracającymi (122 materiałów po poronieniu) spowodowanymi aberracjami chromosomowymi u 8 par stwierdzili powtarzanie się aneuploidii tego samego chromosomu. Spośród nich, w 3 przypadkach zmiana liczby dotyczyła chromosomu pary 15.

Autorzy szukając dowodu na występowanie u niektórych par podwyższonego ryzyka trisomii u płodu, które nie byłoby związane z wiekiem matki, na podstawie opublikowanych danych nie potwierdzili powyższej hipotezy. Ich zdaniem, powtarzanie się tej samej trisomii w kolejnych ciążach nie stanowi dowodu na istnienie mozaikowości ganadalnej u jednego z rodziców a raczej wynika z przypadku, gdyż częstość tego zjawiska jest porównywalna z prawdopodobieństwem jego wystąpienia. Cytowane badania nie potwierdziły również związku pomiędzy zmianami chromosomowymi w nasieniu a podwyższonym ryzykiem aneuploidii u zarodka - w zdecydowanej większości stwierdzone u zarodka powtarzające się trisomie były pochodzenia matczyne [43]. Aktualna analiza piśmiennictwa nie pozwala na wyjaśnienie, dlaczego zjawisko to zaobserwowano właśnie w trisomii chromosomu pary 15. Rajcan-Sepovic i wsp. badając w swojej pracy materiały po poronieniu pacjentki-nosicielski zrównoważonej translokacji $der(15)t(Y;15)(q12;p13)$ w dwóch materiałach stwierdzili obecność trisomii chromosomu 15 u zarodka, a w jednym poronieniu jako przyczynę zidentyfikował tetraploidię. Wyszuli tym samym podejrzenie, spekulowane również przez innych autorów, iż nosicielstwo zrównoważonej translokacji może również zwiększać ryzyko trisomii i to nie tylko w odniesieniu do nosicielstwa translokacji robertsonowskiej [43][127].

5.1.6 Monosomia chromosomu X w badaniu kosmówki po poronieniu

Monosomia chromosomu X stanowiła drugą co do częstości w przypadku aCGH i trzecią w przypadku QF-PCR, aberrację chromosomową stwierdzaną w kosmówce. Przy zastosowaniu obydwu metod możliwa była identyfikacja kariotypów mozaikowych w kosmówce z linią nieprawidłową 45,X. Łącznie kariotyp mozaikowy 45,X/46,XX stwierdzono w dwóch kosmówkach, a kariotyp 45,X/46,XY w jednej. Interesujące wyniki uzyskano analizując wiek kobiet, u których w badaniu kosmówek po poronieniu stwierdzono monosomię chromosomu X. Pacjentki, u których w kosmówce stwierdzono powyższą aberrację chromosomową, stanowiły grupę najmłodszych kobiet niezależnie, czy kosmówki badane były metodą aCGH czy QF-PCR (rycina 22 i rycina 34). W analizie zbiorczej wszystkich kosmówek, w których stwierdzono monosomię chromosomu X, również stwierdzono najmłodszy wiek pacjentek z powyższym wynikiem kosmówki po poronieniu (rycina 49). Jest to zgodne z doniesieniami z piśmiennictwa, które zwracają uwagę na fakt odwrotnej zależności wieku kobiety od częstości występowania monosomii chromosomu X u zarodka [128][129].

5.1.7 Poliploidie w badaniu kosmówki po poronieniu

W badaniach metodą QF-PCR częściej niż w aCGH identyfikowano triploidię (15,2% vs 9,3%), co z dużym prawdopodobieństwem wynika z ograniczenia metody aCGH w identyfikacji poliploidii. Poliploidie stanowią częstą przyczynę poronień. Wśród nich najczęściej występuje triploidia, którą stwierdza się w około 2% zapłodnień [80]. Triploidia polega na obecności dodatkowego, haploidalnego materiału genetycznego u zarodka. Dodatkowy materiał może być pochodzenia ojcowskiego i wynikać z zapłodnienia komórki jajowej diploidalnym plemnikiem lub jednej komórki jajowej przez dwa plemniki. W sytuacji, gdy dodatkowy materiał genetyczny jest pochodzenia ojcowskiego, w ciąży obserwować możemy obraz częściowego zaśniadu groniastego, łożysko jest duże [80]. Rzadziej triploidia jest wynikiem zapłodnienia diploidalnej komórki jajowej przez haploidalny plemnik. W tej drugiej sytuacji płód i łożysko są małe. Triploidia bardzo rzadko opisywana jest wśród żywo urodzonych noworodków, natomiast często jako przyczyna poronienia. Wśród żywo urodzonych występuje z częstością 1:10 000 urodzeń. W przypadku triploidii pochodzenia matczynego zwykle opisuje się dłuższe przeżycie noworodków w porównaniu z noworodkami z triploidia pochodzenia ojcowskiego. Menten i wsp. w swoich badaniach stwierdzili, że zastosowanie metody cytometrii przepływowej razem z metodą aCGH pozwala na identyfikację w kosmówkach dodatkowo 9% triploidii, które nie były widoczne w badaniu metodą mikromacierzy [130]. Ograniczeniem metody aCGH jest ograniczona możliwość identyfikacji poliploidii takich jak 69,XXX, 92,XXXX oraz 92,XXYY. Shen i wsp. publikując wyniki badań 436 materiałów po poronieniu metodą aCGH, stwierdzili wśród wyników prawidłowych więcej kosmówek z kariotypem żeńskich w stosunku do kosmówek z kariotypem męskim (110 v 101) [87]. Autorzy doszukują się przyczyny powyższej różnicy w obecności w części kosmówek kariotypu 69,XXX, który może zostać nieidentyfikowany w badaniu aCGH. Wobec powyższego ograniczenia metody aCGH, wynik badania kosmówki może być uznany za prawidłowy żeński, pomimo rzeczywistej obecności w kosmówce liczbowej aberracji chromosomowej. Podobne wyniki stwierdzono w badaniach własnych, gdzie wśród prawidłowych wyników badań kosmówki analizowanych metodą aCGH w 96 (53,9%) stwierdzono płć żeńską, w 82 (46,1%) płć męską. Choć nie można wykluczyć, że wśród wyników prawidłowych żeńskich, znajdowały się kosmówki z kariotypem 69,XXX lub inną poliplodią, która może nie zostać wykryta w powyższym badaniu, to podobne różnice stwierdzono także w kosmówkach analizowanych metodą QF-PCR (54,5% v 45,6%), co nie pozwala na jednoznaczne poparcie powyższej tezy.

5.1.8 Zmiany strukturalne w badaniu kosmówki po poronieniu

Identyfikacja zmian strukturalnych w kosmówkach możliwa była tylko w tych materiałach po poronieniu, które badane były metodą aCGH. Zmiany strukturalne stanowiły trzecią co do częstości zmianę chromosomową zidentyfikowaną w powyższej metodzie. Wśród zidentyfikowanych zmian, większość stanowiły zmiany o charakterze CNVs, których rozmiar nie przekraczał 5Mb. W pracy wytypowano wybrane geny znajdujących się w regionach CNVs, które zostały stwierdzone w badanych kosmówkach po poronieniu, a które zdaniem autorki mogą mieć związek z etiologią utraty ciąży (tabela 11). Od momentu wprowadzenia metody aCGH do diagnostyki przyczyn poronień samoistnych trwa dyskusja na temat klasyfikacji zmian o charakterze CNVs. Dotychczas diagnostyka materiału po poronieniu w oparciu o metodę porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy opierała się, i nadal w wielu przypadkach opiera się, na stosowaniu mikromacierzy o małej rozdzielczości. Ułatwia to interpretację wyników uzyskanych badań - możliwa jest identyfikacja dużych rearanżacji chromosomowych >1Mb, co do których patogenności nie ma większych wątpliwości. Wraz z pierwszymi publikacjami na temat zastosowania aCGH o wysokiej rozdzielczości, coraz częściej pojawia się pytanie, które CNVs zakwalifikować jako patogenne, które jako zmianę o niejasnej patogenności, a które jako polimorfizm bez znaczenia dla przebiegu ciąży i rozwoju zarodka. Viaggi i wsp. zbadali 40 kosmówek po poronieniu pochodzących z ciąży utraconych w I trymestrze, w których w badaniu kariotypu metodami klasycznej cytogenetyki wykluczono aberracje chromosomowe. Przy zastosowaniu aCGH o rozdzielczości 100kb łącznie autorzy zidentyfikowali 45CNVs wielkości od 120kb-4,3Mb. Wśród nich 31 zostało przez autorów zakwalifikowanych jako częste CNVs, natomiast 14 jako unikatowe, nieopisane dotychczas w bazach danych analizujących częstość CNVs w populacjach. Pomimo, iż większość zidentyfikowanych w cytowanej pracy zmian miało charakter częstych CNVs, autorzy nie przekreślili jednoznacznie ich związku z etiologią poronienia [55]. W odniesieniu do rearanżacji genomowych przyjęte zostało, że CNVs wielkości >1Mb, de novo oraz te, w regionie których znajdują się geny o funkcji istotnej dla rozwoju zarodkowego, zostają zwykle uznane/zakwalifikowane jako patogenne [55][63]. Przyglądając się jednak również tym częstym w populacji CNVs i mniejszym niż 1Mb nie można jednoznacznie wykluczyć ich związku z niepowodzeniami rozrodu. Bagheri i wsp. analizując 396 CNVs zidentyfikowanych przez 4 autorów łącznie w 101 kosmówkach stwierdzili, że wśród nich znajduje się 372 rearanżacji o charakterze częstych CNVs i 24 rearanżacji rzadkich. Choć w regionach rzadkich CNVs stwierdzili większą liczbę genów w stosunku do częstych CNVs, to ich zdaniem fakt, że rearanżacja genomowa występuje z dużą częstością w populacji wcale nie wyklucza jej patogenności. Również fakt

występowania tej samej rearanżacji genomowej u zdrowego rodzica nie przesądza o jego niepatogennym charakterze. W sytuacji, gdy CNVs zawiera geny ulegające imprintingowi, geny istotne dla rozwoju zarodka/łożyska lub jeżeli geny w regionie CNVs ulegają zmiennej ekspresji, to nawet ich rodzinny charakter nie wyklucza ich powiązania z nieprawidłowym rozwojem ciąży. Bagheri i wsp. w regionach częstych CNVs stwierdzili obecność genów związanych m.in. z reakcją immunologiczną i innymi procesami istotnymi dla przebiegu ciąży [63].

5.1.8.1 Rearanżacje w regionie 3p21

Wśród zidentyfikowanych strukturalnych rearanżacji genomowych w 6 kosmówkach stwierdzono rearanżacje w regionie 3p21. Region ten wydaje się bardzo interesujący z punktu widzenia poszukiwania jednogenowych przyczyn poronień. Choć zmiany w powyższym regionie chromosomowym nie zostały dotychczas opisane w kosmówkach po poronieniu, to warto zwrócić uwagę na gen zlokalizowany w powyższym locus. Gen *DAG1* (OMIM* 128239) koduje podjednostkę alfa i beta dystroglikanu. Alfa dystroglikan tworzy receptor błonowy dla wirusów z rodziny arenaviridae natomiast beta dystroglikan jest podjednostką wewnątrz błonową, która zakotwicza błonę komórkową w macierzy pozakomórkowej [131]. U ludzi niedobór podjednostki alfa dystroglikanu spowodowany homozygotyczną mutacją w genie *DAG1* powoduje objawy dystrofii mięśniowych – zespołu Walker-Walburg (OMIM #616538) oraz łagodniejszej postaci obręczowo-kończynowej typu 2B (LGMD2P) (OMIM #613818). Badania na modelach mysich pokazały, że wyłączenie funkcji genu *DAG1* powoduje obumarcie zarodka [104]. Poszukuje się zatem związku pomiędzy niezaburzoną funkcją genu *DAG1* a prawidłowym procesem implantacji zarodka i przebudową łożyska na wczesnym etapie ciąży. Sugeruje się, iż prawidłowy poziom alfa-dystroglikanu może być istotny dla niezaburzonego przebiegu ciąży nie tylko na wczesnym etapie rozwoju zarodkowego [131]. Santhanakrishnan i wsp. stwierdzili, iż poziom mRNA białka *dag1* w łożysku myszy rośnie pomiędzy 8 a 12 dniem od zapłodnienia a następnie istotnie statystycznie maleje powyżej 14 dnia [131]. Identyfikacja rearanżacji w regionie 3p21 aż w sześciu kosmówkach otwiera bardzo interesujący kierunek dalszych badań.

5.1.9 Wpływ wywiadu położniczego pacjentki na występowanie aberracji chromosomowych u zarodka i płodu

Jak udowodniły przeprowadzone analizy wyników badań kosmówek, wraz z wzrastającą liczbą poprzednich poronień zmniejsza się odsetek kosmówek z aberracjami chromosomowymi (rycina 27 i rycina 40). W badaniach kosmówek metodą QF-PCR nie stwierdzono istotnego

DYSKUSJA

statystycznie trendu analizujące odsetek wyników nieprawidłowych w zależności od kolejności poronienia, z którego pochodził badany materiał. W obu grupach kosmówek badanych zarówno metodą aCGH jak i QF-PCR zauważono jednak malejący odsetek kosmówek z aberracjami chromosomowymi wraz ze wzrastającą liczbą poprzednich poronień. Przemawia to za słusnością tezy, iż przyczyną poronień nawracających są inne, poza chromosomowe lub nawet pozagenetyczne czynniki [1].

Największe prawdopodobieństwo identyfikacji aberracji chromosomowej u zarodka jest w grupie kosmówek pochodzących z ciąży utraconych na etapie ciąży wczesnej tj. 7-12 Hbd (tabela 13 i tabela 19). W badaniach metodą aCGH w ponad 60% kosmówek pochodzących z ciąży utraconych w powyższym okresie, zidentyfikowano aberrację chromosomową. W badaniach QF-PCR odsetek kosmówek z aberracjami, z ciąży które zostały utracone pomiędzy 7-12 Hbd był nieznacznie niższy (55,4%). Najmniej wyników nieprawidłowych stwierdzono w kosmówkach z ciąży utraconych ≥ 12 Hbd (grupa III). Stanowi to potwierdzenie tezy, iż im późniejszy tydzień utraty ciąży, tym mniejsze prawdopodobieństwo identyfikacji aberracji chromosomowej u zarodka.

Analizując wyniki badań kosmówki w zależności od deklarowanego przez pacjentki sposobu uzyskania ciąży, z której pochodził badany materiał, największy odsetek wyników nieprawidłowych (66,6% w aCGH i 81,8% w QF-PCR) stwierdzono w grupie kosmówek z ciąży uzyskanych dzięki inseminacji nasieniem partnera (tabel 16, tabela 22). Ponieważ w grupie kosmówek z ciąży uzyskanych dzięki zastosowaniu IVF odsetek wyników prawidłowych i nieprawidłowych był taki sam (aCGH) lub zbliżony (QF-PCR) nie można jednoznacznie stwierdzić, czy zastosowanie metod wspomaganego rozrodu zwiększa ryzyko występowania aberracji chromosomowych u zarodka. Opisano zwiększoną częstość disomii chromosomów w nasieniu mężczyzn z zaburzeniami spermatogenezy. Rubio i wsp. w grupie mężczyzn z oligozoospermią stwierdzili w plemnikach zwiększoną częstość disomii chromosomów płci oraz chromosomów pary 18 i 21 [46]. Zebrane od pacjentek dane nie zawierały informacji na temat wyników badania nasienia. Nie można zatem jednoznacznie poprzeć tezy, postawionej m.in. przez cytowanych powyżej autorów, że mężczyźni z nieprawidłowymi wynikami badania nasienia są w grupie podwyższonego ryzyka wystąpienia aneuploidii u potomstwa. Bettio i wsp. analizując wyniki badań kariotypów 277 kosmówek, nie stwierdził znaczących różnic w częstości aberracji chromosomowych w grupie kosmówek pochodzących z ciąży uzyskanych w sposób naturalny, w stosunku do tych uzyskanych przy pomocy technik zapłodnienia pozaustrojowego [132].

5.1.10 Wyniki badań kariotypu u partnerów doświadczających poronień samoistnych.

W badaniach własnych u 647 par uzyskano dane dotyczące wyników kariotypów. Uzyskane w ankietach dane pozwolił na stwierdzenie nosicielstwa aberracji chromosomowych u 26 pacjentów (tabela 25), co stanowiło 4% wszystkich uzyskanych wyników. U 18 stwierdzono nosicielstwo translokacji, u 6 zidentyfikowano kariotyp mozaikowy a u 2 pacjentek w badaniu kariotypu stwierdzono nosicielstwo inwersji. Translokacje występowały nieznacznie częściej u kobiet. Wynik uzyskanych danych są kolejnym potwierdzeniem faktu, iż aberracje chromosomowe są stwierdzane częściej u par doświadczających niepowodzeń rozrodu w stosunku do grupy bez niepowodzeń ciążowych w wywiadzie. Znalezienie aberracji chromosomowej u jednego z partnerów, choć plasuje parę w grupie podwyższonego ryzyka nie zrównoważenia materiału genetycznego u zarodka to wcale nie przesądza o przebiegu kolejnych ciąż [75].

Badanie cytogenetyczne jest wykonywane celem ewentualnej klasyfikacji pacjentów do grupy podwyższonego ryzyka nie zrównoważenia materiału genetycznego u potomstwa. To nie zrównoważenie u zarodka/płodu w głównej mierze doprowadza do poronienia/obumarcie ciąży, choć w niektórych przypadkach może również skutkować posiadaniem przez parę chorego potomstwa. Częstość nosicielstwa zrównoważonych aberracji chromosomowych w populacji ogólnej szacuje się na 0,5% natomiast wśród par doświadczających przynajmniej dwóch utrat ciąży odsetek aberracji chromosomowych określa się na 3-5%. Najczęściej wśród nich identyfikuje się translokacje, szczególnie translokacje robertsonowskie, które dotyczą chromosomów akrocentrycznych. Translokacje częściej stwierdza się wśród kobiet doświadczających poronień nawracających niż wśród mężczyzn. Nosicielstwo translokacji zrównoważonej u mężczyzn zwykle prowadzi do zaburzeń spermatogenezy, a co za tym idzie do zaburzeń płodności [133]. Carp i wsp. w badaniach retrospektywnych 916 par doświadczających co najmniej trzech utrat ciąży, u ponad 10% stwierdzili obecność aberracji chromosomowej, z czego najczęściej występowały translokacje (52% wyników nieprawidłowych), inwersje i kariotypy mozaikowe stwierdził odpowiednio u 26% i 22% pacjentów z nieprawidłowym kariotypem [134]. Tak wysoki odsetek nieprawidłowych kariotypów w badanej grupie autor wyjaśniał doborem grupy badanej – pacjenci z ośrodka wysokiej referencyjności, kierowani po wykluczeniu innych, pozagenetycznych przyczyn poronień nawracających.

Tabela 25. Zestawienie wszystkich nieprawidłowych wyników badań kariotypu pacjentek i ich partnerów, niezależnie od metody jaką kosmówka była badana.
W tabeli uwzględniono kolejność poronienia, z którego pochodził badany materiał oraz sposób uzyskania ciąży, z której pochodziła badana kosmówka. Łącznie stwierdzono 26 par, u których jeden z partnerów był nosicielem aberracji chromosomowej. W przypadku nosicielstwa zmiany chromosomowej u jednego z partnerów w większości kosmówek po poronieniu u pacjentki nie stwierdzano nieprawidłowości chromosomowych.

Lp	Kariotyp pacjentki *	Kariotyp partnera *	Kolejność poronienia**	Sposób zapłodnienia***	Metoda badania kosmówki	Wynik badania kosmówki****
	Rodzaj aberracji chromosomowej					
TRANSLOKACJE						
1.	P	46,XY,t(15;17)	P1	naturalne	QF-PCR	prawidłowy
2.	P	46,XY,t(4;8)	P3	naturalne	QF-PCR	prawidłowy
3.	P	46,XY,t(1;5;18)	P2	> 1 roku starań o ciążę	QF-PCR	trisomia 16
4.	P	46,XY,t(8;10)	P2	naturalne	QF-PCR	prawidłowy
5.	P	46,XY,t(10;14)	P2	> 1 roku starań o ciążę	QF-PCR	prawidłowy
6.	P	46,XY,t(11;22)	P3	naturalne	QF-PCR	prawidłowy
7.	46,XX,t(3;15)	P	P2	naturalne	QF-PCR	prawidłowy
8.	46,XX,t(4;8)	P	P2	naturalne	QF-PCR	trisomia 13
9.	46,XX,t(15;21)	P	P2	naturalne	QF-PCR	trisomia 21
10.	46,XX,t(12;15)	P	P4	naturalne	QF-PCR	prawidłowy
11.	46,XX,t(6;14)	P	P2	naturalne	QF-PCR	prawidłowy
12.	46,XX,t(6;15)	P	P6	> 1 roku starań o ciążę	QF-PCR	prawidłowy
13.	46,XX,t(1;2)	P	P2	naturalne	QF-PCR	prawidłowy
14.	46,XX,t(15;16)	P	P2	naturalne	aCGH	rearanżacja + trisomia 16
15.	46,XX,t(1;19)	P	P2	naturalne	aCGH	rearanżacja
			P3			rearanżacja
16.	46,XX,t(2;9)	P	P2	naturalne	aCGH	rearanżacja
17.	P	45,XY,t(21;22)	P1	naturalne	aCGH	monosomia X
18.	P	46,XY,t(13;14)	P1	IVF	aCGH	prawidłowy

KARIOTYPY MOZAIKOWE						
19.	45,X[4]/46,XX[46]	P	P1	naturalne > 1 roku starań o ciążę	QF-PCR	trisomia 16
20.	45,X[3]/46,XX[47]	P	P2	naturalne	QF-PCR	prawidłowy
21.	P	47,XXY[2]/46,XY[48]	P4	naturalne	aCGH	prawidłowy
22.	P	45,X[3]/46,XY[47]	P3	naturalne	aCGH	trisomia 15
23.	P	45,X[3]/46,XY[47]	P2	naturalne	QF-PCR	prawidłowy
24.	46,XX,+21,der(21;21)[3]/46,XX[47]	P	P4	inseminacja nasieniem partnera	QF-PCR	trisomia 16
			P5	naturalne		prawidłowy
INWERSJE						
25.	46,XX,inv(3)	P	P1	IVF	QF-PCR	prawidłowy
26.	46,XX,inv(12)	P	P2	naturalne	aCGH	trisomia 2

*P – kariotyp prawidłowy

** P1-P6 kolejność poronienia, gdzie P1-poronienie pierwsze, P6 – poronienie szóste

***IVF – zapłodnienie pozaustrojowe

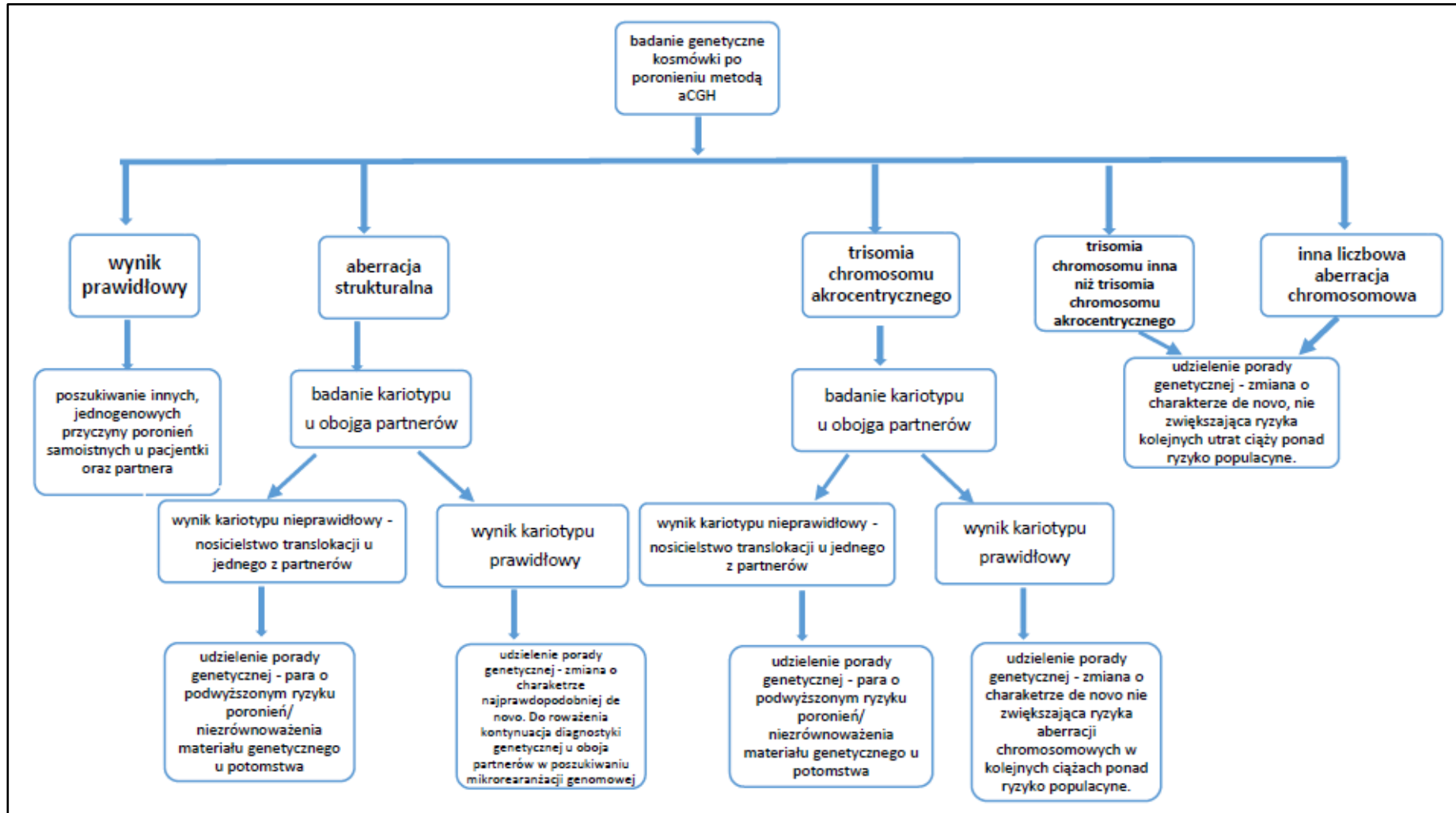
****szczegółowy opis rodzaju rearanżacji zidentyfikowanych w kosmówce po poronieniu u partnerów – nosicieli aberracji chromosomowych przedstawiono w tabeli 14.

5.2 Nowy algorytm diagnostyczny w zakresie badań genetycznych u par doświadczających poronień samoistnych

Z przeprowadzonej analizy wyników badań kosmówki wynika, że większość wyników nieprawidłowych w kosmówce po poronieniu występuje wśród partnerów z prawidłowymi wynikami badań kariotypu. Wyjątek stanowią strukturalne aberracje chromosomowe, które statystycznie częściej występują w kosmówce w przypadku nosicielstwa przez rodzica, a głównie matkę aberracji chromosomowej. A zatem nieprawidłowości w kariotypie stwierdzane są zdecydowanie i statystycznie częściej w przypadku, gdy przyczyną poronienia jest strukturalna rearanżacja genomowa u zarodka w stosunku do sytuacji gdy kariotyp zarodka jest prawidłowy. Wyniki analiz wykonanych w ramach realizacji niniejszej pracy pokazały, że gdy w kosmówce po poronieniu stwierdzono strukturalną aberrację chromosomową, u 19% (4/21) par stwierdzono nosicielstwo aberracji chromosomowej u jednego z partnerów. Znacznie mniejszy odsetek nieprawidłowych kariotypów wśród partnerów (1,9%, 2/106) stwierdzono gdy kariotyp zarodka/płodu w badaniu kosmówki po poronieniu metodą aCGH określany był jako prawidłowy. Zależność tą zanalizowano tylko dla grupy wyników badań kosmówki wykonanych metodą aCGH z uwagi na fakt, iż tylko ta metoda umożliwia identyfikację strukturalnych rearanżacji genomowych.

Według przyjętego aktualnie standardu, badanie kariotypu u partnerów ma na celu identyfikację zrównoważonych aberracji chromosomowych u któregoś z nich, co docelowo ma przełożyć się na określenie rokowania dotyczącego przebiegu kolejnej ciąży, ryzyka kolejnych poronień oraz ryzyka związanego z urodzeniem dziecka z niezrównoważoną aberracją chromosomową. Amerykańskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu (ASRM) w swoich rekomendacjach wydanych w 2012r. a zatem ponad 6 lat temu, już zwróciło uwagę na fakt, iż wysoki odsetek poronionych ciąż obarczonych jest aberracją chromosomową, natomiast mały odsetek partnerów doświadczających poronień jest nosicielem zmiany chromosomowej [2]. Wydaje się, że ważniejszymi czynnikami decydującymi o przebiegu ciąży są wiek matki, liczba poprzednich poronień, kariotyp poronionego zarodka niż kariotyp obojga rodziców. Shen i wsp. w swoich badaniach 436 kosmówek po poronieniu zmiany strukturalne stwierdzili w 5,3% wyników nieprawidłowych. Wśród 23 zidentyfikowanych w kosmówkach zmian strukturalnych u 17 par uzyskano informację na temat wyników kariotypów. Dwóch partnerów było nosicielem zrównoważonej translokacji widocznej w klasycznym badaniu kariotypu, natomiast u dwóch kolejnych nosicielstwo submikroskopowej zrównoważonej translokacji stwierdzono w metodzie FISH dopiero po analizie wyniku badania kosmówki po poronieniu [87]. Powyższy wynik, zdaniem

autorów, stanowi uzasadnienie do stosowania całogenomowych, wysokorozdzielczych technik molekularnych w ocenie kariotypu płodu celem identyfikacji zmian w materiale po poronieniu mogących sugerować zmiany submikroskopowe u jednego z rodziców. W badaniach własnych aberracje chromosomowe i mikrorearanżacje chromosomowe stwierdzono w 56,6% materiałów po poronieniu badanych metodą aCGH. Zdecydowaną większość z nich stanowiły aneuploidie i poliploidie, a zatem zmiany, które powstają na etapie gametogenezy, zwykle bez związku z nosicielstwem zmian chromosomowych u rodziców. Biorąc zatem pod uwagę fakt, że większość identyfikowanych w materiale po poronieniu zmian ma charakter zmiany *de novo*, identyfikacja liczbowej aberracji chromosomowej w materiale po poronieniu może już na tym etapie diagnostyki pozwolić na udzielenie rodzinie porady genetycznej. Z drugiej strony, niewykrycie u zarodka/płodu zmiany chromosomowej powinno być sygnałem do rozpoczęcia wielokierunkowej, pozagenetycznej diagnostyki u pary doświadczającej poronienia [114]. Popescu i wsp. w najnowszej pracy opublikowanej na łamach Human Reproduction udowadniają, że zbadanie materiału po poronieniu metodą aCGH jako pierwszy etap diagnostyki pary z niepowodzeniami rozrodu w diagnostyce przyczyn poronień obniża koszty diagnostyki pary o nawet 50% [135]. Aktualnie wiele ośrodków zajmujących się diagnostyką par doświadczających poronień proces diagnostyczny przyczyn niepowodzeń rozrodu rozpoczyna od badania genetycznego materiału po poronieniu i to wynik tego badania decyduje o dalszym postępowaniu w zakresie również badań genetycznych u partnerów [9]. W przypadku, gdy w materiale po poronieniu wykluczona zostanie obecność aberracji chromosomowej i rearanżacji genomowej, para ma wszczętą pełną, pozagenetyczną diagnostykę w kierunku przyczyn poronień w tym między innymi badania z krwi kobiety w kierunku zespołu antyfosfolipidowego, oznaczenie poziomu TSH i w wybranych sytuacjach przeciwciał anty-TPO, oznaczenie poziomu glukozy na czczo lub Hb_{1a}, poziomu prolaktyny i in. [9]. Prawidłowy wynik badania kosmówki po poronieniu metodą aCGH nie stanowi wskazania do badania kariotypu u partnerów. W przypadku stwierdzenia u zarodka liczbowej aberracji chromosomowej również odstępujemy się od dalszych poszukiwań genetycznych nieprawidłowości wśród partnerów ponieważ znaleziono przyczynę poronienia. Gdy natomiast u poronionego zarodka/płodu identyfikujemy się niezrównoważoną strukturalną aberracją chromosomową u obojga partnerów wykonuje się badanie kariotypu celem poszukiwania aberracji chromosomowych. Wyniki badań własnych potwierdzają słuszność powyższego postępowania i pozwalają zdaniem autorki na zaproponowanie nowego algorytmu postępowania diagnostycznego w zakresie badań genetycznych u par doświadczających poronień samoistnych, gdzie decydujące znaczenie ma wynik badania genetycznego kosmówki po poronieniu metodą aCGH (rycina 52).



Rycina 52. Propozycja algorytmu postępowania diagnostycznego w zakresie badań genetycznych u par doświadczających poronień w oparciu o wynik badania genetycznego kosmówki po poronieniu

Nosicielstwo translokacji u jednego z partnerów jest czynnikiem zwiększającym ryzyko poronień. Opcją „terapeutyczną” proponowana aktualnie parom doświadczającym poronień, u których jeden z partnerów jest nosicielem zrównoważonej aberracji chromosomowej, jest diagnostyka preimplantacyjna (PGD). Diagnostyka preimplantacyjna pozwala na zbadanie materiału genetycznego komórki jajowej przed zapłodnieniem lub zarodka przed wprowadzeniem do jamy macicy. W odróżnieniu od skryningu preimplantacyjnego (PGS), metoda diagnostyki preimplantacyjnej nakierowana jest na identyfikację konkretnej zmiany genetycznej, którą podejrzewamy u zarodka na podstawie obciążonego wywiadu rodzinnego. W przypadku nosicieli translokacji zrównoważonej pokładano nadzieję w PGD jako metodzie, która zwiększy odsetek zdrowych, żywo urodzonych dzieci wśród nosicieli translokacji poprzez wykluczenie zarodków obciążonych niezrównoważoną aberracją chromosomową. Ikuma i wsp. porównali grupę 89 pacjentów – nosicieli translokacji zrównoważonych. U 52 do zapłodnienia doszło w sposób naturalny, 37 zdecydowało się na zapłodnienie metodą IVF z poprzedzającym PGD. Autorzy stwierdzili porównywalny (65,4% v 67,6%) współczynnik żywych urodzeń (LBR – live birth rate) w obydwu grupach [136]. Nasuwa się zatem pytanie jaki jest cel badania kariotypu u partnerów doświadczających poronień skoro zastosowanie metody PDG nie zwiększa znacząco współczynnika LBR u par z nosicielstwem translokacji?. Autorzy są zgodni, iż nosicielstwo translokacji zwiększa ryzyko poronień, a zastosowanie u pary IVF z PGD zmniejsza odsetek ciąż poronionych u nosicieli translokacji, plasując je w wartościach obserwowanych w populacji ogólnej [137][9]. Fischer i wsp. analizując wyniki PGD wśród par – nosicieli zrównoważonych aberracji chromosomowych doświadczających trzech lub więcej utrat ciąży, stwierdzili, iż po zastosowaniu diagnostyki preimplantacyjnej znacząco obniża się współczynnik utrat ciąży (miscarriage rate) w stosunku do poprzednich ciąż pacjentów włączonych do badania (13% v 88,5%) oraz znacznie skraca to czas oczekiwania na uzyskanie ciąży (< 3miesiące vs 6 lat) [138]. Z punktu widzenia jednak współczynnika LBR, gdy w materiale po poronieniu u nosiciela zrównoważonej aberracji chromosomowej nie stwierdzimy zmian chromosomowych, zastosowanie techniki PDG wydaje się nieuzasadnione [134].

Badanie materiału po poronieniu ma nieocenioną wartość diagnostyczną, rokowniczą ale również naukową. Pozwala na określenie przyczyny utraty ciąży oraz na określenie rokowania dla pary dotyczącego przebiegu kolejnych ciąż. Poznanie kariotypu poronionego zarodka pozwala również na stałe poszerzanie naszej wiedzy na temat nowych mechanizmów związanych z zaburzeniami rozrodu u pacjentów. Nie bez znaczenia jest dobór metody diagnostyki genetycznej jaką zostanie zbadany materiał genetyczny kosmówki po poronieniu. Jak pokazały wyniki niniejszej pracy, zdecydowanie lepszą wartość diagnostyczną ma technika całogenomowej, wysokorozdzielczej

DYSKUSJA

oceny kariotypu jaka jest metoda aCGH. Ponad 10-letnie doświadczenia z zastosowaniem metody aCGH w badaniu kosmówki po poronieniach w diagnostyce ich przyczyn pozwoliło na stwierdzenie, iż badanie to powinno stać się nieodłącznym, etapem diagnostyki u par doświadczających poronień. Biorąc jednak pod uwagę wysoki koszt badania, aktualny brak możliwości finansowania badania genetycznego kosmówki po poronieniu przez Narodowy Fundusz Zdrowia oraz opierając się na doświadczeniu innych autorów, badanie takie powinno być zalecane u wszystkich par w toku diagnostyki po drugiej utracie ciąży [139][140]. Otrzymanie informacji na temat obecność zmian w materiale genetycznym u poronionego zarodka, pozwala na ukierunkowanie dalszych badań u pary. Fakt ten potwierdziły wyniki badań wykonanych w ramach realizacji niniejszej pracy. Należy jednocześnie zaznaczyć, że celem autorki nie było umniejszanie ważności badania kariotypu w postępowaniu diagnostycznym u par z niepowodzeniami rozrodu. Badanie to nadal powinno być ważnym elementem diagnostyki. Warto jednak rozważyć dobór kryteriów do badania cytogenetycznego u par z niepowodzeniami rozrodu. Samo kryterium ilości poronień w wywiadzie wydaje się być niewystarczające. W przypadku, gdy badanie genetyczne kosmówki metodą aCGH stanie się pierwszym etapem diagnostyki par doświadczających poronień, badanie kariotypu u partnerów powinno być wykonywane głównie w przypadku stwierdzenia u zarodka aberracji strukturalnej. Jak pokazały wyniki niniejszej pracy, jest to grupa najwyższego ryzyka posiadania aberracji chromosomowej w badaniu kariotypu.

6. WNIOSKI

1. Aberracje chromosomowe u zarodka/płodu są najczęstszą przyczyną poronień samoistnych.
2. Wraz z wzrastającą liczbą poprzednich poronień u pacjentki maleje częstość identyfikacji aberracji chromosomowych u zarodka/płodu.
3. Liczbowe aberracje chromosomowe są zwykle stwierdzane w materiale po poronieniu u pacjentów z prawidłowymi wynikami badań kariotypu. W przypadku, gdy przyczyną utraty ciąży są strukturalne rearanżacje genomowe u zarodka/płodu para ma podwyższone ryzyko nosicielstwa zrównoważonej aberracji chromosomowej w kariotypie.
4. W regionach, które u zarodka/płodu uległy rearanżacjom genomowym znajdują się regiony krytyczne związane ze znanymi zespołami mikrodelecyjnymi/mikroduplikacyjnymi oraz geny, które mogą być powiązane z prawidłowym rozwojem zarodkowym.
5. Badanie genetyczne metodą aCGH materiału po poronieniu celem ustalenia jego przyczyny powinno stanowić początkowy i nieodłączny etap genetycznej diagnostyki u par doświadczających poronień, decydujący o dalszym postępowaniu u pacjentów.

7. STRESZCZENIE

Poronienia samoistne są częstym powikłaniem przebiegu ciąży. O wadze problemu świadczyć powinien fakt, że 10-25% klinicznie potwierdzonych ciąż kończy się poronieniem, a odsetek ciąż utraconych na etapie ciąży biochemicznej, czyli przed jej rozpoznaniem klinicznym, może być nawet kilkakrotnie większy. Badania nad poznaniem etiologii poronień trwają od lat. Pomimo obserwowanego w ostatnim dziesięcioleciu intensywnego rozwoju badań genetycznych, obrazowych, biochemicznych czy immunologicznych, nadal w wielu przypadkach lekarz nie jest w stanie odpowiedzieć pacjentom na pytanie, co było przyczyną utraty ich ciąży.

Zmiany liczby i struktury chromosomów u zarodka są najczęstszą przyczyną poronień samoistnych. Identyfikujemy je w 45%-70% kosmówek po poronieniu. Zmiany liczbowe stwierdzone u poronionego zarodka mogą mieć charakter aneuploidii (trisomie, monosmia chromosomu X) lub poliploidii. Wraz z wprowadzeniem do badań materiału po poronieniu diagnostyki całogenomowej, wysokorozdzielczej metody oceny kariotypu jaką jest porównawcza hybrydyzacja genomowa do mikromacierzy (aCGH), zakres identyfikowanych w kosmówkach po poronieniu zmian poszerzył się o grupę strukturalnych, często submikroskopowych aberracji chromosomowych.

Celem pracy było określenie częstości występowania aberracji chromosomowych i rearanżacji genomowych w grupie łącznie 1244 kosmówek po poronieniu. Analizie statystycznej poddano wyniki badań kosmówek wykonane w latach 2011-2016 w Laboratorium Centrum Genetyki Medycznej Genesis w Poznaniu. Materiały po poronieniu badane były dwoma metodami aCGH (417 kosmówek) i QF-PCR (827 kosmówek). W pracy skorelowano wyniki uzyskanych badań genetycznych kosmówki m.in. z danymi dotyczącymi wieku pacjentek, których materiał po poronieniu był badany, wywiadu dotyczącego przebiegu ciąży, z której pochodził badany materiał oraz danymi dotyczącymi sposobu zakończenia poprzednich ciąż pacjentki. Przedstawiono również wyniki badań kariotypu pacjentek doświadczających poronień oraz ich partnerów.

Na podstawie badań wykonanych w ramach realizacji niniejszej pracy stwierdzono, że trisomie są najczęstszą liczbową aberracją chromosomową stwierdzaną w materiale po poronieniu. Dodatkowe kopie chromosomów autosomalnych stwierdzano w 33% kosmówek po poronieniu, które badane były metodą aCGH i 36% kosmówek analizowanych metodą QF-PCR. Najliczniejszą grupą trisomii stwierdzanych w kosmówkach po poronieniu były dodatkowe kopie chromosomu 16 stwierdzone łącznie w 8,9% badanych kosmówek.

Jak udowodniono w pracy, aberracje strukturalne stanowią trzecią co do częstości aberrację chromosomową stwierdzaną w kosmówkach po poronieniu. Identyfikowane one były tylko w kosmówkach badanych metodą aCGH. Pacjenci, u których w kosmówce po poronieniu pacjentki

stwierdzano strukturalną aberrację chromosomową, to grupa o wysokim ryzyku nosicielstwa aberracji strukturalnej w kariotypie – zwykle, choć nie zawsze, o charakterze zrównoważonym. U 19% pacjentów, u których w kosmówce po poronieniu pacjentki wykazano obecność strukturalnej aberracji chromosomowej, stwierdzono w badaniu kariotypu obecność aberracji chromosomowej, najczęściej translokacji zrównoważonych. Wykrycie u poronionego zarodka zmian strukturalnych, pozwala zatem na określenie wskazań do badań genetycznych u par doświadczających poronień. Analiza wyników badań kosmówek metodą aCGH pozwoliła również na wytypowanie przez autorkę regionów i genów mogących być powiązanych z etiologią poronień samoistnych. Na szczególną uwagę, zdaniem autorki zasługuje rearanżacja chromosomowa w regionie 3p21, która została stwierdzona łącznie w 6 kosmówkach po poronieniu badanych metodą aCGH.

Kolejnym celem pracy było określenie częstości występowania aberracji chromosomowych i rearanżacji genomowych w kosmówkach po poronieniu u pacjentek doświadczających poronień nawracających. W analizie trendu potwierdzono, iż im większa liczba poprzednich poronień u pacjentki, tym mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia u poronionego zarodka aberracji chromosomowej. Zwrócono zatem uwagę, że wśród pacjentów doświadczających poronień nawracających, powinno się szczególnie poszukiwać innych przyczyn niepowodzeń rozrodu niż aberracje chromosomowe i mikrorearanżacje genomowe u zarodka.

Wyniki badań zrealizowanych w ramach przedstawionej pracy pozwoliły na stwierdzenie, że badanie materiału po poronieniu jest ważnym elementem diagnostyki u par doświadczających poronień samoistnych. Badanie to pozwala na określenie rokowania dotyczącego przebiegu kolejnych ciąży oraz określa wskazania do wykonania badań genetycznych u partnerów, u których miało miejsce poronienie. A zatem badanie kosmówki po poronieniu powinno stać się pierwszym i decydującym o dalszym postępowaniu, elementem diagnostyki u par z poronieniami samoistnymi w wywiadzie.

8. SUMMARY

Spontaneous miscarriages are the most common complication of pregnancy. 10-25% of clinical confirmed pregnancies end with miscarriage. What is more the percentage of pregnancy loss on the biochemical stage (before it's clinical recognition) can be even higher. The research on etiology of pregnancy loss have been conducted for years. Despite the fact that in the last ten years the development of genetic, radiological, biochemical and immunological research have intensified, doctors are still unable to provide patients with the answer regarding pregnancy loss.

Changes in number and structure of embryo's chromosomes are the most common cause of spontaneous miscarriages. It is possible to identify 45%-70% of chorions after pregnancy loss. The numerical changes can be aneuploidy (trisomy, monosomy X) or polyploidy. After introducing high resolution whole genome karyotype identification method, such as array CGH, for miscarriage sample tests, the scope of identified chorion changes increased by structural, submicroscopic chromosomal aberration group.

The aim of this study was to determine the frequency of occurrence of chromosomal aberrations and genomic rearrangements in the group of 1244 chorions after miscarriage. All the results of research conducted between 2011-2016 in Laboratorium Centrum Genetyki Medycznej Genesis w Poznaniu underwent statistical analysis. The samples were tested by aCGH (417 chorions) and QF-PCR (827 chorions). The results of genetic chorion research were correlated with the data such as for example: referring to the age of patients who suffered from miscarriage, the course of pregnancy and the number of prior pregnancy losses.

On the basis of conducted research it was stated that trisomies are the most common numerical chromosomal aberration identified in spontaneous miscarriage samples. The trisomies were found in 33% of chorion samples tested by aCGH method and 36% were found in chorion samples tested by QF-PCR method. Majority of aneuploidy were 16th chromosome trisomies, which were identified by 8,9% of tested samples.

As it was stated structural aberrations are third, when it comes to frequency, chromosomal aberrations detected in spontaneous miscarriage material (tested only with aCGH method). The couples whose miscarriage material had structural chromosomal aberration are in high risk group of having some form of structural aberration in their karyotype (usually but not always balanced). In this study the author identified that if there was structural aberration in chorion present then 19% of female patients or their partners had changes in their karyotype (most often as balanced translocation). Detection of structural changes in miscarried fetus allows to identify recommendations for further genetic diagnosis for couples suffering from spontaneous miscarriage. The author of the paper marked

out regions and genes possibly related with etiology of pregnancy loss. Worth mentioning is the fact that in 6 chorions, tested with aCGH method, rearrangement in 3p21 chromosomal region were identified.

The next aim of this study was to determine the frequency of chromosomal aberration and structural rearrangement in material after spontaneous miscarriage from couples suffering from recurrent pregnancy loss. The larger the number of previous miscarriages the lower the probability of finding chromosomal aberration in fetus. That leads to an observation that among couples suffering from recurrent pregnancy loss chromosomal aberrations and genomic rearrangements should not be treated as primary causes of miscarriage. That is why other causes should be taken under consideration.

To conclude the genetic tests of chorions after spontaneous miscarriage are a vital element of diagnostic for couples experiencing pregnancy loss. It allows to forecast the course of future pregnancy and indicates conducting genetic tests by couples. Therefore chorion test should be the most crucial diagnostic element in search of etiology of spontaneous miscarriage.

9. PIŚMIENICTWO

- [1] K. J. Hyde, D. J. Schust, “**Genetic Considerations in Recurrent Pregnancy Loss,**” *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, vol. 5, no. 3, doi. 10.1101, 2015.
- [2] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, “**Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion,**” *Fertil. Steril.*, vol. 98, no. 5, pp. 1103–1111, Nov. 2012.
- [3] M. H. Tur-Torres, C. Garrido-Gimenez, J. Alijotas-Reig, “**Genetics of recurrent miscarriage and fetal loss,**” *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, vol. 42, pp. 11–25, Jul. 2017.
- [4] M. Stephenson, W. Kutteh, “**Evaluation and management of recurrent early pregnancy loss,**” *Clin. Obstet. Gynecol.*, vol. 50, no. 1, pp. 132–145, 2007.
- [5] Y. B. Jeve, W. Davies, “**Evidence-based management of recurrent miscarriages,**” *J. Hum. Reprod. Sci.*, vol. 7, no. 3, p. 159, 2014.
- [6] E. Rajcan-Separovic, Y. Qiao, C. Tyson, C. Harvard, C. Fawcett i wsp., “**Genomic changes detected by array CGH in human embryos with developmental defects,**” *Mol. Hum. Reprod.*, vol. 16, no. 2, pp. 125–134, 2009.
- [7] C. E. Rouse, L. O. Eckert, I. Babarinsa, E. Fay, M. Gupta i wsp. “**Spontaneous abortion and ectopic pregnancy: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of maternal immunization safety data,**” *Vaccine*, vol. 35, no. 48, pp. 6563–6574, 2017.
- [8] E. C. Larsen, O. B. Christiansen, A. M. Kolte, N. Macklon, “**New insights into mechanisms behind miscarriage,**” *BMC Medicine*, vol. 11, no. 1. 2013.
- [9] H. El Hachem, V. Crepaux, P. May-Panloup, P. Descamps, G. Legendre i wsp., “**Recurrent pregnancy loss: Current perspectives,**” *International Journal of Women’s Health*, vol. 9. pp. 331–345, 2017.
- [10] “**Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: A committee opinion,**” *Fertil. Steril.*, vol. 99, no. 1, pp. 63, 2013.
- [11] I. V. Danilov, “**Contribution to the etiology of spontaneous abortion,**” *Akush. Ginekol. (Sofia).*, vol. 2, pp. 5–10, 1945.
- [12] Y. Y. Chan, K. Jayaprakasan, J. Zamora, J. G. Thornton, N. Raine-Fenning i wsp., “**The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: A systematic review,**” *Hum. Reprod. Update*, vol. 17, no. 6, pp. 761–771, 2011.
- [13] F. N. Croles, K. Nasserinejad, J. J. Duvekot, M. J. Kruip, K. Meijer i wsp., “**Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis,**” *BMJ*, vol. 359, p. j4452, 2017.
- [14] W. Schmid, “**A familial chromosome abnormality associated with repeated abortions,**” *Cytogenetics*, vol. 1, pp. 199–209, 1962.
- [15] L. Wingate, “**Chromosome abnormality as a possible cause of habitual abortion,**” *Bristol Med. Chir. J.*, vol. 80, pp. 5–6, 1965.
- [16] M. T. Franssen, J. C. Korevaar, N. J. Leschot, P. M. Bossuyt, A. C. Knegt i wsp. “**Selective chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: case-control study,**” *BMJ*, vol. 331, no. 7509, pp. 137–141, 2005.
- [17] N. Pluchino, P. Drakopoulos, J. M. Wenger, P. Petignat, I. Streuli, A. R. Genazzani, “**Hormonal causes of recurrent pregnancy loss (RPL),**” *Hormones*, vol. 13, no. 3. pp. 314–322, 2014.
- [18] “**Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące stosowania progesteronu w ginekologii i położnictwie,**” *Ginekol Pol.*, vol. 86, pp. 234–238, 2015.
- [19] G. Twig, A. Shina, H. Amital, Y. Shoenfeld, “**Pathogenesis of infertility and recurrent pregnancy loss in thyroid autoimmunity,**” *Journal of Autoimmunity*, vol. 38, no. 2–3, pp. 275–281 2012.
- [20] R. Negro, A. Schwartz, R. Gismondi, A. Tinelli, T. Mangieri, A. Stagnaro-Green, “**Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy,**” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 95, no. 9, pp. 44–48, 2010.

- [21] P. Chakraborty, S. K. Goswami, S. Rajani, S. Sharma, S. N. Kabir, B. Chakravarty, K. Jana, “**Recurrent Pregnancy Loss in Polycystic Ovary Syndrome: Role of Hyperhomocysteinemia and Insulin Resistance,**” *PLoS One*, vol. 8, no. 5, e64446, 2013.
- [22] J. Skrzypczak, M. Rajewski, P. Wirstlein, T. Goździewicz “**Czy między trombofilią a utratą ciąży istnieje związek przyczynowy?**,” *Perinatol. Neonatol. i Ginekol.*, vol. 4, no. 3, pp. 125–131, 2011.
- [23] S. Yalcintepe, O. Ozdemir, S. O. Hacivelioglu, C. Akurut, E. Koc, A. S. Uludag, E. Coşar, F. Silan “**Multiple Inherited Thrombophilic Gene Polymorphisms in Spontaneous Abortions in Turkish Population,**” *Int. J. Mol. Cell. Med.*, vol. 4, no. 2, pp. 120–127, 2015.
- [24] Zawilska K, “**Hereditary thrombophilia and venous thromboembolism,**” *Hematologia*, vol. 4, no.1, pp. 35–42, 2013.
- [25] F. El-baz, M. Abd El-Aal, T. Moustafa Kamal, A. A. Sadek, A. A. Othman, “**Study of the C677T and 1298AC polymorphic genotypes of MTHFR Gene in autism spectrum disorder,**” *Electron. Physician*, vol. 9, no. 9, pp. 5287–5293, 2017.
- [26] C. A. Hobbs, S. L. Sherman, P. Yi, S. E. Hopkins, C. P. Torfs, R. J. Hine, M. Pogribna, R. Rozen, S. J. James, “**Polymorphisms in Genes Involved in Folate Metabolism as Maternal Risk Factors for Down Syndrome,**” *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 67, no. 3, pp. 623–630, 2000.
- [27] Y. Yang, J. Chen, B. Wang, C. Ding, H. Liu, “**Association between MTHFR C677T polymorphism and neural tube defect risks: A comprehensive evaluation in three groups of NTD patients, mothers, and fathers,**” *Birth Defects Res. Part A Clin. Mol. Teratol.*, vol. 103, no. 6, pp. 488–500, 2015.
- [28] A. Winczewska-Wiktor, B. Malendowicz-Major, B. Steinborn “**The role of homocysteine in the physiological development and pathophysiology of disorders of the nervous system in children,**” *Neurol. Dziecięca*, vol. 21, no. 42, pp. 11–21, 2012.
- [29] S. E. Hickey, C. J. Curry, H. V. Toriello, “**ACMG Practice Guideline: lack of evidence for MTHFR polymorphism testing,**” *Genet. Med.*, vol. 15, no. 2, pp. 153–156, 2013.
- [30] H. Moczulska, K. Pesz, A. Gach, M. Borowiec, P. Sieroszewski, M. Sąsiadek, L. Jakubowski, M. Wielgoś, “**Stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka i Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników w sprawie zlecenia i interpretacji wyników badań pod kątem wariantów genetycznych w genie MTHFR,**” *Ginekol. i Perinatol. Pol.*, vol. 2, no. 5, pp. 234–238, 2017.
- [31] M. Szymańska, E. Wypasek, A. Undas, “**Laboratory and genetic evaluation of antithrombin, protein C and protein S deficiency in patients following thrombotic events,**” *Hematologia*, vol. 5, no. 2, pp. 212–227, 2014.
- [32] P. G. de Jong, S. Kaandorp, M. Di Nisio, M. Goddijn, S. Middeldorp, “**Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia,**” *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 4, no. 7, art. No. CD004734, 2014.
- [33] L. Skeith, M. Carrier, R. Kaaja, I. Martinelli, D. Petroff, E. Schleußner, C. A. Laskin, M. A. Rodger, “**A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia,**” *Blood*, vol. 127, no. 13, pp. 1650–5, 2016.
- [34] A-M. N. Andersen, J. Wohlfahrt, P. Christens, J. Olsen, M. Melbye, “**Maternal age and fetal loss: population based register linkage study,**” *BMJ*, vol. 320, no. 7251, pp. 1708–1712, 2000.
- [35] L. K. Shahine, L. Marshall, J. D. Lamb, L. R. Hickok, “**Higher rates of aneuploidy in blastocysts and higher risk of no embryo transfer in recurrent pregnancy loss patients with diminished ovarian reserve undergoing in vitro fertilization,**” *Fertility and Sterility*, vol. 106, no. 5, pp. 1124–1128, 2016.
- [36] N. Perez, S. Ostojić, M. Kapović, B. Peterlin, “**Systematic review and meta-analysis of genetic association studies in idiopathic recurrent spontaneous abortion,**” *Fertil. Steril.*, vol. 107, no. 1, p. 150–159, 2017.
- [37] K. Rull, L. Nagirnaja, M. Laan, “**Genetics of recurrent miscarriage: Challenges, current knowledge, future directions,**” *Frontiers in Genetics*, vol. 3, no. 34, pp. 1–13, 2012.
- [38] L. Nagirnaja, P. Palta, L. Kasak, K. Rull, O. B. Christiansen, H. S. Nielsen, R. Steffensen, T. Esko, M. Remm, M. Laan, “**Structural Genomic Variation as Risk Factor for Idiopathic Recurrent Miscarriage,**” *Hum. Mutat.*, vol. 35, no. 8, pp. 972–982, 2014.
- [39] X. Xu, C. Du, H. Li, J. Du, X. Yan, L. Peng, G. Li, Z-J. Chen, “**Association of VEGF genetic polymorphisms with recurrent spontaneous abortion risk: A systematic review and meta-analysis,**” *PLoS One*, vol. 10, no. 4, e0123696, 2015.

- [40] M. Zhang, J. Xu, X. Bao, W. Niu, L. Wang, L. Du, N. Zhang, Y. Sun, “**Association between Genetic Polymorphisms in Interleukin Genes and Recurrent Pregnancy Loss – A Systematic Review and Meta-Analysis,**” *PLoS One*, vol. 12, no. 1, e0169891, 2017.
- [41] T. P. Kohn, J. R. Kohn, S. Darilek, R. Ramasamy, L. Lipshultz, “**Genetic counseling for men with recurrent pregnancy loss or recurrent implantation failure due to abnormal sperm chromosomal aneuploidy,**” *J Assist Reprod Genet*, vol. 33, no. 5, pp. 571–576, 2016.
- [42] M. De Braekeleer, T. N. Dao, “**Cytogenetic studies in male infertility: a review,**” *Hum Reprod*, vol. 6, no. 2, pp. 245–250, 1991.
- [43] W. P. Robinson, D. E. McFadden, M. D. Stephenson, “**The origin of abnormalities in recurrent aneuploidy/polyploidy,**” *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 69, no. 6, pp. 1245–54, 2001.
- [44] J. W. Kim, W. S. Lee, T. K. Yoon, H. H. Seok, J. H. Cho, Y. S. Kim, S. W. Lyu, S. H. Shim, “**Chromosomal abnormalities in spontaneous abortion after assisted reproductive treatment,**” *BMC Med. Genet.*, vol. 11:153, doi. 10.1186/1471-2350-11-153, 2010.
- [45] R. Sharma, A. Agarwal, V. Rohra, M. Assidi, M. Abu-Elmagd, R. F. Turki, “**Effects of increased paternal age on sperm quality, reproductive outcome and associated epigenetic risks to offspring,**” *Reprod. Biol. Endocrinol.*, vol. 13:35, doi: 10.1186/s12958-015-0028-x, 2015.
- [46] C. Rubio, M. Gil-Salom, C. Simón, F. Vidal, L. Rodrigo, Y. Mínguez, J. Remohí, A. Pellicer, “**Incidence of sperm chromosomal abnormalities in a risk population: Relationship with sperm quality and ICSI outcome,**” *Hum. Reprod.*, vol. 16, no. 10, pp. 2084–2092, 2001.
- [47] S. N. Imam, M. B. Shamsi, K. Kumar, D. Deka, R. Dada, “**Idiopathic recurrent pregnancy loss: Role of paternal factors; a pilot study,**” *J. Reprod. Infertil.*, vol. 12, no. 4, pp. 267–276, 2011.
- [48] I. Zidi-Jrah, A. Hajlaoui, S. Mougou-Zerelli, M. Kammoun, I. Meniaoui, A. Sallem, S. Brahem, M. Fekih, M. Bibi, A. Saad, S. Ibala-Romdhane, “**Relationship between sperm aneuploidy, sperm DNA integrity, chromatin packaging, traditional semen parameters, and recurrent pregnancy loss,**” *Fertil. Steril.*, vol. 105, no. 1, pp. 58–64, 2015.
- [49] M. L. Eisenberg, K. J. Sapra, S. D. Kim, Z. Chen, G. M. Buck Louis, “**Semen quality and pregnancy loss in a contemporary cohort of couples recruited before conception: data from the Longitudinal Investigation of Fertility and the Environment (LIFE) Study,**” *Fertil. Steril.*, vol. 108, no. 4, pp. 613–619, 2017.
- [50] S. I. Moskovtsev, J. Willis, J. B. M. Mullen, “**Age-related decline in sperm deoxyribonucleic acid integrity in patients evaluated for male infertility,**” *Fertil. Steril.*, vol. 85, no. 2, pp. 496–499, 2006.
- [51] R. Ramasamy, J. M. Scovell, J. R. Kovac, P. J. Cook, D. J. Lamb, L. I. Lipshultz, “**Fluorescence in situ hybridization detects increased sperm aneuploidy in men with recurrent pregnancy loss,**” *Fertil. Steril.*, vol. 103, no. 4, p. 906–909, 2015.
- [52] S. Udry, F. M. Aranda, J. O. Latino, G. F. de Larrañaga, “**Paternal factor V Leiden and recurrent pregnancy loss: a new concept behind fetal genetics?,”** *J. Thromb. Haemost.*, vol. 12, no. 5, pp. 666–669, 2014.
- [53] R. Rai, L. Regan, “**Recurrent miscarriage,**” *Lancet*, vol. 368, no. 9535, pp. 601–611, 2006.
- [54] A. E. Sullivan, R. M. Silver, D. Y. LaCoursiere, T. F. Porter, D. W. Branch, “**Recurrent fetal aneuploidy and recurrent miscarriage,**” *Obstet. Gynecol.*, vol. 104, no. 4, pp. 784–788, 2004.
- [55] C. D. Viaggi, S. Cavani, M. Malacarne, F. Floriddia, G. Zerega, C. Baldo, M. Mogni, M. Castagnetta, G. Piombo, D. A. Coviello, F. Camandona, D. Lijoi, W. Insegno, M. Traversa, M. Pierluigi, “**First-trimester euploid miscarriages analysed by array-CGH,**” *J. Appl. Genet.*, vol. 54, no. 3, pp. 353–359, 2013.
- [56] M. Marcinkowska, P. Kozłowski, “**Wpływ polimorfizmu liczby kopii na zmienność fenotypową człowieka,**” *Postepy Biochem.*, vol. 57, no. 3, pp. 240–248, 2011.
- [57] R. Redon, S. Ishikawa, K. R. Fitch, L. Feuk, G. H. Perry i wsp., “**Global variation in copy number in the human genome,**” *Nature*, vol. 444, no. 7118, pp. 444–454, 2006.
- [58] Y. Mileyko, R. I. Joh, J. S. Weitz, “**Small-scale copy number variation and large-scale changes in gene expression,**” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 105, no. 43, pp. 16659–16664, 2008.
- [59] H. Auer, “**Expression divergence and copy number variation in the human genome,**” *Cytogenet. Genome Res.*, vol. 123, no. 1–4, pp. 278–282, 2008.
- [60] E. Shishido, B. Aleksic, N. Ozaki, “**Copy-number variation in the pathogenesis of autism spectrum disorder,**” *Psychiatry and clinical neurosciences*, vol. 68, no. 2, pp. 85–95, 2014.

- [61] L. Oei, Y. H. Hsu, U. Styrkarsdottir, B. H. Eussen, A. de Klein i wsp., “**A genome-wide copy number association study of osteoporotic fractures points to the 6p25.1 locus,**” *J. Med. Genet.*, vol. 51, no. 2, pp. 122–131, 2014.
- [62] K. Szczaluba, R. Smigiel, “**Novel cytogenetic and molecular techniques in the diagnosis of congenital anomalies in newborns,**” *Dev. period Med.*, vol. 19, no. 4, pp. 432–440, 2015.
- [63] H. Bagheri, E. Mercier, Y. Qiao, M. D. Stephenson, E. Rajcan-Separovic, “**Genomic characteristics of miscarriage copy number variants,**” *Mol. Hum. Reprod.*, vol. 21, no. 8, pp. 655–661, 2015.
- [64] J. Wen, C. W. Hanna, S. Martell, P. C. Leung, S. M. Lewis i wsp., “**Functional consequences of copy number variants in miscarriage,**” *Mol. Cytogenet.*, vol. 8, no. 1, doi. 10.1186/s13039-015-0109-8, 2015.
- [65] H. Carp, E. Guetta, H. Dorf, D. Soriano, G. Barkai i wsp., “**Embryonic karyotype in recurrent miscarriage with parental karyotypic aberrations,**” *Fertil. Steril.*, vol. 85, no. 2, pp. 446–450, 2006.
- [66] M. Magalhães, C. Marques, F. Ramos, A. Jardim, S. Franco i wsp., “**Why could a woman have three Trisomy 21 pregnancies? - a case report,**” *Clin. case reports*, vol. 5, no. 8, pp. 1222–1225, 2017.
- [67] M. Hernández-Gómez, R. Meléndez-Hernández, W. H. Rojas-Saiz, D. Maya-Goldsmit, D. G. Mayén-Molina, “**Recurrent aneuploidy in first trimester gestational loss: a case report and review of the literature,**” *Ginecol. Obstet. Mex.*, vol. 81, no. 12, pp. 733–7, 2013.
- [68] F. Vialard, F. Boitrelle, D. Molina-Gomes, J. Selva, “**Predisposition to aneuploidy in the oocyte,**” *Cytogenet. Genome Res.*, vol. 133, no. 2–4, pp. 127–135, 2011.
- [69] H. Bolor, T. Mori, S. Nishiyama, Y. Ito, E. Hosoba i wsp., “**Mutations of the SYCP3 Gene in Women with Recurrent Pregnancy Loss,**” *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 84, no. 1, pp. 14–20, 2009.
- [70] A. Sazegari, S. M. Kalantar, H. Pashaiefar, S. Mohtaram, N. Honarvar i wsp., “**The T657C polymorphism on the SYCP3 gene is associated with recurrent pregnancy loss,**” *J. Assist. Reprod. Genet.*, vol. 31, no. 10, pp. 1377–1381, 2014.
- [71] A. E. Cockwell, P. a Jacobs, S. J. Beal, J. Crolla, “**A study of cryptic terminal chromosome rearrangements in recurrent miscarriage couples detects unsuspected acrocentric pericentromeric abnormalities,**” *Hum. Genet.*, vol. 112, no. 3, pp. 298–302, 2003.
- [72] J. Thorne, A. Craffey, J. C. Nulsen, “**Detection of an Inherited Deletion in Products of Conception in a Patient with Recurrent Losses and Normal Karyotype,**” in *Obstetrics and Gynecology*, vol. 130, no. 1, pp. 126–129, 2017
- [73] M. Goddijn, N. J. Leschot, “**Genetic aspects of miscarriage,**” *Bailliere’s Best Practice and Research in Clinical Obstetrics and Gynaecology*, vol. 14, no. 5, pp. 855–865, 2000.
- [74] M. M. J. van den Berg, M. C. van Maarle, M. van Wely, and M. Goddijn, “**Genetics of early miscarriage,**” *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, vol. 1822, no. 12, pp. 1951–1959, 2012.
- [75] B. Kwinecka-Dmitriew, M. Zakrzewska, A. Latos-Bieleńska, J. Skrzypczak, “**Frequency of chromosomal aberrations in material from abortions,**” *Ginekol. Pol.*, vol. 81, no. 12, pp. 896–901, 2010.
- [76] V. A. Kushnir, J. L. Frattarelli, “**Aneuploidy in abortuses following IVF and ICSI,**” *J. Assist. Reprod. Genet.*, vol. 26, no. 2–3, pp. 93–97, 2009.
- [77] D. H. Carr, “**Chromosome studies in aortuses and stillborn infants,**” *Lancet (London, England)*, vol. 2, no. 7308, pp. 603–606, 1963.
- [78] D. H. Carr, “**Chromosome studies in spontaneous aortions,**” *Obstet. Gynecol.*, vol. 26, pp. 308–326, 1965.
- [79] B. Lomax, S. Tang, E. Separovic, D. Phillips, E. Hillard i wsp., “**Comparative genomic hybridization in combination with flow cytometry improves results of cytogenetic analysis of spontaneous abortions,**” *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 66, no. 5, pp. 1516–21, 2000.
- [80] C. L. Borovik, A. B. A. Perez, L. R. J. da Silva, A. C. V. Krepischi-Santos, S. S. Costa i wsp., “**Array-CGH testing in spontaneous abortions with normal karyotypes,**” *Genet. Mol. Biol.*, vol. 31, no. 2, pp. 416–422, 2008.
- [81] A. Soler, C. Morales, I. Mademont-Soler, E. Margarit, A. Borrell i wsp., “**Overview of Chromosome Abnormalities in First Trimester Miscarriages: A Series of 1,011 Consecutive Chorionic Villi Sample Karyotypes,**” *Cytogenet. Genome Res.*, vol. 152, no. 2, pp. 81–89, 2017.
- [82] A. Kallioniemi, O. F. Kallioniemi, D. Sudar, D. Rutovitz, J. W. Gray i wsp., “**Comparative genomic hybridization for molecular cytogenetic analysis of solid tumors,**” *Science.*, vol. 258, no. 5083, pp. 818–821, 1992.

- [83] T. Bryndorf, M. Kirchhoff, H. Rose, J. Maahr, T. Gerdes i wsp., “**Comparative genomic hybridization in clinical cytogenetics,**” *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 57, no. 5, pp. 1211–1220, 1995.
- [84] B. Fritz, C. Hallermann, J. Olert, B. Fuchs, M. Bruns i wsp., “**Cytogenetic analyses of culture failures by comparative genomic hybridisation (CGH) - Re-evaluation of chromosome aberration rates in early spontaneous abortions,**” *Eur. J. Hum. Genet.*, vol. 9, no. 7, pp. 539–547, 2001.
- [85] A. J. Schaeffer, J. Chung, K. Heretis, A. Wong, D. H. Ledbetter, C. Lese Martin, “**Comparative genomic hybridization-array analysis enhances the detection of aneuploidies and submicroscopic imbalances in spontaneous miscarriages,**” *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 74, no. 6, pp. 1168–1174, 2004.
- [86] B. K. L. Jord, J. Carey, M. Bamshad, red. wyd. pol. Bogdan Kałużewski, “**Genetyka Medyczna,**”, Wydanie II. Wrocław: Elsevier Urban & Partner, 2013.
- [87] J. Shen, W. Wu, C. Gao, H. Ochin, D. Qu i wsp., “**Chromosomal copy number analysis on chorionic villus samples from early spontaneous miscarriages by high throughput genetic technology,**” *Mol. Cytogenet.*, vol. 9, no. 1, doi. 10.1186/s13039-015-0210-z, 2016.
- [88] D. Diego-Alvarez, M. Garcia-Hoyos, M. J. Trujillo, C. Gonzalez-Gonzalez, M. Rodriguez de Alba i wsp., “**Application of quantitative fluorescent PCR with short tandem repeat markers to the study of aneuploidies in spontaneous miscarriages,**” *Hum. Reprod.*, vol. 20, no. 5, pp. 1235–1243, 2005.
- [89] K. Wou, Y. Hyun, D. Chitayat, M. Vlasschaert, K. Chong i wsp., “**Analysis of tissue from products of conception and perinatal losses using QF-PCR and microarray: A three-year retrospective study resulting in an efficient protocol,**” *Eur. J. Med. Genet.*, vol. 59, no. 8, pp. 417–424, 2016.
- [90] K. Mann, C. M. Ogilvie, “**QF-PCR: application, overview and review of the literature,**” *Prenat. Diagn.*, vol. 32, no. 4, pp. 309–314, 2012.
- [91] H. E. Shamseldin, A. Swaid, F. S. Alkuraya, “**Lifting the lid on unborn lethal Mendelian phenotypes through exome sequencing,**” *Genet. Med.*, vol. 15, no. 4, pp. 307–309, 2013.
- [92] Y. Qiao, J. Wen, F. Tang, S. Martell, N. Shomer i wsp., “**Whole exome sequencing in recurrent early pregnancy loss,**” *Mol. Hum. Reprod.*, vol. 22, no. 5, pp. 364–372, 2016.
- [93] P. Quintero-Ronderos, E. Mercier, M. Fukuda, R. González, C. F. Suárez i wsp., “**Novel genes and mutations in patients affected by recurrent pregnancy loss,**” *PLoS One*, vol. 12, no. 10, e0186149, 2017.
- [94] R. Babu, D. L. Van Dyke, S. Bhattacharya, V. G. Dev, M. Liu M i wsp., “**A rapid and reliable chromosome analysis method for products of conception using interphase nuclei,**” *Mol. Genet. Genomic Med.*, vol. 6, no. 3, pp. 370–381, 2018.
- [95] L. Yang, Y. Tang, M. Lu, Y. Yang, J. Xiao i wsp., “**Novel rapid molecular diagnosis of fetal chromosomal abnormalities associated with recurrent pregnancy loss,**” *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, vol. 95, no. 12, pp. 1433–1440, 2016.
- [96] D. Osio, J. Rankin, H. Koillinen, A. Reynolds, H. Van Esch, “**Interstitial microdeletion of 17q11.2 is associated with hypotonia, fatigue, intellectual disability, and a subtle facial phenotype in three unrelated patients,**” *Am. J. Med. Genet. Part A*, vol. 176, no. 1, pp. 209–213, 2018.
- [97] J. J. Dewitt, P. M. Hecht, N. Grepo, B. Wilkinson, O. V. Evgrafov i wsp., “**Transcriptional Gene Silencing of the Autism-Associated Long Noncoding RNA MSNP1AS in Human Neural Progenitor Cells,**” *Dev. Neurosci.*, vol. 38, no. 5, pp. 375–383, 2017.
- [98] M. Tamura, M. Hosoya, M. Fujita, T. Iida, T. Amano i wsp., “**Overdosage of Hand2 causes limb and heart defects in the human chromosomal disorder partial trisomy distal 4q,**” *Hum. Mol. Genet.*, vol. 22, no. 12, pp. 2471–2481, 2013.
- [99] A. Dixit, S. McKee, S. Mansour, S. G. Mehta, G. A. Tanteles i wsp., “**7q11.23 Microduplication: A recognizable phenotype,**” *Clin. Genet.*, vol. 83, no. 2, pp. 155–161, 2013.
- [100] Y. Maruoka, N. Ohbayashi, M. Hoshikawa, N. Itoh, B. L. m. Hogan, Y. Furuta, “**Comparison of the expression of three highly related genes, Fgf8, Fgf17 and Fgf18, in the mouse embryo,**” *Mech. Dev.*, vol. 74, no. 1–2, pp. 175–177, 1998.
- [101] H. Yajima, K. Kawakami, “**Low Six4 and Six5 gene dosage improves dystrophic phenotype and prolongs life span of mdx mice,**” *Dev. Growth Differ.*, vol. 58, no. 6, pp. 546–561, 2016.
- [102] S. Lebon, D. Rodriguez, D. Bridoux, A. Zerrad, A. Rötig i wsp., “**A novel mutation in the human complex I *NDUFS7* subunit associated with Leigh syndrome,**” *Mol. Genet. Metab.*, vol. 90, no. 4, pp. 379–382, 2007.


- [103] L. Sunde, H. Lund, N. Sebire, A. Grove, R. A. Fisher i wsp., “**Paternal Hemizygoty in 11p15 in Mole-like Conceptuses,**” *Med. (United States)*, vol. 94, no. 44, e1776, 2015.
- [104] R. A. Williamson, M. D. Henry, K. J. Daniels, R. F. Hrstka, J. C. Lee i wsp., “**Dystroglycan is essential for early embryonic development: Disruption of Reichert’s membrane in Dag1-null mice,**” *Hum. Mol. Genet.*, vol. 6, no. 6, pp. 831–841, 1997.
- [105] J. A. Rosenfeld, B. C. Ballif, D. M. Martin, A. S. Aylsworth, B. A. Bejjani i wsp., “**Clinical characterization of individuals with deletions of genes in holoprosencephaly pathways by aCGH refines the phenotypic spectrum of HPE,**” *Hum. Genet.*, vol. 127, no. 4, pp. 421–440, 2010.
- [106] B. Isidor, S. Küry, J. A. Rosenfeld, T. Besnard, S. Schmitt i wsp., “**De Novo Truncating Mutations in the Kinetochores-Microtubules Attachment Gene CHAMP1 Cause Syndromic Intellectual Disability,**” *Hum. Mutat.*, vol. 37, no. 4, pp. 354–358, 2016.
- [107] Y. Feng, R. Chen, M. Da, B. Qian, X. Mo, “**Identification of rare heterozygous missense mutations in FANCA in esophageal atresia patients using next-generation sequencing,**” *Gene*, vol. 661, pp. 182–188, 2018.
- [108] K. Sedlacek, K. Stark, S. R. Cunha, A. Pfeufer, S. Weber i wsp., “**Common genetic variants in ANK2 modulate QT interval,**” *Circ. Cardiovasc. Genet.*, vol. 1, no. 2, pp. 93–99, 2008.
- [109] V. Jiménez-Moreno, E. Agirregoitia, “**Expression and localization of tubulin cofactors TBCD and TBCE in human gametes,**” *Zygote*, vol. 25, no. 3, pp. 304–312, 2017.
- [110] C. C. Muller, T. H. Nguyen, B. Ahlemeyer, M. Meshram, N. Santrampurwala i wsp., “**PEX13 deficiency in mouse brain as a model of Zellweger syndrome: abnormal cerebellum formation, reactive gliosis and oxidative stress,**” *Dis. Model. Mech.*, vol. 4, no. 1, pp. 104–119, 2011.
- [111] D. Ehling, I. Kennerknecht, A. Junge, B. Prager, R. Exeler i wsp., “**Mild phenotype in two unrelated patients with a partial deletion of 21q22.2-q22.3 defined by FISH and molecular studies,**” *Am. J. Med. Genet. A*, vol. 131, no. 3, pp. 265–272, 2004.
- [112] R. K. Dhillon, S. C. Hillman, R. K. Morris, D. McMullan, D. Williams i wsp., “**Additional information from chromosomal microarray analysis (CMA) over conventional karyotyping when diagnosing chromosomal abnormalities in miscarriage: A systematic review and meta-analysis,**” *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, vol. 121, no. 1, pp. 11–20, 2014.
- [113] C. W. Jia, L. Wang, YL. Lan, R. Song, L. Y. Zhou i wsp., “**Aneuploidy in early miscarriage and its related factors,**” *Chin. Med. J. (Engl.)*, vol. 128, no. 20, pp. 2772–2776, 2015.
- [114] T. Sahoo, N. Dzidic, M. N. Strecker, S. Commander, M. K. Travis i wsp., “**Comprehensive genetic analysis of pregnancy loss by chromosomal microarrays: outcomes, benefits and challenges,**” *Genet. Med.*, vol. 19, no. 1, pp. 83–89, 2017.
- [115] Y. Du, L. Chen, J. Lin, J. Zhu, N. Zhang i wsp., “**Chromosomal karyotype in chorionic villi of recurrent spontaneous abortion patients,**” *Biosci. Trends*, vol. 12, no. 1, pp. 32–39, 2018.
- [116] T. Hassold, P. Jacobs, J. Kline, Z. Stein, D. Warburton, “**Effect of maternal age on autosomal trisomies,**” *Ann. Hum. Genet.*, vol. 44, no. 1, pp. 29–36, 1980.
- [117] T. N. Sparks, K. Thao, M. E. Norton, “**Mosaic trisomy 16: What are the obstetric and long-term childhood outcomes?,**” *Genet. Med.*, vol. 19, no. 10, pp. 1164–1170, 2017.
- [118] T. Hassold, M. Merrill, K. Adkins, S. Freeman, and S. Sherman, “**Recombination and Maternal Age-Dependent Nondisjunction: Molecular Studies of Trisomy 16,**” *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 57, pp. 867–874, 1995.
- [119] The ESHRE Capri Workshop Group, “**Genetic aspects of female reproduction,**” *Hum. Reprod. Update*, vol. 14, no. 4, pp. 293–307, 2008.
- [120] D. Rabięga-Gmyrek, T. Olejniczak, J. Niepsuj-Biniaś, B. Guglas-Bochyńska, P. Jachowski i wsp., “**Chromosomal aberrations--the cause of spontaneous abortions,**” *Ginekol. Pol.*, vol. 86, no. 5, pp. 357–361, 2015.
- [121] K. Hardy, P. J. Hardy, “**1st Trimester Miscarriage: Four Decades of Study,**” *Transl. Pediatr.*, vol. 4, no. 2, pp. 189–200, 2015.
- [122] M. V. Zaragoza, P. A. Jacobs, R. S. James, P. Rogan, S. Sherman, T. Hassold, “**Nondisjunction of human acrocentric chromosomes: studies of 432 trisomic fetuses and liveborns,**” *Hum. Genet.*, vol. 94, no. 4,

- pp. 411–417, Oct. 1994.
- [123] R. Ramasamy, S. Besada, D. J. Lamb, “**Fluorescent in situ hybridization of human sperm: Diagnostics, indications, and therapeutic implications.**” *Fertil. Steril.*, vol. 102, no. 6, pp. 1534–9, 2014.
- [124] T. Hassold, D. Chiu, J. A. Yamane, “**Parental origin of autosomal trisomies.**” *Ann. Hum. Genet.*, vol. 48, no. 2, pp. 129–44, 1984.
- [125] J. Bregand-White, D. N. Saller, M. Clemens, U. Surti, S. A. Yatsenko i wsp., “**Genotype–phenotype correlation and pregnancy outcomes of partial trisomy 14q: A systematic review.**” *American Journal of Medical Genetics, Part A*, vol. 170, no. 9, pp. 2365–2371, 2016.
- [126] D. Diego-Alvarez, C. Ramos-Corrales, M. Garcia-Hoyos, A. Bustamante-Aragones, D. Cantalapiedra, i wsp. “**Double trisomy in spontaneous miscarriages: Cytogenetic and molecular approach.**” *Hum. Reprod.*, vol. 21, no. 4, pp. 958–966, 2006.
- [127] E. Rajcan-Separovic, W. P. Robinson, M. Stephenson, T. Pantzar, L. Arbour i wsp., “**Recurrent trisomy 15 in a female carrier of der(15)t(Y; 15)(q12;p13).**” *Am. J. Med. Genet.*, vol. 99, no. 4, pp. 320–324, 2001.
- [128] T. Hassold, D. Chiu, “**Maternal age-specific rates of numerical chromosome abnormalities with special reference to trisomy.**” *Hum. Genet.*, vol. 70, no. 1, pp. 11–17, 1985.
- [129] D. Warburton, J. Kline, Z. Stein, M. Susser, “**Monosomy X: anomaly associated with young maternal age.**” *Lancet*, vol. 315, no. 8161, pp. 167–169, 1980.
- [130] B. Menten, K. Swerts, B. Delle Chiaie, S. Janssens, K. Buysse i wsp., “**Array comparative genomic hybridization and flow cytometry analysis of spontaneous abortions and mors in utero samples.**” *BMC Med. Genet.*, vol. 10, no. 1, doi: 10.1186/1471-2350-10-89, 2009.
- [131] M. Santhanakrishnan, K. Ray, K. Oppenheimer, E. A. Bonney, “**Dynamic Regulation of alpha-Dystroglycan in Mouse Placenta.**” *Placenta*, vol. 29, no. 11, pp. 932–936, 2008.
- [132] D. Bettio, A. Venci, P. E. Levi Setti, “**Chromosomal Abnormalities in Miscarriages after Different Assisted Reproduction Procedures.**” *Placenta*, vol. 29, pp. 126–128, 2008.
- [133] M. Sugiura-Ogasawara, K. Aoki, T. Fujii, T. Fujita, R. Kawaguchi i wsp., “**Subsequent pregnancy outcomes in recurrent miscarriage patients with a paternal or maternal carrier of a structural chromosome rearrangement.**” *J. Hum. Genet.*, vol. 53, no. 7, pp. 622–628, 2008.
- [134] H. Carp, B. Feldman, G. Oelsner, E. Schiff, “**Parental karyotype and subsequent live births in recurrent miscarriage.**” *Fertil. Steril.*, vol. 81, no. 5, pp. 1296–1301, 2004.
- [135] F. Popescu, C. R. Jaslow, W. H. Kutteh, “**Recurrent pregnancy loss evaluation combined with 24-chromosome microarray of miscarriage tissue provides a probable or definite cause of pregnancy loss in over 90% of patients.**” *Hum. Reprod.*, vol. 33, no. 4, pp. 579–587, 2018.
- [136] S. Ikuma, T. Sato, M. Sugiura-Ogasawara, M. Nagayoshi, A. Tanaka i wsp., “**Preimplantation Genetic Diagnosis and Natural Conception: A Comparison of Live Birth Rates in Patients with Recurrent Pregnancy Loss Associated with Translocation.**” *PLoS One*, vol. 10, no. 6, e0129958, 2015.
- [137] P. N. Scriven, F. A. Flinter, Y. Khalaf, A. Lashwood, C. Mackie Ogilvie, “**Benefits and drawbacks of preimplantation genetic diagnosis (PGD) for reciprocal translocations: lessons from a prospective cohort study.**” *Eur. J. Hum. Genet.*, vol. 21, no. 10, pp. 1035–41, 2013.
- [138] J. Fischer, P. Colls, T. Escudero, S. Munné, “**Preimplantation genetic diagnosis (PGD) improves pregnancy outcome for translocation carriers with a history of recurrent losses.**” *Fertil. Steril.*, vol. 94, no. 1, pp. 283–289, 2010.
- [139] L. A. Bernardi, B. A. Plunkett, M. D. Stephenson, “**Is chromosome testing of the second miscarriage cost saving? A decision analysis of selective versus universal recurrent pregnancy loss evaluation.**” *Fertil. Steril.*, vol. 98, no. 1, pp. 156–161, 2012.
- [140] N. Foyouzi, M. I. Cedars, and H. G. Huddleston, “**Cost-effectiveness of cytogenetic evaluation of products of conception in the patient with a second pregnancy loss.**” *Fertil. Steril.*, vol. 98, no. 1, pp. 151–155, 2012.

10. SUPPLEMENT

10.1 Zgoda Komisji Bioetycznej

10.1.1 Uchwała numer 299/16 z dnia 3 marca 2016r.



UNIwersytet Medyczny Im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

KOMISJA BIOETYCZNA PRZY UNIwersYTECIE MEDYCZNYM
IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU

Collegium Maius
ul. Fredry 10
61-701Poznań

tel. (+48 61) 854 62 51, 854 60 60
fax. (+48 61) 854 61 07
www.bioetyka.ump.edu.pl

Uchwała nr 299/16

Na podstawie przepisów Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (Dz. U. 2011, Nr 277, poz. 1634 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. Nr 47, poz.480); Ustawy z dnia 6 września 2001r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. 2008, Nr 45, poz. 271 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. 2004 nr 101, poz. 1034 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 18 maja 2005r. zmieniające rozporządzenie w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. Nr 101, poz. 845); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem małoletnich (Dz. U. 2004 Nr 104, poz. 1108); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie zgłaszania niespodziewanego ciężkiego niepożądanego działania produktu leczniczego (Dz. U. Nr 104, poz. 1107); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 15 listopada 2010 r. w sprawie wzorów wniosków przedkładanych w związku z badaniem klinicznym, wysokości opłat za złożenie wniosków oraz sprawozdania końcowego z wykonania badania klinicznego (Dz. U. 2010r. nr 222 poz. 1453, z późn. zm.); Ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (Dz. U. 2010r. nr 107 poz. 679, z późn. zm.); Rozporządzenie Ministra Finansów z dnia 6 października 2010 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej sponsora i badacza klinicznego w związku z prowadzeniem badania klinicznego wyrobów (Dz. U. 2010, Nr 194 poz. 1290); Ustawa z dnia 18 marca 2011 r. o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Dz. U. 2011 nr 82 poz. 451); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz. U. 2012, poz. 489); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie wzorów dokumentów przedkładanych w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego oraz w sprawie wysokości i sposobu uiszczania opłat za złożenie wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego (Dz. U. 2012, Nr 0 poz. 491); w oparciu o Deklarację Helsińską - Zasady Etycznego Postępowania w Eksperymentach Medycznym z Udziałem Ludzi oraz przepisy ICH GCP.

Komisja Bioetyczna, na posiedzeniu w dniu 03 marca 2016 r.

rozpatrzyła wniosek dotyczący prowadzenia badań naukowych.


Kierownik projektu:
prof. dr hab. med. Anna Latos-Bieleńska

Miejsce prowadzenia badań:
Centra Genetyki Medycznej GENESIS w Poznaniu

Główny badacz: **lek. med. Karolina Matuszewska**

Temat badań:
„Aberracje chromosomowe i rearanżacje genomowe u zarodka i płodu, jako przyczyna utraty ciąży – badania metodą QF-PCR i mikromacierzy CGH”.

Komisja wydała uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu tego wniosku

Przewodniczący Komisji

prof. dr hab. med. Paweł Chęciński

10.1.2 Skład osobowy członków Komisji Bioetycznej

Podpisy członków Komisji Bioetycznej podejmujących Uchwałę nr 299/116 z dnia 03.03.2016r.

Lp.	Imię i Nazwisko	Specjalność	Miejsce Pracy	Podpis
1.	Przewodniczący Komisji prof. dr hab. Paweł Chęciński	chirurgia ogólna, naczyniowa i angiologia	Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej oraz Angiologii UMP, ZOZ MSWiA, ul. Dojazd 34, 60-631 Poznań.	
2.	Z-ca Przewodniczącego Komisji prof. dr hab. Janusz Wiśniewski	filozof	Wydział Nauk Politycznych i Dziennikarstwa UAM, ul. Umultowska 89A, 61-614 Poznań.	
3.	prof. dr hab. Zygmunt Adamski	dermatologia i wenerologia	Katedra i Klinika Dermatologii UMP, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań	
4.	dr Krystyna Babiak	prawnik	Kancelaria Radcy Prawnego, dr Krystyna Babiak, ul. Czartoria 1/2, 61-102 Poznań.	
5.	prof. dr hab. Maciej Krawczyński	genetyka kliniczna, okulistyka	Katedra i Zakład Genetyki Medycznej UMP, ul. Rokietnicka 8, 60-806 Poznań.	
6.	mgr Jolanta Łojko-Kołodziejczak	pielęgniarka	Pielęgniarka Oddziałowa Izby Przyjęć Pediatrii Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera UMP, ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań.	
7.	mgr Krystyna Malinger	farmaceuta	Apteka Ginekologiczno-Położniczego Szpitala Klinicznego UMP, ul. Polna 33, 60-535 Poznań.	
8.	prof. dr hab. Andrzej Marszałek	patomorfologia	Katedra i Zakład Patologii i Profilaktyki Nowotworów UMP, ul. Garbary 15, 61-866 Poznań.	
9.	prof. dr hab. Maciej Owecki	choroby wewnętrzne, endokrynologia	Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych UMP, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań.	
10.	prof. dr hab. Wojciech Służewski	pediatria, neurologia dziecięca, choroby zakaźne	Klinika Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej UMP, ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań.	
11.	prof. dr hab. Robert Spaczyński	ginekologia i położnictwo	Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu UMP, ul. Polna 33, 60-535 Poznań.	
12.	dr med. Piotr Tomczak	onkologia kliniczna, radioterapia	Klinika Onkologii UMP, ul. Szamarzewskiego 82/84, 60-569 Poznań.	
13.	prof. dr hab. Joanna Twarowska- Hauser	psychiatria	Klinika Psychiatrii Dorosłych, Zakład Genetyki w Psychiatrii UMP, ul. Rokietnicka 8, 60-806 Poznań.	
14.	ks. prof. dr hab. Jerzy Troska	teologia, etyka	Wydział Teologiczny UAM, ul. Wieżowa 2/4, 61-111 Poznań.	
15.	prof. dr hab. Henryk Wysocki	choroby wewnętrzne, kardiologia	Wyższa Szkoła Pedagogiki i Administracji im. Mieszka I w Poznaniu, ul. Bułgarska 55, 60-320 Poznań.	

10.2 Wzór ankiety wypełnianej przez pacjentkę podczas zgłaszania kosmówki po poronieniu do badania w Centrum Genetyki Medycznej Genesis.

Na podstawie wybranych danych zamieszczonych w poniższej ankiecie, wykonano część badań w ramach realizacji pracy. Ankieta jest drukiem utworzonym na potrzeby CGM Genesis, nie była ona modyfikowana dla potrzeb realizacji badań.

BADANIE MATERIAŁU Z PORONIENIA SAMOISTNEGO/CIĄŻY OBUMARŁEJ	
<p>Formularz wypełnia Pacjentka. Prosimy o dołączenie go do dostarczanego materiału z poronienia/ciąży obumarłej. Informujemy, że do badania Laboratorium CGM GENESIS przyjmuje wyłącznie kosmówkę w soli fizjologicznej, formalinie lub parafinie (błoczek parafinowy).</p> <p>Po pobraniu kosmówkę należy odpowiednio zabezpieczyć (nie zamrażać) i w ciągu 48 godzin dostarczyć do CGM GENESIS. Kontakt telefoniczny: (61) 852-73-32, infolinia: 601 305 306 (codziennie 8:00 – 22:00).</p> <p>Jeśli w doręczonym materiale do CGM GENESIS będzie znajdował się zarodek (płód) lub jego fragmenty Pacjentka zostanie bezzwłocznie poinformowana telefonicznie oraz w formie pisemnej o tym fakcie, wraz z pełną informacją co do dalszego postępowania zgodnie z procedurami obowiązującymi w CGM GENESIS i obowiązującymi przepisami prawa. Jeśli materiał biologiczny, przekazany do badania genetycznego, nie zawiera zarodka (płodu) lub jego fragmentów CGM GENESIS nie ma obowiązku informowania o tym fakcie.</p> <p>Jeśli materiał biologiczny przekazany do badania genetycznego, nie zawiera zarodka (płodu) lub jego fragmentów, CGM GENESIS nie przechowuje tkanek innych niż kosmówka zabezpieczona do izolacji DNA.</p> <p>UWAGA: Na indywidualne życzenie Rodziców, materiał biologiczny płodu tj. kosmówka i/lub DNA płodu, będą wydane po uprzednim poinformowaniu Pracownika CGM GENESIS.</p>	
<p>I. Dane pacjentki/matki poronionego dziecka:</p> <p>Imię i nazwisko PESEL:</p> <p>Adres zamieszkania</p> <p>Telefon kontaktowy..... E-mail:.....</p> <p>Która ciąża (np. 1-sza, 2-ga, itp.)..... Tydzień ciąży.....</p> <p>Lekarz kierujący:..... Lekarz prowadzący:.....</p> <p>Lekarz pobierający kosmówkę:.....</p>	
<p>II. Proszę o wykonanie badania materiału z poronienia samoistnego/ciąży obumarłej (zaznaczyć odpowiednie badanie):</p> <p>A. Badanie w kierunku <u>choroby genetycznej</u> u obumarłego/poronionego samoistnie zarodka/płodu</p> <p><input type="checkbox"/> Badanie metodą mikromacierzy klinicznej – REKOMENDACJA CGM GENESIS 1690 zł <small>Pozwala na wykrycie wszystkich aberracji chromosomowych (liczby i struktury) i mikroaberracji; pleć płodu</small></p> <p><input type="checkbox"/> Badanie chromosomów (aberracje liczby) : X, Y, 13, 15, 16, 18, 21, 22, pleć płodu (QF-PCR) 850 zł <small>Rekomendacja badania materiału archiwalnego (np. błoczki parafinowe)</small></p> <p>B. Badanie w kierunku ustalenia płci płodu</p> <p><input type="checkbox"/> Ustalenie płci płodu - badanie chromosomów X i Y (QF-PCR) 430 zł</p> <p>C. Badanie w kierunku <u>zakażenia wybranymi patogenami</u> obumarłego/poronionego samoistnie zarodka/płodu</p> <p><input type="checkbox"/> Panel wirusowy: ludzki wirus cytomegalii HCMV, wirus opryszczki HSV I/II (Real time PCR) 230 zł</p> <p><input type="checkbox"/> Wirus cytomegalii HCMV (Real time PCR) 185 zł</p> <p><input type="checkbox"/> Wirus opryszczki HSV I/II (Real time PCR) - różnicowanie 210 zł</p> <p>Pełna oferta badań infekcyjnych przyczyn poronienia na stronie www.genesis.pl/strona/36, bądź pod numerem tel.: 61 852 73 32 lub Infolinia: 601 305 306 . Uwaga: w przypadku niestandardowej izolacji DNA (błoczki parafinowe, tkanka w formalinie, fragmenty łożyska, kość) do ceny badania należy doliczyć 95 zł.</p>	
<p>Płatność: <input type="checkbox"/> Przelew Konto PKO BANK POLSKI nr: 30 1020 4027 0000 1102 1251 9437</p> <p><input type="checkbox"/> W placówce <input type="checkbox"/> Karta <input type="checkbox"/> Gotówka</p> <p>.....</p> <p style="text-align: center;">Data Podpis</p>	
<p style="text-align: center;">Deklaracja świadomej zgody na badania genetyczne</p> <p>Wyrażam zgodę na przeprowadzenie badań genetycznych materiału z poronienia/ciąży obumarłej w celu ustalenia, czy przyczyną poronienia samoistnego/obumarcia ciąży była choroba genetyczna (aberracja chromosomowa/rearanzacja genomowa) u zarodka/płodu. Zostałam poinformowana, że badania dotyczą kosmówki i wymagają izolacji i zbankowania DNA. Oczyszczona kosmówka i/lub wyizolowane DNA są archiwizowane w Laboratorium CGM Genesis.</p> <p>Wyrażam zgodę na molekularne badanie patogenów wirusowych i/lub bakteryjnych materiału z poronienia/ciąży obumarłej.</p> <p>.....</p> <p style="text-align: center;">Data Podpis</p>	
<p><small>Centra Genetyki Medycznej GENESIS sp. z o.o. / ul. Grudzień 4 / 60-601 Poznań/ tel. 61 62 63 436 / fax. 61 851 66 46/ NIP 778 13 56 527 / REGON 631002980 / wpisana do Rejestru przedsiębiorców Krajowego Rejestru Sądowego prowadzonego przez Sąd Rejonowy Poznań – Nowe Miasto i Wilda w Poznaniu, Wydział VIII Gospodarczy KRS pod numerem KRS 0000169935, NIP 7781356527, REGON 631002980, kapitał zakładowy 2.058.500,00 zł</small></p>	

Formularz zastępuje wywiad zbierany przez lekarza w poradni genetycznej, dlatego należy dołożyć starań, aby informacje były rzetelne. Będą one analizowane przez lekarza genetyka przy opracowywaniu wyników badania i wydawaniu zaleceń. Jeżeli zabraknie miejsca na formularzu, proszę opisać na dodatkowej kartce. Wszystkie podane informacje i dane osobowe są objęte ścisłą tajemnicą lekarską.

III. Dane dotyczące aktualnego poronienia/obumarca aktualnej ciąży

Data i godzina pobrania materiału z poronienia:
 Kto pobierał materiał z poronienia: Lekarz w czasie zabiegu Pacjentka po poronieniu jaja płodowego
 Jak uzyskano ciążę, z której materiał ma być badany genetycznie:
 W sposób naturalny, w czasie krótszym niż rok od podjęcia starań o dziecko
 W sposób naturalny, ale po dłuższym okresie braku ciąży? jak długim?
 Po inseminacji nasieniem partnera Po inseminacji nasieniem dawcy Po *in vitro* (IVF) lub ICSI
 Dodatkowe uwagi:
 Czy w ciąży, z której materiał z poronienia ma być obecnie badany pacjentka chorowała? Tak Nie
 Jeśli tak, w którym tygodniu, na co, czy przyjmowała leki, jakie?

 Czy w ciąży, z której materiał z poronienia ma być obecnie badany, było badanie USG:
 Jeśli było USG, to czy jego wynik był prawidłowy: Tak Nie
 Jeśli był nieprawidłowy, to jakie nieprawidłowości wykryto w badaniu USG – proszę opisać (można dołączyć kopię wyniku USG):

IV. Dane dotyczące pacjentki/matki poronionego dziecka:

Wiek:
 Choroby genetyczne:
 Wady wrodzone:
 Choroby przewlekłe (np. cukrzyca, padaczka):
 Czy na stałe przyjmuje leki? Jakież?
 Zawód wykonywany:
 Czy w pracy lub w domu jest narażenie na czynniki, które mogły być szkodliwe dla płodu
 Tak Nie
 (jakie).....

Ile było poprzednich ciąży?
 Jeśli były poprzednie ciąże, proszę podać ich rok i informacje jak się zakończyły (np. 2007 - zdrowa córka; np. 2008 – obumarcie ciąży w 8 tyg.)
 I ciąża
 II ciąża
 III ciąża
 IV ciąża
 V ciąża

Badania podczas ciąży, z której kosmówka ma być obecnie badana:

Toksoplazmoza (*Toxoplasma gondii*) - czy wykonano badanie, w którym tyg. ciąży?:
 Różyczka (*Rubella virus*) - czy wykonano badanie, w którym tyg. ciąży?:
 Wirus cytomegalii(CMV) - czy wykonano badanie, w którym tyg. ciąży?:
 Wirus opryszczki (HSV-1, HSV-2) - czy wykonano badanie, w którym tyg. ciąży?:

Czy była u Pani wykonywana diagnostyka zakażeń dróg moczowo-płciowych następującymi patogenami:

Chlamydia (Chlamydia trachomatis) Tak Nie
 Rzeżączka(*Neisseria gonorrhoeae*) Tak Nie
 Ureaplasma (*Ureaplasma urealyticum*) Tak Nie
 Mycoplasma (*Mycoplasma genitalium, Mycoplasma hominis*) Tak Nie

Kariotyp pacjentki (z limfocytów):

Czy był badany? Tak Nie
 Jeśli tak, to jaki jest wynik badania i gdzie badanie było wykonane?

Wywiad rodzinny:

Czy w rodzinie były poronienia samoistne? Tak Nie
 Jeśli tak, u kogo i ile? (Matka? Siostra? Bratowa? Ciotka? Żona wujka? Kuzynka? Żona kuzyna? Inna osoba w rodzinie - kto?)

 Czy w rodzinie była nieplodność (brak ciąży)? Tak Nie
 Jeśli tak, to u kogo?
 Czy w rodzinie były porody martwe?
 Czy w rodzinie były osoby z wadami wrodzonymi, niepełnosprawnością intelektualną lub mózgowym porażeniem dziecięcym? Tak Nie
 Jeśli tak, to u kogo?

V. Dane dotyczące partnera/ojca poronionego dziecka:

Wiek:

Choroby genetyczne:.....

Wady wrodzone:.....

Choroby przewlekłe:.....

Czy na stałe przyjmuje leki? Jakże?

Zawód wykonywany:

Czy w pracy lub w domu jest narażenie na czynniki, które mogły być szkodliwe dla płodu? Tak NieKariotyp partnera/ojca poronionego dziecka (z limfocytów): Tak Nie

Jeśli tak, to jaki jest wynik badania i gdzie badanie było wykonane?

 Tak Nie**Wywiad rodzinny:** Czy w rodzinie były poronienia samoistne?

Jeśli tak, u kogo i ile? (Matka? Siostra? Bratowa? Ciotka? Żona wujka? Kuzynka? Żona kuzyna? Inna osoba w rodzinie – kto?)

Czy w rodzinie była niepłodność (brak ciąży)? Tak Nie

Jeśli tak, to u kogo?

Czy w rodzinie były porody martwe? Tak Nie

Jeśli tak, to u kogo?

Czy w rodzinie były osoby z wadami wrodzonymi, niepełnosprawnością intelektualną, mózgowym porażeniem dziecięcym? Tak Nie

Jeśli tak, to u kogo?

VI. Wyrażam zgodę na przekazywanie informacji dot. wyników badań, dokumentów i innych informacji medycznych za pomocą: przesyłka listowa e-wynik* odbiór osobisty

adres e-mail:

* koniecznym jest zarejestrowanie konta w serwisie e-GENESIS

Jeśli nie odbiorę dokumentacji medycznej, osobiście lub za pomocą e-wyniku, w terminie do 2 m-cy, wyrażam zgodę na przesłanie ww. dokumentów listem poleconym na wskazany poniżej adres:

.....

.....
Data i czytelny podpis Pacjentki**VII. Upoważniam do dostarczenia koscówki oraz dostępu do dokumentacji medycznej i informacji dot. wyników badań:**

Panią/Pana

zamieszkałą/ego.....

tel. kontaktowy.....e-mail:.....

.....


Data i czytelny podpis Pacjentki

VIII. Wyrażam zgodę na udzielenie świadczeń zdrowotnych, przetwarzanie i ujawnianie moich danych osobowych w zakresie niezbędnym do realizacji procesu diagnostycznego w CGM GENESIS.

.....

Data i czytelny podpis Pacjentki

10.3 Przykłady kart informacyjnych przygotowywanych przez autorkę, które stanowiły załącznik do wyniku badania genetycznego kosmówki po poronieniu.



genesis
Centrum Genetyki Medycznej





DIAGNOSTYKA
I PORADNICTWO
GENETYCZNE

- NIEPOWODZENIA ROZRODU
- BADANIA PRZED IVF
- CHOROBY GENETYCZNE
- WADY WRODZONE
- OPÓŹNIENIE ROZWOJU
- ZABURZENIA RÓŻNICOWANIA PŁCI
- NOWOTWORY DZIEDZICZNE
- OBciążONY WYMIAR RODZINNY

MIKROMACIERZE KLINICZNE
- CAŁOŚCIOWA ANALIZA GENOMU

BADANIA GENETYCZNE PATOGENÓW

NIEINWAZYJNA DIAGNOSTYKA PRENATALNA

NZOZ Centrum Genetyki Medycznej GENESIS

Dyrektor NZOZ: prof.dr hab.med. Anna Latos-Bieleńska
PORADNIA GENETYCZNA: 60-601 Poznań, ul. Grudzieńiec 4
 000000024425-01-001
 tel.: 61 848 40 38; 61 852 73 32; pon. – czw. 8:00 – 18:00; pt. 8:00 – 15:00
 Infolinia 601 305 306 (8:00 – 22:00); fax.: 61 851 66 46
www.genesis.pl

Karta informacyjna 2710p badania genetycznego materiału z poronienia

Pacjentka: [redacted] ur. [redacted]
PESEL: [redacted]
zam: [redacted]

Badany materiał biologiczny: trofoblast z ciąży obumarłej/poronienia samoistnego

Cel badania: Określenie, czy przyczyną poronienia samoistnego/obumarcia ciąży była aberracja chromosomowa u płodu.

Wraz z materiałem z poronienia pacjentka przekazała ankietę, w której odpowiedziała na pytania dotyczące poprzednich ciąż, stanu zdrowia swojego i partnera oraz wywiadu rodzinnego dotyczącego obydwu rodzin. Ankieta zawiera takie same pytania jak te, jakie zadawane są przez lekarza genetyka w czasie wizyty w poradni genetycznej. Kartę informacyjną sporządzono po wnikliwej analizie odpowiedzi pacjentki na te pytania.

Wyniki badań genetycznych:
Badanie genetyczne metodą QF-PCR materiału biologicznego (kosmówka) z utraconej ciąży (NZOZ „Centrum Genetyki Medycznej Genesis”, nr badania 2710p):
Wynik nieprawidłowy: w badanym materiale stwierdzono nieprawidłową liczbę kopii chromosomu X, wskazując na wystąpienie monosomi chromosomu X. Płeć chromosomowa żeńska.

Omówienie:

1. Materiał z ciąży III zbadano pod kątem ew. aberracji chromosomowych. Badanie przeprowadzono metodą QF-PCR, co pozwala na wykrycie najczęstszych aberracji liczby chromosomów stwierdzanych u poronionych samoistnie zarodków i płodów a mogących być przyczyną poronienia (trisomia 21, 13, 15, 18, 22, często występująca u poronionych samoistnie zarodków trisomia 16, aberracje chromosomów płci, zwłaszcza zespół Turnera, triploidia). **W materiale z ciąży III wykryto nieprawidłową liczbę kopii chromosomu X (monosomia chromosomu X).**
2. **W materiale z ciąży III wykryto monosomię chromosomu płciowego**, co wskazuje na to, że przyczyną obumarcia ciąży było występowanie u płodu zespołu Turnera. **Zespół Turnera** u zarodka/płodu jest częstą przyczyną poronień samoistnych, ryzyko obumarcia wewnątrzmacicznego jest bardzo duże (obumiera 98-99% zarodków i płodów z tym zespołem), a do obumarcia ciąży może dojść nie tylko w pierwszym trymestrze, ale także w następnych miesiącach ciąży. W odróżnieniu od trisomii, kariotyp 45,X u płodu nie jest

związany z wiekiem ciężarnej. W przypadku, gdy przyczyną obumarcia ciąży jest monosmia chromosomu X u płodu, ryzyko powtórzenia się powyższej aberracji w następnych ciążach wynosi 1% wśród żywo urodzonych.

3. Utrata dwóch lub więcej ciąż albo problem z uzyskaniem ciąży według standardu poradnictwa genetycznego jest wskazaniem do przeprowadzenia badań kariotypu u obojga partnerów. Badania takie można wykonać w Centrum Genetyki Medycznej Genesis po wcześniejszym telefonicznym umówieniu terminu wizyty w Poradni Genetycznej (nr telefonu w nagłówku karty informacyjnej). Badania takie są refundowane przez NFZ, jeśli pacjenci w trakcie rejestracji do poradni genetycznej będą posiadać skierowania do poradni genetycznej wypisane dla każdego z partnerów na oddzielnym blankiecie przez lekarza, który ma podpisaną umowę z NFZ (np. lekarza rodzinnego). **Lekarz kierujący nie ponosi kosztów wykonanych badań.** Wizyta w ramach NFZ wymaga wpisania pacjentów na listę oczekujących. Więcej informacji można znaleźć na stronie internetowej www.genesis.pl

4. Z uwagi na stwierdzenie aberracji chromosomowej u zarodka z ciąży III, w każdej kolejnej ciąży Pacjentki istnieją wskazania do ultrasonograficznej oceny płodu pod kątem sonograficznych markerów aberracji chromosomowych a w przypadku nieprawidłowych wyników rozważenie przeprowadzenia diagnostyki prenatalnej z zastosowaniem innych metod.

Informacje dodatkowe:

- Pacjentka powinna przyjmować kwas foliowy w dawce 0,4mg/dobę jako profilaktykę wad wrodzonych (zwłaszcza wad cewy nerwowej) u płodu.
- Kobiety powyżej 35 roku życia mają podwyższone ryzyko wystąpienia u dziecka zespołu Downa lub innej aberracji liczby chromosomów.
- Centrum Genetyki Medycznej Genesis oferuje nieinwazyjne badanie krwi kobiety ciężarnej w kierunku wykluczenia najczęstszych trisomii u płodu (NIPT)-HARMONY™ prenatal test (Ariosa Diagnostics). HARMONY™ prenatal test wykrywa ponad 99% przypadków trisomii chromosomów pary 21 oraz wysoki odsetek przypadków trisomii 13 oraz 18. Badanie nie jest refundowane przez NFZ (badanie płatne)

2507279 | Karolina Matulewska
lekarz
tel. 603 373 606



GENESIS
Centrum Genetyki Medycznej

DIAGNOSTYKA
I PORADNICTWO
GENETYCZNE

- NIEPOWODZENIA ROZRODU
- BADANIA PRZED IVF
- CHOROBY GENETYCZNE
- WADY WRODZONE
- OPÓZNIENIE ROZWOJU
- ZABURZENIA RÓŻNICOWANIA PŁCI
- NOWOTWORY DZIEDZICZNE
- OBciążONY WYWIAD RODZINNY
- MIKROMACIERZE KLINICZNE
- CAŁOŚCIOWA ANALIZA GENOMU
- BADANIA GENETYCZNE PATOGENOW
- NIEINWAZYJNA DIAGNOSTYKA PRENATALNA



NZOZ Centrum Genetyki Medycznej GENESIS

Dyrektor NZOZ: prof. dr hab. med. Anna Latos-Bieleńska
PORADNIA GENETYCZNA: 60-601 Poznań, ul. Grudzień 4
 000000024425-01-001
 tel.: 61 848 40 38; 61 852 73 32; pon. – czw. 8:00 – 18:00; pt. 8:00 – 15:00
 Infolinia 601 305 306 (8:00 – 22:00); fax.: 61 851 66 46
www.genesis.pl

Karta informacyjna 2733p badania genetycznego materiału z poronienia

Pacjentka: [redacted] ur. [redacted]
 PESEL: [redacted]
 Zam. [redacted]

Badany materiał biologiczny: trofoblast z ciąży obumarłej/ poronienia samoistnego.

Cel badania: Określenie, czy przyczyną poronienia samoistnego/obumarcia ciąży była aberracja chromosomowa lub submikroskopowa zmiana genomowa u płodu.

Wraz z materiałem z poronienia pacjentka przekazała ankietę, w której odpowiedziała na pytania dotyczące poprzednich ciąży, stanu zdrowia swojego i partnera oraz wywiadu rodzinnego dotyczącego obydwu rodzin. Ankieta zawiera takie same pytania jak te, jakie zadawane są przez lekarza genetyka w czasie wizyty w poradni genetycznej. Kartę informacyjną sporządzono po wnikliwej analizie odpowiedzi pacjentki na te pytania oraz analizie dokumentacji medycznej, którą pacjentka dołączyła do ankiety.

Wyniki badań genetycznych:

Badanie genetyczne metodą array-CGH materiału biologicznego (kosmówka) z utraconej ciąży (NZOZ „Centrum Genetyki Medycznej Genesis”, nr badania 2733p):

Wynik prawidłowy: W badanym materiale nie wykryto nieprawidłowości liczbowych chromosomów (trisomii) ani mutacji o charakterze submikroskopowej delecji/duplikacji chromosomowej. Wynik badania metodą mikromacierzy klinicznej wskazał jednak na ryzyko wystąpienia triploidii. Dodatkowe badanie aberracji chromosomowych metodą QF-PCR potwierdziło obecność triploidii. Ponadto analiza chromosomów płci w badanym materiale wykazała płć męską.

Omówienie:

Materiał z ciąży III zbadano pod kątem ew. aberracji chromosomowych lub submikroskopowych zmian materiału genetycznego. Badanie przeprowadzono metodą mikromacierzy array-CGH. Metoda ta pozwala na wykrycie nawet bardzo małych zmian w materiale genetycznym – mikrodelecji i mikroduplikacji, których nie można wykryć przy zastosowaniu innych metod. Mikrorearanżacje materiału genetycznego są przyczyną wielu przypadków obumarcia zarodka (płodu), dystrofii wewnątrzmacicznej, wad wrodzonych. **Dodatkowa analiza metodą QF-PCR pozwoliła na potwierdzenie obecności triploidii. Płć chromosomowa męska.**

Na podstawie badań genetycznych materiału z poronienia można stwierdzić, że przyczyną obumarcia ciąży III była triploidia. Jest to aberracja chromosomowa, w której zamiast prawidłowej liczby 46 chromosomów występuje ich 69 (w każdej parze zamiast 2


chromosomów występują 3 chromosomy). Do triploidii dochodzi w przypadku zapłodnienia komórki jajowej dwoma plemnikami (66%), rzadziej w wyniku zapłodnienia diploidalnym plemnikiem (plemnik zamiast 23 chromosomów tj po jednym chromosomie z każdej pary zawiera ich 46 - tak zdarza się w 24% przypadkach triploidii) lub wskutek zapłodnienia diploidalnej komórki jajowej (46 chromosomów zamiast 23 - występuje w 10% przypadków triploidii). Kariotyp 69,XXX występuje w 40% przypadków triploidii, w 60% przypadków triploidii występuje kariotyp 69,XXY. Triploidia opisywana była wielokrotnie w piśmiennictwie fachowym, stąd można określić skutki kliniczne dla płodu. Triploidia występuje w 2% wszystkich poczęć, jednak zwykle prowadzi do wczesnych poronień samoistnych (7,5% obumarłych/poronionych samoistnie zarodków ma triploidię). Bardzo rzadko ciąża może utrzymać się poza pierwszy trymestr, ale i wówczas zwykle dochodzi do obumarcia ciąży. Urodzenie żywego dziecka z triploidią jest wyjątkiem. U dziecka, które urodzi się żywo z triploidią występują bardzo poważne wady rozwojowe prowadzące do zgonu zwykle wkrótce po urodzeniu. Triploidia jest zatem letalnym zespołem genetycznym. Triploidia zazwyczaj występuje sporadycznie, rzadko obserwuje się powtarzanie się triploidii w rodzinie. Ryzyko powtórzenia w kolejnej ciąży określa się na 2%.

Utrata dwóch (lub więcej) ciąż albo problem z uzyskaniem ciąży według standardu poradnictwa genetycznego jest wskazaniem do przeprowadzenia badań kariotypu u obojga partnerów. Z danych uzyskanych od Pacjentki wynika, że badanie jest w toku.

Informacje dodatkowe:

- Kobiety powyżej 35 roku życia mają podwyższone ryzyko wystąpienia u dziecka zespołu Downa lub innej aberracji liczby chromosomów.
- Pacjentka powinna przyjmować 1 tabletkę kwasu foliowego (0,4mg) dziennie jako profilaktykę wad wrodzonych (zwłaszcza wad cewy nerwowej) u płodu.
- Centrum Genetyki Medycznej Genesis oferuje nieinwazyjne badanie krwi kobiety ciężarnej w kierunku wykluczenia najczęstszych trisomii u płodu (NIPT)-HARMONY™ prenatal test (Ariosa Diagnostics). HARMONY™ prenatal test wykrywa ponad 99% przypadków trisomii chromosomów pary 21 oraz wysoki odsetek przypadków trisomii 13 oraz 18. Badanie nie jest refundowane przez NFZ (badanie płatne)

2507279 | Karolina Katuszewska
lekarz
tel. 003 575 606



genesis
Centrum Genetyki Medycznej

NZOZ Centrum Genetyki Medycznej GENESIS

Dyrektor NZOZ: prof.dr hab.med. Anna Latos-Bieleńska
PORADNIA GENETYCZNA: 60-601 Poznań, ul. Grudzielec 4
 000000024425-01-001
 tel.: 61 848 40 38; 61 852 73 32; pon. – czw. 8:00 – 18:00; pt. 8:00 – 15:00
 Infolinia 601 305 306 (8:00 – 22:00); fax.: 61 851 66 46
www.genesis.pl




DIAGNOSTYKA
I PORADNICTWO
GENETYCZNE

- NIEPOWODZENIA ROZRODU
- BADANIA PRZED IVF
- CHOROBY GENETYCZNE
- WADY WRODZONE
- OPÓŹNIENIE ROZWOJU
- ZABURZENIA RÓŻNICOWANIA PŁCI
- NOWOTWORY DZIEDZICZNE
- OBCIĄŻONY WYMIAR RODZINNY

MIKROMACIERZE
KLINICZNE
- CAŁOŚCIOWA
ANALIZA GENOMU

BADANIA
GENETYCZNE
PATOGENÓW

NIEINWAZYJNA
DIAGNOSTYKA
PRENATALNA

Karta informacyjna 3230p

badania genetycznego materiału z poronienia

Pacjentka: [REDACTED] ur. [REDACTED]
 PESEL: [REDACTED]
 Zam. [REDACTED]

Badany materiał biologiczny: trofoblast z ciąży obumarłej/poronienia samoistnego

Cel badania: Określenie, czy przyczyną obumarcia ciąży była aberracja chromosomowa lub submikroskopowa zmiana genomowa u płodu.

Wraz z materiałem z poronienia pacjentka przekazała ankietę, w której odpowiedziała na pytania dotyczące poprzednich ciąży, stanu zdrowia swojego i partnera oraz wywiadu rodzinnego dotyczącego obydwu rodzin. Ankieta zawiera takie same pytania jak te, jakie zadawane są przez lekarza genetyka w czasie wizyty w poradni genetycznej. Kartę informacyjną sporządzono po wnikliwej analizie odpowiedzi pacjentki na te pytania oraz analizie dokumentacji medycznej, którą pacjentka dołączyła do ankiety.

Wyniki badań genetycznych:

Badanie genetyczne metoda array-CGH materiału biologicznego (kosmówka) z utraconej ciąży (Centrum Genetyki Medycznej Genesis, nr badania 3230p):
Wynik nieprawidłowy: w badanym materiale stwierdzono interstycjalną delecję w chromosomie 21 pary (region 21q22.2; rozmiar 995kb). Płeć chromosomowa męska.

Omówienie:

Materiał z ciąży II zbadano pod kątem ew. aberracji chromosomowych lub submikroskopowych zmian materiału genetycznego. Badanie przeprowadzono metodą mikromacierzy array-CGH. Metoda ta pozwala na wykrycie nawet bardzo małych zmian w materiale genetycznym – mikrodelekcji i mikroduplikacji, których nie można wykryć przy zastosowaniu innych metod. Mikrorearanżacje materiału genetycznego są przyczyną wielu przypadków obumarcia zarodka (płodu), dystrofii wewnątrzmacicznej, wad wrodzonych.

1. W materiale z ciąży II stwierdzono zmianę o charakterze aberracji chromosomowej, delecję w ramieniu długim chromosomu 21. Delecja jest rodzajem niezrównoważonej aberracji chromosomowej, w której dochodzi do utraty części materiału genetycznego. W piśmiennictwie istnieją pojedyncze doniesienia o skutkach klinicznych interstycjalnej delecji w regionie 21q22.2. Wśród opisanych dotąd pacjentów występowała hipotrofia wewnątrzmaciczna, wady serca (zespół niedorozwoju lewej komory), cechy dysmorfii. Opisuje się związek pomiędzy powyższą aberracją a wadami ośrodkowego układu nerwowego (Miller A. et al. „A novel presentation of a rare chromosome 21q22.2 deletion”) W przypadku poronienia nie możemy określić korelacji genotyp-fenotyp a tym samym nie możemy jednoznacznie przesądzić, że aberracja stwierdzona u zarodka była przyczyną poronienia. Biorąc jednak pod uwagę dostępne doniesienia z literatury, patogenność zmiany wydaje się prawdopodobna.

2. W celu określenia pochodzenia aberracji chromosomowej stwierdzonej w ciąży II, wskazane jest badanie kariotypu u Pacjentki i Jej męża. Pozwoli to na określenie czy zmiana obecna u zarodka z ciąży II była zmianą de novo (nieodziedziczoną po rodzicach), czy była ona skutkiem nosicielstwa zrównoważonej aberracji chromosomowej u jednego z rodziców. W zależności od wyniku powyższego badania, możliwe będzie ustalenie ryzyka powtórzenia się aberracji stwierdzonej u zarodka w kolejnych ciążach Pacjentów. Należy również zaznaczyć, że z każdą ciążą związane jest ryzyko 2-3% na urodzenie dziecka z wadą rozwojową (ryzyko populacyjne). W przypadku, gdy do ciąży dochodzi dzięki zastosowaniu techniki In vitro, ryzyko to jest dwukrotnie wyższe.

3. Niezależnie od wyników kariotypu Pani [REDAKTOWANE] i Jej Męża, w każdej kolejnej ciąży Pacjentki istnieją wskazania do oceny ultrasonograficznej płodu pod kątem markerów aberracji chromosomowych a w przypadku nieprawidłowych wyników, do rozważenia będzie diagnostyka prenatalna z zastosowaniem innych metod.

Informacje dodatkowe:

- Kobiety powyżej 35 roku życia mają podwyższone ryzyko wystąpienia u dziecka zespołu Downa lub innej aberracji liczby chromosomów.
- Pacjentka powinna przyjmować kwas foliowy w dawce 0,4mg/dobę jako profilaktykę wad wrodzonych (zwłaszcza wad cewy nerwowej) u płodu.
- Centrum Genetyki Medycznej Genesis oferuje nieinwazyjne badanie krwi kobiety ciężarnej w kierunku wykluczenia najczęstszych trisomii u płodu (NIPT)- HARMONY™ prenatal test (Ariosa Diagnostics). HARMONY™ prenatal test wykrywa ponad 99% przypadków trisomii chromosomów pary 21 oraz wysoki odsetek przypadków trisomii 13 oraz 18. Badanie nie jest refundowane przez NFZ (badanie płatne)

2507279 | Karolina Matuszewska
lekarz
tel. 603 275 606

10.4 Wybrane dane analizowane w ramach realizacji niniejszej pracy

Kod pacjentki	Metoda badania kosmówki	Wiek pacjentki	Kolejność ciąży *	Tydzień utraty ciąży (Hbd)	Kolejność poronienia **	Wynik badania kosmówki	Płeć oznaczona w kosmówce	Kariotyp pacjentki	Kariotyp partnera	Wynik badania w kierunku trombofilii u pacjentki ***	Wiek partnera	Badania innych kosmówek	Sposób uzyskania ciąży ****	Wywiad rodzinny pacjentki *****	Wywiad rodzinny partnera *****
777d5c4e966721f26ba8298670c0bab9	aCGH	25	C2	9	P2	monosomia X	żeńska	b/d	b/d	b/d	b/d	nie	naturalne	N	N
31d69aca403dc1ad9eccaab47081e43c	aCGH	37	C4	10	P4	trisomia 14	męska	prawidłowy	prawidłowy	677C>T/wt	41	nie	naturalne	N	N
229f848775846cf71e80fc0fccc98ff9	aCGH	32	C2	8	P2	trisomia 16	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	31	tak	naturalne	N	O
b9bd17f627d63f5f907b6c6035152dc9	aCGH	32	C3	9	P3	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	30	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	O	N
165a69396d7f7f6971b5d91ee1447dff	aCGH	48	C1	6	P1	potrójna trisomia (13, 15, 20)	męska	b/d	b/d	b/d	b/d	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	N
5526f87047988660b19ecde32e4d6f27	aCGH	35	C6	11	P6	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	37	nie	naturalne	N	N
87e3d379f74731e7cdc3e10635082d2b	aCGH	34	C2	9	P2	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	cz. V i cz. II prawidłowy	37	nie	naturalne	N	O
dfc0a2fa06858a3a9190c4feb1847458	aCGH	44	C5	12	P4	trisomia 13	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	34	nie	naturalne	N	N
370e6806ef73c95f9e753f50093c7f00	aCGH	34	C3	8	P3	trisomia 16	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	36	nie	naturalne	N	N
0797c95564539f5e20f814afec218faa	aCGH	41	C4	7	P3	podwójna trisomia (19, 22)	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	39	nie	naturalne	N	O
dd4900a509f6d4325b8c41c73915c50b	aCGH	26	C1	8	P1	rearanżacja	żeńska	b/d	b/d	b/d	28	nie	IVF	N	N
bacb7cf22f49d5038c832a205765eb43	aCGH	27	C1	8	P1	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	33	nie	naturalne	N	N
7407e7ada7a3b26e7cf9196ef9dba658	aCGH	33	C3	9	P3	rearanżacja	żeńska	b/d	b/d	b/d	37	nie	naturalne	O	N
d6dcce343b3d17bfcc694950f14b822d	aCGH	30	C3	8	P3	trisomia 14	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	b/d	nie	naturalne	N	N
32bbef77db28b748a5de702abf9b85b2	aCGH	41	C7	12	P6	prawidłowy	b/d	prawidłowy	b/d	b/d	39	nie	naturalne	O	N
2376fd20ad6ce780b0c06ecb2f6a07f6	aCGH	23	C3	13	P2	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	35	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	O	O
bb4f06a462e91a5eef69062fe3c8dae1	aCGH	30	C1	12	P1	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	33	nie	IVF	N	N
441ccf2213e6ded10d9b6182fd673398	aCGH	30	C2	10	P2	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	31	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	O	O
b3cde742fdac16260fd39f194ad08a5	aCGH	34	C4	9	P4	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	33	nie	naturalne	N	N

96c2bc8bb129630817d665ed0cfb7a25	aCGH	44	C4	9	P4	trisomia 21	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	43	nie	naturalne	O	O
16f435d91839defc9a0d831d3b1e8fb0	aCGH	27	C1	9	P1	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	26	nie	naturalne	N	N
6db7e6a8bc8661887a7473e10a92bcfc	aCGH	28	C3	8	P3	trisomia 5	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	29	tak	naturalne	O	O
cfb4a4f68c2fed05648593f0c951e91f	aCGH	33	C2	8	P2	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	39	nie	IVF	N	N
683226888bbe706bbcf79f7d5b881071	aCGH	47	C5	8	P4	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	40	nie	naturalne	N	N
7277fa1295792431ab6c4b0772d794cc	aCGH	33	C2	9	P2	trisomia 15	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	28	nie	naturalne	O	N
7eb4d1f775f64e80223ddb0e51f6029	aCGH	33	C2	6	P2	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	36	nie	naturalne	O	N
7d49c10d5a9ba427142a68a77bfa87e2	aCGH	31	C3	9	P2	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	cz. V i cz. II prawidłowy	31	nie	naturalne	O	O
10bf1b95bf87374fb7f8e827435bd82e	aCGH	30	C5	9	P5	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	29	nie	naturalne	N	O
b4837e00b78c53abbfefa7293e9e73ad	aCGH	31	C2	12	P2	trisomia 15	męska	prawidłowy	prawidłowy	cz. V i cz. II prawidłowy	32	tak	naturalne	N	O
6fcd09c6a171ef61c48d3eb5089c5a5a	aCGH	32	C2	8	P2	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	1298A>C/1298A>C	36	tak	naturalne	N	N
4c90b23205bf7db019a9beb12d348516	aCGH	39	C3	7	P2	trisomia 22	żeńska	b/d	b/d	b/d	35	nie	naturalne	N	N
6cfc007b637ea763ca41c41feacbe9f3	aCGH	31	C2	11	P2	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	cz. V i cz. II prawidłowy	32	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	N
b0b089a0d0fd9d6208e7936d0cd9bd6b	aCGH	38	C4	13	P3	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	37	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	O
d5c4b8a9c9d8c12221c4016d60fadba9	aCGH	31	C2	7	P2	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	42	nie	naturalne	N	O
ff13c4d886ed32718f7e2d657d63418	aCGH	39	C3	14	P3	trisomia 18	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	49	nie	naturalne	N	O
4fa79bf055dff656ab05150411f78c2	aCGH	35	C2	9	P2	trisomia 22	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	39	nie	naturalne	O	O
2af129d58747ec22ae0ff132657106b9	aCGH	32	C2	9	P2	rearanżacja	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	32	nie	naturalne	N	N
d0dc7acbd0aa2394bc8f3471dddefd	aCGH	31	C1	8	P1	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	36	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	O	N
b9dcbd44c93bebbba93c31b7ab7bc716	aCGH	27	C2	6	P3	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	28	nie	naturalne	O	N
9658ad821a3ad4b8805af17f8c157880	aCGH	37	C2	9	P2	podwójna trisomia (15,16)	żeńska	b/d	b/d	b/d	45	nie	inseminacja nasieniem partnera	N	N
32ce2399425926bf2e3d4cda35f79e7d	aCGH	33	C3	17	P2	rearanżacja	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	36	nie	naturalne	O	O
cb250c2fea456d0942f88dfda18bc0	aCGH	29	C2	11	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	35	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	O
7f0709fc1247c7770d26c095eb673db5	aCGH	31	C3	11	P2	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	33	nie	naturalne	O	O
fa921c907db9773a75564d858e198567	aCGH	39	C3	8	P3	trisomia 7	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	46	nie	naturalne	O	O
ca0d36f2204dee09e6469b354258648	aCGH	31	C4	11	P4	trisomia 16	żeńska	b/d	b/d	b/d	40	nie	naturalne	N	O
7a614c0fdac63ff2cc12455d6cfa45b6	aCGH	30	C5	10	P5	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	37	nie	naturalne	N	O
fbff2a9c1812457520f66f100d50f086	aCGH	35	C3	10	P3	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	35	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	N
27ba2ebfce1abc3a25a15bede91b9df4	aCGH	29	C3	9	P3	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	36	nie	naturalne	N	O
11c95503508c31eb00e5906bf14b3b13	aCGH	29	C2	9	P1	trisomia 13	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	30	nie	naturalne	N	O
5dc0bd0b989edd0d21ca381e15429a7	aCGH	28	C3	7	P3	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	29	nie	naturalne	O	N
4395dcf15202eefd648a545fa877c101	aCGH	29	C5	10	P4	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	cz. V i cz. II prawidłowy	33	nie	b/d	O	N

b869cd8f0e315ce5dfbc72274f365d47	aCGH	39	C4	10	P4	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	40	nie	naturalne	N	O
56986914f11f9c12dba56d834d2168f7	aCGH	31	C3	9	P3	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	38	tak	naturalne	N	N
eb6ac29733ae580ca7e55f170d9cba7d	aCGH	42	C3	10	P3	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	38	nie	naturalne	N	N
8dad029d4830f918a8e1f75342f7671c	aCGH	30	C2	12	P2	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	31	nie	naturalne	N	O
2b5a18da235e523d2342dc2dd665aba2	aCGH	28	C3	8	P3	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	cz. V i cz. II prawidłowy	30	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	O	O
b4837e00b78c53abbfefa7293e9e73ad	aCGH	31	C3	12	P3	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	cz. V i cz. II prawidłowy	32	tak	naturalne	O	N
af347abf9ce784a7ed6216b3c6806dbe	aCGH	26	C1	10	P1	trisomia 16	żeńska	b/d	b/d	b/d	29	nie	naturalne	N	O
97837d0bc2dbe2a07940c3f2699c9257	aCGH	30	C2	10	P2	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	38	nie	naturalne	N	N
68142cc21e8462d76c380d33c47242dc	aCGH	28	C3	9	P3	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	cz. V i cz. II prawidłowy	30	nie	naturalne	N	O
78181079306c5fa92df73d60d07a332c	aCGH	31	C3	12	P3	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	31	nie	IVF	N	N
7e6c4aa709c4205ff0e9e9cc87f9a24f	aCGH	31	C3	11	P2	rearanżacja	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	32	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	N
b438da243bd75d27423b75d3997adb2a	aCGH	31	C2	6	P2	trisomia 16	męska	prawidłowy	prawidłowy	Leiden	32	tak	naturalne	O	O
6b16296beecd7a0e66b53176e18bc7b9	aCGH	26	C2	10	P2	monosomia X	żeńska	b/d	b/d	b/d	34	nie	naturalne	N	O
bca3e93bfc4720657d087c36506aaa3d	aCGH	39	C2	18	P2	rearanżacja	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	39	nie	b/d	b/d	b/d
c8ed7270a6afa18568358a28f80d3927	aCGH	36	C2	10	P2	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	37	tak	naturalne	O	N
d708d202a0363caf8bf2f3d76d5d0375	aCGH	29	C3	8	P3	trisomia 16	męska	b/d	b/d	b/d	34	nie	naturalne	N	O
6d72be438561d2624eea9f1b8e7c3d64	aCGH	37	C2	7	P2	trisomia 15	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	42	nie	naturalne	N	N
7c5865e12adfded4fa352b921ab21db5	aCGH	29	C4	7	P4	rearanżacja	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	37	nie	naturalne	N	O
ae793a0d1ddd72b4c888f33da2809919	aCGH	29	C3	10	P2	monosomia X	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	30	nie	naturalne	O	N
bd43ccf3bc8ef789c2e6e151c2f7cd17	aCGH	30	C5	9	P5	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	31	nie	inseminacja nasieniem partnera	b/d	N
79c1ac6ebd0810a1e257047578afc1bc	aCGH	33	C4	9	P4	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	1298A>C/wt	34	nie	naturalne	N	O
521cd8b540eb47b5757302e65f3da5c4	aCGH	25	C3	9	P3	monosomia X	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	26	nie	naturalne	O	N
aecf114f0a109257d51db5c1c2b1950e	aCGH	25	C3	5	P2	trisomia 16	męska	b/d	b/d	b/d	27	nie	naturalne	N	N
31ae135ee31c7b9bad0782fa19fde23f	aCGH	33	C2	5	P2	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	30	nie	IVF	N	O
0974cdf8956e7eb91d4306c03d0a8740	aCGH	33	C3	9	P3	trisomia 4	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	39	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	N
6092a485aed83ffb89d2d1434b7b15be	aCGH	28	C4	8	P4	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	34	nie	naturalne	N	N
15b9ae087d4643c2462139a84c0789e9	aCGH	36	C3	11	P3	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	41	nie	IVF	N	O
6fcd09c6a171ef61c48d3eb5089c5a5a	aCGH	32	C3	7	P3	trisomia 15	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	1298A>C/1298A>C	36	tak	naturalne	N	N
60ac5b43d57d060ff5798cbc7596d9c4	aCGH	35	C7	9	P4	prawidłowy	męska	prawidłowy	nieprawidłowy	b/d	35	nie	naturalne	N	O
5409440a96e5da2f42404bbb73ef1a9b	aCGH	32	C1	14	P1	trisomia 21	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	31	nie	naturalne	N	N
c658c71b0bd334b7826157ce1fc78639	aCGH	39	C1	12	P1	trisomia 20	męska	b/d	b/d	b/d	35	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	N

9e6f903687b5b0d96f5c109cf01a716d	aCGH	24	C1	8	P1	rearanżacja	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	32	tak	naturalne > 1 roku starań o ciążę	O	O
8de0e4c57e08be7bd2851174f676d3a7	aCGH	34	C4	10	P3	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	36	nie	naturalne	N	N
a9fdab67c710de94d10dae70f7e04734	aCGH	40	C6	11	P5	monosomia X	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	cz. V i cz. II prawidłowy	40	nie	naturalne	O	N
419724626e6f7862c0cc4903d30685b7	aCGH	26	C3	13	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	34	nie	naturalne	N	N
687a4c8d4e0b0deea1cffe8d14cb39d	aCGH	40	C4	10	P3	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	47	nie	naturalne	N	O
6ca5cfc3d412b4fc2c0228c222e83c3d	aCGH	28	C2	15	P2	trisomia 21	żeńska	b/d	b/d	b/d	29	nie	naturalne	N	O
77a87a2714740f50277ae5707eaa523d	aCGH	32	C3	12	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	30	nie	naturalne	N	N
d2123f9aa97bdf1e426a38f8ead10299	aCGH	25	C4	9	P4	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	24	nie	naturalne	N	O
b5d85405160027a3672f44df16fc435d	aCGH	39	C2	18	P1	trisomia 18	żeńska	b/d	b/d	b/d	40	nie	naturalne	N	N
967777baeb017e248461c3d0ed04dd10	aCGH	32	C2	8	P2	rearanżacja	żeńska	nieprawidłowy	prawidłowy	b/d	37	nie	naturalne	N	N
fb275a4a51109818e1fbc91dbca25c7	aCGH	29	C2	11	P2	trisomia 16	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	30	nie	naturalne	N	N
db52e660fa13e6aaee7bb0c71a486667	aCGH	26	C2	10	P2	trisomia 13	męska	b/d	b/d	b/d	30	nie	naturalne	N	O
a8e4b8af45831b59d81aa4a34194dc99	aCGH	29	C1	8	P1	rearanżacja	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	Leiden, 677C>T/677C>T	33	nie	naturalne	N	O
3d28baf756a1fd9a7047ec3e15e22396	aCGH	34	C3	16	P3	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	46	nie	naturalne	N	O
45f9b3f119978b8c632da6e022293099	aCGH	37	C4	11	P3	trisomia 21	żeńska	b/d	prawidłowy	b/d	36	tak	naturalne	O	N
aff28f9a47f17ac1ccfc332e03c596b9	aCGH	26	C3	11	P3	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	27	nie	naturalne	N	N
276065bec9234cab7e3cf1eda79048c5	aCGH	28	C4	12	P4	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	31	nie	naturalne	N	N
0e17c7a3b9d9ee680b5e7914b01d77f0	aCGH	29	C4	6	P4	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	33	tak	b/d	O	N
9cda3c594da86fb0e484087ccaf66c2b	aCGH	24	C2	10	P2	rearanżacja	męska	b/d	b/d	b/d	24	nie	naturalne	O	O
314174b94ba26a5742ffeb0df5e4c0ef	aCGH	28	C7	10	P7	trisomia 8	męska	prawidłowy	prawidłowy	677C>T/wt, 4G/5G	32	tak	naturalne	N	O
45f74076d18f2331d721f46929d69d65	aCGH	33	C3	9	P2	trisomia 22	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	32	nie	naturalne	N	O
0beac46a0ee30228323641014d3aec4e	aCGH	30	C2	6	P2	trisomia 16	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	32	nie	naturalne	O	O
306295ec31effcc76d02276d239654e2	aCGH	40	C10	13	b/d	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	b/d	nie	naturalne	b/d	b/d
0a6a981b5c8afb59e18919591da44470	aCGH	35	C3	9	P2	trisomia 18	męska	b/d	b/d	b/d	37	nie	naturalne	N	O
5a34d3123d627753778c0fd3641b544a	aCGH	27	C2	6	P2	trisomia 9	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	30	nie	naturalne	N	O
10fa02f89ffd1700331a62d38f1518ef	aCGH	33	C5	8	P5	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	677C>T/wt	33	nie	naturalne	N	N
b8493bcc1acc32745ffc23a7146a3b9	aCGH	34	C2	8	P2	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	26	nie	naturalne	N	N
9997b91217657ab87b7385e733c97e6a	aCGH	42	C3	10	P2	trisomia 18	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	43	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	N
af858c173d97db15117c2730a10803ba	aCGH	32	C2	9	P1	rearanżacja	żeńska	b/d	b/d	b/d	33	nie	naturalne	O	N
b063b0b59021a9103c4c5cfb559ec051	aCGH	28	C3	9	P3	trisomia 2	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	36	nie	naturalne	N	N
5e508efa2c1a20c5f7c6d512d7270614	aCGH	31	C1	21	P1	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	25	nie	naturalne	N	N
38782f9d975dfa7a7b58cf8f214793bc	aCGH	31	C2	12	P2	rearanżacja	męska	b/d	b/d	b/d	34	nie	naturalne	N	N
ccb8b8a364b19391014f5571ca3060ae	aCGH	34	C2	10	P1	rearanżacja	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	35	nie	inseminacja nasieniem partnera	O	O
26460b30b685c88d61367b9fd639de4d	aCGH	34	C2	18	P1	trisomia 21	żeńska	b/d	b/d	b/d	33	nie	naturalne	O	O
d906681a9f8b9c27667a849308f54450	aCGH	40	C4	10	P4	trisomia 18	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	36	nie	naturalne	N	N

6f59f721574896d7d0641da93120cf92	aCGH	36	C2	10	P1	trisomia 16	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	b/d	nie	naturalne	b/d	b/d
d09225aeba3a6398d0e6c9c555fef4ad	aCGH	30	C5	13	P3	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	33	nie	naturalne	N	O
314174b94ba26a5742ffeb0df5e4c0ef	aCGH	29	C8	6	P8	rearanżacja	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	677C>T/677C>T, 4G/4G	33	tak	naturalne	N	O
03d3b1211cbe7da2d144c056a109c33e	aCGH	31	C3	10	P2	triploidia	męska	prawidłowy	b/d	b/d	32	nie	naturalne	O	O
ff7d0aa5518c6e2d6f9c81c18f87f71	aCGH	35	C3	11	P2	monosomia X	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	34	nie	naturalne	O	N
08c549b1204b55eccfcc1ea0e38e0604	aCGH	30	C4	22	P2	prawidłowy	męska	prawidłowy	b/d	b/d	34	nie	naturalne	N	O
bad9a4972d9fe65bf4dee244dadcea8f	aCGH	28	C2	9	P2	rearanżacja	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	28	nie	naturalne	N	N
392ffd40d050788b72b8449f6cfd9891	aCGH	34	C3	7	P3	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	1298A>C/1298A>C	33	nie	naturalne	N	O
94dbc1082386b470ed3ed0f787242205	aCGH	37	C2	7	P2	trisomia 22	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	28	nie	naturalne	N	N
edb586c6e337c93ffe33ca8fb7fc2599	aCGH	29	C2	11	P2	rearanżacja	żeńska	nieprawidłowy	prawidłowy	b/d	26	tak	naturalne	N	O
c8ed7270a6afa18568358a28f80d3927	aCGH	37	C3	13	P3	rearanżacja	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	37	tak	naturalne	N	O
3f3124f6d4ee1c107c7baeacc97e9b6	aCGH	29	C1	11	P1	monosomia X	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	29	nie	inseminacja nasieniem partnera	N	O
8ac4c545253cdb79d96b5e5051175187	aCGH	32	C3	13	P3	trisomia 18	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	32	nie	naturalne	N	N
92d3ef69da17b5bc471ff98188aafc76	aCGH	28	C4	10	P4	rearanżacja	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	29	nie	naturalne	O	O
5c210c81c8a967b7d499a474a4c018e9	aCGH	31	C3	8	P3	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	677C>T/677C>T	29	tak	b/d	N	O
3afeae0cb4b1951bb9ea4f8c62ad8d06	aCGH	31	C2	8	P2	rearanżacja	żeńska	b/d	b/d	b/d	31	nie	naturalne	N	O
fc396995529ea4bbdafc695f4e8dd90a	aCGH	33	C2	7	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	35	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	N
a8d1db11b9865c700f0e6fe1e974a7cb	aCGH	34	C2	8	P1	48,XXY, + 4	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	35	nie	naturalne	O	O
ecbdd43b949c0d823a5323d8850eefb1	aCGH	35	C4	7	P3	trisomia 5	męska	b/d	b/d	b/d	37	nie	naturalne	N	N
08635f5fd6b1a0868223990edd649892	aCGH	27	C2	7	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	37	nie	naturalne	O	O
a909513ec41ee68577d0879cffaca329	aCGH	31	C4	9	P4	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	32	nie	naturalne	N	O
398dacce7569bb5c78284277a1fc84b6	aCGH	33	C2	9	P2	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	33	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	O	O
215f87397bf7cf29c486148cf5c0abb2	aCGH	37	C2	8	P2	trisomia 15	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	35	nie	naturalne	O	O
b4e8164b1c881ec26d525119f62f7483	aCGH	27	C1	9	P1	trisomia 20	męska	b/d	b/d	b/d	27	nie	naturalne	N	N
1b8aea073f75605fc689cf758e74090c	aCGH	32	C3	20	P2	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	35	nie	naturalne	O	O
92d6c09e5a10467ebd9b2905b924e796	aCGH	37	C1	11	P1	trisomia 9	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	36	nie	IVF	N	N
b92076777e45c71f4bfbc1cae2da255a	aCGH	29	C2	10	P1	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	30	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	O	N
8b241f61efa77aa78fecaf597bb53ca0	aCGH	35	C2	10	P2	trisomia 9	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	36	tak	IVF	N	O
ca0c3d8baebaa5b8fef3df86699f1e44	aCGH	30	C2	10	P2	rearanżacja	żeńska	nieprawidłowy	prawidłowy	b/d	30	nie	naturalne	N	O
ef969420871e6f64c12863a5e76e4967	aCGH	39	C4	5	P4	trisomia 21	męska	b/d	b/d	b/d	61	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	N
d1c4b8f491240d46320e7db1df2cc5a5	aCGH	31	C3	11	P1	monosomia X	żeńska	b/d	b/d	b/d	30	nie	naturalne	O	O
4e28b936a66f693605acf5f016c3a336	aCGH	29	C3	9	P2	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	28	nie	naturalne	N	O

4c42a3dd6dd2262302d4c9bbea90626f	aCGH	33	C2	8	P2	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	31	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	O
5f736cf285e9779b66dadedfd5e40873	aCGH	45	C2	9	P2	trisomia 21	żeńska	b/d	b/d	b/d	43	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	O	O
357696c8779972f24a17af0e6783267d	aCGH	27	C2	8	P2	trisomia 4	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	34	nie	inseminacja nasieniem partnera	N	N
5a91c9aae45374ced4f07efb8f425628	aCGH	29	C3	8	P3	monosomia X	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	36	nie	b/d	O	O
74cdf1668a2dfe01a7be752508319e3	aCGH	29	C2	6	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	28	nie	naturalne	N	O
f4d2c6fc6eac33a7217cc4a5a0852b00	aCGH	29	C3	9	P2	trisomia 4	żeńska	b/d	b/d	b/d	30	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	O
c5b2d9603e31233ad88460e87b80c47f	aCGH	32	C3	8	P2	podwójna trisomia (11,18)	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	677C>T/677C>T	38	nie	naturalne	O	O
0a425be964e92fdcf3ff477195b9192f	aCGH	31	C3	8	P3	trisomia 4	żeńska	b/d	b/d	b/d	32	nie	naturalne	O	O
b8d0586afa04fbf8c765cd5e87046b8c	aCGH	29	C4	9	P4	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	1298A>C/1298A>C	29	nie	naturalne	O	N
bf583fe0a928d4ce387258099298f461	aCGH	32	C2	6	P2	rearanżacja	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	1298A>C/wt, 4G/4G	34	nie	IVF	N	O
5adfd2e46335c405a75141342dfb9757	aCGH	34	C7	10	P7	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	37	tak	naturalne	N	N
bcc395c64a8e6da38cda944b1d7710b3	aCGH	41	C2	6	P2	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	43	nie	naturalne	N	N
40d9f3e2783960c9372e5dc519b76bc7	aCGH	25	C2	8	P2	monosomia X	żeńska	b/d	b/d	b/d	26	nie	naturalne	O	O
577832a927aa89e5be7619918ae57196	aCGH	26	C3	8	P3	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	27	nie	naturalne	O	O
f9a226dc7f6ec99a88add652ddd2951a	aCGH	30	C2	9	P2	monosomia X	żeńska	b/d	b/d	b/d	31	nie	naturalne	N	N
4c3dac8d1e7030832fe963135bf78c42	aCGH	41	C2	8	P2	trisomia 15	męska	b/d	b/d	b/d	42	nie	IVF	O	N
6f037f8bc052a5b30d7837674f7dfa22	aCGH	25	C2	6	P2	prawidłowy	męska	prawidłowy	b/d	b/d	26	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	O	N
48ef4a52f81f7388412a3f83f4f68cbb	aCGH	33	C2	10	P2	trisomia 16	żeńska	b/d	b/d	b/d	33	nie	IVF	O	O
9a82ef83898a7d64853958ee214763f5	aCGH	28	C2	9	P1	monosomia X	żeńska	prawidłowy	nieprawidłowy	b/d	29	nie	naturalne	O	N
2bd75b690b9b039d8c9b12a8b05e3766	aCGH	26	C2	6	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	26	nie	naturalne	O	N
1f75e25bc1043235228fe17640e39a03	aCGH	26	C4	10	P2	triploidia	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	30	nie	naturalne	O	O
937a5d92c5b958911c4061f8da10ea03	aCGH	30	C3	11	P3	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	677C>T/677C>T, 4G/4G	32	nie	naturalne	O	O
4c246f061c7077e457d11b235be30681	aCGH	29	C5	6	P5	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	30	nie	naturalne	N	N
3589ecceae7930cbc7f5b78ae19999de	aCGH	31	C5	9	P5	trisomia 21	męska	prawidłowy	prawidłowy	cz. V i cz. II prawidłowy	33	nie	naturalne	N	N
6ac310557322ffa456534ccc179592e8	aCGH	29	C3	8	P3	prawidłowy	męska	prawidłowy	b/d	20210G/A/wt	40	nie	naturalne	N	O
f3cb5f64c81af987c10463148461f25a	aCGH	32	C5	8	P5	trisomia 14	żeńska	b/d	b/d	b/d	35	nie	naturalne	N	N
522e97a13c546c2a93c9962809c12904	aCGH	29	C4	8	P4	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	32	nie	naturalne	N	N
f8729826a7aa7deb29855891ffb4cc57	aCGH	35	C3	8	P2	trisomia 16	męska	b/d	b/d	b/d	53	nie	naturalne	O	N
314174b94ba26a5742ffeb0df5e4c0ef	aCGH	29	C9	7	P9	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	677C>T/wt, 4G/4G	33	tak	IVF	N	O
77b3ab88d49a91a4c6b4d5423280cd3	aCGH	34	C4	6	P3	trisomia 22	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	35	nie	naturalne	N	O
5e2af7bf2a5503fac58d66170e54bc70	aCGH	33	C2	6	P2	trisomia 16	żeńska	b/d	b/d	b/d	31	nie	naturalne	N	N
1a6f5ba8248c7a28765db2b66d2c4fde	aCGH	33	C8	7	P8	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	36	nie	naturalne	N	N
e31e2ff05ea834dabb5862ffd4dc375	aCGH	31	C5	9	P4	monosomia X	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	47	nie	naturalne	N	N

717bb50fa1c256c8be1e58eafabfa79a	aCGH	30	C2	9	P1	trisomia 9	męska	b/d	b/d	b/d	32	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	O	O
8de02c2f5b5d8058593c13a4d239c9c4	aCGH	27	C2	9	P2	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	27	nie	naturalne	N	O
d6ecd59b04875f6977d170426fad5528	aCGH	25	C1	14	P1	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	28	nie	naturalne	N	O
c760e5a09898892bde285bbfb43238c4	aCGH	39	C1	8	P1	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	nieprawidłowy	b/d	37	nie	IVF	O	N
4b1bf8ef0f04e0a2b53e2ce4f26f498	aCGH	33	C2	8	P3	45,X/46,XX	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	36	nie	IVF	N	O
e1a5df0249b13ead1b94f08dc660ca51	aCGH	37	C6	8	P5	trisomia 9	żeńska	b/d	b/d	b/d	37	nie	naturalne	O	O
0c8efbdbf34e6c986aeba195ae2720ca	aCGH	40	C4	12	P4	trisomia 15	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	40	nie	IVF	N	N
4db73c99b215d4acc974462c1e470afb	aCGH	31	C4	8	P4	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	35	nie	naturalne	N	N
13d3bed2b12e6261fab217a934111739	aCGH	29	C4	9	P3	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	31	nie	naturalne	N	O
e32f4622dd872b4710eb63f5626a6731	aCGH	30	C4	9	P4	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	30	nie	IVF	O	O
0072ac38bf4a36dfac60e490207650dd	aCGH	32	C4	21	P1	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	b/d	nie	b/d	b/d	b/d
db8b7b8ed46272b8eb62943ea0cbc1ab	aCGH	30	C1	15	P1	trisomia 21	żeńska	b/d	b/d	b/d	30	nie	naturalne	N	N
0fd53c38bd38ef9601c5c1937099e589	aCGH	31	b/d	8	b/d	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	b/d	nie	b/d	b/d	b/d
e944a9329c959d2448d63bcf6c4d8908	aCGH	28	C2	12	P2	monosomia X	żeńska	prawidłowy	b/d	4G/4G	28	tak	naturalne	O	O
517e942805c51b8f27fd16d3bd6ff8f3	aCGH	32	C3	9	P3	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	34	nie	naturalne	N	O
e733aa44ead8f90618fb7e243dd1acf4	aCGH	27	C1	13	P1	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	35	nie	IVF	N	N
4bc2f2f073ca610c5b5a88eef46e394f	aCGH	40	C3	8	P2	trisomia 11	b/d	b/d	b/d	b/d	38	nie	IVF	N	N
3be0b9f5d08392c276f39cd22d3d63ef	aCGH	29	C2	11	P2	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	37	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	O	O
1a78526682cf2f40872f6834e378e5e0	aCGH	34	C2	10	P2	trisomia 22	męska	prawidłowy	prawidłowy	1298A>C/677C>T, 4G/5G	33	nie	b/d	b/d	b/d
528a469be79daa7ab193d2be58862f32	aCGH	26	C1	7	P1	trisomia 13	męska	b/d	b/d	b/d	25	nie	naturalne	N	N
ad48cde960749f1979098bebaae1c9de	aCGH	38	C4	8	P3	trisomia 21	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	31	nie	naturalne	N	O
b5bff4f79d0fdd288cbab121421bdd0e	aCGH	36	C3	21	P3	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	34	nie	naturalne	N	O
e2d552f1e87cbb2ba8b9cf94c1dc341c	aCGH	24	C2	14	P1	monosomia X	żeńska	b/d	b/d	b/d	30	nie	naturalne	N	O
499518f34dcfeb13480a5821e7254eea	aCGH	32	C7	13	P7	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	32	nie	naturalne	N	N
8ebb4cd31ac868ab5bb9b2a344a6f3d7	aCGH	33	C3	7	P3	rearanżacja	męska	prawidłowy	b/d	b/d	32	nie	naturalne	O	O
b172ed75b72c9735b759053c0fd99ba6	aCGH	36	C2	9	P2	trisomia 7	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	38	nie	naturalne	O	N
3470c7e6658bed25948b6a9dfa8bc968	aCGH	35	C4	10	P3	trisomia 15	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	34	nie	naturalne	N	N
999736b85331dbec2e0d8a1542468b12	aCGH	27	C1	11	P1	trisomia 13	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	34	nie	IVF	O	O
79abc6cf7911f58cc8c343cd3970f6b1	aCGH	30	C2	10	P1	trisomia 16	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	4G/5G	29	nie	naturalne	O	N
a465e181bd5166c8a468d1ac425cf85a	aCGH	34	C3	8	P3	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	34	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	O
56f7a2ec5370ce391d2f9bb91fcb013	aCGH	30	C3	6	P3	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	29	nie	naturalne	N	N
1c4a2ea36e4c0baf2969bf25e059d6e5	aCGH	39	C1	7	P1	trisomia 14	męska	b/d	b/d	b/d	33	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	N
a6e2a959c473bcbef03ad5d356aee2	aCGH	28	C4	7	P3	48,XXY, + 16	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	28	nie	naturalne	N	O

cf3584edfbd68539bad1f3b18498f5ec	aCGH	28	C3	15	P2	triploidia	męska	b/d	b/d	b/d	28	nie	naturalne	O	N
e4f484f1c44a5fdb3fc283e06190acc2	aCGH	28	C3	16	P2	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	677C>T/wt, 4G/4G	30	nie	naturalne	O	N
6de6475f2f6f271cb48a24c1d5b16888	aCGH	30	C1	10	P1	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	42	nie	naturalne	N	O
b5bf21bcc538b222280e82478dd8a667	aCGH	31	C4	8	P3	trisomia 22	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	27	nie	naturalne	N	N
7b98b31daefef26705adffc5156ad677	aCGH	36	C2	9	P2	trisomia 16	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	37	nie	naturalne	N	O
cf594b3cb93c918a547baa91086599d7	aCGH	31	C2	9	P1	monosomia X	żeńska	b/d	b/d	b/d	36	nie	naturalne	N	O
58246024d37bda2be9de1f8370d85897	aCGH	30	C3	8	P3	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	33	nie	naturalne	O	N
4165d24d934dd1d3dfb36a37c89cf244	aCGH	37	C2	9	P2	trisomia 14	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	b/d	nie	IVF	N	O
811a5e6ccb9e1c66ee394c0d4a123e67	aCGH	32	C1	8	P1	trisomia 15	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	33	nie	IVF	O	O
a520a3b37dd6d0cc8ecd881de8f67a67	aCGH	33	C2	8	P2	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	cz. V i cz. II, MTHFR prawidłowy	32	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	O
cad2b7d5b66f7b0e84aef840c42a91aa	aCGH	28	C3	10	P3	triploidia	męska	prawidłowy	prawidłowy	677C>T/677C>T	27	tak	naturalne	O	N
ecc4bd5268a8bbb39706419798fdca57	aCGH	30	C4	15	P4	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	4G/4G	31	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	N
0f1425f502550ee4a46b062446a3aa92	aCGH	36	C1	10	P1	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	39	nie	IVF	N	N
a5d190f97eed11f7b575990ab23172a9	aCGH	37	C4	10	P3	trisomia 13	męska	b/d	b/d	b/d	35	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	O
87512bb0722a2f98d044be1e7ec8e82d	aCGH	41	C4	6	P3	trisomia 11	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	44	nie	naturalne	N	N
8f4bbc524f3f85b95aa1a6513213bf44	aCGH	31	C2	8	P2	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	677C>T/wt	34	nie	naturalne	N	N
6cd0830df04abc7786670178a4ea1dd0	aCGH	32	C1	8	P1	rearanżacja	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	45	nie	IVF	N	N
0a43535c5dd2683c94f2ed76ad0b1a84	aCGH	30	C2	9	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	36	nie	naturalne	N	N
0f5fd87092a89b001d75901026020be5	aCGH	26	C1	9	P1	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	1298A>C/677C>T, 4G/5G	26	nie	naturalne	N	N
580cb727d168e37524cd233044bbee1f	aCGH	35	C1	6	P1	trisomia 13	żeńska	b/d	b/d	b/d	39	nie	naturalne	N	N
7bf5ac62e44c8b98701fc1a3a89cda0	aCGH	42	C4	8	P4	trisomia 8	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	39	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	N
a64e371e82088ef5b575fb76e815322c	aCGH	30	C2	8	P2	trisomia 16	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	32	nie	naturalne	N	N
f5b978ef8616be058c02ea4ff5a4a29c	aCGH	31	C3	7	P3	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	30	nie	naturalne	O	O
5acc45852362228bc9212ed19a6fetc5	aCGH	33	C1	9	P1	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	33	nie	IVF	N	N
cfa239cda61de1a0a5f864ef1434a0a4	aCGH	32	C3	10	P3	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	32	nie	b/d	O	N
1d27a42d713522b1803cc1583d42b8df	aCGH	31	C2	11	P2	podwójna trisomia (3, 21)	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	35	nie	naturalne	N	N
e7caffb0a46f3d5960eb84fc9da811d9	aCGH	31	C4	11	P4	trisomia 16	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	32	nie	naturalne	N	N
54959e3860d2b4449528f3235858da56	aCGH	28	C5	7	P5	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	32	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	N
25e64878235c7d799964f27d1298771d	aCGH	36	C2	10	P2	trisomia 21	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	34	nie	naturalne	N	N
d28b4c587eb274e55b9518df01dca7aa	aCGH	32	C3	11	P3	triploidia	męska	b/d	b/d	b/d	32	nie	naturalne	N	N
58c4aa4a8885a159426d4269d6e4f147	aCGH	40	C4	12	P4	trisomia 22	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	48	nie	b/d	b/d	b/d
d10998885639c17019bd84a13abc6ea5	aCGH	31	C2	8	P2	trisomia 14	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	30	nie	naturalne	N	N
36999eb110192ed225b09f64e9844176	aCGH	27	C4	9	P4	trisomia 16	męska	prawidłowy	prawidłowy	1298A>C/677C>T	28	nie	naturalne	N	O

65085d820641e686efe583e8b69888c3	aCGH	39	C2	14	P2	trisomia 21	żeńska	b/d	b/d	b/d	41	nie	naturalne	O	N
a5c0b4087dfc21bd8bbe4abbde6d40a0	aCGH	23	C2	9	P2	trisomia 7	żeńska	b/d	b/d	b/d	27	nie	naturalne	O	N
2bae243288e98a3b4cac6b09a265a22c	aCGH	34	C4	13	P4	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	37	nie	naturalne	O	O
8c13515539186c148179f7127391bef9	aCGH	33	C5	16	P4	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	32	nie	naturalne	N	N
6503e04887599b79b455e7226ec683ad	aCGH	32	C2	6	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	39	nie	IVF	N	N
70f19fbdfd8010c5c0014decc0fa8722	aCGH	30	C2	6	P1	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	30	nie	naturalne	N	N
d22d30f3ab1a941ad334ec746dbf071e	aCGH	33	C3	9	P2	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	35	tak	naturalne	O	O
40ac0586676be380784a0fb6bacb41b1	aCGH	35	C2	8	P2	triploidia	męska	prawidłowy	b/d	b/d	32	nie	naturalne	O	N
f1a5f0447ce518732f75709e5bd7f5d8	aCGH	32	C5	8	P5	triploidia	męska	prawidłowy	prawidłowy	677C>T/wt	31	nie	naturalne	N	N
621170e851734ec766b9070c43b3882a	aCGH	37	C3	17	P2	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	677C>T/677C>T, 4G/4G	39	nie	naturalne	N	N
8224f5b9c4c882cb5379b3544b16126c	aCGH	31	C3	7	P3	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	32	nie	naturalne	N	O
64d19b1d604a89560f78893a097bdd5e	aCGH	21	C2	11	P2	triploidia	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	41	nie	b/d	O	O
d9b2bf25b773b0e1eae8b7e54769179e	aCGH	26	C1	16	P1	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	31	nie	naturalne	N	N
99a7311c3d8e198c21e4ed0ed422ee2d	aCGH	26	C2	12	P2	monosomia X	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	28	nie	naturalne	N	N
2c5c2da2a5db9cfbb1c74465824ae8e9	aCGH	42	C4	11	P4	monosomia X	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	b/d	nie	naturalne	O	N
1b9caeb4b874236b1e72847472d6b34	aCGH	31	C2	9	P2	trisomia 8	męska	prawidłowy	prawidłowy	1298A>C/677C>T, 4G/4G	31	nie	naturalne	N	O
f390b8786fdda64c074951663a06dbb3	aCGH	40	C4	7	P3	trisomia 4	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	42	tak	naturalne	N	N
f390b8786fdda64c074951663a06dbb3	aCGH	38	C3	8	P2	trisomia 10	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	40	tak	naturalne	N	N
1d6be7a55d253db602639b01f1a08c95	aCGH	24	C2	10	P2	monosomia X	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	1298A>C/677C>T	29	nie	naturalne	N	O
9118041ed0e0f814ed9bd707e0fca7c2	aCGH	26	C2	11	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	27	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	O
365d94b2cf217943149e61872fde53dc	aCGH	41	C1	7	P1	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	43	nie	naturalne	O	N
4de2513cb3ff4388d1978c45b5187bc2	aCGH	27	C3	17	P3	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	27	nie	naturalne	O	N
eca5bf946578a2c47b9b945621013a1c	aCGH	22	C1	11	P1	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	24	nie	naturalne	N	N
c0b537c07b0fa7dd3a7c180347327db4	aCGH	39	C2	7	P1	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	48	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	N
93b169d2153f14f9bc0a045d315e75c1	aCGH	27	C2	6	P2	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	b/d	nie	IVF	N	N
c681c8348e7047db53f07182208aab82	aCGH	33	C3	12	P2	triploidia	męska	prawidłowy	prawidłowy	677C>T/wt, 4G/5G	33	nie	naturalne	N	N
69d993154c429c8fb23c8449f761edeb	aCGH	37	C4	8	P4	triploidia	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	34	nie	naturalne	N	N
18340b0a05e6d227a312fd3a89676ef8	aCGH	27	C1	9	P1	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	30	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	O	N
5086ebab843e7032933b1aa0c88469c3	aCGH	40	C3	20	P3	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	48	nie	naturalne	N	N
9eb40d44d56d54551ab15f7aae4e2408	aCGH	39	C4	14	P2	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	39	nie	naturalne	O	N
fd349d29c0246ab957f9c6e64a103b2c	aCGH	25	C1	21	P1	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	30	nie	naturalne	N	O
f848bd209c851c5cfb2ca93ea385ba1f	aCGH	37	C2	7	P1	prawidłowy	b/d	b/d	b/d	b/d	38	nie	naturalne	N	N
6440d308152ad9de94dbc897c8f0897f	aCGH	25	C1	11	P1	trisomia 13	żeńska	b/d	b/d	b/d	26	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	N

f2cd035ecea65cdeb3e16a86036057c9	aCGH	35	C2	10	P2	triploidia	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	39	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	O	O
50a97026d59ee93988d0e3765d1e8b05	aCGH	31	C5	13	P5	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	cz. V i cz. II prawidłowy	37	nie	naturalne	N	N
593bf2b8d37fccb8217d8572173cdfcd	aCGH	36	C4	9	P3	rearanżacja	męska	b/d	b/d	b/d	37	nie	naturalne	N	O
ae3266350dea649b424a6fda52a15355	aCGH	37	C2	8	P2	triploidia	męska	prawidłowy	prawidłowy	1298A>C/wt, 4G/5G	31	tak	naturalne	N	O
3282f0dc2f9b33af0763bdc5b2eaa70b	aCGH	35	C4	10	P3	trisomia 9	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	37	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	N
2e5c7aee87a80e8aae54fc4681273698	aCGH	25	C2	6	P1	trisomia 16	żeńska	b/d	b/d	b/d	32	nie	naturalne	O	O
8c6fcf29dbe721a1909094b6ab24bc7d	aCGH	32	C2	16	P1	rearanżacja	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	35	nie	naturalne	N	N
7878acdd1213677d83efd94e7e786f1e	aCGH	31	C2	6	P2	trisomia 15	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	32	tak	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	N
c6b932b8cac0826aca16d7984abe4779	aCGH	47	C1	9	P1	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	b/d	nie	IVF	b/d	b/d
33d0eddda2329f915e153a4ab12830e6	aCGH	32	C3	10	P2	triploidia	męska	b/d	b/d	b/d	32	nie	naturalne	O	N
6db7e4bdf40901be24231940f28b5c5	aCGH	28	C1	11	P1	monosomia X	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	27	nie	naturalne	N	O
5cd9495a97d27ae01382bac5fa28cddc	aCGH	25	C2	9	P2	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	27	tak	naturalne	N	N
611c8e2073d7b0a7f4f0c4ea62c904a1	aCGH	40	C5	12	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	52	nie	naturalne	O	N
066ef0a3325d22eff495d362a3532ae2	aCGH	29	C3	7	P3	trisomia 15	żeńska	b/d	b/d	Leiden	33	nie	naturalne	N	O
62820f1f0629c0c534721784f187b03f	aCGH	39	C3	9	P2	trisomia 22	męska	b/d	b/d	b/d	35	nie	naturalne	N	N
8b8a03aecf1d4921c9ae3ffdb812a8ec	aCGH	30	C2	9	P2	rearanżacja	żeńska	nieprawidłowy	prawidłowy	b/d	32	nie	naturalne	N	N
eb409b408f53fc6a91a0060af139b89f	aCGH	28	C1	20	P1	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	30	nie	naturalne	N	O
1d548de95219f60cca78596fb99cb6df	aCGH	38	C4	11	P3	monosomia X	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	43	nie	naturalne	N	N
6fd7a3ec05d39fd9a0c0a997d61a00	aCGH	25	C1	8	P1	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	25	nie	naturalne	N	O
9076358a794e021a45b4664468f5787	aCGH	37	C2	9	P2	trisomia 16	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	42	nie	IVF	N	N
a982102aa8d2fc7e3dcbcc368ed49a9a	aCGH	31	C4	11	P3	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	1298A>C/wt, 4G/5G	30	nie	b/d	N	O
8f0e7d2e17df770594bd4270a4096db6	aCGH	32	C2	18	P1	trisomia 16	męska	b/d	b/d	b/d	37	nie	naturalne	N	N
86bd49de39fd1d126d778419273c06b9	aCGH	31	C3	6	P3	trisomia 16	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	1298A>C/wt, 4G/5G	33	nie	b/d	N	N
c4ad8c0d67f674c6198056b5095b3b5c	aCGH	30	C1	11	P1	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	29	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	O
e1c51f06e84faed8eb2cf897e00eef4	aCGH	27	C2	11	P1	trisomia 21	męska	b/d	b/d	b/d	29	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	O	O
0c1f1de4d21e895526a66360d7edb10d	aCGH	30	C2	8	P2	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	4G/4G	30	nie	naturalne	N	N
748dd2e167417271fe330ee58f89d5f8	aCGH	32	C2	15	P1	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	30	nie	naturalne	N	O
cc073d9fd2bfe41adea4ed83bfdfe6f2	aCGH	31	C3	6	P3	trisomia 16	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	1298A>C/wt	34	tak	naturalne	O	O
8ace4126e28c00ae6d471a6febcc8ae4	aCGH	30	C3	8	P8	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	4G/5G	30	nie	naturalne	N	N
9ee6ea4108612a1c17d08db52f62113d	aCGH	29	C3	7	P3	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	39	nie	b/d	O	O
6154310ccc8b1169131c822683f50ee5	aCGH	35	C4	10	b/d	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	b/d	nie	b/d	b/d	b/d
882783bf4d2da51dfe46025e07ffc7b6	aCGH	34	C3	11	P2	trisomia 15	męska	b/d	b/d	4G/5G	36	tak	naturalne	O	O
8b6d89b8e8ecccc3fbc4b50e46e69a38	aCGH	38	C2	8	P2	trisomia 22	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	43	nie	IVF	N	O

52f1045d535e19f9d4545b14cae34cd9	aCGH	37	C4	10	P4	monosomia X	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	39	nie	naturalne	N	N
7468924f4ad5bca29cdd0e9fd607232a	aCGH	43	C6	8	P6	trisomia 22	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	38	nie	naturalne	N	N
60d18658303285a475d21b523945968a	aCGH	30	C3	17	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	32	nie	naturalne	N	N
410b473f0f19fab6cf3577d6fadbe6ec	aCGH	38	C2	11	P1	trisomia 21, monosomia X	żeńska	b/d	b/d	1298A>C/wt	41	nie	naturalne	O	O
4dd77106419180a4115eef94d41bc73b	aCGH	32	C6	8	P6	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	32	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	O
b438da243bd75d27423b75d3997adb2a	aCGH	34	C5	7	P5	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	Leiden	35	tak	naturalne	N	O
1f2aa77b12627730c115f40f8c3fb8d3	aCGH	35	C3	9	P3	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	38	nie	b/d	N	O
39c9f17c04c67b460024ceef48411211	aCGH	27	C1	18	P1	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	27	nie	b/d	b/d	b/d
fa4fedc007770ef24696c7697ed04cd5	aCGH	31	C3	9	P3	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	36	nie	b/d	N	N
ead0673b48dbeaca4faf28a28f4e0f46	aCGH	35	C5	10	P4	trisomia 15	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	34	nie	naturalne	O	O
b84517f13901b5eda86cfb66f0d55db6	aCGH	39	C2	8	P1	trisomia 16	żeńska	b/d	b/d	b/d	53	nie	IVF	N	N
c0c8cfa2aff1092698eb63540ced417	aCGH	33	C6	18	P6	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	36	nie	IVF	N	O
21d10a8a70dcea23cadcc7c7830274a9	aCGH	32	C2	9	P2	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	37	tak	IVF	O	O
d38b6cb76b83b8f8cf29e2ebd16b846d	aCGH	36	C3	10	P3	triploidia	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	1298A>C/677C>T	38	nie	IVF	N	N
fb098a0ee6279105e749120af71391c9	aCGH	36	C3	12	P2	trisomia 15	męska	b/d	b/d	b/d	38	nie	naturalne	N	O
b592fab2785cfefdede3a6788049838e	aCGH	34	C7	7	P7	trisomia 15	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	39	nie	naturalne	N	O
eba24628a735062f5993ee690317cf84	aCGH	28	C4	10	P3	rearanżacja	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	31	nie	naturalne	N	O
cf1973455672a3356b088c4666a456c	aCGH	37	C2	6	P2	rearanżacja	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	677C>T/wt, 4G/5G	40	nie	naturalne	N	N
79164eadd01ca7ab9aee3ef5aa5eed5e	aCGH	27	C2	6	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	26	nie	naturalne	N	O
d2d0a3257bbb361f8138ddf1c6592f2	aCGH	32	C2	8	P2	trisomia 4	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	34	nie	naturalne	O	O
133ee32635feb42fb196ad6c971d9beb	aCGH	37	C2	17	P1	rearanżacja	męska	b/d	b/d	b/d	38	nie	naturalne	O	N
4be5f6e64effda3c29ffdf79d641322	aCGH	31	C1	6	P1	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	33	nie	IVF	O	N
4d8abbbe5ff2d16abb1c60064d13638	aCGH	31	C7	7	P7	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	39	nie	IVF	O	O
bf95dfb9d713e47ee7f9797e3ccc38dc	aCGH	28	C1	11	P1	monosomia X	żeńska	b/d	b/d	b/d	33	nie	inseminacja nasieniem partnera	N	N
e20ed9ebb0c8696388be3965868db3f1	aCGH	35	C3	7	P2	trisomia 22	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	31	nie	naturalne	N	O
d821cbf7c2285bf5240d487a1cf024b1	aCGH	34	C3	10	P2	trisomia 16	żeńska	b/d	b/d	b/d	36	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	O	O
378c1a6ba1bed4c980abdbdec0fa5e	aCGH	25	C1	8	P1	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	35	nie	IVF	N	N
992046af43b24039fd0810a64daa061	aCGH	41	C4	8	P3	trisomia 22	męska	b/d	b/d	b/d	29	nie	naturalne	N	N
a12400acceba4a8904f61598049be539e	aCGH	29	C1	13	P1	monosomia X	żeńska	b/d	b/d	b/d	31	nie	naturalne	O	N
52c3315f3140451fccbfc119f8e3461f	aCGH	39	C2	10	P2	triploidia	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	39	nie	naturalne	O	O
f78ac2425066fe5acd84a1a9f2cd5c34	aCGH	29	C2	9	P2	trisomia 16	męska	b/d	b/d	b/d	34	tak	naturalne	O	O
7ce5b86b9148245f5a30008acc5e182	aCGH	37	C1	8	P1	trisomia 12	żeńska	b/d	b/d	b/d	38	nie	IVF	O	O
0d43c1fa7adaa220cf29b6b766c5a4e4	aCGH	33	C6	6	P6	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	1298A>C/wt	35	nie	naturalne	N	N
a0bcc30a6c9c7da013c3aeb7c1f4ea24	aCGH	32	C2	11	P2	trisomia 14	męska	b/d	b/d	b/d	31	nie	naturalne	O	O

b4840f0167000e3ae22d565f12b1ef5c	aCGH	27	C1	10	P1	triploidia	męska	b/d	b/d	b/d	28	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	O
07c908961bd995e1bcd343398459fad6	aCGH	31	C3	10	P3	triploidia	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	31	nie	naturalne	O	N
d2d5a1eb186130c367e07571305e9d95	aCGH	31	C3	9	P3	trisomia 22	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	34	nie	naturalne	N	O
4350e53a145b30ea185aa2d9bc991da9	aCGH	32	C3	9	P2	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	29	nie	naturalne	O	N
0bf5a0642f6250efcb08232d59e9f965	aCGH	29	C2	10	P2	triploidia	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	31	nie	naturalne	N	N
e1a0d5d460fe108caa790c6df4909583	aCGH	28	C1	9	P1	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	38	nie	inseminacja nasieniem partnera	O	O
647e485ae7ba822f32b2536f6c5506d9	aCGH	39	C2	9	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	31	nie	naturalne	N	N
434970ce053db7c074e2840fe8626e44	aCGH	29	C2	8	P2	monosomia X	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	32	nie	naturalne	N	N
3c01f9c460465fb2ce00c2ada5e52b1f	aCGH	33	C3	11	P3	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	36	nie	IVF	N	N
3ac9be35ae40eb485922afab8dd575ff	aCGH	39	C4	10	P3	trisomia 13	żeńska	b/d	b/d	b/d	40	nie	naturalne	N	N
234c12727180caa9c55758ac58b962f8	aCGH	37	C3	11	P1	trisomia 21	męska	prawidłowy	prawidłowy	1298A>C/677C>T	b/d	nie	b/d	b/d	b/d
be17f9173988d910d0badc4f46ab7a69	aCGH	40	C2	7	P2	rearanżacja	męska	b/d	b/d	4G/5G	43	nie	naturalne	N	N
9cbc8c1b78b0fbdec9ea7ff1daa3e8ac	aCGH	32	C8	6	P8	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	34	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	O	N
81756bef948620cab37db69d30c98bbe	aCGH	26	C1	8	P1	triploidia	żeńska	b/d	b/d	b/d	34	nie	naturalne	N	N
a7f797b50f82c2770b447147f885e000	aCGH	30	C2	8	P2	monosomia X	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	30	tak	IVF	O	N
203a9a3cfdfa1ff8200d2c361d12b948	aCGH	26	C3	6	P3	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	27	nie	naturalne	O	O
e1ff4a5ecf273a7dd7c3a3027cb3ae6c	aCGH	35	C4	12	P2	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	4G/5G	34	nie	naturalne	O	O
f99d79e9db5c870f496dc8101f073572	aCGH	32	C2	7	P2	trisomia 22	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	37	nie	naturalne	N	O
dd4fed6d0f12072f9f905b92485686d5	aCGH	33	C3	12	P2	monosomia X	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	40	nie	naturalne	N	O
338f1c9f4879952882ebbf204a52e9e3	aCGH	26	C2	10	P2	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	32	nie	IVF	N	N
0ac2608c821833476285469101f25d8c	aCGH	34	C3	11	P3	trisomia 18	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	39	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	N
54ad5c8a305bbf963781fb3c4c20d299	aCGH	30	C2	17	P2	prawidłowy	b/d	b/d	b/d	b/d	36	nie	naturalne	N	N
edb586c6e337c93ffe33ca8fb7fc2599	aCGH	34	C3	8	P3	rearanżacja	męska	nieprawidłowy	prawidłowy	b/d	29	tak	naturalne	N	O
398914dbd14d455e2bbabf9646eff1d	aCGH	35	C5	14	P4	monosomia X	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	677C>T/677C>T	40	nie	naturalne	O	O
cc6ff259ca850999b3248276fc953994	aCGH	37	C4	9	P3	trisomia 21	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	33	nie	inseminacja nasieniem partnera	O	N
5c210c81c8a967b7d499a474a4c018e9	aCGH	34	C5	9	P5	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	677C>T/677C>T	32	tak	b/d	N	O
5c210c81c8a967b7d499a474a4c018e9	aCGH	35	C6	8	P6	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	677C>T/677C>T	33	tak	naturalne	N	O
f498d83dbb99abe46ab5d0e88f452395	aCGH	27	C3	6	P3	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	27	nie	naturalne	O	O
21d10a8a70dcea23cadcc7c7830274a9	aCGH	33	C4	12	P4	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	37	tak	naturalne	O	O
f78ac2425066fe5acd84a1a9f2cd5c34	aCGH	29	C3	6	P3	triploidia	męska	b/d	b/d	b/d	35	tak	naturalne	O	O
ba9c63619e15942c25e117b2ba608051	aCGH	26	C2	20	P2	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	26	nie	naturalne	O	O
a7544affd6c2557a07af8d9978517bf7	aCGH	35	C2	9	P2	triploidia	męska	b/d	b/d	b/d	32	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	O	O

5b51377c80b2a91034ebb80b8b528cca	aCGH	26	C2	11	P2	monosomia X	żeńska	b/d	b/d	677C>T/wt, 4G/5G	27	nie	naturalne	N	O
cf8cdeb9a7ba9878e86798360bae78fc	aCGH	32	C3	7	P3	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	47	nie	naturalne	N	O
e424144bb152422addc749d0b46225c9	aCGH	27	C2	9	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	25	nie	naturalne	O	O
340e3b2b98b0a4ed55a8c293818dfa18	aCGH	26	C3	14	P3	monosomia X	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	26	nie	naturalne	N	O
7346122d3d14b65b8d2f5681aa3bc3c2	aCGH	38	C3	11	P2	trisomia 22	męska	b/d	b/d	b/d	39	nie	naturalne	N	N
3094deb13c2f6809c07cee7112abfcf3	aCGH	34	C5	16	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	b/d	nie	b/d	N	N
9ae8c0461d3caf656cca950e880eed2	aCGH	36	C3	10	P3	trisomia 15	męska	prawidłowy	nieprawidłowy	1298A>C/wt, 4G/4G	39	tak	naturalne	N	N
ff453ff1e772e82e3008b01a7e303304	aCGH	35	C3	9	P3	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	677C>T/677C>T	38	nie	inseminacja nasieniem partnera	O	O
9f7a19f77a2267bb65283069621f6f99	aCGH	32	C4	10	P3	trisomia 16	męska	b/d	b/d	b/d	46	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	N
279f1d811957f12215b09c61e97bbc9c	aCGH	34	C3	9	P3	rearanżacja	żeńska	b/d	b/d	b/d	34	nie	naturalne	N	O
2037e00c6165a5fe3ad6889a44044397	aCGH	37	C3	9	P3	trisomia 9	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	37	nie	IVF	O	O
7f4fc16aae6590be70001a45ea8bf7ef	aCGH	32	C1	8	P1	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	34	nie	naturalne	N	N
f75c42b08a9f22716e0f299b5ffeea1a	aCGH	33	C2	12	P2	monosomia X	żeńska	b/d	b/d	b/d	52	nie	naturalne	N	N
351a8aeb52bf544948ef0c8571df5963	aCGH	34	C2	11	P2	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	35	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	O
3355326a159f6c76b48e5bc853d48ae9	aCGH	37	C1	9	P1	trisomia 16	męska	b/d	b/d	b/d	40	tak	naturalne	N	N
3355326a159f6c76b48e5bc853d48ae9	aCGH	37	C2	9	P2	trisomia 6	żeńska	b/d	b/d	b/d	40	tak	naturalne	N	N
7b14b5644b0a3e43fbf410fba1c19e5	aCGH	42	C3	7	P3	trisomia 14	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	32	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	O
6858089b46d186225f78bc105c3f8bfc	aCGH	35	C3	8	P2	trisomia 22	męska	b/d	b/d	b/d	34	nie	naturalne	O	O
461b3ce47d7e3a0ed33247cf74244a7d	aCGH	29	C3	10	P3	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	b/d	nie	naturalne	N	N
5c3edea0c2ffaaded02177c79189942a	aCGH	27	C2	9	P2	monosomia X	żeńska	b/d	b/d	b/d	32	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	N
086ec94419802ed668b68423a3850abc	aCGH	31	C1	10	P1	45,X/46,XX	żeńska	b/d	b/d	b/d	33	nie	naturalne	N	N
220845e4b73455f1a81d97c59521e710	aCGH	37	C1	9	P1	trisomia 16	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	36	nie	IVF	N	N
e9d1214738a6ad40e0ef723154d62c90	aCGH	32	C1	10	P1	trisomia 21	żeńska	b/d	b/d	b/d	40	nie	naturalne	N	O
bbc3356dac0d53871172513627ffaf72	aCGH	26	C1	9	P1	monosomia X	żeńska	b/d	b/d	b/d	31	nie	naturalne	O	N
058c00640b15e6833f6aa716f8fa8154	aCGH	36	C1	8	P1	trisomia 16	żeńska	b/d	b/d	b/d	39	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	O	O
306732d7c438a953742eed087c3b9aa	aCGH	30	C2	8	P2	triploidia	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	33	nie	naturalne	N	O
d5b8a34856f3fa71cb2692012d4c2758	aCGH	31	C5	10	P4	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	33	nie	naturalne	O	N
2503baf62c1a553453073f47f0aa0f7e	aCGH	34	C2	20	P2	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	34	nie	IVF	N	N
3248cf4b55cf9c949f3766e7f0e391cd	aCGH	27	C2	12	P2	trisomia 18	żeńska	b/d	b/d	b/d	27	nie	naturalne	N	O
dd2d0faf385329d961f79f9d0135ce06	aCGH	32	C2	12	P2	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	33	nie	naturalne	O	O
73072a27c13dbbb534222823c14ee2bd	aCGH	25	C2	11	P2	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	30	nie	naturalne	N	N

136a87325a353785bce17897e7dd4b97	aCGH	30	C3	10	P2	monosomia X	żeńska	b/d	b/d	b/d	32	nie	naturalne	O	N
bc5adefcddd17d89cfe72b7de6c5e18	aCGH	34	C2	9	P1	trisomia 16	męska	b/d	b/d	b/d	40	nie	IVF	N	O
6cd0879044b2d55fc305ce850c3954b1	aCGH	37	C6	10	P3	trisomia 22	żeńska	b/d	b/d	b/d	42	nie	naturalne	N	N
aa9b3905222a739979a5db21866b8600	aCGH	39	C2	11	P1	trisomia 16	żeńska	b/d	b/d	b/d	50	nie	naturalne	N	O
2284e0ed9db9ccc8015198469b35f6df	aCGH	31	C3	12	P3	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	31	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	O
d8110629273de350ec9b5b4412120a6f	aCGH	29	C6	8	P5	trisomia 6	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	34	tak	naturalne	O	N
94d284b20e5d9e3334b5d39a2f4d5d3f	QF-PCR	34	C1	8	P1	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	42	nie	naturalne	N	O
f5fe3425ca8bdb02ee4c2d5f18d329f3	QF-PCR	37	C3	8	P2	triploidia	męska	b/d	b/d	b/d	36	nie	naturalne	N	O
b5775a90a76f7efb609083311c1c0288	QF-PCR	27	C2	10	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	27	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	O
1cdd00b20d27f31fcb447eef9882143	QF-PCR	17	C2	10	P2	trisomia 22	męska	b/d	b/d	b/d	23	nie	naturalne	N	O
93258f29b0f0e02235b75834d3d25d23	QF-PCR	35	C3	8	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	32	nie	naturalne	N	N
460c9c4410a40a4dd4833db00c1306d4	QF-PCR	31	C3	12	P2	trisomia 18	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	31	nie	naturalne	O	O
56986914f11f9c12dba56d834d2168f7	QF-PCR	30	C2	8	P2	trisomia 16	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	36	tak	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	N
72740a44e5eff9cfe362d32cb3687019	QF-PCR	33	C2	11	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	29	nie	naturalne	O	O
8857bdb0f5210df3ea406f1b88e051d4	QF-PCR	29	C4	8	P4	trisomia 13	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	28	nie	naturalne	N	N
57b94b645bbe961b550f04e40da6bf3a	QF-PCR	32	C2	10	P2	trisomia 13	żeńska	b/d	b/d	b/d	28	nie	naturalne	O	N
9b8f14318a097c20e0e78eeffb1e09ca	QF-PCR	37	C3	15	P1	trisomia 13	żeńska	b/d	b/d	b/d	37	nie	naturalne	O	O
c7001fc0d1e272cb3f12773281f322fb	QF-PCR	37	C2	11	P2	trisomia 21	żeńska	b/d	b/d	b/d	55	nie	IVF	N	N
bbc588f9ba053af596204bf6830142d8	QF-PCR	33	C4	9	P4	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	32	tak	naturalne > 1 roku starań o ciążę	O	N
bbc588f9ba053af596204bf6830142d8	QF-PCR	35	C2	9	P2	trisomia 16	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	27	tak	b/d	O	N
ac486b931d3abc613c9e40175fab08a5	QF-PCR	35	C3	11	P2	triploidia	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	37	nie	naturalne	N	O
6a17e8a24d655e808d2df9a02c6b3fd	QF-PCR	37	C3	11	P1	trisomia 21	męska	b/d	b/d	b/d	37	nie	naturalne	O	N
9698ff1f8f7009beba85a1e4444610c9	QF-PCR	31	C3	9	P2	trisomia 18	żeńska	b/d	b/d	b/d	35	nie	naturalne	O	O
f309201580e691b7c15afc1c47018c6	QF-PCR	24	C3	8	P3	trisomia 13	żeńska	b/d	b/d	b/d	28	nie	naturalne	O	N
8d931cbbb267c3f5b589d271b734b65e	QF-PCR	37	C2	8	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	41	nie	naturalne	N	O
0de518213bdb4d767b50196aa46a5ad2	QF-PCR	28	C3	9	P3	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	29	nie	naturalne	O	O
d7eef12d1777ba2d376ba46a77df21e1	QF-PCR	40	C2	10	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	33	nie	naturalne	O	O
ae4014d59791140eb43cb0db9c248933	QF-PCR	31	C2	12	P1	trisomia 21	męska	b/d	b/d	b/d	40	nie	naturalne	N	O
a5a55ec372375a5712410acd8fdc416	QF-PCR	35	C2	10	P2	prawidłowy	męska	prawidłowy	b/d	b/d	39	nie	naturalne	O	N
58662ee47ea122d0301f65b5e9f902fa	QF-PCR	31	C3	13	P2	trisomia 13	b/d	prawidłowy	prawidłowy	b/d	43	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	O
e84fddd3eb135ce25985b9a880f9c226	QF-PCR	32	C4	10	P4	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	34	nie	naturalne	N	O
abea3fa722ae083aeacbe2d9ccf27c57	QF-PCR	32	C3	10	P2	trisomia 21	męska	b/d	b/d	b/d	34	nie	naturalne	N	N
25d8bf57c4e23069a5f85aa9a095b330	QF-PCR	32	C2	12	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	25	nie	naturalne	N	N

99a1aa57e602754d574ac491b0606d1e	QF-PCR	25	C2	10	P2	trisomia 15	męska	prawidłowy	prawidłowy	cz. V i cz. II prawidłowy	26	tak	naturalne	N	N
b6a604b228af92f2b1df17db6afb5bc	QF-PCR	28	C3	9	P3	trisomia 16	żeńska	b/d	b/d	b/d	27	nie	naturalne	N	O
9b67f80fd9b457b9a5d13ae69674f0ff	QF-PCR	33	C3	7	P3	trisomia 16	męska	b/d	b/d	b/d	27	nie	naturalne	N	O
45bce82d84a546b9153ba1474198cd9c	QF-PCR	32	C3	6	P3	trisomia 13	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	b/d	nie	b/d	b/d	b/d
cef558c571ec9338cb5f1a058aa7b8a8	QF-PCR	35	C4	8	P4	trisomia 16	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	Leiden	39	nie	inseminacja nasieniem partnera	N	O
cd44b6d30372032c511e86893d019cf	QF-PCR	37	C1	6	P1	prawidłowy	b/d	b/d	b/d	b/d	35	tak	naturalne	O	N
cd44b6d30372032c511e86893d019cf	QF-PCR	37	C2	8	P2	trisomia 22	żeńska	b/d	b/d	b/d	35	tak	naturalne	O	N
54c23b21236abefc25f5bb7e96fa899c	QF-PCR	28	C1	11	P1	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	28	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	O
8e7e6b1f3db10a58774786f072ae9763	QF-PCR	33	C3	13	P2	trisomia 21	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	32	nie	naturalne	N	N
213f44a9073efcb966f7fa662888e32c	QF-PCR	24	C1	12	P1	trisomia 18	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	26	nie	naturalne	N	N
b083218913927490c573e811a684515a	QF-PCR	36	C3	8	P3	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	36	nie	naturalne	N	N
f71395815b5a85aeef7fd4a903642a	QF-PCR	30	C4	9	P3	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	30	nie	naturalne	N	N
80cc904a8a3e2e66ef52c5d5b17c2348	QF-PCR	24	C2	8	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	24	nie	naturalne	N	N
5fc4d9250bf6fa0ba28e1b45675db828	QF-PCR	24	C1	10	P1	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	26	nie	naturalne	N	N
2c8005cca8f8656e3c9bdd3ce78acc5e	QF-PCR	36	C3	9	P2	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	35	nie	naturalne	O	O
7c964f3be0c57421278c14d062ea5810	QF-PCR	29	C3	11	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	30	nie	naturalne	N	N
f2901650ec93a4e10ae7581cb0f35ac5	QF-PCR	27	C3	7	P3	trisomia 18	żeńska	b/d	b/d	b/d	28	nie	naturalne	O	O
1e0fc9db6c075221b5ee41571277bb06	QF-PCR	23	C1	12	P1	trisomia 21	męska	b/d	b/d	b/d	31	nie	naturalne	N	O
dccfd660985a71e15abb3aa82d07cad3	QF-PCR	33	C4	8	P3	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	37	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	O	O
af81f1fb95626b5fccd72c70566ef815	QF-PCR	38	C3	15	P2	trisomia 18	męska	b/d	b/d	b/d	39	nie	inseminacja nasieniem partnera	N	N
26c247b60c4adf029c92469f98aa8259	QF-PCR	31	C1	20	P1	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	b/d	b/d	32	nie	IVF	O	O
42bc6ea5f380de9e04770aa74fef1b86	QF-PCR	34	C2	10	P2	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	677C>T/wt	31	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	N
d3ce6e1bdfbb7e29a90cc717172a8b4	QF-PCR	27	C2	8	P2	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	33	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	O	O
f325e3f92311680cc84037312bc1cd3d	QF-PCR	25	C3	10	P3	trisomia 18	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	30	nie	naturalne	O	O
11b65a3741c2f3b831e83ce1b93f39c2	QF-PCR	37	C5	7	P5	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	36	nie	naturalne	N	N
528bbfc5b9010c9873d7d633cdeb0a3d	QF-PCR	29	C4	9	P3	trisomia 22	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	29	nie	naturalne	O	O
2caa1011c5c4a9116a39c4f21bf4325d	QF-PCR	30	C3	6	P3	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	31	nie	naturalne	O	O
919c153bf6fe0ef4acbb43a37163aaa5	QF-PCR	35	C3	6	P3	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	28	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	N
c9ca23588a0ac3425b72bc84f6dd92a7	QF-PCR	42	C4	8	P3	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	49	nie	naturalne	N	N
c424ff6233961e429740ca48003d97ab	QF-PCR	30	C2	11	P1	prawidłowy	b/d	b/d	b/d	b/d	32	nie	naturalne	N	O

8575427c63a24c44c56146b84ceb36	QF-PCR	44	C4	9	P3	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	38	nie	naturalne	O	O
aa499c3f5e2636011fdee9ff22adde1c	QF-PCR	35	C5	13	P3	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	33	nie	naturalne	O	O
3a0605fa6b81dcc127bedacc4b8df02c	QF-PCR	28	C3	10	P2	triploidia	męska	b/d	b/d	b/d	29	nie	naturalne	O	O
6a58b7ac0e8e86778058f01a865fe6e1	QF-PCR	24	C3	9	P3	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	34	nie	naturalne	N	O
16bb2307fa40e644bd249f107470fd16	QF-PCR	31	C3	8	P3	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	33	nie	naturalne	N	O
93eebf55b1fd43d491c702f89ace970f	QF-PCR	42	C3	8	P2	triploidia	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	45	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	N
2985e73074049c579445901c264e1b40	QF-PCR	33	C3	9	P2	triploidia	żeńska	b/d	b/d	b/d	33	nie	naturalne	O	N
2e440b8ce6cd13763eedf0a9ce47bc1c	QF-PCR	30	C1	10	P1	trisomia 16	żeńska	prawidłowy	b/d	b/d	35	nie	naturalne	O	O
fbe2a9f262d9e26808fa94b2b8b67867	QF-PCR	33	C1	8	P1	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	32	nie	IVF	b/d	b/d
229f848775846cf71e80fc0fccc98ff9	QF-PCR	32	C3	12	P3	trisomia 16	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	31	tak	naturalne	N	O
e689658aa79984f37cc550f128d65c54	QF-PCR	33	C3	10	P1	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	34	nie	naturalne	N	N
e59a627775561d50d83ae56b48ef081f	QF-PCR	40	C2	7	P1	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	43	nie	naturalne	N	N
de047b6159b796fb3762e9e1cc1f10f1	QF-PCR	26	C2	11	P2	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	31	nie	naturalne	O	N
483d5370e45efa332c808022e5d600ae	QF-PCR	36	C3	10	P2	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	1298A>C/677C>T	43	nie	naturalne	N	N
17e769a3dd277054b55f3a3ea0cd5ade	QF-PCR	36	C3	8	P2	trisomia 13	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	38	nie	naturalne	N	O
184109b785ae9d14ddc1caad65d1fdfe	QF-PCR	25	C2	15	P2	prawidłowy	męska	prawidłowy	b/d	b/d	26	nie	naturalne	O	O
84265b4cf67c4863e0c3592714510cbe	QF-PCR	32	C3	10	P2	trisomia 16	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	32	nie	naturalne	O	N
e08b55956ae02d37a50398098257d66a	QF-PCR	31	C2	8	P2	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	37	nie	b/d	O	O
ac270ae897d3ff320ca5fba75bebfd17	QF-PCR	30	C2	8	P2	trisomia 18	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	37	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	N
393c3bcfc45f6618029a1d4f9eef6f02	QF-PCR	29	C3	8	P3	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	31	nie	naturalne	N	O
48e20049e58c05ad5de83c4a081433fc	QF-PCR	36	C2	8	P2	trisomia 15	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	33	nie	IVF	N	N
bf95dfb9d713e47ee7f9797e3ccc38dc	QF-PCR	43	C6	10	P5	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	b/d	b/d	46	nie	naturalne	N	N
835850b052de02f1952587b4e96c22a6	QF-PCR	25	C2	10	P2	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	28	nie	naturalne	O	O
e4f20bda6852e80d920d49c4aa025968	QF-PCR	26	C1	14	P1	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	29	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	O
a1e1294ff57f446e8ade4b7671ab9e9c	QF-PCR	32	C2	7	P2	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	31	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	O
67f8ac38b7a4503e447067e892f37214	QF-PCR	28	C1	13	P1	trisomia 22	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	28	nie	naturalne	O	N
5d6e7cedf01245cfd73b07a146cf671a	QF-PCR	29	C2	8	P2	triploidia	męska	b/d	b/d	b/d	29	nie	b/d	N	O
abb0023e62366abea1450370051bae4e	QF-PCR	36	C2	14	P1	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	31	nie	naturalne	N	N
3b3d7dc923f9d312ea1c7e811191f54d	QF-PCR	24	C2	8	P2	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	28	nie	naturalne	O	N
82881899a80cea73acd210a399a2fb69	QF-PCR	28	C2	11	P2	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	29	nie	b/d	b/d	b/d
8fee93ee0718bbeb375128d10914b7	QF-PCR	36	C3	14	P1	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	39	nie	naturalne	N	O
c2b588c9993dde8b4e1a07fd016996d1	QF-PCR	26	C1	8	P1	trisomia 13	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	38	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	O	N
642915775de4e94e7f674f7b620fb900	QF-PCR	23	C2	8	P2	prawidłowy	żeńska	nieprawidłowy	prawidłowy	b/d	25	nie	naturalne	N	O

939de262fcb0fb16b06ac6836b856800	QF-PCR	35	C3	9	P2	trisomia 16	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	38	nie	naturalne	N	N
5ed45f50a3ce313bd6a8bc90e9efb14b	QF-PCR	26	C2	9	P2	trisomia 16	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	27	nie	naturalne	N	O
b79bfe7719b8a7f8425dfd85c4bb9014	QF-PCR	40	C3	9	P2	triploidia	męska	b/d	b/d	b/d	38	nie	naturalne	N	O
7138bc2801a9ba2b08e6b5dceffcb69d	QF-PCR	30	C2	9	P2	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	30	nie	naturalne	N	O
2b6861aad63004171a3744475e611e38	QF-PCR	36	C1	9	P1	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	37	nie	naturalne	O	N
adedb0b28007948ae6dfbdb9557f0b2	QF-PCR	25	C2	9	P2	trisomia 22	żeńska	b/d	b/d	b/d	28	nie	naturalne	N	N
9a0adf29c7e0a2ed5ffcc262f908dc5d	QF-PCR	30	C2	8	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	28	nie	naturalne	O	O
062bd18ea7c22d0ddeb7e719a36e7ddd	QF-PCR	39	C2	17	P1	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	41	nie	naturalne	N	N
609374b4b88348e2504a55fc50a5d3ff	QF-PCR	28	C1	9	P1	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	35	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	O	N
45de1324b34ee7a931f5539c60a18b8d	QF-PCR	36	C2	9	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	39	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	N
58f7596bead123fa67ddc4531723fa4d	QF-PCR	29	C3	12	P2	trisomia 18	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	24	nie	naturalne	O	O
9665d6c86d9a30410e2e707ebe8ce99a	QF-PCR	38	C2	12	P2	trisomia 13	męska	b/d	b/d	b/d	34	nie	naturalne	N	O
1bb95b9533501555b68635b9baeafa53	QF-PCR	31	C3	10	P2	prawidłowy	męska	prawidłowy	b/d	b/d	34	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	N
94c9eb162600a7cd3ab6f33af071a063	QF-PCR	32	C4	9	P4	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	27	nie	naturalne	N	N
79f984066e7811e3d9d16d3e7ecd1c9c	QF-PCR	36	C1	8	P1	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	29	nie	IVF	N	O
e73ed1f986aa4d27cf3e6955b6be4399	QF-PCR	23	C2	17	P2	trisomia 21	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	30	nie	naturalne	b/d	O
54ce0c24f3c4a6bfaf19d891374ae8ff	QF-PCR	26	C3	9	P3	trisomia 13	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	29	nie	naturalne	O	O
93c09bcea2339fcb4e114a886af2df01	QF-PCR	28	C2	7	P2	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	28	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	O
6033e84a7068431d59790eaf8cb1e36d	QF-PCR	32	C3	9	P1	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	38	nie	naturalne	O	O
5364659848ca3fb635a748213215ad07	QF-PCR	22	C2	9	P2	trisomia 22	męska	b/d	b/d	b/d	26	nie	naturalne	O	N
eb886eb6913c3a46fcd44a1925dbb605	QF-PCR	34	C2	11	P2	monosomia X	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	cz. V i cz. II prawidłowy	37	nie	naturalne	O	O
56dcf046aef6be51997dffde655669cd	QF-PCR	35	C4	19	P3	trisomia 15	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	38	nie	naturalne	N	N
0f0fcd128a13327e4639be97d98cba48	QF-PCR	40	C2	8	P2	trisomia 16	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	46	nie	naturalne	N	N
8b3cfd4b187b7984ba917e134b108bc9	QF-PCR	31	C1	10	P1	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	35	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	N
c67cd5ef43450b53fd9adc8e12f8be22	QF-PCR	28	C3	15	P1	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	28	nie	naturalne	O	O
93e4841cf7de3c2867238177ce4a0fb3	QF-PCR	25	C3	9	P3	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	29	nie	naturalne	N	N
1abdb2db5aa983b748901b79ae0e6782	QF-PCR	39	C4	10	P2	trisomia 15	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	41	nie	naturalne	N	N
de2d71b8127623a23a09bdf3a96708fc	QF-PCR	34	C2	5	P1	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	39	nie	IVF	N	O
db33290965fc13dfa0d50703cb2fd8a0	QF-PCR	23	C1	20	P1	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	25	nie	naturalne	O	N
1f39eb311108bced0d440cd777124371	QF-PCR	38	C3	9	P2	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	cz. V i cz. II prawidłowy	37	nie	naturalne	O	N
26f0851b1cc6f9b844336ef6791f61c3	QF-PCR	31	C4	9	P3	triploidia	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	37	nie	IVF	O	O
2419930af8abd0ec2941a3e78aa903ac	QF-PCR	33	C1	7	P1	trisomia 15	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	33	nie	IVF	N	N

a92c0c066ae0112d0c646b7b9fa56524	QF-PCR	30	C1	8	P1	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	32	nie	IVF	O	O
e900386e2069cd55c50c35c359449719	QF-PCR	31	C1	8	P1	trisomia 18	żeńska	b/d	b/d	b/d	34	nie	naturalne	N	O
a368e6698ed311f09d2a20e4b2782009	QF-PCR	29	C1	8	P1	triploidia	męska	b/d	b/d	b/d	33	nie	naturalne	N	O
d87cb5a8628b8482277571fb0329e291	QF-PCR	26	C1	10	P1	triploidia	męska	b/d	b/d	b/d	30	tak	naturalne	O	N
f6304a04246813fb25290c5059235bb2	QF-PCR	34	C4	12	P3	triploidia	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	34	nie	b/d	O	O
589d3374325c2e8cd66459cefd6b8b7f	QF-PCR	27	C1	9	P1	triploidia	żeńska	b/d	b/d	b/d	27	nie	naturalne	O	O
d9e2ca2d71581536a5e96e15a1995742	QF-PCR	26	C1	10	P1	trisomia 21	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	28	nie	naturalne	N	N
864f262d165de441bce1723ab9d34d17	QF-PCR	34	C3	9	P3	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	33	nie	naturalne	O	O
55d8cea4a3ab2182794915fae1e165f1	QF-PCR	30	C2	10	P2	trisomia 13	męska	b/d	b/d	b/d	32	nie	b/d	N	O
617280af7e176704c3c9f257eacd3748	QF-PCR	28	C2	10	P2	triploidia	męska	b/d	b/d	b/d	b/d	nie	naturalne	b/d	b/d
3019ba91bb516b430dfcb74ffc12af1b	QF-PCR	42	C1	11	P1	trisomia 16	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	47	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	N
0c01077424b721a2d643d668a348def5	QF-PCR	28	C2	9	P2	monosomia X	żeńska	b/d	b/d	b/d	35	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	O
0842edfd4c62f6f9aa360807d5f6fbb	QF-PCR	35	C3	12	P2	trisomia 16	męska	prawidłowy	b/d	b/d	33	nie	naturalne	N	N
eca8df0da0ae258e885e5bf14313ccf7	QF-PCR	25	C2	9	P2	trisomia 16	męska	b/d	b/d	b/d	49	nie	naturalne	N	N
c3e03180e9f792b82af53b8c41966356	QF-PCR	31	C2	12	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	29	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	O	N
5d8641232d8d25b16a72ab383f8beaa7	QF-PCR	23	C2	7	P2	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	28	nie	naturalne	O	N
ffd332729fc3ee5db04c0cfa5f931bd8	QF-PCR	26	C1	9	P1	monosomia X	żeńska	b/d	b/d	b/d	26	nie	inseminacja nasieniem partnera	O	O
5a15c98ada42372121764780f1b9232d	QF-PCR	28	C1	9	P1	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	29	nie	naturalne	N	O
0a8f9b17c7b0315049dae36bef9d8d1f	QF-PCR	28	C3	7	P3	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	28	nie	naturalne	N	N
087f6294703c11d662e867707aaba1ae	QF-PCR	29	C1	8	P1	trisomia 18	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	32	tak	naturalne	N	N
49f20140de4aaa538bf1e10386fed986	QF-PCR	29	C2	11	P2	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	32	nie	naturalne	N	N
f2f01f948ccb35153f1a116b23fe438	QF-PCR	41	C3	9	P3	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	41	nie	naturalne	O	O
22eb391c929942aa11672b9482168400	QF-PCR	30	C7	9	P7	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	33	nie	naturalne	N	O
1e00e15b928715d9a337a129e90e5bf7	QF-PCR	29	C2	9	P2	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	cz. V i cz. II prawidłowy	30	nie	naturalne	N	N
a4730139d3046b1c4aa5c1c2a3baa673	QF-PCR	28	C2	8	P1	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	33	nie	naturalne	N	O
335839560a53557d994189f1b62cc170	QF-PCR	26	C3	8	P2	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	26	nie	naturalne	N	O
bcdca26d7c41afe70e5ca96426e81574	QF-PCR	36	C5	14	P4	prawidłowy	męska	prawidłowy	b/d	b/d	38	nie	naturalne	N	N
12d8c4476ef67508b25e597d2e48835e	QF-PCR	31	C3	7	P2	trisomia 22	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	33	nie	naturalne	N	N
90083f069126bc0cb9400f1da2837a2	QF-PCR	26	C3	9	P3	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	28	nie	naturalne	N	N
5fec9bedd73201afd50913e4c4deef69	QF-PCR	34	C4	11	P3	trisomia 16	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	cz. V i cz. II prawidłowy	40	nie	IVF	N	N
07a3379a6130a58f84238cc4b93b8df2	QF-PCR	35	C1	8	P1	trisomia 13	męska	prawidłowy	prawidłowy	cz. V i cz. II prawidłowy	41	nie	naturalne	N	N
13a6528aa921c36fb6ab21d23e5f0184	QF-PCR	33	C4	8	P4	trisomia 13	męska	b/d	b/d	b/d	32	nie	naturalne	O	N
bd3eacff2289d59626189a355d998bdf	QF-PCR	34	C3	8	P2	trisomia 21	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	35	nie	naturalne	O	N
5812a16db879a294f9f764b599a9ca28	QF-PCR	30	C3	17	P3	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	b/d	nie	b/d	b/d	b/d

ca0ad96065fd7c8d13f322246b00af7e	QF-PCR	36	C6	9	P6	trisomia 21	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	33	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	O
5fecbecd802245cbc3a64f3001063ce3	QF-PCR	29	C1	9	P1	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	37	nie	b/d	b/d	b/d
75da6c0cc9116161e70dd9a82e509a08	QF-PCR	30	C3	13	P2	trisomia 18	męska	prawidłowy	prawidłowy	cz. V i cz. II prawidłowy	32	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	N
5911b050d8e1ca80a86bb30408057afb	QF-PCR	26	C1	10	P1	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	31	nie	b/d	N	N
d1c23c84ea19377228184a82e2ca4501	QF-PCR	28	C2	6	P2	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	Leiden	30	nie	b/d	N	O
5adfd2e46335c405a75141342dfb9757	QF-PCR	32	C6	10	P6	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	35	tak	naturalne	N	N
5adfd2e46335c405a75141342dfb9757	QF-PCR	32	C5	10	P5	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	34	tak	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	N
42e3db38618276d0b8177de8ecde399e	QF-PCR	28	C4	10	P4	prawidłowy	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	nie	b/d	b/d	b/d
9acf45acbfcb5c73eb915adf1a83045	QF-PCR	43	C2	10	P1	trisomia 13	męska	b/d	b/d	b/d	45	nie	naturalne	O	N
a22254254895d0ef3d10c26d96ead221	QF-PCR	36	C3	10	P3	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	35	nie	naturalne	O	O
4b5d6a37f28f816f88fb539c1157f95	QF-PCR	31	C2	11	P1	trisomia 22	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	41	nie	naturalne	O	N
69d1d8836827b1acb74eb94988e55395	QF-PCR	36	C3	8	P2	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	44	nie	naturalne	O	N
fe52864bb00bbcd231aebf3731b7d047	QF-PCR	32	C1	9	P1	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	25	nie	naturalne	O	N
09d65261df47f649410d669515b20893	QF-PCR	29	C1	10	P1	trisomia 13	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	29	nie	naturalne	O	N
7d8fa58f54b64fb68674d330037b7735	QF-PCR	23	C2	10	P1	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	38	nie	naturalne	N	O
b57b753eba81b0316300757a37f52b3c	QF-PCR	34	C2	8	P2	trisomia 13	męska	b/d	b/d	b/d	36	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	O	N
81b7d90767fa26257ffca28007c4f262	QF-PCR	37	C3	9	P1	trisomia 13	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	36	nie	naturalne	O	N
3699915a38a310448787e3c5b27b7aff	QF-PCR	34	C2	13	P1	prawidłowy	b/d	b/d	b/d	b/d	37	nie	naturalne	N	N
0daff0bb8c66c3ed8a096c67143692b0	QF-PCR	26	C1	9	P1	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	34	nie	naturalne	N	N
520ed8ecc3a541b45b7ca94bb90d7130	QF-PCR	25	C2	10	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	27	nie	naturalne	O	O
0a1dc4102787fd39607b5f0a53f1ca43	QF-PCR	33	C3	8	P3	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	cz. V i cz. II prawidłowy	30	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	N
45f9b3f119978b8c632da6e022293099	QF-PCR	37	C3	8	P2	prawidłowy	męska	b/d	prawidłowy	b/d	36	tak	naturalne	O	N
48f90721467dbeb504a61472447dfbbd	QF-PCR	25	C2	7	P2	trisomia 21	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	29	nie	naturalne	N	N
7b62ca4b0b5c95c7af67eec2586a4611	QF-PCR	31	C1	15	P1	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	27	nie	naturalne	N	N
82dbd16df52a1c31fcc3aafb54ce18da	QF-PCR	30	C3	10	P3	trisomia 13	męska	prawidłowy	prawidłowy	cz. V i cz. II prawidłowy	28	nie	naturalne	N	N
07b184f9406ae43ea3fb8f08bd893e47	QF-PCR	37	C3	7	P1	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	38	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	O
3d9c83315bbc741259d19bb700c7b4e3	QF-PCR	35	C1	13	P1	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	41	nie	IVF	O	N
0bf6feae1be0a108c31cc6dafd03c36f	QF-PCR	33	C4	9	P4	trisomia 21	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	34	nie	naturalne	O	O
74cf6202fe0526644ff781d6b602398	QF-PCR	25	C2	8	P2	trisomia 13	żeńska	nieprawidłowy	prawidłowy	b/d	26	nie	naturalne	N	O
afeff683f2916fcb1c7816dcd585833	QF-PCR	30	C2	8	P1	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	32	nie	naturalne	N	N
d3281b1992597ed17bc48c3858d5d9da	QF-PCR	27	C1	9	P1	prawidłowy	męska	prawidłowy	nieprawidłowy	b/d	39	nie	naturalne	N	O

764955b36f5dc40aa664597527d3eb35	QF-PCR	34	C3	8	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	35	nie	naturalne	N	N
f6dfb7fc16a99b51b18014050f245b76	QF-PCR	38	C2	12	P1	trisomia 21	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	38	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	O
c983ec25d8f77d48e9fdc5e498537303	QF-PCR	27	C3	8	P2	trisomia 21	męska	b/d	b/d	b/d	30	nie	naturalne	N	N
22bdf76f1a11e64a8f96273842bc211	QF-PCR	29	C2	15	P2	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	cz. V i cz. II prawidłowy	28	nie	naturalne	N	O
65e4b4437cf821f9f4c72d163d86f770	QF-PCR	33	C3	13	P2	trisomia 18	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	35	nie	naturalne	N	O
51de728c700c231cfe2747daf7e442e	QF-PCR	35	C4	10	P4	trisomia 13	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	33	nie	IVF	N	N
2ea0c3c9da3423f6df4b223c7561a13	QF-PCR	32	C2	8	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	31	nie	naturalne	N	N
544cbaeaa6df54c2b873beeeef8a756a	QF-PCR	26	C3	10	P3	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	Leiden	25	nie	naturalne	N	N
c0aac86f34aea1cf9270bd7453cbf4c	QF-PCR	28	C3	11	P3	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	cz. V i cz. II prawidłowy	28	nie	naturalne	O	O
b7576bb2c7e7e38a5d4aaa3b6e6e4cd	QF-PCR	31	C2	11	P2	triploidia	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	42	nie	b/d	N	O
7edfe724cdeef7c612c99f5cbaa5eeea	QF-PCR	29	C4	8	P4	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	31	nie	naturalne	N	O
27a11f8a86e1ce5841e2c7ebf757165d	QF-PCR	27	C4	6	P4	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	29	nie	naturalne	N	N
593fa9ace3bc3a734bae36e28a3bd858	QF-PCR	26	C3	9	P3	prawidłowy	męska	prawidłowy	nieprawidłowy	b/d	30	nie	naturalne	N	N
e52f082efb4c591a0f910d9beb3e64ff	QF-PCR	32	C1	8	P1	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	36	nie	IVF	N	O
99a1aa57e602754d547ac491b0606d1e	QF-PCR	26	C3	12	P3	trisomia 15	męska	prawidłowy	prawidłowy	cz. V i cz. II prawidłowy	27	tak	naturalne	N	N
464295539d670ce028fa76fa56f0449e	QF-PCR	44	C3	8	P3	trisomia 21	męska	b/d	b/d	b/d	43	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	N
bce4a9084452352fe29388a0bdefea8e	QF-PCR	23	C2	9	P1	triploidia	żeńska	b/d	b/d	b/d	26	nie	naturalne	N	O
38c7ce0f9e899551f6d47875e1638675	QF-PCR	26	C2	10	P2	trisomia 15	męska	b/d	b/d	b/d	31	nie	naturalne	N	O
b4af82a0de18c15e91d839bf50bb5380	QF-PCR	36	C2	13	P1	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	38	nie	naturalne	N	N
c3fd6cb53bf684b52c999064a11150eb	QF-PCR	27	C1	8	P1	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	27	nie	naturalne	N	O
4c7cea9bfc8537eeb3fe04d7c22d5c8f	QF-PCR	37	C1	9	P1	trisomia 21	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	35	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	O
2b8b3590d957a23ba7a06f668009b867	QF-PCR	28	C1	13	P1	trisomia 16	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	cz. V i cz. II prawidłowy	29	nie	naturalne	N	N
5086d6172ba680b579904dc1c207ef3c	QF-PCR	31	C3	9	P3	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	32	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	O	N
ef64254c04ace9eaf388ecd31fe4a0ba	QF-PCR	29	C2	11	P2	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	30	nie	naturalne	N	O
d8619fe84809d725bdce692b0f0f1618	QF-PCR	36	C1	11	P1	trisomia 15	męska	b/d	b/d	b/d	38	nie	naturalne	O	O
eb6c262f37559cf75cc0cb55f098b9ed	QF-PCR	35	C1	10	P1	trisomia 13	męska	prawidłowy	prawidłowy	1298A>C/1298A>C	40	nie	naturalne	N	N
0d4c31d6465dfe5e362b7d9d836fdee	QF-PCR	24	C1	8	P1	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	31	nie	naturalne	O	O
b9c845d96393870a6e890e91d08d5c69	QF-PCR	28	C1	10	P1	trisomia 18	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	29	nie	IVF	N	O
34f91d266cd29e326dae1c9e87da0120	QF-PCR	29	C3	10	P3	trisomia 22	męska	b/d	b/d	b/d	30	nie	naturalne	N	O
657e98412c2b58fc9b63656c89d20397	QF-PCR	39	C2	14	P1	trisomia 16	męska	nieprawidłowy	prawidłowy	b/d	43	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	O	O
6db7e6a8bc8661887a7473e10a92bcfc	QF-PCR	28	C4	9	P4	trisomia 16	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	30	tak	b/d	O	O
8b241f61efa77aa78fecaf597bb53ca0	QF-PCR	34	C1	10	P1	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	35	tak	IVF	N	O
4c6c929dbb63c6eaf53257b0bad8880f	QF-PCR	29	C2	9	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	29	nie	naturalne	N	N

f1cb293657eef39f39784353d3962030	QF-PCR	33	C2	10	P2	trisomia 21	męska	prawidłowy	prawidłowy	cz. V i cz. II prawidłowy	30	nie	naturalne	N	N
27795bb9f9c1e221ef4219fefb6f4d56	QF-PCR	28	C2	10	P2	trisomia 18	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	31	nie	naturalne	O	O
b31721f45b0426c0b8313cde6af0f53	QF-PCR	27	C1	10	P1	trisomia 16	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	36	nie	b/d	b/d	b/d
73ac4a05aac646c0d574b5f9c8a00f4e	QF-PCR	31	C2	12	P2	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	36	tak	naturalne	O	O
5dbc0ee729c039364a4d80c9259b2777	QF-PCR	22	C1	18	P1	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	27	nie	naturalne	O	O
d87cb5a8628b8482277571fb0329e291	QF-PCR	27	C2	9	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	31	tak	naturalne	O	N
b5f3ef0413e928fbc3a473602360ea8	QF-PCR	23	C2	7	P2	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	29	nie	naturalne	N	N
eef057342fd77754f0fd073da425da6b	QF-PCR	25	C3	8	P3	triploidia	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	28	nie	naturalne	N	N
abea3fa722ae083aeacbe2d9ccf27c57	QF-PCR	32	C5	9	P4	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	b/d	b/d	37	nie	naturalne	O	O
c7c3405496fcb67ab0069ecb99e7e08	QF-PCR	34	C6	13	P4	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	33	nie	naturalne	N	O
293c3d399c60ff837cd04ff23dfff00	QF-PCR	29	C1	21	P1	trisomia 18	żeńska	b/d	b/d	b/d	28	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	O
427a5501e5a1f1efb04d5e5e470ed044	QF-PCR	33	C3	7	P1	triploidia	żeńska	b/d	b/d	b/d	34	nie	naturalne	O	N
e38780d076bca9608fdd51ac8ed6409f	QF-PCR	27	C4	8	P4	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	32	nie	naturalne	O	O
8ffa453e8628488b71a428a29483a972	QF-PCR	34	C2	10	P1	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	33	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	O
6cc43372876a68f982f60fc28e3d1ca	QF-PCR	36	C4	7	P4	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	37	nie	naturalne	N	O
c93df231a69da7478c07e2fb14097bfa	QF-PCR	30	C5	17	P3	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	30	nie	naturalne	N	O
e9c98b8c65aaa003f3f8a799414a0c0c	QF-PCR	31	C4	13	P3	trisomia 21	męska	b/d	b/d	b/d	34	nie	b/d	N	O
0be003b9d402bf84a411ac9087ba4268	QF-PCR	36	C4	8	P3	trisomia 18	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	32	nie	naturalne	O	O
c71b144dfcfd71d64cc36257da51e88c	QF-PCR	33	C2	9	P2	trisomia 21	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	33	nie	naturalne	N	N
5fa37af21286e4178b316c1336637e56	QF-PCR	42	C3	8	P1	trisomia 21	żeńska	b/d	b/d	b/d	46	nie	b/d	N	N
98681476e21259487ce9624d65668936	QF-PCR	34	C3	17	P1	trisomia 21	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	42	nie	b/d	O	N
255ddf5e76485a621828c39e844c32e7	QF-PCR	29	C2	9	P2	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	33	nie	naturalne	N	O
3f46b36cfaa86e515667519893293630	QF-PCR	27	C2	7	P2	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	cz. V i cz. II prawidłowy	35	nie	naturalne	O	N
fe03066db4ba78992056f1502e90dafc	QF-PCR	33	C4	12	P1	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	37	nie	naturalne	O	O
456c47ac1c176984223bcbe038768d49	QF-PCR	27	C3	10	P2	triploidia	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	32	nie	naturalne	O	O
6e240a5037e06688701fb7a06439ea0f	QF-PCR	36	C3	8	P3	trisomia 18	męska	prawidłowy	prawidłowy	cz. V i cz. II prawidłowy	39	tak	naturalne	O	O
81da146006c011aeb74e870c5f070992	QF-PCR	40	C2	9	P1	trisomia 21	męska	b/d	b/d	b/d	35	nie	b/d	N	O
0813e00fd94fd7b6c458204c5152ff74	QF-PCR	33	C4	10	P4	trisomia 18	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	35	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	O
2e3ef2c560b48d32ccb283e4961cc36e	QF-PCR	34	C1	9	P1	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	48	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	N
07b09cf2609484973ef5667ffb059a68	QF-PCR	36	C2	8	P2	trisomia 21	męska	b/d	b/d	b/d	37	nie	IVF	N	N
f0cf5704dad656b939fab0ed684e59e9	QF-PCR	21	C2	9	P2	trisomia 13	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	30	nie	naturalne	O	N
d1ccad03fc3b4755370bbabb971270e	QF-PCR	27	C2	7	P2	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	27	nie	naturalne	N	N
5f3dc1863d3c3841abbc499b6d77b4cc	QF-PCR	27	C2	10	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	26	nie	naturalne	N	N

0bc9e2102507974c593282924a67f2f1	QF-PCR	33	C1	16	P1	trisomia 18	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	37	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	N
3589ecceae7930cbc7f5b78ae19999de	QF-PCR	25	C2	8	P2	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	28	nie	naturalne	N	N
1cac4cedbcfaf0647b2de1b77c23ff4b	QF-PCR	30	C1	10	P1	trisomia 18	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	29	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	b/d	b/d
59f9882cd797850de7b10576cc7a7f0e	QF-PCR	28	C3	8	P3	trisomia 15	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	28	nie	naturalne	O	O
3c45676af89f14c5143889520ab90fb1	QF-PCR	38	C2	8	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	36	nie	naturalne	N	O
5892cf11526ed17bd6c35e975884381c	QF-PCR	33	C2	10	P1	trisomia 15	żeńska	b/d	b/d	b/d	33	nie	naturalne	O	O
f486b65b312c8945d1589fbf0c7995f2	QF-PCR	26	C1	10	P1	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	29	nie	naturalne	N	N
7b1066fbc12bde433c6c0d33341b7023	QF-PCR	29	C1	12	P1	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	30	nie	naturalne	N	N
70b2dcecb622e02437f62a2f743c5491	QF-PCR	26	C2	14	P1	trisomia 22	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	26	nie	naturalne	N	N
a5803678b5f5655687d69bad820d880b	QF-PCR	31	C1	7	P1	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	29	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	O
fdd286f24be253a7d0f7b1066592468c	QF-PCR	30	C4	9	P3	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	30	nie	naturalne	N	N
2ef3b33c64ef04627549133aafea19f1	QF-PCR	42	C3	8	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	39	nie	IVF	N	N
f573596d0606b45df0e5512cef55b3a6	QF-PCR	37	C2	8	P1	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	39	nie	IVF	N	O
c3b7efd3d5f8bc189816245afed45ddb	QF-PCR	26	C2	10	P2	trisomia 15	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	29	nie	naturalne	O	O
e3821c5e168122a47f2551d5750747f9	QF-PCR	34	C5	8	P5	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	29	nie	naturalne	N	O
9024bfc336f32d40a0b135007a52d779	QF-PCR	31	C1	13	P1	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	34	nie	IVF	N	O
15c6975462376a09ca08c2e5705c9d3a	QF-PCR	33	C3	8	P2	trisomia 18	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	677C>T/wt	35	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	O	N
ab35aa1d5e1656b9702fda783d87664f	QF-PCR	36	C3	16	P1	trisomia 18	żeńska	b/d	b/d	b/d	35	nie	naturalne	N	N
4eb978ff8a4a4ee0a9d71bb49c62d367	QF-PCR	24	C2	9	P2	trisomia 18	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	27	nie	naturalne	N	N
6bf91be24371dda073135c8a7b68e858	QF-PCR	25	C2	12	P2	trisomia 13	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	27	nie	naturalne	N	O
d22d30f3ab1a941ad334ec746dbf071e	QF-PCR	31	C2	9	P1	trisomia 18	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	33	tak	naturalne	O	O
e649080353f40bf0be6f9e5c91fa75e8	QF-PCR	28	C2	7	P2	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	31	nie	naturalne	N	N
80e1eac8b89569c082437cd0584e86a7	QF-PCR	32	C2	8	P2	trisomia 16	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	32	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	O	N
dfa3263dd7e8e59e9a67c8bcffa0657d	QF-PCR	33	C1	9	P1	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	34	nie	naturalne	N	N
1c8e50e03f74d7c103ef884061bd0c71	QF-PCR	26	C4	10	P3	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	b/d	nie	b/d	b/d	b/d
e8dcb7ea3d80f09af4dd60a538df59eb	QF-PCR	29	C5	7	P5	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	31	nie	naturalne	N	N
10931e37b297b1c33d306c72721846c6	QF-PCR	29	C1	12	P1	trisomia 15	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	29	nie	naturalne	O	O
82721059615934a3b80400bd825b57e6	QF-PCR	37	C3	12	P1	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	38	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	N
e7105cd338d3c0ed6fbfbf4029fa9ea	QF-PCR	44	C8	10	b/d	trisomia 13	męska	b/d	b/d	b/d	b/d	nie	b/d	b/d	b/d
940026ebd51ab2ad1d752e16c8294fb1	QF-PCR	30	C2	7	P1	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	31	nie	b/d	N	N
49ded1998a63a8bba7e726d642a9a3e0	QF-PCR	29	C1	8	P1	trisomia 18	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	31	nie	Inseminacja nasieniem partnera	N	N

4d342305e4d4b4d57ed41535201639c4	QF-PCR	35	C2	9	P2	trisomia 13	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	38	nie	naturalne	N	N
e2e5ddbbc9e3b917a8b933fd707e6e7e	QF-PCR	32	C2	11	P2	trisomia 18	męska	b/d	b/d	b/d	29	nie	naturalne	O	N
914d82dd299966aafc5893c39895c7e	QF-PCR	21	C1	12	P1	prawidłowy	b/d	b/d	b/d	b/d	25	nie	naturalne	N	N
cffd52190c3a0d5574219ff8f91edf09	QF-PCR	32	C4	7	P4	trisomia 22	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	29	nie	naturalne	N	N
b1509a1401ad84e6f6cb93476fd9b7a	QF-PCR	37	C2	11	P2	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	38	nie	naturalne	N	O
20f6e6ceb01b3604e47b758c580c9c31	QF-PCR	32	C2	12	P2	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	39	nie	naturalne	O	N
b4cb67005c443fec284867e57f3e87ea	QF-PCR	31	C5	8	P4	trisomia 22	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	34	nie	naturalne	O	O
1c3a5106ebc7920584580ba60c75b108	QF-PCR	33	C2	8	P1	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	34	nie	b/d	N	N
0de012a2449a488f180d4684f5f62ae7	QF-PCR	26	C2	8	P2	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	26	nie	naturalne	N	N
4a3ab6a3ae0c4a2516e0e183da598192	QF-PCR	39	C8	15	P7	trisomia 15	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	39	nie	naturalne	N	N
be61552f9d70489e3c4249bef1f13a60	QF-PCR	29	C3	11	P3	trisomia 15	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	29	nie	naturalne	N	O
2961b59a7141de3e30b65eadd377a1d0	QF-PCR	34	C2	9	P2	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	38	nie	naturalne	N	O
d3bae9ca10f9d17d8b61ca2c71ca977f	QF-PCR	37	C3	11	P2	trisomia 18	męska	b/d	b/d	b/d	40	nie	naturalne	O	O
296b5ef7f59aa0913f3972797502d741	QF-PCR	35	C2	6	P2	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	35	nie	naturalne	N	N
73ac4a05aac646c0d574b5f9c8a00f4e	QF-PCR	31	C3	12	P3	trisomia 16	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	37	tak	naturalne	O	O
78d0a3298f0c86f4de63f770b7d44f4f	QF-PCR	28	C1	12	P1	trisomia 13	żeńska	b/d	b/d	b/d	30	nie	naturalne	O	O
ff76cfa528e745973dd1e797bc98b805	QF-PCR	31	C2	8	P2	trisomia 13	męska	b/d	b/d	b/d	35	nie	naturalne	O	O
998a2caf54b300a33d63e444076970ad	QF-PCR	36	C2	8	P2	trisomia 21	żeńska	prawidłowy	b/d	b/d	35	nie	naturalne	O	O
e9b2e7e7e081eaad99717a0865811b3f	QF-PCR	33	C2	9	P1	trisomia 21	męska	b/d	b/d	b/d	33	nie	naturalne	N	N
38f2f39ae7df2dbb4c7e3f1c7d11ec8e	QF-PCR	21	C2	9	P2	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	24	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	O	N
db1f98cabef6ebf53f66c8f9c7dc748a	QF-PCR	37	C2	12	P2	trisomia 16	męska	prawidłowy	nieprawidłowy	b/d	47	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	N
d52b5499ece531c11ba6202b6a95ee5c	QF-PCR	25	C3	7	P3	trisomia 15	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	29	nie	naturalne	O	N
5eed56a5542797248d28224c5dfbf1ba	QF-PCR	33	C1	9	P1	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	42	nie	naturalne	N	N
771e532ffe2702250d16de0cdb696dd1	QF-PCR	39	C4	6	P1	trisomia 21	męska	b/d	b/d	b/d	44	nie	naturalne	N	N
2a739675a2d4818e00de9c4076a63b06	QF-PCR	30	C2	16	P2	trisomia 18	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	31	nie	naturalne	N	O
5e438955ed386529f288aecb78807ce8	QF-PCR	30	C2	11	P1	trisomia 21	męska	b/d	b/d	b/d	31	nie	naturalne	O	O
3e6bbdb66140bcabbfa5bcc361b9dca1	QF-PCR	24	C2	10	P2	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	28	nie	naturalne	N	N
e88ee456a81712b6ffa1917dae1710aa	QF-PCR	35	C5	6	P4	trisomia 16	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	36	nie	naturalne	O	N
34f7cd466ea806b38898b87cbea1ddd4	QF-PCR	29	C3	8	P3	triploidia	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	34	nie	naturalne	O	N
99f5604279b7370dba6ec479c5559eb7	QF-PCR	31	C3	13	P3	trisomia 13	żeńska	b/d	b/d	b/d	34	nie	naturalne	N	N
2ffb2b66294c70db8a1df380c88262a2	QF-PCR	38	C2	11	P2	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	677C>T/677C>T, 4G/5G	38	nie	naturalne	N	N
419f8be5c1500b005213e70d5d180c90	QF-PCR	36	C3	12	P2	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	37	nie	naturalne	O	N
2afb88bcf4ecd547c5ffcfce71b76417	QF-PCR	32	C2	11	P2	trisomia 13	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	31	nie	b/d	N	O
3818770cef12532646d9bc435bb99548	QF-PCR	28	C2	12	P2	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	38	nie	naturalne	O	O
fdeaedf6d66ba5ab6a9d5fc1ee8d8f3	QF-PCR	34	C2	9	P2	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	1298A>C/wt	38	nie	IVF	N	N

6325999b88a1b0cc043aff252898eddd	QF-PCR	29	C2	17	P2	trisomia 15	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	29	nie	naturalne	O	N
abe67df77bf418e241a4148849a78988	QF-PCR	30	C3	8	P2	trisomia 18	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	36	nie	naturalne	N	O
81a1ff3a81a9a17913fb13b654cd23fc	QF-PCR	31	C1	9	P1	trisomia 21	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	27	nie	naturalne	O	O
607f0d145781cbb680fff1868c8b10e2	QF-PCR	36	C2	8	P2	prawidłowy	męska	prawidłowy	b/d	b/d	43	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	O
b6a73407b9f52b0f7e11b9635ed7c52e	QF-PCR	27	C1	12	P1	trisomia 22	żeńska	b/d	b/d	b/d	27	nie	naturalne	O	N
aabad31e161e85a914add1e081496d9a	QF-PCR	30	C1	13	P1	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	31	nie	naturalne	O	O
2ed33fce499d97caa0adb5d623d33bfd	QF-PCR	18	C1	11	P1	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	19	nie	naturalne	O	O
844cd8a8ed9bd680310b18f15e1dc3a3	QF-PCR	32	C5	7	P5	trisomia 18	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	31	nie	naturalne	N	O
6262f6bcc34d87a22547bcf522499c62	QF-PCR	32	C4	15	P3	trisomia 15	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	35	nie	b/d	N	N
172e9fc18bec694b340ae77f55e56942	QF-PCR	26	C3	18	P3	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	26	nie	naturalne	O	O
d333494a8728e8c1a05114434630236d	QF-PCR	28	C1	9	P1	trisomia 18	żeńska	b/d	b/d	b/d	30	nie	naturalne	N	N
b5546e85082e5eb93a5f783145a5294f	QF-PCR	26	C1	11	P1	trisomia 21	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	29	nie	b/d	N	N
1454ed424395c2923c57eb50a3f7fb97	QF-PCR	32	C1	11	P1	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	43	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	O	N
26ce75f3f5ef37f42e927af3a929f342	QF-PCR	36	C6	11	P4	trisomia 22	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	38	nie	naturalne	O	O
e6bf0ac139ca84b25a6a2ac3ef7a725f	QF-PCR	34	C2	22	P2	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	34	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	N
5ce4d2885dfde9260e136b111bdcfdf0	QF-PCR	28	C4	7	P3	triploidia	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	32	nie	naturalne	N	N
e8b66e7dbf23d1e1c7765087167888bd	QF-PCR	33	C3	8	P3	trisomia 13	męska	b/d	b/d	Leiden	34	nie	naturalne	O	O
e73a3ba0ed0fd4c5372c739e1daf0f	QF-PCR	25	C1	7	P1	trisomia 21	męska	prawidłowy	b/d	b/d	29	nie	naturalne	O	O
484c3db534bfff7b045560c8cfbad69e0	QF-PCR	27	C2	11	P1	triploidia	żeńska	b/d	b/d	b/d	27	nie	naturalne	O	O
0194a4fb788d4d7ed58ff3581bd44c2c	QF-PCR	33	C3	12	P2	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	32	nie	naturalne	N	N
81e0adf9c5b15f63e42efe9a510edc70	QF-PCR	27	C2	10	P2	trisomia 22	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	29	nie	naturalne	N	O
7a443034ae06fbb1aad8d0644d8e2f16	QF-PCR	36	C2	11	P2	trisomia 15	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	30	nie	naturalne	O	O
8956a0b1c936f218a5914ee4cd5f4c9d	QF-PCR	38	C4	12	P3	trisomia 15	b/d	b/d	b/d	b/d	41	nie	IVF	N	N
5e634eb9658f614f272db7d73566ef52	QF-PCR	28	C2	12	P2	monosomia X	żeńska	b/d	b/d	b/d	30	nie	naturalne	O	N
3c80549253251e9d1991e916320f90b5	QF-PCR	29	C2	8	P2	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	1298A>C/677C>T, 4G/4G	33	tak	naturalne	N	O
9a0d548491f54b250ffcc7202ca6fa04	QF-PCR	25	C2	11	P1	trisomia 13	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	32	nie	naturalne	N	O
46a23fa2be1b58b38a4cd000f51445e2	QF-PCR	29	C4	10	P3	monosomia X	żeńska	b/d	b/d	b/d	30	nie	naturalne	O	N
2b514258f1aa074f350987ae9c2fed99	QF-PCR	32	C2	10	P2	KS	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	36	nie	inseminacja nasieniem partnera	O	O
f275d1f6cb0b34d7addf5e7237eb3005	QF-PCR	28	C2	12	P2	trisomia 15	żeńska	b/d	b/d	b/d	28	nie	naturalne	N	O
8bed31f0faafa3d1251a66863874402a	QF-PCR	28	C3	13	P2	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	32	nie	naturalne	O	O
7949b7c131c9108ff3618b8742e339eb	QF-PCR	30	C4	9	P4	trisomia 15	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	31	nie	naturalne	N	O
aa09d7cf7dd3c501993081ed568ada54	QF-PCR	33	C3	6	P2	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	34	nie	naturalne	N	N
b548e1ea8bbb86af6f612ebfd64581a8	QF-PCR	37	C2	10	P2	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	39	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	O	N

5fe53fc5a2167be156ea53c57b28f581	QF-PCR	38	C3	10	P3	triploidia	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	41	nie	naturalne	O	O
a045d9baa053a426925e051206690a6e	QF-PCR	31	C3	10	P2	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	cz. V i cz. II prawidłowy	32	nie	naturalne	O	O
4d76fe8ea80b953f9cc3e77bb6fd11b	QF-PCR	27	C1	10	P1	trisomia 21	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	29	nie	naturalne	O	N
797880c1c3fec20a171c3e4f9366ccda	QF-PCR	30	C1	11	P1	trisomia 13	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	33	nie	naturalne	O	O
2a9ea75fdb1ff695dd13e2bec8dd051	QF-PCR	29	C2	11	P1	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	30	nie	naturalne	N	N
f8d0705a0e84f77f1c5dccc5cb9c97d6	QF-PCR	27	C3	7	P2	prawidłowy	żeńską	prawidłowy	prawidłowy	b/d	28	nie	naturalne	O	O
62b0dcf5721e331e5ed6ca0be95521b7	QF-PCR	39	C2	8	P2	trisomia 18	męska	b/d	b/d	b/d	b/d	nie	naturalne	b/d	b/d
9ae6569c848904bbd0dd08a18554091b	QF-PCR	37	C2	7	P2	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	38	nie	naturalne	N	O
bbaa85d8c8baf0ad7f4bd6af0b94f5f8	QF-PCR	28	C2	7	P2	trisomia 22	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	30	nie	naturalne	N	N
1f14a5079808cbbfe033e75b3144576e	QF-PCR	29	C3	6	P2	trisomia 13	żeńską	b/d	b/d	b/d	33	nie	naturalne	N	O
e944a9329c959d2448d63bcf6c4d8908	QF-PCR	27	C1	9	P1	trisomia 15	żeńską	prawidłowy	prawidłowy	b/d	27	tak	naturalne	N	O
7f5e329c8c879f6af940e740be84ea10	QF-PCR	29	C2	10	P2	trisomia 21	męska	nieprawidłowy	prawidłowy	b/d	33	nie	naturalne	O	N
6409b5fa36aa0efb52ec01454a54fe4e	QF-PCR	31	C2	8	P2	trisomia 15	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	33	nie	inseminacja nasieniem partnera	N	O
023084c2e41ef33a917639dbda199d9b	QF-PCR	34	C1	9	P1	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	35	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	O	O
f8acdb0ad5b8d2d35d6cd2b527dcae18	QF-PCR	28	C2	8	P2	trisomia 16	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	33	nie	naturalne	O	O
0e17c7a3b9d9ee680b5e7914b01d77f0	QF-PCR	29	C5	8	P5	monosomia X	żeńską	prawidłowy	prawidłowy	b/d	33	tak	b/d	O	N
ca3fbc6a642ed002acf055f53d4bc4e9	QF-PCR	27	C2	7	P2	triploidia	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	31	nie	naturalne	N	O
4c950f8d33482096c3b051299a91dd1b	QF-PCR	20	C2	6	P2	prawidłowy	żeńską	b/d	b/d	b/d	26	nie	naturalne	N	N
65ad040f6adb889342b66d7c6ce87e19	QF-PCR	32	C4	16	P4	prawidłowy	żeńską	b/d	b/d	b/d	37	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	N
e514a4db73dfad566f025923643998ca	QF-PCR	28	C3	9	P2	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	33	nie	naturalne	O	O
22788544acfe7af9e24dc8187fc55d21	QF-PCR	25	C2	15	P2	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	677C>T/677C>T	25	nie	naturalne	O	O
8c1c6f70716425028acacdc1045e8d07	QF-PCR	28	C1	15	P1	prawidłowy	żeńską	b/d	b/d	b/d	32	nie	naturalne	N	O
a3a945228dbab9205c232cb78aa66e7e	QF-PCR	38	C2	5	P2	prawidłowy	żeńską	b/d	b/d	b/d	38	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	N
16828c3f337cbc95e1188e6f1a47479d	QF-PCR	33	C3	13	P3	trisomia 16	żeńską	prawidłowy	prawidłowy	b/d	35	nie	naturalne	O	N
a97e923f323224a958d296c50940d1c2	QF-PCR	31	C2	9	P2	trisomia 21	żeńską	b/d	b/d	b/d	34	nie	naturalne	N	N
219981a232c7f216afc43dafed3435b4	QF-PCR	35	C4	8	P3	trisomia 21	żeńską	prawidłowy	prawidłowy	b/d	40	nie	naturalne	O	O
c7e9f90ee062c34febfe98bec533ed11	QF-PCR	29	C1	11	P1	trisomia 21	żeńską	b/d	b/d	b/d	35	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	O
63b8dbbbc11533608b7d1839bcd19cd8	QF-PCR	34	C1	12	P1	trisomia 21	żeńską	prawidłowy	prawidłowy	b/d	34	nie	naturalne	O	O
b15d92785cd7ac6dda99480a682484c9	QF-PCR	36	C2	9	P2	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	44	nie	naturalne	N	O
3ac96984af9c42fa9859cd59ee354975	QF-PCR	26	C2	11	P2	triploidia	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	27	nie	naturalne	N	N
df1ad79acacb2cb634d8a5ce54a1060	QF-PCR	25	C2	10	P2	prawidłowy	żeńską	b/d	b/d	b/d	28	nie	naturalne	N	N
090f8c8ac5eb102298d611cc990b4ab9	QF-PCR	31	C3	15	P2	prawidłowy	żeńską	b/d	b/d	b/d	32	nie	naturalne	N	O

d53c9db72758e2b83995808ca1f2dd04	QF-PCR	27	C2	9	P2	prawidłowy	żeńską	b/d	b/d	b/d	27	nie	naturalne	N	N
9f2e6d78461a9176c4f56874e99e87c7	QF-PCR	40	C5	8	P3	prawidłowy	męską	b/d	b/d	b/d	41	nie	naturalne	N	O
8b03157df2232d7641317bb0d839fcee	QF-PCR	29	C3	9	P3	prawidłowy	męską	b/d	b/d	b/d	30	nie	naturalne	O	O
6066180e638c221a4ddfd5c7cd56d6df	QF-PCR	31	C3	10	P2	trisomia 16	żeńską	b/d	b/d	b/d	28	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	O
c5282831e84adae821456ae736e052aa	QF-PCR	35	C1	8	P1	trisomia 18	męską	prawidłowy	prawidłowy	b/d	42	nie	naturalne	N	N
ceab109463c43eab880322b964bd06f7	QF-PCR	29	C2	9	P2	trisomia 22	męską	b/d	b/d	b/d	34	nie	naturalne	N	N
9e964ef35c5d8ca34bc0411297724ac7	QF-PCR	32	C5	12	P4	trisomia 15	żeńską	b/d	b/d	Leiden	33	nie	naturalne	N	N
a9346292284bd26dc32102bf7993937f	QF-PCR	25	C3	9	P3	trisomia 15	żeńską	prawidłowy	prawidłowy	b/d	33	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	O
4e7964342ab419d76727ebcfe9079f8c	QF-PCR	30	C3	10	P1	prawidłowy	żeńską	b/d	b/d	b/d	34	nie	naturalne	N	N
6fa3b17eb337930c5d7091517789c011	QF-PCR	29	C4	9	P2	prawidłowy	męską	prawidłowy	prawidłowy	b/d	31	nie	naturalne	O	O
64c5ee8329e02847b6e8ae42868f0f7b	QF-PCR	36	C4	11	P3	trisomia 21	męską	prawidłowy	prawidłowy	b/d	44	nie	naturalne	O	O
31b98853cead37c9f5140c06a3d2038e	QF-PCR	37	C3	10	P2	prawidłowy	żeńską	prawidłowy	prawidłowy	b/d	27	nie	naturalne	O	O
a0251ef1b89007c1bbaef19741b3a0fb	QF-PCR	30	C2	9	P2	monosomia X	żeńską	prawidłowy	prawidłowy	b/d	34	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	O	O
47100a7fd33ffcbd08fa971251110f38	QF-PCR	30	C2	8	P1	trisomia 22	męską	b/d	b/d	b/d	32	nie	naturalne	O	O
7b410d1ea87f00c80379d8cac463598a	QF-PCR	29	C1	11	P1	trisomia 18	żeńską	b/d	b/d	b/d	29	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	O
55bffb939ca2bc020080b334ead93649	QF-PCR	40	C5	8	P3	trisomia 22	męską	prawidłowy	prawidłowy	b/d	42	nie	naturalne	N	N
3bce33a7b8171d701a26335e17cd6b8c	QF-PCR	33	C3	6	P2	trisomia 16	b/d	b/d	b/d	b/d	34	nie	naturalne	N	N
5ea94c0a3a79a92dc172b147177104df	QF-PCR	33	C1	12	P1	prawidłowy	męską	b/d	b/d	b/d	39	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	N
cc9d965809e763f23fce7f5baf61ad0c	QF-PCR	26	C2	10	P2	prawidłowy	męską	b/d	b/d	b/d	38	nie	naturalne	O	N
82c0b62d98ed3ae080fd8d2a565becb4	QF-PCR	30	C2	9	P2	KS	męską	b/d	b/d	b/d	31	nie	naturalne	N	O
a5abdf2031fcef7215831482a8b770af	QF-PCR	40	C1	9	P1	trisomia 21	męską	b/d	b/d	b/d	41	nie	naturalne	N	O
6a075d857f4863384ff5fe96bc5d004d	QF-PCR	40	C3	8	P3	trisomia 15	żeńską	b/d	b/d	b/d	38	nie	naturalne	N	N
f3e8ea7216e5be281f5c90584b06d6fb	QF-PCR	24	C1	11	P1	monosomia X	żeńską	prawidłowy	prawidłowy	b/d	25	nie	naturalne	O	O
920a44f8bf22fceb9a9dcb3b551c6b15	QF-PCR	23	C3	12	P3	prawidłowy	żeńską	prawidłowy	prawidłowy	Leiden, 677C>T/1298A>C	31	nie	naturalne	N	N
4ae586bb47a222a990e0a4e0fa01f9c9	QF-PCR	39	C2	10	P2	trisomia 22	męską	prawidłowy	prawidłowy	b/d	39	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	O
5344147f7c8f303eea468272d94ff491	QF-PCR	36	C2	10	P2	prawidłowy	żeńską	prawidłowy	prawidłowy	b/d	37	nie	naturalne	N	N
d7dd10e5567bb98dbc3f5b8cee674b2d	QF-PCR	35	C4	9	P4	prawidłowy	żeńską	prawidłowy	prawidłowy	b/d	36	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	O	N
b5a4375eb7d11268db2ccbdeee613013	QF-PCR	31	C4	14	P2	prawidłowy	żeńską	prawidłowy	prawidłowy	b/d	36	nie	naturalne	N	N
960cdb22e72c7e25cc785ddc83412f3	QF-PCR	25	C2	17	P2	prawidłowy	męską	prawidłowy	prawidłowy	b/d	25	nie	naturalne	O	O
57f342f1398402fc2e48695f0f523455	QF-PCR	26	C2	9	P2	monosomia X	żeńską	b/d	b/d	b/d	58	nie	naturalne	N	N
b7c61e7ebdddf19f77a447c1f3e68d2	QF-PCR	31	C4	9	P3	prawidłowy	męską	b/d	b/d	b/d	34	nie	naturalne	O	O

e79725784b8522adaa70d5e56d454aa0	QF-PCR	39	C3	9	P1	trisomia 22	męska	b/d	b/d	b/d	45	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	N
14298961c93e974d1fad63d99bb141fd	QF-PCR	30	C3	9	P3	trisomia 16	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	31	nie	naturalne	N	N
18c2427fceb6736cbd5d1b9908d881be	QF-PCR	33	C2	10	P1	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	32	nie	naturalne	O	O
02daf1fb2ac16b7b0019da7b0a9eb43a	QF-PCR	31	C1	15	P1	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	33	nie	naturalne	O	O
1eb76d2e83cd819121d0d12095c3ba17	QF-PCR	28	C2	8	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	28	nie	naturalne	N	O
cfa1e95d9cabdbdb76aa60ef947b823	QF-PCR	31	C3	7	P2	trisomia 16	męska	b/d	b/d	b/d	36	nie	naturalne	N	N
38a9bed5c8349e359afceb899f28704d	QF-PCR	38	C3	9	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	38	nie	naturalne	N	N
0e2361a937182ddd34c8edbc7c93e30f	QF-PCR	26	C1	8	P1	trisomia 22	męska	b/d	b/d	b/d	32	nie	naturalne	N	O
af2213a121597a5c3b83fb72a0e37f20	QF-PCR	37	C3	8	P3	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	39	nie	naturalne	O	N
12071123b4e5bf221fdc1bb4c8cf3690	QF-PCR	35	C2	13	P2	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	1298A>C, 4G/4G	31	nie	naturalne	N	N
e445f75a4db7806f9652751be2090162	QF-PCR	28	C3	20	P3	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	28	nie	naturalne	N	O
1244be935c66f1d67f9eada1fec2af3	QF-PCR	35	C1	8	P1	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	39	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	O
b838c466aabc8994cf4438c3242ffbb2	QF-PCR	30	C4	9	P4	trisomia 16	żeńska	b/d	b/d	b/d	34	nie	naturalne	N	O
07fdac715f4a73ed57ee27775c4a2e94	QF-PCR	36	C2	9	P2	trisomia 16	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	37	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	O	N
15bf18a1cbf3a0ab127fa2a537905188	QF-PCR	27	C2	7	P2	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	29	nie	naturalne	O	O
6e240a5037e06688701fb7a06439ea0f	QF-PCR	37	C4	7	P4	trisomia 22	męska	prawidłowy	prawidłowy	cz. V i cz. II prawidłowy	40	tak	IVF	O	O
a1445f41978ed7007367e48d158ab04b	QF-PCR	26	C2	6	P2	trisomia 16	żeńska	b/d	b/d	b/d	28	nie	naturalne	O	O
363274ad3387dd23891244e53a4cac06	QF-PCR	34	C5	8	P4	trisomia 16	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	Leiden	37	tak	naturalne	N	O
0e1e55fc95ede0560a49cbf13e3f5183	QF-PCR	38	C2	7	P2	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	31	nie	naturalne	O	O
c21c5537350dac3b84ecea72703a0	QF-PCR	32	C1	16	P1	prawidłowy	b/d	b/d	b/d	b/d	31	nie	naturalne	O	N
a00e9a009f641c14ecbc1a536e178a0e	QF-PCR	27	C3	10	P3	triploidia	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	27	nie	naturalne	N	N
ef46aafde114347f0158ff9e73e79f29	QF-PCR	26	C2	12	P2	monosomia X	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	29	nie	naturalne	O	O
d97d794cbfe04b3f882d93d5a6ce1ab2	QF-PCR	33	C1	15	P1	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	30	nie	IVF	O	O
abfff6a4f90481837d061ec6af473c5d	QF-PCR	28	C2	8	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	34	nie	naturalne	N	N
6a782c17082c91acc036c50d3af03050	QF-PCR	43	C3	11	P3	trisomia 18	żeńska	b/d	b/d	b/d	46	nie	naturalne	b/d	b/d
6f0bcc41812aa73cc484d521cbf5f95c	QF-PCR	27	C4	5	P4	prawidłowy	żeńska	nieprawidłowy	prawidłowy	b/d	30	nie	naturalne	N	O
b4f33b45bd44a27960732152b8b11d0c	QF-PCR	29	C2	8	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	31	nie	naturalne	O	N
7a343b75a9e3d5d0c65d1163d7a4cac0	QF-PCR	29	C2	9	P2	trisomia 16	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	33	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	O	O
2a2de307d21a66e9eb953c5a1eadea80c	QF-PCR	22	C2	13	P2	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	26	nie	naturalne	O	N
68ca35ad254a5c447b37df8062c43b5b	QF-PCR	26	C2	8	P2	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	29	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	b/d
c1d4aa406ad91377325ed441f1529b93	QF-PCR	30	C4	9	P4	triploidia	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	33	nie	b/d	O	O
30603fd2104d22a1478add4ff096ba63	QF-PCR	25	C1	13	P1	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	29	nie	naturalne	N	N

3913b4ebddcf56923d576dd90399fdd5	QF-PCR	30	C2	9	P2	triploidia	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	36	nie	naturalne	O	N
3b25503be3c35f4524b4a47600864ab7	QF-PCR	29	C4	14	P4	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	29	nie	naturalne	O	O
9e6f903687b5b0d96f5c109cf01a716d	QF-PCR	25	C2	10	P2	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	32	tak	naturalne > 1 roku starań o ciążę	O	O
4adbef4ef74aecba8d9dc437b40786e6	QF-PCR	32	C1	12	P1	trisomia 13	b/d	b/d	b/d	b/d	30	nie	b/d	N	N
9e1fddfa076d3fef568b6cb71e17ce08	QF-PCR	28	C2	9	P2	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	33	nie	naturalne	N	N
651ce22e995a2926c51b103d8a7b1e2a	QF-PCR	29	C2	6	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	32	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	O	O
79ad5fad2e5225d5ccaa7470073daacf	QF-PCR	34	C2	15	P2	trisomia 13	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	47	nie	naturalne	N	N
38c78a8aea99301bf6beeac9bc59d831	QF-PCR	37	C2	11	P2	monosomia X	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	40	nie	IVF	O	O
3e2480fabd8ef3ded949dbc499a0f94f	QF-PCR	35	C2	11	P2	trisomia 15	żeńska	b/d	b/d	b/d	35	nie	naturalne	N	O
290ac6ab1845ac62819c374a4e9f041c	QF-PCR	40	C2	8	P2	KS	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	38	nie	naturalne	N	O
363274ad3387dd23891244e53a4cac06	QF-PCR	34	C3	8	P2	monoploidia	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	Leiden	36	tak	naturalne	N	O
363274ad3387dd23891244e53a4cac06	QF-PCR	34	C2	11	P1	trisomia 21	męska	prawidłowy	prawidłowy	Leiden	36	tak	naturalne	N	O
b4309af0c16ad150245938342ba88401	QF-PCR	26	C1	9	P1	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	32	nie	naturalne	O	O
49b8b27b6f83ce9914fc435a6dc7b20f	QF-PCR	27	C2	14	P2	prawidłowy	męska	prawidłowy	b/d	b/d	29	nie	b/d	N	N
70e1b6b0fe64df0d9a03a84819844f80	QF-PCR	26	C2	9	P2	monosomia X	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	27	nie	naturalne	N	O
f3e353b9ea3858d7f08ad216feff33c9	QF-PCR	35	C4	12	P3	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	30	nie	naturalne	O	O
5a5fdc1dd6574c465ff1425905cdc6a8	QF-PCR	22	C1	15	P1	trisomia 18	męska	b/d	b/d	b/d	29	nie	naturalne	N	O
41a6ea61c46910e91b03f5de088ee64	QF-PCR	27	C4	8	P3	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	22	nie	naturalne	N	N
e155a02041c0c09dbeecd4f2d227907c	QF-PCR	29	C2	9	P2	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	32	nie	naturalne	N	N
e75d5cf5860af48452ceadeea748b03f	QF-PCR	33	C3	8	P2	trisomia 13	męska	b/d	b/d	b/d	35	nie	naturalne	N	N
0171d2c70748d24fdcaeed0ff3fc1494	QF-PCR	39	C4	7	P3	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	48	nie	naturalne	N	N
115ae6ce527063d13718033b4196d764	QF-PCR	29	C3	11	P2	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	31	nie	naturalne	O	N
2fb282884760e69e384b8a239a4f654e	QF-PCR	35	C1	8	P1	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	37	nie	IVF	N	O
17114e4df3cb02d29b47f1d0ea6effa6	QF-PCR	36	C2	7	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	42	nie	IVF	O	O
e6d5e4fb826f271134a6c1ef7f2201bc	QF-PCR	40	C6	9	P3	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	40	nie	naturalne	N	N
daa6fad45b30316e5f82e3271f06885	QF-PCR	31	C3	9	P2	monosomia X	żeńska	b/d	b/d	b/d	35	nie	naturalne	O	O
d61fb6f5a9b0757c7acee6c3fe181efb	QF-PCR	33	C1	10	P1	trisomia 22	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	32	nie	naturalne	N	O
a4a9d6a4527314ee5013e460d84b66fa	QF-PCR	35	C2	9	P1	monosomia X	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	40	nie	naturalne	N	O
30f149d49f7d08806ef7dcc05ab7c32c	QF-PCR	32	C2	9	P2	trisomia 21	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	33	nie	naturalne	O	N
8575427c63a24c44c56146b84cebac36	QF-PCR	40	C4	10	P3	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	40	nie	naturalne	N	N
6bb514af0bff3e053d9d2252aca462cf	QF-PCR	34	C2	15	P1	trisomia 21	męska	b/d	b/d	b/d	35	nie	naturalne	N	N
fa1b735ca61e170e3650c4cc61a2358e	QF-PCR	34	C3	9	P2	triploidia	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	35	nie	naturalne	N	O
07aaf124be6e44019fa88ca20545e190	QF-PCR	29	C2	9	P2	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	30	nie	naturalne	N	O
aa16fceb136fa329c09a045138d8eae	QF-PCR	27	C2	8	P2	triploidia	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	29	nie	naturalne	N	N
3efa2d394083446588ec334bb7ef258e	QF-PCR	34	C5	7	P4	trisomia 16	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	33	nie	naturalne	N	O
bbf1dfb11397c1e8f13296333857afb9	QF-PCR	35	C3	19	P2	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	35	nie	naturalne	O	N

a67dc41da3274c1886fb9ba58193c343	QF-PCR	32	C3	9	P2	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	33	nie	naturalne	N	N
b66863ba8cd34d534374039983c6c509	QF-PCR	41	C4	7	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	71	nie	naturalne	N	O
0aa9ba62037dc99ba7f49e3170085479	QF-PCR	30	C3	11	P3	trisomia 16	żeńska	b/d	b/d	b/d	35	nie	naturalne	N	O
323dd66f11b7abac22035d8761dbbfd7	QF-PCR	34	C2	16	P2	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	39	nie	naturalne	N	O
164014d3d772bf001a1d523e8ab29609	QF-PCR	25	C2	11	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	25	nie	naturalne	N	N
23ebec872d033ed609efa2d29136349a	QF-PCR	30	C1	8	P1	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	32	nie	naturalne	O	O
f805bbe8e73e6c4aaedae55b966d43a0	QF-PCR	31	C2	13	P1	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	36	nie	naturalne	O	O
acd8055c438c07a929fcfbfa62874124	QF-PCR	42	C1	10	P1	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	54	nie	naturalne	N	N
a88c06a21bfe8c3b781abbd7882caa7f	QF-PCR	33	C2	8	P1	monosomia X	żeńska	b/d	b/d	b/d	31	nie	naturalne	N	N
2d5e224a56ec532214bc2131477b8215	QF-PCR	31	C1	14	P1	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	31	nie	IVF	O	O
38398f5745f39af3ac633705399d3319	QF-PCR	36	C2	9	P2	prawidłowy	żeńska	nieprawidłowy	prawidłowy	b/d	37	nie	naturalne	N	O
350d92a6d54a73be2f9e977ec62ab245	QF-PCR	35	C2	16	P2	trisomia 13	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	36	nie	b/d	O	O
760e62b4bee1eca57cdfac57ddd6780a	QF-PCR	38	C3	8	P2	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	b/d	b/d	40	nie	naturalne	O	O
9741b6dcd9429f329134f4b9c35ba2fa	QF-PCR	30	C1	9	P1	triploidia	męska	b/d	b/d	b/d	28	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	O	N
dc2b6ee94fe305327e4cac8af4dc5092	QF-PCR	25	C1	12	P1	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	28	nie	naturalne	O	N
8fad860562fc20711439d30f1d8b716c	QF-PCR	40	C1	10	P1	trisomia 21	męska	b/d	b/d	b/d	43	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	N
aa602458a09a2d103315e1e510c4238c	QF-PCR	32	C2	18	P2	prawidłowy	b/d	b/d	b/d	b/d	32	nie	naturalne	O	O
d63fd2552b6388301823eb9cf21475e4	QF-PCR	29	C2	7	P2	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	25	nie	naturalne	N	N
92143b9276734988ea9b168f16f6f4a4	QF-PCR	30	C3	7	P3	monosomia X	żeńska	b/d	b/d	b/d	34	nie	naturalne	N	O
48a5defbb388606cea9889a38877009d	QF-PCR	40	C6	8	P6	prawidłowy	żeńska	nieprawidłowy	prawidłowy	b/d	42	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	O
ade9d5b3a44c87b61d4083184fff1b04	QF-PCR	29	C1	8	P1	trisomia 22	żeńska	b/d	b/d	b/d	33	nie	naturalne	N	N
416dc3727e4267484a5183e4e3a90f5e	QF-PCR	27	C2	8	P2	triploidia	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	31	nie	Inseminacja nasieniem partnera	O	O
883e2f7bf70a42773bde083c9e73ca4c	QF-PCR	30	C2	9	P2	monosomia X	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	37	nie	naturalne	N	N
5732b9422577ef24bbafc4167e795c00	QF-PCR	28	C2	8	P2	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	31	nie	naturalne	O	N
e52511ff9c046f59ccd42971cbd99a2d	QF-PCR	35	C4	10	P3	trisomia 16	żeńska	b/d	b/d	b/d	35	nie	naturalne	N	N
7d458ca816cbee3c630cf7233f41802	QF-PCR	25	C1	8	P1	triploidia	żeńska	b/d	b/d	1298A>C/wt	28	nie	b/d	O	O
e30af0db4b6f30834784f68df06dbc5e	QF-PCR	33	C2	11	P2	monosomia X	żeńska	b/d	b/d	b/d	36	nie	naturalne	O	O
b0c4abdd536fa7e37a4302b55537a32b	QF-PCR	37	C3	9	P3	trisomia 22	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	34	nie	b/d	O	O
fcadf9974928e6d9f36bd33c81c83bc5	QF-PCR	35	C1	8	P1	trisomia 13	żeńska	b/d	b/d	b/d	34	nie	IVF	N	O
8195f10cd140f9bb7d3a51d29278eced	QF-PCR	29	C2	8	P2	monosomia X	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	29	nie	naturalne	N	N
086a339f0be9debed48257ddf1255dc3	QF-PCR	38	C2	12	P2	trisomia 21	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	37	nie	naturalne	O	O
eee70b2a2871d09adea18ee750297f3c	QF-PCR	29	C3	12	P1	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	32	nie	naturalne	N	O
dacd1efa40148ce2f57f3dd3709d27ab	QF-PCR	25	C3	6	P3	trisomia 16	męska	b/d	b/d	b/d	28	nie	naturalne	N	N

f9aa43828f514babccb258ed464faca1	QF-PCR	29	C3	9	P3	trisomia 15	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	32	nie	naturalne	N	N
1125eaaca284ca46036add37adf957e	QF-PCR	37	C4	11	P3	trisomia 16	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	32	nie	naturalne	N	N
3d62a96fefacdfa742ff8fa1d78042d9	QF-PCR	26	C2	9	P2	monosomia X	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	27	nie	b/d	N	N
d650bd33ba9cd82833328f934997abd2	QF-PCR	37	C4	15	P2	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	cz. V i cz. II prawidłowy	38	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	O	N
4bdf08f04aeab6c242f77e66a8cc4131	QF-PCR	26	C3	8	P3	monosomia X	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	30	nie	b/d	O	O
235e0c401bafd7049d8826f626c16c33	QF-PCR	24	C2	12	P2	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	27	nie	naturalne	O	N
046bbd585514e60359983391615584de	QF-PCR	27	C1	15	P1	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	32	nie	naturalne	O	O
b938d19f672a6e7ef1c230c75a80979d	QF-PCR	38	C1	17	P1	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	40	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	O	O
1ab8e4f1178c24128568f980d1c51b09	QF-PCR	30	C1	13	P1	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	36	nie	naturalne	N	O
a1d911c3d1b37ffe5121f25474930bde	QF-PCR	30	C2	10	b/d	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	31	nie	b/d	b/d	b/d
61eef4577c9c43235f5250feb2faae2f	QF-PCR	30	C5	12	P4	KS	męska	b/d	b/d	b/d	31	nie	naturalne	O	N
a7f797b50f82c2770b447147f885e000	QF-PCR	29	C1	10	P1	trisomia 18	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	29	tak	naturalne > 1 roku starań o ciążę	O	N
7878acdd1213677d83efd94e7e786f1e	QF-PCR	30	C1	9	P1	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	32	tak	inseminacja nasieniem partnera	N	N
9b988cf8d705b6643ec9ab649216495b	QF-PCR	27	C3	10	P3	prawidłowy	męska	prawidłowy	b/d	b/d	35	nie	naturalne	N	O
48bd0760a869997c746e81578660fc8f	QF-PCR	33	C1	9	P1	trisomia 15	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	36	tak	naturalne	N	N
79399b5a6506c6787222bf2854399df9	QF-PCR	28	C3	9	P3	monosomia X	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	28	nie	b/d	N	N
b223e117ff95826f2d54d901a00fce19	QF-PCR	35	C4	9	P2	triploidia	żeńska	b/d	b/d	b/d	39	nie	naturalne	N	O
dd54d59beb5078adff70a3fc22801d93	QF-PCR	31	C4	12	P3	monosomia X	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	36	nie	naturalne	N	O
e887f56921381a0312b431da21d757cf	QF-PCR	42	C4	14	P2	trisomia 21	męska	b/d	b/d	b/d	42	nie	naturalne	O	O
8ff41933f8a7374e11d49bd1fb2d6d47	QF-PCR	29	C3	6	P3	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	35	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	N
29131089fce94e51cc2edac5cc1e4c68	QF-PCR	34	C2	8	P2	monosomia X	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	35	nie	naturalne	N	N
0793a7ac91fdb9f4a5befb83c84ae8c1	QF-PCR	34	C2	12	P2	trisomia 21	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	30	nie	naturalne	O	O
d921f9b7b0a202061fd3a92d97879e87	QF-PCR	38	C3	9	P1	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	38	nie	naturalne	N	O
ca96abc8f1b9ee71072d456dcd0777e0	QF-PCR	42	C4	11	P3	trisomia 13	męska	b/d	b/d	b/d	37	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	O
b78f7fe614dcef0aa64e60bbf122b6a	QF-PCR	24	C3	16	P3	monosomia X	żeńska	b/d	b/d	b/d	25	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	O	O
c38ec90b21f4967dcaf3c7e8dac49ba6	QF-PCR	33	C2	8	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	32	tak	naturalne	O	N
fe91c479ad69f5d7596f08f98543482e	QF-PCR	29	C1	11	P1	trisomia 16	męska	b/d	b/d	b/d	30	nie	naturalne	O	N
c38ec90b21f4967dcaf3c7e8dac49ba6	QF-PCR	33	C1	8	P1	trisomia 22	żeńska	b/d	b/d	b/d	32	tak	naturalne	O	N
72a255fcc6ea6982a6bda3ab8b3b4308	QF-PCR	25	C2	10	P2	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	33	nie	naturalne	O	N
2bbbc2bca3fcca62fb5d88b618dfd00	QF-PCR	27	C2	7	P2	prawidłowy	męska	nieprawidłowy	prawidłowy	b/d	35	nie	naturalne	N	N

c999001bc76bfe79426ebf9fd3c035dd	QF-PCR	38	C5	10	P4	trisomia 21	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	43	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	O
fea8f90b67ddf4bae0651c1881b75c97	QF-PCR	30	C2	8	P2	prawidłowy	męska	prawidłowy	nieprawidłowy	b/d	29	nie	naturalne	O	N
c2a34df01f70f8df6305e45223773eca	QF-PCR	41	C4	8	P3	trisomia 16	męska	b/d	b/d	b/d	35	nie	naturalne	N	N
9eac61d403001a935c2b75d5d67510b1	QF-PCR	32	C4	8	P3	trisomia 16	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	32	nie	naturalne	O	O
bea313bf4199d06cb93aa3e4cb4b668f	QF-PCR	37	C6	20	P3	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	39	nie	naturalne	O	N
b83614c86509d6ee6b0102b585f1c09e	QF-PCR	27	C3	10	P3	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	31	nie	b/d	O	O
0dfa7d5d2f1cfb09d22b802591fa20ab	QF-PCR	28	C1	7	P1	trisomia 13	męska	b/d	b/d	b/d	33	nie	naturalne	N	O
bc99e0ab24fdd4c692e68116bc9b0634	QF-PCR	36	C5	8	P2	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	39	nie	naturalne	O	N
435d7ca2f8a51f7a14b9d65b1c207ee7	QF-PCR	34	C4	11	P3	trisomia 22	męska	b/d	b/d	b/d	35	nie	naturalne	O	N
53f358e0afadfff3ac9cd58b2dbb952f	QF-PCR	32	C1	6	P1	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	30	nie	IVF	N	O
a9bb3d9bd6b6ed08f583ba7113c02654	QF-PCR	21	C2	7	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	26	nie	naturalne	b/d	b/d
c999001bc76bfe79426ebf9fd3c035dd	QF-PCR	39	C4	10	P3	trisomia 16	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	b/d	nie	b/d	b/d	b/d
de26753f3d5cb73b38b3e3d255fa7b80	QF-PCR	37	C4	8	P4	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	36	nie	b/d	O	O
cad2b7d5b66f7b0e84aef840c42a91aa	QF-PCR	28	C2	9	P2	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	677C>T/677C>T	27	tak	naturalne	O	N
57b556c964876e84c8705a54367d22be	QF-PCR	26	C2	7	P2	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	28	nie	naturalne	O	N
aec0e91abcf24a8f196730f65b57c0b3	QF-PCR	35	C3	6	P3	trisomia 16	żeńska	b/d	b/d	b/d	34	nie	naturalne	N	N
f4e1488b0c46930e9912877b44d00c6b	QF-PCR	36	C1	10	P1	trisomia 22	żeńska	b/d	b/d	b/d	40	nie	naturalne	N	O
9388274c89b5e93a48edfb45791af155	QF-PCR	31	C3	10	P3	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	38	nie	naturalne	O	N
ede4109495dc0581130c65fca9fd60e2	QF-PCR	30	C3	8	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	27	nie	naturalne	N	N
6d3b233470a3a1114642b6792521ecc8	QF-PCR	27	C2	9	P2	monosomia X	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	26	nie	naturalne	O	O
5f1ad24b32b4d20da6f63b95011f88c5	QF-PCR	30	C1	11	P1	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	31	nie	naturalne	N	O
b4520caf9deafe147a895de8b4bd1c95	QF-PCR	24	C3	8	P2	triploidia	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	28	nie	naturalne	O	O
c423c70d257465b9b8396d76cf525961	QF-PCR	37	C4	9	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	38	nie	naturalne	O	N
ccdf3570fcbef755ebe1d48407f65eb59	QF-PCR	32	C1	9	P1	trisomia 16	męska	b/d	b/d	b/d	32	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	O	N
24e3e051f3021f244d531338640c1716	QF-PCR	35	C2	9	P1	trisomia 15	żeńska	b/d	b/d	677C>T/wt	33	nie	naturalne	N	O
9569d5e3690834e0755ad0dcb980229	QF-PCR	42	C5	12	P1	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	42	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	O
0cd8cd8f597e35088c0db981ed54b4df	QF-PCR	33	C2	9	P1	monosomia X	żeńska	b/d	b/d	b/d	35	tak	naturalne	N	O
dc1e1675647ef061635bd26a757698d3	QF-PCR	28	C2	7	P2	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	38	nie	naturalne	O	O
f1282b4bb1c763a17011587d5374f6e9	QF-PCR	24	C4	9	P3	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	30	nie	naturalne	O	O
1cbc8cb2a22f9cc48c15288f8ef050df	QF-PCR	32	C6	6	P6	trisomia 16	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	31	nie	naturalne	N	N
78032a1b8974e73ae59c252ffc3b429c	QF-PCR	26	C2	9	P2	trisomia 16	żeńska	b/d	b/d	b/d	30	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	O	O
d5f5cb6a854937076843d7a773613569	QF-PCR	27	C2	12	P2	trisomia 22	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	30	nie	naturalne	O	O
76c7260278df2a2574b42db2929115e8	QF-PCR	29	C2	8	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	30	nie	IVF	N	N

ab5896e461e214763062284586c974b1	QF-PCR	29	C4	8	P4	prawidłowy	żeńską	prawidłowy	prawidłowy	b/d	35	nie	naturalne	O	O
b0d2a13f9008c9fb63faa166c8d01dd5	QF-PCR	29	C2	8	P2	prawidłowy	żeńską	b/d	b/d	b/d	30	nie	naturalne	N	N
c7b497806a9c9bc2b370df427d76048a	QF-PCR	33	C2	12	P1	monosomia X	żeńską	prawidłowy	prawidłowy	b/d	45	nie	IVF	O	O
c50eec047b307948c1c94ab561db736f	QF-PCR	34	C8	10	P4	prawidłowy	męską	prawidłowy	prawidłowy	b/d	38	nie	naturalne	N	O
afe81960d9ec8b736d046160c819a4f5	QF-PCR	31	C6	6	P5	prawidłowy	żeńską	prawidłowy	prawidłowy	1298A>C/wt	33	nie	naturalne	O	N
b91264cb11263921929883792d79f3ba	QF-PCR	29	C5	8	P4	triploidia	męską	b/d	b/d	b/d	31	nie	naturalne	O	O
4347bdb9b75dcdc778362d7f0c9202b3	QF-PCR	28	C2	8	P2	trisomia 16	żeńską	prawidłowy	prawidłowy	b/d	24	tak	naturalne	N	N
9d41f7e695bfe1eac790b7298396bbfa	QF-PCR	36	C1	11	P1	trisomia 16	męską	b/d	b/d	b/d	36	nie	naturalne	O	N
e41ec1199a02fd58b4a29930207f762a	QF-PCR	33	C1	21	P1	monosomia X	żeńską	b/d	b/d	b/d	38	nie	naturalne	N	N
28d353bc6527183310ac900ee2a0ba1b	QF-PCR	32	C2	9	P2	monosomia X	żeńską	b/d	b/d	b/d	36	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	O	N
0a6fe499a4ce204bd524e20d61804c90	QF-PCR	30	C1	11	P1	trisomia 22	męską	prawidłowy	prawidłowy	b/d	32	nie	IVF	N	O
9b7be68c2e83c0ed041d4406ef98bbf1	QF-PCR	31	C2	8	P2	trisomia 13	męską	b/d	b/d	b/d	39	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	O
511a10effb75a362038a533829537d23	QF-PCR	24	C1	16	P1	trisomia 18	żeńską	b/d	b/d	b/d	27	nie	naturalne	N	O
111f2244f3359d7bda0b5c5482b4d22f	QF-PCR	27	C1	11	P1	trisomia 15, monosomia X	żeńską	prawidłowy	prawidłowy	b/d	30	nie	naturalne	N	O
1a10a5c5a5ab30ff2296967cd0e7cde2	QF-PCR	43	C2	10	P1	trisomia 22	męską	b/d	b/d	b/d	46	nie	naturalne	N	N
842297f1474c08052538055d098bfbe9	QF-PCR	29	C2	9	P2	monosomia X	żeńską	prawidłowy	prawidłowy	b/d	29	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	O
bccdafb05a02981d7e99c1349734f684	QF-PCR	27	C2	19	P1	monosomia X	żeńską	b/d	b/d	b/d	30	nie	naturalne	O	O
7f17908d81d7d292d0fd5bbf99094e8c	QF-PCR	27	C1	10	P1	triploidia	żeńską	prawidłowy	prawidłowy	b/d	26	nie	naturalne	N	O
9e1b4c923264fc81b715f5ea94ac8cda	QF-PCR	34	C1	9	P1	trisomia 22	żeńską	b/d	b/d	b/d	35	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	O	O
3f0b3f41f61a0ef5247ee89cb28aa832	QF-PCR	37	C4	7	P3	trisomia 18	męską	prawidłowy	prawidłowy	1298A>C/677C>T	38	nie	naturalne	O	O
c6fbddcb2bbd1e1f05a02e747a101660	QF-PCR	27	C2	9	P2	prawidłowy	męską	prawidłowy	prawidłowy	b/d	27	nie	naturalne	O	O
ce840b674c580c5650140f5be07e8cfb	QF-PCR	31	C3	13	P2	prawidłowy	żeńską	b/d	b/d	b/d	31	nie	naturalne	N	N
022c7d2601247719c0f4fc1b273d1ec3	QF-PCR	30	C2	7	P2	prawidłowy	żeńską	prawidłowy	prawidłowy	b/d	39	nie	naturalne	N	N
2c6d0cf3af9e0eefceab6c89df6a6201	QF-PCR	28	C2	20	P1	prawidłowy	męską	b/d	b/d	b/d	29	nie	naturalne	N	O
056cd97e7d2f3eef2269b1d5698528ea	QF-PCR	29	C2	11	P1	trisomia 16	męską	b/d	b/d	b/d	30	nie	naturalne	O	O
6654eb70d480605a473805248fbcdf2	QF-PCR	39	C2	8	P2	monosomia X	żeńską	b/d	b/d	b/d	31	nie	naturalne	O	N
68014516bc95c3d4b2401fddf8151e74	QF-PCR	40	C2	10	P2	prawidłowy	męską	b/d	b/d	b/d	37	nie	naturalne	O	O
2a62b766dfd2cde7e4076a7deacdb26b	QF-PCR	30	C2	8	P2	triploidia	męską	b/d	b/d	b/d	31	nie	naturalne	O	N
48bd0760a869997c746e81578660fc8f	QF-PCR	33	C2	9	P2	trisomia 15	męską	prawidłowy	prawidłowy	b/d	37	tak	naturalne	N	N
11aec3cb12fa711bff27e4bc58f66e31	QF-PCR	32	C2	9	P1	prawidłowy	żeńską	b/d	b/d	b/d	32	nie	naturalne	b/d	b/d
12998035c255a7242e43ce4447ac3523	QF-PCR	32	C2	11	P2	prawidłowy	męską	b/d	b/d	b/d	30	nie	naturalne	O	O
bbd9fab74eaf85f508a34e2c4637ca6f	QF-PCR	24	C2	15	P1	prawidłowy	męską	b/d	b/d	b/d	24	nie	naturalne	O	O
882783bf4d2da51dfe46025e07ffc7b6	QF-PCR	33	C2	11	P1	prawidłowy	męską	b/d	b/d	4G/5G	35	tak	naturalne	O	N
cb30f0832a682f9b216990dc5389d2ff	QF-PCR	38	C1	9	P1	prawidłowy	męską	b/d	b/d	b/d	43	nie	IVF	O	O

aa9b482bd28962c244040299a3854250	QF-PCR	25	C2	10	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	29	nie	naturalne	O	O
0f4fadaedf199a904d4c915d6fdd8ae4	QF-PCR	26	C5	10	P4	monosomia X	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	1298A>C/wt, 4G/4G	37	nie	naturalne	O	O
0518bf642183d72ae7aba576779e164a	QF-PCR	36	C6	8	b/d	trisomia 13	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	32	nie	b/d	N	N
e1d80e1e39315c550f2b0fe3d37cce16	QF-PCR	29	C3	11	P3	trisomia 22	męska	b/d	b/d	b/d	30	nie	naturalne	O	O
ae408b96352748de2b8079e156f36269	QF-PCR	40	C3	7	P1	trisomia 16	żeńska	b/d	b/d	b/d	47	nie	naturalne	N	N
5cd9495a97d27ae01382bac5fa28cdcd	QF-PCR	24	C1	13	P1	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	27	tak	naturalne	N	N
788a4fa9711784171e9d60306b3e1404	QF-PCR	30	C4	8	P4	trisomia 16	męska	nieprawidłowy	prawidłowy	b/d	30	tak	inseminacja nasieniem partnera	N	N
c99d4c151339b19cd468e1f6b3b62dff	QF-PCR	22	C4	8	P4	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	31	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	N
e5bc77613b770e1c842b6b5ee34ed3fe	QF-PCR	27	C1	16	P1	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	32	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	O	O
546fe5d0ef03ac12480114b42751e4db	QF-PCR	31	C6	10	b/d	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	b/d	nie	b/d	b/d	b/d
8ac05b8f5173c6e1e28e110ad93e5d9e	QF-PCR	27	C3	8	P3	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	29	nie	naturalne	O	O
a7263d4f85a44185b9084eb2d5986adc	QF-PCR	34	C2	11	P2	trisomia 16	męska	prawidłowy	prawidłowy	677C>T/wt, 4G/5G	36	nie	IVF	N	O
b4ef94b8d324ad882d2597b384c814a8	QF-PCR	32	C1	10	P1	trisomia 21	męska	b/d	b/d	b/d	37	nie	naturalne	N	N
b17b33a266d5bc508d562bfaa6a571c1	QF-PCR	29	C2	11	P1	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	31	nie	naturalne	O	O
c2771bcdcc67f6b81bff0d32edd24f02	QF-PCR	29	C1	10	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	29	nie	naturalne	N	N
e08e661fa5295ba797d7c4bf71a8de27	QF-PCR	34	C3	7	P2	prawidłowy	męska	prawidłowy	nieprawidłowy	b/d	34	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	O	O
ea78ffbaa578d80a623fa055fd35e6	QF-PCR	32	C2	10	P2	monosomia X	żeńska	b/d	b/d	b/d	33	nie	naturalne	O	O
b4b96e67205618bb266cd12f2a606c4	QF-PCR	33	C2	9	P2	trisomia 16	męska	b/d	b/d	b/d	37	nie	naturalne	N	N
09869dedcdcc2ae68f11a126c058d473	QF-PCR	35	C1	9	P1	monosomia X	żeńska	b/d	b/d	b/d	35	nie	IVF	N	N
83cd36503a9fe1744e69cf272cf8c462	QF-PCR	29	C1	9	P1	trisomia 22	męska	b/d	b/d	b/d	31	nie	naturalne	N	N
b6a902f100815f16652fc0182879ffe5	QF-PCR	30	C2	12	P2	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	31	nie	b/d	O	O
1e8a82988c15381cf737fd14165c2ec5	QF-PCR	29	C3	10	P2	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	30	nie	naturalne	N	O
6cb44b4357cd00f5de7023dd74f8c536	QF-PCR	33	C3	12	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	34	nie	naturalne	N	N
eaf661ede15e965f15b14de0756c91de	QF-PCR	33	C5	8	P3	trisomia 15	żeńska	b/d	b/d	b/d	37	nie	naturalne	N	N
bda97d4ee1171a117dd6dd3a1766b86a	QF-PCR	32	C4	10	P4	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	35	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	O
5497e37ae640893cac5599d149b7c36b	QF-PCR	25	C2	10	P2	triploidia	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	29	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	N
bee560ca0531c0dd01a6b6f3d0141f70	QF-PCR	32	C2	11	P1	triploidia	żeńska	b/d	b/d	677C>T/wt	31	nie	naturalne	N	N
4530baa84c48cfa3cecb2ccc5258029e	QF-PCR	33	C2	10	P2	trisomia 16	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	32	nie	naturalne	N	N
322f0ea93669d042f133bca9d6d0de08	QF-PCR	35	C3	12	P3	triploidia	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	38	nie	inseminacja nasieniem partnera	N	N
82d9cedd966248b5dc0062eaf4dd1dbf	QF-PCR	29	C1	15	P1	trisomia 21	męska	b/d	b/d	b/d	27	nie	naturalne	O	O

be640cef8c67ef6879e7f541359dc06f	QF-PCR	35	C6	9	P3	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	37	nie	naturalne	N	O
3589ecceae7930cbc7f5b78ae19999de	QF-PCR	29	C1	19	P1	trisomia 16	żeńska	b/d	b/d	b/d	29	nie	naturalne	N	O
a0df4fed7ce25c703e841171da39bc8c	QF-PCR	27	C3	9	P3	monosomia X	żeńska	b/d	b/d	b/d	30	nie	naturalne	N	O
f4becd484122ce7a6cd1a9389ac595e1	QF-PCR	35	C3	8	P3	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	37	nie	naturalne	N	N
56c841d5cb0ecfb72cee6fd1198c33bd	QF-PCR	30	C3	7	P3	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	30	nie	b/d	N	N
fe9be3e065bcf593f6a81b8c1339210b	QF-PCR	29	C2	9	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	32	nie	naturalne	O	N
dc4c89610cfe27aca5edc8347634724d	QF-PCR	30	C1	9	P1	trisomia 16	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	29	nie	IVF	N	N
e2b935a06614447e97d7e67fc19072a9	QF-PCR	36	C3	10	P2	trisomia 16	męska	b/d	b/d	b/d	37	nie	naturalne	N	O
2a45a514389613d37ded37cb695d45b1	QF-PCR	32	C3	10	P3	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	36	nie	naturalne	N	N
99a1aa57e602754d547ac491b0606d1e	QF-PCR	28	C4	8	P4	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	cz. V i cz. II prawidłowy	30	tak	naturalne	N	N
c8f6a468589f5a262d09063ea39b5919	QF-PCR	32	C3	8	P2	trisomia 16	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	34	nie	naturalne	N	N
187f7948e2d50ff8145e17723e219119	QF-PCR	38	C2	11	P2	trisomia 16	męska	prawidłowy	b/d	b/d	38	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	N
561a971d2330eab7fb8aef99c63821d4	QF-PCR	37	C3	10	P2	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	40	nie	naturalne	O	N
e65697f2706713986a0fa1de54e83c9c	QF-PCR	28	C3	20	P1	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	30	nie	b/d	N	O
3bf068766f0354dd56fc12a9f72fbbdb	QF-PCR	33	C3	10	P2	trisomia 22	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	32	nie	naturalne	N	N
7e345e07b70d8d26024f4b6516bd9d0c	QF-PCR	26	C2	9	P2	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	b/d	nie	b/d	N	N
16fa0eca0eb75b3fcf08d5ee694c2daf	QF-PCR	31	C1	13	P1	triploidia	żeńska	b/d	b/d	b/d	b/d	nie	inseminacja nasieniem dawcy	N	N
b807ff5697f9742a1f54a0aa24157659	QF-PCR	28	C1	10	P1	monosomia X	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	29	nie	b/d	b/d	b/d
aa320921657d5b09cdd9385266545bcf	QF-PCR	32	C2	12	P2	monosomia X	żeńska	b/d	b/d	b/d	35	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	N
5497e37ae640893cac5599d149b7c36b	QF-PCR	30	C2	12	P1	triploidia	męska	b/d	b/d	b/d	31	nie	naturalne	N	O
4af01c1269d6672311f9fe9ddfab089b	QF-PCR	36	C4	6	P4	trisomia 16	żeńska	b/d	b/d	b/d	40	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	N
0e5effd75bd823d0454fe2f5c6dcec20	QF-PCR	32	C2	12	P1	monosomia X	żeńska	b/d	b/d	b/d	39	nie	naturalne	N	O
98d6cfe42d02c9bd799142cb931d7daa	QF-PCR	38	C1	6	P1	trisomia 16	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	39	nie	IVF	N	N
d7db9e33970230c2e11775fc18ade5c2	QF-PCR	35	C5	12	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	41	nie	naturalne	N	N
af031efc47c19d3ae1d481ca8773f755	QF-PCR	29	C2	12	P2	monosomia X	żeńska	b/d	b/d	b/d	31	nie	naturalne	N	N
7c5401db06727a4bd60c84137bf109a4	QF-PCR	29	C1	11	P1	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	31	nie	naturalne	N	O
1c3beac6f186a73e6fad8e8262c0023	QF-PCR	28	C3	9	P2	monosomia X	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	32	nie	naturalne	N	N
c116ef0793b290806f08a62b3111ab47	QF-PCR	36	C1	7	P1	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	31	nie	IVF	N	N
811dd9ebaab7b38820f2459d5bb33927	QF-PCR	33	C1	9	P1	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	33	nie	naturalne	N	N
aace59bfd4e090cebe52a5fd2f1b021	QF-PCR	30	C3	11	P3	prawidłowy	męska	prawidłowy	nieprawidłowy	b/d	34	nie	naturalne	N	N
f70adefc98c08437f6e7bbbf9ab0d75f	QF-PCR	36	C1	11	P1	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	39	nie	naturalne	N	N
48fc9d3bd8129478081b761196ba9d5a	QF-PCR	27	C2	10	P2	trisomia 15	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	28	nie	naturalne	N	O
fc59689c913e696a1790235f0f5f94b9	QF-PCR	32	C4	9	b/d	triploidia	męska	prawidłowy	prawidłowy	677C>T/wt, 4G/5G	32	nie	b/d	b/d	b/d
6744f56fd4b6dd22d33014a64971a052	QF-PCR	33	C1	10	P1	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	b/d	b/d	b/d	nie	b/d	b/d	b/d

27a1039185b3d7314558b49beb2038ec	QF-PCR	31	C2	10	P2	triploidia	męska	b/d	b/d	b/d	29	nie	naturalne	N	N
125697731ed3765de502b8b39a1e9bb1	QF-PCR	38	C4	8	P3	triploidia	męska	prawidłowy	prawidłowy	1298A>C/677C>T, 4G/4G	43	nie	naturalne	N	N
8dc52e9039b4cb5bb0f24452fab760e7	QF-PCR	35	C4	8	P3	trisomia 15	żeńska	b/d	b/d	b/d	53	nie	IVF	N	N
292fc0193a214a9818d7fd6b0e96b1c	QF-PCR	38	C1	7	P1	triploidia	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	39	nie	naturalne	N	O
1b66e0e0e4f4366ac4b68f72d559c7f6	QF-PCR	26	C2	18	P2	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	677C>T/wt, 4G/4G	29	nie	naturalne	N	N
ac65bc8f5d1abe5f5374df02fd721b8	QF-PCR	40	C1	9	P1	triploidia	męska	b/d	b/d	b/d	41	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	N
87ac757a6cc85f96d2b41b569a6d8eca	QF-PCR	24	C2	12	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	26	nie	naturalne	N	O
38489c63c9114275777eb3e02852f693	QF-PCR	32	C3	10	P3	trisomia 13	męska	b/d	b/d	b/d	b/d	nie	naturalne	N	O
3a2ad6b37bef75eb8ce62fee81c8c8	QF-PCR	34	C3	9	P2	monosomia X	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	34	nie	naturalne	O	N
ffffe98856803b4ae7ae9df54e4d8463	QF-PCR	25	C1	6	P1	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	29	nie	IVF	N	N
629afea6d847df2bdcff208a9974b0df	QF-PCR	31	C4	11	P3	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	28	nie	naturalne	O	N
01540e99c09a67ba9bb365c8daa67092	QF-PCR	35	C2	17	P1	trisomia 13	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	35	nie	naturalne	O	N
9431687f827a94d85e8e25de5c387b81	QF-PCR	31	C2	12	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	34	nie	naturalne	N	N
9b759002df7dcae1710cc544c94c157d	QF-PCR	34	C4	7	P3	trisomia 18	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	32	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	N
f44c7c6aae4aa51b4d9fc3197402c27	QF-PCR	35	C1	13	P1	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	677C>T/wt, 4G/5G	34	nie	IVF	N	O
e3b46ef28aee64668e8427373125de38	QF-PCR	27	C2	10	P1	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	31	nie	naturalne	N	N
0cd8cd8f597e35088c0db981ed54b4df	QF-PCR	34	C3	10	P2	trisomia 22	żeńska	b/d	b/d	b/d	36	tak	naturalne	N	O
b5ddc28af5ac28649257e175b17a3537	QF-PCR	23	C2	8	P2	triploidia	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	33	nie	naturalne	O	N
82ed1cb9e095c5ab08196fc1158f587e	QF-PCR	36	C7	5	P5	trisomia 16	męska	b/d	b/d	b/d	36	nie	naturalne	N	N
e92f4e524a37bac3297d71401165d1d1	QF-PCR	32	C2	9	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	35	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	O	N
6b5498ef76818f5d841683c5dab0cf87	QF-PCR	34	C3	10	P2	trisomia 16	żeńska	b/d	b/d	b/d	35	nie	naturalne	N	O
e79649edf4b69b944c7a2a2c451a8e78	QF-PCR	26	C3	7	P3	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	31	nie	naturalne	N	O
733c12433a9dd77db422fe2a848f6cb9	QF-PCR	37	C3	8	P2	monosomia X	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	38	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	O	N
adaa20ce60204923c4e74d7340ff288b	QF-PCR	25	C2	8	P2	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	35	nie	naturalne	N	N
327d20efe581af273b7041c6fd76ba48	QF-PCR	34	C1	10	P1	trisomia 16	męska	b/d	b/d	b/d	35	nie	naturalne	N	N
ed23c0ec73f35b1acab16333de735018	QF-PCR	27	C3	7	P3	trisomia 22	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	29	nie	naturalne	N	N
4202fd5ec326194059ce6d9b55d2080f	QF-PCR	32	C2	8	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	36	nie	naturalne	O	O
fbb65ef87ba90c2c94fd94daa75793e	QF-PCR	32	C2	9	P1	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	37	nie	naturalne	O	N
3b024a128d4e0f517c6a414190e9d81c	QF-PCR	32	C5	8	P5	trisomia 13	męska	prawidłowy	prawidłowy	1298A>C/677C>T	35	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	O
b1fbf0afc9e18f9ca7ea338e381f25ef	QF-PCR	31	C2	10	P1	trisomia 13	żeńska	b/d	b/d	b/d	29	nie	naturalne	N	O
f37079d0e869f5b6335ab58a0c16cf15	QF-PCR	21	C2	9	P2	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	cz. V i cz. II, MTHFR prawidłowy	26	nie	naturalne	N	O
61df951e7f8e8bc7ec7ed405a8ba0f1b	QF-PCR	26	C1	9	P1	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	31	nie	naturalne	N	N

61cc4e0739257822c72843c19868ed5b	QF-PCR	28	C1	10	P1	monosomia X	żeńska	b/d	b/d	b/d	32	nie	naturalne	N	O
3556b1d6728bd5845e856d422f75a6b6	QF-PCR	36	C1	8	P1	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	42	nie	IVF	O	O
b3ca0292c4369b14afed195ae213c148	QF-PCR	34	C2	9	P2	triploidia	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	33	nie	naturalne	O	O
79746f5adad1af5fcc8c740abe5e546	QF-PCR	27	C2	8	P2	monosomia X	żeńska	b/d	b/d	b/d	30	nie	naturalne	O	O
d8110629273de350ec9b5b4412120a6f	QF-PCR	29	C5	10	P4	triploidia	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	33	tak	naturalne	O	N
02a3c4c1fb273b94b8770a7d53c0daff	QF-PCR	26	C2	8	P2	trisomia 16	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	4G/5G	29	nie	naturalne	O	O
38aafc0ca830aaf84923c0ab2be101b7	QF-PCR	32	C2	9	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	33	nie	naturalne	O	O
dd2ec1ebcd89afdba6ceabbd5291d85f	QF-PCR	31	C2	11	P1	monosomia X	żeńska	b/d	b/d	b/d	33	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	O	O
98a7422e22ec66758bde095516616f13	QF-PCR	27	C1	10	P1	trisomia 16	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	677C>T/wt, 4G/5G	36	nie	naturalne	N	N
a720accb0031a17509ea1910d80933c	QF-PCR	38	C5	10	P4	prawidłowy	żeńska	b/d	prawidłowy	b/d	37	nie	naturalne	N	N
99873cf592260025c4e8b11fdb7ea74	QF-PCR	39	C1	10	P1	trisomia 15	żeńska	b/d	b/d	b/d	b/d	nie	b/d	b/d	b/d
728a9e77f6335482330d585109ab3b2c	QF-PCR	25	C2	14	P2	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	28	nie	naturalne	O	O
dc7ec6a052828116d732549a3e0aa2b8	QF-PCR	29	C2	11	P2	triploidia	żeńska	b/d	b/d	b/d	33	nie	naturalne	N	N
7a55669070f1c01d78ef8297f93c3fe1	QF-PCR	36	C5	13	P4	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	36	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	N
6db07a63d281c996407453ab5a24896a	QF-PCR	27	C2	10	P2	trisomia 16	męska	b/d	b/d	1298A>C/wt	29	nie	naturalne	O	O
ae3266350dea649b424a6fda52a15355	QF-PCR	37	C1	8	P1	monosomia X	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	1298A>C/wt, 4G/5G	31	tak	naturalne	N	O
8832f1d423c8ed91667765a4272dcfa95	QF-PCR	32	C2	9	P2	triploidia	męska	b/d	b/d	b/d	35	nie	naturalne	O	O
835235a7b52e37262f52a6fa4cc14eb2	QF-PCR	30	C1	11	P1	triploidia	męska	b/d	b/d	b/d	32	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	O	O
3e5db51ffc8bfc25976ad80dc371a9ed	QF-PCR	28	C1	9	P1	triploidia	męska	prawidłowy	prawidłowy	677C>T/wt	33	nie	naturalne	O	O
9b168e5fa458a2ea3c98962a5865b4ca	QF-PCR	34	C3	8	P3	trisomia 16	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	32	nie	naturalne	N	N
5c210c81c8a967b7d499a474a4c018e9	QF-PCR	33	C4	9	P4	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	677C>T/677C>T	31	tak	b/d	N	O
a465e181bd5166c8a468d1ac425cf85a	QF-PCR	31	C6	8	P5	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	33	nie	naturalne	O	N
ec351d2edd5971ad572abacfebafddd2	QF-PCR	38	C3	13	P1	triploidia	męska	b/d	b/d	b/d	40	nie	naturalne	O	O
a1d0e5448490b3e13134421edd0a43bc	QF-PCR	33	C1	7	P1	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	33	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	O
ad61052ad0fbc8cc1c9e77a0fb21f500	QF-PCR	29	C3	10	P2	triploidia	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	677C>T/wt	32	nie	b/d	N	N
eef848e1de5a8a3ed4609d99649f3f36	QF-PCR	29	C1	5	P1	trisomia 15	męska	b/d	b/d	4G/5G	30	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	O	O
27f40d35b9ad69dbc7f08c0e96a2c14d	QF-PCR	21	C2	10	P2	trisomia 16	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	22	nie	naturalne	O	N
bbb5140dff3d11f1077d7bd52269c2c	QF-PCR	31	C3	8	P2	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	34	nie	naturalne	O	N
66e817299d9cc5f5868be492b4a94b24	QF-PCR	30	C2	9	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	31	nie	naturalne	O	O
1f61452f97fda0361105a837fd79bd5	QF-PCR	31	C1	7	P1	prawidłowy	żeńska	b/d	prawidłowy	b/d	31	nie	IVF	N	O
15917a1e3ff8159f5f57e25dd70fb7b4	QF-PCR	28	C4	8	P2	trisomia 22	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	30	nie	naturalne	N	N
56757b3a44910e57042ee79ab07aa897	QF-PCR	34	C3	15	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	39	nie	naturalne	N	O
440812b014c85d0e7591c780368c32e8	QF-PCR	38	C4	11	P2	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	42	nie	naturalne	O	O

cc4d477c049f0f0fb4f74d27fc98a47	QF-PCR	24	C2	12	P2	trisomia 18	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	30	nie	naturalne	O	N
ee6e58934dd4e91594c27eef8f6ea00c	QF-PCR	36	C3	10	P2	trisomia 15	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	44	nie	naturalne	O	N
c985b2426da68ab19b51488233c9f7a4	QF-PCR	32	C2	20	P2	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	35	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	N
b1e22f71688fc5b966223dc4639b86ec	QF-PCR	37	C3	10	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	35	nie	naturalne	O	O
087f6294703c11d662e867707aaba1ae	QF-PCR	33	C3	9	P3	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	35	tak	naturalne	N	N
d148e7684ea19fa06a7528b8b866ee63	QF-PCR	23	C1	9	P1	monosomia X	żeńska	b/d	b/d	b/d	24	nie	naturalne	O	N
aea3482fa9917db9c0617f1d157fdaa8	QF-PCR	27	C1	9	P1	monosomia X	żeńska	b/d	b/d	b/d	31	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	O
b18d068999bc0a96c9721c424e5da268	QF-PCR	29	C3	9	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	29	nie	naturalne	N	N
75efbc0f98ec065381b57ecb04c78bfd	QF-PCR	37	C1	10	P1	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	36	nie	IVF	O	O
815354a1b0bcd7ec0210bb8df4bbb35	QF-PCR	32	C2	7	P2	trisomia 16	żeńska	b/d	b/d	b/d	34	nie	naturalne	N	N
c371bbfa999e77ff24862e1e7befede1	QF-PCR	36	C3	11	P3	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	40	nie	b/d	N	N
5e0e1630047e499efcce30ab9743157d	QF-PCR	29	C1	12	P1	triploidia	żeńska	b/d	b/d	b/d	b/d	nie	naturalne	O	O
848f79fd8d81a3fd800264c2b1aa9993	QF-PCR	23	C1	18	P1	triploidia	żeńska	b/d	b/d	b/d	25	nie	b/d	N	N
cc073d9fd2bfe41adea4ed83fbdfe6f2	QF-PCR	31	C1	9	P1	monosomia X	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	1298A>C/wt	34	tak	naturalne	O	O
ceb37a902de99d4081b835f0fbd0270	QF-PCR	29	C3	10	P3	trisomia 16	męska	b/d	b/d	b/d	29	nie	naturalne	N	N
56d81087f101e85057e3c9277f84e131	QF-PCR	34	C2	8	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	35	nie	naturalne	N	N
4c7bc86835dfa31af724887dd7d33ac1	QF-PCR	31	C2	7	P2	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	677C>T/677C>T	34	nie	IVF	O	O
6e318a841ca9cdf9aae43c2f34b4c1ae	QF-PCR	27	C2	10	P2	monosomia X	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	20210G/A/wt, 4G/%g	30	nie	naturalne	N	O
87a64cc5736bad0725140008ace122d7	QF-PCR	31	C1	7	P1	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	40	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	O
77e9ed1a708fe91b1b52900f32d89b25	QF-PCR	27	C1	7	P1	trisomia 16	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	33	nie	naturalne	N	N
1db802d91abb7033297018d4648eb61f	QF-PCR	33	C1	9	P1	triploidia	męska	b/d	b/d	b/d	30	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	O	O
9aa68895da56e317851c468bdc690f8c	QF-PCR	31	C2	16	P1	triploidia	żeńska	b/d	b/d	b/d	33	nie	b/d	N	O
9a9586fbb8970565e2bac9eccac50f21	QF-PCR	25	C2	8	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	26	nie	naturalne	N	O
e96a7a96dedc609d981cf63776738b4c	QF-PCR	38	C1	7	P1	prawidłowy	męska	nieprawidłowy	prawidłowy	b/d	41	nie	IVF	N	N
6633340ae7e14783da2c89bc3e15334d	QF-PCR	37	C4	12	P3	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	37	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	O	N
fc94c90731a77421403378ad8f317041	QF-PCR	30	C2	8	P2	triploidia	męska	b/d	b/d	b/d	31	nie	naturalne	N	N
01ed9ea85efa6045bc199531d974c466	QF-PCR	24	C2	6	P2	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	677C>T/wt, 4G/5G	26	nie	naturalne	O	O
ca813a5b194427548e9155ed31417df3	QF-PCR	28	C3	6	P3	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	32	nie	inseminacja nasieniem partnera	N	N
bc2670d8dabc73ea1cb35ff619f3138	QF-PCR	32	C2	9	P1	trisomia 13	żeńska	b/d	b/d	b/d	34	nie	naturalne	O	O
40864ce93fdf445f30db2e6e212ba8cf	QF-PCR	27	C2	10	P2	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	30	nie	naturalne	N	N
a0c197f244dd6e51184608e07ecf984b	QF-PCR	28	C2	6	P2	trisomia 16	żeńska	b/d	b/d	b/d	28	nie	naturalne	N	N

2dd32732ba10d9417458eac0cd85d842	QF-PCR	36	C3	10	P2	triploidia	męska	b/d	b/d	b/d	43	nie	naturalne	N	O
788a4fa9711784171e9d60306b3e1404	QF-PCR	32	C5	19	P5	prawidłowy	żeńska	nieprawidłowy	prawidłowy	b/d	32	tak	naturalne	N	N
be410ba93ab06f939687bbaa79119a9c	QF-PCR	34	C1	13	P1	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	37	nie	naturalne	O	O
10acc2e3b680811bc9dd64b382c4cba6	QF-PCR	32	C4	8	P3	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	32	nie	naturalne	N	N
19a0f7c563ab5e1166ed15f04a84e00a	QF-PCR	38	C3	9	P2	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	38	nie	b/d	N	N
40eb51e2eb800b3d7df421edcaf3cf8c	QF-PCR	36	C3	10	P2	monosomia X	żeńska	b/d	b/d	b/d	38	nie	naturalne	O	N
9e3eb7960812dbc1cd567e6b960b7437	QF-PCR	26	C2	7	P2	triploidia	męska	b/d	b/d	b/d	28	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	O	N
9eaf824449ab7002418e703b13cb397b	QF-PCR	28	C2	8	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	28	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	N
f7b1cdab0cd8a0d59886bcfc1c1e70ba	QF-PCR	29	C3	9	P3	trisomia 15	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	30	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	b/d	N
e79ec48520b38c83563f4be80f466a8c	QF-PCR	33	C1	14	P1	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	31	nie	IVF	O	O
098d326b8617fc562bed0e75a27dd68c	QF-PCR	33	C3	6	P2	prawidłowy	męska	prawidłowy	b/d	b/d	35	nie	naturalne	O	O
e965671a66fb81555ed86cd0df0e0e73	QF-PCR	33	C2	10	P2	trisomia 21, monosomia X	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	33	nie	naturalne	O	O
41f947fda36b3fc915fb7ff5f0f89cc4	QF-PCR	27	C2	12	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	29	nie	naturalne	N	O
0125aef20f8f3576dfecf3550d9c33c1	QF-PCR	34	C1	8	P1	monosomia X	żeńska	b/d	b/d	b/d	27	nie	IVF	N	N
36f999139fc0814b36500de9f0c612b3	QF-PCR	23	C1	13	P1	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	26	nie	naturalne	O	N
a07fe43d6c69b704c7d31f4db8934ba5	QF-PCR	30	C1	8	P1	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	34	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	O	N
3ed3822a42558dc437df7d6623755f13	QF-PCR	33	C2	11	P2	45,X/46,XY	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	677C>T/wt, 4G/5G	38	nie	naturalne	O	O
942c97150d3a4f057b576304e9c03dd4	QF-PCR	35	C2	10	P2	trisomia 22	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	37	nie	b/d	N	O
3c80549253251e9d1991e916320f90b5	QF-PCR	33	C4	10	P4	trisomia 22	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	1298A>C/677C>T, 4G/4G	38	tak	naturalne	N	O
4347bdb9b75dcdc778362d7f0c9202b3	QF-PCR	28	C3	11	P3	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	27	tak	naturalne	N	N
36065b0e74a468bb0cb80efda56d012f	QF-PCR	35	C4	16	P2	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	36	nie	naturalne	N	O
fe47bf374647e1d299afe20a6f2d75c4	QF-PCR	36	C1	6	P1	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	38	nie	naturalne	N	O
cca14d33bdfa5272f7a23b0062e43690	QF-PCR	31	C1	10	P1	trisomia 15	męska	b/d	b/d	b/d	b/d	nie	naturalne	N	O
d2f3da29aad46d21561bde1903415875	QF-PCR	23	C1	9	P1	monosomia X	żeńska	b/d	b/d	b/d	21	nie	naturalne	O	N
59fe38f530a3ed1615bd51e537f9f075	QF-PCR	31	C6	7	P6	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	677C>T/wt	34	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	N
d1a903181c9516f37e6477ab85f3c364	QF-PCR	29	C3	13	P3	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	29	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	N
560db656969fb2efc9dc45d61743c083	QF-PCR	29	C2	12	P2	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	25	nie	naturalne	N	N
314519e60183c355fb39459f32e66354	QF-PCR	33	C2	9	P2	prawidłowy	żeńska	nieprawidłowy	prawidłowy	b/d	32	nie	naturalne	N	N
9b68490929f67833eda9686d5318ccf3	QF-PCR	33	C3	8	P2	trisomia 16	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	34	nie	naturalne	O	O
01fe198912ed4c75597da4d8ef2987eb	QF-PCR	30	C3	8	P2	trisomia 13	żeńska	b/d	b/d	b/d	32	nie	naturalne	N	O
648c10f52637b8291f106b1996f50a64	QF-PCR	30	C1	7	P1	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	32	nie	naturalne	O	O
662365aa60a0964513fac95a7da4ec6c	QF-PCR	30	C2	9	P2	monosomia X	żeńska	b/d	b/d	b/d	34	nie	naturalne	N	N

9c98037325efd6aad9e596aa63d46048	QF-PCR	36	C5	8	P5	prawidłowy	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	42	nie	naturalne	O	N
9ae8c0461d3caf6565cca950e880eed2	QF-PCR	35	C2	11	P2	prawidłowy	żeńska	prawidłowy	nieprawidłowy	1298A>C/wt, 4G/4G	38	tak	naturalne	N	N
9daa36c1d3ab562581573c1d33eb8dcf	QF-PCR	38	C4	10	P3	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	40	nie	naturalne	N	N
9fe1ea024971e1e86f43a3c363915a24	QF-PCR	27	C3	10	P3	trisomia 15	męska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	29	nie	naturalne	N	O
51fde454c18d8f87d9d989ba818b4d2b	QF-PCR	27	C3	7	P3	prawidłowy	męska	b/d	b/d	b/d	27	nie	naturalne > 1 roku starań o ciążę	N	N
c45230708fe52d09b2c1047fc15accf4	QF-PCR	34	C3	9	P2	trisomia 22	męska	prawidłowy	prawidłowy	1298A>C/wt, 4G/5G	32	nie	naturalne	N	O
bb46e5f844d50b058269a38e5bca5a45	QF-PCR	24	C3	10	P2	trisomia 16	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	30	nie	naturalne	N	O
0fd1a55bf94b7cdef2c5a3ebe8844c4a	QF-PCR	37	C4	7	P3	trisomia 16	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	37	nie	naturalne	N	O
ad9cf8093e2878ceb02835d1835f3a5b	QF-PCR	30	C1	7	P1	KS	męska	b/d	b/d	b/d	39	nie	IVF	N	N
50bcc1bc8201a1415b71e707f1ca35f	QF-PCR	41	C3	7	P3	trisomia 16	żeńska	b/d	b/d	b/d	36	nie	naturalne	N	N
6d6dc558ebdb84946cf275ce39bd088c	QF-PCR	28	C3	10	P3	triploidia	żeńska	b/d	b/d	b/d	26	nie	naturalne	O	N
cecd17c7f0329f30305dcc0cdb27c069	QF-PCR	32	C3	13	P1	triploidia	męska	b/d	b/d	b/d	33	tak	naturalne	N	N
cecd17c7f0329f30305dcc0cdb27c069	QF-PCR	32	C4	5	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	33	tak	naturalne	N	N
0dcb9e1631296c814946e9320fdec7b8	QF-PCR	34	C2	8	P2	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	41	nie	b/d	O	O
48ced40359a218172fd65cf07d895fbb	QF-PCR	40	C2	6	P2	trisomia 16	męska	prawidłowy	prawidłowy	1298A>C/wt, 4G/4G	40	nie	naturalne	N	N
397bcefa427d5416e05c6e2879ddfb00	QF-PCR	34	C1	7	P1	triploidia	męska	prawidłowy	b/d	b/d	34	nie	naturalne	O	N
08c981567ea837c3e410068d80319e82	QF-PCR	36	C5	8	P5	trisomia 13	żeńska	prawidłowy	prawidłowy	b/d	32	nie	naturalne	O	N
f296a9a9224b8b152beba7d53efdf9b6	QF-PCR	41	C2	9	P2	trisomia 15	męska	b/d	b/d	b/d	39	nie	naturalne	N	N
909858ff23f2ec5ec233934601f7039d	QF-PCR	37	C1	10	P1	monosomia X	żeńska	b/d	b/d	b/d	38	nie	IVF	N	O
78f116b16d18e4fbfa4d6fd1bfe06f75	QF-PCR	31	C1	9	P1	prawidłowy	żeńska	b/d	b/d	b/d	31	nie	IVF	N	N
fb8083c808368faa7c54034937336aa2	QF-PCR	41	C5	7	P3	trisomia 18	żeńska	b/d	b/d	b/d	27	nie	b/d	N	N
6fddb1b3a0b86bc053b225fefe2fca5	QF-PCR	25	C2	8	P2	trisomia 21	męska	prawidłowy	prawidłowy	1298A>C/677C>T, 4G/4G	27	nie	naturalne	N	N

b/d – brak danych

*kolejność ciąży, gdzie C1 – ciąża pierwsza, C9-ciąża dziewiąta

**kolejność poronienia, gdzie P1-poronienie pierwsze, P9-poronienie dziewiąte

***trombofilią u Pacjentki – 677C>T i 1298A>C – obecność polimorfizmów w genie *MTHFR*, Leiden – obecność mutacji Leiden w genie czynnika V, cz. II – obecność mutacji G20210A w genie czynnika II, 4G/4G, 4G/5G – obecność wariantu 4G w genie *PAI-1*

****IVF – zapłodnienie pozaustrojowe

*****O – obciążony wywiad rodzinny, N – nieobciążony wywiad rodzinny