



Pomorski Uniwersytet Medyczny
w Szczecinie

Wydział Nauk o Zdrowiu

lek. med. Jacek Borowski

**WYMIAR CIEMIENIOWO-SIEDZENIOWY JAKO CZYNNIK
PREDYKCYJNY PŁCI PŁODU**

CRL DIMENSION AS A PREDICTION OF SEX OF FETUS

Rozprawa doktorska w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu

Dyscyplina nauki o zdrowiu

Promotor: dr hab. n. med. Marek Balsa, prof. US

Pracę wykonano w Przyjaznym Szpitalu w Połczynie Zdroju

Szczecin, 2022

*Mojemu Promotorowi,
Panu Profesorowi Markowi Bulsie
z wyrazami wdzięczności za opiekę i pomoc
w trakcie tworzenia pracy.*

Autor

Serdeczne podziękowania dla mojej Rodziny

Źonie Joli i córce Julii

Spis treści

Wykaz stosowanych skrótów	6
Wstęp.....	7
1. Metody determinacji płci płodu w pierwszym trymestrze ciąży	9
1.1. Metody ultrasonograficzne	9
1.2. Diagnostyka molekularna DNA.....	12
1.3. Biopsja kosmków trofoblastu (CVS).....	14
2. Cel pracy.....	16
3. Materiał i metodyka.....	17
3.1. Metoda badania.....	17
3.2. Zastosowane metody statystyczne	18
4. Charakterystyka badanej populacji próbnej	22
4.1. Cechy fizyczne badanych	22
4.2. Regularność miesiączkowania	28
4.3. Doświadczenie rodzicielskie.....	32
4.4. Stan zdrowia matki	37
4.5. Analiza urodzonych dzieci.....	38
5. Wyniki badań.....	47
5.1. Ocena FHR płodu w kontekście możliwości determinacji jego płci	47
5.2. Rola BMI ciężarnej w ultrasonograficznej determinacji płci płodu	50
5.3. Objętość pęcherzyka ciążowego (gestational sac volume – GSV) a płęć płodu	52
5.4. Obojętność płodu (Fetal volume – FV) a jego płęć	54
5.5. Długość ciemieniowo–siedzeniowa płodu (crown-rump length – CRL)	55
5.6. Szacowanie prawdopodobieństwa płci dziecka na podstawie GA i CRL	63
6. Dyskusja	67
7. Wnioski.....	80
8. Streszczenie	81
9. Summary.....	83
Piśmiennictwo	85

Spis tabel	97
Spis rysunków	99
Spis zdjęć.....	101
Załącznik. Dane podlegające analizie	102

Wykaz stosowanych skrótów

DNA – kwas deoksyrybonukleinowy

GA – wiek ciąży w oparciu o pierwszy dzień ostatniej miesiączki

CRL – wymiar ciemieniowo siedzeniowy

GSD – wielkość pęcherzyka ciążowego

GSV – objętość pęcherzyka ciążowego

FV – objętość płodu

FHR – czynność serca płodu

p współ. – poziom istotności testów statystycznych

cffDNA – bezkomórkowe dna płodowe

PCR – polymerase chain reaction

Rh D – Antygen D w krwinkach czerwonych

SRY – gen chromosom Y

CSV – biopsja kosmków trofoblastu

FMF – fetal medici foundation

AGD – odległość anogenitalna

CAH – wrodzony przyrost nadnerczy

Wstęp

Badanie ultrasonograficzne kobiet ciężarnych celem oceny anatomii i prawidłowości parametrów rozwojowych płodu jest od lat osiemdziesiątych XX wieku standardem w położnictwie. W miarę doskonalenia aparatury ultrasonograficznej i postępów w rozumieniu i ocenie obrazów USG przez lekarzy wykonujących badania narasta zasób wiedzy na temat mechanizmów prawidłowego i zaburzonego rozwoju płodu.

Od zawsze szczególną ciekawość rodziców i rodziny budziła płeć oczekiwanego dziecka. Jednak do czasu rozwoju diagnostyki ultrasonograficznej i w ostatnich dekadach diagnostyki molekularnej DNA odpowiedź na pytanie o płeć dziecka można było uzyskać dopiero po porodzie. Współcześnie ogólnie dostępna możliwość oznaczenia płci płodu na podstawie obrazowania jego zewnętrznych narządów płciowych podczas ambulatoryjnego przesiewowego badania USG powoduje, że pytanie o płeć dziecka jest najczęściej zadawanym przez ciężarne podczas wizyt u ginekologa. W sytuacji gdy chęć wczesnego poznania płci dziecka jest podyktowana wyłącznie ciekawością rodziców, wystarczające jest standardowe badanie USG w odpowiednim wieku ciąży. Jednak istnieją sytuacje medyczne, w których lekarz nadzorujący przebieg ciąży powinien możliwie najwcześniej poznać płeć płodu. Dotyczy to zwłaszcza podejrzeń o możliwość wystąpienia poważnych chorób uwarunkowanych genetycznie i uzależnionych od płci.

Postępy diagnostyki medycznej umożliwiają diagnostykę płci płodu już w początkowym okresie ciąży. Jednak część metod diagnostycznych stosowanych w tym okresie wiąże się z ryzykiem powikłań lub wysokimi kosztami, co dyskwalifikuje je jako metody screeningowe. Amniocenteza, wykonywana celem pobrania płynu owodniowego i uzyskania z niego komórek płodowych do badania cytogenetycznego, niesie w sobie ryzyko poronienia, infekcji wewnątrzmacicznej i uszkodzenia płodu. Podobne ryzyka niesie, stosowana przez część ośrodków patologii ciąży, technika biopsji trofoblastu. Rozwijana w ostatnich latach metoda oznaczania płci płodu na podstawie oceny cytogenetycznej komórek płodowych wyizolowanych z krwi matki i wolnego DNA płodu wykrywalnego we krwi ciężarnych wymaga wyspecjalizowanego laboratorium i personelu o wysokich kwalifikacjach, oraz wiąże się z wysokimi kosztami badania i częstymi niepowodzeniami w pozyskaniu odpowiedniego materiału do przeprowadzenia badania.

Wobec powyższych uwarunkowań oczywistym i potrzebnym wydaje się być poszukiwanie alternatywnych metod oceny płci płodu w możliwie najwcześniejszym okresie ciąży.

1. Metody determinacji płci płodu w pierwszym trymestrze ciąży

1.1. Metody ultrasonograficzne

W piśmiennictwie światowym znajdują się jedynie nieliczne publikacje na temat metod i wyników ultrasonograficznego diagnozowania płci płodu w pierwszym trymestrze ciąży. Od czasu przełomowej publikacji Efrat i wsp. z 2006 roku [1], w której wykazano możliwość determinacji płci płodu w pierwszym trymestrze ciąży i wskazano metodę badania, naukowcy zajmujący się tym problemem prowadzą badania nad zastosowaniem tej metody. Metoda zastosowana przez Efrat i wsp. [1] polega na uwidocznieniu w badaniu USG, główką przezbrzuszną, płodu w wymiarze precyzyjnie środkowo-strzałkowym i następnie wykonanie pomiaru kąta nachylenia guzka narządów płciowych płodu w stosunku do linii przeprowadzonej przez skórę okolicy lędźwiowo-krzyżowej. Kąt poniżej 10 stopni odpowiadał płci żeńskiej, natomiast płęć męską rozpoznawano przy kącie powyżej 30 stopni. Przy kącie pośrednim 10-30 stopni płęć pozostawała nieokreślona. Warunkiem prawidłowego pomiaru kąta było neutralne ułożenie płodu, to jest nie w zgięciu lub wyprostowaniu. Celem badania przeprowadzonego na 656-ciu 12-14 tygodniowych ciążach jedнопłodowych była ocena możliwości i dokładności proponowanej metody. Płęć udało się przypisać u 613 płodów (93%), odpowiednio 85% w 12-12+3 tygodniu ciąży, 96% w 12+4 – 12+6 tygodniu i 97% w 13 – 13+6 tygodniu. Dokładność przypisania płci męskiej w całej badanej grupie osiągała 99-100% i była wyraźnie wyższa niż dla płci żeńskiej, gdzie osiągała 91,5% w 12 – 12+ 3 tygodniu, a 99-100% dopiero po 12+4 tygodniu.

Badania tą samą metodą zostały przeprowadzone przez kolejne zespoły naukowców: Chelli D. i wsp. (2009) [2] oceniali możliwość i dokładność identyfikacji płci płodu w przezbrzusznym badaniu USG w pierwszym trymestrze ciąży. U 312 płodów w 11-14 tyg. ciąży dokonano pomiaru kąta nachylenia guzka narządów płciowych w stosunku do linii przeprowadzonej przez skórę okolicy lędźwiowo-krzyżowej. Kąt poniżej 10 stopni odpowiadał płci żeńskiej, natomiast płęć męską rozpoznawano przy kącie powyżej 30 stopni. Przy kącie pośrednim 10-30 stopni płęć nie została określona. Wykonalność przypisania płci została oceniona na 89,7%, a dokładność 87,9%. Dokładność wzrastała wraz ze wzrostem CRL tylko u płodów męskich. Wynika to z zaobserwowanego faktu, że mierzony kąt nachylenia guzka narządów płciowych u płodów męskich ulegał zwiększaniu wraz ze wzrostem CRL, podczas gdy u płodów żeńskich nie ulegał istotnej zmianie.

Podobne badanie zakończone zbliżonymi wynikami przeprowadzili Lubusky M. i wsp. (2012) [3] u 1222 pacjentek w 12-14 tygodniu ciąży jedнопłodowej. Na podstawie oceny obszaru genitalnego w pośrodkowej płaszczyźnie strzałkowej oceniono płeć płodu. Stwierdzono ścisłą, wprost proporcjonalną zależność między rosnącą z wiekiem ciąży CRL a wykonalnością i dokładnością określenia płci. Przy CRL poniżej 50 mm, co odpowiada ciąży poniżej 11+4 tygodnia, w związku z wykonalnością oceny 39,1%, przy dokładności 30,5% (40,9% u płci męskiej i 24,3% u płci żeńskiej) nie można w sposób wiarygodny przewidzieć płci płodu. Te same parametry w miarę rozwoju ciąży przedstawiały się następująco: CRL 50-54,9 mm (wiek ciąży 11+4 do 12+0 tygodni) wykonalność 63,5%, dokładność 75% (89,1% u płci męskiej i 66,7% u płci żeńskiej), CRL 55-59,9 mm (wiek ciąży 12+0 do 12+2 tygodni) wykonalność 90,5%, dokładność 96,6% (99,1% u płci męskiej co pozwala już na wiarygodne jej określenie i 93,5% u płci żeńskiej). Dopiero przy CRL powyżej 60 mm (wiek ciąży powyżej 12+2 tygodni) wykonalność wynosiła 97,4%, a dokładność 100% u obydwu płci.

Manzanares S. i wsp. (2016) [4] podjęli próbę oceny możliwości wykonania i dokładności określania płci płodu w przezbrzusznym badaniu USG w 11-13+6 tygodniu ciąży, oraz czynników, które mają wpływ na dokładność oceny. Metoda badania polegała na ocenie kąta nachylenia guzka narządów płciowych w płaszczyźnie strzałkowej. Zdołano określić płeć 608 z 672 płodów (90,5%) w tym prawidłowo w 532 przypadkach (87,5%). Dokładności prognozowania płci płodu sprzyjał wzrost długości ciemieniowo-siedzeniowej płodu (CRL) powyżej 55,7 mm, wiek ciąży powyżej 12+2 tygodnia, oraz BMI ciężarnej poniżej 23,8. Żaden z pozostałych analizowanych czynników nie miał wpływu na możliwość i dokładność oceny płci płodu.

Hsiao CH. i wsp. (2008) [5] dokonali modyfikacji metody Erfat i wsp. poprzez ocenianie dodatkowo przekrojów poprzecznych okolicy guzka płciowego. Zaprezentowane przez nich wyniki były zbliżone do przedstawianych powyżej badań. Podczas przezbrzuszných badań USG u 496 pacjentek z ciążą jedнопłodową, między 11 a 13+6 tygodniem ciąży ocenili wykonalność określenia płci na 88,9% (441 z 496), a ogólną dokładność na 91,8%. Dokładność identyfikacji wzrastała z wiekiem ciąży, odpowiednio z 71,9% w 11 tygodniu, poprzez 92% w 12 tygodniu, do 98,3% w 13 tygodniu.

Arfi A. i wsp. (2016) [6] zaproponowali własną, odmienną metodę identyfikacji płci płodu polegającą na pomiarze odległości anogenitalnej, czyli odległości między końcem ogonowym płodu, a podstawą guzka narządów płciowych. Odległość ta, od 11 tygodnia ciąży, jest zróżnicowana w zależności od płci płodu. Badania objęły 310 ciąż jedнопłodowych w 11-14 tygodniu. Ustalony został, wynoszący 4,8 mm, punkt odcięcia przy którym prawidłowo

ustalono płeć 87% płodów męskich i 89% płodów żeńskich. Odległość 4,8 mm lub większa pozwala na stwierdzenie płodu męskiego, natomiast mniejsza niż 4,8 mm charakteryzuje płody żeńskie. Autorzy ocenili swoją metodę jako dokładną, lecz zachęcają do badania większej serii przypadków celem jej walidacji.

Katalog badań poświęconych zagadnieniu determinacji płci płodu w pierwszym trymestrze ciąży z zastosowaniem technik ultrasonograficznych [1-18] opublikowanych w piśmiennictwie światowym w latach 1998-2018 przedstawia tabela 1.1.

Tabela 1.1. Ultrasonograficzna determinacja płci płodu w pierwszym trymestrze

Autor	Rok badania	Głowica	Kryterium badania	Wiek ciąży tyg.	Identyfikacja płci niemożliwa	Prawidłowa identyfikacja płci
Mielke [7]	1998	przezbrzuszna	Przekrój strzałkowy i poprzeczny	11-16	19,6%	80,3%
Benoit [8]	1999	przezpochwowa	Przekrój strzałkowy	12-12,6	46,2%	98,5%
Whitlow [9]	1999	przezbrzuszna i przezpochwowa	Przekrój strzałkowy i poprzeczny	11 12 13 14	41% 13% 8% 2%	78% 86% 87% 92%
Mazza [10]	1999	przezbrzuszna i przezpochwowa	Przekrój strzałkowy	11-11,6 12-12,6	13,4 0	76,5% 87,9%
Efrat [11]	1999	przezbrzuszna	Przekrój strzałkowy (1)	12-12,6 13-13,6	7,2 12,2	98,7% 100%
Pedreira [12]	2000	przezbrzuszna	Przekrój poprzeczny	11-11,6 12-12,6 13-13,6	? ? ?	77,4% 79,5% 90,3%
Pedreira [13]	2001	przezbrzuszna	Przekrój poprzeczny	11-11,6 12-12,6 13,13,6	1,5%	80% 97% 90,9%
Mazza [138]	2001	przezbrzuszna i przezpochwowa	Przekrój strzałkowy	11,2-11,6 12-12,4	9,4% 0%	75,9% 100%
Mazza [17]	2004	przezbrzuszna i przezpochwowa	Przekrój strzałkowy	11-11,6 12-12,6 13-14	26% 4,5% 2,5%	73,8% 91,3% 99,8%
Heyett [16]	2005	przezbrzuszna	Przekrój strzałkowy (1)	10,5-11,4 12-12,6 13,2	2% 1% 0%	100% 100% 100%
Chi [15]	2006	przezbrzuszna	Przekrój strzałkowy (1)	11-11,6 12-12,6 13-14	1% 1% 0%	100% 100% 100%
Efrat [1]	2006	przezbrzuszna	Przekrój strzałkowy (1)	12-12,3 12,4-12,6 13-13,6	15% 4% 2,7%	95,5% 99% 100%
Hsiao [5]	2008	przezbrzuszna	Strzałkowy i poprzeczny	11 12 13	40,6% 5,35% 2,27%	71,9% 92% 98,2%

Chelli [2]	2009	przezbrzuszna	Przekrój strzałkowy (1)	11-11,6 12-12,6 13-14,3	Męskie 10,8% Żeńskie 8,1%	68,4% 90,8% 83,9%
Lubsky [3]	2012	przezbrzuszna	Przekrój strzałkowy (1)	11,4-12 12-12,2 >12,2	36,5% 9,5% 2,6%	75% 96,6% 100%
Manzanares [4]	2016	przezbrzuszna	Przekrój strzałkowy (1)	11-13,6	9,5%	87,5
Arfi [6]	2016	przezbrzuszna	Przekrój strzałkowy (2)	<12 12-13 >13		66%M; 100%Ż 91% 100%M 64Ż
Boghers [18]	2018		3D kąt nachylenia guzka płciowego			<58%
Youssef [139]	2011		3D	11-13,6		100%

Objaśnienia: (1) Kąt > 30° płód męski, Kąt < 30° płód żeński; (2) odległość anogenitalna.

Badania te różnią się między sobą zastosowanymi metodami oceny płodu takimi jak oglądanie okolicy genitalnej płodu proponowane przez autorów najwcześniejszych opracowań, metoda Efrat i wsp. [1], metoda Arfi i wsp. [6], czy wykorzystanie dodatkowo przekrojów poprzecznych w modyfikacji Hsiao i wsp. [5]. Jednocześnie w miarę rozwoju i doskonalenia techniki ultrasonograficznej w badaniach wykorzystywane były przetworniki wysokiej częstotliwości, głowice przezpochwowe, a także wirtualna rzeczywistość i aparatura 3D Bogers i wsp. [18].

1.2. Diagnostyka molekularna DNA

Identyfikacja w 1997 roku przez Lo i wsp. [19] bezkomórkowego DNA płodowego (cffDNA) w osoczu i surowicy ciężarnych kobiet, jako źródła materiału genetycznego płodu, umożliwia identyfikację sekwencji chromosomu Y, a tym samym wczesne, wiarygodne i małoinwazyjne określenie płci płodu pozwalające na uniknięcie konwencjonalnych, inwazyjnych metod diagnostyki prenatalnej. Najpopularniejszą techniką stosowaną obecnie do wykrywania i identyfikacji sekwencji cffDNA jest reakcja łańcuchowa polimerazy (polymerase chain reaction – PCR). Wśród wielu znanych rodzajów PCR najpopularniejszy jest ilościowy PCR w czasie rzeczywistym [20], ponieważ łączy wysoką czułość z zamkniętym systemem detekcji, minimalizując w ten sposób ryzyko zanieczyszczenia próbki. Istnieje szereg zastosowań klinicznych analizy cffDNA w diagnostyce prenatalnej takich jak oznaczenie płci

płodu, rodzinne występowanie schorzeń związanych z niejednoznacznym rozwojem zewnętrznych narządów płciowych oznaczanie czynnika Rh D płodu, wykrywanie zaburzenia pojedynczego genu, aneuploidii oraz niektóre wyniki badań ultrasonograficznych płodu (21).

Większość badań, w których oceniano płeć płodu na podstawie cffDNA we krwi matki opierała się na wykryciu, pierwszego stosowanego do określenia płci płodu, genu SRY [22] lub markera DYS14 zlokalizowanego na genie TSPY. Chociaż w materiał genetycznym istnieje tylko pojedyncza kopia genu SRY, jednak Lo i wsp. w 1998 r. wykazali jej przydatność w potwierdzaniu obecności cffDNA we krwi matki [23]. Natomiast sekwencja markera DYS14 występuje w kilku kopiach i jest łatwiejsza do wykrycia w osoczu, w stężeniu nawet 10 razy niższym niż SRY, w przypadku płodu męskiego [24]. W procedurze wykrywania płodowego DNA Zhong i wsp., stwierdzili większą wrażliwość PCR wzmacniającego sekwencję DYS14 niż PCR wzmacniającego sekwencję SRY [25]. Ponieważ gen amelogeniny sprzężony z chromosomem X (AMELX) różni się o 6 par zasad w intronie 3 od genu połączonego z chromosomem Y (AMELY), diagnostyka PCR tych genów może również, z trafnością bliską 100% służyć do determinacji płci płodu [26]. Ocenia się, że płód jest płci żeńskiej, jeśli nie wykryto DNA chromosomu Y.

Najmniejszą czułość, w wykrywaniu genu SRY między 11 a 12 tygodni ciąży, wynoszącą 65,9 % z opisali Picchiassi i wsp. [27]. Autorzy przypisali niski wskaźnik wykrywalności faktowi, że gen SRY ma tylko jedną kopię, a cffDNA jest niski w pierwszym trymestrze ciąży. Jednak podobnie badanie, obejmujące okres 5 do 9 tygodnia ciąży, przedstawione przez Ren i wsp. w 2007 r. miało czułość 85,4% [28]. Ostatecznie argumenty przedstawione przez Picchiassi i wsp. zostały obalone przez badania Costa i wsp. [29,30], oraz Kiolialexi i wsp. [31] z 2012 r., które stwierdzają czułość 100% między odpowiednio 8 i 13 oraz 6 i 11 tygodniem ciąży. Podobnie wyniki licznych badań opublikowanych w piśmiennictwie światowym wykazały czułość bliską 100% od 8 tygodnia ciąży [14,29,30,32–42,43]. Przeglądy systematyczne i metaanalizy przedstawione przez Devaney i wsp. [44] oraz Wright i wsp. [45] wskazują na czułość metody wynoszącą 95,4% i 96,6% i specyficzność odpowiednio 98,6% i 98,9%.

Istotne znaczenie wieku ciąży dla wiarygodności determinacji płci poprzez identyfikację bezkomórkowego DNA płodowego sprawia, że niezbędna jest możliwie precyzyjna data poczęcia. Ponieważ data ostatniej miesiączki może być niewystarczająco precyzyjna dla ustalenia wieku ciąży [46], u pacjentek z grupy ryzyka należy wykonać jak najwcześniej po zajściu w ciążę badanie USG, celem zaplanowania optymalnego terminu badania cffDNA.

W poszukiwaniu optymalnego wieku ciążowego dla wykonanie testu Rijnders i wsp. [47] porównali czułość wykrywania SRY w 5, 7 i 9 tygodniu ciąży. Najwcześniej wykrycie SRY nastąpiło w 5,2 tygodniu ciąży. Wykrywalność SRY w 5 tygodniowych ciążach z płodami męskimi wynosiła 50% w wieku 7 tygodni 80% i 100% po 9 tygodniu. Używając multipleksowego PCR w czasie rzeczywistym, Liu i i wsp. stwierdzili 100% czułość metody od 8 tygodnia ciąży [19].

Martinhago i wsp. przestudiowali możliwość określenia płci płodu przed 7 tygodniem ciąży. W 5 tygodniu ciąży stężenie cffDNA we krwi matki stanowiło 1% całkowitego DNA, czułość detekcji DYS14 wynosiła 87% i swoistość 100%. W 6 tygodniu ciąży stężenie cffDNA wynosiło 6,8% całkowitego DNA, czułość detekcji 92% i swoistość 100% [20].

Stanghellini i wsp. wykazują, że cffDNA można było zidentyfikować już po 5 tygodniach ciąży, ale czułość 100% jest osiągalna dopiero po 8 tygodniach. W związku z tym istnieje ryzyko wyników fałszywie ujemnych gdy test jest wykonywany przed 8 tygodniem ciąży [22]. Podobnie Davenay i wsp. [24] sugerują w swojej metaanalizie, że testy przeprowadzone przed 7 tygodniem ciąży są niewiarygodne. Inną, rzadziej stosowaną, metodą identyfikacji płci płodu jest wykrywanie komórek płodowych we krwi matki i analiza zawartego w nich DNA (29,48,49). Jednak metoda ta znajduje ograniczenie wynikające z długotrwałej obecności komórek płodowych krążących we krwi matki jeszcze długo po porodzie, a nawet po poronieniu zwłaszcza gdy lekarz nie został poinformowany o poprzednich ciążach (50,51).

1.3. Biopsja kosmków trofoblastu (CVS)

Biopsja kosmków trofoblastu (CVS) wykonywana jest ze wskazań lekarskich i na prośbę ciężarnej, aby poznać możliwie najwcześniej karyotyp i płeć płodu. Tkanki płodowe do diagnozy płci płodu lub diagnozy choroby genetycznej mogą być pozyskane w badaniach inwazyjnych, takich jak amniopunkcja lub biopsja kosmówki (chorionic villus sampling - CVS). Pobieranie kosmówki pod kontrolą USG było pierwszą zatwierdzoną techniką diagnostyki genetycznej płodu. Ciężarna może zdecydować się na te badania z wielu powodów, takich jak określenia płci płodu w dziedzicznych chorobach związanych z chromosomem X lub we wrodzonym przeroście nadnerczy.

CVS dostarcza wiarygodne wyniki karyotypu płodu już od siódmego tygodnia ciąży, umożliwiając w ten sposób wczesne zakończenie ciąży gdy jest to konieczne z powodów

medycznych. Główną przyczyną, rzadko spotykanych w tej metodzie, fałszywych wyników jest skażenie badanego materiału tkanek trofoblast komórkami maczynymi podczas pobierania kosmówki [52]. Stąd ultrasonograficzna determinacja płci płodu może być cennym uzupełnieniem procedury CVS pozwalającym na znaczną redukcję ryzyka błędnego wyniku. Poradnictwo prenatalne musi uwzględniać zagrożenia związane z inwazyjnymi zabiegami. CVS może być trudna do wykonania. Co więcej badania tego nie należy wykonywać przed 11 tygodniem ciąży ze względu na ryzyko utraty ciąży i zagrożenie redukcją kończyn [53, 54]. Z tego powodu większość kobiet ma obawy i nie chce się poddać procedurze pobieraniu próbek kosmków.

W 2007 roku Mujezinovic i wsp. przeprowadzili systematyczny przegląd wszystkich publikacji dotyczących powikłań po przezbrzusznym CVS wykonanych między 10 a 14 tygodniem ciąży [55]. Wskaźnik utraty płodu w czasie 14 dni po zabiegu wyniósł 0,7% i osiągnął dodatkowe 1,3% do 24 tygodnia ciąży. Całkowity odsetek utraty płodu wyniósł zatem 2%.

W 2010 roku Tabor i wsp. stwierdzili w przeglądzie piśmiennictwa, że wskaźnik poronień związanych z procedurą CVS wynosi 0,5-1% [56]. W krajach rozwijających się i o niskim poziomie opieki medycznej wskaźnik ten może sięgać nawet 5% [57]. Ze względu na prezentowane powikłania inwazyjne badania z wykorzystaniem biopsji powinno być stosowane tylko celem uzyskania ostatecznej diagnozy prenatalnej.

2. Cel pracy

Cel główny:

Określenie możliwości oznaczania płci płodu w oparciu o badanie wymiaru CRL w badaniu USG.

Cele szczegółowe:

1. Rola czynności serca płodu (FHR) jako determinanta płci płodu.
2. Ocena korelacji objętości pęcherzyka ciążowego (GS) z płcią płodu.
3. Ocena korelacji objętości płodu z płcią.
4. Ocena wagi urodzeniowej według płci.

Hipoteza główna:

Występuje istotny statystycznie związek pomiędzy długością ciemieniowo-siedzeniową płodu (CRL) w pierwszym trymestrze ciąży a płcią płodu.

Hipoteza ta wynika z obserwowanego od 7 tygodnia ciąży u płodów męskich wzrostu poziomu testosteronu wydzielanego przez wykształcone w jądrze komórki Leydiga. Anaboliczne działanie testosteronu powinno skutkować zauważalnie szybszym, w porównaniu z żeńskimi, wzrostem płodów męskich.

3. Materiał i metodyka

Celem badań własnych była próba znalezienia metody diagnostycznej pozwalającej na nieinwazyjną determinację płci płodu w pierwszych tygodniach ciąży. Dotychczasowe wyniki licznych badań opublikowanych w latach 1998 do 2018 dotyczących sonograficznego oznaczania płci płodu w pierwszym trymestrze ciąży niezmiennie wskazują na 11 tydzień ciąży jako dolną granicę wykonalności. Jednak oznaczenia te obarczone są stosunkowo wysokim marginesem błędu. Natomiast oznaczenia z wiarygodnością wynoszącą 100% lub zbliżoną mają miejsce dopiero przy długości ciemieniowo-siedzeniowej 55-60 mm i w wieku ciąży powyżej 12 tygodni [1, 3, 4]. Autorzy kolejnych publikacji ostrzegają przed definiowaniem płci płodu przed 11, a nawet przed 12 tygodniem ciąży. Z drugiej strony klinicyści oczekują na nieinwazyjną, wiarygodną i niskokosztową metodę diagnostyczną, która pozwoli na określenie płci płodu już w bardzo wczesnej ciąży.

3.1. Metoda badania

Badania USG były wykonywane przy użyciu aparatu GE Voluson 730 ProV (GE Healthcare Ultrasound). Sonografie płodu zostały przeprowadzone przez jednego operatora posiadającego certyfikat Fetal Medicine Foundation. Operatorem był autor prezentowanej dysertacji. Badanie przeprowadzono w 240 ciążach jedнопłodowych w wieku 5,3-13,4 tygodni i CRL 0,29-7,38 mm. Do skanowania przezpochwowego, wykonywanego przed upływem 11 tyg. ciąży, zastosowano głowicę 4-9 MHz, natomiast do skanowania przezbrzusznego wykonywanego po 11 tygodniu ciąży stosowano głowicę convex 5,0 MHz. Całkowity czas skanowania nie przekraczał 10 min. Wszystkie pacjentki wyraziły świadomą ustną zgodę na udział w badaniu. Protokół badania został zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną przy Okręgowej Izbie Lekarskiej w Koszalinie (KB 1/10/2021 z dnia 27.10.2021).

Wiek ciąży (GA) ustalano na podstawie ostatniej miesiączki lub daty zastosowania techniki wspomaganego rozrodu i korygowano poprzez ocenę CRL płodu, jeśli różnica była większa niż 7 dni, występowały nieregularne miesiączki, krótki czas od ostatniej ciąży, ciążarna karmiła nadal piersią lub przyjmowała doustne środki antykoncepcyjne przez okres krótszy niż 3 miesiące. We wszystkich badanych ciążach zostały zmierzone: długość ciemieniowo-siedzeniowa płodu (CRL), wielkość pęcherzyka ciążowego (GSD), objętość pęcherzyka ciążowego (GSV), objętość płodu (FV) i częstość skurczów serca płodu (FHR). Wszystkie

pomiary były wykonane trzykrotnie, a w analizie wykorzystano średnie wartości z tych pomiarów. Ponieważ w ciążach poniżej 7 tygodnia ciąży nie można rozróżnić części głowowej i ogonowej zarodka, w miejsce CRL mierzono największą długość zarodka. Począwszy od 7 tygodnia, CRL mierzono w przekroju strzałkowym zarodka, uważając, aby nie włączyć do pomiaru pęcherzyka żółtkowego [58]. GSD obliczano jako średnią z 3 prostopadłych średnic, przy czym znaczniki umieszczano na wewnętrznych krawędziach trofoblastu [59]. GSV obliczono za pomocą formuły elipsoidalnej:

$$\text{Objętość } (V) = 1/6 \pi \times \text{długość} \times \text{szerokość} \times \text{wysokość pęcherzyka ciążowego}.$$

Częstość skurczów serca płodu (FHR) była obliczana przez oprogramowanie aparatu ultrasonograficznego jako ilość skurczów serca na minutę, po oznaczeniu za pomocą elektronicznych znaczników odległości między dwoma skurczami serca, na zamrożonym obrazie w trybie B-mode [60]. Kryteriami wykluczającymi płód z oceny FHR były: bradykardia lub tachykardia, zaburzenia rytmu serca, oraz choroba tarczycy, zaburzenia rytmu serca i stosowanie leków beta-adrenolitycznych u ciężarnej.

Dla każdej badanej pacjentki zapisano w bazie danych wiek, masę ciała, wzrost, BMI, wywiad położniczy, dane demograficzne, regularność i obfitość miesiączek, doświadczenia rodzicielskie związane z przebytymi ciążami, datę pierwszego dnia ostatniego krwawienia miesięcznego, charakterystykę cyklu miesięcznego. Miesiączkę klasyfikowane jako regularną przy cyklu 26-30 dni, z pewną datą ostatniego krwawienia. Dane na temat przebiegu ciąży i płci noworodka były zbierane w dokumentacji medycznej poradni i szpitala. Kryteriami włączenia ciężarnej do badania były: ciąża pojedyncza z żywym zarodkiem bez zauważalnych istotnych nieprawidłowości, w wieku ciążowym (GA) 5,0 do 13,6 tygodnia. We wszystkich ciążach spełniających kryteria włączenia do badania, GA obliczono na podstawie wzoru Robinsona i Fleminga z wykorzystaniem CRL [61].

3.2. Zastosowane metody statystyczne

Badaniami objęto 240 kobiet, wśród których 134 urodziły chłopców, a 106 dziewczynki. Analizowano retrospektywnie historię chorób z lat 2008-2014. Kompletne dane dotyczą tygodnia ciąży (GA) oraz długości płodu (CRL). Badania dotyczą kobiet od 5 do 13 tygodnia ciąży. Pozostałe dane (poza CRL i GA) dostępne są dla różnej ilości kobiet, w zależności od tego jakich udzieliły informacji. Pozyskiwano różnego rodzaju dodatkowe informacje dotyczące cech fizycznych, regularności miesiączkowania, doświadczeń

rodzicielskich, stanu zdrowia matki, statystyk urodzeniowych dzieci oraz najważniejsze z punktu widzenia celów pracy dotyczące związku pomiędzy długością płodu a tygodniem ciąży.

W ocenie statystycznej wykorzystano szereg metod i narzędzi. Do zastosowanych miar opisu statystycznego zaliczyć można takie miary jak:

- Średnia – miara przeciętnego poziomu ocenianego zjawiska. Uzupełnieniem średniej jest przedział ufności oznaczony w tabelach jako (Ufność 95% (d); Ufność 95% (g)), przedział ten z 95%-owym prawdopodobieństwem obejmuje wartość średnią ocenianej zmiennej w populacji, z której pochodzi analizowana próba.
- Odchylenie standardowe – miara przeciętnego zróżnicowania, informuje o ile średnio różnią wartości obserwowanej zmiennej od poziomu przeciętnego.
- Skośność – miara asymetrii, pozwalająca na określenie siły skupienia wartości obserwacji względem punktu symetrii zakresu danych. Wartości ujemne wskazują na asymetrię lewostronną, co oznacza dominantę na wyższych wartościach, wartości dodatnie wskazują na asymetrię prawostronną, co oznacza dominantę na niższych wartościach.
- Kurtoza – miara koncentracji wartości ocenianego zjawiska wokół poziomu przeciętnego. Wartość 0 oznacza koncentrację normlaną, im wyższa wartość tym wyższa koncentracja, im niższa wartość tym koncentracja niższa.
- Miary pozycyjne – min i max, czyli wartości skrajne, mediana dzieląca liczbę danych w proporcji 50%:50%, kwartył dolny dzielący liczbę danych w proporcji 25%:75% oraz kwartył górny dzielący liczbę danych w proporcji 75%:25%.

Uzupełnieniem miar opisowych są wykresy rozkładu liczebności z naniesionym rozkładem normalnym oraz wykresy typu ramka-wąsy uzyskanych miar opisowych.

Istotność różnicy w poziomach zmiennych ilościowych typu częstość serca płodu (FHR), wiek, waga, wzrost, waga dziecka urodzonego, punkty Apgar pomiędzy rodzającymi chłopców i dziewczynki oceniano testem średnich, testem wariancji oraz testem rozkładu U. Test średnich pozwalał na wnioskowanie o istotności różnicy w poziomach przeciętnych pomiędzy rodzającymi chłopców i dziewczynki, test wariancji na ocenę istotności różnicy w rozproszeniu wartości obserwowanych zmiennych w grupie rodzących chłopców oraz w grupie rodzących dziewczynki. Test nieparametryczny U pozwalał na ocenę różnicy w rozkładach zmiennej pomiędzy grupami rodzących chłopców i dziewczynki. Ponadto sam rozkład zmiennej oceniano testami normalności Kołmogorowa-Smirnowa oraz Lillieforsa. Dla wszystkich tych testów podawano poziom istotności p , który oznacza prawdopodobieństwo

popelnienia błędu polegającego na odrzuceniu prawdziwej hipotezy o braku różnicy w średnich, zróżnicowaniu, rozkładach, albo normalności (w zależności od testu) na rzecz hipotezy o istotnej różnicy. W praktycznych zastosowaniach wartości $p \leq 0,05$ traktuje się jako świadczące o występowaniu istotnej różnicy, a wartości $p > 0,05$ jako nie pozwalające na odrzucenie hipotezy o braku istotnej różnicy.

Związek pomiędzy cechami jakościowymi oceniano testem chi-kwadrat niezależności, a dane zamieszczono w tabelach kontyngencji, w ten sposób, że zmienna we wierszach pełniła rolę zmiennej niezależnej, a zmienna w kolumnach rolę zmiennej zależnej. Tutaj także podawano poziom istotności p testu. Wartości $p \leq 0,05$ traktuje się jako świadczące o występowaniu istotnej różnicy w rozkładach cech jakościowych, a wartości $p > 0,05$ jako nie pozwalające na odrzucenie hipotezy o braku istotnej różnicy w rozkładach cech jakościowych.

Wpływ tygodnia ciąży na długość płodu opisano równaniem linowym regresji:

$$CRL = a + bGA,$$

gdzie ocenie podlegał tzw. współczynnik regresji b . Informuje on o ile średnio zwiększa się wartość zmiennej zależnej (tutaj CRL) przy wzroście zmiennej niezależnej o 1 (tutaj o 1 tydzień GA). Oprócz samej wartości współczynnika b podawano także jego poziom istotności p . Wartości $p \leq 0,05$ traktuje się jako świadczące o występowaniu istotnego przyrostu zmiennej zależnej, a wartości $p > 0,05$ jako nie pozwalające na odrzucenie hipotezy o braku istotnego przyrostu zmiennej zależnej.

Takie modele wykonano w kilku kombinacjach: dla całego zakresu GA, dla GA do 7 tygodnia oraz dla GA od 7 tygodnia.

Porównując modele dla chłopców i dziewczynek badano dodatkowo istotność różnicy w przyrostach b . Wartości $p \leq 0,05$ traktuje się jako świadczące o występowaniu istotnych różnic w przyrostach CRL, a wartości $p > 0,05$ jako nie pozwalające na odrzucenie hipotezy o braku istotnej różnicy w przyrostach CRL pomiędzy chłopcami a dziewczynkami.

Podobnie rozważano modele w postaci wykładniczej:

$$CRL = ab^{GA}$$

co w postaci linowej można zapisać jako:

$$\ln CRL = \ln a + \ln b GA$$

Różnica pomiędzy modelem linowym i wykładniczym dotyczy przede wszystkim interpretacji parametru b . Gdyż w modelu liniowym określa on przyrost bezwzględny zmiennej zależnej (CRL) w reakcji na wzrost wartości zmiennej niezależnej (GA) o 1, a w modelu wykładniczym określa on tempo przyrostu zmiennej zależnej (CRL), w uproszczeniu można

powiedzieć, iż określa ona zmianę procentową zmiennej zależnej w reakcji na wzrost zmiennej niezależnej (GA) o 1.

Szacowanie prawdopodobieństwa płci dziecka oparto na modelu logistycznym [63]. Prawdopodobieństwo jest wynikiem urodzenia dziecka określonej płci jest kombinacją długości płodu oraz tygodnia ciąży. W celu łatwiejszej interpretacji uzyskanego modelu skonstruowano tabelę prawdopodobieństwa. Skuteczność modelu przetestowano tzw. ilorazem szans.

4. Charakterystyka badanej populacji próbnej

W rozdziale zaprezentowano podstawowe charakterystyki opisowe związane z przebiegiem ciąży, porodem, stanem zdrowia matki, itp. Celem tego opisu jest przedstawienie populacji, dla której wykonano badanie właściwe, które zamieszczono w rozdziale kolejnym.

4.1. Cechy fizyczne badanych

Rozkłady cech fizycznych badanych pacjentek (wiek, wagę, wzrost) opisano za pomocą wybranych statystyk opisowych klasycznych oraz pozycyjnych. Osobno opisano grupę pacjentek, które urodziły syna i które urodziły córkę. Testowano istotność różnicy w rozkładach cech fizycznych pacjentek z uwagi na płeć poczętego dziecka.

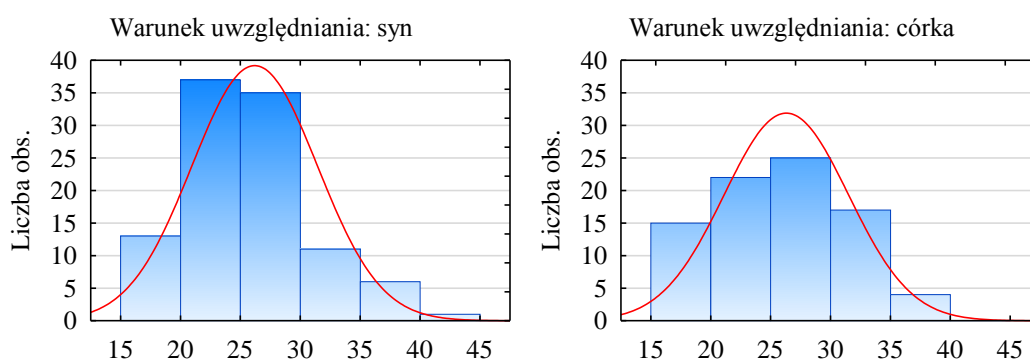
Tabela 4.1.1. Statystyki opisowe wieku matki

Statystyka	Wiek matki	
	syn	córka
N	103	83
Średnia	26,19	26,31
Odch.std	5,24	5,19
Skośność	0,70	0,06
Kurtoza	0,27	-0,69
Ufność 95% (d)	25,17	25,18
Ufność 95% (g)	27,22	27,45
Minimum	18,0	16,0
Kwartyl dolny	22,0	22,0
Mediana	26,0	26,0
Kwartyl górny	29,0	31,0
Maksimum	41,0	37,0

Średni wiek kobiet, czy to rodzących syna czy córkę, wyniósł nieco ponad 26 lat (odpowiednio 26,19 i 26,31 lat). Biorąc pod uwagę zróżnicowanie wieku kobiet ze względu na płeć dziecka okazuje się, że bez względu na płeć dziecka jest ono zbliżone. Dla rodzących syna zakres wieku wyniósł od 18 do 41 lat, a odchylenie standardowe 5,24 lat, z kolei dla rodzących córkę zakres wieku wyniósł od 16 do 37 lat, a odchylenie standardowe 5,19 lat. Zbliżone pomiędzy grupami są także wartości pozostałych statystyk pozycyjnych kwartyli i mediany.

Pewne różnice w rozkładach liczebności pacjentek z uwagi na wiek względem płci dziecka uwidaczniają się w skośności oraz kurtozie. Graficznie przedstawiono to na rysunku 4.1.1. Dla rodzących synów zauważyć można silniejszą prawostronną skośność niż dla rodzących córki (odpowiednio 0,70 i 0,06). Oznacza to silniejsze skupienie wokół dolnych wartości wieku dla rodzących synów. Także kurtoza dla rodzących synów jest większa, co oznacza silniejsze skupienie wieku rodzących synów wokół poziomu średniego, a bardziej równomierny rozkład wieku dla rodzących córki.

Rysunek 4.1.1. Rozkład wieku matki



Mimo pewnych różnic w kształtach rozkładu wieku, podstawowe charakterystyki pomiędzy grupami rodzących synów i córki są zbliżone. Jest to widoczne na wykresach typu ramka-wąsy kwartyki oraz 95%-owego przedziału ufności dla średniego wieku.

Rysunek 4.1.2. Charakterystyki opisowe wieku matki ujęte w schemat typu ramka-wąsy

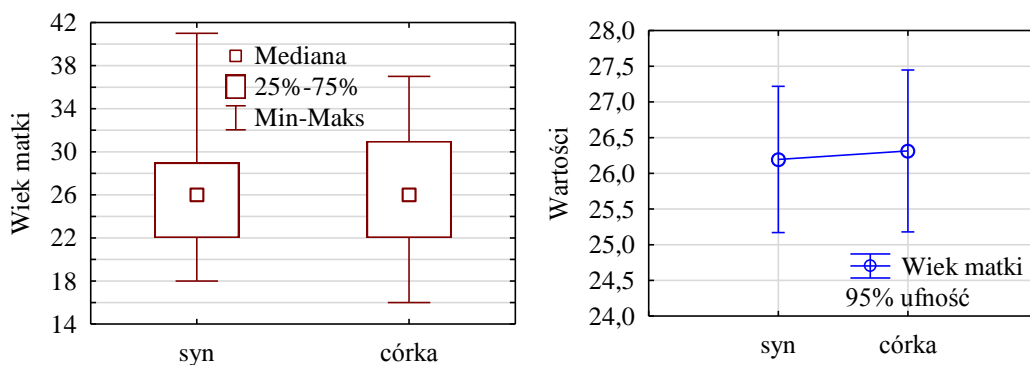


Tabela 4.1.2. Testy statystyczne rozkładów wieku kobiet

Rodzaj testu	Poziom istotności	
	syn	córka
Test średnich	0,8773	
Test wariancji	0,7581	
Test U	0,6232	
Test K-S	p > ,20	p > ,20
Test Lillieforsa	p < ,05	p < ,15

Zgodnie z wynikami testów średnich i wariancji oraz testu nieparametrycznego U nie można odrzucić hipotezy o braku istotnej różnicy w rozkładach wieku kobiet ze względu na urodzenie syna bądź córki. Normalność rozkładu pozostaje pod znakiem zapytania, gdyż zgodnie z wynikami testu K-S nie można tej hipotezy odrzucić, ale testy Lillieforsa dają pewne podstawy do odrzucenia hipotezy o normalności rozkładu, szczególnie dla rodzących chłopców, co jest spowodowane przede wszystkim asymetrią.

Kolejną analizowaną zmienną charakteryzującą cechy fizyczne kobiet jest ich waga.

Tabela 4.1.3. Statystyki opisowe wagi matki

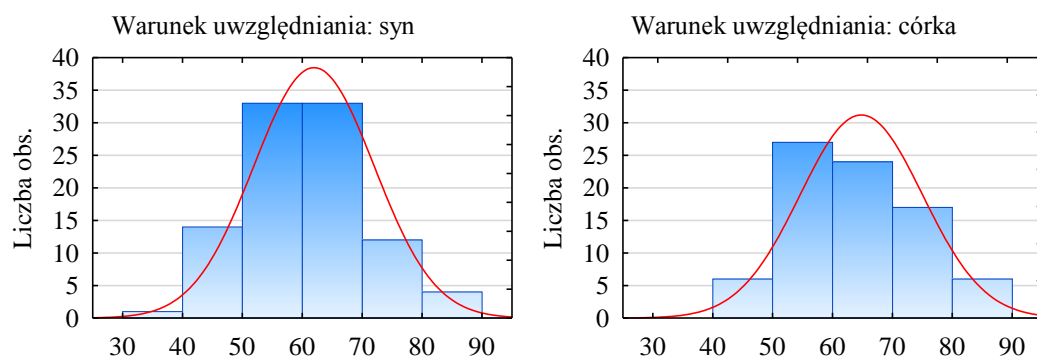
Statystyka	Waga matki	
	syn	córka
N	97	80
Średnia	61,95	64,81
Odch.std	10,06	10,23
Skośność	0,38	0,46
Kurtoza	-0,14	-0,21
Ufność 95% (d)	59,93	62,54
Ufność 95% (g)	63,98	67,09
Minimum	40,0	42,0
Kwartył dolny	55,0	58,0
Mediana	61,0	63,0
Kwartył górny	68,0	72,0
Maksimum	87,0	90,0

Nieco większą średnią wagą charakteryzowały się kobiety rodzące córki – średni 64,81 kg w porównaniu do 61,95 kg dla rodzących synów. Także we wszystkich miarach pozycyjnych

utrzymywała się nieco większa wartość wagi dla rodzących córki niż synów. Różnica wyniosła od 2 do 4 kg, np. dla mediany było to 2 kg. Mediana wagi kobiet rodzących synów wyniosła 61,0 kg, a córki 63,0 kg. Bardzo duży jest w jednym i drugim przypadku rozrzut wagi, dla rodzących synów jest to od 40 do 87 kg, a dla rodzących córki od 42 kg do 90 kg, stosunkowo wysokie są także wartości odchyłeń standardowych, odpowiednio 10,06 i 10,23 kg. Zatem średnie odchylenie wagi od poziomu przeciętnego to ponad 10 kg.

Rozkłady wagi pokazane na rysunku 4.1.3 charakteryzuje skośność prawostronna (odpowiednio 0,38 i 0,46), co oznacza, że waga rodzących silniej skupia się w dolnych wartościach niż górnych. Kurtoza ujemna (odpowiednio -0,14 i -0,21) oznacza koncentrację słabszą niż normalna.

Rysunek 4.1.3. Rozkład wagi matki



Nieco większa waga rodzących córki niż synów widoczna jest na wykresach typu ramka-wąsy (rysunek 4.1.4) jako wyżej położone zakresy.

Rysunek 4.1.4. Charakterystyki opisowe wagi matki ujęte w schemat typu ramka-wąsy

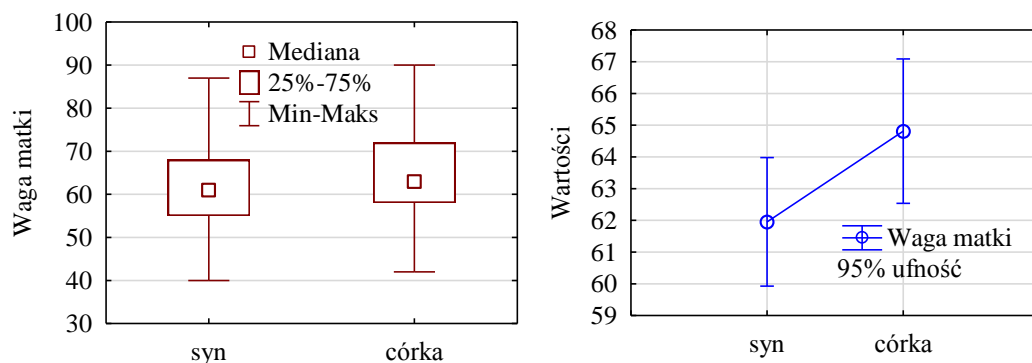


Tabela 4.1.4. Testy statystyczne rozkładów wagi kobiet

Rodzaj testu	Poziom istotności	
	syn	córka
Test średnich	0,0635	
Test wariancji	0,7428	
Test U	0,0999	
Test K-S	p > ,20	p < ,15
Test Lillieforsa	p > ,20	p < ,01

Na podstawie przeprowadzonych testów nie można odrzucić hipotezy o braku istotnej różnicy pomiędzy rozkładami wagi kobiet rodzących synów i córki. Wprawdzie poziom istotności testu średnich i testu nieparametrycznego U jest bliski granicy krytycznej 0,05, ale jednak ją przekracza (odpowiednio $p=0,0635$ i $p=0,0999$). Takie wyniki na granicy istotności oznaczają, że mogą istnieć pewne różnice w badanych podpopulacjach. Natomiast test wariancji zdecydowanie nie pozwala na odrzucenie hipotezy o istotnej różnicy w zróżnicowaniu badanych podpopulacji. Rozkład wagi dla rodzących synów można uznać za normalny, a dla rodzących córki jest na granicy istotności.

Podobne właściwości do rozkładów wagi wykazują rozkłady wzrostu. Ogólny obraz jest taki, że rodzące córki okazują się wyższe od rodzących synów.

Tabela 4.1.5. Statystyki opisowe wzrostu matki

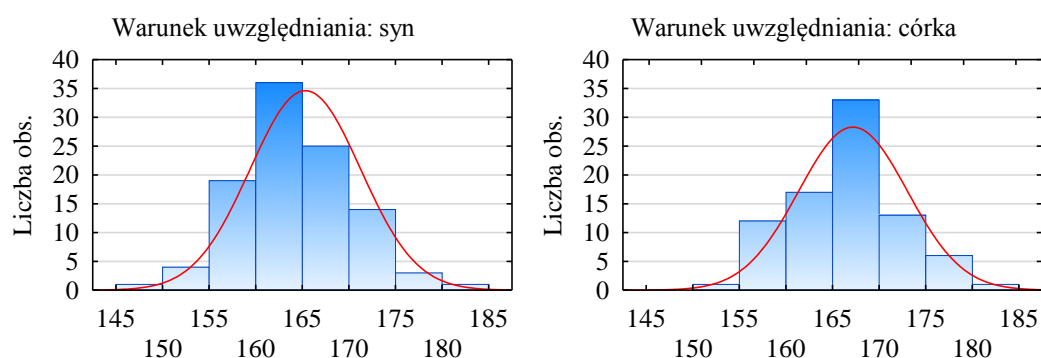
Statystyka	Wzrost matki	
	syn	córka
N	103	83
Średnia	165,33	167,20
Odch.std	5,93	5,85
Skośność	0,15	-0,08
Kurtoza	0,10	0,06
Ufność 95% (d)	164,17	165,93
Ufność 95% (g)	166,49	168,48
Minimum	150,0	152,0
Kwartyl dolny	161,0	164,0
Mediana	165,0	168,0
Kwartyl górny	170,0	170,0
Maksimum	181,0	182,0

Średni wzrost rodzących synów wyniósł 165,33 cm, a rodzących córki – 167,20 cm. Zatem otrzymano tutaj różnicę niecałych 2 cm. Różnica ta widoczna jest także w statystykach

pozycyjnych. Okazuje się chociażby, że mediana wzrostu dla rodzących synów wyniosła 165 cm, a dla rodzących córki – 168 cm. Nie ma z kolei zbyt dużej różnicy w zróżnicowaniu wzrostu, gdyż zakres zmienności dla rodzących synów wyniósł od 150 do 181 cm, a odchylenie standardowe 5,93 cm, tymczasem dla rodzących córki zakres zmienności wyniósł od 152 do 182 cm, a odchylenie standardowe 5,85 cm.

Dość wyraźna jest różnica w skośności rozkładu (rysunek 4.1.5), gdyż dla rozkładu wzrostu kobiet rodzących synów otrzymano skośność prawostronną (0,15), a dla wzrostu kobiet rodzących córki skośność lewostronną (-0,08). Oznacza to, że wzrost kobiet rodzących synów silniej skupia się wokół dolnych wartości niż górnych, a dla rodzących córki odwrotnie, tj. silniej skupia się wokół górnych wartości niż wokół dolnych.

Rysunek 4.1.5. Rozkład wzrostu matki



Podobnie jak było to w przypadku wagi, także w przypadku wzrostu, nieco większy wzrost rodzących córki niż synów widoczny jest na wykresach typu ramka-wąsy (rysunek 4.1.6) jako wyżej położone zakresy.

Rysunek 4.1.6. Charakterystyki opisowe wzrostu matki ujęte w schemat typu ramka-wąsy

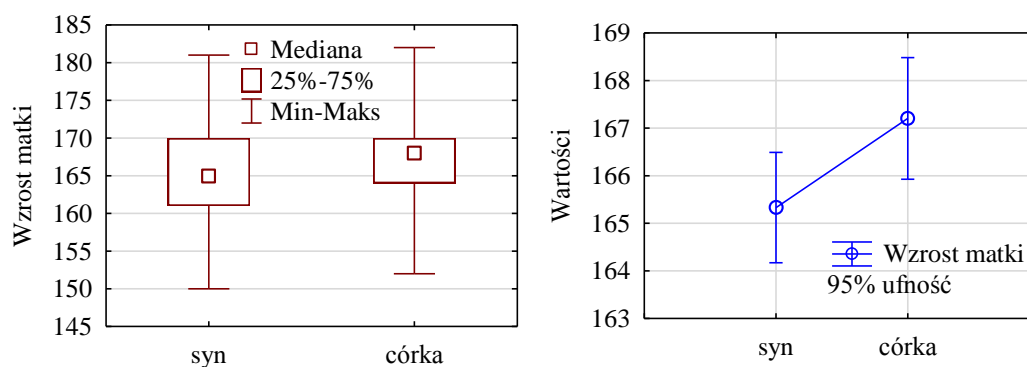


Tabela 4.1.6. Testy statystyczne rozkładów wzrostu kobiet

Rodzaj testu	Poziom istotności	
	syn	córka
Test średnich	0,0325	
Test wariancji	0,6700	
Test U	0,0184	
Test K-S	p > ,20	p > ,20
Test Lillieforsa	p < ,01	p < ,10

Tym razem różnica we wzroście jest na tyle duża i wyniki na tyle mało zróżnicowane, że zgodnie z wynikami testów średnich oraz testu nieparametrycznego U hipotezę o braku istotnej różnicy pomiędzy rozkładami wzrostu kobiet rodzących synów i córki można odrzucić. Poziom istotności testu średnich i testu nieparametrycznego U jest poniżej granicy krytycznej 0,05. Oznacza to, że kobiety rodzące córki w badanej populacji okazują się istotnie statystycznie wyższe niż kobiety rodzące synów. Natomiast test wariancji zdecydowanie nie pozwala na odrzucenie hipotezy o istotnej różnicy w zróżnicowaniu wzrostu w badanych podpopulacjach. Rozkład wzrostu zarówno dla kobiet rodzących synów, jak i córki jest na granicy hipotezy normalności.

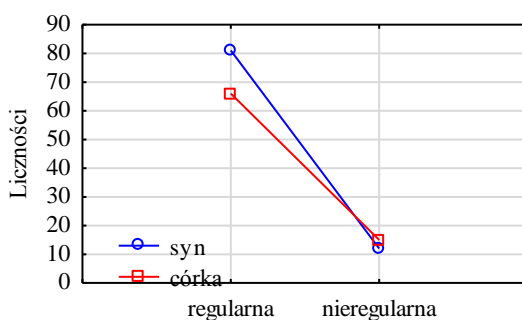
4.2. Regularność miesiączkowania

W ocenie miesiączkowania brano pod uwagę poza samą regularnością także obfitość krwawienia oraz częstotliwość występowania miesiączki.

Tabela 4.2.1. Regularność miesiączkowania

Płeć dziecka	Miesiączka p=0,3075		Razem
	regularna	nieregularna	
syn	81	12	93
	87,1%	12,9%	100%
córka	66	15	81
	81,5%	18,5%	100%
Ogół	147	27	174
	84,5%	15,5%	100%

Rysunek 4.2.1. Wykres interakcji: płeć dziecka x regularność miesiączkowania

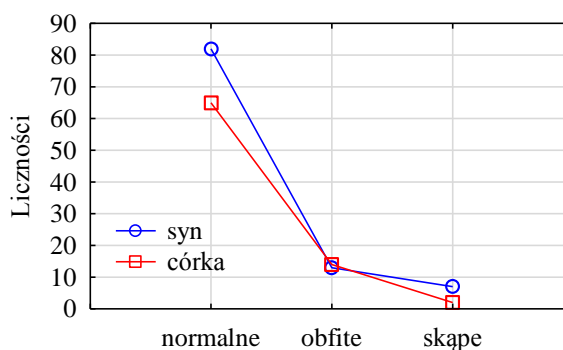


W przeważającej większości badane pacjentki charakteryzowały się regularnymi miesiączkami (84,5%). W pozostałej części (15,5% ogółu) częstotliwość występowania miesiączek była nieregularna. Nie ma znaczenia płeć dziecka ($p=0,3075$). Większa regularność dla rodzających synów (87,1%) nie różni się istotnie od wyniku dla rodzających córki (81,5%). Na wykresie interakcji widoczne jest to jako prawie równoległe linie interakcji dla rodzających synów i córki.

Tabela 4.2.2. Obfitość krwawienia

Płeć dziecka	Krwawienia $p=0,3008$			Razem
	normalne	obfite	skąpe	
syn	82 80,4%	13 12,7%	7 6,9%	102 100%
córka	65 80,2%	14 17,3%	2 2,5%	81 100%
Ogół	147 80,3%	27 14,8%	9 4,9%	183 100%

Rysunek 4.2.2. Wykres interakcji: płeć dziecka x obfitość krwawienia

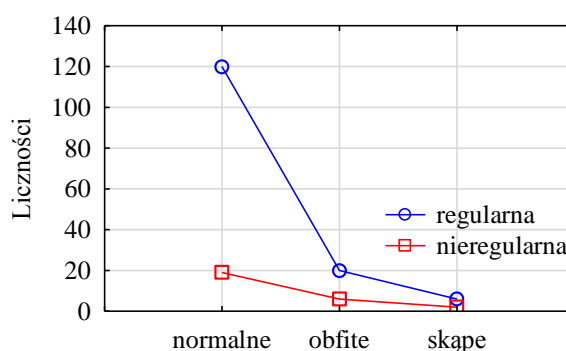


Badane pacjentki najczęściej oceniają obfitość krwawienia w czasie miesiączkowania jako normalną (80,3% ogółu). W grupie rodzących synów jest to 80,4%, a w grupie rodzących córki 80,2%. Rzadziej krwawienia oceniane są jako obfite, w całej badanej populacji dotyczy to 14,8% badanych, przy czym w grupie rodzących synów jest to 12,7%, a w grupie rodzących córki 17,3%. Najrzadziej występują krwawienia skąpe, które dotyczą 4,9% ogółu (6,9% w grupie rodzących synów i 2,5% w grupie rodzących córki). Wyniki pomiędzy grupami rodzących synów i rodzących córki nie są statystycznie istotne ($p=0,3008$). Na wykresie interakcji widoczne jest to jako zbliżony kształt linii interakcji.

Tabela 4.2.3. Obfitość krwawienia względem regularności miesiączkowania

Miesiączka	Krwawienia $p=0,3617$			Razem
	normalne	obfite	skąpe	
regularna	120 82,2%	20 13,7%	6 4,1%	146 100%
nieregularna	19 70,4%	6 22,2%	2 7,4%	27 100%
Ogół	139 80,3%	26 15,0%	8 4,6%	173 100%

Rysunek 4.2.3. Wykres interakcji: regularność miesiączkowania x obfitość krwawienia



Pacjentki, które regularnie miesiączkują, częściej niż pacjentki o nieregularnych miesiączkach charakteryzują się normalnymi krwawieniami, odpowiednio 82,2% i 70,4% każdej badanej grupy. Dla pacjentek z grupy nieregularnie miesiączkujących wyższe są odsetki krwawienia obfitego oraz skąpego w porównaniu do grupy miesiączkujących regularnie,

odpowiednio 22,2% i 7,4% w porównaniu do 13,7% i 4,1%. Mimo stwierdzonych różnic nie można ich uznać za statystycznie istotne ($p=0,3617$), przede wszystkim z uwagi na małą liczną grupę pacjentek miesiączkujących nieregularnie. Brak istotnej różnicy na wykresie interakcji widoczny jest jako podobny kształt linii interakcji.

Pacjentki miesiączkujące regularnie charakteryzowały się częstotliwością miesiączek od 21 do 32 dni, przy czym dominanta przypada na 28 dni. Miesiączki o częstotliwości 28 dni dotyczą 62,1% pacjentek z grupy miesiączkujących regularnie. Generalnie w przedziale od 26 do 30 dni mieści się ponad 90% pacjentek.

Tabela 4.2.4. Częstotliwość miesiączkowania

Miesiączki regularne			Miesiączki nieregularne		
Częstotliwość (dni)	Liczba	Procent	Częstotliwość (dni)	Liczba	Procent
21	3	2,1%	20	1	3,8%
25	2	1,4%	26	1	3,8%
26	7	5,0%	28	1	3,8%
27	6	4,3%	30	4	15,4%
28	87	62,1%	36	1	3,8%
29	10	7,1%	15-28	1	3,8%
30	19	13,6%	21-35	1	3,8%
31	2	1,4%	21-40	1	3,8%
32	4	2,9%	25-30	1	3,8%
Razem	140	100%	25-35	2	7,7%
			26-36	1	3,8%
			28-36	2	7,7%
			28-40	1	3,8%
			28-42	1	3,8%
			29-30	1	3,8%
			30-40	1	3,8%
			30-45	1	3,8%
			30-60	2	7,7%
			30-90	1	3,8%
			120-150	1	3,8%
			Razem	26	100%

W przypadku pacjentek miesiączkujących nieregularnie brak jest jakichkolwiek prawidłowości. Jak wynika z danych zamieszczonych w tabeli, są to pojedyncze przypadki

począwszy od bardzo krótkich okresów 20 dniowych do bardzo długich liczonych w miesiącach.

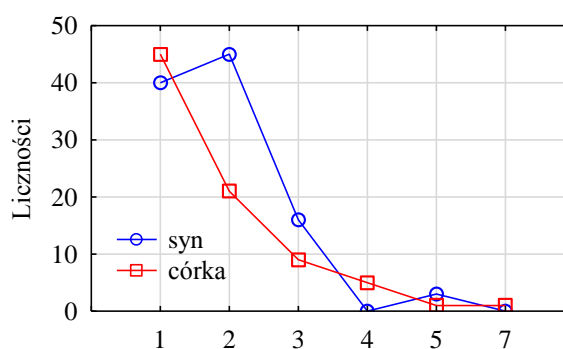
4.3. Doświadczenie rodzicielskie

Oceniając doświadczenie rodzicielskie brano pod uwagę liczbę dotychczasowych ciąż, liczbę porodów oraz liczbę i termin poronień.

Tabela 4.3.1. Liczba ciąż

Płeć dziecka	Liczba ciąż p=0,0081						Razem
	1	2	3	4	5	7	
syn	40 38,5%	45 43,3%	16 15,4%	0 0,0%	3 2,9%	0 0,0%	104 100%
córka	45 54,9%	21 25,6%	9 11,0%	5 6,1%	1 1,2%	1 1,2%	82 100%
Ogół	85 45,7%	66 35,5%	25 13,4%	5 2,7%	4 2,2%	1 0,5%	186 100%

Rysunek 4.3.1. Wykres interakcji: płeć dziecka x liczba ciąż



W badanej populacji kobiet najczęściej aktualna ciąża okazywała się pierwszą – 45,7% bądź drugą – 35,5%, rzadziej trzecią – 13,4%. Większa liczba ciąż dotyczyła tylko pojedynczych pacjentek. Odsetki liczby ciąż z uwagi na płeć dziecka w aktualnej ciąży różnią się statystycznie istotnie (p=0,0081). Okazuje się, że wśród kobiet, które urodziły syna odsetek pierwszych ciąż wyniósł 38,5%, tymczasem wśród kobiet, które urodziły córkę było to 54,9%. Automatycznie różnica dotyczy drugich ciąż, gdyż wśród rodzących syna odsetek drugich ciąż

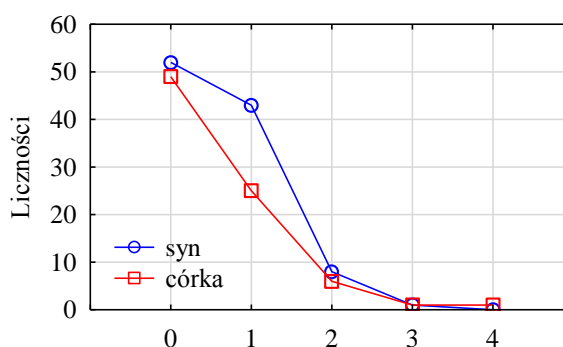
wyniósł 43,3%, a wśród rodzących córki 25,6%. Istotność różnicy w odsetkach liczby ciąży w zależności od płci dziecka na wykresie interakcji widoczny jest jako inny kształt linii, szczególnie w części liczba ciąży 1 i 2.

Dla 45,7% badanych pacjentek aktualna ciąża jest pierwszą, zatem dla 54,3% jest to co najmniej druga ciąża. Tymczasem 54,3% pacjentek dotychczas nie rodziło, a zatem 45,7% pacjentek urodziło do tej pory przynajmniej jedno dziecko. Odsetek rodzących jest mniejszy od odsetka pacjentek w co najmniej drugiej ciąży z uwagi na występowanie poronień.

Tabela 4.3.2. Liczba porodów

Płeć dziecka	Liczba porodów p=0,4647					Razem
	0	1	2	3	4	
syn	52	43	8	1	0	104
	50,0%	41,3%	7,7%	1,0%	0,0%	100%
córka	49	25	6	1	1	82
	59,8%	30,5%	7,3%	1,2%	1,2%	100%
Ogół	101	68	14	2	1	186
	54,3%	36,6%	7,5%	1,1%	0,5%	100%

Rysunek 4.3.2. Wykres interakcji: płeć dziecka x liczba porodów



Stwierdzono pewne różnice w liczbie porodów ze względu na płeć dziecka, które jednak nie okazują się statystycznie istotne (p=0,4647). Wśród rodzących synów dotychczas połowa (50,0%) nie rodziła, a 41,3% urodziła 1 dziecko, tymczasem wśród rodzących córek 59,8% dotychczas nie rodziła, a 30,5% urodziła 1 dziecko. Na wykresie interakcji wyraźnie widać

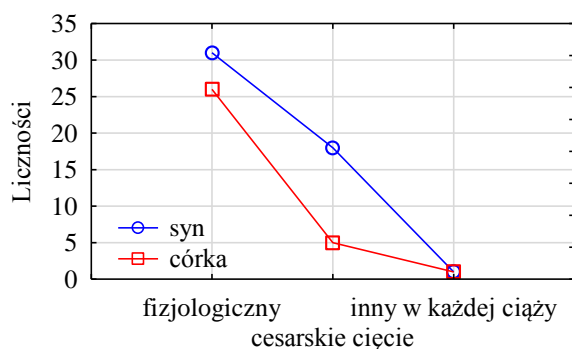
różnicę w kształcie linii. W przypadku większej liczby urodzeń nie ma różnicy ze względu na urodzenie syna bądź córki.

Większość pacjentek, które wcześniej rodziły, miały porody fizjologiczne. Dotyczy to 69,5% ogółu wcześniej rodzących. Porody za pomocą cesarskiego cięcia wcześniej miało 28,0% pacjentek. W grupie rodzących synów odsetek rodzących wcześniej w sposób fizjologiczny wyniósł 62,0%, a w grupie rodzących córki 81,3%, z kolei w grupie rodzących synów odsetek rodzących wcześniej poprzez cesarskie cięcie wyniósł 36,0%, a w grupie rodzących córki 15,6%. Mimo dość znacznych różnic w strukturze porodów w grupach rodzących synów i córki nie można ich uznać za statystycznie istotne ($p=0,1337$). Tylko dwie pacjentki, po jednej w każdej grupie rodziły wcześniej w sposób fizjologiczny, a w innej ciąży za pomocą cesarskiego cięcia.

Tabela 4.3.3. Rodzaj porodu

Płeć dziecka	Poród $p=0,1337$			Razem
	fizjologiczny	cesarskie cięcie	inny w każdej ciąży	
syn	31 62,0%	18 36,0%	1 2,0%	50 100%
córka	26 81,3%	5 15,6%	1 3,1%	32 100%
Ogół	57 69,5%	23 28,0%	2 2,4%	82 100%

Rysunek 4.3.3. Wykres interakcji: płeć dziecka x rodzaj porodu



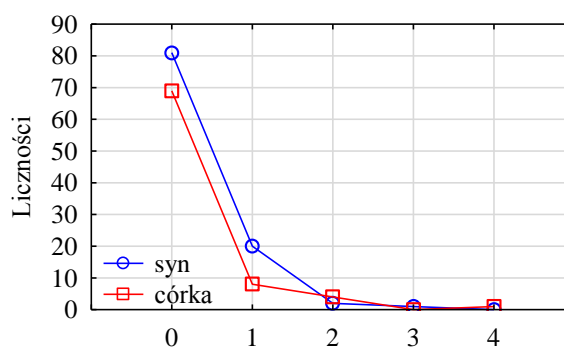
Dzieci, które urodziły się wcześniej w zdecydowanej większości rodziły się zdrowe. Natomiast w jednym przypadku urodziło się dziecko chore, a jedno zmarło zaraz po porodzie, a jedno urodziło się martwe przedwcześnie.

Blisko 20% pacjentek wcześniej co najmniej raz poroniło dziecko, przy czym 1 poronienie dotyczy 15,1% badanych, 2 poronienia 3,2%, a większa liczba poronień dotknęła dwie pacjentki. Obserwując odsetki poronień w grupach rodzących synów i córki ich rozkłady uznać można za nieistotnie różne ($p=0,1809$). Wprawdzie w grupie rodzących chłopców wcześniej 1 poronienie wystąpiło u 19,2% kobiet, a 2 wśród 1,9%, tymczasem w grupie rodzących dziewczynki 1 poronienie wystąpiło u 9,8% kobiet, a 2 wśród 4,9%, to jednak są to za małe różnice, aby uznać ich istotność.

Tabela 4.3.4. Liczba poronień

Płeć dziecka	Liczba poronień $p=0,1809$					Razem
	0	1	2	3	4	
syn	81 77,9%	20 19,2%	2 1,9%	1 1,0%	0 0,0%	104 100%
córka	69 84,1%	8 9,8%	4 4,9%	0 0,0%	1 1,2%	82 100%
Ogół	150 80,6%	28 15,1%	6 3,2%	1 0,5%	1 0,5%	186 100%

Rysunek 4.3.4. Wykres interakcji: płeć dziecka x rodzaj poronień

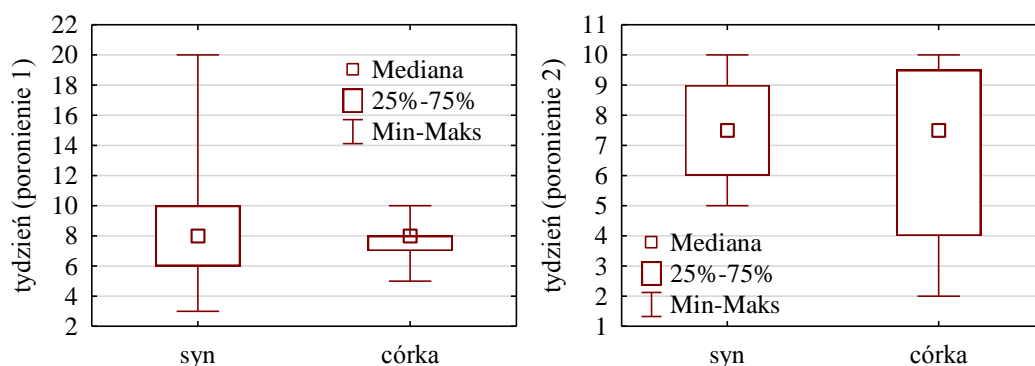


Za pomocą wybranych statystyk scharakteryzowano rozkład tygodnia, w którym wystąpiło poronienie.

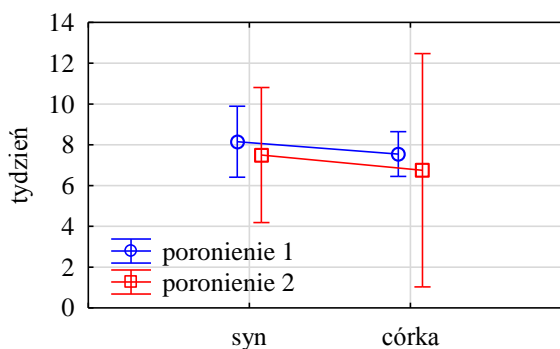
Tabela 4.3.5. Statystyki tygodnia, w którym wystąpiło poronienie

Statystyka	Poronienie 1 ciąża			Poronienie 2 ciąża		
	syn	córka	ogół	syn	córka	ogół
N	21	11	32	4	4	8
Średnia	8,15	7,55	7,94	7,50	6,75	7,13
Odch.std	3,72	1,63	3,12	2,08	3,59	2,75
Minimum	3	5	3	5	2	2
Kwartył dolny	6	7	6	6	4	5,5
Mediana	8	8	8	7,5	7,5	7,5
Kwartył górny	10	8	10	9	9,5	9,5
Maksimum	20	10	20	10	10	10

Rysunek 4.3.5. Charakterystyki opisowe tygodnia poronienia ujęte w schemat typu ramkawy



Rysunek 4.3.6. Wykres średnich i 95%-owy przedział ufności tygodnia poronienia



Nie ma statystycznie istotnych różnic pomiędzy rodzącymi synów i córki a tygodniem wcześniejszego poronienia. Generalnie średnio poronienia następowały około 7-8 tygodnia.

Dotyczy to zarówno pierwszego poronienia i ewentualnie drugiego. Występowało stosunkowo duże zróżnicowanie tygodnia poronienia od około 2-3-go do 10-tego.

4.4. Stan zdrowia matki

Badane pacjentki w zdecydowanej większości są osobami zdrowymi. W pojedynczych przypadkach stwierdzono występowanie takich chorób jak: czerniak, żółtaczka, rak jajnika, tarczyca, macica podwójna, padaczka, wady wzroku, krótkowzroczność, nadciśnienie, kłębuszkowe zapalenie nerek. Możliwe było także występowanie innych chorób. Generalnie odsetek pacjentek, które cierpiały na jakiegokolwiek choroby przed zajściem w ciążę kształtował się na poziomie wyraźnie poniżej 10%.

Pacjentki brały rozmaite leki związane z przebiegiem ciąży lub też chorobami. Najpopularniejszym stosowanym lekiem był folik oraz inne leki zawierające kwas foliowy, leki tego typu stosowane były indywidualnie oraz wraz z innymi lekami. Ponad połowa pacjentek deklarowała przyjmowanie kwasu foliowego. Drugim w kolejności popularności lekiem są leki zawierające luteinę. Leki te stosowało około 15% pacjentek. Kolejnym popularnie stosowanym lekiem okazuje się duphaston, który przyjmowało około 5% pacjentek, podobny odsetek pacjentek stosował No-spę. Pozostałe indywidualnie stosowane leki to chociażby: metocard, letrox, euthyrox, nimesil, letrox, cerutin, novorapid, propranolol, bioxetin i inne. Nie ma tutaj żadnych specjalnych zależności.

W czasie ciąży około 15% pacjentek zadeklarowało palenie papierosów. Ponadto w jednym przypadku stwierdzono używanie alkoholu.

Tabela 4.4.1. Palenie papierosów a płeć dziecka

Płeć dziecka	Palenie papierosów p=0,1398		Razem
	nie	tak	
syn	76	17	93
	81,7%	18,3%	100%
córka	63	7	70
	90,0%	10,0%	100%
Ogół	139	24	163
	85,3%	14,7%	100%

Kobiety, które rodziły chłopców częściej paliły papierosy (18,3% z nich) niż kobiety, które urodziły dziewczynki (10,0% z nich). Różnica ta nie jest jednak statystycznie istotna ($p=0,1398$).

W okresie pierwszych tygodni ciąży pacjentki z reguły nie miały styczności z osobami chorującymi. Taką deklarację złożyło 86% pacjentek. Natomiast wśród pacjentek, które miały kontakt z osobami chorymi dominują przeziębienia i grypy, jest to około 7% przypadków. Ponadto w pojedynczych przypadkach pacjentki miały styczność z chorującymi na opryszczkę, półpasiec, ospę, zapalenie tchawicy, gronkowiec, anginę, żółtaczkę i inne. Kontakty te należy uznać za przypadkowe.

W pojedynczych przypadkach stwierdzano wady w rodzinie (rodzice, rodzeństwo) dotyczące słuchu i wzroku, zakrzepicy żył, cukrzycy, schizofrenii, macicy dwurożnej, astmy, nowotworów, i inne.

4.5. Analiza urodzonych dzieci

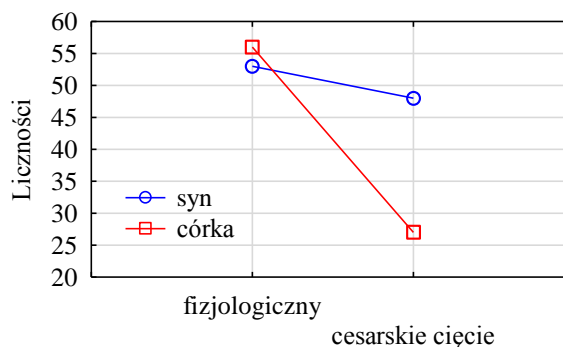
Statystyki urodzonych dzieci odnoszą się do rodzaju porodu, rozkładu wagi ciała, punktacji Apgar, tętna oraz tygodnia rozwiązania. Analizie poddano te zmienne w zależności od płci dziecka.

Ponad połowa porodów (59,2% ogółu) odbyło się jako porody fizjologiczne, natomiast reszta (40,8%) to porody wykonane cesarskim cięciem. Zaobserwowano dość znaczną różnicę w rozkładzie rodzaju porodu w zależności od płci dziecka. Okazuje się bowiem, że w przypadku urodzonych chłopców 52,5% z nich przyszło na świat w sposób fizjologiczny, tymczasem wśród córek odsetek ten był istotnie wyższy i wyniósł 67,5%.

Tabela 4.5.1. Rodzaj porodu

Płeć dziecka	Poród $p=0,0394$		Razem
	fizjologiczny	cesarskie cięcie	
syn	53 52,5%	48 47,5%	101 100%
córka	56 67,5%	27 32,5%	83 100%
Ogół	109 59,2%	75 40,8%	184 100%

Rysunek 4.5.1. Wykres interakcji: płeć dziecka x rodzaj porodu



Na wykresie interakcji różnica pomiędzy rodzajem porodu a płcią dziecka widoczna jest jako bardziej pozioma linia dla urodzonych synów (rozkład bardziej równomierny) i jednocześnie bardziej stroma dla urodzonych córek (wyrażna przewaga porodów fizjologicznych nad cesarskimi cięciami).

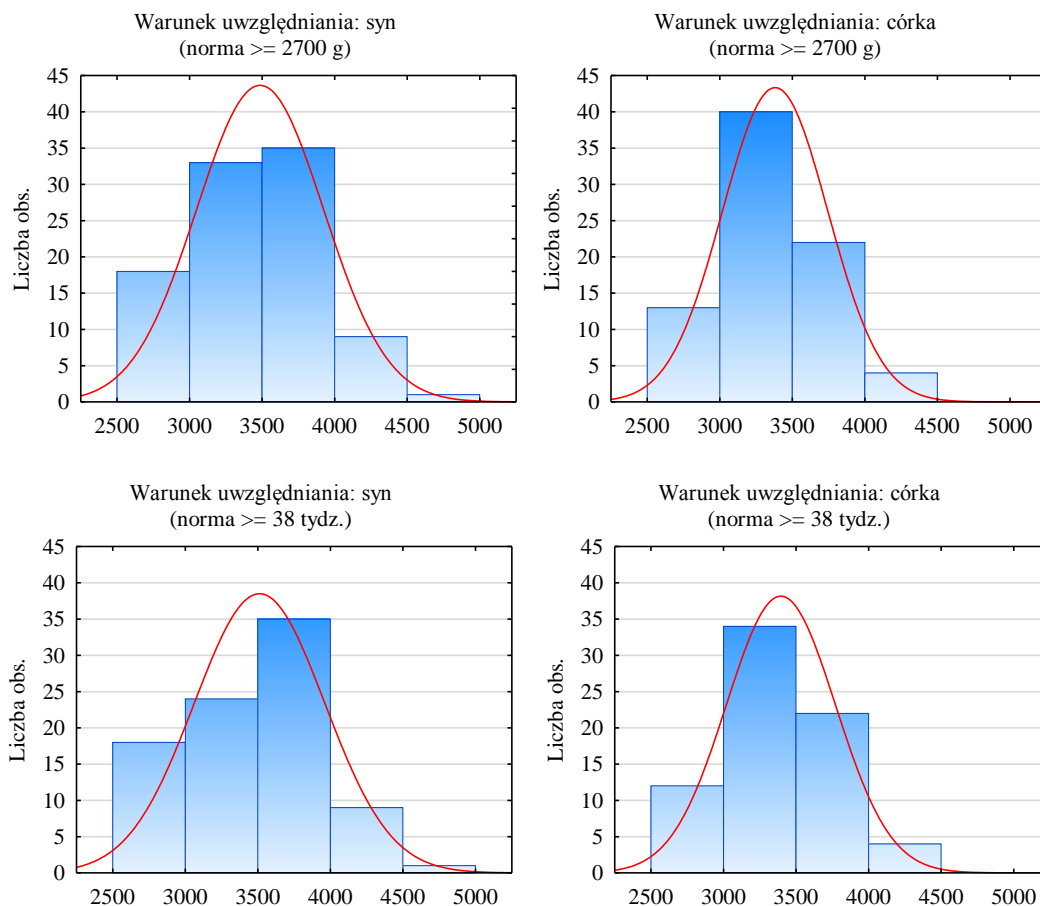
Rozkłady cech fizycznych urodzonych dzieci (wagę, punktację Apgar, tętno i tydzień urodzenia) opisano za pomocą wybranych statystyk opisowych klasycznych oraz pozycyjnych. Osobno opisano grupę pacjentek, które urodziły syna i które urodziły córkę. Testowano istotność różnicy w rozkładach cech fizycznych dzieci z uwagi na jego płeć.

Tabela 4.5.2. Statystyki opisowe wagi dziecka

Statystyka	Waga dziecka (norma ≥ 2700 g)		Waga dziecka (norma ≥ 38 tydz.)	
	syn	córka	syn	córka
N	96	79	87	72
Średnia	3485,94	3381,39	3511,72	3395,28
Odch.std	438,58	363,55	450,82	376,40
Skośność	0,33	0,51	0,20	0,41
Kurtoza	-0,29	0,19	-0,41	-0,03
Ufność 95% (d)	3397,94	3299,96	3415,64	3306,83
Ufność 95% (g)	3574,80	3462,82	3607,81	3483,73
Minimum	2740	2700	2740	2700
Kwartył dolny	3120	3150	3120	3135
Mediana	3475	3360	3550	3380
Kwartył górny	3800	3600	3800	3600
Maksimum	4850	4480	4850	4480

Średnią wagę dziecka oceniano według dwóch norm – dla dzieci o wadze urodzeniowej co najmniej 2700 g oraz dla dzieci urodzonych w co najmniej w 38 tygodniu ciąży. Klasyfikacje te dają podobne wyniki, według każdej z nich chłopcy rodzili się więksi niż dziewczynki. Średnia waga chłopców oscylowała wokół 3500 g, tymczasem dla dziewczynek było to średnio poniżej 3400 g. Chłopcy charakteryzowali się wyraźnie większym zróżnicowaniem wagi, gdyż jej zakres zawierał się w przedziale od 2740 go 4850 g, a zróżnicowanie mierzone odchyleniem standardowym 438,58 i 450,82 (odpowiednio według 1 i 2 normy), tymczasem dla dziewczynek zakres wagi zawierał się w przedziale od 2700 do 4480 g, a odchylenie standardowe wyniosło 363,55 i 376,40. Różnica w rozpiętości wagi (większa dla chłopców) dotyczy także rozpiętości kwartylowej. Warto jednak zauważyć, że poza kwartyłem dolnym, wszystkie statystyki (średnia, mediana, min-max) wskazują na przewagę wagi urodzeniowej chłopców.

Rysunek 4.5.2. Rozkład wagi dziecka



Pewne różnice w rozkładach wagi dziecka względem jego płci uwidaczniają się w skośności. Graficznie przedstawiono to na rysunku 4.5.2. Dla chłopców zauważyć można słabszą prawostronną skośność niż dla dziewczynek. Oznacza to silniejsze skupienie wagi dla chłopców wokół górnych wartości (dominanta w przedziale 3500-4000), a dla dziewczynek wokół dolnych wartości (dominanta w przedziale 3000-3500). Wartości kurtozy z kolei pozwalają na uznanie rozkładu wagi chłopców za mniej skoncentrowany wokół średniej niż dla dziewczynek.

Większa rozpiętość wagi chłopców, ale też przede wszystkim większa średnia widoczne są wykresach typu ramka-wąsy kwartyki oraz 95%-owego przedziału ufności dla średniej wagi. W przypadku każdej z norm wartość średnia i mediana położone są dla chłopców wyżej niż dla dziewczynek.

Rysunek 4.5.3. Charakterystyki opisowe wagi dziecka ujęte w schemat typu ramka-wąsy

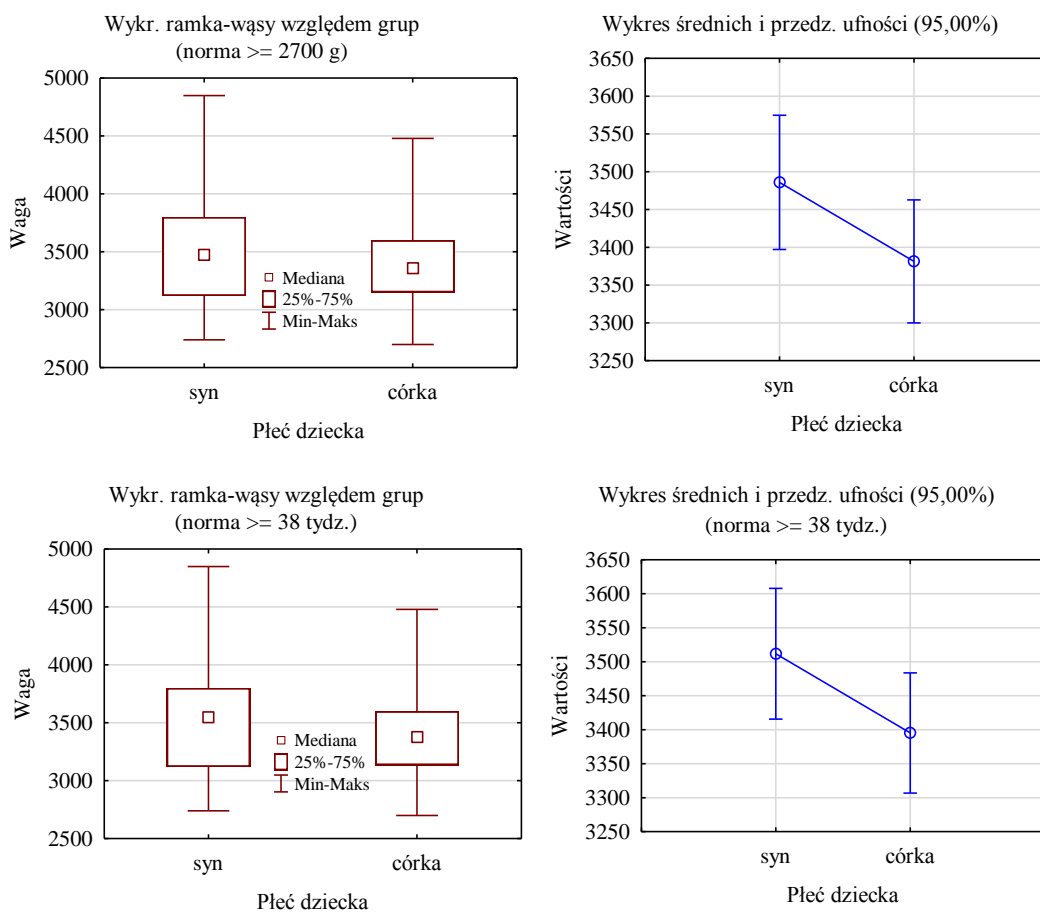


Tabela 4.5.3. Testy statystyczne rozkładów wagi dzieci

Rodzaj testu	Poziom istotności (norma ≥ 2700 g)		Poziom istotności (norma ≥ 38 tydz.)	
	syn	córka	syn	córka
Test średnich	0,0922		0,0829	
Test wariancji	0,0154		0,0345	
Test U	0,1181		0,0807	
Test K-S	p > 0,20	p > 0,20	p > 0,20	p > 0,20
Test Lillieforsa	p < 0,05	p < 0,15	p < 0,05	p > 0,20

Przeprowadzone testy statystycznie (test średnich i test U) mimo, że nie pozwalają na odrzucenie hipotezy o braku istotnej różnicy w średniej wadze dzieci ze względu na płeć oraz różnicy w jej rozkładzie, to jednak można uznać, że pokazują pewną tendencję. Okazuje się, że gdyby uznać, że otrzymana różnica średnich (około 106 g dla pierwszej normy i około 116 g dla drugiej normy) jest statystycznie istotna, to dla pierwszej normy błąd tego twierdzenia wynosi około 10%, a dla drugiej normy tylko około 8%. Co więcej, zarówno wyniki testu parametrycznego F, jak i testu nieparametrycznego U, dają bardzo zbliżone rezultaty.

Kolejną analizowaną zmienną jest liczba uzyskanych punktów w skali Apgar.

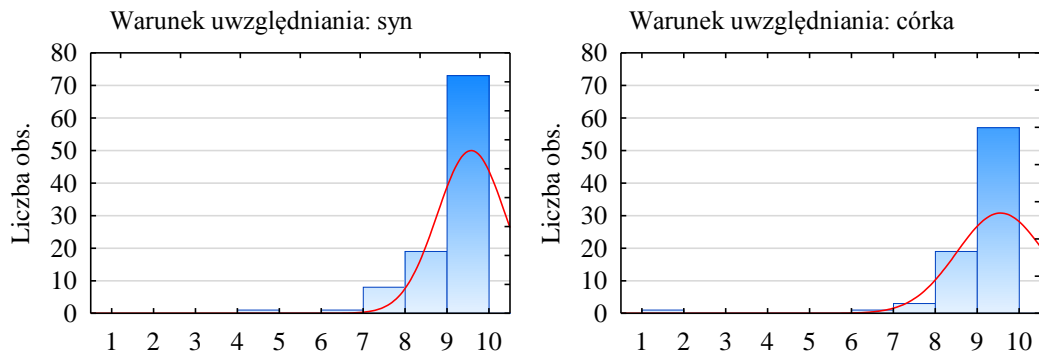
Tabela 4.5.4. Statystyki opisowe punktacji Apgar dziecka

Statystyka	Apgar dziecka	
	syn	córka
N	102	81
Średnia	9,58	9,56
Odch.std	0,81	1,05
Skośność	-2,68	-5,08
Kurtoza	9,80	33,89
Ufność 95% (d)	9,42	9,32
Ufność 95% (g)	9,74	9,79
Minimum	5	2
Kwartyl dolny	9	9
Mediana	10	10
Kwartyl górny	10	10
Maksimum	10	10

Badane dzieci z reguły otrzymywały wysokie wartości punktacji Apgar. W skali od 0 do 10, mediana znalazła się na poziomie 10. Zatem ponad połowa dzieci uzyskała najwyższą

wartość punktową. Dotyczy to zarówno chłopców, jak i dziewczynek. Także kwartył pierwszy jest wysoki, bo w jednej i drugiej podgrupie wyniósł 9. Powoduje to, że uzyskane średnie kształtują się na poziomie wyraźnie powyżej 9, 9,58 dla chłopców i 9,56 dla dziewczynek. Uzyskane minimum dla dziewczynek – 2, w porównaniu do chłopców – 5, należy tutaj traktować jako przypadkowe.

Rysunek 4.5.4. Rozkład punktacji Apgar dziecka



Uzyskane punkty – skupienie na wartościach maksymalnych powodują, że rozkłady są tutaj skrajnie silnie lewostronnie (-2,68 dla chłopców i -5,08 dla dziewczynek) i charakteryzują się silną koncentracją (9,80 dla chłopców i 99,89 dla dziewczynek).

Bardzo duże podobieństwo rozkładów punktacji Apgar chłopców i dziewczynek widoczne jest na wykresach typu ramka-wąsy jako podobne kształty linii, położone na podobnych wysokościach.

Rysunek 4.5.5. Charakterystyki opisowe punktacji Apgar ujęte w schemat typu ramka-wąsy

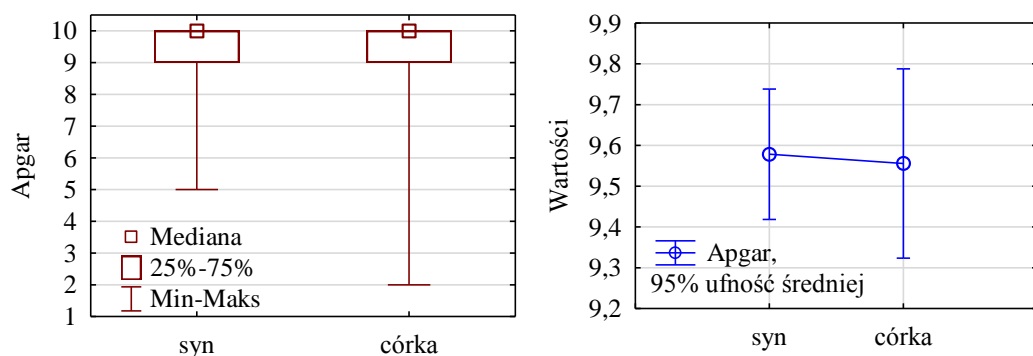


Tabela 4.5.5. Testy statystyczne rozkładów punktacji Apgar dzieci

Rodzaj testu	Poziom istotności	
	syn	córka
Test średnich	0,8682	
Test wariancji	0,8298	
Test U	0,9803	
Test K-S	p < ,01	p < ,01
Test Lillieforsa	p < ,01	p < ,01

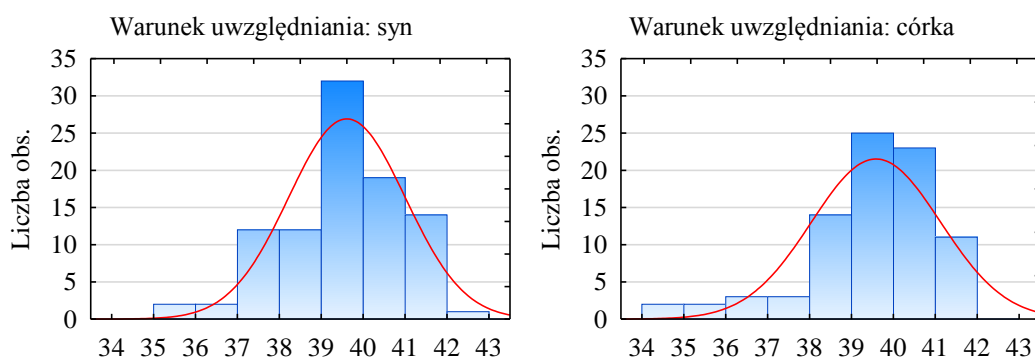
Przeprowadzone testy statystyczne jednoznacznie nie pozwalają na odrzucenie hipotezy o braku istotnych różnic w rozkładach punktacji Apgar wśród chłopców i dziewczynek. W teście średnich $p=0,8682$, a w teście wariancji nawet $p=0,9803$. Jednocześnie każdy z tych rozkładów należy uznać na inny niż normalny ($p<0,01$). Odrzucenie hipotezy normalności rozkładu spowodowane zostało skrajnie silną asymetrią oraz silną koncentracją.

Ostatnią ocenianą w tej części zmienną jest tydzień rozwiązania ciąży.

Tabela 4.5.6. Statystyki opisowe tygodnia rozwiązania

Statystyka	Tydzień rozwiązania	
	syn	córka
N	94	83
Średnia	39,61	39,59
Odch.std	1,39	1,54
Skośność	-0,59	-1,24
Kurtoza	0,13	1,78
Ufność 95% (d)	39,33	39,25
Ufność 95% (g)	39,90	39,92
Minimum	35,7	34,6
Kwartył dolny	38,9	39,0
Mediana	39,9	39,9
Kwartył górny	40,6	40,7
Maksimum	42,4	41,7

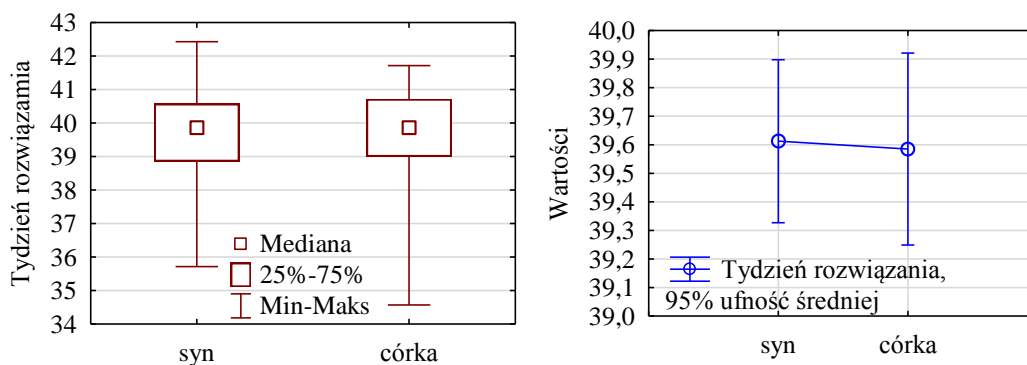
Rysunek 4.5.6. Rozkład tygodnia rozwiązania



Rozpiętość terminu wynosiła tutaj od 35,7 do 42,4 tygodnia dla chłopców i od 34,6 do 41,7 tygodnia dla dziewczynek. Różnica pomiędzy wartościami średnimi jest znikoma, gdyż dla chłopców wyniosła ona 39,61, a dla dziewczynek 39,59 tygodnia. Z kolei mediana jest identyczna i wyniosła 39,9 dla każdej grupy, a kwartył dolny odpowiednio 38,9 i 39 tygodni. Oznacza to, że ponad 75% rozwiązań ciąży miała tutaj miejsce powyżej tych wartości. Kwartył górny uzyskano na poziomie odpowiednio 40,6 i 40,7 tygodnia. Zatem w przedziale niespełna 2 tygodni wokół 40 tygodnia ma miejsce rozwiązanie połowy ciąży.

Obserwując kształt rozkładu zauważyć można, iż są one lewostronnie skośne (dla chłopców -0,59, a dla dziewcząt -1,24). Oznacza to, że wartości tygodnia rozwiązania silniejsze skupiają się wokół wyższych wartości niż wokół niższych. Jednocześnie koncentracja jest silniejsza niż normalna, gdyż wskaźnik kurtozy dla rozkładu chłopców wyniósł 0,13, a dla rozkładu dziewczynek 1,78.

Rysunek 4.5.7. Charakterystyki opisowe tygodnia rozwiązania ujęte w schemat typu ramkawy



Na podobieństwo w rozkładzie tygodnia rozwiązania ciąży grup chłopców i dziewcząt wskazują wykresy ramka-wąsy.

Tabela 4.5.7. Testy statystyczne rozkładów tygodnia rozwiązania

Rodzaj testu	Poziom istotności	
	syn	córka
Test średnich	0,9017	
Test wariancji	0,7109	
Test U	0,8197	
Test K-S	p > ,20	p < ,15
Test Lillieforsa	p < ,05	p < ,01

Różnice w parametrach rozkładów tygodnia rozwiązania są statystycznie nieistotne. Poziomy istotności wszystkich testów (średnich, wariancji i U) wyraźnie powyżej granicy krytycznej 0,05. Natomiast można uznać, że są przesłanki do uznania, iż badane rozkłady nie są rozkładami normalnymi, dzieje się to przede wszystkim z uwagi na asymetrię oraz silną koncentrację.

5. Wyniki badań

5.1. Ocena FHR płodu w kontekście możliwości determinacji jego płci

Liczni autorzy i zespoły badawcze podejmowali temat zakresów referencyjnych częstości serca płodu (fetal heart rate – FHR) w odniesieniu do wieku ciąży lub CRL, oraz ich znaczenia w stanach fizjologii i patologii ciąży [59, 60, 64, 65, 66, 68-84]. FHR embrionów wzrasta od średnio około 110 skurczów na minutę w 6 tygodniu ciąży i osiąga maksimum około 175 uderzeń na minutę w 9 tygodniu [85]. W 14 tygodniu ciąży zwalnia do około 155 skurczów/minutę [86]. Wczesny wzrost FHR zbiega się z rozwojem morfologicznym serca, a jego późniejsze zwolnienie może być wynikiem czynnościowego dojrzewania układu przywspółczulnego [73,76, 87]. Zmniejszenie FHR utrzymuje się przez cały okres ciąży i przez pierwsze 10 lat życia postnatalnego [88].

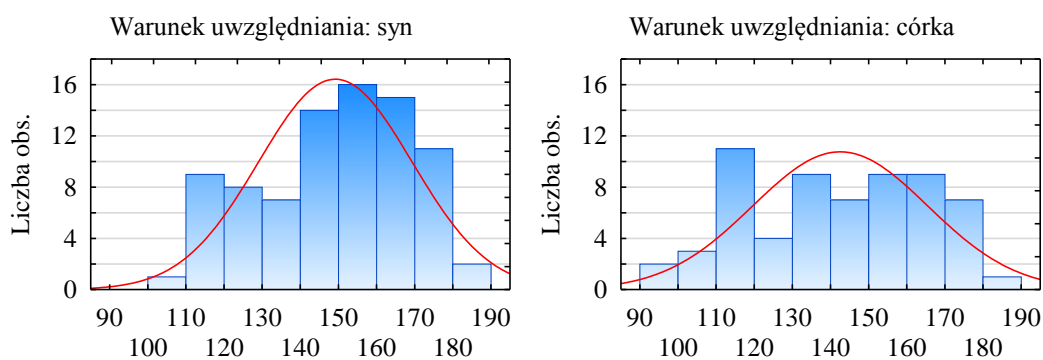
Przyszli rodzice są często ciekawi i proszą o identyfikację płci płodu. Podczas drugiego i trzeciego trymestru możliwe jest wiarygodnie określenie płci płodu badaniem USG, jednak nadal przedstawiane są wątpliwości co do przydatności badania USG w identyfikacji płci płodu przed 14 tygodniem ciąży [52]. Istnieje natomiast w społeczeństwie przekonanie, że płód żeński ma szybsze tętno niż płód męski. Funkcjonuje nawet strona internetowa zachęcająca przyszłych rodziców do przewidywania płci płodu na podstawie częstotliwości jego tętna (FHR) [89]. W związku z tym faktem liczni autorzy podejmowali próby identyfikacji płci płodu w oparciu o częstość jego tętna. Jednak już na początku 20 wieku Leicester [90] przeanalizował FHR płodów i nie znalazł różnic dla obydwu płci. Podobnie McKenna i wsp. [91] i Bracero LA i wsp. [85] nie stwierdzili istotnej różnicy między średnim FHR płodów męskich i żeńskich przed 14 tygodniem ciąży.

W przedmiotowym badaniu podjęto próbę weryfikacji tych ustaleń. Analiza statystyczna wartości FHR w badanej grupie płodów okazała się niejednoznaczna.

W czasie początkowych wizyt kontrolnych dokonywano pomiaru tętna FHR. Poniżej przedstawiono zbiorcze wyniki z podziałem na płeć dziecka. Tętno dzieci charakteryzowało się bardzo dużym rozrzutem. W grupie chłopców było to od 107 do 189 ze średnią 149,19, a w grupie dziewcząt od 97 do 182 ze średnią 142,55. Generalnie wszystkie statystyki średnie pozycyjne są wyższe dla chłopców niż dla dziewcząt.

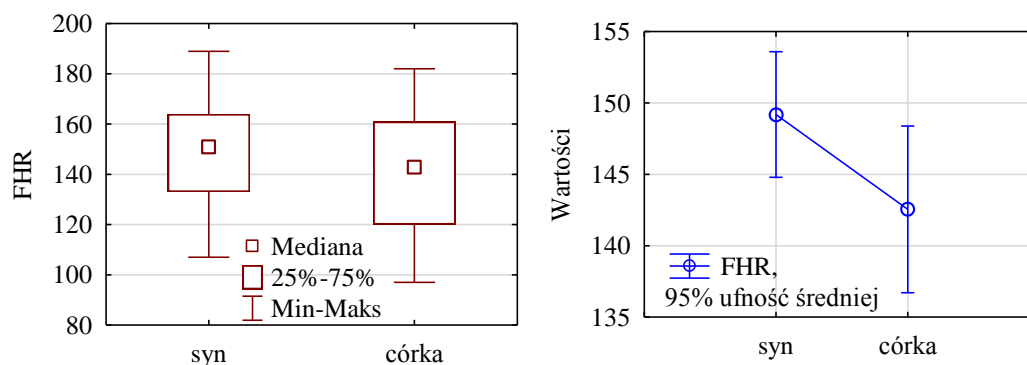
Tabela 5.1.1. Statystyki opisowe tętna dzieci

Statystyka	FHR dziecka	
	syn	córka
N	83	62
Średnia	149,19	142,55
Odch.std	20,15	22,99
Skośność	-0,31	-0,13
Kurtoza	-0,88	-1,11
Ufność 95% (d)	144,79	136,71
Ufność 95% (g)	153,59	148,39
Minimum	107	97
Kwartył dolny	133	120
Mediana	151	143
Kwartył górny	164	161
Maksimum	189	182

Rysunek 5.1.1. Rozkład tętna dzieci

Dość znaczny rozrzut wyników widoczny jest na wykresie rozkładu. Dodatkowo potwierdzeniem jest bardzo słaba koncentracja, która dla chłopców wyniosła $-0,88$, a dla dziewcząt $-1,11$. Rozkłady są lekko lewostronne (odpowiednio $-0,31$ i $-0,13$), co oznacza silniejsze skupienie wokół wyższych wartości niż wokół niższych.

Rysunek 5.1.2. Charakterystyki opisowe tętna dzieci ujęte w schemat typu ramka-wąsy



Nieco wyższe wartości tętna dla chłopców widoczne są na wykresach typu ramka-wąsy jako wyżej położone wskaźniki.

Tabela 5.1.2. Testy statystyczne rozkładów tętna dzieci

Rodzaj testu	Poziom istotności	
	syn	córka
Test średnich	0,0665	
Test wariancji	0,1206	
Test U	0,0890	
Test K-S	$p > ,20$	$p > ,20$
Test Lillieforsa	$p < ,10$	$p < ,15$

Chociaż poziomy istotności testów statystycznych tylko nieznacznie przekraczają wartości krytyczne to jednak nie pozwalają na odrzucenie hipotezy o braku istotnej różnicy pomiędzy poziomami tętna dla płodów męskich i dla płodów żeńskich. Dla testu średnich wynosi 0,0665, a dla testu U – 0,0890. Oznacza to, że pogarszając krytyczny poziom istotności z 0,05 na 0,1 można uznać różnicę w poziomach tętna za statystycznie istotną. Nie można jednak jednoznacznie odnieść się do hipotezy normalności rozkładów, ponieważ wyniki nie są jednoznaczne, ale ze skłonnością do nieodrzućenia hipotezy normalności. Wobec przedstawionych wyników badań należy zalecać, aby rodzice nie polegali na FHR w pierwszym trymestrze by określić płeć swojego dziecka.

5.2. Rola BMI ciężarnej w ultrasonograficznej determinacji płci płodu

W piśmiennictwie spotykane są opinie, że otyłość matki wpływa istotnie na CRL płodu i negatywnie wpływa na możliwość pozyskania odpowiednich skanów podczas sonograficznego oznaczania płci płodu w pierwszym trymestrze. W związku ze szczególnym znaczeniem CRL w badaniach nie można było pominąć oceny wpływu BMI na jakość pomiaru CRL. Na podstawie masy ciała i wzrostu, został wyznaczony u wszystkich ciężarnych wskaźnik BMI. Równolegle poddano ocenie statystycznej ewentualne istnienie zależności między BMI matki i płcią płodu. Podobnie jak inni autorzy [92, 93], nie stwierdzono istotnego wpływu otyłości matczynej na CRL płodu. Zwiększenie BMI ciężarnej nie utrudniało przypisania płci jeżeli został uzyskany prawidłowy obraz płodu, natomiast negatywnie wpływało na możliwość akwizycji obrazu. W przypadku ograniczonej widoczności przy użyciu skanowania przezbrzusznego stosowano z dobrym efektem badanie przezpochwowe [94]. Jest to zgodne z sugestiami Behrendt i wsp. [95]. Analiza statystyczna pod kątem zależności między BMI matki i płcią wskazała na duże podobieństwa uzyskanych wartości w grupach rodzących synów i córki.

Na podstawie wagi i wzrostu badanych kobiet wyznaczono ich wskaźniki BMI. Przedstawione charakterystyki wskazują na duże podobieństwa uzyskanych wartości w grupie rodzących synów i córki.

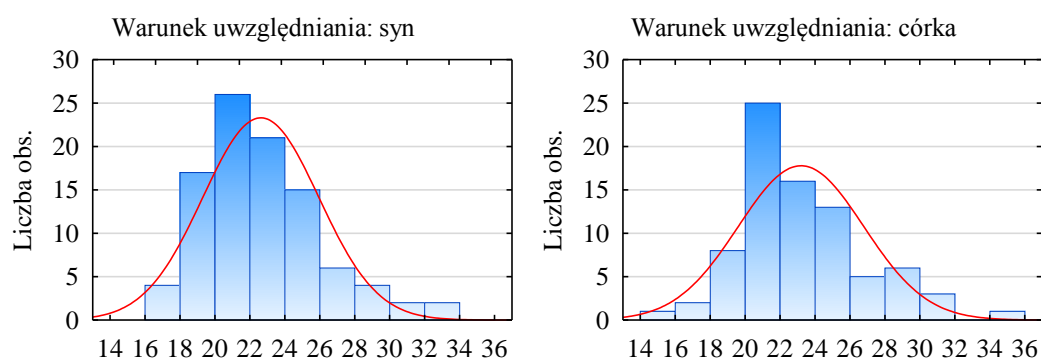
Tabela 5.2.1. Statystyki opisowe BMI matki

Statystyka	BMI matki	
	syn	córka
N	97	80
Średnia	22,63	23,20
Odch.std	3,32	3,59
Skośność	0,92	0,73
Kurtoza	0,77	0,63
Ufność 95% (d)	21,96	22,40
Ufność 95% (g)	23,30	24,00
Minimum	17,58	15,43
Kwartył dolny	20,20	20,80
Mediana	22,04	22,45
Kwartył górny	24,74	24,92
Maksimum	32,81	34,63

Średnie wartości BMI wyniosły 22,63 dla rodzających synów i 23,20 dla rodzających córki. Zbliżone pomiędzy grupami są także wartości kwartyli, np. mediana BMI dla rodzających synów wyniosła 22,04, a do rodzających córki 22,45. Zakres zmienności BMI dla rodzających synów wyniósł od 17,58 do 32,81, a dla rodzających córki od 15,43 do 34,63. Wartości odchyłeń standardowych również są zbliżone i wyniosły odpowiednio 3,32 i 3,59.

Rozkłady BMI rodzających zarówno synów, jak i córki są dość silnie prawostronnie (rysunek 4.1.7). Wartości wskaźnika skośności to odpowiednio 0,92 oraz 0,73. Zatem w jednej i drugiej grupie silniejsze jest skupienie wokół niższych wartości wskaźnika BMI niż wokół wyższych wartości. Koncentracja mierzona kurtozą jest wyraźnie silniejsza niż normalna.

Rysunek 5.2.1. Rozkład BMI matki



Na wykresie ramka-wąsy charakterystyk opisowych widać nieznacznie wyższe wartości wskaźnika BMI dla rodzających córki niż synów.

Rysunek 5.2.2. Charakterystyki opisowe BMI matki ujęte w schemat typu ramka-wąsy

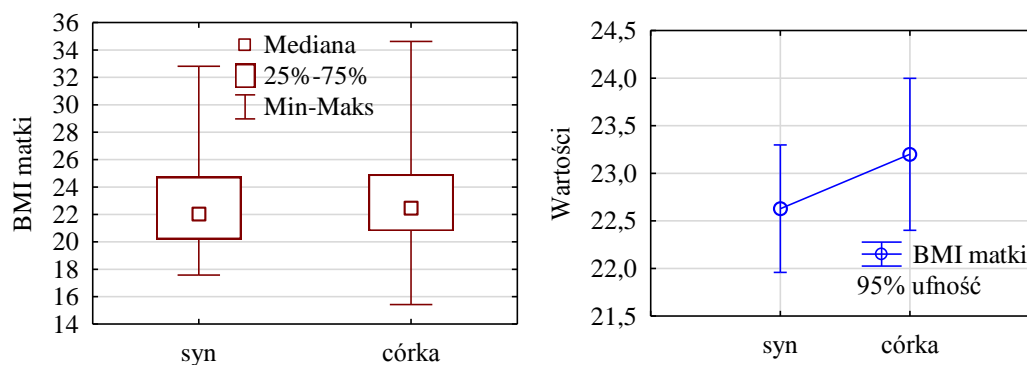


Tabela 5.2.2. Testy statystyczne rozkładów BMI kobiet

Rodzaj testu	Poziom istotności	
	syn	córka
Test średnich	0,2738	
Test wariancji	0,5408	
Test U	0,2413	
Test K-S	p > ,20	p > ,20
Test Lillieforsa	p < ,05	p < ,10

Mimo uzyskania nieznacznie wyższych wartości wskaźnika BMI dla rodzących córki niż synów, wyniki testów średnich i wariancji oraz testu nieparametrycznego U nie pozwalają na odrzucenie hipotezy o braku istotnej różnicy w rozkładach BMI kobiet ze względu na urodzenie syna bądź córki. Normalność rozkładu pozostaje pod znakiem zapytania, gdyż zgodnie z wynikami testu K-S nie można tej hipotezy odrzucić, ale testy Lillieforsa dają pewne podstawy do odrzucenia hipotezy o normalności rozkładu.

5.3. Objętość pęcherzyka ciążowego (gestational sac volume – GSV) a płeć płodu

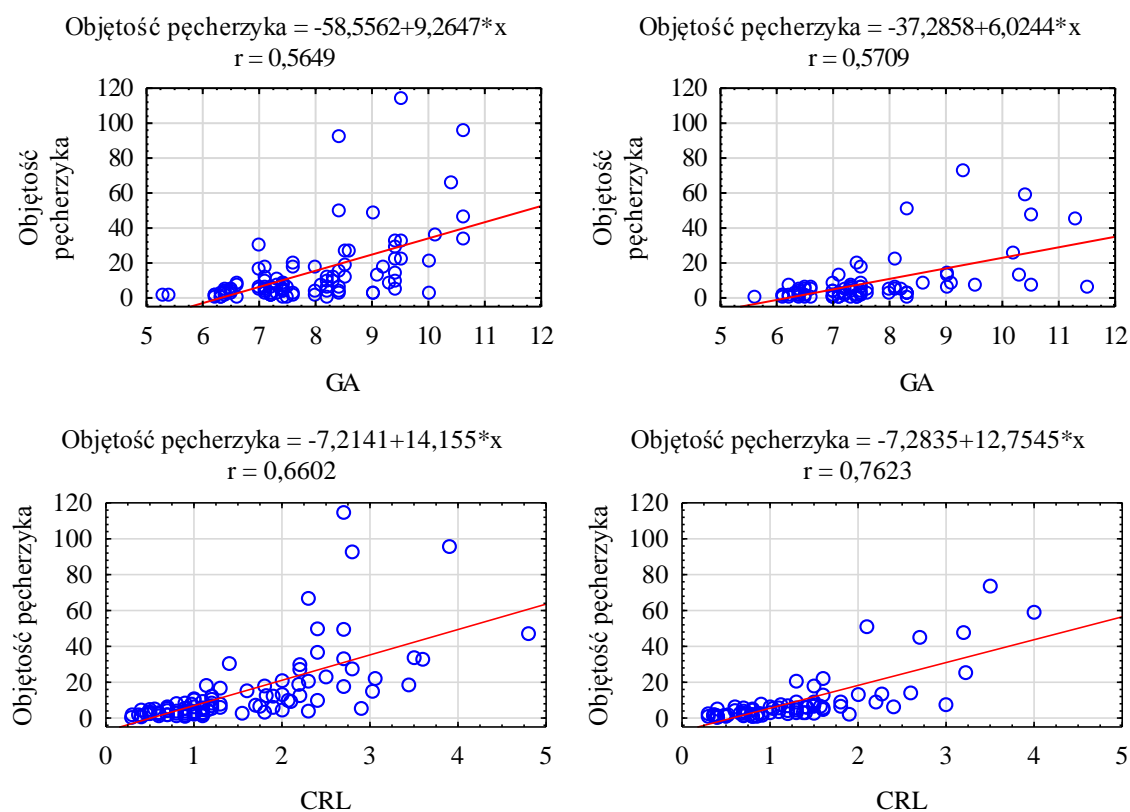
Pęcherzyk ciążowy w pierwszym trymestrze składa się z dwóch jam: jamy owodniowej i jamy pozazarodkowej [96,97]. Pojawia się w 5 tygodniu prawidłowej ciąży, a w momencie pojawienia się zarodka, w 6 tygodniu ciąży, średnia GSD wynosi około 10 mm [98]. Średnica pęcherzyka ciążowego (gestational sac diameter – GSD) jest ważnym parametrem wzrostu ciąży w pierwszym trymestrze. Istnieją tylko nieliczne badania ultrasonograficzne 2D dotyczące wzrastania GSD w pierwszym trymestrze ciąży. Zarówno Rossavik i wsp. [65] jak i Blaas i wsp. [82] wykazali liniową zależność między GSD a wiekiem ciąży (GA). Wartości referencyjne dla GSD w odniesieniu do wieku ciąży zostały ustalone po raz pierwszy przez Grisolia i wsp. [64]. Rousian i wsp. [99] opracowali nowe wartości referencyjne GSD przy zastosowaniu rzeczywistości wirtualnej – virtual reality (VR). Do dziewiątego tygodnia ciąży wymiary podane przez Grisolię i wsp. były większe od pomiarów Rousian i wsp., a po dziewiątym tygodniu mniejsze. W innym badaniu stwierdzono, że u płodów z trisomią 18, 13 i triploidią pęcherzyk ciążowy jest mniejszy [100]. Jednak autorzy tego badania uważają, że pomiar jest zbyt skomplikowany aby włączyć go do algorytmu przesiewowego. Robinson [101] jako pierwszy zmierzył objętość pęcherzyka ciążowego (gestational sac volume – GSV) łącznie ze strukturami embrionalnymi, oraz objętość płynu w pęcherzyku ciążowym (gestational sac

fluid volume – GSFV) za pomocą metody planimetrycznej. GSFV uzyskał przez odjęcie od GSV objętości embrionalnej pozyskanej z danych Streeter [102]. Wyniki badań Robinson [101] pokazały, że GSFV wzrastała z 1 ml w 6 tygodniu ciąży do 28 ml w 10 tygodniu i do 80 ml w 13 tygodniu co dobrze koresponduje z wynikami Rousian i wsp. wynoszącymi 1 ml w 6 tygodniu ciąży i 24 ml w 10 tygodniu.

W przedmiotowym badaniu poddano ocenie wpływ wieku ciąży i długości ciemieniowo-siedzeniowej płodu na objętość pęcherzyka ciążowego w zależności od płci płodu. Na podstawie oceny współczynników korelacji między modelami ze zmienną objaśniającą GA i CRL można stwierdzić, że są one dodatnie i silniejsze dla wpływu zmiennej CRL na objętość pęcherzyka ciążowego. Dla płodów męskich objętość pęcherzyka ciążowego rosła średnio o 14,155 wraz z jednostkowym wzrostem parametru CRL, a dla żeńskich rosła średnio o 12,7575 wraz z jednostkowym wzrostem parametru CRL. Zależność w grupie płodów żeńskich okazała się silniejsza ($r=0,7623$) niż w grupie płodów męskich ($r=0,6602$). W grupie męskiej więcej było przypadków odstających od wyznaczonej funkcji regresji.

Porównując wyniki modelowania objętości płodu można zauważyć, że objętość płodu przyrasta bardziej proporcjonalnie do parametru GA niż parametru GSV.

Rysunek 5.3.1. Wpływ parametrów GA i CRL na objętość pęcherzyka ciążowego



5.4. Obojętność płodu (Fetal volume – FV) a jego pleć

W kilku badaniach można spotkać się z sugestią, że objętość embrionu (FV) jest lepszym wskaźnikiem wielkości i rozwoju płodu niż pomiar CRL Aviram i wsp. [103] i Falcon i wsp. [104, 105]. W pierwszym trymestrze ciąży FV wykazuje bezpośrednią korelację z długością ciemieniowo-siedzeniową (CRL) [103]. Wielkość płodu w pierwszym trymestrze ciąży może być dokładniej oceniona na podstawie FV niż CRL, ponieważ pomiędzy 7 a 12 tygodniem ciąży przyrost FV jest około 35-krotny, podczas gdy przyrost CRL jest jedynie 4,5-krotny [103]. Jednak na przeszkodzie w rutynowym stosowaniu badania objętości płodu w badaniach przesiewowych stoi, związana z nieregularnym kształtem embrionu, trudność w uzyskaniu dokładnych pomiarów, oraz brak wiarygodnych referencyjnych krzywych wartości FV dla różnego wieku ciąży. Hoopmann i wsp. [106] uważają, że pomiar objętości płodu jest zbyt skomplikowany aby włączyć go do algorytmu przesiewowego.

Najdokładniejszą metodą dla oceny FV jest ultrasonografia 3D [104, 105, 107] z wykorzystaniem trybu wielopłaszczyznowego [108-110] i programu EchoPac3D [111] lub VOCAL [101].

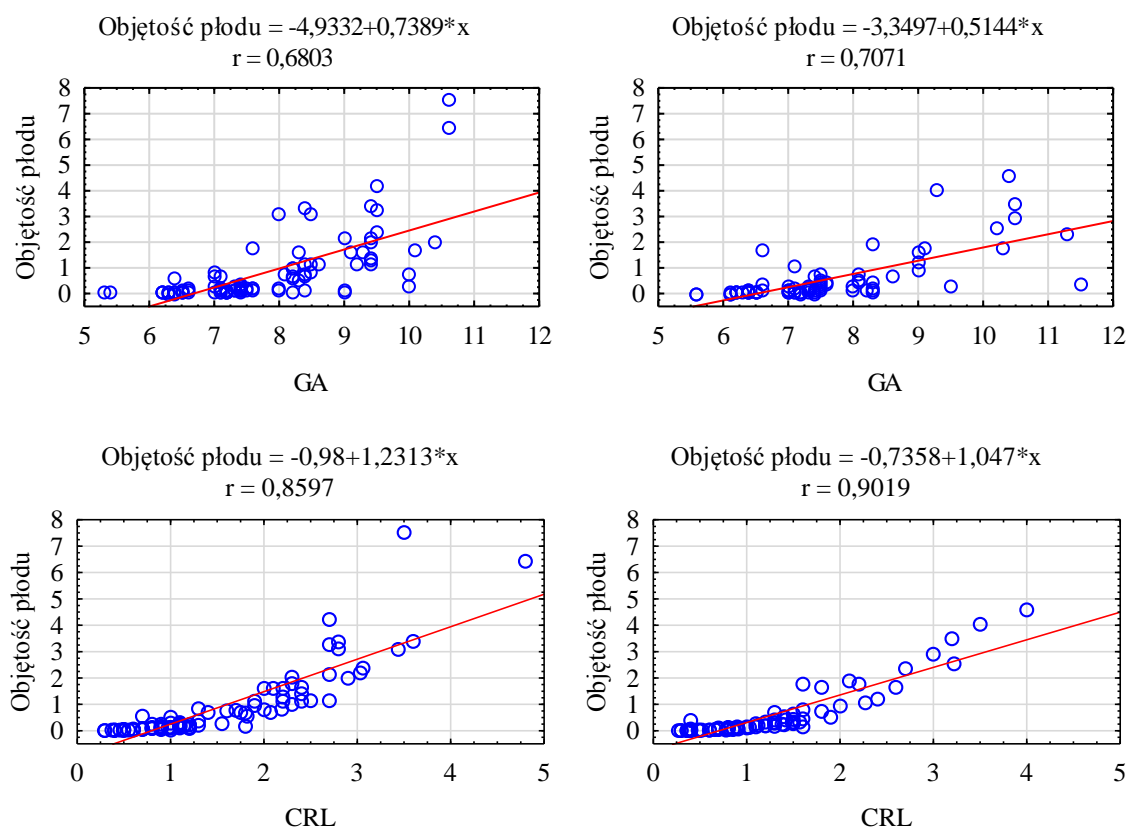
Algorytm pomiaru w mojej pracy obejmował tylko pomiar objętość tułowia lub tułowia i głowy płodu w zależności od wieku ciąży. Ocenie poddałem wpływ wieku ciąży i długości ciemieniowo-siedzeniowej na objętość płodu w zależności od jego płci.

Objętość płodu rośnie wraz z wiekiem ciąży i wzrostem CRL. Zależność tych zmiennych w grupie płodów żeńskich charakteryzują się większą siłą mierzoną współczynnikiem Pearsona niż w grupie chłopców, jednak jest to spowodowane jednym przypadkiem odstającym od pozostałych w grupie chłopców.

Analizując wartości współczynników korelacji pomiędzy modelami ze zmienną objaśniającą GA i CRL można stwierdzić, że silniejszy wpływ na objętość płodu ma parametr CRL. Ponadto objętość płodów męskich wykazuje silniejszy przyrost niż objętość płodów żeńskich. Objętość płodu męskiego rośnie średnio o 1,2313 wraz z jednostkowym przyrostem parametru CRL, podczas gdy średni przyrost objętości płodu żeńskiego wynosi 1,047 wraz z jednostkowym przyrostem parametru CRL.

Parametry GA i CRL są ze sobą ściśle powiązane dodatnio. Dlatego też obserwuje się podobne właściwości w zakresie ich wpływu na inne parametry związane z przebiegiem ciąży. Poniższa sytuacja dotyczy związku pomiędzy parametrami GA i CRL a objętością płodu.

Rysunek 5.4.1. Wpływ parametrów GA i CRL na objętość płodu



Objaśnienia: pierwszy wykres – chłopcy, drugi wykres – dziewczynki.

Porównując wyniki modelowania objętości płodu i objętości pęcherzyka ciążowego, można zauważyć, że objętość płodu przyrasta bardziej proporcjonalnie do parametru GA niż objętość pęcherzyka ciążowego.

5.5. Długość ciemieniowo–siedzeniowa płodu (crown-rump length – CRL)

W codziennej praktyce lekarskiej długość zarodka lub długość ciemieniowo–siedzeniowa (crown-rump length – CRL) płodu uważana jest za najważniejszy parametr w szacowaniu wieku wczesnej ciąży. CRL zależna jest wyłącznie od wieku płodu i żadna socjoekonomiczna zmienna nie ma wplywu na jej wielkość [123]. USG przezpochwowe pozwala na wcześniejszy pomiar długości ciemieniowo-siedzeniowej niż sonografia przezbrzuszną. Ultrasonograficzna ocena wieku płodu poprzez pomiar CRL w pierwszym trymestrze jest obecnie zalecana dla wszystkich ciężarnych, także tych z pewną datą ostatniej

miesiączki [115, 119]. Różnica w oznaczeniu wieku ciąży między metodą CRL i metodą ostatniej miesiączki może przekraczać 7 dni [113, 114]. CRL charakteryzuje się najwyższą, w porównaniu z innymi parametrami biometrycznymi, powtarzalnością i najniższym marginesem błędu [115], jednak błąd pomiaru wzrasta wraz z wielkością pomiaru [113].

Od czasu opublikowania w 1976 roku pierwszego badania na temat zależności między CRL i wiekiem płodu [9], zagadnienie to jest przedmiotem zainteresowania licznych autorów i ośrodków badawczych [64, 65, 82, 124, 126-137]. Ponieważ wzrost CRL w pierwszym trymestrze normalnej ciąży nie jest liniowy, na co wpływ mają zarówno czynniki płodowe jak i matczyne, liczni autorzy potwierdzają potrzebę opracowania kolejnych nowych, specyficznych dla danej populacji, formuł oceny wieku ciążowego (GA) w pierwszym trymestrze ciąży w oparciu o pomiar CRL. Nie istnieją powszechnie uznane, międzynarodowe standardy odnoszące długość ciemieniowo-siedzeniową płodu (CRL) do wieku ciążowego (GA), a większość istniejących tabel ma istotne ograniczenia metodologiczne. W praktyce codziennej najczęściej stosowane do oceny wieku ciążowego są krzywe Robinsona i Hadlocka [5, 61, 116, 117, 125]. Jednak krzywa Robinsona, chociaż nadal aktualna, w większości przypadków została stworzona w oparciu o małą populację przy użyciu sonografii przezbrzuszej [119], a krzywa Hadlocka została wygenerowana z zastosowaniem wczesnego sprzętu ultrasonograficznego i niedoskonałej głowicy przezpochwowej [118]. Co więcej autorzy tych krzywych ocenili jedynie 15 płodów poniżej 10 mm i żadnego poniżej 5 mm [124].

Podjęto, oparte na dużych kohortach, próby stworzenia międzynarodowych standardów dla pomiaru wielkości płodu i ultrasonograficznego datowania ciąży w oparciu o pomiar CRL. Papaioannou i wsp. [124] opracowali krzywe fetometrii, w tym dla CRL, w oparciu o kohortę 4698 ciężarnych. Projekt INTERGROWTH-21st obejmował 4265 ciąż [112]. Pexsters A. i wsp. opracowali nową krzywą CRL od 5,5 tyg. w oparciu o przebadanych 3500 ciąż [118]. Uzyskane przez nich wyniki znacząco różnią się od krzywych Robinsona i Hadlocka. W ocenie autorów tych badań krzywa Robinsona daje 4-dniowe niedoszacowanie GA w 6 tygodniu ciąży i 1-dniowe przeszacowanie od 11 do 14 tygodnia. Krzywa Hadlocka wykazała niedoszacowanie o 3 dni w 6 tygodniu ciąży i przeszacowanie o 2 dni w 14 tygodniu ciąży. Jedynie w wieku 9 tygodni wszystkie trzy krzywe są podobne. Istotne znaczenie dla wyników pomiarów CRL ma jakość uzyskanych skanów USG. W szczególności nieodpowiednie ułożenie płodu (zgięcie lub wyprostowanie) oraz niedostateczne powiększenie obrazu wiąże się ze zmianami wartości CRL. Związane z tym niedokładności w ocenie CRL mogą mieć wpływ na ocenę prawidłowości rozwoju ciąży i ryzyka chromosomalnego, a tym samym mogą prowadzić do niewłaściwych decyzji położniczych [121].

Związek pomiędzy długością dziecka (CRL) a tygodniem od ostatniej miesiączki (GA) wyrażono za pomocą liniowej funkcji oraz wykładniczej funkcji regresji. Badano w ten sposób przyrosty bezwzględne oraz względne parametru CRL w zależności od tygodnia ciąży. Obserwując wartości współczynników regresji określono istotność różnicy w przyrostach parametru CRL w grupach chłopców i dziewczynek.

Pierwsze badanie dotyczy całego obserwowanego zakresu, tj. danych od ok. 5 do ok. 14 tygodnia ciąży.

W badanej populacji stwierdzono średnio tygodniowy przyrost CRL chłopców 0,8688, dla dziewcząt wyniósł od 0,6871. Uzyskana różnica okazuje się być statystycznie istotna ($p=0,0001$). Biorąc pod uwagę tempa przyrostów okazuje się, że dla chłopców średnie tempo przyrostu w badanym okresie wyniosło 39,19% tygodniowo, a dla dziewcząt 36,87% tygodniowo. Różnica ta nie jest jednak istotna ($p=0,4217$). Obserwując wyrazy wolne modeli można zauważyć, że wyższe są dla dziewcząt niż dla chłopców. Wnioskować stąd można, że początkowo dziewczęta rozwijają się szybciej, ale już od 5 tygodnia przewagę pod tym względem mają chłopcy.

Generalnie wszystkie parametry modeli są istotne, a więc przyrosty długości istotnie zależą od tygodnia ciąży. Współczynniki determinacji wysokie, nieco wyższe w modelach liniowych niż wykładniczych, co świadczy o zależności o charakterze zbliżonym bardziej do liniowego niż wykładniczego. Ponadto szacując długość na podstawie tygodnia ciąży popełnia się średni błąd oszacowania w wysokości około 0,6. Z danych przedstawionych na wykresie widać, że błąd ten rośnie wraz z tygodniem ciąży.

Rysunek 5.5.1. Wpływ GA na CRL – model liniowy

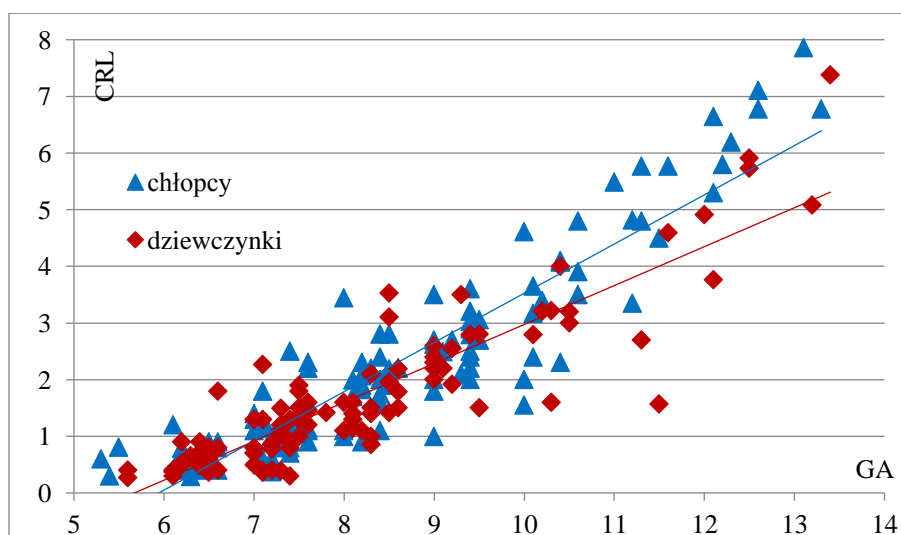
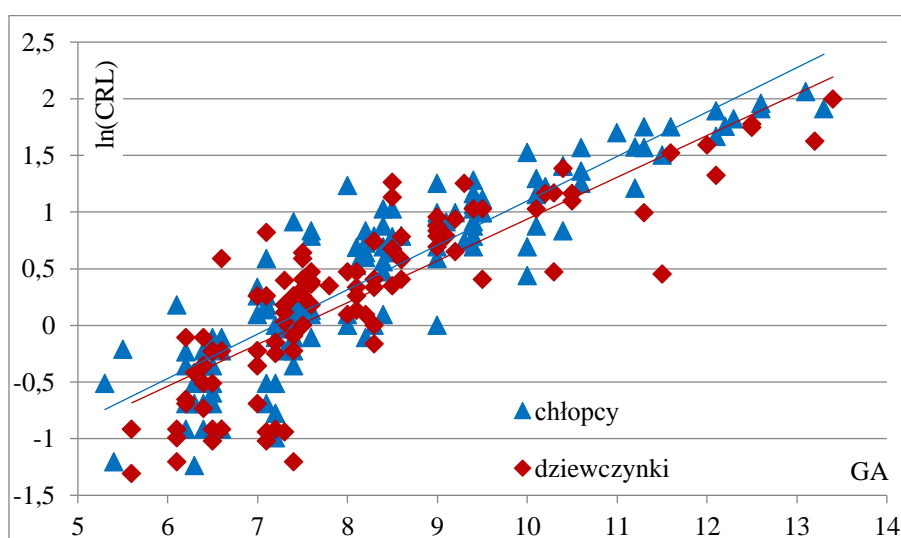


Tabela 5.5.1. Statystyki liniowego modelu regresji wpływu GA na CRL

	Chłopcy		Dziewczynki	
	Wyraz wolny	Wsp.regresji	Wyraz wolny	Wsp.regresji
Współczynnik	-5,1620	0,8688	-3,8968	0,6871
Wartość-p	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
R kwadrat	0,8495		0,7953	
Błąd oszacowania	0,6515		0,6021	
t (różnicy regresji)	3,8904			
p (różnicy regresji)	0,0001			

Rysunek 5.5.2. Wpływ GA na CRL – model wykładniczy**Tabela 5.5.2.** Statystyki wykładniczego modelu regresji wpływu GA na CRL

	Chłopcy		Dziewczynki	
	Wyraz wolny	Wsp.regresji	Wyraz wolny	Wsp.regresji
Współczynnik	-2,8204	0,3919	-2,7491	0,3687
Wartość-p	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
R kwadrat	0,8004		0,7073	
Błąd oszacowania	0,3487		0,4097	
t (różnicy regresji)	0,8049			
p (różnicy regresji)	0,4217			

W dalszej kolejności podzielono próbę na okres do 7 tygodnia oraz od 7 tygodnia. Uzasadnieniem podziału tygodnia ciąży na okres do 7 tygodnia i od 7 tygodnia jest sytuacja w grupie chłopców, gdzie do 7 tygodnia rozwój jest słabo zależny od tygodnia ciąży. Widoczne

jest to we współczynnikach regresji modelu liniowego (0,0533) i wykładniczego (20,63%), które wprawdzie są dodatnie, ale statystycznie nieistotne. Natomiast dla dziewcząt współczynniki regresji są dodatnie i statystycznie istotne (model liniowy – 0,5431; model wykładniczy – 88,19%). W rysunkach 5.5.3 i 5.5.4 linie regresji dla chłopców są bardziej poziome niż dla dziewcząt. Ogólnie patrząc na rozwój w początkowej fazie ciąży widać słabą zależność od czasu, albo inaczej duży rozrzut wyników, w modelach obrazują to niskie współczynniki determinacji.

Rysunek 5.5.3. Wpływ GA na CRL – model liniowy, do 7 tygodnia

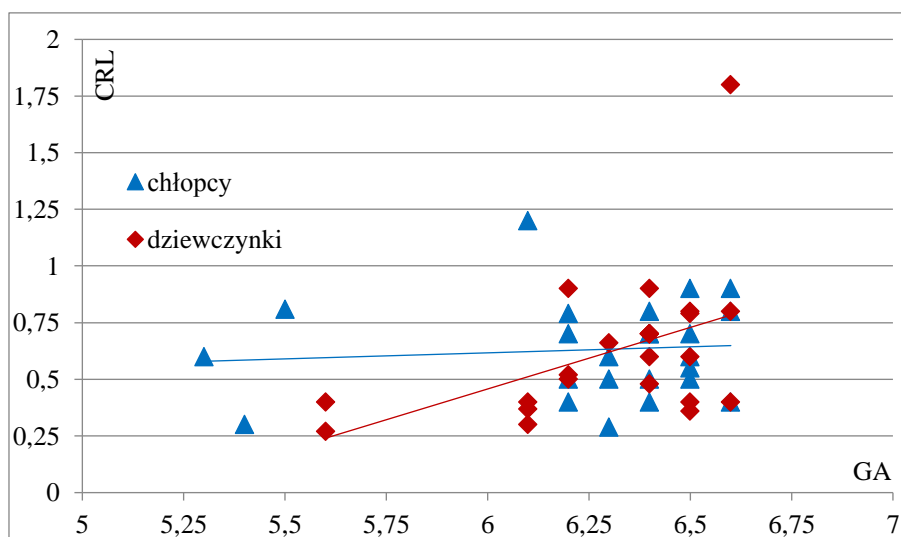


Tabela 5.5.3. Statystyki liniowego modelu regresji wpływu GA na CRL do 7 tygodnia

	Chłopcy		Dziewczynki	
	Wyraz wolny	Wsp.regresji	Wyraz wolny	Wsp.regresji
Współczynnik	0,2971	0,0533	-2,8010	0,5431
Wartość-p	0,7111	0,6770	0,0561	0,0217
R kwadrat	0,0080		0,2172	
Błąd oszacowania	0,2192		0,2837	
t (różnicy regresji)			1,9323	
p (różnicy regresji)			0,0598	

Rysunek 5.5.4. Wpływ GA na CRL – model wykładniczy, do 7 tygodnia

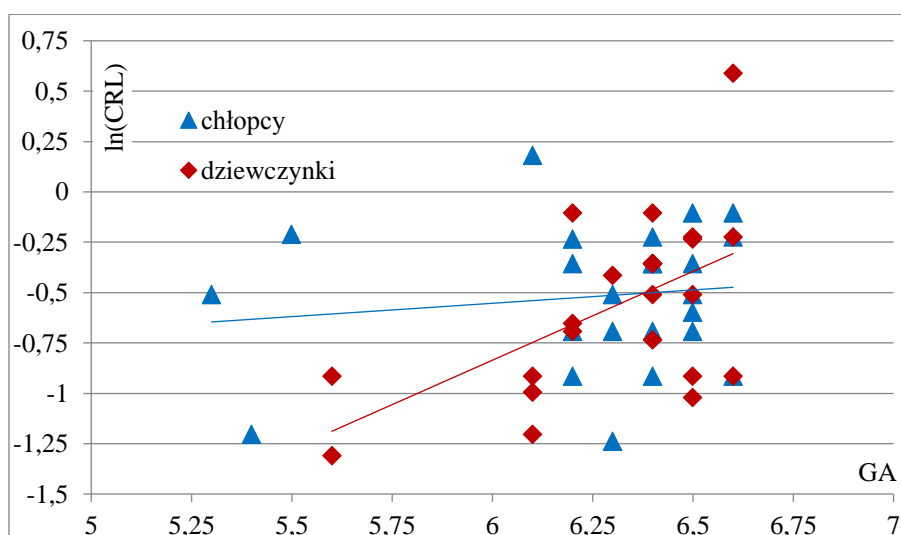


Tabela 5.5.4. Statystyki wykładniczego modelu regresji wpływu GA na CRL do 7 tygodnia

	Chłopcy		Dziewczynki	
	Wyraz wolny	Wsp.regresji	Wyraz wolny	Wsp.regresji
Współczynnik	-1,3475	0,1324	-6,1270	0,8819
Wartość-p	0,3090	0,5277	0,0023	0,0048
R kwadrat		0,0184		0,3088
Błąd oszacowania		0,3583		0,3631
t (różnicy regresji)				2,1485
p (różnicy regresji)				0,0372

Różnica w początkowym rozwoju dziewcząt i chłopców widoczna jest także na wykresie 5.5.1, gdzie linie regresji przecinają się około 7 tygodnia. Do 7 tygodnia wyżej położona jest linia dla dziewcząt, ale już od 7 tygodnia wyżej położona jest linia regresji dla chłopców. W modelach od 7 tygodnia (rysunek 4.6.5) linie regresji dla chłopców położone są wyżej niż linie regresji dla dziewcząt i wyraźnie rozbiegają się.

Przyrosty długości chłopców po 7 tygodniu są statystycznie istotnie większe niż dziewcząt ($p=0,0003$) i wynoszą odpowiednio 0,9569 i 0,7378. Wartości te są wyraźnie większe niż w modelu dla całego obserwowanego zakresu.

Tempo przyrostu długości chłopców po 7 tygodniu jest także szybsze niż dziewcząt i wynosi odpowiednio 36,04% i 32,78%. Tutaj różnica nie jest już statystycznie istotna ($p=0,3459$).

Przedmiotowa sytuacja na rysunkach 5.5.5 i 5.5.6 widoczna jest jako rozbiegające się funkcje w modelu linowym i bardziej równoległe funkcje w modelu wykładniczym. Brak

różnicy istotnej statystycznie w modelu wykładniczym bierze się z różnicy rozwoju przed 7 tygodniem.

Uzyskane modele charakteryzują się dobrymi właściwościami statystycznymi, tj. wysokimi współczynnikami determinacji (nieco większe w modelu liniowym (ok. 0,8) niż w modelu wykładniczym (ok. 0,7)) oraz istotnymi statystycznie współczynnikami regresji (dla wszystkich $p < 0,00005$).

Błąd oszacowania parametru CRL w modelu liniowym na poziomie około 0,65-0,66 nie jest mały, ale też trudno wymagać, aby żywe organizmy, z których każdy ma pewne swoje indywidualne cechy rozwijały się tak samo.

Rysunek 5.5.5. Wpływ GA na CRL – model liniowy, od 7 tygodnia

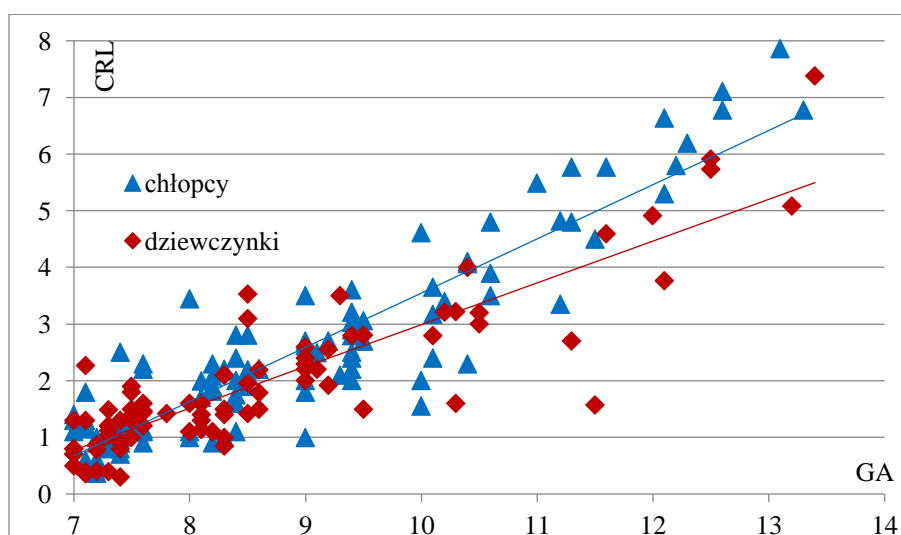


Tabela 5.5.5. Statystyki liniowego modelu regresji wpływu GA na CRL po 7 tygodniu

	Chłopcy		Dziewczynki	
	Wyraz wolny	Wsp.regresji	Wyraz wolny	Wsp.regresji
Współczynnik	-6,0227	0,9569	-4,3895	0,7378
Wartość-p	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
R kwadrat	0,8446		0,7686	
Błąd oszacowania	0,6608		0,6545	
t (różnicy regresji)			3,6474	
p (różnicy regresji)			0,0003	

Rysunek 5.5.6. Wpływ GA na CRL – model wykładniczy, od 7 tygodnia

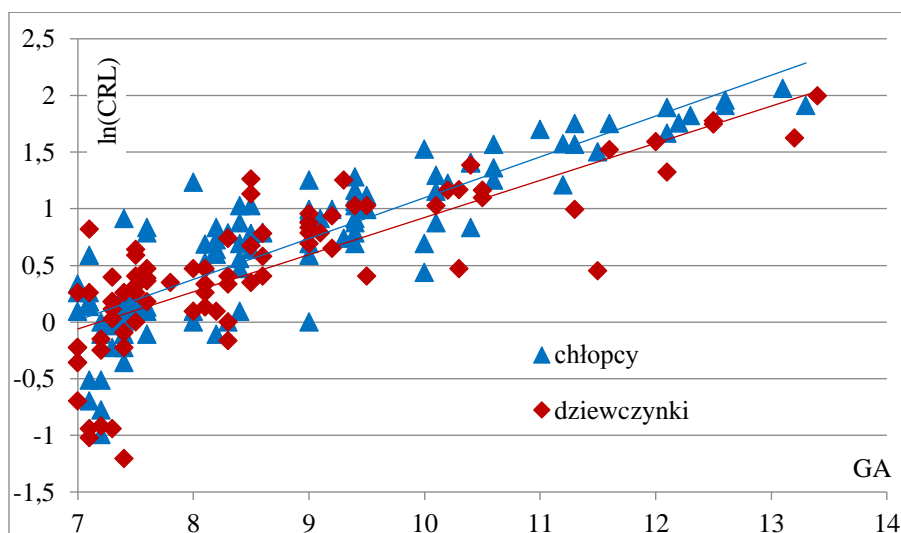
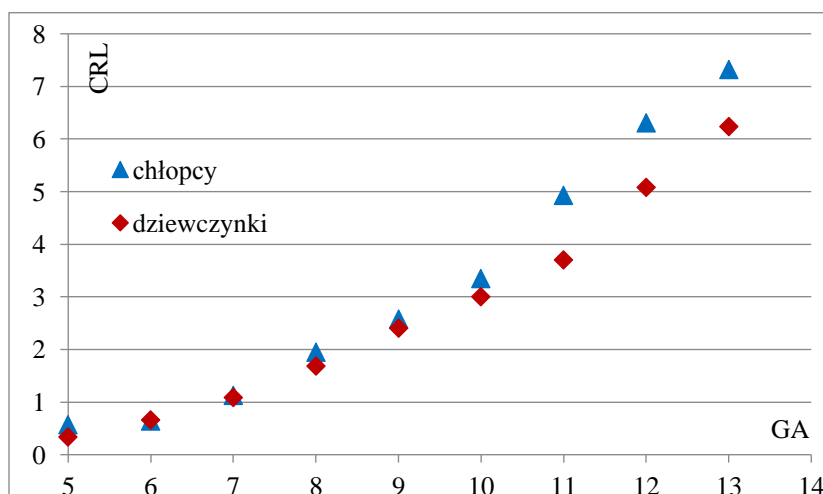


Tabela 5.5.6. Statystyki wykładniczego modelu regresji wpływu GA na CRL po 7 tygodniu

	Chłopcy		Dziewczynki	
	Wyraz wolny	Wsp.regresji	Wyraz wolny	Wsp.regresji
Współczynnik	-2,5061	0,3604	-2,3554	0,3278
Wartość-p	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
R kwadrat		0,7508		0,6306
Błąd oszacowania		0,3342		0,4057
t (różnicy regresji)				0,9450
p (różnicy regresji)				0,3459

Badanie związku pomiędzy parametrem CRL według płci a tygodniem ciąży można przedstawić także na poziomach średnich.

Rysunek 5.5.7. Średni poziom CRL w kolejnych tygodniach ciąży



Na powyższym rysunku zauważyć można postępującą różnicę w długości CRL pomiędzy chłopcami a dziewczynkami od 10 tygodnia ciąży, ale średnia długość CRL chłopców okazuje się już większa w 8 tygodniu ciąży.

5.6. Szacowanie prawdopodobieństwa płci dziecka na podstawie GA i CRL

W celu oszacowania prawdopodobieństwa płci dziecka na podstawie parametrów tygodnia ciąży (GA) oraz długości dziecka (CRL) skorzystano z modelu regresji logistycznej. W tabeli 5.6.1 przedstawiono parametry tego modelu w wersji szacowania prawdopodobieństwa syna. Ogólnie model charakteryzuje się dobrymi właściwościami, dla całego modelu uzyskano istotność statystyki chi-kwadrat na poziomie $p=0,0077$. Także poszczególne parametry modelu albo są statystycznie istotne (dla zmiennej CRL uzyskano $p=0,0078$), albo bliskie istotności statystycznej (dla zmiennej GA uzyskano $p=0,0595$).

Tabela 5.6.1. Model regresji logistycznej szacowania prawdopodobieństwa syna

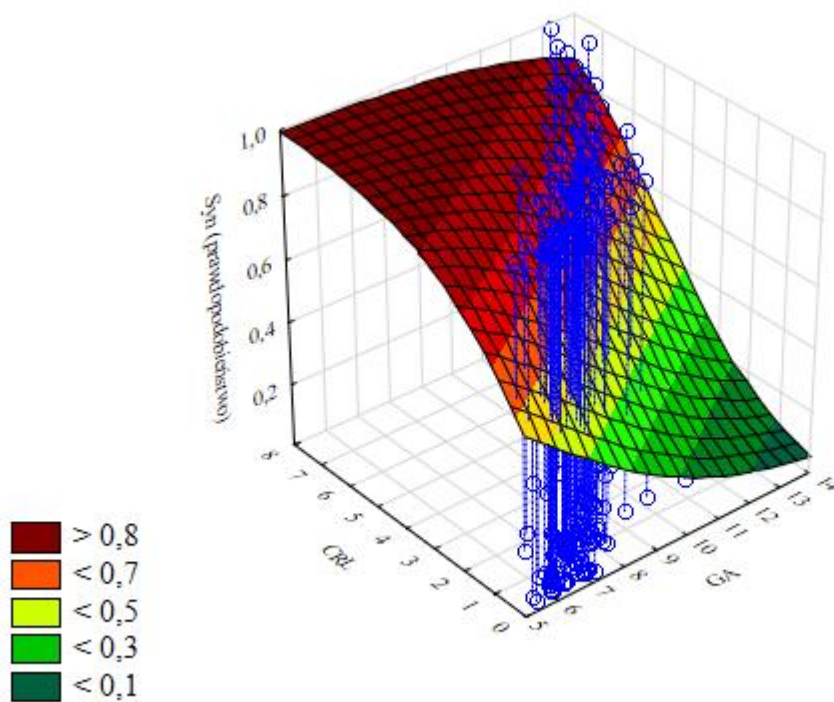
Statystyki	Parametry modelu		
	Stała B0	GA	CRL
Ocena	1,9926	-0,3479	0,5873
Błąd standard.	1,1646	0,1837	0,2188
t(237)	1,7109	-1,8938	2,6839
p	0,0884	0,0595	0,0078
-95%CL	-0,3018	-0,7097	0,1562
+95%CL	4,2869	0,0140	1,0184
Chi-kwadrat Walda	2,9272	3,5865	7,2034
p	0,0871	0,0583	0,0073

Model logistyczny przyjmuje tutaj postać:

$$P(X = \text{syn}) = \frac{e^{1,9926 - 0,3479GA + 0,5873CRL}}{1 + e^{1,9926 - 0,3479GA + 0,5873CRL}}$$

Na rysunku 5.6.1 przedstawiono wartości tej funkcji w zależności od poziomu zmiennych GA i CRL. Z jej określenia widać, że im wyższa wartość parametru CRL przy niższej wartości GA tym większe prawdopodobieństwo, że dziecko będzie płci męskiej, a mniejsze, że dziecko będzie płci żeńskiej. I odwrotnie, im niższa wartość parametru CRL przy wyższej wartości parametru GA tym mniejsze prawdopodobieństwo, że dziecko będzie płci męskiej, a większe prawdopodobieństwo, że dziecko będzie płci żeńskiej.

Rysunek 5.6.1. Model regresji logistycznej szacowania prawdopodobieństwa syna



Wartości tej funkcji przedstawiono także w postaci tabelarycznej 5.6.2. Dla danego poziomu GA oraz wartości CRL podano wartości prawdopodobieństwa. Na podstawie wzoru przedmiotowe prawdopodobieństwa można uzyskać dla dowolnych rzeczywistych wartości GA i CRL z analizowanego przedziału.

Tabela 5.6.2. Prawdopodobieństwo urodzenia syna w zależności od kombinacji parametrów GA i CRL

CRL	GAP								
	5	6	7	8	9	10	11	12	13
0	0,5629	0,4763	0,3911	0,3120	0,2426	0,1845	0,1377	0,1014	0,0738
1	0,6985	0,6207	0,5361	0,4493	0,3656	0,2892	0,2232	0,1687	0,1253
2	0,8065	0,7465	0,6752	0,5948	0,5090	0,4227	0,3408	0,2674	0,2050
3	0,8824	0,8412	0,7890	0,7254	0,6510	0,5684	0,4819	0,3964	0,3169
4	0,9310	0,9050	0,8706	0,8262	0,7704	0,7032	0,6260	0,5417	0,4549
5	0,9604	0,9449	0,9237	0,8953	0,8579	0,8100	0,7507	0,6801	0,6002
6	0,9776	0,9686	0,9561	0,9390	0,9157	0,8847	0,8442	0,7928	0,7298
7	0,9874	0,9823	0,9751	0,9651	0,9513	0,9324	0,9069	0,8731	0,8293
8	0,9930	0,9901	0,9860	0,9803	0,9723	0,9613	0,9460	0,9253	0,8974

Na podstawie obserwacji badanej populacji próbnej szacuje się tzw. iloraz szans, który szacowany jest jako stosunek iloczynu poprawnie zaklasyfikowanych przypadków do iloczynu niepoprawnie zakwalifikowanych przypadków.

Tabela 5.6.3. Klasyfikacja przypadków badanej populacji próbnej

Obserwowany	Przewidywany		Procent poprawnych
	córka	syn	
córka	33	73	31,13
syn	27	107	79,85

W badanej populacji iloraz szans wynosi 1,79. Wartość ta jest wyższa od wartości 1, która oznacza klasyfikację przypadkową. Zatem korzystając z relacji parametrów GA i CRL można poprawić przewidywania płci dziecka.

Słaby wynik przewidywań płci córek (31,13% trafnych) został spowodowany tym, że do 7 tygodnia nie obserwuje się istotnej różnicy w długości dzieci.

Jak wynika z poprzednich analiz wyraźna różnica pomiędzy długością chłopców i dziewczynek następuje już po 7 tygodniu. Model w przypadku wystąpienia dziecka o ponadprzeciętnym CRL klasyfikuje je jako chłopiec, stąd też takie wyniki. Jednak mimo uzyskanej niedogodności w szacowaniu prawdopodobieństwa dziewczynek, ogólny wynik jest wyraźnie lepszy niż przewidywanie losowe.

Tabela 5.6.4. Klasyfikacja przypadków badanej populacji próbnej (wiek od 8 tygodnia)

Obserwowany	Przewidywany		Procent poprawnych
	córka	syn	
córka	17	31	35,42
syn	13	61	82,43

Ograniczając model do danych od 8 tygodnia uzyskujemy wyższą wartość ilorazu szans, gdyż jest to 2,57, poprawę przewidywań do poziomu 35,42% dla córek i 82,43% dla synów.

6. Dyskusja

Wczesna identyfikacja płci płodu w czasie pierwszego trymestru ciąży ma ogromne znaczenie, zarówno dla lekarzy, jak i przyszłych rodziców, w przypadku ryzyka wystąpienia recesywnych chorób genetycznych sprzężonych z chromosomem X. Dotyczy to między innymi hemofili A i B, dystrofi mięśniowej Duchenne'a, dystrofi mięśniowej Beckera, rybiej łuski sprzężonej z chromosomem X, agammaglobulinemi (XLA), zespołu Huntera czy objawiającego się upośledzeniem rozwoju intelektualnego zespołu łamliwego chromosomu X oraz licznych rzadkich chorób genetycznych. W większości schorzeń związanych z chromosomem X płody żeńskie są zdrowe, podczas gdy płody męskie mają 50% ryzyko odziedziczenia choroby. Zatem główną implikacją wczesnej determinacji płci płodu w przypadkach rodzinnych historii chorób związanych z płcią jest potrzeba zapobieżenia niepotrzebnym procedurom inwazyjnym, takim jak biopsja kosmówki, i związanymi z nimi powikłaniami u niezagrożonych płodów żeńskich [9, 54].

Błędne zakwalifikowanie płodu płci żeńskiej nie zmienia dalszej ścieżki diagnostycznej. Natomiast błędne zakwalifikowanie płodu męskiego skutkuje opóźnieniem badań inwazyjnych i obniżeniem jakości opieki. W Anglii wczesne diagnozowanie płci płodu u ciężarnych nosicielek chorób sprzężonych z chromosomem X spowodowało, że liczba inwazyjnych zabiegów została zredukowana o 45%, ponieważ większość ciężarnych noszących płody żeńskie nie zdecydowała się na CVS [41]. W związku z tym można przypuszczać, że w przypadkach recesywnej choroby sprzężonej z chromosomem X, liczba zabiegów inwazyjnych zmniejszyłaby się mniej więcej o połowę z powodu wykonywania ich tylko u płodów z rozpoznaną płcią męską. Wczesne określenie płci płodu przynosi także inne informacje istotne dla celów klinicznych, takie jak wczesna ocena zygotywności w ciążyach bliźniaczych o niepewnej kosmówce, oraz pozwala na zaspokojenie ciekawości rodziców. Współcześnie płeć płodu jest określana na podstawie badań genetycznych lub ultrasonografii [142].

Inspiracją dla przedmiotowego badania stała się publikacja Ben-Haroush i wsp. z 2012r. [176]. Autorzy przedstawili badania, których celem było określenie, czy długość ciemieniowo-siedzeniowa (CRL) różni się pomiędzy płodami męskimi i żeńskimi we wczesnym okresie pierwszego trymestru ciąży. Pomiary wykonano w 43-45 dniach GA. W analizie regresji liniowej płeć męska okazała się istotnym ($p = 0,011$) predyktorem większej CRL zgodnie ze wzorem:

$$\text{CRL(mm)} = -23,851 + \text{GA(dni)} \times 0,621 + 0,334 \times \text{Sex}$$

$$(\text{F} = 1, \text{M} = 2), \text{R}(2) = 0,512, p < 0,001.$$

Prowadzi to do wniosku, że płody męskie są większe niż płody żeńskie we wczesnym okresie pierwszego trymestru, co częściowo jest zgodne z badaniami przeprowadzonymi w niniejszej pracy. Jednak autorzy negują funkcjonujący pogląd, że płody męskie są większe od żeńskich w wyniku wewnątrzmacicznej ekspozycji na testosteron. Pogląd swój uzasadniają brakiem różnicowania gonad w badanym okresie ciąży. W ich opinii obserwowane międzypłciowe różnice CRL mają być spowodowane niezidentyfikowanymi czynnikami niehormonalnymi. Autorzy tego badania odkryli ważną zależność między płcią i wielkością płodu we wczesnych tygodniach ciąży, jednak nie kontynuowali pracy w kierunku powiązania wielkości płodu w kolejnych tygodniach ciąży z jego płcią, oraz nie przedstawili metody pozwalającej na ocenę płci płodu w zależności od jego wielkości w poszczególnych tygodniach ciąży. Zastrzeżenia budzi także opinia autorów na temat braku wpływu rozwijających się gonad na wielkość płodu. Badania embriologów wskazują, że odmiennie jak u płodów żeńskich różnicowanie męskich narządów płciowych poprzedzone jest dojrzewaniem gonad. Fenotyp męski zależy od obecności wydzielanych w jądrach płodu testosteronu i hormonu antymillerowskiego, podczas gdy fenotyp żeński wiąże się z nieobecnością tych hormonów. Początek różnicowania się jądra przypada na 6-7 tydzień ciąży, kiedy powstają utworzone przez komórki Sertolego sznury płciowe. W 8 tygodniu ciąży w jądrze obserwujemy, powstałe z mezenchymy, komórki Leydiga produkujące testosteron. Produkcja testosteronu stymulowana jest przez wysoki poziom HCG ciężarnej. W tym mechanizmie brak rozwoju jądra w 6-8 tyg. ciąży jest dowodem na istnienie pierwotnego, chwilowo nieczynnego jajnika [141].

Wobec powyższego wydaje się, że działanie płodowego testosteronu ma jednak istotne znaczenie dla większego CRL płodów męskich w pierwszych tygodniach ciąży. Oczywiście nie można wykluczyć działania także innych czynników, co wymaga dalszych badań. Zaskakujący i trudny do wyjaśnienia może być stwierdzony w obserwacjach fakt, iż do 7 tygodnia ciąży płody żeńskie rozwijają się szybciej niż płody męskie. Natomiast fakt, że do 7 tygodnia ciąży rozwój płodów męskich jest słabo zależny od wieku ciąży, a po 7 tygodniu przyrost tygodniowy CRL płodów męskich jest większy niż u płodów żeńskich potwierdza założenia i wyniki badań Ben-Haroush i wsp. [176]. Zgodnie z przewidywaniami i wynikami innych autorów w moich badaniach nie stwierdziłem istotnych zależności między objętością pęcherzyka ciążowego, objętością płodu i tętnem płodu a płcią płodu.

Wobec szczególnego znaczenia wczesnej determinacji płci płodu dla diagnostyki i leczenia schorzeń związanych z chromosomem X należy w zarysie przedstawić ich charakter.

Najczęstszym wskazaniem do diagnostyki płci płodu w pierwszym trymestrze ciąży jest wrodzony przerost nadnerczy. W ciążach zagrożonych wrodzonym przerostem nadnerczy (congenital adrenal hyperplasia – CAH), schorzenia związanego z niedoborem 21-hydroksylazy, leczenie kortykosteroidami rozpoczęte przed 8 tygodniem ciąży może zapobiec wirylicacji płodów żeńskich, podczas gdy płody męskie nie są zagrożone. Jednak leczenie to, rozpoczęte we wczesnej ciąży budzi kontrowersje. Według Amerykańskich Wytocznych Praktyki Klinicznej Towarzystwa Endokrynologicznego dla CAH jest ono uważane za eksperymentalne, ponieważ ryzyka i korzyści z tego leczenia nie da się dokładnie określić [144]. Z drugiej strony European Society for Pediatric Endocrinology i Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society stwierdzili, że: „wczesne rozpoczęcie leczenia łagodzi wirylicację narządów płciowych u wszystkich dotkniętych chorobą płodów żeńskich i całkowicie eliminuje ją w ponad 85%” [145]. W związku z tym wczesne nieinwazyjne określenie płci płodu pozwala na równie wczesne rozpoczęcie leczenia zagrożonych płodów żeńskich, a pacjentki z płodem płci męskiej mogą uniknąć skutków ubocznych stosowania glikokortykosteroidów i zbędnego leczenia płodów męskich.

Wątpliwości może budzić wskazanie do badania płci płodu, zwłaszcza metodami inwazyjnymi, w przypadku zespołu łamliwego chromosomu X (Fra-X). Wynika to z faktu, że schorzenie to może występować także u płci żeńskiej. Jednak z powodu zjawiska lyonizacji płeć żeńska jest mniej dotkliwie dotknięta chorobą. 50% dziewcząt z zespołem łamliwego chromosomu X nie ma upośledzenia umysłowego, a 25% z nich ma jedynie niewielkie opóźnienie [146-148]. Wobec tego Wald i Morris [149] zalecają nieinwazyjną diagnostykę płci płodu między 8 a 13,5 tygodniem ciąży, aby uniknąć dalszych, zbędnych zabiegów inwazyjnych u płodów żeńskich.

Ultrasonografia jest nieinwazyjną metodą diagnostyczną wykorzystującą zjawisko rozchodzenia się, rozpraszania oraz odbicia fali ultradźwiękowej. Na przestrzeni ostatniego półwiecza ultrasonografia stała się niezbędnym narzędziem pracy lekarza położnika, a badanie USG jest współcześnie standardem diagnostyki w ciąży.

Pionierskie badania nad wykorzystaniem ultrasonografii w diagnostyce prowadzono były już w trakcie i zaraz po zakończeniu II Wojny Światowej. Aparaty USG zostały zastosowane w diagnostyce na przełomie lat sześćdziesiątych i siedemdziesiątych ubiegłego wieku. Pierwszym ich zastosowaniem była diagnostyka płodu. Kolejne lata to dynamiczny rozwój technologii badań ultradźwiękami. Znacznie poprawiono rozdzielczość obrazu, wyprodukowano wysokiej jakości sondy i aparaty cyfrowe pozwalające obrazowanie harmoniczne, trójwymiarowe i czterowymiarowe. Postęp technologiczny, poszerzone

możliwości oceny morfologii narządów i ich czynności skutkowało dynamicznym wzrastaniem wiedzy i doświadczenia na temat anatomii, fizjologii i patologii płodu.

Początkowo lekarze położnicy wysuwali wątpliwości dotyczące szkodliwości badań USG dla płodu. Jednak przeprowadzone badania jednoznacznie potwierdziły bezpieczeństwo tej metody diagnostycznej. Wykluczono także możliwość wywoływania przez energię ultradźwięków wad rozwojowych płodów. Badanie ultrasonograficzne powoduje jedynie nieznaczny wzrost ciepłoty badanych tkanek o maksymalnie 1°C [150, 151]. Jedynie przy stosowaniu techniki dopplerowskiej w pierwszym trymestrze ciąży czas badania nie powinien przekraczać 30 sekund. Jest to związane z udowodnionym ryzykiem, że po tym czasie energia przekazywana przez wiązkę ultradźwięków ma niekorzystny wpływ na tkanki i na przewodnictwo w neuronach płodu [152]. Wobec tych ustaleń Europejska Federacja Stowarzyszeń Medycznych i Biologicznych zaleciła, aby „do czasu opublikowania dodatkowych badań naukowych, badania pulsacyjnym i kolorowym dopplerem powinny być wykorzystywane z dużą ostrożnością” [153]. Odpowiada to ogólnie przyjętej zasadzie o akronimie ALARA (as low as reasonable achievable), czyli rutynowego działania minimalizującego ryzyko uzyskiwania informacji diagnostycznych [154].

Zwykle prenatalne określenie płci płodu podczas badania USG ma miejsce w drugim i trzecim trymestrze na podstawie wizualizacji prącia i moszny u płodów męskich oraz warg sromowych większych i mniejszych u płodów żeńskich [155]. Określanie płci płodu w I trymestrze ciąży za pomocą przezbrzusznego lub przezpochwowego USG jest metodą o znacznej wiarygodności dopiero pod koniec pierwszego trymestru, i tylko wtedy, gdy nie ma nieprawidłowości rozwojowych zewnętrznych narządów płciowych. Chociaż do 14 tygodnia ciąży nie ma różnicy w rozmiarach i wyglądzie między penisem a łechtaczką to jednak płeć płodu może być determinowana przez kierunek, w którym skierowane są guzki płciowe w płaszczyźnie strzałkowej. Kierunek dogłowy charakteryzuje płody męskie, a kierunek doogonowy płody żeńskie. W piśmiennictwie przeważa opinia, że metoda oznaczania płci płodu polegająca na pomiarze kąta między guzkiem narządów płciowych a linią poziomą przebiegającą przez skórę nad kręgosłupem lędźwiowo-krzyżowym, jest najbardziej obiektywna, ponieważ jako jedyna wiąże się z obiektywnym pomiarem, a nie z subiektywną oceną.

W 1977 r. Stocker i Evens [156] po raz pierwszy przedstawili diagnozę płci płodu w trzecim trymestrze ciąży na podstawie wizualizacji ultrasonograficznej zewnętrznych narządów płciowych płodu. Ta nieinwazyjna technika oceny płci płodu w badaniu USG w trzecim, a później w drugim trymestrze ciąży, opierała się na kryterium wykrycia obecności

prącia i moszny w przypadku płodu męskiego lub fałdów warg sromowych większych i mniejszych u płodu żeńskiego. Przy braku anomalii zewnętrznych narządów płciowych dokładność tej metody po 20 tygodniu ciąży osiąga 100%.

Możliwość oznaczenia płci płodu badaniem ultrasonograficznym w pierwszym trymestrze ciąży jest ściśle uwarunkowane związanymi z wiekiem ciąży etapami morfogenezy zewnętrznych narządów płciowych płodu. Ograniczenia stosowanych metod diagnostycznych wynikają z niemożności zobrazowania zawiązków narządów płciowych na wczesnych etapach rozwoju, braku różnic morfologicznych w początkowych stadiach rozwojowych narządów płciowych męskich i żeńskich oraz ciągle jeszcze zbyt małej rozdzielczości i precyzji aparatów sonograficznych.

Zewnętrzne narządy płciowe płodu rozwijają w trzecim tygodniu rozwoju płodowego z regionu prymitywnego steku, z którego komórki następnie migrują wokół błony kloaki tworząc parę lekko uniesionych fałdów. Fałdy te łączą się tworząc guzek narządów płciowych. W trakcie kolejnego etapu rozwoju guzek narządów płciowych dzieli się na fałdy cewki moczowej z przodu i fałdy odbytu z tyłu. Około szóstego tygodnia rozwoju powstają dwie kolejne wypukłości po każdej stronie fałd cewki moczowej. U płodów męskich z wypukłości tych powstaje moszna, a u płodów żeńskich wargi sromowe większe. Taka różnica w rozwoju płodów męskich spowodowana jest wpływem androgenów wydzielane przez jądra płodu i charakteryzuje ją szybkie wydłużanie guzka płciowego w postać prącia. Około dwunastego tygodnia ciąży fałdy cewki moczowej zamykają się nad płytką cewki moczowej tworząc cewkę moczowej prącia. Zewnętrzne narządy płciowe płodu żeńskiego rozwijają się pod wpływem estrogenów wytwarzane przez łożysko, guzek płciowy wydłuża się tylko nieznacznie tworząc łechtaczkę, fałdy cewki moczowej przekształcają się w wargi sromowe mniejsze, a wypukłości narządów płciowych znacznie się powiększają tworząc wargi sromowe większe [157].

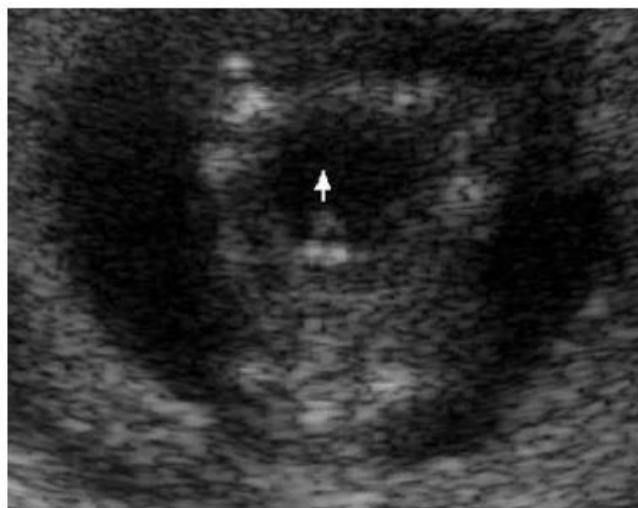
Z powyższego mechanizmu rozwojowego wynika, że do 10 tygodni ciąży prekursorzy strukturalne zewnętrznych narządów płciowych są obecne, ale nie są wystarczająco zróżnicowane, aby pozwolić na wyraźne rozróżnienie płci płodu. Jednak od 12 tygodnia widoczne są wyraźne zmiany w budowie zatoki moczowo-płciowej. U płodów męskich zatokę moczowo-płciową zastępuje szew moszny i cewki moczowej; zamykanie zatoki moczowo-płciowej rozpoczyna się od ogonowego końca zarodka. Proces ten, w połączeniu z wydłużeniem guzka narządów płciowych, powoduje stopniowe wypieranie fallusa w kierunku dogłowym. U kobiet zatoka moczowo-płciowa pozostaje otwarta i ostatecznie staje się przedsionkiem pochwy [158]. Znaczące różnice w tempie wzrostu prącia i łechtaczki stają się

widoczne w drugim trymestrze. Przyspieszenie, prawie liniowe, prenatalnego wzrostu penisa następuje po 14 tygodniu ciąży [159].

Chociaż przypisywanie płci płodu w pierwszym trymestrze ciąży stanowi wyzwanie, to dzięki postępowi w technologii USG, poprawie rozdzielczości aparatów ultrasonograficznych, oraz doskonałym umiejętnościom sonografistów, płeć płodu może być określana z zadowalającą dokładnością już od 11 tygodnia ciąży i z bardzo wysoką dokładnością na początku drugiego trymestru ciąży [160-162].

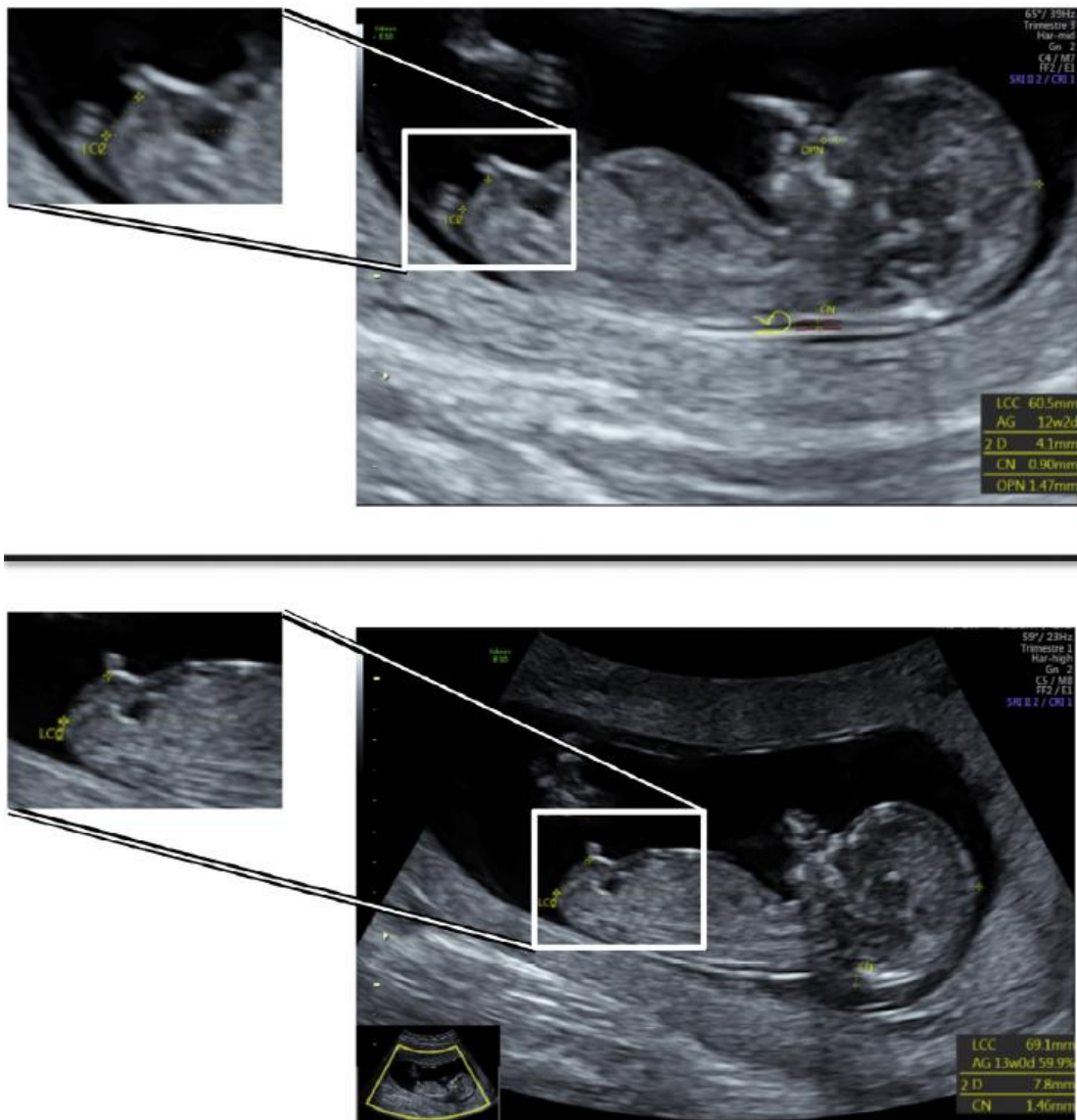
Pod koniec lat dziewięćdziesiątych opracowano metodę diagnostyki płci płodu w pierwszym trymestrze. Polega ona na zastosowaniu w pierwszym trymestrze ciąży badania USG do pomiaru kąta między guzkiem narządów płciowych a linią poziomą przeprowadzoną przez powierzchnię skóry okolicy lędźwiowo-krzyżowej pozwala na ustalenie z dużą dokładnością płci płodu [1, 5, 8, 9, 17, 163]. Metoda ta daje bliską 100% czułość w określaniu płci płodu po 13 tygodniu ciąży, ale ma mniejszą czułość w 11 i 12 tygodniu [1, 11, 12, 17, 164]. Podstawą dla jej wdrożenia była, obserwowana w ultrasonograficznych badaniach przesiewowych prowadzonych u płodów w pierwszym trymestrze ciąży, różnica w wyglądzie rozwijających się narządów płciowych. W 11-13,6 tygodniach ciąży obraz USG męskich narządów płciowych w płaszczyźnie poprzecznej można zidentyfikować kopułę moszny u podstawy wydatnej struktury prącia płodu (zdjęcie 1), a w płaszczyźnie środkowo-strzałkowej uwidoczni się jako wydatny skierowany ku przodowi guzek z echogeniczną linią widoczną u podstawy moszny pod czubkiem rozwijającego się prącia (zdjęcie 2).

Zdjęcie 1. Obraz męskich narządów płciowych w płaszczyźnie poprzecznej



Źródło: Hsiao CH; Wang HC; Hsieh CF; Hsu JJ. Fetal gender screening by ultrasound at 11 to 13(+6) weeks. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 87(1): 8-13, 2008.

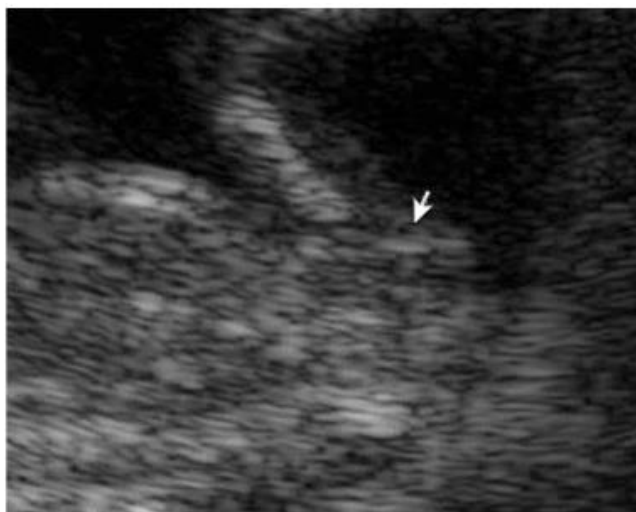
Zdjęcie 2. Uwidocznienie męskich narządów płciowych w I trymestrze – pomiar odległości anogenitalnej



Źródło: Arfi A; Cohen J; Canlorbe G; Bendifallah S; Thomassin-Naggara I; Darai E; Benachi A; Arfi JS. First-trimester determination of fetal gender by ultrasound: measurement of the anogenital distance. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology*. 2016; 203: 177-81.

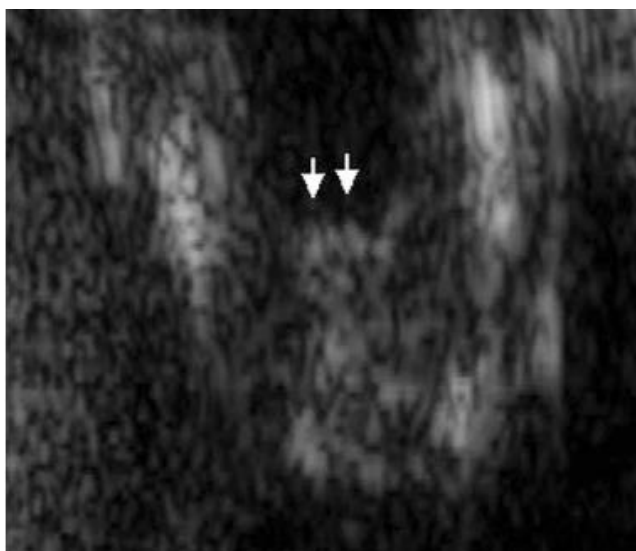
Żeńskie narządy płciowe płodu oceniane w płaszczyźnie środkowo-strzałkowej charakteryzują się brakiem jakichkolwiek guzków narządów płciowych (zdjęcie 3), natomiast przekrój poprzeczny pozwala uwidocznic trzy lub cztery równoległe linie wargi sromowych większych i mniejszych (zdjęcie 4). Znacny wzrost kąta guzka płciowego wraz ze wzrostem CRL ma miejsce tylko u płodów męskich. Znajduje to wyjaśnienie w przedstawionym powyżej mechanizmie rozwoju embriologicznego zewnętrznych narządów płciowych.

Zdjęcie 3. Obraz żeńskich narządów płciowych w płaszczyźnie strzałkowej



Źródło: Hsiao CH; Wang HC; Hsieh CF; Hsu JJ. Fetal gender screening by ultrasound at 11 to 13(+6) weeks. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 87(1): 8-13, 2008.

Zdjęcie 4. Obraz żeńskich narządów płciowych w płaszczyźnie poprzecznej



Źródło: Hsiao CH; Wang HC; Hsieh CF; Hsu JJ. Fetal gender screening by ultrasound at 11 to 13(+6) weeks. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 87(1): 8-13, 2008.

W 1999 r. Efrat i wsp. [11] i Whitlow i wsp. [9] opublikowali wyniki badań dotyczących determinacji płci płodu w pierwszym trymestrze ciąży. Whitlow zastosował kombinację przekrojów poprzecznych i strzałkowych, podczas gdy Efrat przyjął płaszczyznę środkowo-strzałkową dla pomiaru kąta między guzkiem narządów płciowych i poziomą linią przeprowadzoną przez powierzchnię skóry okolicy lędźwiowo-krzyżowej. Wyniki z obu tych badań wykazały dokładność identyfikacji płci płodu w 11. tygodniu ciąży odpowiednio 78% i

70,3% w przypadkach gdy udało się oznaczyć płeć. Jednak jeśli uwzględnić przypadki, w których nie udało się oznaczyć płci płodu dokładność identyfikacji wyniosła tylko 46% i 65%. Natomiast w 12 tygodniu ciąży, gdy CRL przekracza 57 mm, a determinacja płci była wykonalna, odsetek prawidłowej identyfikacji płci płodu wynosił 86% i 92,8%. Według oceny Lubusky i wsp. [3] w tej metodzie przy CRL<50mm (wiek ciąży < 11+4) płeć płodu nie może być wiarygodnie przewidziana. Na poprawną identyfikację płci płodu w pierwszym trymestrze ciąży mogą wpływać liczne czynniki. Kluczowe są umiejętności operatora uzyskania prawdziwej płaszczyzny pośrodkowej i właściwej oceny kierunku guzka płciowego w odniesieniu do pozycji płodu, a także rozdzielczość i rodzaj przetwornika USG [5]. Głowica przezpochwowa jest lepsza od przezbrzuszej, jednak większość kobiet woli badanie przezbrzusze. Ograniczeniami wykonalności i poprawności badania ze strony badanej pacjentki są między innymi gazy jelitowe powodujące cieniowanie płodu oraz otyłość matki [163]. Utrudnienie z strony płodu może stanowić niekorzystna pozycja, skrzyżowanie nóg, obecność pępownicy między nogami i nadmierna ruchliwość [4, 9]. Należy zauważyć, że podczas badania ultrasonograficznego można ocenić tylko płeć fenotypową płodu, która może różnić się od płci genotypowej w przypadku zaburzeń rozwojowych takich jak feminizacja jąder czy ciężkie spodziectwo [3].

Celem dalszych badań nad tą metodą diagnostyczną, prowadzonych przez kolejnych autorów [2, 5, 9, 11] była ocena dokładności przypisania płci oraz określenie długości ciemieniowo-siedzeniowej (CRL), przy której poziom dokładności jest wystarczająco wysoki, aby podjąć ostateczną decyzję dotyczącą procedur inwazyjnych u płodu zidentyfikowanego jako żeński.

W badaniu Chelli i wsp. [2] ultrasonograficzne określenie płci płodu w 11-14 tygodniu okresu ciążowego osiąga dokładność 85,7%. Efrat i wsp. [11] zgłosił dokładność 99,6% dla płodów męskich i 97,4% dla płodów żeńskich. Większość dokładność szacowania płci płodów męskich niż żeńskich potwierdzono także w tej pracy. Hsiao i wsp. [5] przypisali pomyślnie płeć u 91,8% płodów. Te wyniki wskazują na zmienną dokładność określania płci płodu w ultrasonografii pierwszego trymestru.

Pomimo wysokiej dokładności USG w pierwszym trymestrze badanie nie identyfikuje prawidłowo płci w średnio 3-14% przypadków [2, 5, 11]. Efrat i wsp. [11] nie zdołali poprawnie przypisać płci u 56% płodów płci męskiej w 11. tygodniu ciąży, podczas gdy w ciąży 12 i 13 tygodniowej, błędnie przypisano płeć odpowiednio tylko 3% i 0%. W swoich badaniach Whitlow i wsp. [9] w 22% błędnie określili płeć płodu w 11 tygodniu ciąży, podczas gdy w 12

i 14 tygodniu błąd wynosił odpowiednio 14% i 8%. Identyfikacja płci męskiej w okresie 11-11,6 tygodni ciąży wydaje się być trudniejsza niż płci żeńskiej.

Manzanares i wsp. [4], podają, że określenie płci płodu w 11-14 tygodniu ciąży osiągnęło wskaźnik dokładności wynoszący 87,5%, ze znaczącym wzrostem dokładności wraz ze wzrostem CRL i GA. Natomiast Benoit [8] z powodzeniem przypisał płeć 99,1% płodów. Wielu badaczy donosi o trudnościach w określeniu płci płodu u części ciężarnych. Nie udało się jej ustalić w 9-37% przypadków [3, 5, 16]. Może to wyjaśniać fakt, że kąt pomiędzy guzkami płciowymi a kręgosłupem zmienia się w trakcie badania USG, szczególnie na początku pierwszego trymestru [13]. Lubuski i wsp. [3] stwierdzili, że 10% nieprzypisanych przypadków było nie do ustalenia ze względu na czynniki matczyne. Liczne badania sugerują, że prawidłowe przypisanie płci płodu znacząco wzrasta w przypadku CRL większej niż 55-57 mm i GA 12 tygodni lub większego [2, 4, 6, 8, 10, 164]. Efrat i wsp. [11] stwierdzili ogólną dokładność wynoszącą 100% dla CRL większych niż 68 mm, a ostatnio Lubuski i wsp. [3] stwierdzili taką samą dokładność dla CRL większego niż 60 mm.

Postęp w technice USG pozwolił na zastosowanie ultrasonografii 3D dla bardzo dokładnego określania płci płodu w pierwszym trymestrze. Zastosowanie USG 3D umożliwia analizę offline z wirtualną manipulacją obrazami w celu uzyskania pożądaných obrazów [165, 166].

Korzystając z przezpochwowego 3D USG w płaszczyźnie środkowo-strzałkowej, Lev-Toaff i wsp. [166] zbadali na małej ilości płodów ($n = 14$) orientację fallusa płodu w odniesieniu do przedniej ściany brzucha i przypisał płeć męską lub żeńską gdy fallus był skierowany odpowiednio dogłowowo lub doogonowo. Dokładność metody wyniosła 100% w odniesieniu płodów między 11 a 14 tygodniem ciąży. Wadą prezentowanej metody jest przypisanie płci oparte na subiektywnych, wyłącznie jakościowych kryteriach.

Odminną metodę determinacji płci płodu zastosowali w swoich badaniach Arfi i wsp. [6]. Metoda ta opiera się o pomiar odległości anogenitalnej (anogenital distance – AGD). U płodów ludzkich odległość anogenitalna (czyli odległość między końcem ogonowym płodu a podstawą guzka narządów płciowych) jest dymorficzna i zależna od działania testosteronu, a tym samym od płci. Uwidacznia się ona od 11 tygodnia ciąży. Odległość anogenitalna jest około dwukrotnie większa u płodów męskich [165, 166]. Różnica utrzymuje się do 24-30 miesiąca życia, a następnie zmniejsza się, aż do wieku dorosłego [165, 166, 169]. W badaniach Arfi i wsp. [6] AGD była oceniana w płaszczyźnie środkowo-strzałkowej z płodem leżącym w naturalnej pozycji (ani nie zgięte, ani nie wyprostowane), tak jak do pomiaru CRL. Znacznik ogonowy był ustawiany jak do pomiaru CRL, a znacznik genitalny umieszczany podstawy

guzka płciowego. Ustalona została na 4,8 mm wielkość odcięcia pozwalająca przewidzieć płęć męską ($\geq 4,8$ mm) lub żeńską ($< 4,8$ mm) płodu. Płęć została prawidłowo określona dla 87% płodów męskich i 89% żeńskich. Autorzy ocenili metodę jako dokładną, lecz wymagającą dalszej walidacji w większych seriach. W uzupełnieniu podstaw teoretycznych prezentowanej metody należy wspomnieć, że w modelu zwierzęcym AGD jest markerem ekspozycji płodu na androgeny [167, 168]. Podawanie antagonisty receptora androgenowego, flutamidu lub dibutyłftalanu [170, 171] powodowało skrócenie AGD u potomstwa płci męskiej, oraz wzrost częstości wnetrostwa i spodziewania [170]. U noworodków płci męskiej matek narażonych na działanie ftalanów [173, 174] lub urodzonych z wnetrostwem [172] obserwowano skrócenie AGD, natomiast płody żeńskie matek narażonych na działanie ftalanów miały dłuższą AGD [173]. Obserwacje te sugerują potrzebę systematycznego badania USG w drugim trymestrze u płodów męskich z niskim AGD w celu wczesnego wykrycia dysmorfii płciowej pod postacią spodziewania.

Prezentowane powyżej wyniki badań potwierdzają, że ultrasonograficzne wskazanie płci płodu w pierwszym trymestrze ciąży jest wykonalne i pozostaje prostą, wartościową oraz opłacalną metodą diagnostyczną, która nie wiąże się z dodatkowymi kosztami. Co więcej w ostatnim tygodniu tego trymestru dokładność osiągniętych wyników jest zbliżona do dokładności wyników badań inwazyjnych. We wszystkich prezentowanych badaniach ultrasonograficzne wyznaczenie płci płodu zostało przeprowadzone na podstawie pomiaru i oceny anatomii okolicy guzka płciowego w końcowych tygodniach pierwszego trymestru ciąży – 11(12)-14 tygodnia. Jako graniczną dla oceny płci płodu długość ciemieniowo-siedzeniową (CRL) Lubusky M. i wsp. [3] określają dla płci męskiej na 50 mm (wiek ciążowy powyżej 12 tygodnia), natomiast Manzanares S. i wsp. [4] dla obydwu płci na powyżej 55,7 mm i wiek ciążowy powyżej 12+2 tygodnia. Wiek ciąży i rosnąca CRL korelują dodatnio z wykonalnością i wiarygodnością oznaczenia płci płodu. Konieczne są dalsze badania w celu zatwierdzenia narzędzia, w tym określenia progu wykonalności i wiarygodności dostosowanego do CRL. Dalszą poprawę wyników stosowanych współcześnie ultrasonograficznych algorytmów identyfikacji płci między 11 a 14 tygodniem może przynieść połączenie projekcji poprzecznych i środkowo- strzałkowych [9].

W odniesieniu do społecznych implikacji prenatalnej identyfikacji płci, praktyka wykazuje, że większość przyszłych rodziców pragnie jak najwcześniej poznać płęć płodu, pomimo ryzyka błędnej identyfikacji na wczesnym etapie ciąży. Dlatego, pomimo wysokich wskaźników prawidłowego określenia płci płodu, każdemu diagnozowania płci płodu w wieku poniżej 12 tygodni powinno towarzyszyć ostrzeżenie o możliwym błędzie i ryzyku błędnej

identyfikacji. Należy także pamiętać o możliwość niejednoznaczności płci, obecności feminizujących jąder i ciężkiego spodziectwa.

Testy genetyczne są bardzo dokładne w określaniu płci płodu. Wzbogacanie wolnego od komórek płodowego DNA z krwi matki umożliwia identyfikację płci w pierwszym trymestrze ciąży z dokładnością sięgającą 99,5% [47]. Jednakże wykorzystanie nieinwazyjnej techniki badania z krwi matki w krajach o niskim dochodzie może być poważnie ograniczony przez wysoki koszt i z tego powodu mniej dostępne niż ultrasonografia [141, 149].

Istotnym wskazaniem do określenia płci płodu poprzez badanie wolnego DNA płodu we krwi matki jest także stwierdzenie anomalii zewnętrznych narządów płciowych, i niemożność odróżnienia płodu męskiego od żeńskiego w badaniu USG. Niektóre z tych anomalii są spowodowane zaburzeniami chromosomalnymi wymagającymi kariotypowania, ale nieprawidłowości takie jak kloaka, wycięcie pęcherza moczowego, spodziectwo czy spowodowana wrodzonym przerostem nadnerczy wirylizacja narządów płciowych płodów żeńskich, nie są związane z nieprawidłowościami kariotypu [175]. W tych przypadkach oznaczenie DNA płodu we krwi matki dostarcza ważnych informacji, które wpływają na rokowanie i umożliwia planowanie postnatalnego postępowania chirurgicznego [41].

Colmant i wsp. [142] oceniają, że nieinwazyjne prenatalne określenie płci płodu za pomocą cffDNA we krwi matki jest dokładniejsze pod względem czułości i swoistości, oraz wcześniej wykonywane niż USG. Czułość badania krwi matki sięga prawie 100% w 8 tygodniu ciąży, czyli 3 tygodnie wcześniej niż możliwe jest CVS. Także USG jest alternatywną nieinwazyjną metodą, ale analiza danych w literaturze wskazuje, że skuteczność diagnostyczna metody jest w pełni wiarygodna dopiero od 13 tygodnia ciąży. Badanie cffDNA można wykonać wcześniej niż USG i tym samym znacznie ograniczyć ilość badań inwazyjnych. Ponadto analiza cffDNA jest bardziej niezawodną techniką dla płodów z nieprawidłowościami zewnętrznymi narządów płciowych. Badania USG i cffDNA nie są alternatywą dla CVS, ale metodą identyfikacji populacji zagrożonych płodów, dla których analiza CVS może zmodyfikować postępowanie. Procedura CVS ma miejsce później w ciąży (od 11 tyg. ciąży) i w przeciwieństwie do cffDNA łączy się z ryzykiem powikłań.

Jedynie trzy znane mi badania, przeprowadzone na niewielkiej ilości przypadków dokonały porównania możliwości i dokładności oceny płci płodu za pomocą USG i PCR z krwi matki podczas I trymestru ciąży [14-16]. Seria 28 ciąż zagrożonych chorobą sprzężoną z chromosomem X lub z płodami dotkniętymi anomalią narządów płciowych została przedstawiona przez Hyett i wsp. [16]. Test PCR w czasie rzeczywistym dla genu SRY wykonano po ukończeniu 10 tygodnia ciąży. Możliwość i zgodność determinacji płci wyniosła

100%. Ultradźwiękowa ocena płci płodu została wykonana u 23 pacjentek średnio w 12 tygodniu ciąży. Możliwość determinacji wyniosła 87% i uzyskana zgodność 100%.

Identyczne wyniki w badaniach PCR dla genu DYS14 i w badaniu USG metodą Efrata i wsp. [11] po 12 tygodniu ciąży u 10 nosicielek genu hemofilii uzyskali Chi i wsp. [15].

Natomiast Mazza i in. [14] na podstawie swoich badań wskazują na przewagę diagnostyki USG nad badaniem PCR. Badając, metodą zagnieżdżonego PCR dla genu amelogeniny, stwierdzili 50% czułość i 78% zgodność. Wizualizacja USG wykazała 100% czułość i zgodność. Odbiegający od innych badań wynik można wyjaśnić zastosowaniem przestarzałej i mało dokładnej metody PCR.

W związku z omawianymi zagadnieniami oznaczania płci płodu w pierwszym trymestrze ciąży nie można pominąć zagadnień etycznych i prawnych.

Nieinwazyjna diagnostyka prenatalna ma obecnie ogromny wpływ na sposób, w jaki działa medycyna płodowa, jednak istnieje znaczne ryzyko wykorzystywania jej potencjału dla celów niemedycejskich, takich jak selekcja płci przyszłego dziecka, selektywna terminacja ciąży lub nieuprawnione badanie ojcostwa. W wielu krajach aborcja ze względu na płeć płodu jest niedozwolona, jednak może być wykonywana ze wskazań medycznych w przypadku ciężkich chorób związanych z płcią. Istnieje jednak ryzyko, że po oznaczeniu na życzenie pacjentki płci płodu zwróci się ona do innego lekarza o usunięcie płodu o niechcianej płci. Sytuacje takie generują problemy moralne i etyczne u położników, a więc wymagają dodatkowych przemyśleń i rozwiązań prawnych związanych z wczesną determinacją płci [143]. Etycy uważają, iż położnik powinien upewnić się że pacjentka rozumie i akceptuje ograniczenia moralne i prawne związane z przeprowadzoną na jej życzenie determinacją płci płodu. Ortodoksyjnie rozumujący położnicy uważają, że nieinwazyjne oznaczanie płci płodu jest nieetyczne, ponieważ płód jest testowany bez jego zgody. Jednak testy nieinwazyjne nie różnią się niczym od przesiewowego USG, a kobieta ma prawo do pełnej informacji o swojej ciąży.

7. Wnioski

- Do 7. tygodnia ciąży rozwój dziewczynek przebiegał szybciej niż chłopców.
- Po 7. tygodniu ciąży, a do 13. tygodnia ciąży, następował statystycznie istotnie szybszy rozwój płodów męskich niż żeńskich.
- Istnieje korelacja pomiędzy wymiarem CRL a płcią płodu w badanym przedziale wiekowym ciąży.
- Stwierdzono, iż czynność serca płodów męskich jest szybsza niż żeńskich.
- Objętość pęcherzyków ciążowych płodów męskich jest większa niż żeńskich.
- Objętość płodów męskich jest większa niż żeńskich.
- Waga urodzeniowa płodów męskich jest większa niż żeńskich.

8. Streszczenie

Wstęp

Podjęto próbę ultrasonograficznego określenia płci płodu w pierwszym trymestrze ciąży. Badaniem objęto 240 kobiet w ciąży między 5-13 tygodniem ciąży. Porównano długość ciemieniowo-siedzeniową (CRL) płodów płci męskiej i żeńskiej. Analiza statystyczna wyników wykazała istotnie szybszy wzrost CRL u płodów męskich począwszy od 7. tygodnia ciąży. Ten efekt można powiązać z działaniem testosteronu. Uzyskane wyniki wskazują na możliwość prognozowania z dużym prawdopodobieństwem płci płodu od 7 tygodnia ciąży.

Cel

Określenie możliwości oznaczania płci płodu w oparciu o badanie wymiaru CRL w badaniu USG.

Metoda

Badaniem objęto 240 kobiet w ciąży między 5. a 13. tygodniem ciąży. Badania ultrasonograficzne zostały przeprowadzone przez certyfikowanego przez FMF specjalistę USG przy użyciu aparatu GE Voluson 730-Pro. Do 11. tygodnia ciąży badania prowadzono głowicą dopochwową, a od 11. tygodnia ciąży głowicą brzuszną wypukłą. Oceniono długość płodu /CRL/ pod kątem wieku ciążowego w tygodniach /HBD/ obliczonego na podstawie daty ostatniej miesiączki /LMP/ oraz płci dziecka po urodzeniu. Kobiety objęte badaniem urodziły 134 chłopców i 106 dziewczynek.

Związek między CRL a wiekiem ciążowym wyrażonym w tygodniach od ostatniego krwawienia miesiączkowego oceniano za pomocą funkcji regresji liniowej i wykładniczej. W ten sposób zbadano bezwzględny i względny wzrost CRL w zależności od tygodnia ciąży. Obserwując wartości współczynników regresji określono istotność różnic w przyrostach CRL dla obu płci.

Początkowo uzyskane pomiary CRL podzielono na ciążę do 7. tygodnia i po 7. tygodniu. Uzasadnieniem takiego podziału był fakt, że do 7. tygodnia w grupie chłopców CRL jest słabo uzależniona od wieku ciąży.

Do oceny prawdopodobieństwa płci płodu na podstawie CRL i wieku ciążowego zastosowano model regresji logistycznej. Dla badanej populacji wyznaczono tzw. iloraz szans będący iloczynem prawidłowo sklasyfikowanych przypadków do nieprawidłowo sklasyfikowanych przypadków.

Wyniki

Związek między długością ciemieniową płodu a tygodniem ciąży wyrażono za pomocą funkcji regresji liniowej i wykładniczej. W ten sposób zbadano bezwzględny i względny wzrost parametrów CRL w zależności od tygodnia ciąży. Obserwując wartości współczynników regresji określono istotność różnicy przyrostów parametru CRL w grupach chłopców i dziewcząt. Badanie zostało podzielone na do 7. tygodnia oraz powyżej 7. tygodnia. Uzasadnieniem takiego podziału jest sytuacja w grupie chłopców, których rozwój jest słabo zależny od tygodnia ciąży do 7. tygodnia. Widać to we współczynnikach regresji modelu liniowego (0,0533) i wykładniczego (13,24%), które są dodatnie, ale nieistotne statystycznie. Natomiast dla dziewcząt współczynniki regresji są dodatnie i istotne statystycznie (model liniowy – 0,5431; model wykładniczy – 88,19%). Patrząc na rozwój we wczesnych stadiach ciąży, istnieje niewielka zależność od czasu i duże rozproszenie wyników. Modele odzwierciedlają to poprzez niskie współczynniki determinacji.

Wnioski

- Do 7. tygodnia ciąży rozwój dziewczynek przebiegał szybciej niż chłopców.
- Po 7. tygodniu ciąży, a do 13. tygodnia ciąży, następował statystycznie istotnie szybszy rozwój płodów męskich niż żeńskich.
- Istnieje korelacja pomiędzy wymiarem CRL a płcią płodu w badanym przedziale wiekowym ciąży.
- Stwierdzono, iż czynność serca płodów męskich jest szybsza niż żeńskich.
- Objętość pęcherzyków ciążowych płodów męskich jest większa niż żeńskich.
- Objętość płodów męskich jest większa niż żeńskich.
- Waga urodzeniowa płodów męskich jest większa niż żeńskich.

9. Summary

Introduction

The author attempted the ultrasound determination of fetal sex in the first trimester of pregnancy. The study included 240 pregnant women between 5-13 weeks of pregnancy. The crown-rump length (CRL) of male and female fetuses was compared. Statistical analysis of the results showed a significantly faster increase in CRL in male fetuses starting from the 7th week of pregnancy. This effect can be linked to the effects of fetal testosterone. The obtained results indicate the possibility of the forecast, with high probability, the sex of the fetus from the 7th week of pregnancy.

The Aim

This study aims to try to determine the sex of the fetus in the first trimester of pregnancy based on measuring its crown-rump length(CRL) in an ultrasound examination.

Methods

The study included 240 pregnant women between the 5th and 13th week of pregnancy. Ultrasound examinations were carried out by an ultrasound specialist certified by FMF using the GE Voluson 730-Pro. Until the 11th week of pregnancy, the tests were carried out with the vaginal transducer and from the 11th week of pregnancy with the abdominal convex transducer. Fetal length/CRL/ was assessed concerning gestational age in weeks/HBD/ calculated based on the date of the last menstrual bleeding /LMP/ and the sex of the child after birth. The women included in the study gave birth to 134 boys and 106 girls.

The relationship between the CRL and the gestational age expressed in weeks since the last menstrual bleeding was assessed using the linear and exponential regression function. In this way, the absolute and relative increases in CRL depending on the week of pregnancy were examined. Observing the values of the regression coefficients, the significance of differences in CRL increases for both sexes was determined.

Initially, the obtained CRL measurements were divided into pregnancies up to week 7 and after the 7th week. The rationale for this division was the fact that up to 7 weeks in the group of boys, CRL is weakly dependent on the age of the pregnancy.

A logistic regression model was used to assess the probability of fetal sex based on CRL and gestational age. For the studied population, the so-called odds ratio is the product of correctly classified cases to incorrectly classified cases.

Results

The relationship between the fetal parietal length and a gestational week was expressed by linear and exponential regression functions. In this way, the absolute and relative increases in CRL parameters depending on the week of pregnancy were examined. Observing the values of the regression coefficients, the significance of the difference in the increments of the CRL parameter in the groups of boys and girls was determined. The trial was divided into the 7th week and the 7th week. The justification for this division is the situation in the group of boys, where development is weakly dependent on the week of pregnancy until 7 weeks. It is visible in the regression coefficients of the linear (0.0533) and exponential (13.24%) model, which are positive, but statistically insignificant. On the other hand, for girls, the regression coefficients are positive and statistically significant (linear model - 0.5431; exponential model - 88.19%). When looking at development in the early stages of pregnancy, there is little time dependence and a wide dispersion of results. The models reflect this by the low coefficients of determination.

Conclusions

- Up to the 7th week of gestation girls' development was faster than boys.
- After the 7th week of gestation and up to the 13th week of gestation there was a statistically significantly faster development of male than female fetuses.
- In conclusion, the heart rate of male fetuses was faster.
- The volume of gestational follicles of male fetuses is larger.
- Volume of male fetuses is larger than that of female fetuses.
- Birth weight of male fetuses is higher than females.

Piśmiennictwo

1. Efrat Z., Perri T., Ramati E., Tugendreich D., Meizner I. Fetal gender assignment by first-trimester ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 619-621.
2. Chelli D., Methni A., Dimassi K., Boudaya F., Sfar E., Zouaoui B., Chelli H., Chennoufi MB. Fetal sex assignment by first trimester ultrasound: a Tunisian experience. *Prenat Diagn* 2009; 29: 1145-1148.
3. Lubusky M., Studnickova M., Skrivaneka A., Vomackovac K., Prochazka. Ultrasound evaluation of fetal gender at 12–14 weeks. *M. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2012; 156(4): 324-329.
4. Manzanares S., Benitez A., Naveiro-Fuentes M., Lopez-Criado MS., Sanchez-Gila M. Accuracy of Fetal Sex Determination on Ultrasound Examination in the First Trimester of Pregnancy. *J Clin Ultrasound.* 2016; 44: 272-77.
5. Hsiao CH; Wang HC; Hsieh CF; Hsu JJ. Fetal gender screening by ultrasound at 11 to 13(+6) weeks. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica.* 87(1): 8-13, 2008.
6. Arfi A; Cohen J; Canlorbe G; Bendifallah S; Thomassin-Naggara I; Darai E; Benachi A; Arfi JS. First-trimester determination of fetal gender by ultrasound: measurement of the anogenital distance. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology.* 2016; 203: 177-81.
7. Mielke G, Kiesel L, Backsch C, Erz W, Gonser M. Fetal sex determination by high resolution ultrasound in early pregnancy. *Eur J Ultrasound* 1998; 7: 109-14.
8. Benoit B. Early fetal gender determination. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13(5): 299-300.
9. Whitlow BJ, Lazanakis MS, Economides DL. The sonographic identification of fetal gender from 11 to 14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13: 301-4.
10. Mazza V, Contu G, Falcinelli C, et al. Biometrical threshold of biparietal diameter for certain fetal sex assignment by ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13: 308-11.
11. Efrat Z, Akinfenwa OO, Nicolaides KH. First-trimester determination of fetal gender by ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13: 305-7.
12. Pedreira DA. In search for the 'third point'. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15: 262-3.
13. Pedreira DA, Yamasaki A, Czeresnia CE. Fetal phallus 'erection' interfering with the sonographic determination of fetal gender in the first trimester. *Ultra-sound Obstet Gynecol* 2001; 18: 402-4.
14. Mazza V, Falcinelli C, Percesepe A, Paganelli S, Volpe A, Forabosco A. Non-invasive first trimester fetal gender assignment in pregnancies at risk for X-linked recessive diseases. *Prenat Diagn* 2002; 22: 919-24.
15. Chi C, Hyett JA, Finning KM, Lee CA, Kadir RA. Non-invasive first trimester determination of fetal gender: a new approach for prenatal diagnosis of haemophilia. *BJOG* 2006; 113: 239-42.

16. Hyett JA, Gardener G, Stojilkovic-Mikic T, et al. Reduction in diagnostic and therapeutic interventions by non-invasive determination of fetal sex in early pregnancy. *Prenat Diagn* 2005; 25: 1111-6.
17. Mazza V, Di Monte I, Pati M, et al. Sonographic biometrical range of external genitalia differentiation in the first trimester of pregnancy: analysis of 2593 cases. *Prenat Diagn* 2004; 24: 677-84.
18. Bogers H, Rifouna MS, Koning AHJ, Husen-Ebbinge M, Go ATJI, van der Spek PJ, Steegers-Theunissen RPM, Steegers EAP, Exalto N. Accuracy of fetal sex determination in the first trimester of pregnancy using 3D virtual reality ultrasound. *Journal of Clinical Ultrasound*. 46(4): 241-246, 2018.
19. Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet* 1997; 350: 485-7.
20. Traeger-Synodinos J. Real-time PCR for prenatal and preimplantation genetic diagnosis of monogenic diseases. *Mol Aspects Med* 2006; 27: 176-91.
21. Kolialexi A, Tounta G, Apostolou P, Vrettou C, Papantoniou N, Kanavakis E, Antsaklis A, Mavrou A. Early non-invasive detection of fetal Y chromosome sequences in maternal plasma using multiplex PCR. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology*. 161(1): 34-7, 2012.
22. Lo YM, Patel P, Sampietro M, Gillmer MD, Fleming KA, Wainscoat JS. Detection of single-copy fetal DNA sequence from maternal blood. *Lancet* 1990; 335: 1463-4.
23. Lo YM, Tein MS, Lau TK, et al. Quantitative analysis of fetal DNA in maternal plasma and serum: implications for noninvasive prenatal diagnosis. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 768-75.
24. Zimmermann BG, Holzgreve W, Avent N, Hahn S. Optimized real-time quantitative PCR measurement of male fetal DNA in maternal plasma. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1075: 347-9.
25. Zhong XY, Holzgreve W, Hahn S. Direct quantification of fetal cells in maternal blood by real-time PCR. *Prenat Diagn* 2006; 26: 850-4.
26. Zhu B, Sun QW, Lu YC, Sun MM, Wang LJ, Huang XH. Prenatal fetal sex diagnosis by detecting amelogenin gene in maternal plasma. *Prenat Diagn* 2005; 25: 577-81.
27. Picchiassi E, Coata G, Fanetti A, Centra M, Pennacchi L, Di Renzo GC. The best approach for early prediction of fetal gender by using free fetal DNA from maternal plasma. *Prenat Diagn* 2008; 28: 525-30.
28. Ren CC, Miao XH, Cheng H, Chen L, Song WQ. Detection of fetal sex in the peripheral blood of pregnant women. *Fetal Diagn Ther* 2007; 22: 377-82.
29. Costa JM, Benachi A, Gautier E, Jouannic JM, Ernault P, Dumez Y. First-trimester fetal sex determination in maternal serum using real-time PCR. *Prenat Diagn* 2001; 21: 1070-4.
30. Costa JM, Benachi A, Gautier E, Jouannic JM, Ernault P, Dumez Y. First trimester fetal sex determination in maternal serum using real-time PCR. *Gynecol Obstet Fertil* 2002; 30: 953-7.
31. Kolialexi A, Tounta G, Apostolou P, et al. Early non-invasive detection of fetal Y chromosome sequences in maternal plasma using multiplex PCR. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 161: 34-7.

32. Boon EM, Schlecht HB, Martin P, et al. Y chromosome detection by Real Time PCR and pyrophosphorolysis-activated polymerisation using free fetal DNA isolated from maternal plasma. *Prenat Diagn* 2007; 27: 932-7.
33. Bustamante-Aragones A, Rodriguez de Alba M, Gonzalez-Gonzalez C, et al. Foetal sex determination in maternal blood from the seventh week of gestation and its role in diagnosing haemophilia in the foetuses of female carriers. *Haemophilia* 2008; 14: 593-8.
34. Farina A, Caramelli E, Concu M, et al. Testing normality of fetal DNA concentration in maternal plasma at 10-12 completed weeks' gestation: a preliminary approach to a new marker for genetic screening. *Prenat Diagn* 2002; 22: 148-52.
35. Hyett JA, Gardener G, Stojilkovic-Mikic T, et al. Reduction in diagnostic and therapeutic interventions by non-invasive determination of fetal sex in early pregnancy. *Prenat Diagn* 2005; 25: 1111-6.
36. Liu FM, Wang XY, Feng X, Wang W, Ye YX, Chen H. Feasibility study of using fetal DNA in maternal plasma for non-invasive prenatal diagnosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 86: 535-41.
37. Martinhago CD, de Oliveira RM, Tomitao Canas Mdo C, et al. Accuracy of fetal gender determination in maternal plasma at 5 and 6 weeks of pregnancy. *Prenat Diagn* 2006; 26: 1219-23.
38. Rijnders RJ, van der Schoot CE, Bossers B, de Vroede MA, Christiaens GC. Fetal sex determination from maternal plasma in pregnancies at risk for congenital adrenal hyperplasia. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 374-8.
39. Stanghellini I, Bertorelli R, Capone L, et al. Quantitation of fetal DNA in maternal serum during the first trimester of pregnancy by the use of a DAZ repetitive probe. *Mol Hum Reprod* 2006; 12: 587-91.
40. Vainer OB, Katokhin AV, Kustov SM, Vlassov VV, Laktionov PP. A new Y chromosome marker for noninvasive fetal gender determination. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1137: 157-61.
41. Finning KM, Chitty LS. Non-invasive fetal sex determination: impact on clinical practice. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008; 13: 69-75.
42. Wright CF, Burton H. 2009. The use of cell-free fetal nucleic acids in maternal blood for non-invasive prenatal diagnosis. *Hum Reprod Update* 15 (1): 139-151.
43. Bianchi DW, Parsa S, Bhatt S, et al. Fetal sex chromosome testing by maternal plasma DNA sequencing: clinical laboratory experience and biology. *Obstet Gynecol* 2015; 125: 375.
44. Devaney SA, Palomaki GE, Scott JA, Bianchi DW. Noninvasive fetal sex determination using cell-free fetal DNA: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011; 306: 627-36.
45. Wright CF, Wei Y, Higgins JP, Sagoo GS. Non-invasive prenatal diagnostic test accuracy for fetal sex using cell-free DNA a review and meta-analysis. *BMC Res Notes* 2012; 5: 476.
46. Mongelli M, Wilcox M, Gardosi J. Estimating the date of confinement: ultrasonographic biometry versus certain menstrual dates. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 278-81.

47. Rijnders RJ, Van Der Luit RB, Peters ED, et al. Earliest gestational age for fetal sexing in cell-free maternal plasma. *Prenat Diagn* 2003; 23: 1042-4.
48. Simpson JL, Elias S. Isolating fetal cells from maternal blood. *Advances in prenatal diagnosis through molecular technology. JAMA.* 1993; 270: 2357-61.
49. Lo YM. Fetal DNA in maternal plasma: biology and diagnostic applications. *Clin Chem.* 2000; 46: 1903-6.
50. Invernizzi P, Biondi ML, Battezzati PM, Perego F, Selmi C, Cecchini F, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma decades after pregnancy. *Hum Genet.* 2002; 110: 587-91.
51. Skinner J, Luettich K, Ring M, O'Leary JJ, Turner MJ. Fetal DNA in maternal circulation of first-trimester spontaneous abortions. *Obstet Gynecol.* 2001; 97: 460-349.
52. Odeh M, Granin V, Kais M, et al. Sonographic fetal sex determination. *Obstet Gynecol Surv* 2009; 64: 50-7.
53. Firth HV, Boyd PA, Chamberlain PF, MacKenzie IZ, Morriss-Kay GM, Huson SM. Analysis of limb reduction defects in babies exposed to chorionic villus sampling. *Lancet* 1994; 343: 1069-71.
54. Hsieh FJ, Shyu MK, Sheu BC, Lin SP, Chen CP, Huang FY. Limb defects after chorionic villus sampling: a study on its incidence and spectrum. *Obstet Gynecol.* 1995; 85: 84-8.
55. Mujezinovic F, Alfirevic Z. Procedure-related complications of amniocentesis and chorionic villous sampling: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 687-94.
56. Tabor A, Alfirevic Z. Update on procedure-related risks for prenatal diagnosis techniques. *Fetal Diagn Ther* 2010; 27: 1-7.
57. Ahmed S, Saleem M, Sultana N et al. Prenatal diagnosis of beta-thalassaemia in Pakistan Experience in a Muslim country. *Prenat Diagn* 2000; 20: 378-83.
58. Robinson HP: The diagnosis of early pregnancy failure by sonar. *Br J Obstet Gynaecol* 1975; 82: 849-857.
59. Goldstein I, Zimmer EA, Tamir A, Peretz BA, Paldi E: Evaluation of normal gestational sac growth: appearance of embryonic heartbeat and embryo body movements using the transvaginal technique. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 885-888.
60. Schats R, Jansen CAM, Wladimiroff WT: Embryonic heart activity: appearance and development in early human pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 989-994.
61. Robinson HP, Fleming JE: A critical evaluation of sonar crown rump length measurements. *Br J Obstet Gynaecol* 1975; 82: 702-710.
62. Starzyńska W., *Practical Statistics*, Polish Scientific Publishers PWN, Warsaw 2006.
63. Stanisław A., *Accessible statistics course using STATISTICA PL on examples from medicine*, vol. 2, StatSoft Polska, Kraków 2007
64. Grisolia G, Milano K, Pilu G, Banzi C, David C, Gabrielli S, Rizzo N, Morandi R, Bovicelli L: Biometry of early pregnancy with transvaginal sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993; 3: 403-411.

65. Rossavik IK, Torjusen GO, Gibbons WE: Conceptual age and ultrasound measurements of gestational sac and crown-rump length in in vitro fertilization pregnancies. *Fertil Steril* 1988; 49: 1012-1017.
66. Wisser J, Dirschedl P, Krone S: Estimation of gestational age by transvaginal sonographic measurement of greatest embryonic length in dated human embryos. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; 4: 457-462.
67. Achiron R, Tadmor O, Mashiach S: Heart rate as a predictor of first-trimester spontaneous abortion after ultrasound-proven viability. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 330-334.
68. Yapar EG, Ekici E, Gökmen O: First trimester fetal heart rate measurements by transvaginal ultrasound combined with pulsed Doppler: an evaluation of 1331 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 60: 133-137.
69. Falco P, Milano V, Pilu G, David C, Grisolia G, Rizzo N, Bovicelli L: Sonography of pregnancies with first-trimester bleeding and a viable embryo: a study of prognostic indicators by logistic regression analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7: 165-169.
70. Britten S, Soenksen DM, Bustillo M, Coulam CB: Very early (24–56 days from last menstrual period) embryonic heart rate in normal pregnancies. *Hum Reprod* 1994; 9: 2424-2426.
71. Tannirandorn Y, Manotaya S, Uerpairojkit B, Tanawattanacharoen S, Wacharaprechanont T, Charoenvithya D: Reference intervals for first trimester embryonic/fetal heart rate in a Thai population. *J Obstet Gynaecol Res* 2000; 26: 367-372.
72. Makrydimas G, Sebire NJ, Lolis D, Vlassis N, Nicolaides KH: Fetal loss following ultrasound diagnosis of a live fetus at 6–10 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 368-372.
73. Merchiers EH, Dhont M, De Sutter PA, Beghin CJ, Vandekerckhove DA: Predictive value of early embryonic cardiac activity for pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 11-14.
74. Tezuka N, Sato S, Kanasugi H, Hiroi M: Embryonic heart rates: development in early first trimester and clinical evaluation. *Gynecol Obstet Invest* 1991; 32: 210-212.
75. Wisser J, Dirschedl P: Embryonic heart rate in human dated embryos. *Early Hum Dev* 1994; 37: 107-115.
76. Lindsay DJ, Lovett IS, Lyons EA, Levi CS, Zheng XH, Holt SC, Dashefsky SM: Yolk sac diameter and shape at endovaginal US: predictors of pregnancy outcome in the first trimester. *Radiology* 1992; 183: 115-118.
77. Küçük T, Duru NK, Yenen MC, Dede M, Ergün A, Başer I: Yolk sac size and shape as predictors of poor pregnancy outcome. *J Perinat Med* 1999; 27: 316-320.
78. Crooij MJ, Westhuis M, Schoemaker J, Exalto N: Ultrasonographic measurement of the yolk sac. *Br J Obstet Gynaecol* 1982; 89: 931-934.
79. Reece EA, Sciosca AL, Pinter E, Hobbins JC, Green J, Mahoney MJ, Naftolin F: Prognostic significance of the human yolk sac assessed by ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 1191-1194.
80. Stampone C, Nicotra M, Muttinelli C, Cosmi EV: Transvaginal sonography of the yolk sac in normal and abnormal pregnancy. *J Clin Ultrasound* 1996; 24: 3-9.

81. Cepni I, Bese T, Ocal P, Budak E, Idil M, Aksu MF: Significance of yolk sac measurements with vaginal sonography in the first trimester in the prediction of pregnancy outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76: 969-972.
82. Blaas HG, Eik-Nes SH, Bremnes JB: The growth of the human embryo. A longitudinal biometric assessment from 7 to 12 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12: 346-354.
83. Bromley B, Harlow BL, Laboda LA, Benacerraf BR: Small sac size in the first trimester: a predictor of poor fetal outcome. *Radiology* 1991; 178: 375-377.
84. Helman LM, Kobayashi M, Fillisti L, Lavenhar M: Growth and development of the human fetus prior to the twentieth week of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1969; 103: 789-90.
85. Bracero LA., Seybold DJ., Witsberger S., Rincon., Modak A., Baxi LV: First trimester fetal heart rate as a predictor of newborn sex. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016; 29(5).
86. Włoch A, Rozmus-Warcholińska W, Czuba B, Borowski D, Włoch S, Cnota W, Sadowski K, Szaflik K, Huhta JC: Doppler study of the embryonic heart in normal pregnant women. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007; 20(7): 533-9.
87. Wladimiroff JW, Seelen JC: Fetal heart action in early pregnancy. Development of fetal vagal function. *Eur J Obstet Gynecol* 1972; 2: 55-6.
88. Finley JP, Nugent ST: Heart rate variability in infants, children and young adults. *J Auton Nerv Syst* 1995; 51: 103-108.
89. Pink? Blue? You're pregnant. Now you want to know the sex of your baby. <http://www.babybpm.com/>
90. Leicester, JC. The relation of the frequency of the fetal heart beat to the sex and weight of the child. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1907; 12: 39-41.
91. McKenna DS, Ventolini G, Neiger R, Downing C. Gender-related differences in fetal heart rate during the first trimester. *Fetal Diagn Ther* 2006; 21; 144-7.
92. Gordon GH, Antony KM, Sampene E, Iruretagoyena JI. Maternal obesity is not associated with increased crown-rump length in first-trimester ultrasounds of singleton gestations. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2019, 32(14): 2393-2399.
93. Sarris I, Bottomley C, Daemen A, Pexsters A, Timmerman D, Bourne T, Papageorgiou AT. No influence of body mass index on first trimester fetal growth. *Human Reproduction*. 2010, 25(8): 1895-9.
94. Bak GS, Sperling L, Kallen K, Salvesen KA. Prospective population-based cohort study of maternal obesity as a source of error in gestational age estimation at 11-14 weeks. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2019, 95(11): 1281-1287.
95. Behrendt N, Foy P, Center J, Durnwald CP Influence of maternal body mass index and gestational age on accuracy of first trimester gender assignment. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2012, 25(3): 253-6.
96. Carlson B. *Human Embryology and Developmental Biology*. Elsevier Mosby: Philadelphia, PA, 2004.
97. Jauniaux E, Johns J, Burton GJ. The role of ultrasound imaging in diagnosing and investigating early pregnancy failure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 613-24.

98. Oh JS, Wright G, Coulam CB: Gestational sac diameter in very early pregnancy as a predictor of fetal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 267-269.
99. Rousian M., Koning AHJ., Hop WC., van der Spek PJ., Exalto N., Steegers EAP. Gestational sac fluid volume measurements in virtual reality. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 524-529.
100. Falcon O, Wegrzyn P, Faro C, Peralta CFA, Nicolaides KH: (2005) Gestational sac volume measured by three-dimensional ultrasound at 11 to 13 + 6 weeks of gestation: relation to chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 25(6): 546-550.
101. Robinson HP. "Gestation sac" volumes as determined by sonar in the first trimester of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1975; 82: 100-107.
102. Streeter GL. *Contributions to Embryology*. Carnegie Institution Publications, vol 143. Washington DC, 1921; 10-11.
103. Aviram R, Shpan DK, Markovitch O, Fishman A, Tepper R. Three-dimensional first trimester fetal volumetry: comparison with crown rump length. *EarlyHumDev* 2004; 80: 1-5.
104. Falcon O, Peralta CF, Cavoretto P, Auer M, Nicolaides KH. Fetal trunk and head volume in chromosomally abnormal fetuses at 11 +0 to 13 +6 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 5: 517-520.
105. Falcon O, Peralta CF, Cavoretto P, Faiola S, Nicolaides KH. Fetal trunk and head volume measured by three-dimensional ultrasound at 11 +0 to 13 +6 weeks of gestation in chromosomally normal pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 3: 263-266.
106. Hoopmann M., Schermuly S., Abele H., Zubke W., Kagan KO. First trimester pregnancy volumes and subsequent small for gestational age fetuses *Arch Gynecol Obstet* 2014; 290: 41-46.
107. Rousian M., Koning AHJ., van Oppenraaij RHF., Hop WC, Verwoerd-Dikkeboom CM., van der Spek PJ., Exalto N., Steegers EAP. An innovative virtual reality technique for automated human embryonic volume measurements. *Human Reproduction*, 2010; 9: 2210-2216.
108. Merce LT, Barco MJ, Bau S. Three-dimensional volume sonographic study of fetal anatomy: intraobserver reproducibility and effect of examiner experience. *J Ultrasound Med* 2008; 27: 1053-63.
109. Araujo Junior E, Nardoza LM, Pires CR, Filho HA, Moron AF. Comparison of the two-dimensional and multiplanar methods and establishment of a new constant for the measurement of fetal lung volume. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008; 21: 81-8.
110. Martins WP., Natri CO., Barra DA., Navarro PAAS., Filho FM., Ferriani RA. Fetal volume and crown-rump length from 7 to 10 weeks of gestational age in singletons and twins. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2009; 145, 32-35
111. Blaas HG, Taipale P, Torp H, Eik-Nes SH. Three-dimensional ultrasound volume calculations of human embryos and young fetuses: a study on the volumetry of compound structures and its reproducibility. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 640-6.

112. Papageorgiou AT, Kennedy SH, Salomon LJ, Ohuma EO, Cheikh Ismail L, Barros FC, Lambert A, Carvalho M, Jaffer YA, Bertino E, Gravett MG, Altman DG, Purwar M, Noble JA, Pang R, Victora CG, Bhutta ZA, Villar J. International standards for early fetal size and pregnancy dating based on ultrasound measurement of crown-rump length in the first trimester of pregnancy. International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st) Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2014; 44(6): 641-8.
113. Geirsson RT, Busby-Earle RM: Certain dates may not provide a reliable estimate of gestational age. Br J Obstet Gynaecol 1991; 98: 108-109.
114. Hoffman CS, Messer LC, Mendola P, Savitz DA, Herring AH, Hartmann KE: Comparison of gestational age at birth based on last menstrual period and ultrasound during the first trimester. Paediatr Perinat Epidemiol 2008; 22: 587-596.
115. National Institute for Clinical Excellence. Antenatal Care: Routine Care for the Healthy Pregnant Woman. Clinical Guideline CG62. London, NICE, 2008. <http://guidance.nice.org.uk/>
116. Robinson HP: Sonar measurement of fetal crown-rump length as means of assessing maturity in first trimester of pregnancy. BMJ 1973; 4: 28-31.
117. Loughna P, Chitty L, Tony Evans T, Chudleigh T: Fetal size and dating: charts recommended for clinical obstetric practice. Ultrasound 2009; 13: 161-167.
118. Pexsters A, Daemen A, Bottomley C, Van Schoubroeck D, De Catte L, De Moor B, D'Hooghe T, Lees C, Timmerman D, Bourne T. New crown-rump length curve based on over 3500 pregnancies. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2010; 35(6): 650-5.
119. Bottomley C, Bourne T; Dating and growth in the first trimester. Best Practice & Research in Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2009; 23(4): 439-52.
120. Souka AP, Pilalis A, Papastefanou I, Salamalekis G, Kassanos D Prenatal Diagnosis. Reproducibility study of crown-rump length and biparietal diameter measurements in the first trimester. 2012; 32(12): 1158-65.
121. Dhombres F, Roux N, Friszer S, Bessis R, Khoshnood B, Jouannic JM Relation between the quality of the ultrasound image acquisition and the precision of the measurement of the crown-rump length in the late first trimester: what are the consequences?. European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology. 2016; 207: 37-44.
122. Chalouhi GE, Bernard JP, Benoist G, Nasr B, Ville Y, Salomon LJ. A comparison of first trimester measurements for prediction of delivery date. Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2011; 24(1): 51-7.
123. Vijayram R, Damaraju N, Xavier A, Desiraju BK, Thiruvengadam R, Misra S, Chopra S, Khurana A, Wadhwa N, Comparison of first trimester dating methods for gestational age estimation and their implication on preterm birth classification in a North Indian cohort. GARBH-Ini Study Group, Rengaswamy R, Sinha H, Bhatnagar S BMC Pregnancy & Childbirth. 2021; 21(1): 343.
124. Papaioannou GI., Syngelaki A., Poon LCY., Ross JA, Nicolaidis KH. Normal Ranges of Embryonic Length, Embryonic Heart Rate, Gestational Sac Diameter and Yolk Sac Diameter at 6–10 Weeks. Fetal Diagn Ther 2010; 28: 207-219.

125. Hadlock FP, Shah YP, Kanon DJ, Lindsey JV: Fetal crown-rump length: reevaluation of relation to menstrual age (5–18 weeks) with high-resolution real-time; *US. Radiology* 1992; 182: 501-505.
126. Bovicelli L, Orsini LF, Rizzo N, Calderoni P, Pazzaglia FL, Michelacci L: Estimation of gestational age during the first trimester by real-time measurement of fetal crown-rump length and biparietal diameter. *J Clin Ultrasound* 1981; 9: 71-75.
127. Nelson LH: Comparison of methods for determining crown-rump measurement by real-time ultrasound. *J Clin Ultrasound* 1981; 9: 67-70.
128. MacGregor SN, Tamura RK, Sabbagha RE, Minogue JP, Gibson ME, Hoffman DI: Underestimation of gestational age by conventional crown-rump length dating curves. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 344-348.
129. Vollebergh JHA, Jongsma HW, van Dongen PWJ: The accuracy of ultrasonic measurement of fetal crown-rump length. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1989; 30: 253-256.
130. Silva PD, Mahairas G, Schaper AM, Schauburger CW: Early crown-rump length. A good predictor of gestational age. *J Reprod Med* 1990; 35: 641-644.
131. Koornstra G, Wattel E, Exalto N: Crownrump length measurements revisited. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1990; 35: 131-138.
132. Evans J: Fetal crown-rump length values in the first trimester based upon ovulation timing using the luteinizing hormone surge. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 48-51.
133. Lasser DM, Peisner DB, Vollebergh J, Timor-Tritsch I: First-trimester fetal biometry using transvaginal sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993; 3: 104-108.
134. Daya S: Accuracy of gestational age estimation by means of fetal crown-rump length measurement. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 903-908.
135. Guirgis RR, Alshawaf T, Dave R, Craft IL: Transvaginal crown-rump length measurements of 224 successful pregnancies which resulted from gamete intra-Fallopian transfer or in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1993; 8: 1933-1937.
136. Wisser J, Dirschedl P, Krone S: Estimation of gestational age by transvaginal sonographic measurement of greatest embryonic length in dated human embryos. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; 4: 457-462.
137. Coulam CB, Britten S, Soenksen DM: Early (34–56 days from last menstrual period) ultrasonographic measurements in normal pregnancies. *Hum Reprod* 1996; 11: 1771-1774.
138. Ben-Haroush A, Melamed N, Oron G, Meizner I, Fisch B, Glezerman: Early first-trimester crown-rump length measurements in male and female singleton fetuses in IVF pregnancies. *M Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.*, 2012; 25(12): 2610-2.
139. Drumm JE, Clinch J, MacKenzie G: The ultrasonic measurement of fetal crown-rump length as a method of assessing gestational age. *Br J Obstet Gynaecol* 1976; 83: 417-421.
140. Bartha JL, Finning K, Soothill PW. Fetal sex determination from maternal blood at 6 weeks of gestation when at risk for 21-hydroxylase deficiency. *Obstet Gynecol* 2003. 2101: 1135-1136.

141. Costa J-M, Benachi A, Gautier E. New strategy for prenatal diagnosis of X-linked disorders. *N Engl J Med* 2002; 346: 1502.
142. Colmant C, Morin-Surroca M, Fuchs F, Fernandez H, Senat MV. Non-invasive prenatal testing for fetal sex determination: is ultrasound still relevant?. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology*. 2013: 171; 197-204.
143. Smith RP, Lombaard H, Soothill PW. The obstetrician's view: ethical and societal implications of non-invasive prenatal diagnosis. *Prenat Diagn* 2006; 26: 631-634.
144. Speiser PW, Azziz R, Baskin L, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4133-60.
145. Clayton PE, Miller WL, Oberfield SE, Ritzen EM, Sippell WG, Speiser PW. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the European Society for Paediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Horm Res* 2002; 58: 188-95.
146. Abrams MT, Reiss AL, Freund LS, Baumgardner TL, Chase GA, Denckla MB. Molecular-neurobehavioral associations in females with the fragile X full mutation. *Am J Med Genet* 1994; 51: 317-27
147. Baumgardner TL, Reiss AL, Freund LS, Abrams MT. Specification of the neurobehavioral phenotype in males with fragile X syndrome. *Pediatrics* 1995; 95: 744-52.
148. Rousseau F, Heitz D, Biancalana V, et al. Direct diagnosis by DNA analysis of the fragile X syndrome of mental retardation. *N Engl J Med* 1991; 325: 1673-81.
149. Wald NJ, Morris JK. A new approach to antenatal screening for Fragile X syndrome. *Prenat Diagn* 2003; 23: 345-51.
150. Barnett SB, Rott HD, Haar GR i wsp: The sensivity of biological tissue to ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 1997; 23: 805.
151. Kremkau FW: Diagnostic ultrasound: Principles and practice. Philadelphia, WB Saunders, 2006.
152. Hershovitz R, Sheiner E, Mazor M : Ultrasound in obstetrics; a review of safety. *Eur J O bstet Gynecol Reprod Biol* 2002, 101: 15.
153. Rott HD: Clinical Safety Statement for Diagnostic Ultrasound. Tours, France, European Federation for Societes for Ultrasound in Medicine and Biology 1998.
154. Pośpiech-Gąsior K, Reroń A, Wójtowicz A. Ultrasonografia w położnictwie i ginekologii okiem praktyka. *Ogólnopol. Prz. Med.* 2011; (11): 38-40, 42-44.
155. Elejalde BR, de Elejalde MM, Heitman T. Visualization of the fetal genitalia by ultrasonography: a review of the literature and analysis of its accuracy and ethical implications. *J Ultrasound Med* 1985; 4: 633-9.
156. Stocker J, Evens L. Fetal sex determination by ultrasound. *Obstet Gynecol* 1977; 50: 462.
157. Sadler TW. The external genitalia of the urogenital system. *Langman's Medical Embryology*. Baltimore: Williams & Wilkins; 2006; 229-54.
158. Marshall FF. Embryology of the lower genitourinary tract. *Urol Clin North Am* 1978; 5: 3-15.

159. Feldman KW, Smith DW. 1975. Fetal phallic growth and penile standards for newborn male infants. *J Pediatr.* 1975; 86: 395-398.
160. Harrington K, Armstrong V, Freeman J, Aquilina J, Campbell S. Fetal sexing by ultrasound in the second trimester: maternal preference and professional ability. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996; 8: 318-21.
161. Meagher S, Davison G. Early second-trimester determination of fetal gender by ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996; 8: 322-4.
162. Plattner G, Renner W, Went J, Beaudette L, Viau G. Fetal sex determination by ultrasound scans in the second and third trimesters. *Obstet Gynecol.* 1983; 61: 454-8.
163. Emerson DS, Felker RE, Brown DL. The sagittal sign. An early second trimester sonographic indicator of fetal gender. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med* 1989; 8: 293-7.
164. Mazza V, Falcinelli C, Paganelli S, et al. Sonographic early fetal gender assignment: a longitudinal study in pregnancies after in vitro fertilization. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 513-6.
165. Salazar-Martinez E, Romano-Riquer P, Yanez-Marquez E, Longnecker MP, Hernandez-Avila M. Anogenital distance in human male and female newborns: a descriptive, cross-sectional study. *Environ Health Glob Access SciSource* 2004; 3: 8.
166. Papadopoulou E, Vafeiadi M, Agramunt S, et al. Anogenital distances in newborns and children from Spain and Greece: predictors, tracking and reliability. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2013; 27: 89-99.
167. Welsh M, Saunders PTK, Fisk M, et al. Identification in rats of a programming window for reproductive tract masculinization, disruption of which leads to hypospadias and cryptorchidism. *J Clin Invest* 2008; 118: 1479-90.
168. Dean A, Smith LB, Macpherson S, Sharpe RM. The effect of dihydrotestosterone exposure during or prior to the masculinization programming window on reproductive development in male and female rats. *Int J Androl* 2012; 35: 330-9.
169. Eisenberg ML, Hsieh T-C, Lipshultz LI. The relationship between anogenital distance and age. *Andrology* 2013; 1: 90-3.
170. Li N, Chen X, Zhou X, Zhang W, Yuan J, Feng J. The mechanism underlying dibutyl phthalate induced shortened anogenital distance and hypospadias in rats. *J Pediatr Surg* 2015; 50: 2078-83.
171. Fussell KC, Schneider S, Buesen R, et al. Investigations of putative reproductive toxicity of low-dose exposures to flutamide in Wistar rats. *Arch Toxicol* 2015; 89: 2385-402.
172. Jiang DP, Geng HQ, Lin HW, et al. Relationship between anogenital distance and cryptorchidism in human newborns. *Zhonghua Nan Ke Xue Natl J Androl* 2015; 21: 432-5.
173. Adibi JJ, Lee MK, Naimi AI, et al. Human chorionic gonadotropin partially mediates phthalate association with male and female anogenital distance. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: E1216-24.
174. Barrett ES, Parlett LE, Sathyanarayana S, Redmon JB, Nguyen RHN, Swan SH. Prenatal stress as a modifier of associations between phthalate exposure and

reproductive development: results from a multicentre pregnancy cohort study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2015; 30: 105-14.

175. Pajkrt E, Chitty LS. Prenatal gender determination and the diagnosis of genital anomalies. *BJU Int* 2004; 93(Suppl.3): 9-12.
176. Ben-Haroush A, Melamed N, Oron G, Meizner I, Fisch B, Glezerman M. Early first-trimester crown-rump length measurements in male and female singleton fetuses in IVF pregnancies. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2012; 25(12): 2610-2.

Spis tabel

Tabela 1.1. Ultrasonograficzna determinacja płci płodu w pierwszym trymestrze	11
Tabela 4.1.1. Statystyki opisowe wieku matki.....	22
Tabela 4.1.2. Testy statystyczne rozkładów wieku kobiet.....	24
Tabela 4.1.3. Statystyki opisowe wagi matki.....	24
Tabela 4.1.4. Testy statystyczne rozkładów wagi kobiet.....	26
Tabela 4.1.5. Statystyki opisowe wzrostu matki.....	26
Tabela 4.1.6. Testy statystyczne rozkładów wzrostu kobiet.....	28
Tabela 4.2.1. Regularność miesiączkowania	28
Tabela 4.2.2. Obfitość krwawienia.....	29
Tabela 4.2.3. Obfitość krwawienia względem regularności miesiączkowania.....	30
Tabela 4.2.4. Częstotliwość miesiączkowania.....	31
Tabela 4.3.1. Liczba ciąż.....	32
Tabela 4.3.2. Liczba porodów	33
Tabela 4.3.3. Rodzaj porodu	34
Tabela 4.3.4. Liczba poronień.....	35
Tabela 4.3.5. Statystyki tygodnia, w którym wystąpiło poronienie.....	36
Tabela 4.4.1. Palenie papierosów a płeć dziecka	37
Tabela 4.5.1. Rodzaj porodu	38
Tabela 4.5.2. Statystyki opisowe wagi dziecka.....	39
Tabela 4.5.3. Testy statystyczne rozkładów wagi dzieci	42
Tabela 4.5.4. Statystyki opisowe punktacji Apgar dziecka.....	42
Tabela 4.5.5. Testy statystyczne rozkładów punktacji Apgar dzieci	44
Tabela 4.5.6. Statystyki opisowe tygodnia rozwiązania	44
Tabela 4.5.7. Testy statystyczne rozkładów tygodnia rozwiązania	46
Tabela 5.1.1. Statystyki opisowe tętna dzieci	48

Tabela 5.1.2. Testy statystyczne rozkładów tężna dzieci	49
Tabela 5.2.1. Statystyki opisowe BMI matki	50
Tabela 5.2.2. Testy statystyczne rozkładów BMI kobiet	52
Tabela 5.5.1. Statystyki liniowego modelu regresji wpływu GA na CRL.....	58
Tabela 5.5.2. Statystyki wykładniczego modelu regresji wpływu GA na CRL	58
Tabela 5.5.3. Statystyki liniowego modelu regresji wpływu GA na CRL do 7 tygodnia.....	59
Tabela 5.5.4. Statystyki wykładniczego modelu regresji wpływu GA na CRL do 7 tygodnia	60
Tabela 5.5.5. Statystyki liniowego modelu regresji wpływu GA na CRL po 7 tygodniu	61
Tabela 5.5.6. Statystyki wykładniczego modelu regresji wpływu GA na CRL po 7 tygodniu	62
Tabela 5.6.1. Model regresji logistycznej szacowania prawdopodobieństwa syna	63
Tabela 5.6.2. Prawdopodobieństwo urodzenia syna w zależności od kombinacji parametrów GA i CRL	65
Tabela 5.6.3. Klasyfikacja przypadków badanej populacji próbnej	65
Tabela 5.6.4. Klasyfikacja przypadków badanej populacji próbnej (wiek od 8 tygodnia) ...	66

Spis rysunków

Rysunek 4.1.1. Rozkład wieku matki	23
Rysunek 4.1.2. Charakterystyki opisowe wieku matki ujęte w schemat typu ramka-wąsy	23
Rysunek 4.1.3. Rozkład wagi matki	25
Rysunek 4.1.4. Charakterystyki opisowe wagi matki ujęte w schemat typu ramka-wąsy	25
Rysunek 4.1.5. Rozkład wzrostu matki	27
Rysunek 4.1.6. Charakterystyki opisowe wzrostu matki ujęte w schemat typu ramka-wąsy .	27
Rysunek 4.2.1. Wykres interakcji: płeć dziecka x regularność miesiączkowania	29
Rysunek 4.2.2. Wykres interakcji: płeć dziecka x obfitość krwawienia	29
Rysunek 4.2.3. Wykres interakcji: regularność miesiączkowania x obfitość krwawienia	30
Rysunek 4.3.1. Wykres interakcji: płeć dziecka x liczba ciąży.....	32
Rysunek 4.3.2. Wykres interakcji: płeć dziecka x liczba porodów	33
Rysunek 4.3.3. Wykres interakcji: płeć dziecka x rodzaj porodu	34
Rysunek 4.3.4. Wykres interakcji: płeć dziecka x rodzaj poronień	35
Rysunek 4.3.5. Charakterystyki opisowe tygodnia poronienia ujęte w schemat typu ramka-wąsy	36
Rysunek 4.3.6. Wykres średnich i 95%-owy przedział ufności tygodnia poronienia	36
Rysunek 4.5.1. Wykres interakcji: płeć dziecka x rodzaj porodu	39
Rysunek 4.5.2. Rozkład wagi dziecka	40
Rysunek 4.5.3. Charakterystyki opisowe wagi dziecka ujęte w schemat typu ramka-wąsy ...	41
Rysunek 4.5.4. Rozkład punktacji Apgar dziecka.....	43
Rysunek 4.5.5. Charakterystyki opisowe punktacji Apgar ujęte w schemat typu ramka-wąsy	43
Rysunek 4.5.6. Rozkład tygodnia rozwiązania.....	45
Rysunek 4.5.7. Charakterystyki opisowe tygodnia rozwiązania ujęte w schemat typu ramka-wąsy	45

Rysunek 5.1.1. Rozkład tętna dzieci.....	48
Rysunek 5.1.2. Charakterystyki opisowe tętna dzieci ujęte w schemat typu ramka-wąsy.....	49
Rysunek 5.2.1. Rozkład BMI matki	51
Rysunek 5.2.2. Charakterystyki opisowe BMI matki ujęte w schemat typu ramka-wąsy	51
Rysunek 5.3.1. Wpływ parametrów GA i CRL na objętość pęcherzyka ciążowego	53
Rysunek 5.4.1. Wpływ parametrów GA i CRL na objętość płodu	55
Rysunek 5.5.1. Wpływ GA na CRL – model liniowy	57
Rysunek 5.5.2. Wpływ GA na CRL – model wykładniczy.....	58
Rysunek 5.5.3. Wpływ GA na CRL – model liniowy, do 7 tygodnia.....	59
Rysunek 5.5.4. Wpływ GA na CRL – model wykładniczy, do 7 tygodnia.....	60
Rysunek 5.5.5. Wpływ GA na CRL – model liniowy, od 7 tygodnia.....	61
Rysunek 5.5.6. Wpływ GA na CRL – model wykładniczy, od 7 tygodnia.....	62
Rysunek 5.5.7. Średni poziom CRL w kolejnych tygodniach ciąży	62
Rysunek 5.6.1. Model regresji logistycznej szacowania prawdopodobieństwa syna	64

Spis zdjęć

Zdjęcie 1. Obraz męskich narządów płciowych w płaszczyźnie poprzecznej	72
Zdjęcie 2. Uwidocznienie męskich narządów płciowych w I trymestrze – pomiar odległości anogenitalnej.....	73
Zdjęcie 3. Obraz żeńskich narządów płciowych w płaszczyźnie strzałkowej.....	74
Zdjęcie 4. Obraz żeńskich narządów płciowych w płaszczyźnie poprzecznej.....	74

Załącznik. Dane podlegające analizie

Lp	Płeć dziecka	Charakterystyki matki				Miesiączkowanie				Wczesniejsze ciąży				Choroby matki	Leki w ciąży	Użytki		Szybczość z chorobami	Wady wrodzone
		wiek	waga	wzrost	BMI	reg.	dni	krw.	l.ciąż	l.porod.	l.por..	r.por.	poron.			poron.	papierosy		
1	męska	20	50	160	19,5		28	n	1	0	0	0			kw.fol.	n	n	n	n
2	męska	41	69	166	25,0		28		2	1	0	f				n	n	n	n
3	męska	31	73	170	25,3	r	32	o	2	1	0	f				n	n	n	n
4	męska	25	60	165	22,0	r	30	n	3	0	2	5			tak	n	n	n	n
5	męska	29	59	161	22,8		28		1	0	0				kw.fol.	n	n	n	n
6	męska	25	60	168	21,3		30	s	2	1	0	c				n	n	n	n
7	męska	21	65	180	20,1	r	30	n	1	0	0					t	n	n	n
8	męska	23	53	170	18,3	r	28	n	2	1	0	f			metocard	n	n	n	sl.wzr.
9	męska	26	66	167	23,7	r	30	n	1	0	0					n	n	n	WZW B
10	męska	22	87	164	32,3	r	28	n	1	0	0					n	n	n	n
11	męska	20	60	170	20,8		30	n	1	0	0				kw.fol.	n	n	n	n
12	męska	26	47	153	20,1	r	21	n	1	0	0				kw.fol.	t	n	n	n
13	męska	23	80	172	27,0	r	30	n	2	1	0	f			kw.fol.	n	n	n	n
14	męska	21	60	165	22,0	n	30	n	1	0	0				kw.fol.	n	n	n	n
15	męska	24	85	167	30,5	n	30-40	s	3	1	1	f	10		lut.,nospa	n	n	n	n
16	męska	30	62	164	23,1	r	28	n	2	1	0	c				n	n	n	n
17	męska	26	58	164	21,6		26	o	2	1	0	c			kw.fol.	n	n	n	n
18	męska	21	45	160	17,6	r	28	n	2	1	0	f				n	n	n	n
19	męska	19	47	160	18,4	r	25	n	1	0	0				kw.fol.	t	n	n	n
20	męska	28	48	165	17,6	r	26	n	1	0	0				kw.fol.	n	n	n	n
21	męska	28	64	162	24,4		25	n	3	2	0	f				n	n	n	n
22	męska	25	46	156	18,9		29	n	2	1	0	c				n	n	n	opryszczka
23	męska	27	51	162	19,4		30	n	2	1	0	f				n	n	n	n
24	męska	24	70	176	22,6	r	28	n	3	2	0	f				n	n	n	Żółtaczka B
25	męska	30	65	164	24,2	r	28	n	1	0	0					n	n	n	n
26	męska	28	72	159	28,5	r	28	n	2	1	0	c				n	n	n	rak jajnika
27	męska	28	61	158	24,4		29	n	1	0	0				kw.fol.	n	n	n	n
28	męska	29	40	150	17,8	r	28	n	1	0	0				kw.fol.	n	n	n	pólpasiec
29	męska	33		175		r	28	o	5	3	1	f	12			t	n	n	n
30	męska	18	70	181	21,4	r	28	n	2	0	1	9			kw.fol.	n	n	n	ospa
31	męska	29	70	160	27,3	r	28	o	2	1	0	c			letrox	n	n	n	n
32	męska	32	76	175	24,8	r	30	n	2	0	1	10			kw.fol.	n	n	n	n
33	męska	36	63,5	158	25,4	r	28	n	3	1	1	f	10			n	n	n	n
34	męska	39	85	172	28,7	r	28	n	2	1	0	c			euthyrox	n	n	n	n
35	męska	20	61	172	20,6	n	28	n	2	1	0	f	37		kw.fol.	n	n	n	n

69	męska	21	51	163	19,2	n	20	n	2	1	0	0	c	nospa	t	n	n	n
70	męska	22	60	166	21,8	r	28	n	1	0	0	0		kw.fol.	t	n	zapihawicy opryszczka,	n
71	męska	29	52	163	19,6	r	28	n	2	1	0	0	f	luteina	n	n	grypa	n
72	męska	28	70	169	24,5	n	30	o	2	1	0	0	f		n	n	n	n
73	męska	28	67	163	25,2	r	29	o	1	0	0	0			n	n	n	n
74	męska	29	62	171	21,2	r	28	n	2	1	0	0	f	kw.fol.	n	n	t	n
75	męska	30	49	159	19,4	r	28	n	1	0	0	0		kw.fol. luteina, controdna	n	n	t	n
76	męska	21		167		r		n	1	0	0	0			n	n	grypa	
77	męska	30	72	165	26,4	r	28	n	2	1	0	0	f	kw.fol.	n	n	n	n
78	męska	24	59	167	21,2	r	28	n	2	0	1	1	11	kw.fol.	n	n	n	n
79	męska	22	59	161	22,8	r	26	n	2	0	1	1	8	duphaston	n	n	n	macica dwu
80	męska	39	49	164	18,2	r	28	n	3	2	0	0	cf		t		n	
81	męska	26	50	159	19,8	r	30	n	1	0	0	0			n	n	n	
82	męska	26	79	172	26,7	r		n	2	1	0	0	c	kw.fol.	n	n	grypa	n
83	męska	23	60	174	19,8	r		n	1	0	0	0		kw.fol.	n	n	n	n
84	męska	26	54	160	21,1	r	28	n	2	1	0	0	f	kw.fol.			n	n
85	męska	26	65	170	22,5	n		n	3	1	1	1	3	kw.fol.	n	n	n	n
86	męska	22	60	170	20,8	r	28	n	2	1	0	0	f		n	n	n	n
87	męska	19	72	169	25,2	r	28	n	1	0	0	0		kw.fol.	t	n	n	n
88	męska	34	84	160	32,8	r	30	s	1	0	0	0		kw.fol.	n	n	n	n
89	męska	20	46	160	18,0	r		n	2	1	0	0	f		n	n	n	n
90	męska	32	63	164	23,4	r	30	n	3	2	0	0	c	kw.fol.	n	n	n	n
91	męska	31	80	168	28,3	r	28	n	3	2	0	0	f		n	n	n	n
92	męska	25	56	167	20,1	n	30-45	n	1	0	0	0		kw.fol.	n	n	przeziębien	n
93	męska	25	49	152	21,2	r	28	n	3	1	1	1	c	asofi	n	n	opryszczka	n
94	męska	30		165		r	28	n	3	1	1	1	f	kw.fol.	n	n	n	n
95	męska	25	55	164	20,4	r	31	n	2	1	0	0		kw.fol.	n	n	n	n
96	męska	21	53	165	19,5	r	28	n	2	1	0	0	f		n	n	n	n
97	męska	27	70	175	22,9	r	28	n	1	0	0	0			n	n	grypa	n
98	męska	39	57	164	21,2	r	28	n	3	2	0	0	f		t	n	n	n
99	męska	28	55	165	20,2	r	28	n	1	0	0	0		kw.fol.			n	n
100	męska	30	60	162	22,9	r	28	n	2	1	0	0	c	kw.fol.	n	n	t	n
101	męska	29	78	163	29,4	r	28	n	1	0	0	0		kw.fol.	n	n	n	n
102	męska	31	50	160	19,5	r	28	o	2	1	0	0		kw.fol.	n	n	n	n
103	męska	18	59	169	20,7	r	28	o	1	0	0	0		kw.fol.	n	n	n	n
104	męska	22	54	165	19,8	r	28	n	1	0	0	0			n	n	n	n

krótkowzroc
zność

105 męska
106 męska
107 męska
108 męska
109 męska
110 męska
111 męska
112 męska
113 męska
114 męska
115 męska
116 męska
117 męska
118 męska
119 męska
120 męska
121 męska
122 męska
123 męska
124 męska
125 męska
126 męska
127 męska
128 męska
129 męska
130 męska
131 męska
132 męska
133 męska
134 męska

Lp	Płeć dziecka	Dane z badania kontrolnego płodu										Poród			
		objętość płodu	CRL	pech.ciążowy	BHCG	śred	obj.	GA	hospitalizacja porodu	waga	apg	FHR			
1	męska	1,6	2,1	9,3		0,4	0,03	9,3		f	3350	10	167		
2	męska	0,96	1,9	6,14	192 090	0,6	0,09	8,2		f	2980	10	162		
3	męska	3,08	3,44	18,41		0,6	0,14	8		f	3520	10	171		
4	męska	0,7	1,75	6,54		0,4	0,04	8,4	27	c	4000	10	156		
5	męska	0,13	0,9	3,96	71 982	0,5	0,07	6,5		c	3700	10	144		
6	męska	0,04	0,5	4,88	62 602	0,4	0,03	6,5	17	f	3900	10	124		
7	męska	0,02	0,4	1,26	23 468	0,4	0,03	6,2		f	3100	10	117		
8	męska	0,01	0,4	4,44	54 138	0,4	0,02	6,4		f	3750	9	119		
9	męska	2,14	2,7	49,57	233 360	0,6	0,11	9		c	3950	10	159		
10	męska	0,13	1	2,16	72 558	0,4	0,04	8	33	f	3000	10	147		
11	męska	0,05	0,6	2,48	71 427	0,3	0,01	7,2		f	4250	10	118		
12	męska	3,11	2,8	27,43	131 000	0,5	0,066	8,5	29	c	2780	10	181		
13	męska	0,054	0,9	1,55	48 950	0,4	0,065	7,2		f	3200	10	133		
14	męska	0,08	0,9	0,87	36 176	0,5	0,07	8,2		f	2760	8	135		
15	męska	0,044	0,5	2,42	123 590	0,5	0,065	6,2	29	c	3300	10	139		
16	męska	0,128	1,2	5,51		0,4	0,035	7,1		c	3400	10	145		
17	męska	0,015	0,5	3,25	91 170	0,35	0,015	6,3		c	3160	10	116		
18	męska	2	2,9	5,48	142 682	0,6	0,11	9,4	32	f	2740	10	189		
19	męska	0,25	1,1	4,87		0,5	0,64	7,4		f	3120	10	151		
20	męska	0,08	0,8	3,87	99 512			6,4		f	3150	10	124		
21	męska	0,11	1,1	3,19	158 656	0,4	0,04	8,4		f	3400	10			
22	męska	0,02	0,4	0,79	56 822	0,3	0,01	6,6		c	2760	10	112		
23	męska	0,08	1,2	12,31	175 480	0,6	0,08	7,1		f	3960	9			
24	męska	0,11	0,9	5,44	84 706	0,4	0,04	7,4		f	3300	10	143		
25	męska	1,12	2,2	27,3	85 854	0,5	0,08	8,6		f	3220	10	179		
26	męska	0,75	1,6	15,15	178 044	0,5	0,06	8,4		c	4300	10	167		
27	męska	0,81	2,19	18,93		0,5	0,05	8,5		c	3250	10			
28	męska	0,065	0,6	2,35	82 120	0,5	0,065	5,3	30	c	3200	10	126		
29	męska	0,15	1,1	1,15	63 220	0,4	0,035	7,5		f	3200	10	149		
30	męska	0,11	0,9	5,55	66 440	0,5	0,06	7,4		f	3600	10			
31	męska	0,56	0,7	5,57	50 298	0,3	0,01	6,4		c	3240	10	118		
32	męska	7,51	3,5	33,84	65 880	0,6	0,11	10,6	29	c	3680	9	176		
33	męska	0,05	0,7	1,83	39 930	0,4	0,04	6,4		f	3050	10	129		
34	męska	0,2	1,1	2,15	119 716	0,5	0,05	7,6		c	4150	10	156		
35	męska	1,61	2,2	12,66	179 960	0,5	0,05	8,3		f	3700	0			

36	meška	0,09	0,8	2,77	81 714	0,4	0,03	7,3	30	f	3800	10	142
37	meška	1,4	2,4	10	158 010	0,5	0,06	9,4	13,28	f	3640	10	160
38	meška	1,15	2,5	23,08	170 456	0,5	0,06	9,4		c	3700	9	174
39	meška	0,21	1,3	5,95	133 762	0,4	0,04	7,1		c	3590	10	152
40	meška	0,05	0,6	2,95		0,4	0,04	6,5		c	3730	10	121
41	meška	1,125	1,9	12,388	223 322	0,5	0,064	8,5	28	c	2750	10	162
42	meška	0,025	0,5	3,34	83 096	0,4	0,034	7,1			2950	10	
43	meška	0,13	1,2	8,48	125 805	0,4	0,03	7,4		c	3500	10	145
44	meška	0,12	1	6,23	108 884	0,5	0,08	7,2	29		3450	10	151
45	meška	0,79	2	21,05	134 817	0,5	0,07	10			3250	10	150
46	meška	0,68	1,8	17,82	90 412	0,5	0,07	7,1		c	3750	10	164
47	meška	0,16	1,8	3,38	90 400	0,5	0,05	9		f	3000	9	149
48	meška	0,309	1,1	5,84	59 266	0,5	0,06	7		f	3300	10	155
49	meška	0,03	0,46	2,51	19 266	0,4		7,2		f	3750	9	113
50	meška	0,21	1,1	4,71		0,4	0,05	8		f	2990	8	156
51	meška	1,61	2	13,12		0,6	0,11	9,1	27	c	2500	10	176
52	meška	0,1	1	3,79	56 225	0,4	0,03	7,4		f			135
53	meška		2	4,45	86 110	0,3	0,01	8,4	32	c	2400	10	143
54	meška	0,27	1,55	2,78	9 657	0,4	0,04	10	4	c	3200	5	
55	meška	0,52	1	10,05	11 534	0,5	0,08	8,3	30	c	3100	9	
56	meška	0,03	0,37	1,83	17 400	0,4	0,03	7,2		f	3550	9	
57	meška	0,77	1,7	7,169	108 740	0,5	0,065	8,1	6	c	3350	10	162
58	meška	0,222	1,2	10,446	186 752	0,5	0,065	7,1		f	3780	9	149
59	meška	0,224	1,2	6,979	84 514	0,6	0,109	7,5		c	3800	9	158
60	meška	0,173	1,1	9,343	194 232	0,6	0,113	7,4	6	f	3300	10	159
61	meška	0,059	0,7	1,944	63 200	0,3	0,014	6,2	33	f	2900	10	
62	meška	1,149	2,7	17,643	87 476	0,5	0,064	9,2	28	c	3000	8	176
63	meška	1,788	2,3	20,499	149 836	0,5	0,064	7,6	23	c	1800	8	172
64	meška	0,028	0,55	4,991	135 138	0,49	0,064	6,5	6	c	3700	10	122
65	meška	6,42	4,8	47,199	69 700	0,8	0,265	10,6	33	c	3420	10	167
66	meška	3,395	3,6	32,73	152 680	0,6		9,4	33	f	4300	10	
67	meška	2,035	2,3	66,765	85 264	0,5	0,064	10,4		f	3750	10	156
68	meška	0,126	0,8	8,21	144 870	0,5	0,064	6,6		c	3100	10	145
69	meška	0,16	0,9	2,88	21 606	0,4	0,034	7,6	33	f	2900	8	156
70	meška	0,03	1	3,01	103 410	0,4	0,04	9		f	2980	10	179
71	meška	0,11	0,97	7,74	7 064	0,3	0,02	7,3	27	f	2950	10	153
72	meška	0,07	0,7	4,22	23 781	0,3	0,02	7,4		c	4250	9	164

73	meška	0,38	1,3	7,82	121 772	0,5	0,07	7,4		c	4850	10	165
74	meška	2,38	3,06	22,14	296 182	0,56	0,1	9,5		c	3800	9	141
75	meška	2,19	3,03	15,07	32 036	0,4	0,05	9,4	29	f	3840	9	151
76	meška	0,002	0,29	0,36	12 150	0,3	0,02	6,3		c	3120	9	122
77	meška	0,7	2,07	9,83	244 094	0,6	0,11	8,2		c	4250	10	163
78	meška	0,251	0,8	1,252	102 940	0,4	0,034	7,4		f	3920	10	121
79	meška	0,18	1,15	4,43	19 696	0,4	0,03	7,1	28	c	2980	10	148
80	meška	0,02	0,6	1,35	25 937	0,4	0,03	6,3		f	2900	10	107
81	meška	1,65	2,4	36,81	123 649	0,5	0,06	10,1		f	3400	10	164
82	meška	0,686	1,4	30,464	105 478	0,5		7		c	3900	8	
83	meška	0,832	1,3	16,632		0,5		7		f	4070	7	
84	meška		2,2					7,6		f	4200	9	
85	meška		4,5					11		f	3700	10	
86	meška	1,29	2,2	29,95	127 240	0,4	0,03	9,4		f	3750	10	158
87	meška	4,212	2,7	114,595		0,5		9,5		c	3380	10	162
88	meška		3,5					9		c	2560	8	
89	meška		0,79					6,2		f	3050	10	
90	meška	13,338	3,9	95,608	131 178	0,4		10,6		c	2530	10	173
91	meška	0,012	0,3	1,92	195 762	0,34		5,4		f	3800	10	120
92	meška	0,19	1,14	18,14	80 800	0,49		7,6		c	3800	9	131
93	meška	0,243	0,9	8,379	66 666	0,3	0,027	6,6		c	3850	9	167
94	meška	0,3	1	10,846	35 300	0,5	0,125	7,3		f	3700	10	138
95	meška	0,56	1,82	12,69	214 340			8,2		f	3700	10	
96	meška	3,267	2,7	33,04	276 492	0,5	0,125	9,5		f	3900	10	172
97	meška		2,5		96 296			7,4		c	2360	8	
98	meška		2		60 014			9,4		c	2400	9	
99	meška	0,04	0,5	2,76	38 800			6,4		c	4150	9	114
100	meška		0,6		86 010			7,1		c	3500	10	
101	meška	3,36	2,8	92,56				8,4		f	3500	10	170
102	meška	0,084	0,7	6,24				7		f	2900	10	132
103	meška	1	2,3	3,85	122 197	0,5	0,06	8,2		c	3800	10	167
104	meška	1,12	2,4	49,89	177 852	0,4	0,05	8,4		f	3340	10	179
105	meška		1,2					6,1					
106	meška		0,7					6,5					
107	meška		1,99					8,1					
108	meška		2,18					8,3					
109	meška		2,12					8,5					

110	meška	2,21	8,6
111	meška	2	9
112	meška	2,62	9
113	meška	2,79	9,4
114	meška	3,21	9,4
115	meška	4,61	10
116	meška	3,17	10,1
117	meška	3,65	10,1
118	meška	3,4	10,2
119	meška	4,07	10,4
120	meška	4,1	10,4
121	meška	3,35	11,2
122	meška	4,82	11,2
123	meška	4,8	11,3
124	meška	5,77	11,3
125	meška	4,5	11,5
126	meška	5,77	11,6
127	meška	6,64	12,1
128	meška	5,3	12,1
129	meška	5,8	12,2
130	meška	6,19	12,3
131	meška	7,11	12,6
132	meška	6,78	12,6
133	meška	7,86	13,1
134	meška	6,78	13,3

Lp	Płeć dziecka	Charakterystyki matki				Miesiączkowanie				Wczesniejsze ciąże				Choroby matki	Leki w ciąży	Używki		Styczność z chorobami	Wady w rodzinnie	
		wiek	waga	wzrost	BMI	regul.	dni	krwaw.	l.ciąż	l.porod.	l.porod.	r.porod.	poron.			poron.	poron.			II
1	żeńską	19	60	170	20,8	n	120	o	1	0	0	0	0			n	n	n	n	
2	żeńską	22	88	175	28,7	r	28	n	1	0	0	0	0			n	n	n	nadciśn	
3	żeńską	23	62	172	21,0	r	28	o	2	1	0	0	f			n	n	n	n	
4	żeńską	22	59	158	23,6	n	29-30	n	1	0	0	0	0			n	n	n	n	
5	żeńską	16	53	165	19,5	r	28	n	1	0	0	0	0			n	n	n	n	
6	żeńską	28	61	164	22,7	r	29	n	3	1	1	10	f			n	n	n	n	
7	żeńską	24	56	167	20,1	r	30	n	1	0	0	0	0			n	n	n	n	
8	żeńską	22	56	168	19,8	r	28	n	1	0	0	0	0			n	n	n	n	
9	żeńską	37	54	178	17,0	r	30	n	1	0	0	0	0			n	n	n	n	
10	żeńską	23	60	170	20,8	r	28	n	1	0	0	0	0			n	n	n	n	
11	żeńską	30	67	157	27,2	r	29	n	1	0	0	0	0			n	n	n	n	
12	żeńską	26		168		r	30	n	1	0	0	0	0			n	n	n	n	
13	żeńską	24	80	166	29,0	r	28	o	1	0	0	0	0			n	n	n	n	
14	żeńską	18	58	167	20,8	r	28	n	1	0	0	0	0			n	n	n	n	
15	żeńską	19	61	172	20,6	n	30-60	n	1	0	0	0	0			n	n	n	n	
16	żeńską	29	83	168	29,4	n	21-35	o	2	1	0	0	f			n	n	n	n	
17	żeńską	21	66	160	25,8	n	30-60	n	1	0	0	0	0			n	n	n	n	
18	żeńską	32	66	171	22,6	r	27	n	1	0	0	0	0			duphaston	t	n	n	
19	żeńską	20	51	160	19,9	r	27	n	1	0	0	0	0			kw.foliowy	n	n	n	
20	żeńską	33	80	182	24,2	r	25	n	7	2	4	7	cf	nadciśnienie	letrax	t	n	gronkowiec	cukrzyca	
21	żeńską	20	48	168	17,0	r	28	n	1	0	0	0	0			kw.foliowy	n	n	n	
22	żeńską	30	80	152	34,6	r	28	o	2	1	0	0	c			n	n	n	n	
23	żeńską	27	67	168	23,7	r	29	o	2	1	0	0	f			kw.foliowy	n	n	n	
24	żeńską	26	63	170	21,8	r	29	n	2	1	0	0	0			kw.foliowy	n	n	angina	n
25	żeńską	26	66	174	21,8	n	28-36	n	2	1	0	0	f			kw.foliowy	n	n	n	n
26	żeńską	30	80	167	28,7	r	28	n	2	1	0	0	f			n	n	n	n	n
27	żeńską	23	63	168	22,3	n	30	n	1	0	0	0	0			kw.foliowy	n	n	n	n
28	żeńską	24	58	170	20,1	r	26	n	1	0	0	0	0			n	n	n	n	n
29	żeńską	20	63	164	23,4	r	29	o	1	0	0	0	0			lut., nospa, cerutin	n	n	n	astma
30	żeńską	31	79	178	24,9	r	29	n	1	0	0	0	0			novorapid	n	n	n	n
31	żeńską	18	61	162	23,2	r	28	n	2	1	0	0	f			insulina	n	n	n	n
32	żeńską	29		167		r	26	n	4	1	2	9	c			kw.foliowy	n	n	n	n
33	żeńską	36	73	168	25,9	r	32	n	5	4	0	0	f			propranolol	n	n	n	n
34	żeńską	23	58	165	21,3	r	28	n	1	0	0	0	0			n	n	n	n	n

72	żeńską	24	58	169	20,3	n	15-28	n	2	0	1	8	kw.foliowy	n	n	n	n	n	
73	żeńską	22	74	175	24,2	n	25-35	n	1	0	0		kw.foliowy	n	n	żółtaaczka	n	n	
74	żeńską	25	67	169	23,5	r	30	r	1	0	0		kw.foliowy	t	n	n	n	n	
75	żeńską	31	90	168	31,9	r		r	3	1	1	f	nadciśnienie	t	n	n	n	nowotwór	
76	żeńską	20	65	163	24,5	r	28	r	3	0	2	5	duphasston	n	n	n	n	n	
77	żeńską	31	57	164	21,2	r	28	r	2	1	0	f	kw.foliowy	n	n	n	n	t	
78	żeńską	19	60	168	21,3	r	28	r	1	0	0		luteina	t	n	grypa	n	n	
79	żeńską	25	78	175	25,5	r	28	r	2	0	1	5	duphasston	n	n	n	n	n	
80	żeńską	31	67	165	24,6	r	28	r	2	1	0	f	luteina	n	n	n	n	n	
81	żeńską	27	66	169	23,1	r	30	r	2	1	0	f	luteina	n	n	n	n	n	
82	żeńską	28	60	164	22,3	r	30	r	2	1	0	f	luteina	n	n	przeciębien	n	n	
83	żeńską	25	50	165	18,4	n	25-35	n	1	0	0		luteina	t	t	n	n	n	
84	żeńską																		
85	żeńską																		
86	żeńską																		
87	żeńską																		
88	żeńską																		
89	żeńską																		
90	żeńską																		
91	żeńską																		
92	żeńską																		
93	żeńską																		
94	żeńską																		
95	żeńską																		
96	żeńską																		
97	żeńską																		
98	żeńską																		
99	żeńską																		
100	żeńską																		
101	żeńską																		
102	żeńską																		
103	żeńską																		
104	żeńską																		
105	żeńską																		
106	żeńską																		

Lp	Płeć dziecka	Dane z badania kontrolnego płodu										Poród			
		objętość płodu	CRL	pech.ciążowy	BHCG	śred	obj.	GA	hospitalizacja porodu	rodzaj porodu	waga	apg	FHR		
1	żeńską	3,5	3,2	47,79	96 231	0,6	0,1	10,5		c	3250	7	165		
2	żeńską	0,04	0,8	0,96		0,3	0,03	7		f	3250	9	145		
3	żeńską	0,01	0,4	0,86	32 334	0,3	0,02	5,6		f	3150	9	97		
4	żeńską	0,09	0,7	2,66	42 854	0,4	0,05	6,4		f	3400	9	117		
5	żeńską	0,42	1,3	5,73				8,1		f	3400	10	169		
6	żeńską	0,028	0,52	1,85	58 752	0,3	0,01	6,2		f	3950	10	124		
7	żeńską	0,18	1,2	7,03	265 734	0,5	0,066	7,3		f	3350	10	178		
8	żeńską	0,108	1	6,28	197 420	0,4	0,033	7,5		f	3390	9	136		
9	żeńską	0,64	1,5	9		0,4	0,036	8,6		c	3500	10	156		
10	żeńską	0,037	0,66	2,7		0,41	0,035	6,3		c	3200	9	115		
11	żeńską	0,07	0,4	0,356	8 398	0,3	0,015	6,5		c	3600	9	120		
12	żeńską	0,14	1,1	5,73	111 674	0,5	0,065	8,2		c	3900	10	135		
13	żeńską	0,4	0,4	1,24		0,4	0,03	6,6		f	3390	10	115		
14	żeńską	0,02	0,4	0,57	20 276	0,5	0,07	6,1		c	3000	9	120		
15	żeńską	0,33	1,2	2,54	29 294	0,5	0,07	7,6		c	3650	9	161		
16	żeńską	1,2	2,4	6,34	81 916	0,5	0,06	9		f	3100	10			
17	żeńską	2,35	2,7	45	154 432	0,6	0,12	11,3	29	c	3350	9	174		
18	żeńską	0,059	0,7	1,306	80 858	0,4	0,037	6,4	27	f	2820	10			
19	żeńską	0,039	0,39	0,53	33 972	0,3	0,01	7,1		f	3200	10	111		
20	żeńską	0,004	0,3	2,47	40 202	0,4	0,04	6,1		c	2650	8			
21	żeńską	0,016	0,36	1,98		0,4		6,5		f	3100	10	106		
22	żeńską	0,1	0,8	4,45		0,4	0,03	7		c	2850	10	142		
23	żeńską	0,18	1,2	4,09	93 132	0,4	0,035	7,3		c	2650	2	145		
24	żeńską	0,08	0,8	5,01	63 974	0,4	0,03	6,5		c	3150	9	129		
25	żeńską	0,44	1,5	2,74	23 844	0,5	0,06	8,3		f	3700	10	176		
26	żeńską	4,58	4	59,07	96 096	0,5	0,06	10,4	30	f	3220	10			
27	żeńską	0,28	1,5	7,53	193 238	0,4	0,04	9,5		c	3450	10	158		
28	żeńską	0,54	1,4	6,44	200 000	0,4	0,04	8,1		f	3330	10	167		
29	żeńską	0,08	0,7	5,67		0,5	0,06	6,4		f	3500	9	138		
30	żeńską	0,15	1	3,16		0,5	0,05	8,3		f	2950		138		
31	żeńską	4,04	3,5	73,51	74 292	0,4	0,03	9,3		f	2950	8	155		
32	żeńską	0,42	1,42	5,99	25 176	0,4	0,04	7,5		c	3470		182		
33	żeńską	1,76	1,6	12,96	134 532	0,5		10,3		f	2410	9			
34	żeńską	0,01	0,3	0,85	23 893	0,4	0,03	7,4		c	3880	9	99		
35	żeńską	2,9	3	7,63	91 498	0,5	0,06	10,5		c	3100	10			

36	zeńska	0,13	0,8	4,88	103 238	0,4											f	3360	9	132	
37	zeńska	0,23	1,4	2,99		0,4	0,03											f	3400	10	
38	zeńska	0,15	1,6	5,7	120 000	0,5	0,055											f	4150	10	
39	zeńska	0,51	1,9	2,07	125 484	0,5	0,05											f	4480	10	177
40	zeńska	0,14	0,9	2,49	59 652	0,5	0,05											f	3360	10	133
41	zeńska	0,01	0,37	1,84	28 168	0,3	0,01											c	3370	9	116
42	zeńska	0,12	1,03	5,47	30 061	0,4	0,03											f	3600	10	144
43	zeńska	0,311	1,49	6,76	102 000	0,3	0,027											c	3900	10	
44	zeńska		3,1		134 770													f	2850	10	
45	zeńska	0,085	0,86	2,62	57 096	0,46	0,097											c	3000	8	121
46	zeńska	0,702	1,3	20,63	117 492	0,4	0,064											f	3900	10	159
47	zeńska		0,7															f	3600	10	117
48	zeńska	1,89	2,1	51,136	14 000	0,5												c	3280	9	
49	zeńska		2,2															f	4100	10	
50	zeńska	0,002	0,4	5,2														f	3550	10	
51	zeńska	0,74	1,8	8,98	162 423	0,4	0,04											c	3960	10	172
52	zeńska		2,1		215 960													f	3600	10	
53	zeńska	0,03	0,48	1,63	60 675	0,3	0,02											f	3580	10	109
54	zeńska	0,02	0,5	0,98	55 736	0,4	0,04											c	3750	10	113
55	zeńska	0,03	0,6	6,34		0,5	0,06											f	3100	10	136
56	zeńska	0,02	0,6	4,36	65 263	0,3	0,02											f	3300	9	118
57	zeńska	0,167	1,3	2,9	166 180	0,4	0,034											c	3200	10	149
58	zeńska	0,24	1,38	2,98	81 706		0,05											f	3250	10	154
59	zeńska	0,03	0,78	2,15	143 000	0,4	0,3											c	3430	9	
60	zeńska	0,01	0,27		12 100	0,4	0,03											f	3600	10	142
61	zeńska	0,46	1,6	4,96		0,5	0,07											f	4150	10	176
62	zeńska	0,79	1,6	22,26	102 648	0,5	0,06											f	3600	10	164
63	zeńska	1,65	1,8	6,55	125 893	0,4	0,03											f	3640	10	173
64	zeńska	0,08	0,9	7,82	135 352	0,3	0,014											f	3360	10	134
65	zeńska	0,29	1,3	8,86	98 460	0,4	0,03											f	3120	10	164
66	zeńska	0,32	1,3	4,62	121 272	0,5	0,07											f	2900	10	152
67	zeńska	0,942	2	13,028	49 356	0,5	0,064											f	3200	10	150
68	zeńska	0,11	0,7	3,96	122 695	0,5	0,06											f	2950	10	140
69	zeńska	0,28	1,1	3,53	124 828	0,4	0,03											f	3150	10	159
70	zeńska	1,647	2,6	14,08	118 140	0,6	0,113											f	3220	10	165
71	zeńska	0,335	1,5	18,036	242 926	0,6	0,113											f	3150	10	159
72	zeńska	0,014	0,5	1,145	38 562	0,3	0,014											c	2750	10	116

73	żeńska	1,769	2,2	8,94	95 866	0,3	0,014	9,1	32	f	3600	10	169
74	żeńska	0,012	0,36	1,14	38 186	0,4	0,03	7,1	30	f	2760	9	
75	żeńska	0,105	0,8	1,057	34 038	0,5	0,06	7,4		c	3550	10	110
76	żeńska	0,329	1,57	6,68	118 342	0,5	0,06	11,5		c	2350	10	151
77	żeńska	0,074	0,91	1,443	35 872	0,52	0,06	7,4	27	f	3100	10	130
78	żeńska	0,041	0,7	1,655	49 356	0,4	0,03	7	13	f	3210	10	161
79	żeńska	0,03	0,39	0,66	40 400	0,3	0,03	7,3	28	f	2900	10	
80	żeńska	0,05	0,85	0,93	17 468	0,5	0,06	8,3		f	2700	10	
81	żeńska	2,54	3,22	25,51	196 215	0,5	0,09	10,2		f	3700	10	
82	żeńska	1,07	2,27	13,43	126 000	0,63	0,09	7,1	5	f	3950	10	
83	żeńska	0,21	1,12	7,58	42 300	0,5	0,09	7,3		f	3300	10	
84	żeńska		1,47					7,6					
85	żeńska		1,44					7,6					
86	żeńska		1,42					7,8					
87	żeńska		1,14					8,1					
88	żeńska		3,53					8,5					
89	żeńska		1,96					8,5					
90	żeńska		1,42					8,5					
91	żeńska		2,19					8,6					
92	żeńska		1,79					8,6					
93	żeńska		2,3					9					
94	żeńska		2,55					9,2					
95	żeńska		1,92					9,2					
96	żeńska		2,79					9,4					
97	żeńska		2,8					9,5					
98	żeńska		2,79					10,1					
99	żeńska		3,22					10,3					
100	żeńska		4,59					11,6					
101	żeńska		4,91					12					
102	żeńska		3,76					12,1					
103	żeńska		5,91					12,5					
104	żeńska		5,73					12,5					
105	żeńska		5,08					13,2					
106	żeńska		7,38					13,4					

