



**BADANIA LABORATORYJNE**  
W PROFILAKTYCE I DIAGNOSTYCE  
GINEKOLOGICZNEJ



## SPIS TREŚCI

TORCH .....	5
Toxoplasma gondii - toksoplazma .....	6
Wirus różyczki (Rubella virus) .....	7
Wirus cytomegalii (CMV) .....	7
Wirus zapalenia wątroby typu B (HBV).....	9
Wirus zapalenia wątroby typu C (HCV).....	10
Ludzki wirus niedoboru odporności (HIV).....	11
Wirus brodawczaka ludzkiego (HPV).....	11
Parwowirus B19 .....	12
Wirus ospy wietrznej i półpaśca (VZV) .....	13
Chlamydia trachomatis .....	13
GBS, paciorkowce grupy B.....	14
Mycoplasma hominis, Ureoplasma urealiticum .....	14
Neisseria gonorrhoeae .....	15
Treponema pallidum - krętek kiły .....	15
DIAGNOSTYKA MIKROBIOLOGICZNA .....	16
ENDOKRYNOLOGIA GINEKOLOGICZNA .....	17
17-hydroksyprogesteron (17-OHP).....	17
17-ketosteroidy (17-KS) .....	17
Androstendion.....	18
AMH (hormon anty-Mullerowski) .....	18
DHEA (dehydroepiandrosteron) i DHEA-SO <sub>4</sub> (siarczan dehydroepiandrosteronu).....	18
Estradiol (E2).....	19
FSH (folitropina).....	19
HCG, ludzka gonadotropina kosmówkowa .....	19
Inhibina B.....	20
LH (hormon luteotropowy, lutropina) .....	20
Progesteron (PG) .....	20
PRL (prolaktyna) .....	21
Makroprolaktyna .....	21
Testosteron.....	22
ENDOKRYNOLOGICZNA DIAGNOSTYKI TARCZYCY .....	22
MARKERY NOWOTWOROWE.....	23
AFP (Alfa-fetotroponina) .....	23
CA 15-3 (antygen nowotworowy 15-3).....	24
CA 72-4 (antygen nowotworowy CA 72-4).....	24
CA-125 (antygen nowotworowy 125) .....	24
CEA (antygen karcinoembrionalny).....	25
CYFRA 21-1 .....	25

HCG (gonadotropina kosmówkowa) i wolna podjednostka $\beta$ gonadotropiny kosmówkowej (wolna $\beta$ HCG) .....	25
HE4 (Human epididymis protein 4).....	26
ROMA (Ca I 25+HE4+ROMA).....	26
SCC-Ag (antygen raka płaskonabłonkowego).....	26
TPS (tkankowy swoisty antygen polipeptydowy).....	27
GENETYCZNE MARKERY RYZYKA CHOROÓB NOWOTWOROWYCH .....	27
PRZECIWCIAŁA ONKONEURONALNE (ANTY-PARANEOPLASTYCZNE) - PARANEOPLASTYCZNE ZESPOŁY NEUROLOGICZNE .....	28
CYTOLOGIA KLASYCZNA I LBC.....	28
NIEINWAZYJNA DIAGNOSTYKA PRENATALNA - OKREŚLANIE RYZYKA NIEPRAWIDŁOWOŚCI CHROMOSOMOWYCH I WAD ROZWOJOWYCH PŁODU NA PODSTAWIE BADANIA KRWI MATKI METODĄ BIOCHEMICZNĄ I GENETYKI MOLEKULARNEJ .....	29
Nieinwazyjne genetyczne badania prenatalne - analiza pozakomórkowego DNA płodu z krwi matki .....	31
Test Harmony .....	31
DIAGNOSTYKA ZABURZEŃ PŁODNOŚCI O PODŁOŻU AUTOIMMUNOLOGICZNYM U KOBIET .....	31
AUTOIMMUNOLOGICZNA DIAGNOSTYKA NIEPOWODZEŃ POŁOŻNICZYCH - ZESPÓŁ ANTYFOSFOLIPIDOWY (APS) .....	31
GENETYCZNA DIAGNOSTYKA NIEPOWODZEŃ POŁOŻNICZYCH - NADKRZEPLIWOŚĆ.....	32
DIAGNOSTYKA ZABURZEŃ PŁODNOŚCI U MĘŻCZYŹN .....	33
BADANIA GENETYCZNE KOSMÓWKI Z PORONIENIA SAMOISTNEGO .....	34

## Wstęp

Współczesna ginekologia nie może obyć się bez najnowocześniejszych osiągnięć technologicznych. W zakresie ginekologicznej diagnostyki laboratoryjnej zarówno badania rutynowe jak i specjalistyczne wykonywane są z wykorzystaniem najnowszych metod i technologii. Ma to bezpośredni wpływ na stałe podnoszenie jakości badań, wyrażanej przez wysoką dokładność, swoistość i liniowość uzyskanych wyników. Jednocześnie zwiększa się dostępność badań wysokospecjalistycznych i skraca się czas oczekiwania na wynik, co niezmiernie ułatwia prowadzenie pacjentek.

W niniejszym opracowaniu prezentujemy pełen zakres badań oferowanych przez Laboratoria Diagnostyka Sp. z o.o. mających zastosowanie w diagnostyce ginekologicznej. Podzielone one zostały na działy - od diagnostyki infekcji (serologicznej, molekularnej i mikrobiologicznej), przez endokrynologię i onkologię, po badania użyteczne w rozpoznawaniu i leczeniu zaburzeń prokreacji.

## DIAGNOSTYKA ZAKAŻEŃ W GINEKOLOGII

W pierwszej części folderu omówione są badania służące diagnostyce infekcji istotnych w ginekologii. Ujęto tu zarówno diagnostykę zakażeń przenoszonych drogą płciową, jak i innych infekcji, wpływających na zdolności prokreacyjne, przebieg ciąży, porodu i połogu oraz rozwój płodu (grupa TORCH).

Drogą kontaktów płciowych przekazywane mogą być bakterie (najczęściej: *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Streptococcus* -hemolizujący; rzadziej: *Treponema pallidum*, *Haemophilus ducreyi*, *Calymmatobacterium granulomatis*, *Shigella* spp., *Campylobacter*), wirusy (HSV, CMV, HPV, HIV, HBV, HCV), grzyby drożdżopodobne i pierwotniaki (*Trichomonas vaginalis*). Większość z nich zakaża narządy moczowo-płciowe, ale niektóre mogą wywoływać zmiany patologiczne innych narządów lub układów (HIV, CMV, HBV). Czynniki etiologiczne zakażeń przenoszonych drogą płciową mogą rozprzestrzeniać się również wertykalnie (z matki na dziecko), wywołując zakażenia wewnątrzmaciczne (wirusy, krętki) lub okołoporodowe (bakterie, grzyby, pierwotniaki).

## TORCH

Choroby szczególnie zagrażające przebiegowi ciąży i prawidłowemu rozwojowi płodu, objęto, mimo różnej etiologii (bakteryjna, wirusowa, pierwotniakowa), akronimem TORCH. Pierwotnie akronim TORCH był tworzony z pierwszych liter nazw czterech drobnoustrojów wywołujących niebezpieczne zakażenia wrodzone płodu: pierwotniaka *Toxoplasma gondii* oraz wirusów: różyczki (ang. Rubella), cytomegalii (ang. CMV) i opryszczki (ang. HSV). Z biegiem czasu literę O zaczęto przypisywać angielskiemu słowu other - inne, którym objęto cały szereg patogenów, wśród których uwzględniano *Treponema pallidum*, wirusy zapalenia wątroby typu B i C (HBV, HCV), wirus ospy wietrznej i półpaśca VZV, parwowirus i wirusy Coxackie. Ogólnie, dla uniknięcia infekcji wrodzonych na drodze wertykalnej transmisji wspomnianych patogenów, przed planowaną ciążą i porodem należy wykonywać badania przesiewowe w ich kierunku.

W profilaktyce zakażeń drobnoustrojami grupy TORCH, szczególnie istotnej dla kobiet planujących ciążę, stosowane są testy przesiewowe obejmujące patogeny o istotnej prewalencji. Sygnalizują one status immunologiczny badanej przez identyfikację swoistych przeciwciał IgG. Znajomość statusu immunologicznego jest istotna dla oceny zagrożenia ciąży a także dla ustalenia sposobu dalszego monitorowania podczas opieki prenatalnej.

## Toxoplasma gondii - toksoplazma

Wewnątrzkomórkowy pierwotniak *Toxoplasma gondii* wywołuje chorobę zwaną toksoplazmozą. Zараżenie przebiega najczęściej bezobjawowo i pozostawia po sobie ślad serologiczny w postaci serokonwersji. Diagnostyka toksoplazmozy jest szczególnie istotna u kobiet w wieku prokreacyjnym i w ciąży. W populacji polskiej odsetek osób zarażonych (seropozytywnych) waha się od 36% (woj. małopolskie) do 63% (woj. pomorskie). Ostra toksoplazmoza pierwotna przebiegająca w trakcie ciąży stanowi poważne niebezpieczeństwo dla płodu. W Polsce ryzyko pierwotnego zarażenia ciężarnych (seronegatywnych przed ciążą) - najczęściej drogą pokarmową - waha się od 0,27% w miastach do ponad 1% na wsi. Ryzyko transmisji przezłożyskowej pierwotniaka wzrasta wraz z zaawansowaniem ciąży, od ok. 6-8% w 10 tyg. do 80% w 38 tyg., przy czym ryzyko uszkodzenia płodu jest największe przed 24 tyg. ciąży i tym większe, im wcześniej nastąpiła transmisja pierwotniaka.

Diagnostyka toksoplazmozy u kobiet ciężarnych lub planujących ciążę ma określić: czy doszło do zarażenia; czy zarażenie jest czynne; kiedy doszło do zarażenia.

Zaleca się by, diagnostykę w kierunku toksoplazmozy wykonywać przed planowaną ciążą. W przypadku ciężarnej niezdiagnozowanej, badania należy wykonać możliwie jak najwcześniej. W przypadku wyniku ujemnego, badania powinny być wykonywane trzykrotnie: na początku ciąży, ok. 24 tygodnia i na 2 tyg. przed planowanym terminem porodu. Diagnostyka płodu w kierunku toksoplazmozy rozpoczyna się w 18-21 tygodniu (amniopunkcja).

Milewska-Bobula B. i in. *Proponowane postępowanie w zarażeniu Toxoplasma gondii u ciężarnych i ich dzieci. Przegl. Epidemiol. 2015, 69, 403-410.*

### Diagnostyka serologiczna

W diagnostyce toksoplazmozy testy serologiczne koncentrują się na dynamice serokonwersji, tj. na wykazaniu obecności przeciwciał i/lub zmian ich stężenia w czasie. Przeciwciała IgM (i IgA) mogą być wykrywane do 9. miesiąca po zarażeniu (lub dłużej), co może doprowadzać do równoczesnej obecności przeciwciał IgG i IgM. Wiek przeciwciał IgG, istotny dla określenia momentu zarażenia, ustala się na podstawie oceny awidności przeciwciał, czyli siły i trwałości wiązania przez nie specyficznych antygenów. Wysoka awidność IgG wyklucza możliwość zarażenia w okresie krótszym niż 4 miesiące przed wykonaniem oznaczenia. Inną przesłanką o niedawnym zarażeniu toksoplazmą (< 2 mies.) jest wysokie stężenie IgG, wykazujące dalsze 2-4 krotne przyrosty (tzw. delta change) w odstępach 3 tygodniowych. U ciężarnych zalecany jest równoczesny pomiar IgM i IgG z oznaczeniem awidności IgG, ewentualnie pomiar stężenia i awidności IgG. W diagnostyce toksoplazmozy wrodzonej, porównywany jest metodą immunoblotu profil przeciwciał w krwi matki i płodu (IgM/IgG).

Interpretacja pomiarów IgM i IgG zależy od konstelacji wyników:

1. **IgM reaktywna /+/, IgG niereaktywna /-/:** niewykluczony wynik fałszywie dodatni; konieczne badanie kontrolne w obu klasach za 2-3 tyg.; w przypadku ujemnego w obu klasach wyniku oznaczenia powtórnego postępowanie jak w pkt.3.; w przypadku wyniku dodatniego w obu klasach lub wyłącznie w klasie IgG - postępowanie jak w pkt.4.
2. **IgM niereaktywna /-/, IgG reaktywna /+/:** prawdopodobne zarażenie w przeszłości; wskazane badanie kontrolne za 2-3 tyg. i określenie awidności IgG
3. **IgM niereaktywna /-/, IgG niereaktywna /-/:** brak zarażenia; konieczna kontrola serologiczna i profilaktyka do końca ciąży. Wykrycie w kolejnym badaniu IgM lub IgG i IgG, wskazuje na świeże zarażenie; wskazane oznaczenie awidności IgG
4. **IgM reaktywna /+/, IgG reaktywna /+/:** prawdopodobne czynne zarażenie, wskazane określenie awidności IgG

*Postępowanie w zarażeniu Toxoplasma gondii u ciężarnych i ich dzieci. Przegl. Epidemiol. 2015, 69, 403-410*

### Toxoplasma gondii

340 *Toxoplasma gondii* IgG

341 *Toxoplasma gondii* IgM

342 *Toxoplasma gondii* IgA

343 *Toxoplasma gondii* IgG, awidność

348 Toksoplazmoza wrodzona, profil porównawczy IgG matki i dziecka, met. Western Blot

349 Toksoplazmoza wrodzona, profil porównawczy IgM matki i dziecka, met. Western Blot

359 Toksoplazmoza wrodzona, profil porównawczy IgA matki i dziecka, met. Western Blot

### Diagnostyka molekularna

Wykrywanie materiału genetycznego *Toxoplasma* metodą PCR we krwi lub płynach ustrojowych (mózgowo-rdzeniowym, owodniowym) ma status badań potwierdzających, o czułości dochodzącej do 100%.

### Toxoplasma gondii met. PCR

344 Toxoplasma gondii met. PCR, jakościowo

3137 Toxoplasma gondii w PMR met. PCR

## Wirus różyczki (Rubella virus)

Do zakażenia wirusem różyczki dochodzi drogą kropelkową lub kontaktów płciowych. Zakażenie wrodzone (transmisja prenatalna) następujące przed 16 tyg. ciąży jest silnie teratogenne dla płodu i prowadzi do zespołu różyczki wrodzonej, CRS (ang. congenital rubella syndrome), objawiającej się 45% przypadków triadą Gregga: wady wzroku, słuchu i choroby serca i naczyń (np. przetrwała przewód tętniczy); uszkodzeniem mózgu oraz szeregiem zaburzeń hematologicznych, neurologicznych i innych (np. zapaleniem wątroby). Śmiertelność wrodzonej różyczki dochodzi do 20%. Zakażenie w I trymestrze wiąże się z ryzykiem poronienia, obumarcia wewnątrzmacicznego lub wady płodu. Największe ryzyko transmisji wertykalnej, dochodzące do 100%, dotyczy III trymestru.

### Diagnostyka serologiczna

Diagnostyka serologiczna zakażenia różyczką opiera się na oznaczeniach IgM (IgA) i IgG. Obecność IgM (IgA) stwierdza się w kilka dni po pojawieniu się wysypki. Powstające później IgG utrzymują się do końca życia, podczas gdy IgM zanikają. Reinfekcja wirusem (u osób szczepionych lub tych, które przeżyły różyczkę w przeszłości) objawia się wzrostem stężenia IgG przy braku IgM. Miarą upływu czasu od zakażenia pierwotnego jest wzrost awidności IgG. W przypadku sytuacji diagnostycznie dwuznacznych pomocna jest znajomość dynamiki zmian stężenia przeciwciał, określana w odstępach ok. 3 tygodni (w przypadkach pilnych w okresie 10-14 dni).

Interpretacja badań serologicznych - pomiarów IgM i IgG zależy od konstelacji wyników:

**IgM reaktywna /+/, IgG niereaktywna /-/:** wczesne stadium zakażenia lub przetrwała IgM

**IgM niereaktywna /-/, IgG reaktywna /+/:** wysokie IgG - nabyta odporność; niskie IgG - początek serokonwersji IgG po zaniku IgM

**IgM niereaktywna /-/, IgG niereaktywna /-/:** brak kontaktu z wirusem w przeszłości

**IgM reaktywna /+/, IgG reaktywna /+/:** na ogół ostra faza zakażenia

Sieroszewski P. i in. Zakażenia podczas ciąży. *Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia*, 5, 65-84, 2012; 2. Kyle C. ed. *Sonic Pathology Handbook, Sonic Healthcare*, 2014

### Wirus różyczki (Rubella virus)

345 Różyczka (Rubella virus) IgG

346 Różyczka (Rubella virus) IgM

347 Różyczka (Rubella virus) IgG - awidność

## Wirus cytomegalii (CMV)

Wirus cytomegalii, CMV (ang. cytomegalovirus), alternatywnie herpeswirus, HHV-5 (ang. human herpesvirus-5) przenoszony jest przez kontakty seksualne i kontakt z materiałem biologicznym: śliną, spermą, moczem, krwią, mlekiem matki. Przebieg zakażenia jest na ogół bezobjawowy. Do zakażenia wertykalnego (płodu/novorodka) dochodzi na drodze transmisji przezłożyskowej, śródporodowo (w kanale rodny) i poporodowo (z mleka matki). Pierwotne zakażenie ciężarnej występuje w 0,7-4,0% przypadków, przy ryzyku transmisji wertykalnej 30-60%. Wrodzone zakażenie CMV powodować może utratę słuchu, żółtaczkę i uszkodzenie wątroby, wady wzroku, małopłowie i wady neurologiczne. U 80-90% zakażonych dzieci objawy są widoczne w starszym wieku. Najcięższe uszkodzenia płodu wiążą się z zakażeniem pierwotnym w I trymestrze ciąży.

### Diagnostyka serologiczna

Diagnostyka serologiczna cytomegalii opiera się na oznaczaniu stężenia i awidności swoistych dla wirusa przeciwciał IgG oraz IgM. Wyłączne oznaczenie IgM jest niemiarodajne, gdyż jej stężenie wzrasta również w przypadku reaktywacji, wtórnego zakażenia lub stymulacji układu odpornościowego.

Interpretacja badań serologicznych - pomiarów IgM i IgG zależy od konstelacji wyników:

**IgM reaktywna /+/, IgG niereaktywna /-/-:** wczesne stadium zakażenia przed konwersją IgM w IgG lub nieswoista IgM – zalecane powtórzenie oznaczenia po ok. 3 tyg.

**IgM niereaktywna /-/-, IgG reaktywna /+/-:** nabyta odporność; ryzyko wertykalnej transmisji minimalne

**IgM niereaktywna /-/-, IgG niereaktywna /-/-:** brak kontaktu z wirusem w przeszłości

**IgM reaktywna /+/, IgG reaktywna /+/-:** należy oznaczyć awidność IgG. Przy ciąży ≤ 20 tyg.: wysoka awidność świadczy o zakażeniu przed zapłodnieniem, niska awidność sugeruje zakażenie po zapłodnieniu lub możliwe jest ostre zakażenie

### Wirus cytomegalii (CMV)

350 CMV (Cytomegalovirus) IgG

351 CMV (Cytomegalovirus) IgM

352 CMV (Cytomegalovirus) IgG, awidność

919 CMV (Cytomegalovirus) IgM w PMR met. Western Blot

### Diagnostyka molekularna

Jakościowe (obecność/brak) i ilościowe (ilość kopii) oznaczenie DNA wirusa cytomegalii w materiale biologicznym metodą PCR stosowane jest w diagnostyce zakażenia CMV i w monitorowaniu leczenia. Oba rodzaje oznaczeń wykonywane są w krwi, osoczu lub moczu. Badanie metodą PCR posiada status oznaczenia weryfikacyjnego. W diagnostyce prenatalnej szczególne istotne jest oznaczenie ilościowe. W przypadku podejrzenia transmisji wertykalnej CMV oznaczenie wykonywane jest w płynie owodniowym. PCR wykonywane jest również u kobiet ciężarnych z podejrzeniem pierwotnego zakażenia CMV, u noworodków oraz u osób z obniżoną odpornością, podejrzewanych o reaktywowane zakażenie wirusem CMV. W diagnostyce zakażenia OUN zaleca się wykonywanie jakościowego oznaczenia PCR w płynie mózgowo-rdzeniowym. Oznaczenie CMV w moczu stosowane jest m.in. w podejrzeniu zakażenia pierwotnego u noworodków, w przypadku aktywnych, masywnych zakażeń u chorych na AIDS; w rozwoju zakażenia wtórnego po przeszczepach narządów i szpiku, w immunosupresji farmakologicznej, leczenia cytotatykami i masywnymi transfuzjami krwi; w reaktywacji zakażenia w przypadku poważnych zabiegów operacyjnych oraz przy zakładaniu dojścia centralnego.

### Wirus cytomegalii (CMV) met. PCR

353 CMV (Cytomegalovirus) met. PCR, ilościowo

354 CMV (Cytomegalovirus) met. RT-PCR, jakościowo

3180 CMV (Cytomegalovirus) DNA w moczu met. PCR, jakościowo

### Wirus opryszczki (HSV)

Wirus opryszczki, HSV (ang. herpes simplex virus) jest szeroko rozpowszechnionym, otoczkowym wirusem DNA z rodziny herpeswirusów. Występuje w dwóch serotypach: HSV-1 i HSV-2 (alternatywna nazwa: ludzki herpeswirus 1-2: HHV-1 i HHV-2, ang. human herpesvirus 1, 2). Zakażenie dróg rodnych wirusem HSV-2 jest w krajach rozwiniętych jedną z najczęstszych chorób wirusowych przenoszonych drogą płciową. Bez względu na umiejscowienie zakażenia, wirus posiada możliwość pozostawania w długotrwałym stanie latencji (uśpienia), a następnie reaktywacji pod wpływem czynników zewnętrznych: promieniowanie UV, urazów mechanicznych, zabiegów chirurgicznych lub czynników wewnętrznych, głównie: spadku odporności, gorączki, miesiączki. Reaktywacja wirusa prowadzi do nawrotu choroby, na ogół o łagodnym przebiegu. Zakażenie HSV-1 powoduje zapalenie śluzówki jamy ustnej i dziąseł, spojówek i rzadziej okolic narządów płciowych. Po wygaśnięciu objawów zakażenia pierwotnego, HSV-1 pozostaje w formie latentnej w zwojach nerwu trójdzielnego. U kobiet, HSV-2 powoduje zakażenia narządów płciowych, początkowo warg sromowych i przedsionka pochwy, następnie krocza i okolic odbytu, czasami pochwy i szyjki macicy. W 80% przypadków zakażenie przebiega w sposób bezobjawowy, jednak u osób z obniżoną odpornością (chorych na choroby nowotworowe, osób po przeszczepach i leczonych immunosupresyjnie) może dochodzić do uogólnionego zakażenia i komplikacji zagrażających życiu (np. zakażenia mózgu, wyprysku opryszczkowego czy zapalenia wątroby). Poza kontaktem seksualnym zakażenie HSV przebiega drogą kropelkową lub przez bezpośredni kontakt (np. skóra-skóra). Kobiety są bardziej podatne na zakażenie drogą płciową niż mężczyźni. U kobiet w 80% przypadków do zakażenia pierwotnego dochodzi po pierwszej ekspozycji na wirusa. Nierozpoznanie zakażenia u kobiety może zwiększać szansę przeniesienia zakażenia na jej partnerów seksualnych.



## Postępowanie w przypadku zakażenia HSV w ciąży, zakażenie płodu i noworodka

Genitalne, objawowe, zakażenie HSV w okresie okołoporodowym stanowi wskazanie do zakończenia ciąży drogą cięcia cesarskiego. Do zakażenia pionowego - przezłożyskowo z matki na płód - dochodzi na ogół podczas wiremii u matki. Do 20. tyg. ciąży zakażenie prowadzić może do poronienia lub rozwoju wad u płodu. W trakcie porodu naturalnego do zakażenia dochodzi wskutek kontaktu noworodka z wydzieliną dróg rodnych matki.

Zakażenie noworodka może mieć postać: skórno-śluzówkową, uogólnioną (śmiertelność do 90% w przypadku nieleczenia) lub zakażenia ośrodkowego układu nerwowego, które w 70% procentach przypadków powoduje trwałe uszkodzenia neurologiczne.

### Diagnostyka serologiczna

Przeprowadzenie diagnostyki zakażenia HSV u wszystkich ciężarnych, łącznie z kobietami bez epizodów opryszczki w wywiadzie, może przyczynić się do identyfikacji bezobjawowego zakażenia pierwotnego, powodującego większe zagrożenie zakażeniem wertykalnym niż zakażenie nawrotowe.

Obecność przeciwciał anti-HSV (seropozytywność) świadczy o zakażeniu aktualnym lub przebytym. W populacji polskiej anti-HSV-2 występują u ok. 10% kobiet, anti-HSV-1 u ok. 90%.

355 HSV IgG, jakościowo

356 HSV IgM, jakościowo

### Diagnostyka molekularna

Dodatni wynik w kierunku obecności DNA wirusa w materiale od ciężarnej, uzyskany metodą PCR, świadczy o aktywnym zakażeniu, niebezpiecznym dla płodu i noworodka.

358 HSV met. PCR, jakościowo

*Rekomendacje PTG dotyczące postępowania w przypadku zakażenia wirusem HSV w położnictwie. Ginekol. Pol. 2015, 86, 715-717.*

## Wirus zapalenia wątroby typu B (HBV)

Do zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B, HBV (ang. hepatitis B virus), dochodzi drogą kontaktów seksualnych, drogą krwiopochodną (przez preparaty krwiopochodne, zakłucia itd.) oraz wertykalnie. Potwierdzona jest zakaźność śliny, krwi i spermy. Wirus rozprzestrzeniany jest w dużej mierze przez kobiety w wieku rozrodczym z przewlekłą formą WZW B. Bez stosownej immunoprofilaktyki, do zakażenia HBV dochodzi u ponad 90% noworodków urodzonych przez matki serododatnie w stosunku do antygenu HBe.

### Diagnostyka serologiczna

W serologicznej diagnostyce HBV identyfikowane są przeciwciała specyficzne dla wirusa oraz antygeny wirusowe: powierzchniowy - HBs (HBsAg), występujący we krwi do momentu wyzdrowienia i antygen HBe (HBeAg), wskazujący na aktywną replikację wirusa i wiriemię. W ostrym zapaleniu obecne są przeciwciała anti-HBc w klasie IgM; HBsAg pojawia się na 4 tyg. przed objawami klinicznymi zapalenia i utrzymuje do 6 tyg. W przewlekłym zapaleniu wątroby stwierdzana jest obecność HBsAg przy braku swoistego dla niego przeciwciała anti-HBs. Dłuższa niż 20 tyg. obecność HBsAg potwierdza przewlekłą postać choroby. Obecność anti-HBs w klasie IgG świadczy o nabytej odporności na wirusa, przy czym jego stężenie wzrasta do roku od zaniku HBsAg. Ze względu na istotną rolę wertykalnej transmisji wirusa u wszystkich ciężarnych rekomendowane są rutynowe badania przesiewowe w kierunku HBV. Dają one podstawę dla wdrożenia immunoprofilaktyki płodu po wykryciu i potwierdzeniu zakażenia. Do transmisji wertykalnej wirusa dochodzi u 20% ciężarnych z dodatnim testem w kierunku HBsAg i u blisko 90% ciężarnych z dodatnimi testami w kierunku obu, HBsAg i HBeAg. W przypadku ostrego zakażenia ciężarnej przez HBV w I trymestrze ciąży, obecność HBsAg stwierdzana jest u 10% noworodków, w przypadku zakażenia w III trymestrze u 85-90% noworodków.

### Wirus zapalenia wątroby typu B (HBV)

300 HBs antygen

301 HBs przeciwciała (anti-HBs)

302 HBe antygen

303 HBe przeciwciała (anti-HBe)

304 HBc przeciwciała całkowite (anti-HBc)

305 HBc przeciwciała IgM (anti-HBc IgM)

## Diagnostyka molekularna

W przypadku HBV metody molekularne, głównie odmiany PCR, stosowane są w diagnostyce zakażenia i w monitorowaniu leczenia. W metodzie jakościowej wynik przedstawiany jest jako ujemny lub dodatni, w metodach ilościowych podawana jest ilość kopii materiału genetycznego wirusa, wyrażona w jednostkach międzynarodowych IU/ml zgodnie z przelicznikiem dla danego testu. Jakościowe oznaczenie DNA HBV we krwi stosowane jest w rozpoznawaniu przebiegającego zakażenia i wykonywane na ogół łącznie z oznaczeniami serologicznych markerów zakażenia HBV. Ilościowe oznaczenie DNA stosowane jest głównie w monitorowaniu leczenia przeciwwirusowego. Ustalanie genotypu wirusa ma znaczenie prognostyczne dla przebiegu przewlekłego zakażenia HBV oraz monitorowania procesu leczenia. Wykrywanie określonych mutacji genomu HBV pozwala na stwierdzenie narastającej oporności na leki przeciwwirusowe.

### Wirus zapalenia wątroby typu B (HBV)

- 306 HBV met. PCR, ilościowo
- 307 HBV met. PCR, jakościowo
- 308 HBV met. PCR, genotypowanie A - H
- 309 HBV met. PCR, lekooporność na lamiwudynę
- 3170 HBV met. PCR, lekooporność entekawir
- 3750 HIV 1/2, HCV, HBV badanie przesiewowe metodą NAT

## Wirus zapalenia wątroby typu C (HCV)

Do zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C: HCV (ang. hepatitis C virus) dochodzi na drodze krwiopochodnej (transfuzje, narkomania), kontaktów seksualnych i wertykalnie, z matki na płód. Rozróżnianych jest 7 genotypów wirusa. Objawy kliniczne wirusowego zapalenia wątroby typu C - WZW C przypominają WZW typu B. 50% zakażeń przechodzi w formę przewlekłą. U 15-20% osób z przewlekłą formą zakażenia, w okresie 15-40 lat dochodzi do przewlekłego, aktywnego zapalenia wątroby, prowadzącego do marskości i raka wątroby. Do wertykalnej transmisji wirusa dochodzi u 5% seropozytywnych ciężarnych, u których wykazano obecność HCV-RNA i u 19% ciężarnych z koinfekcją HIV. Najwyższe ryzyko zakażenia płodu dotyczy III trymestru ciąży.

## Diagnostyka serologiczna

Przeciwciała anti-HCV są wykrywalne średnio 8-9 tyg. po zakażeniu. Metody serologiczne nie dają informacji o momencie zakażenia i o postaci choroby. U dzieci zakażonych wertykalnie przeciwciała anti-HCV wykrywane są jeszcze w 15. miesiącu życia, podczas gdy przeciwciała pochodzące od matki znikają w 95% przypadków przed ukończeniem przez dziecko 12 miesiąca. Badania w kierunku zakażenia HCV u ciężarnych nie są obowiązkowe, choć są wskazane, zwłaszcza u osób z grupy podwyższonego ryzyka.

### Wirus zapalenia wątroby

- 310 HCV przeciwciała
- 314 HCV, przeciwciała, test potwierdzenia met. ImmunoBlot

## Diagnostyka molekularna

RNA wirusa typu C wykrywane jest wkrótce po zakażeniu (po 1-2 tyg.) i pozostaje wykrywalne w przewlekłych postaciach zakażenia. Identyfikacja wirusowego RNA potwierdza bieżące zakażenie wirusem. Jest wykonywana u osób seropozytywnych (anti-HCV); u osób z niewyjaśnioną chorobą wątroby, nie wykazujących reaktywności anti-HCV; u osób poddanych immunosupresji; u osób podejrzewanych o ostrą fazę zakażenia HCV; u niemowląt w wieku 2-8 mies. urodzonych przez matki zakażone HCV, u osób dializowanych.

### Wirus zapalenia wątroby typu C

- 311 HCV met. PCR, ilościowo
- 312 HCV met. PCR, jakościowo
- 313 HCV met. PCR, genotypowanie

## Ludzki wirus niedoboru odporności (HIV)

Ludzki wirus niedoboru odporności, HIV (ang. human immunodeficiency virus) jest czynnikiem etiologicznym zespołu nabytego niedoboru odporności, AIDS (ang. acquired immune deficiency syndrome). W Polsce kobiety stanowią 30% osób zakażonych HIV. Równocześnie rośnie liczba kobiet zakażonych HIV, które decydują się na posiadanie dziecka. W Polsce, liczba rodzących z potwierdzonym zakażeniem HIV dochodzi rocznie do 100. Przeniesienie HIV z matki na dziecko jest najczęstszą (90%) drogą zakażeń dzieci wirusem HIV na świecie. Do transmisji może dojść podczas ciąży, w trakcie porodu lub wskutek karmienia piersią. Dla prewencji transmisji zakażenia od matki istotne jest rozpoznanie zakażenia u ciężarnych zgłaszających się do porodu i u kobiet karmiących piersią. Zgodnie z rekomendacjami PTG badanie w kierunku HIV należy zalecać wszystkim kobietom przy pierwszej wizycie w danej ciąży i w III trymestrze. Ciężarna musi być informowana o roli badania w profilaktyce zakażenia noworodka. Równocześnie badania w kierunku zakażenia HIV powinny być zalecane wszystkim pacjentkom poradni chorób przenoszonych drogą płciową.

### Diagnostyka serologiczna

W pierwszym etapie diagnostyki zakażenia HIV wykonywane są testy przesiewowe metodą ELISA, wykazujące przeciwciała swoiste w stosunku do antygenów wirusa, a w przypadku testów IV generacji, jednocześnie obecność przeciwciał i obecność antygenów wirusa: p24 (Test combo). Testy combo zawężają okienko serologiczne dla zakażenia HIV. Dwukrotny dodatni wynik testu przesiewowego stanowi przesłankę dla wdrożenia drugiego etapu diagnostyki - wykonania testu potwierdzeniowego metodą Western blot, wykazującego specyficzność przeciwciał w stosunku do określonych, istotnych diagnostycznie, antygenów wirusa. Diagnostyka w kierunku HIV powinna być wykonywana po 12 tyg. od transmisji wirusa. U noworodków do 12-18 mies. życia obecne są przeciwciała matki.

**320** HIV Ag/Ab (Combo)

**321** Test potwierdzenia obecności przeciwciał anti-HIV 1 i anti-HIV 2

### Diagnostyka molekularna

Dla wykluczenia zakażenia dziecka wykonuje się dwukrotnie badania metodą PCR: przed i po ukończeniu czwartego miesiąca życia. Dwukrotny wynik ujemny PCR u dziecka weryfikowany jest w przypadku uzyskania ujemnego wyniku badania serologicznego matki w późniejszym okresie.

W jakościowych testach PCR uzyskiwany jest wynik ujemny lub dodatni. Testy ilościowe pozwalają na oznaczenie ilości kopii materiału genetycznego w ml krwi, co jest istotne dla monitorowania terapii anty-HIV.

U ciężarnych HIV-dodatnich, na początku ciąży i w 28 tygodniu należy wykonać badania w kierunku innych zakażeń przenoszonych drogą płciową. U wszystkich ciężarnych HIV- dodatnich, należy zlecać badania w kierunku WZW C i B. Badania przesiewowe w kierunku HIV 1/2, HCV i HBV wykonywane są również dla eliminacji ryzyka obecności i przeniesienia patogenów wraz z materiałem biologicznym gromadzonym w banku krwi pępowinowej. W badaniach wykorzystuje się technikę analizy kwasów nukleinowych (RNA, DNA) specyficznych dla patogenu, NAT (ang. nucleic acid testing).

## Ludzki wirus niedoboru odporności (HIV)

**322** HIV met. PCR, ilościowo

**323** HIV met. PCR, jakościowo

**3750** HIV 1/2, HCV, HBV badanie przesiewowe metodą NAT

## Wirus brodawczaka ludzkiego (HPV)

Wirusy brodawczaka ludzkiego HPV (ang. human papillomavirus) stanowią grupę ponad 150 typów wirusów oznaczanych liczbowo. Ponad 40 typów HPV powoduje zakażenia okolic narządów płciowych u kobiet i mężczyzn (typy anogenitalne); niektóre odpowiedzialne są za powstawanie brodawek, część stanowi czynnik etiologiczny raka. Ok. 20 typów onkogennych HPV związanych jest z rakiem szyjki macicy. Korelacja obecności DNA wirusa i transformacji nowotworowej bywa bardzo wysoka, dochodząc w raku szyjki macicy do 100%. Wirusy HPV są odpowiedzialne za 91% przypadków raka odbytu, 75% raka pochwy, 69% raka sromu i 63% raka prącia. Wykazano również związek HPV z nowotworami tylnej ściany gardła (72%), nowotworami szyi i głowy i nowotworami jamy ustnej. Wirus przenoszony jest drogą kontaktów seksualnych i w ślinie. Zakażenie błon śluzowych HPV może przebiegać w postaci utajonej. Wykrycie bezobjawowego zakażenia możliwe jest jedynie przez identyfikację w komórkach obecności wirusowego DNA. Spośród ponad 150 typów HPV, kilkanaście określanych jest jako wysokoonkogenne, HR (ang. high risk). Zalicza się do nich HPV: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68. Typy HPV 16 i 18 stanowią w skali globu przyczynę ponad 70% przypadków inwazyjnego raka szyjki macicy.

Diagnostykę molekularną HPV wykonuje się u kobiet ze wskazaniami wynikającymi z badania cytologicznego lub

kolposkopowego oraz u kobiet z objawami w postaci kłykcin lub brodawek sugerujących obecność wirusa. Metodą weryfikującą ostateczne rozpoznanie może być również histopatologiczne badanie materiału biopsyjnego z kłykcin lub brodawek.

Rekomendacje wykonywania badań molekularnych w kierunku HPV (obok cytologii i kolposkopii) w procedurach diagnostycznych uwzględniają: wiek kobiety, szczepienie przeciw HPV, udokumentowane patologie szyjki macicy - obecność atypowych komórek nabłonka wielowarstwowego płaskiego o nieokreślonym znaczeniu, ASCUS (ang. atypical squamous cells of undetermined significance), stan po leczeniu wewnątrz nabłonkowej neoplazji szyjki macicy stopnia drugiego, CIN2+ (ang. cervical intraepithelial neoplasia). Inwazyjny rak szyjki macicy jest poprzedzony stanem zwanym wewnątrz nabłonkową neoplazją szyjki macicy, CIN, w której wyróżnia się trzy stadia. Testy molekularne w kierunku HPV cechują się wysoką czułością identyfikacji zmian CIN2+ (ponad 90%), dlatego w powiązaniu z cytodiagnostyką rekomendowane są jako element pierwotnego przesiewu. Na etapie pogłębionej interpretacji nieprawidłowych wyników cytodiagnostyki testy molekularne stosowane są dla doprecyzowania wskazań do kolposkopii.

#### Szczególnymi wskazaniami do oznaczania DNA HPV są:

- nawracające i przewlekłe stany zapalne dróg rodnych i narządów płciowych
- planowana ciąża - HPV identyfikowany jest u 20% roniących kobiet
- ciąża - ze względu na niebezpieczeństwo przeniesienia masywnego zakażenia dróg rodnych wirusem na dziecko i wywołania nawrotowej brodawczakowatości krtani
- kontrola przetrwania wirusa przy leczeniu nadżerek i brodawek
- kilkuletnie stosowanie antykoncepcji hormonalnej
- stany zapalne wywołane stosowaniem wkładki domacicznej

#### Zakażenie HPV u kobiet w ciąży.

W ciąży zakażenie HPV zwiększa ryzyko progresji istniejących zmian przednowotworowych w szyjce macicy. W przypadku kobiet w ciąży zagrożeniem jest wertykalne zakażenie płodów, noworodków i niemowląt. Do zakażenia dochodzi na drodze przezłożyskowej lub w trakcie przejścia przez kanał rodny, a po porodzie przez kontakt matki z dzieckiem. U niemowląt i noworodków HPV powoduje brodawkowate zmiany w krtani, spojówkach i narządach płciowych.

#### Wirus brodawczaka ludzkiego (HPV)

**396** HPV DNA HR, 14 typów, 16, 18, nie 16/18 (31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,66,68)

**397** HPV mRNA (Human papillomavirus) met. RT-PCR

**3161** HPV DNA 18 typów, genotypowanie: 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,66,68,6/11,42,43,44 metodami: met. PCR

**3162** HPV DNA 4 typy (nisko-onkogenne), genotypowanie: 6/11, 42, 43, 44 met. Nested-PCR

**3164** HPV DNA 37 typów, genotypowanie

#### Parwovirus B19

Parwovirus B19 jest czynnikiem wywołującym parwowirozę, która u 33% dorosłych przebiega bezobjawowo, u pozostałych objawia się na ogół wysypką. Prewalencja ostrej parwowirozy u kobiet w ciąży dochodzi do 2% i może wzrastać do 10% w okresie epidemii. Do zakażenia przezłożyskowego dochodzi w ok. 40% ciąż, lecz jedynie u 3% zakażonych ciężarnych dochodzi do powikłań prowadzących m.in. do poronienia i ciężkiej anemii płodu. Ryzyko utraty ciąży jest najwyższe w przypadku zakażenia pomiędzy 9 i 16 tyg. (I trymestr). U noworodka nieprawidłowości spowodowane przez parwowirozę matki dotyczą zmian w OUN i mięśniu sercowym. W odpowiedzi na zakażenie wzrasta stężenie przeciwciał swoistych w stosunku do antygenów wirusa. Duże stężenie IgM świadczy o niedawnym zakażeniu (w okresie ostatnich 6 mies.); wzrastające o świeżym zakażeniu. Swoiste dla wirusa B19 przeciwciała IgG utrzymują się przez całe życie. W przypadkach niejasnych, badania serologiczne powinny być powtarzane w odstępie 2-3 tygodni. Bezpośrednie metody diagnostyki laboratoryjnej parwowirozy polegają na identyfikacji DNA wirusa B19 metodą PCR.

### Parwovirus B19

- 459 Parwovirus B19 IgG i IgM met. ELISA
- 3171 Parwovirus B19 IgG met. ELISA
- 3172 Parwovirus B19 IgM met. ELISA
- 460 Parwovirus B19 met. PCR, ilościowo
- 3188 Parwovirus B19 met. PCR, jakościowo

## Wirus ospy wietrznej i półpaśca (VZV)

Wirus ospy wietrznej i półpaśca, VZV, (ang. varicella zoster virus), inaczej ludzki herpeswirus typu 3, HHV-3 (ang. human herpesvirus-3), jest przyczyną choroby zakaźnej wieku dziecięcego - ospy wietrznej. W formie latentnej wirus pozostaje w zwojach czuciowych nerwów rdzeniowych. Jego reaktywacja powodowana czynnikami osłabiającymi układ odpornościowy prowadzi do półpaśca. Ponad 90% ciężarnych posiada przeciwciała IgG przeciwko VZV, stąd ich kontakt z chorym na ospę wietrzną rzadko skutkuje pierwotnym zakażeniem VZV. Podaje się, że zakażenie VZV wiktła 2-3 na 1 000 ciąż. Natomiast półpaśec, który nie wiąże się z wiremiami, wydaje się nie stanowić zagrożenia dla płodu. Przeniknięcie VZV przez łożysko w przebiegu ospy wietrznej u matki w pierwszej połowie ciąży może być powodem wrodzonego zespołu ospy wietrznej (embriopatia ospowa). Do jego objawów należą: zapalenie naczyńówki i siatkówki oka, zanik kory mózgowej, wodonercze oraz wady skóry i kości kończyn dolnych i nieprawidłowy rozwój psychomotoryczny. Częstość embriopatii ospowej dochodzi do 2% w 13-20 tygodniu ciąży. Wewnątrzmaciczne zakażenie VZV może być sugerowane przez zmiany wykrywane w USG płodu. W przypadku wiadomego kontaktu ciężarnej z osobą chorą na ospę wietrzną, a przy braku charakterystycznych objawów klinicznych, zalecane jest oznaczenie przeciwciał swoistych dla antygenów wirusa. Czterokrotny wzrost stężenia IgM świadczy o świeżym zakażeniu.

- 422 Ospa (Varicella zoster virus) IgM
- 423 Ospa (Varicella zoster virus) IgM

## Chlamydia trachomatis

C. trachomatis jest najistotniejszym klinicznie gatunkiem rodzaju Chlamydia, małych bakterii obligatoryjnie wewnątrzkomórkowych. C. trachomatis jest jednym z najważniejszych drobnoustrojów wywołujący choroby przenoszone drogą płciową. Zmienność genetyczna C. trachomatis jest przyczyną jej tropizmów i trudności w wykrywaniu i w eradykacji. Znanych jest 19 serotypów C. trachomatis. Serotypy D-K są najczęstszym bakteryjnym źródłem chorób przenoszonych drogą płciową; serotyp L1, L2, L3 jest etiologicznym czynnikiem ziarnicy wenerycznej pachwin. 70% zakażeń moczopłciowych C. trachomatis przebiega w sposób bezobjawowy lub z objawami łagodnymi. U kobiet zakażenia dróg moczopłciowych przez C. trachomatis o serotypie D-K prowadzą do: zapalenia szyjki macicy, zapalenia jajowodu, endometriozy (stwierdzana w 40 procentach przypadków zapalenia szyjki macicy wywołanej przez C. trachomatis), bezpłodności, zapalenia cewki moczowej, choroby zapalnej narządów miednicy mniejszej, ciąży ectopowej. W przypadku przeniesienia patogenu na noworodka zakażenie prowadzi do zapalenia płuc (20%) lub zapalenia spojówek (40%).

### Diagnostyka serologiczna

Obecność w surowicy krwi IgG specyficznych dla antygenów C. trachomatis przy braku objawów aktywnego zakażenia świadczy o zakażeniu w przeszłości. Oznaczanie specyficznych IgG jest istotne w przypadku niepłodności wywołanej zakażeniem C. trachomatis. Specyficzne przeciwciała IgM wskazują na aktywne, ostre zakażenie, choć nie są na ogół wykrywalne u dorosłych przechodzących zakażenie dróg moczowo-płciowych. Obecność specyficznych IgA jest również skorelowana z aktywnym zakażeniem.

### Chlamydia trachomatis

- 386 Chlamydia trachomatis IgG
- 387 Chlamydia trachomatis IgM
- 388 Chlamydia trachomatis IgA

### Diagnostyka molekularna

U kobiet identyfikacja C. trachomatis jakościową techniką PCR stosowana jest w diagnostyce zakażeń szyjki macicy i cewki moczowej, oka, gardła i przewodu pokarmowego. Metoda charakteryzuje się dużą czułością diagnostyczną

(56-100%) i bardzo dobrą swoistością (>99%). Istotnym elementem badania jest prawidłowe pobranie materiału za pomocą odpowiedniego zestawu. Materiałem do badania może być wymaz z szyjki macicy, cewki moczowej i odbytu. Badanie PCR wykonywane jest wyłącznie w kierunku *C. trachomatis* lub w panelach uwzględniających inne patogeny urogenitalne (*M. genitalium*, *U. urealyticum*, *M. hominis*, *N. gonorrhoeae*). Wyniki oznaczeń w panelach wyrażane są jako dodatnie/ujemne dla poszczególnych drobnoustrojów.

#### Chlamydia trachomatis met. PCR

**391** Chlamydia trachomatis met. PCR, jakościowo.

**3119** Panel urogenitalny 6 patogenów met. PCR, jakościowo

**3127** Panel infekcji urogenitalnych: HPV, *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*, met. RT-PCR, jakościowo

**3128** Panel infekcji urogenitalnych: *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*, met. RT-PCR, jakościowo

**3158** Panel infekcji urogenitalnych: *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *M. hominis* met. RT-PCR, jakościowo

**4902** Panel infekcji urogenitalnych: *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, met. RT-PCR, jakościowo

#### Immunofluorescja

Badanie wykonywane jest techniką immunofluorescencji pośredniej (IIF) pozwalającej na bezpośrednie wykrywanie antygenów bakterii w pobranym wymazie.

**I303** Wymaz z kanału szyjki macicy w kierunku antygeny *C. trachomatis* met. immunofluorescencji

**I304** Wymaz z cewki moczowej w kierunku antygeny *C. trachomatis* met. immunofluorescencji

#### GBS, paciorkowce grupy B

Wymaz z pochwy i odbytu w kierunku paciorkowców grupy B - GBS ( $\beta$ -hemolizujących), stanowi badanie istotne szczególnie u ciężarnych z zagrożoną ciążą i w diagnostyce powikłań u noworodków zakażonych śród i okołoporodowo. Badanie w kierunku GBS zalecane jest u wszystkich ciężarnych pomiędzy 35 i 37 tygodniem ciąży. Do GBS należy *Streptococcus agalactiae*, u dorosłych kolonizujący fizjologicznie układ moczopłciowy i przewód pokarmowy, odpowiedzialny za groźne zakażenia łożnic i noworodków. Do zakażeń takich dochodzi ze względu na sąsiedztwo cewki moczowej i pochwy. Kolonizacja narządów płciowych ciężarnej przez GBS może prowadzić m.in. do zakażenia i uszkodzenia łożyska i w konsekwencji do przedwczesnego porodu. U noworodków, na które paciorkowiec jest przenoszony w okresie porodu lub okołoporodowym, może dochodzić do bakteriemii prowadzącej do posocznicy, zapalenia płuc i opon mózgowych.

#### GBS, paciorkowce grupy B

**I310** Wymaz z odbytnicy w kierunku paciorkowców grupy B (GBS)

**I311** Wymaz z pochwy w kierunku paciorkowców grupy B (GBS)

**I312** Wymaz z przedstonka pochwy i odbytu w kierunku paciorkowca grupy B (GBS)

**I313** Wymaz z cewki moczowej w kierunku paciorkowca grupy B (GBS)

**I314** Wymaz z kanału szyjki macicy w kierunku paciorkowców grupy B (GBS)

**I317** Wymaz z przedstonka pochwy w kierunku paciorkowca grupy B (GBS)

#### Mycoplasma hominis, Ureoplasma urealyticum

Drobnoustroje z rodziny Mycoplasmataceae są powszechnymi, fizjologicznymi mikroorganizmami zasiedlającymi układ moczowo-płciowy. W określonych warunkach mogą stać się przyczyną różnorodnych stanów patologicznych. Szacuje się, że ok. 70% osób aktywnych seksualnie jest ich nosicielem. U dużego odsetka ludzi dochodzi do koinfekcji Mycoplasmataceae i chlamydiami. Diagnostyka koinfekcji wymaga dokładnej identyfikacji patogenu koniecznej dla wyboru odpowiedniej strategii leczenia. Najistotniejsze klinicznie są *M. hominis* i *U. urealyticum*, których obecność koreluje ze stanem zapalnym cewki moczowej, bakteryjnym zapaleniem pochwy, gorączką poporodową, posocznicą oraz zakażeniami OUN (*M. hominis*). W powikłaniach ciąży, przykładowo w przedwczesnej akcji porodowej, *M. hominis* znajdowana bywa w płynie owodniowym. *M. hominis* jest przyczyną 10% zakażeń po aborcji. *U. urealyticum*, występująca głównie w przewodach moczopłciowych, podobnie jak *M. pneumoniae* jest odpowiedzialna za stany zapalne w całym organizmie, np. płuc, stawów czy otrzewnej. Noworodki ulegają przejściowej kolonizacji mykoplazmą

w trakcie porodu; zakażenia mykoplazmą mogą stać się niebezpieczne u dzieci z obniżoną odpornością. Diagnostyka *M. hominis* wykorzystuje stosunkowo trudną i czasochłonną hodowlę zakładaną z wymazów, aspiratów lub próbek płynów ciała. Alternatywną, szybką metodą diagnostyczną jest identyfikacja materiału genetycznego *M. hominis* za pomocą jakościowej metody RT-PCR wykonywana w wymazach z szyjki macicy, pochwy, cewki moczowej i w moczu (z uwzględnieniem innych drobnoustrojów urogenitalnych, w tym *Ch. trachomatis* i *N. gonorrhoeae*).

#### **Mycoplasma hominis, Ureoplasma urealyticum**

- 1280 Wymaz z cewki moczowej w kierunku *M. hominis* i *Ureaplasma* spp.
- 1281 Wymaz z kanału szyjki macicy w kierunku *M. hominis* i *Ureaplasma* spp.
- 367 *Mycoplasma hominis* – met. PCR, jakościowo
- 379 *Mycoplasma genitalium* met. PCR, jakościowo
- 393 *U. urealyticum/U. parvum* met. PCR, jakościowo
- 3127 Panel infekcji urogenitalnych: HPV, *Ch. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum/parvum* met. PCR
- 3128 Panel infekcji urogenitalnych: *Ch. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum/parvum*, met. PCR
- 3158 Panel infekcji urogenitalnych: *Ch. trachomatis*, *M. hominis*, *U. urealyticum/parvum* met. PCR
- 3119 Panel urogenitalny 6 patogenów met. PCR

### **Neisseria gonorrhoeae**

*Neisseria gonorrhoeae* (*N. gonorrhoeae*) - gonokok, dwuinka rzeżączki, wywołuje rzeżączkę, bardzo istotną chorobę z grupy STD. Rzeżączka lokalizuje się tradycyjnie w narządach płciowych, lecz coraz częściej, poza narządami płciowymi: w jamie ustnej i gardle oraz odbycie. U kobiet *N. gonorrhoeae* powoduje zakażenie szyjki macicy lub pochwy. Konsekwencjami nieleczonej rzeżączki u kobiet może być bezpłodność. *N. gonorrhoeae* powoduje również zakażenia oczu. W przypadku noworodków do zakażenia dochodzi okołoporodowo przez kontakt z wydzieliną dróg rodnych matki; u dorosłych, w warunkach naturalnych, dwuinka przenoszona jest w wydzielinie ze zmiany chorobowej. Bakteriemia gonokoków prowadzi do rozsianego zakażenia gonokokowego, DGI (ang. disseminated gonococcal infection). Bakteriologiczna metoda identyfikacji dwoinek w wybarwionych preparatach wymazu cewki moczowej/pochwy/szyjki macicy jest zawodna. Znacznie czulsza okazuje się jakościowa identyfikacja materiału genetycznego *N. gonorrhoeae* wykonywana metodą RT-PCR. Badanie PCR przeprowadzane jest w wymazie z cewki moczowej, z pochwy, z szyjki macicy, z odbytu, z gardła; w moczu i w spermie. Przeprowadzane jest wyłącznie w kierunku *N. gonorrhoeae* lub łącznie z badaniami w kierunku innych patogenów powodujących STIs.

#### **Neisseria gonorrhoeae**

- 1265 Posiew w kierunku *Neisseria gonorrhoeae*
- 1285 Wymaz z cewki moczowej w kierunku *Neisseria gonorrhoeae* (GNC)
- 1286 Wymaz z kanału szyjki macicy w kierunku *Neisseria gonorrhoeae* (GNC)
- 1287 Wymaz z pochwy w kierunku *Neisseria gonorrhoeae* (GNC)
- 392 *Neisseria gonorrhoeae* (rzeżączka), met. RT-PCR, jakościowo
- 4902 Panel infekcji urogenitalnych (*Ch. Trachomatis*, *N. gonorrhoeae*), met. PCR, jakościowo

### **Treponema pallidum - krętek kiły**

Kiła jest układową chorobą zakaźną przenoszoną drogą płciową, wywołaną przez zakażenie krętkiem bladym, *Treponema pallidum*. Możliwe jest zakażenie drogą pozapłciową, np. przez transfuzję krwi oraz transmisja zakażenia na płód, prowadząca do kiły wrodzonej. Roczna liczba nowych zachorowań na kiłę w Polsce wynosi ok. 1000 przypadków, liczba przypadków kiły wrodzonej ok. 10-15.

Do zakażenia wewnątrzmacicznego może dojść drogą przezłożyskową we wczesnej ciąży (6-10 tyg.), najczęściej jednak po 20 tyg. Wysokie jest prawdopodobieństwo zakażenia płodu w trakcie porodu. Ryzyko uszkodzenia płodu, sięgające nawet 100%, występuje w przypadku kiły wczesnej u matki, a spada w kilie późnej do 10%. Zakażenie może być przyczyną obumarcia płodu, poronienia lub śmierci dziecka urodzonego. Prawdopodobieństwo wertykalnego zakażenia płodu stanowi wskazanie do wykonania przesiewowych badań serologicznych ciężarnej w I i III trymestrze. Diagnostyka serologiczna opiera się na testach wykrywających przeciwciała swoiste w stosunku do antygenów krętka w surowicy krwi i PMR. W badaniach przesiewowych wykonywane są nieswoiste testy reagino-wniekrętkowe, w których reagentami są lipidowe substytuty antygenów krętka (VDRL - mikroskopowy test kłaczkowania iUSR - makroskopowy test kłaczkowania). Jako testy potwierdzające wykonywane są testy krętkowe (swoiste): FTA-ABS (test immunofluorescencji *T. pallidum*) i TPHA (test hemaglutynacji *T. pallidum*). VDRL stosowany jest również do

oceny aktywności choroby i monitorowania odpowiedzi na leczenie. PTG rekomenduje dwukrotne wykonanie VDRL: w 7-8 tyg. ciąży i 33-37 tyg.

#### **Treponema pallidum - krętek kiły**

- 330** Kiła (T. pallidum), test przesiewowy RPR/VDRL
- 331** Kiła (T. pallidum), testy potwierdzenia (FTA, TPHA, VDRL, FTA-ABS)
- 332** Kiła (T. pallidum), FTA
- 333** Kiła (T. pallidum), FTA-ABS IgG
- 334** Kiła (T. pallidum), FTA-ABS IgM
- 335** Kiła (T. pallidum), TPHA
- 336** Kiła (T. pallidum), VDRL
- 337** Kiła (T. pallidum), FTA-ABS
- 338** Kiła (T. pallidum), przeciwciała IgG/IgM
- 3191** Kiła (T. pallidum), FTA w PMR
- 3197** Kiła (T. pallidum) test potwierdzenia (VDRL, FTA- ABS, TPHA) w PMR
- 3535** Kiła (T. pallidum), testy potwierdzenia (FTA, FTA-ABS, TPHA)
- 3536** Kiła (T. pallidum), testy potwierdzenia (FTA, FTA-ABS, TPHA, Kiła (Treponema pallidum))

## **DIAGNOSTYKA MIKROBIOLOGICZNA**

Materiał do badań mikrobiologicznych: bakteriologicznych i mikologicznych pobierany jest w punktach pobrań mikrobiologicznych. Wskazane jest by pacjentka była informowana o konieczności odpowiedniego przygotowania do pobrania materiału lub pouczona, o konieczności uprzedniego skontaktowania się z punktem pobrań mikrobiologicznych w celu uzyskania odpowiednich wskazówek. DIAGNOSTYKA prowadzi diagnostykę bakteriologiczną i mikologiczną obejmującą drobnoustroje tlenowe i beztlenowe. Materiał pobierany jest z narządów płciowych, zmian chorobowych okolicy narządów płciowych i odbytu. Wykonywane są również badania mikrobiologiczne moczu i nasienia.



### Diagnostyka mikrobiologiczna

- I034 Wymaz z pachwiny
- I040 Wymaz z ujścia cewki moczowej
- I041 Wymaz z cewki moczowej
- I043 Wymaz z warg sromowych
- I044 Wymaz z przedsionka pochwy
- I045 Wymaz z pochwy
- I046 Wymaz z pochwy beztlenowo
- I047 Wymaz z kanału szyjki macicy
- I048 Wymaz z jamy macicy
- I049 Wymaz z jamy macicy beztlenowo
- I053 Wymaz z kanału szyjki macicy beztlenowo
- I700 Wymaz z pochwy bakteriologia + mykologia
- I706 Wymaz z warg sromowych – bakteriologia + mykologia
- I707 Wymaz z kanału szyjki macicy – bakteriologia + mykologia
- I715 Wymaz z kanału szyjki macicy tlenowo + beztlenowo mykologia
- I716 Wymaz z kanału szyjki macicy tlenowo + beztlenowo
- I717 Wymaz z kanału szyjki macicy tlenowo + mykologia
- I718 Wymaz z pochwy tlenowo + beztlenowo + mykologia
- I719 Wymaz z pochwy tlenowo + mykologia
- 2034 Wymaz z pachwiny (bad. mykol.)
- 2040 Wymaz z ujścia cewki moczowej (bad. mykol.)
- 2041 Wymaz z cewki moczowej (bad. mykol.)
- 2042 Wymaz spod napletka (bad. mykol.)
- 2043 Wymaz z warg sromowych (bad. mykol.)
- 2044 Wymaz z przedsionka pochwy (bad. mykol.)
- 2045 Wymaz z pochwy (bad. mykol.)
- 2047 Wymaz z kanału szyjki macicy (bad. mykol.)
- 2050 Wymaz z prącia (bad. mykol.)

## ENDOKRYNOLOGIA GINEKOLOGICZNA

### 17-hydroksyprogesteron (17-OHP)

17-Hydroksyprogesteron (17-OHP) jest hormonem kory nadnerczy, steroidem, jednym z głównych metabolitów progesteronu i prekursorem androgenów niewykazujących aktywności androgennej. Pomiar stężenia 17-OHP stosuje się w diagnostyce chorób nadnerczy. 17-OHP, używany jako lek hormonalny wykazuje silne i długotrwałe działanie gestagenne. Pomiaru stężenia 17-OHP dokonuje się w surowicy krwi; zakres referencyjny jest identyczny dla kobiet i mężczyzn. Jeżeli wynik 17-OHP odbiega od normy, można wykonać badanie funkcyjne za pomocą testu stymulującego ACTH. U kobiet wskazaniami do wykonania oznaczenia 17-OHP są: pierwotny i wtórny brak miesiączki, zagrażające i nawykowe poronienia, bolesne miesiączkowanie, przerost błony śluzowej macicy, krwawienia z macicy, niedomoga lutealna. Objawy takie mogą się wiązać z zespołem policystycznych jajników (PCOS), niepłodnością, nowotworem nadnerczy lub jajników.

127 17-hydroksyprogesteron (17-OHP)

### 17-ketosteroidy (17-KS)

Oznaczenie 17-ketosteroidów (17-KS) wykonywane jest dla oceny metabolizmu androgenów. 17-KS stanowią grupę metabolitów powstających w przemianie androgenów, u kobiet wytwarzanych głównie w nadnerczach, a tylko w małych ilościach w jajnikach. U kobiet, 17-KS w moczu prawie wyłącznie są pochodną hormonów nadnerczowych. Do 17-KS wydzielanych z moczem zalicza się: androsteron, etiocholanolon, DHEA, keto- $\beta$ -hydroksyandrosteron, keto- $\beta$ -hydroksy-etiocholanolon. Ze względu na fakt, że większość 17-KS stanowią metabolity związków

pochodzących z nadnerczy, badanie odzwierciedla przede wszystkim funkcję tych właśnie gruczołów. Zwiększone stężenie 17-KS obserwowane jest w przypadkach raka i gruczolaka wirylizującego nadnerczy, w zespole Cushinga, w zespole nadnerczowo-płciowym, w nowotworach wirylizujących jajnika oraz w ciąży.

#### 174 17-ketosteroidy

### Androstendion

Androstendion jest androgenowym hormonem steroidowym powstającym w korze nadnerczy i gonadach pod kontrolą, odpowiednio: ACTH i gonadotropin. Jest najważniejszym prekursorem silnych hormonów androgenowych i estrogenów (testosteronu i estronu). Poziom androstendionu w osoczu wzrasta od ok. 7. roku życia i opada po 30 roku. Wykazuje wahania dobowe, z maksimum wydzielania rano i minimum w nocy. W cyklu miesięczkowym stężenie androstendionu wzrasta dwukrotnie, osiągając maksimum w pobliżu środka cyklu. Może wtedy przekraczać zakres referencyjny opracowany jako środkowe 95 % wyników prawidłowych. Stężenie androstendionu wzrasta w ciąży i podczas znacznego wysiłku fizycznego. Patologiczny i trwały wzrost wiąże się hirsutyzmem i wrilizacją. W menopauzie androstendion stanowi podstawowe źródło estronu (w skutek jego obwodowej aromatyzacji w tkance tłuszczowej). U kobiet otyłych mogą pojawiać się krwawienia miesięczkowe pod wpływem dużych stężeń powstałego estrogeny. Podwyższone stężenia androstendionu obserwuje się w zespole policystycznych jajników, wrodzonym przeroście kory nadnerczy, niekiedy w zespole Cushinga i w nowotworach jajników.

#### 123 Androstendion

### AMH (hormon anti-Mullerowski)

AMH, (ang. anti-Müllerian hormon), hormon anti-Mullerowski, jest hormonem wytwarzanym u kobiet przez jajniki. U dziewczynek poziom AMH wzrasta w okresie pokwitania, następnie maleje w wieku rozrodczym i staje się niski lub niewykrywalny po menopauzie. W okresie rozrodczym AMH wpływa na dojrzewanie i uwalnianie komórki jajowej (jajeczkowanie), odzwierciedlając rozwój pęcherzyka jajowego. Wartość diagnostyczna AMH jest o tyle istotna, że jego poziom nie zależy od dnia cyklu miesięczkowego, ciąży, doustnej antykoncepcji i przyjmowania antagonistów hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH). Znajomość poziomu AMH pozwala na ocenę aktualnej płodności badanej: liczby i potencjału dojrzewania komórek jajowych (rezerwy jajnikowej), szansy poczęcia oraz na określenie zakończenia okresu reprodukcyjnego przez szacunek momentu wejścia w menopauzę. W przypadku procedury wspomaganego rozrodu, pomiar AMH umożliwia: ustalenie rodzaju leczenia, a następnie ocenę reakcji na stymulację hormonalną (w wypadku terapii IUI, IVF i ICSI) i wykonywany jest łącznie z pomiarami E2, FSH i inhibiny B.

#### 137 AMH (hormon anti-Mullerowski)

### DHEA (dehydroepiandrosteron) i DHEA-SO<sub>4</sub> (siarczan dehydroepiandrosteronu)

Dehydroepiandrosteron (DHEA) i powstający w wyniku jego sulfatacji siarczan dehydroepiandrosteronu DHEA-SO<sub>4</sub> są najważniejszymi androgenami wytwarzanymi przez nadnercza. Zmniejszenie ich wydzielania jest głównym powodem procesu starzenia się organizmu. DHEA jest hormonem steroidowym o najwyższym stężeniu w surowicy człowieka; ponad 99% jego cząstek zawiera grupę sulfonową, występując jako DHEA-SO<sub>4</sub>. DHEA/DHEA-SO<sub>4</sub> jest słabo androgennym androgenem nadnerczowym, ale może być metabolizowany do silnych androgenów: androstendionu i testosteronu. Dzięki temu jest wykorzystywany w diagnostyce przyczyn i skutków nadmiernego poziomu androgenów (np. hirsutyzm). DHEA-SO<sub>4</sub> jest wydzielany do krwioobiegu tylko nieznacznie szybciej niż DHEA, lecz dzięki dłuższemu okresowi półtrwania jego poziom jest prawie tysiącrotnie wyższy niż DHEA. DHEA-SO<sub>4</sub> nie wiąże się jak testosteron z białkiem wiążącym hormony płciowe, SHBG (ang. sex hormone binding globulin), toteż jego stężenie jest niezależne od poziomu białka nośnikowego. Nie wykazuje znaczących wahań dobowych i zmienności międzydobowej. Stabilne i wysokie stężenie DHEA-SO<sub>4</sub> (100-500 razy większe od stężenia testosteronu) powoduje, że jest dobrym wskaźnikiem wydzielania androgennych hormonów nadnerczowych. U kobiet pomiar DHEA-SO<sub>4</sub> równocześnie z wolnym testosteronem, stanowi przesiewowe badanie w kierunku hiperandrogenizmu, jako przyczyny wirylizacji, hirsutyzmu i alopecji (łysienie). Biologicznie nieaktywny DHEA-SO<sub>4</sub> powstaje w nadnerczach i innych tkankach w wyniku szybkiej sulfatacji DHEA. Stanowi rezerwę osoczną dla DHEA, a jego reaktywacja następuje wyniku usunięcia

grupy  $\text{SO}_4$ . Hydrofilny DHEA- $\text{SO}_4$  jest główną formą krążącą we krwi, DHEA natomiast jest formą metabolizowaną wewnątrzkomórkowo do androgenów i estrogenów. U kobiet DHEA/DHEA- $\text{SO}_4$  są prekursorami estradiolu. Cięża i doustna antykoncepcja powodują niewielki spadek DHEA- $\text{SO}_4$ . Podwyższone stężenia DHEA- $\text{SO}_4$  w surowicy u kobiet wywołują zaburzenia miesiączkowania, wirylizacji i hirsutyzmu. Wzrost stężenia przed okresem dojrzewania u dziewczynek powoduje cechy wirylizacji (u noworodka płci żeńskiej występują obojnacze narządy płciowe).

I 21 DHEA- $\text{SO}_4$   
I 22 DHEA

## Estradiol (E2)

Estradiol, E2, steroidowy hormon płciowy, podstawowy naturalny estrogen, jest odpowiedzialny za rozwój żeńskich narządów rozrodczych (sromu, pochwy, szyjki macicy, jajowodu, jajników, gruczołu mlekowego), rozrost błony śluzowej macicy, regulację cyklu płciowego, kwasowość pochwy i wpływ na zachowania seksualne. W fazie pęcherzykowej wytwarzany jest głównie w jajnikach przez wzrastające pęcherzyki Graafa. W fazie ciała żółtego wydzielany jest przez ciało żółte. Produkowany jest także w korze nadnerczy, a podczas ciąży w łożysku.

I 12 Estradiol

## FSH (folitropina)

FSH, hormon dojrzewania pęcherzyków (folitropina) jest gonadotropiną syntetyzowaną przez komórki  $\beta$  gruczołowej części przysadki mózgowej. FSH zapewnia rozwój i podtrzymuje funkcję tkanek gonadalnych produkujących i uwalniających hormony steroidowe. U kobiet FSH uczestniczy w selekcji i utrzymaniu pęcherzyka dominującego w jajniku oraz reguluje charakterystyczne dla fazy cyklu miesiączkowego zmiany w endometrium. U kobiet po menopauzie, spadek poziomu estradiolu związany z upośledzeniem jajników powoduje wzrost poziomu FSH. Ze względu na związek zaburzeń stężenia FSH z różnymi etapami oddziaływań osi podwzgórze-przysadka-gonady rozróżnia się:

- hipogonadotropowy hipogonadyzm, gdy stężenie FSH jest obniżone w wyniku zaburzeń funkcji podwzgórze lub przysadki;
- hipergonadotropowy hipogonadyzm, gdy stężenie FSH jest podwyższone w wyniku zaburzeń funkcji gonad.

Zaburzenia funkcji osi podwzgórze-przysadka-gonady są jedną z wielu przyczyn zaburzeń płodności. Pomiar stężenia FSH, łącznie z oznaczeniem stężenia estradiolu i inhibiny B, są stosowane w ocenie rezerwy jajnikowej.

I 10 FSH

## HCG, ludzka gonadotropina kosmówkowa

HCG (ang. human chorionic gonadotropin) gonadotropina kosmówkowa (łożyskowa) jest hormonem glikoproteinowym fizjologicznie wykrywanym w krwi i w moczu jedynie w okresie ciąży. Wydzielana jest wtedy przez trofoblast i łożysko. W stanach patologicznych HCG wytwarzana jest przez nowotwory trofoblastyczne i wywodzące się z innych tkanek (np. nowotwory przewodu pokarmowego). Właściwości biologiczne posiada dimeryczna forma HCG zbudowana z podjednostki  $\alpha$  i  $\beta$ . We krwi znajdują się również obie podjednostki w formie monomerycznej. Podjednostka  $\alpha$ -HCG jest wspólna z innymi hormonami glikoproteinowymi przysadki: LH, FSH i TSH, natomiast podjednostka  $\beta$  odpowiedzialna jest za swoiste właściwości biologiczne HCG. Proporcje ilościowe w jakich obie formy występują we krwi są zależne od stanu fizjologicznego (np. etapu ciąży) lub patologicznego (jak, m.in. choroby trofoblastu, obciążenie płodu wadami genetycznymi, nowotwór).

Fizjologiczny wzrost stężenia obu: monomerycznej, wolnej  $\beta$ -HCG i formy dimerycznej obserwowany jest w przebiegu ciąży. Dynamika zmian jest wskaźnikiem prawidłowości przebiegu ciąży i dobrostanu płodu. Cięży pozamacicznej towarzyszy słabszy wzrost poziomu wolnej  $\beta$ -HCG, a poronieniu gwałtowny spadek. Nieprawidłowe zmiany stężenia wolnej  $\beta$ -HCG i dimerycznej HCG towarzyszą rozwojowi płodu obciążonego aberracjami chromosomowymi, co wykorzystano w przesiewowych badaniach prenatalnych, szczególnie w I trymestrze ciąży (test podwójny, test PAPP-A). Wolna  $\beta$ -HCG jest również markerem wykorzystywanym w diagnozowaniu i monitorowaniu chorób trofoblastu (zaśniad groniasty, zaśniad inwazyjny, rak kosmówki, nabłoniak kosmówkowy złośliwy); różnicowaniu łągodnych (zaśniad

groniasty, zaściad inwazyjny) i złośliwych nowotworów trofoblastu (rak kosmówki, nabłoniak kosmówkowy złośliwy); diagnostyce i monitorowaniu wznowy nowotworów wytwarzających HCG (germinalne nowotwory jąder i niektóre nowotwory nie trofoblastyczne).

### HCG (Ludzka gonadotropina kosmówkowa)

116 Beta HCG

117 HCG wolna podjednostka beta

3321 HCG Wolna podjednostka beta (KRYPTOR)

3341 HCG wolna podjednostka beta (Roche)

## Inhibina B

Inhibiny selektywnie hamują sekrecję FSH i wywierają parakrynnie działanie na gonady. U kobiet inhibiny wydzielane są głównie przez komórki ziarniste pęcherzyka jajnikowego w fazie folikularnej cyklu miesięczkowego. Poziom inhibiny B jest markerem wzrostu pęcherzyków Graafa, co pozwala na monitorowanie owulacji i ocenę rezerwy jajnikowej oraz stanowi potencjalny środek oceny odpowiedzi na indukcję owulacji. Spadek poziomu inhibiny B jest czynnikiem prognostycznym przedwczesnego wygasania czynności jajników (POF), zaburzeń pochodzenia podwzgórzowego oraz zespołu opornego jajnika (zespołu Savage), charakteryzującego się brakiem miesiączki przy hipogonadyzmie hipergonadotropowym (niska inhibina przy podniesionym FSH). Wzrost poziomu inhibiny B towarzyszy rozwojowi nowotworów jajnika wywodzących się z warstwy ziarnistej pęcherzyka jajnikowego, co jest szczególnie widoczne u kobiet po menopauzie. U kobiet stężenie inhibiny B zmniejsza się z wiekiem wraz ze spadkiem liczby pęcherzyków i w okresie menopauzy staje się nieoznaczalne. Obok oznaczeń AMH, pomiar inhibiny B jest najbardziej prognostycznym parametrem w ocenie rezerwy jajnikowej. Stężenie inhibiny B odzwierciedla liczbę i jakość pęcherzyków jajnikowych, liczbę uzyskiwanych oocytów i nasilenie odpowiedzi jajników na stymulację.

138 Inhibina B

## LH (hormon luteotropowy, lutropina)

LH (hormon luteotropowy, lutropina) jest produkowany przez komórki  $\beta$  gruczołowej części przysadki pod kontrolą podwzgórzowej gonadoliberyny (GnRH). U kobiet, LH powoduje owulację, powstawanie ciała żółtego i produkcję hormonów steroidowych: progesteronu i estradiolu. Sekrecja LH pozostaje pod wpływem podwzgórzowej gonadoliberyny (Gn-RH) i podlega regulacji w mechanizmie sprzężenia zwrotnego przez hormony produkowane w gonadach. Wydzielanie LH ma charakter pulsacyjny i wykazuje mieszczącą się w obrębie zakresu referencyjnego zmienność dobową, z maksimum w godzinach porannych. W dłuższej perspektywie stężenie LH zależy od fazy cyklu miesięczkowego. Ze względu na związek zaburzeń stężenia LH z różnymi etapami osi podwzgórze-przysadka-gonady rozróżnia się:

- hipogonadotropowy hipogonadyzm, gdy stężenie LH jest obniżone w wyniku zaburzeń funkcji podwzgórza lub przysadki
- hipergonadotropowy hipogonadyzm, gdy stężenie LH jest podwyższone w wyniku zaburzeń funkcji gonad.

Oznaczenie stężenia LH u kobiet znajduje zastosowanie w diagnostyce zaburzeń miesięczkowania i dojrzewania.

111 LH

## Progesteron (PG)

Stężenie progesteronu (PG) jest niskie w fazie pęcherzykowej prawidłowego cyklu i u kobiet przyjmujących doustną antykoncepcję (hamującą owulację). Stężenie wzrasta po owulacji, pozostaje wysokie w fazie lutealnej i spada na kilka dni przed menstruacją. W ciąży PG produkowany jest przez ciało żółte, a następnie w I trymestrze przez łożysko. W trakcie ciąży stężenie PG wzrasta sukcesywnie osiągając wysokie wielkości pod koniec ciąży. PG jest niezbędny dla

zaistnienia i podtrzymania ciąży. Odpowiada za przygotowanie endometrium do implantacji zarodka i modyfikację układu odpornościowego zapobiegającą odrzuceniu allogenicznego płodu. Hamuje komórkową odpowiedź pro-poronną (aktywność pomocniczych limfocytów T, supresja cytokin, aktywność cytotoksycznych limfocytów T i naturalnych zabójców - komórek NK). W drugiej połowie ciąży PG odpowiada za relaksację i hamowanie skurczów macicy oraz za prawidłową funkcję i strukturę szyjki macicy. Znajomość poziomu PG jest istotna w profilaktyce poronień związanych z zaburzeniami procesu implantacji oraz powikłań drugiej połowy ciąży: porodu przedwczesnego, zahamowania wzrastania wewnątrzmacicznego, stanu przedzucawkowego i przedwczesnego oddzielenia łożyska. W ciążach z zapłodnienia IVD, PG stosowany jest w leczeniu niedomogi lutealnej, jako środek bezpieczniejszy niż gonadotropina kosmówkowa, HCG. U kobiet nie będących w ciąży PG stosowany jest w suplementacji drugiej fazy cyklu miesięczkowego, w okresie klimakterium oraz leczeniu rozrostów i raka endometrium.

### I 13 Progesteron w surowicy

## PRL (prolaktyna)

Prolaktyna (PRL) jest hormonem białkowym wytwarzanym w komórkach laktotropowych gruczołowej części przysadki. Sekrecja PRL podlega regulacji opartej na ujemnym sprzężeniu zwrotnym. Nasilenie sekrecji PRL wykazuje cykl dobowy, z maksimum w nocy i nad ranem. U kobiet, stężenie PRL wzrasta fizjologicznie w II-gim okresie cyklu miesięcznego, w ciąży i w okresie laktacji oraz w wyniku wysiłku fizycznego, silnego stresu, w hipoglikemii i nieznacznie z wiekiem. Podstawowa rola PRL w ustroju kobiety polega na działaniu mamotropowym (zwiększaniu masy gruczołu sutkowego) i laktogennym (stymulacji wydzielania mleka w okresie poporodowym). PRL moduluje również czynność gonad i wpływa na układ odpornościowy. Wskazaniem do wykonania oznaczenia PRL u kobiet są: brak miesiączki, cykle bezowulacyjne, mlekotok, powiększenie piersi i utrata libido, a także podejrzenia gruczolaka przysadki i niedoczynności przysadki lub podwzgórza. Nadmiar PRL (hiperprolaktynemia) daje charakterystyczne objawy kliniczne. Hiperprolaktynemię definiuje się jako przekroczenie górnej granicy zakresu dla ludzi zdrowych w co najmniej dwóch kolejnych oznaczeniach lub w jednym oznaczeniu, w przypadku pięciokrotnego przekroczenia zakresu. W przypadku wysokich stężeń PRL należy wykluczyć u badanej obecność makroprolaktyny. Formy PRL o małej lub zerowej aktywności biologicznej, lecz zachowanej antygenowości, decydują o wyniku pomiaru metodą immunochemiczną.

### PRL (Prolaktyna)

I 14 Prolaktyna

880 Prolaktyna test czynnościowy (3 pkt.)

3353 Prolaktyna test czynnościowy (2 pkt.)

3354 Prolaktyna test czynnościowy (4 pkt.)

## Makroprolaktyna

Oznaczenie złożonych form prolaktyny (PRL): makroprolaktyny oraz dużej prolaktyny, b-PRL (ang. Big PRL) i bardzo dużej prolaktyny, bb-PRL (ang. Big big - PRL) wykonywane jest jako oznaczenie uzupełniające w przypadkach, gdy stężenie PRL jest niewspółmiernie wysokie w stosunku do nasilenia objawów klinicznych hiperprolaktynemii lub w przypadkach niepowodzenia standardowego leczenia. Podstawowa, aktywna i antygenowa cząsteczka PRL jest monomerem o ciężarze ok. 25 kDa. Makroprolaktyna jest kompleksem monomerów i dimerów (b-PRL, 50-60 kDa) i/lub oligomerów (bb-PRL, > 100 kDa) związanych przez IgG, o ciężarze przekraczającym 150 kDa. Dimery i oligomery PRL mogą występować także samodzielnie, przy czym aktywność biologiczna pierwszych może być zachowana, a drugich obniżona lub całkowicie zredukowana. Ilość makroprolaktyny w próbce wyliczana jest przez odjęcie od stężenia prolaktyny w materiale wyjściowym (PRL i makroprolaktyna) stężenia zmierzonego tą samą metodą w materiale poddanym preparatyce usuwającej wszystkie formy makroprolaktyny.

### I 39 Makroprolaktyna

## SHBG

Pomiar stężenia SHBG (ang. sex hormone binding globulin) białka wiążącego hormony płciowe w surowicy krwi, wykonywany jest dla oceny biodostępnych androgenów (testosteronu). Ponieważ wahania stężenia białek wiążących, w tym SHBG, wpływają na poziom testosteronu w krążeniu, poziom SHBG oznaczany jest również jako wielkość dodatkowa przy pomiarach całkowitego testosteronu (TT) i rzadziej, innych hormonów, przykładowo, estradiolu i testosteronu. SHBG produkowana jest głównie w wątrobie. U kobiet w wieku rozrodczym, stężenie SHBG w krążeniu jest dwukrotnie wyższe niż u mężczyzn ze względu na wyższy stosunek estrogenów do androgenów. U kobiet SHBG jest dodatkowo produkowana miejscowo przez endometrium, jajowody, gruczoł piersiowy. SHBG wiąże i transportuje endogenne estrogeny i androgeny, chroniąc hormony przed inaktywacją. Wykazuje silne powinowactwo wiązania testosteronu i 5 dihydrotestosteronu (DHT), słabsze powinowactwo do estradiolu i słabe do androstendionu i dehydroepiandrosteronu (DHEA). Ze względu na trwałość połączeń, hormony związane z SHBG uważa się za niedostępne (nieaktywne) biologicznie, gdyż tylko niektóre tkanki posiadają receptor błonowy dla kompleksu białko-hormon. U kobiet obniżenie stężenia SHBG wiąże się z nadmiarem czynnego biologicznie testosteronu - hiperandrogenizmem (hirsutyzm i wirylizacja) i zespołem policystycznych jajników oraz ze zmianami metabolicznymi (jak otyłość i zaburzenia gospodarki lipidowej). Wzrost stężenia SHBG wiąże się z nadczynnością tarczycy, chorobami wątroby, w tym marskością oraz z anoreksją.

126 SHBG

## Testosteron

### Testosteron całkowity (TT)

Wskazaniem do pomiaru testosteronu całkowitego (TT) u kobiet jest: nieprawidłowa androgenizacja (hiperandrogenizacja prowadząca do defeminizacji i maskulinizacji), hipogonadyzm pierwotny i wtórny, podwzgórzowo - przysadkowy (hipergonadotropowy), zespół jajników policystycznych, objawy wirylizacji i hirsutyzmu, nowotwory jajników i nadnerczy oraz przerost nadnerczy. U kobiet stężenie TT zależne jest od cyklu miesięcznego, u obu płci wykazuje wahania dobowe (z maksimum pomiędzy 4.00 i 8.00 rano), zależność od wieku, masy ciała i rodzaju wysiłku (krótkotrwały-długotrwały). U kobiet 50- 60 % testosteronu pochodzi z obwodowego metabolizmu androstendionu; w małym ułamku wytwarzany jest przez jajniki i nadnercza. Wzrost stężenia powodowany jest nowotworami jajników i nadnerczy oraz przerostem nadnerczy. We krwi testosteron transportowany jest przez SHBG w postaci trwałego kompleksu. Tylko ok. 1-2% testosteronu i DHT (dihydrotestosteron) u kobiet występuje w postaci wolnej. Za biodostępny (BAT), uważa się testosteron wolny oraz związany z albuminami.

### Testosteron wolny (fT)

Pomiar testosteronu wolnego (fT) wykonywany jest ze wskazań analogicznych do wskazań dla oznaczeń TT, w stanach, w których zmiany stężenia SHBG uniemożliwiają wykonanie pomiaru TT. Obniżone stężenia SHBG obserwuje się w otyłości, niedoczynności tarczycy, przy suplementacji androgenów i w zespole nerczycowym, podwyższone w marskości wątroby, nadczynności tarczycy i terapii estrogenowej. We krwi testosteron krąży w silnym połączeniu z SHBG (około 55 % całości) i w słabym z albuminą (mniej niż 44% całości). Niezwiązana postać - fT i DHT (dihydrotestosteron) stanowi u kobiet 1-2%. Pomiary TT i fT w krwi obwodowej są istotne dla oceny bieżącej, oceny BAT (ang. Bioavailable T), oceny przyszłego rozwoju (androgenizacji) i starzenia się ustroju. Skutki niedoborów testosteronu mogą być różne w zależności od etapu rozwoju osobniczego, w którym nastąpiło upośledzenie podaży hormonu.

124 Testosteron

125 Testosteron wolny

## ENDOKRYNOLOGICZNA DIAGNOSTYKI TARCZYCY

Oba stany, nadczynność i niedoczynność tarczycy wywierają wpływ na płodność, przebieg ciąży i rozwój płodu. Dyskutowana jest celowość wykonywania przesiewowych badań w kierunku chorób tarczycy (TSH i przeciwciała przeciwciężkowce) u wszystkich kobiet planujących ciążę oraz ciężarnych. Istnieją natomiast zalecenia pomiaru TSH u kobiet planujących ciążę o dużym ryzyku zaburzeń tarczycy, m.in.: z przebytą nadczynnością i niedoczynnością tarczycy oraz chorych na poporodowe zapalenie tarczycy, wole, po operacji tarczycy, po radioterapii głowy i szyi, z chorobami tarczycy w wywiadzie rodzinnym, z wykazaną obecnością przeciwciał przeciwciężkowców.

Specyficznymi dla ciąży zaburzeniami tarczycy są: tyreotoksykoza ciężarnych w I trymestrze i związana z wysokim

stężeniem HCG oraz poporodowe zapalenie tarczycy, wynikające z ustania immunosupresyjnego działania łożyska (u 5-10% kobiet do roku po porodzie). W przypadku niedoczynności tarczycy u kobiety planującej ciążę należy doprowadzić TSH w surowicy do stężenia nie przekraczającego  $2,5 \mu\text{U/ml}$ . W trakcie ciąży stężenie TSH w surowicy nie powinno przekraczać  $2,5 \mu\text{U/ml}$  w I trymestrze i  $3,0 \mu\text{U/ml}$  w II i III. Pomiar stężenia TSH (hormonu tyreotropowego) wykonywany jest dla oceny stanu metabolicznego tarczycy i monitorowania leczenia chorób tarczycy. TSH jest hormonem wydzielanym przez przysadkę mózgową, a zmiany jego stężenia na zasadzie sprzężenia zwrotnego związane są ze zmianami poziomu hormonów tarczycy: trijodotyroniny - T3, tyroksyny - T4 oraz ich wolnych frakcji, f (ang. free): FT3 i FT4. W klinicznych postaciach chorób tarczycy, wzrost stężenia TSH we krwi wiąże się z niedoczynnością tarczycy, a spadek z nadczynnością tarczycy. Pomiar TSH są istotne w diagnostyce subklinicznych postaci chorób tarczycy, ze względu na liniowo-logarytmiczną zależność stężeń hormonów tarczycy i TSH. Nieistotna klinicznie, bo mieszcząca się ciągle w zakresie referencyjnym, dwukrotna zmiana stężenia FT4, wiąże się ze 100-krotną zmianą stężenia TSH! TSH stymuluje wychwyt jodu, syntezę i jodowanie tyreoglobuliny (TG), wychwyt koloidu przez komórki pęcherzykowe tarczycy, a także uwalnianie T3 i T4 z TG. Niedobory TSH spowodowane chorobą przysadki lub podwzgórza powodują wtórną niedoczynność tarczycy. Nadmiar TSH produkowanego, przykładowo, przez nowotwór przysadki, powoduje wtórną nadczynność gruczołu tarczowego.

Przeciwciała przeciwko peroksydazie (anty-TPO) są auto-przeciwciałami specyficznymi dla peroksydazy tarczycy (TPO) i najczulszym parametrem w wykrywaniu autoimmunizacyjnych chorób tarczycy. Uczestniczą w mechanizmie uszkodzenia tkanki gruczołowej tarczycy, prowadzącym do niedoczynności w następstwie zapalenia typu Hashimoto i w zanikowym zapaleniu tarczycy. Obecność anty-TPO stwierdza się u ponad 95% chorych na chorobę Hashimoto i u około 85% chorych na chorobę Gravesa-Basedowa. Ponadto obecność anty-TPO stanowi czynnik ryzyka zaburzeń tarczycy w przebiegu ciąży, w wyniku kontrolowanej hiperstymulacji jajników i poporodowego zapalenia tarczycy oraz czynnik ryzyka poronienia i niepowodzenia zapłodnienia *in vitro*. Autoimmunizacyjna choroba tarczycy u ciężarnych może być przyczyną zaburzeń u płodu i noworodka. Przeciwciała IgG anty-TG są autoprzeciwciałami specyficznymi dla tyreoglobuliny (TG). Oznaczanie anty-TG jest testem pomocniczym, który powinien być wykonywany w każdej próbie surowicy przeznaczonej do oznaczeń TG, ponieważ anty-TG zaburzają wynik oznaczenia TG. Oznaczenie anty-TG w okresie planowania ciąży lub we wczesnym okresie ciąży jest pomocne dla oceny ryzyka poporodowego zapalenia tarczycy.

Czerwińska E. et al.: Zaburzenia czynności tarczycy u kobiet w ciąży i po porodzie. *Postępy Nauk Medycznych*, 2010, 5, 387-390.

#### Endokrynologiczna diagnostyki tarczycy

I00 TSH (hormon tyreotropowy)

I01 FT4 (wolna tyroksyna)

I02 FT3 (wolna trijodotyronina)

I03 T4 (tyroksyna)

I04 T3 (trijodotyronina)

I05 anty-TPO autoprzeciwciała przeciw peroksydazie

I06 anty-TG autoprzeciwciała przeciw tyreoglobulinie

I07 P/c. p. receptorom TSH (TRAb), autoprzeciwciała przeciw receptorom TSH (TRAb)

I08 Tyreoglobulina

## MARKERY NOWOTWOROWE

Obszerniej markery nowotworowe omówiono w biuletynie pt. „Badania laboratoryjne w diagnostyce chorób nowotworowych”. Poniżej, poza numerami i nazwami poszczególnych testów, zamieszczono dane związane ściśle z diagnostyką/leczeniem nowotworów wchodzących w zakres zainteresowania ginekologii.

### AFP (Alfa-fetotroponina), $\alpha$ -fetotroponina

AFP,  $\alpha$ -fetotroponina w warunkach fizjologicznych produkowane jest wyłącznie przez komórki płodowej wątroby oraz zarodkowego pęcherzyka żółtkowego. Sprawia to, że w krwi ciężarnej stężenie AFP wzrasta w miarę rozwoju płodu w ściśle określonym zakresie. Przekroczenie wyliczonego dla wieku ciąży prawidłowego stężenia AFP jest przesłanką o ciąży bliźniaczej, ryzyku obumarcia ciąży lub ryzyku wad cewy nerwowej płodu. Odwrotnie, obniżenie stężenia w stosunku do wartości prawidłowych, sugeruje ryzyko obciążenia płodu wadą chromosomową - trisomią 21 (w II trymestrze). Stężenie AFP w krwi ciężarnej odnoszone jest do median stężenia w grupie kontrolnej w odpowiadającym wieku ciąży. W diagnostyce chorób nowotworowych u obu płci, AFP jest markerem stosowanym głównie w diagnostyce raka wątrobowokomórkowego. U 80% chorych na raka wątrobowokomórkowego stężenie AFP wyraźnie wzrasta, u 40% chorych przekracza  $1000 \text{ ng/ml}$  (prawidłowy zakres  $< 5 \text{ ng/ml}$ ). Podniesione stężenie AFP obserwowane jest również u chorych na nowotwory przewodu pokarmowego (głównie dróg żółciowych, trzustki i żołądka) oraz na raka płuc. Za silnie podniesione uważa się stężenie  $> 100 \text{ ng/ml}$  (zwykle  $< 500 \text{ ng/ml}$ ). Wzrost

stężenia AFP obserwowany jest w łagodnych stanach chorobowych wątroby: pozapalnych, polekowych, uszkodzeniu alkoholowym, obstrukcji dróg żółciowych i marskości wątroby. Nieznacznie podniesiony poziom AFP, nawet przy braku objawów, jest markerem ryzyka marskości wątroby.

205 AFP

### CA 15-3 (antygen nowotworowy 15-3)

CA 15-3 (ang. cancer antigen 15-3) antygen nowotworowy jest epitopem episialiny - mucyny, silnie glikozylowanego, wielkiego białka obecnego w komórkach nabłonkowych, które ulega silnej ekspresji (nadekspresji) w komórkach raka. Stężenie CA 15-3 we krwi jest markerem zalecanym jedynie do monitorowania postępów leczenia i progresji zdiagnozowanego, zaawansowanego raka piersi. Nie jest zalecany do badań przesiewowych w kierunku raka piersi. Występuje jedynie u 20% osób we wczesnym stadium raka, a u 20-30% pozostaje w normie mimo zaawansowania nowotworu. Utrzymanie się podniesionego stężenia CA 15-3 po operacji chirurgicznej świadczy o niedoszczętności zabiegu. Podniesione stężenie CA 15-3 stwierdzane jest u 70-80% chorych z odległymi przerzutami. Ponieważ stężenie CA 15-3 koreluje z masą nowotworu, oznaczenie może być użyteczne jako jedna z metod rozpoznawania i monitorowania wznów i przerzutów. Podniesione stężenie CA 15-3 obserwowane jest ponadto u ok. 40 % chorych na nowotwory jelita grubego i odbytnicy, płuc, jajników i trzustki oraz u 50% chorych na łagodne choroby wątroby (marskość, zapalenie), chroniczne choroby nerek, zapalenie jelita grubego i na pewne choroby skóry.

207 CA 15-3

### CA 72-4 (antygen nowotworowy CA 72-4)

CA 72-4 (ang. cancer antigen 72-4, cancer antigen Tag-72), glikoproteina towarzysząca nowotworom 72, jest dużą cząsteczką podobną do mucyny. Stanowi marker drugiego wyboru w śluzówkowym raku jajnika (po CA 125) i marker pierwszego wyboru w raku żołądka, istotny również w rakach przewodu pokarmowego (przełyku, jelita grubego). Ze względu na małą dostępność w diagnostyce raka żołądka zastępowany jest często przez CA 19-9, CEA i AFP. Wzrost stężenia CA 72-4 obserwowany jest również w chorobach nienowotworowych: cystach jajników, zapaleniu trzustki i płuc, marskości wątroby. W przypadku raka przewodu pokarmowego i żołądka wzrost stężenia CA 72-4 koreluje z stadium nowotworu, spada do poziomu prawidłowego po operacji i w 70% przypadków poprzedza wznowę lub towarzyszy wznowie. Istnieją sugestie o prognostycznym znaczeniu stężenia CA 72-4 oznaczanego w okresie przedoperacyjnym.

212 CA 72-4

### CA-125 (antygen nowotworowy 125)

CA-125 (ang. cancer antigen 125), antygen nowotworowy 125, jest markerem oznaczanym w przypadku podejrzenia raka jajnika, przede wszystkim jednak w monitorowaniu leczenia raka jajnika. W diagnostyce raka jajnika dodatnia wartość predykcyjna CA-125 jest niewielka z powodu małej prevalencji nowotworu i wzrostu stężenia również w stanach fizjologicznych i chorobach łagodnych. W badaniach przesiewowych raka jajnika CA-125 może być oznaczany wyłącznie w grupie kobiet wysokiego ryzyka, w połączeniu z innymi badaniami. Grupa ryzyka obejmuje kobiety z obciążonym wywiadem rodzinnym lub z mutacjami w obrębie genów BRCA1 lub BRCA2, a pomiar CA-125 powinien być wykonywany z określoną częstością, łącznie z dopochwowym USG. Gwałtowny przyrost stężenia markera lepiej odzwierciedla wzrost nowotworu niż utrzymujący się poziom wysoki. W przypadku chorych z wyczuwalnym naciekiem w macicy, czułość podniesionego stężenia CA-125 wynosi 72%, swoistość 78%, dodatnia wartość predykcyjna 78%. CA-125 jest przydatny w rozpoznawaniu wznów przy kwalifikacji chorych do operacji sprawdzającej. Procedura wykazuje czułość 55%, specyficzność 96% i dodatnią wartość predykcyjną 96%. Stosowana jest także dla oceny doszczędności leczenia. Wzrost poziomu CA-125 stwierdzany jest w przypadku raka macicy i innych nowotworów pierwotnych jamy brzusznej (trzustki, żołądka, wątroby, jelita grubego, odbytu), gardła, płuc i w przerzutach raka piersi. CA-125 wzrasta w przypadku chorób łagodnych: w zespole Meigsa (objawy w łagodnym nowotworze jajnika - włóknakootoczkowiaku), endometriozie, zapaleniu miednicy, w wodobrzuszu związanym z marskością wątroby i niewydolnością nerek, w przypadku uchyłkowatości jelita, chorób opłucnej i osierdzia, niewydolności serca i zapaleniu trzustki oraz w stanach



fizjologicznych: ciąży, menstruacji i po menopauzie.

206 CA-125

## CEA (antygen karcinoembrionalny)

CEA (ang. carcinoembryonic antigen) antygen karcinoembrionalny (rakowo- płodowy), jest markerem nowotworowym o niskiej specyficzności. Wzrost jego stężenia w surowicy towarzyszy gruczolakorakom, głównie rakowi jelita grubego. Obserwowany jest również w raku piersi. Do chorób i stanów niezłośliwych powodujących wzrost CEA należą łagodne choroby wątroby: marskość, przewlekłe aktywne zapalenie, zapalenie wirusowe i żółtaczką; chroniczne choroby nerek; zapalenie trzustki; zapalne stany jelit, zespół jelita drażliwego, uchyłkowatość jelit; zapalenia płuc, palenie.

204 CEA

## CYFRA 21-I

CYFRA 21-I jest rozpuszczalnym w osoczu fragmentem cytokeratyny 19 zaliczanym do grupy markerów obumierania komórek nowotworowych. Należy do najczęściej oznaczanych markerów niedrobnokomórkowego raka płuc, poza tym stosowany jest w diagnostyce raków płaskonabłonkowych głowy i szyi, w raku szyjki macicy i nowotworach przewodu pokarmowego. Podlega ekspresji w prawidłowych komórkach nabłonka dróg oddechowych, a jego podniesione stężenie obserwowane jest u kilkunastu procent osób chorych na łagodne choroby płuc. Jest często uważany za marker uszkodzenia i odnowy komórek nabłonka w ogóle. W przypadku raka płuc jego czułość diagnostyczna wzrasta w wyniku podwojenia standardowego poziomu decyzyjnego. Stężenie CYFRA 21-I koreluje na ogół ze stopniem zaawansowania nowotworu płuc i obniża się w wyniku radioterapii, sugerując przydatności markera w monitorowaniu leczenia.

211 CYFRA 21-I

## HCG (gonadotropina kosmówkowa) i wolna podjednostka $\beta$ gonadotropiny kosmówkowej (wolna $\beta$ HCG)

HCG (ang. human chorionic gonadotropin) gonadotropina kosmówkowa (łożyskowa), jest hormonem fizjologicznie wykrywanym w krwi (i w moczu) jedynie w okresie ciąży. Właściwości biologiczne posiada dimeryczna forma HCG zawierająca podjednostki:  $\alpha$  i  $\beta$ . Obok HCG dimerycznej we krwi równocześnie występują obie podjednostki w formie wolnej - monomerycznej. Proporcje ilościowe pomiędzy formami we krwi zmieniają się w zależności od stanu patologicznego: w chorobach trofoblastu czy chorobach nowotworowych. Za marker nowotworowy uważana jest przede wszystkim podjednostka  $\beta$  - wolna  $\beta$  HCG (ang. free  $\beta$  HCG, f $\beta$ -HCG). Niezwykle wysoki wzrost poziomu obu, HCG i wolnej  $\beta$  HCG towarzyszy zaśnadowi groniastemu - łagodnej ciążyowej chorobie trofoblastu oraz nowotworom złośliwym: nabłoniakowi kosmówkowemu złośliwemu, nowotworom zarodkowym jajnika i jąder. Podwyższony poziom HCG obserwowany jest w przypadku ponad 50% nowotworów złośliwych przewodu pokarmowego, np. w nowotworach wątroby. Wolna  $\beta$ -HCG jest wykorzystywana w diagnostyce i monitorowaniu chorób trofoblastu (zaśniad groniasty, zaśniad inwazyjny, rak kosmówki, nabłoniak kosmówkowy złośliwy); różnicowaniu łagodnych (zaśniad groniasty, zaśniad inwazyjny) i złośliwych nowotworów trofoblastu (rak kosmówki, nabłoniak kosmówkowy złośliwy); diagnostyce i monitorowaniu wznowy nowotworów wytwarzających HCG (niektóre nowotwory nietrofoblastyczne). W przypadku utrzymującej się, nieuzasadnionej, obecności HCG należy zawsze rozpatrywać możliwość nierozpoznanej zmiany nowotworowej. Oznaczenie form HCG jest przydatne także w monitorowaniu wykrytego procesu nowotworowego i często wykonywane łącznie z oznaczeniami AFP.

117 HCG wolna podjednostka beta

3320 HCG całkowita

## HE4 (Human epididymis protein 4)

HE4 (ang. human epididymis protein 4), podfrakcja czwarta ludzkiego białka komórek nabłonkowych najądrza, jest równocześnie powierzchniowym i krążącym markerem nabłonkowego raka jajnika, EOC (ang. epithelial ovarian carcinoma), charakterystycznym dla 8 histologicznych podtypów nowotworów jajnika. HE4 posiada podobne zastosowanie kliniczne jak pozanany wcześniej marker Ca 125, jednakże wykazuje znacznie lepszą czułość diagnostyczną, zwłaszcza we wczesnych stadiach raka (stadia I/II) i lepszą specyficzność diagnostyczną. Istotne jest, że wzrost stężenia HE4 we krwi stwierdzany jest tylko u niewielkiego odsetka chorych na łagodne nowotwory jajnika, co pozwala na różnicowanie raka jajnika od zmian łagodnych. Pomiar HE4 jest stosowany do wykrywania raka jajnika we wczesnych i zaawansowanych stadiach choroby, odpowiednio: I/II i III oraz do oceny progresji, monitorowania leczenia i wykrywania wznów. Pomiar HE4 wykonywany jest pojedynczo, jako badanie wstępne, alternatywne dla Ca 125 lub badanie u chorych, u których stężenie Ca 125 jest niskie. Wzrost stężenia HE4 towarzyszy wznowom, co czyni marker przydatnym w monitorowaniu wznów. Łączne oznaczanie HE4 i Ca 125 polepsza czułość diagnostyczną w stosunku do oznaczeń markerów wykonywanych pojedynczo. Wprowadzenie wyników równoczesnych pomiarów HE4 i Ca 125 w surowicy do równania wyliczającego ryzyko zachorowania na raka jajnika zgodnie z algorytmem ROMA (ang. Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) dodatkowo wzmacnia moc diagnostyczną w stosunku do oznaczeń traktowanych osobno.

199 HE4

## ROMA (Ca125+HE4+ROMA)

ROMA (ang. Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) jest algorytmem oceny ryzyka raka nabłonkowego jajnika oraz prawdopodobieństwa, że istniejąca zmiana w miednicy małej o niejasnym statusie ma charakter złośliwy. Model opiera się na równoczesnym oznaczeniu w surowicy dwóch krążących markerów nowotworowych: antygenu Ca 125 i HE4. Skojarzone oznaczenie HE4 i Ca 125 posiada parametry diagnostyczne lepsze niż oba wyniki interpretowane pojedynczo, przy czym izolowane oznaczenie HE4 daje możliwości diagnostyczne znacznie przewyższające izolowane oznaczenie Ca 125. Opracowanie matematyczne wyników obu oznaczeń z uwzględnieniem statusu hormonalnego badanej, pozwala na ustalenie prawdopodobieństwa złośliwego charakteru wykrytej zmiany i w konsekwencji wybór odpowiedniej procedury leczniczej (rodzaj terapii/stopień referencyjności ośrodka) lub na ocenę ryzyka nowotworu złośliwego, kwalifikację badanej do odpowiedniej grupy ryzyka i w konsekwencji wybór optymalnego postępowania profilaktycznego. Wielkości liczbowe prognozy decyzyjnego ROMA są zależne od statusu hormonalnego badanej. Dla kobiet przed menopauzą niskie ryzyko zachorowania dotyczy kobiet o wskaźniku  $< 11,4\%$ , wysokie  $\geq 11,4\%$ . W przypadku kobiet po menopauzie analogiczna wartość decyzyjna wynosi  $29,9\%$ . Wielkości te odnoszą się wyłącznie do oznaczeń wykonywanych w aparacie Cobas i mogą być różne dla innych systemów. Algorytm ROMA nie może być stosowany w przypadku kobiet poniżej 18 lat, w trakcie chemioterapii i leczonych na chorobę nowotworową.

198 ROMA (Ca 125+HE4+ROMA)

## SCC-Ag (antygen raka płaskonabłonkowego)

SCC-Ag, SCCA, (ang. squamous cell carcinoma antigen) pomiary antygenu raka płaskonabłonkowego, w surowicy są wykorzystywane w diagnostyce i prowadzeniu chorych na raka płaskonabłonkowego. W jego patogenie SCC-Ag wpływa na inwazyjność i zdolność do przerzutowania. Biochemicznie SCC-Ag (ściślej: jego strukturalne warianty SCCA1 i SCCA2) jest inhibitorem proteinaz serynowych (serpin), zlokalizowanym w cytozolu. Uwalnianie SCCA do surowicy zwiększa się wraz ze wzrostem aktywności proliferacyjnej komórek. Przyjmuje się, że SCCA1 i 2 hamują apoptozę komórek indukowaną przez limfocyty NK, leki przeciw nowotworowe i radioterapię. Diagnostycznie, SCC-Ag obecny we krwi jest markerem różnicowania i aktywności proliferacyjnej komórek nabłonka płaskiego. Jest przydatny w określaniu zaawansowania i monitorowaniu leczenia chorych na płaskonabłonkowe raki płuca, głowy i szyi, raka krtani, przetyku, a także pochwy i sromu oraz szyjki macicy. SCC-Ag ma również znaczenie w ocenie czasu przeżycia chorych na raka szyjki macicy o niskich stopniach zaawansowania. Wyższe stężenia świadczą o silniejszym nacieczeniu szyjki, średnicy zmiany pierwotnej  $> 4$  cm, wysokim stopniu zaawansowania wg FIGO (ang. The International Federation of Gynecologists and Obstetricians) oraz zajęciu węzłów chłonnych miednicy mniejszej, związanym z gorszym rokowaniem. Stężenie SCC-Ag przed leczeniem koreluje z czasem wznowy po leczeniu chirurgicznym i czasem przeżycia. W rozpoznawaniu przerzutów do węzłów chłonnych od pojedynczego oznaczenia SCC-Ag skuteczniejsze jest łączne oznaczenie SCC-Ag i Ca 125. Tak jak w przypadku innych markerów, SCC-Ag jest obecny w prawidłowych komórkach płaskonabłonkowych, a jego stężenie w surowicy może istotnie wzrastać w przypadku chorób łagodnych np. łuszczycy i nieznacznie spadać w stanach zapalnych płuca.

## TPS (tkankowy swoisty antygen polipeptydowy)

TPS (ang. tissue polypeptide specific antigen) tkankowy swoisty antygen polipeptydowy, nie znalazł miejsca w standardach postępowania onkologicznego, głównie z powodu niskiej specyficzności i braku wartości prognostycznej. TPS nie jest charakterystyczny dla rodzaju nowotworu, gdyż stanowi marker aktywności proliferacyjnej komórek nabłonka. Uwalniany jest z komórek w fazie M mitozy. Wzrost stężenia TPS następuje w przypadku wzrostu masy nowotworu, lecz również w wyniku nasilenia proliferacji komórek w ogóle. Niska specyficzność TPS wiąże się również ze wzrostem jego stężenia w ciąży, w cukrzycy, po przeszczepie serca, uszkodzeniu wątroby i nerek. W przypadku raka jajnika stężenie TPS spada w odpowiedzi na skuteczne leczenie. W przypadku diagnostyki raka szyjki macicy wskazane jest łączne stosowanie TPS z innymi markerami nowotworowymi, np. SCC-Ag, będącym markerem masy nowotworu.

## GENETYCZNE MARKERY RYZYKA CHORÓB NOWOTWOROWYCH

Genetyczna diagnostyka onkologiczna obejmuje badania z zakresu analizy genomu pod kątem występowania mutacji zwiększających ryzyko zachorowania na poszczególne typy nowotworów.

Molekularna diagnostyka onkologiczna wykonywana jest również u pacjentek, które chorują na raka piersi. Badanie profilu genetycznego tkanki guza może być podstawą tzw. spersonalizowanej terapii onkologicznej pod kątem doboru leków oraz szacowania złośliwości i ryzyka przerzutów nowotworu.

### Genetyczne markery ryzyka chorób nowotworowych

- 215** BRCA 1 met. biologii molekularnej
- 896** BRCA 2 met. biologii molekularnej
- 893** PALB2 met. biologii molekularnej
- 3857** Pakiet BRCA1 , BRCA2 met. biologii molekularnej
- 3858** Pakiet BRCA1 , BRCA2, PALB2 met. biologii molekularnej
- 3776** BRCA-NGS - badanie mutacji germlinalnych w genach BRCA1 i BRCA2 techniką NGS w DNA z krwi obwodowej
- 3775** BRCA-NGS - badanie mutacji germlinalnych i somatycznych w genach BRCA1 i BRCA2 techniką NGS w materiale nowotworowym
- 3777** CHEK2 – badanie mutacji w genie CHEK2
- 3791** TP53 - badanie mutacji germlinalnych w genie TP53
- 3869** CDH1 , e-kadheryna, met. biologii molekularnej
- 3936** Nowotwory u kobiet - panel podstawowy ( najczęściej występujące mutacje w genach BRCA1 , BRCA2, PALB2, CHEK2, NBN)
- 3928** Nowotwory u kobiet - panel rozszerzony (najczęściej występujące mutacje w genach BRCA1 , BRCA2, PALB2, CHEK2,NBN + CDKN2)
- 3823** HER2, met. FISH

Szczegółowe informacje z zakresu badań molekularnej diagnostyki onkologicznej znajdują się w folderze „Badania genetyczne w ginekologii”.

## PRZECIWCIAŁA ONKONEURONALNE (ANTY-PARANEOPLASTYCZNE) - PARANEOPLASTYCZNE ZESPOŁY NEUROLOGICZNE

Neurologiczne zespoły paranowotworowe (paraneoplastyczne) są powikłaniami neurologicznymi, które towarzyszą głównie chorobom nowotworowym, nie wiążąc się z bezpośrednim oddziaływaniem nowotworu pierwotnego lub/i jego przerzutów na układ nerwowy, z zaburzeniami metabolicznymi towarzyszącymi nowotworowi, efektami jatrogennymi, zakażeniami itd. Prawdopodobnie przyczyną zespołów jest podobieństwo antygenów nowotworowych i antygenów komórek nerwowych, które dzięki temu stają się celem ataku dla przeciwciał indukowanych przez antygeny nowotworowe.

Uważa się, że zespoły paraneoplastyczne mogą być powikłaniem każdego nowotworu złośliwego z wyjątkiem nowotworów mózgu. W przypadku nowotworów ginekologicznych zespół paraneoplastyczny opisywano u chorych na raka piersi i nowotwory dróg rodnych (najczęściej raka jajników), a ponadto u chorych na drobnokomórkowego raka płuc, nerki, pęcherza moczowego, przetyku, trzustki, żołądka, okrężnicy; nerwiaka zarodkowego (neuroblastoma), szpiczaka mnogiego, chłoniaka i czerniaka złośliwego. Obecność przeciwciał może poprzedzać objawy kliniczne choroby nowotworowej, świadcząc o indukcji przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej i stanowiąc przesłankę dla wdrożenia diagnostyki nowotworowej. W 95% przypadków przeciwciała onkoneuronalne wskazują na proces nowotworowy i związany z nim zespół paraneoplastyczny, jednakże w ostatnich latach ich obecność została potwierdzona u osób bez choroby nowotworowej, głównie u dzieci. Nazwy przeciwciał onkoneuronalnych tworzone są z uwzględnieniem inicjałów osoby, u której zostały zidentyfikowane i litery odpowiadające nazwie docelowego antygeny. Poniżej zestawiono istotne diagnostycznie przeciwciała onkoneuronalne z uwzględnieniem powodowanego przez nie zespołu paranowotworowego i podstawową chorobą nowotworową:

- Przeciwciała anti-Ri (ANNA-2) - wywołują m.in. ataksję osiową; rzadkie przeciwciała towarzyszące rakowi piersi i drobnokomórkowemu rakowi płuc, w przypadku raka jajowodów wykazują omal 100% swoistość.
- Przeciwciała anti-Yo PCA-1 (ang. anti-Purkinje cell antibody) - wywołują ostre i podostre objawy mózdkowe i neuropatie nerwów obwodowych; towarzyszą ok. 90% złośliwych nowotworów piersi i jajnika.
- Anti-CV2 (ang. anti-CRMP5, Collapsin response-mediated protein 5), towarzyszą drobnokomórkowemu rakowi płuc, grasiczakowi, mięsaku macicy
- Przeciwciała anti-amfifizyna - wywołują zespół sztywności uogólnionej, paranowotworową neuronopatię czuciową, neuronopatię czuciowo-ruchową; towarzyszą rakowi piersi i drobnokomórkowemu rakowi płuc.
- Przeciwciała anti-Hu ANNA-1 (ang. anti-neuronal nuclear antibody) - wywołują m.in. degenerację mózgu, zapalenie pnia mózgu i układu limbicznego; w 80% przypadków towarzyszą drobnokomórkowemu rakowi płuc; ponadto nerwiakowi zarodkowemu (neuroblastoma), rzadziej niedrobnokomórkowemu rakowi płuc i rakowi prostaty.
- Przeciwciała anti-CV2 anti-CRMP (ang. anticollapsin response-mediator protein) - wywołują encefalopatie układu limbicznego, objawy mózgowo i mózdkowe, neuropatie nerwu wzrokowego; towarzyszą bardzo często rakowi drobnokomórkowemu płuc.

217 Panel przeciwciał onko- i anti-neuralnych met. IIF, Immunoblot

685 Panel neuroimm. (a-Ri,a-Hu,a-Yo,a-GAD,a-MAG,p/c. p. mielinie) met. IIF, immunobloting

## CYTOLOGIA KLASYCZNA I LBC

### LBC, cytologia cienkowarstwowa w płynie

Metoda płynnej cytologii cienkowarstwowej, LBC (ang. liquid-based cytology) stanowi nowoczesną alternatywę dla cytologii konwencjonalnej, opracowaną dla zminimalizowania ryzyka błędnej analizy ręcznie wykonywanych rozmazów cytologicznych (złuszczeniowej warstwy nabłonka). LBC jest przydatna w przypadku wymazów ginekologicznych (cytologia ginekologiczna) i materiału cytologicznego pochodzącego z innych źródeł: tzw. cytologia nie-ginekologiczna, non-gyn (ang. non-gynecological). Badanie cytologiczne płynów, wydaliny lub wydzieliny jest istotne dla wczesnej diagnostyki chorób nowotworowych (m.in. chorób układu moczopłciowego, płuc, krtani, gardła i jamy ustnej) i chorób nienowotworowych, w tym zakaźnych. Wykonywane jest w materiale uzyskiwanym nieinwazyjnie: w moczu, płwocinie, wyskrobinach ze śluzówek jamy ustnej, gardła, szyjki macicy lub pobieranym metodami inwazyjnymi, w warunkach ambulatoryjnych i szpitalnych: w popłuczynach z pęcherza, w popłuczynach lub wyskrobinach z drzewa oskrzelowego oraz w materiałach pobieranych w trakcie zabiegów chirurgicznych, tzn. w płynie wysiękowym i otrzewnowym, aspiratach biopsyjnych z piersi, tarczycy itd. W LBC materiał jest utrwalany i opracowywany w formie zawiesiny, następnie automatycznie nakładany na szkiełka i barwiony. Uzyskana zawiesina składa się z pojedynczych, dobrze utrwalonych komórek o naturalnej morfologii lub skupisk komórek zachowujących ich istotną diagnostycznie naturalną architekturę.

## Cytologia ginekologiczna

Cytologia ginekologiczna polega na mikroskopowej ocenie komórek nabłonka w rozmazie pobranym z tarczy i kanału szyjki macicy. Stanowi podstawowe badanie w profilaktyce raka szyjki macicy, wykrywające wczesne, przedrakowe zmiany w narządzie. Badanie cytologiczne może dawać wskazania do dalszej diagnostyki obejmującej badania kolposkopowe, histopatologiczne lub molekularne (w kierunku HPV). W profilaktyce raka szyjki macicy, obrazy cytologiczne klasyfikowane są w systemie Bethesda 2001, TBS (ang. The Bethesda system), jako:

- prawidłowe
- LSIL (ang. low-grade squamous intraepithelial lesion) - śródnabłonkowe zmiany dysplastyczne małego stopnia
- HSIL (ang. high-grade squamous intraepithelial lesion) - śródnabłonkowe zmiany dysplastyczne dużego stopnia
- ASC (ang. atypical squamous cells) atypowe komórki nabłonka płaskiego nie kwalifikujące się do SIL.

W 2001 wśród ASC wyróżniano 2 podtypy, w postaci: atypowych komórek nabłonka wielowarstwowego płaskiego o nieokreślonym znaczeniu, ASCUS (ang. atypical squamous cells of undetermined significance) i atypowe komórki nabłonka płaskiego nie wykluczające obecności HSIL: ASC-H (ang. atypical squamous cells - cannot exclude HSIL). W 2014 roku zalecono stosowanie dichotomicznego podziału na LSIL i HSIL, podczas gdy obecność pozostałych typów komórek nabłonkowych w preparacie powinna być rozważana łącznie z wynikami oznaczeń w kierunku HPV. Klasyfikacja odnosi się do wszystkich komórek ocenianych w preparacie.

*The Pap Test and Bethesda 2014. Cancer Cytopathology, 123, Issue 5, Version of Record online: 1 MAY 2015.*

## Ginekologiczna LBC

Ginekologiczna LBC opiera się na unowocześnionej, automatycznej technice przygotowania preparatu cytologicznego. Pobrany materiał jest rozprowadzany w odpowiednim płynie preparacyjnym, przy czym pobrane komórki nabłonkowe są oddzielane od naturalnych zanieczyszczeń jak krew i śluz i nanoszone na szkiełko mikroskopowe tak, by, z jednej strony uniknąć powstawania skupień i nawarstwień komórek, a z drugiej, zachować naturalną konfigurację połączeń pomiędzy komórkami.

Technika przygotowania preparatu w LBC zwiększa istotnie ilość komórek nadających się do oceny cytologicznej i umożliwia standaryzację preparatu dzięki powtarzalności metody nanoszenia materiału na szkiełko. Automatycznie przygotowywany preparat barwiony jest w sposób klasyczny i oceniany przez cytologa. W latach 1998-2005 stwierdzono, że LBC zwiększyła wykrywalność śródnabłonkowych zmian dysplastycznych dużego stopnia, HSIL (ang. high-grade squamous intraepithelial lesion) o ponad 64% w porównaniu do metody tradycyjnej. W materiale przygotowanym taką metodą można dodatkowo wykonywać badania PCR w kierunku Chlamydia trachomatis i wirusa brodawczaka ludzkiego - HPV.

### Cytologia klasyczna i LBC

131 Cytologia ginekologiczna

136 Cytologia cienkowarstwowa (LBC)

923 Cytologia ogólna (nieginekologiczna) met. klasyczną

3666 Cytologia ogólna (nieginekologiczna) met. LBC

## NIEINWAZYJNA DIAGNOSTYKA PRENATALNA - OKREŚLANIE RYZYKA NIEPRAWIDŁOWOŚCI CHROMOSOMOWYCH I WAD ROZWOJOWYCH PŁODU NA PODSTAWIE BADANIA KRWI MATKI METODĄ BIOCHEMICZNĄ I GENETYKI MOLEKULARNEJ

Wady chromosomowe stwierdzane są średnio u 0,2% urodzonych żywych dzieci, wiadomo jednak, że dotyczą 5% płodów. Dwudziestopięciokrotna różnica wiąże się z samoistną utratą niedokształconych płodów lub z martwymi urodzeniami. Ronienia następują głównie we wczesnym okresie ciąży. Ryzyko urodzenia żywego dziecka z trisomiami chromosomów: 21, 18 i 13 (aneuploidiami autosomalnymi) wzrasta z wiekiem matki. Wg PTG ryzyko dla kobiety trzydziestoletniej wynosi 1:385, trzydziestopięcioletniej 1:192, a czterdziestopięcioletniej 1:66. 20-30% noworodków z trisomiami 18 i 13 umiera w ciągu pierwszego miesiąca życia, 90% przed ukończeniem pierwszego roku. W Polsce głównym wskazaniem dla badań ryzyka trisomii u płodu jest wiek matki. Jednakże cezura wieku jako wyłączone kryterium jest dalece niewystarczająca. Aż 70-80% dzieci z aneuploidiami rodzonych jest przez kobiety bez wyraźnych czynników ryzyka aberracji. Zgodnie z Fundacją Medycyny Płodu - FMF (ang. The Fetal Medicine Foundation), PTG rekomenduje, by nieinwazyjna ocena ryzyka aberracji chromosomalnych płodu była zlecana wszystkim ciężarnym, natomiast u kobiet po 35 roku życia badanie powinno być wykonywane obligatoryjnie.

## Nieinwazyjne biochemiczne badania prenatalne - analiza stężeń markerów biochemicznych we krwi matki

Przebiegowi ciąży towarzyszą zmiany stężenia pewnych substancji biochemicznych obecnych we krwi matki, zwanych biochemicznymi markerami ciąży. Stężenia markerów biochemicznych i dynamika ich zmian w ciąży prawidłowej na tyle różnią się od odpowiedników obserwowanych w ciąży dotkniętej wadami chromosomowymi i rozwojowymi, że mogą być wykorzystywane do szacunków ryzyka istnienia wady u płodu, czyli do przesiewowej, nieinwazyjnej, biochemicznej diagnostyki prenatalnej. Prenatalne badania biochemiczne oferowane przez Diagnostykę uwzględniają:

- trisomię 21 - zespół Downa: 1 na 700/800 żywych urodzeń
- trisomię 18 - zespół Edwardsa: 1 na 5000/6000 żywych urodzeń
- trisomię 13 - zespół Patau: 1 na 8000/10000 żywych urodzeń
- dysraficzne wady cewy nerwowej związane z nieprawidłowym zamknięciem szwu, o ryzyku plasującym się pomiędzy ryzykiem trisomii 21 i trisomii 18

W algorytmie programów komputerowych wyliczających ryzyko wady płodu na podstawie stężeń markerów biochemicznych, stężenie markera u badanej odnoszone jest do mediany stężeń prawidłowych w odpowiadającym wieku ciąży i wyrażane w postaci niemianowanego stosunku liczbowego - wielokrotności mediany MoM (ang. multiple of the median), która może być ułamkiem dziesiętnym lub liczbą większą od 1. Wiek ciąży określany jest z dokładnością do jednego dnia i wrażany liczbą skończonych tygodni i dni tygodnia rozpoczętego, np.: 12 tygodni + 2 dni, czyli 12 t.c. + 2 d. Obok stężeń markerów krwi matki programy uwzględniają wyniki pomiarów ultrasonometrycznych płodu wykonywanych zgodnie z wymogami i akredytacją FMF. Stanowią one samodzielne predyktory ryzyka oraz podstawę ustalania wieku ciąży.

Markerami biochemicznymi w przesiewowej diagnostyce prenatalnej są:

PAPP-A, białko osoczone A\*; HCG, gonadotropina kosmówkowa, w dwóch izoformach, jako: wolna podjednostka  $\beta$  (f  $\beta$ -HCG) i forma dimeryczna HCG; AFP, alfa-fetoproteina (również marker wad dysraficznych cewy nerwowej); uE3, wolny (nieskoniugowany) estriol.

Poza stężeniami markerów biochemicznych i danymi z USG, w obliczeniach ryzyka uwzględnia się szereg czynników korygujących: masę ciała ciężarnej, rasę, palenie tytoniu, ciążę bliźniaczą, cukrzycę, zapłodnienie in vitro (IVD). Konieczne dla obliczeń parametry ciąży, płodu i dane o ciężarnej są uwzględnione w skierowaniach dostępnych w punktach pobrań.

DIAGNOSTYKA oferuje możliwość wykonania pełnego badania: pomiarów markerów biochemicznych i wyliczenie ryzyka na podstawie danych ze skierowania (Prisca 5) lub wykonanie oznaczeń markerów biochemicznych w wymaganych przez dany program komputerowy systemach analitycznych. Oferta obejmuje:

1. Program Prisca 5 umożliwiający wyliczenie ryzyka wad chromosomowych i rozwojowych na podstawie:

- testu podwójnego: PAPP-A + f  $\beta$ -HCG (inaczej testu PAPP-A) oraz testu podwójnego z uwzględnieniem przezierności karkowej PAPP-A + f  $\beta$ -HCG + NT w I trymestrze
- testu potrójnego: AFP, HCG lub f  $\beta$ -HCG, uE3 (lub testu podwójnego bez uE3) i testu potrójnego + NT w II trymestrze
- testu zintegrowanego, co oznacza różnoczasowy pomiar: NT, PAPP-A i test potrójny, łącznie w I i II trymestrze

2. Oznaczenie PAPP-A + f  $\beta$ -HCG w systemach analitycznych firm Brahms (Kryptor) i Roche (Cobas) wymaganych przez programy obliczania ryzyka wad chromosomowych rekomendowane przez FMF.

\*PAPP-A ciążowe białko osoczone (ang. pregnancy-associated plasma protein A) w ciąży jest wydzielane w dużych ilościach do krwi matki przez trofoblast i łożysko. Pełni funkcję immunosupresyjną. Jest wykrywalne od 28 dnia po zapłodnieniu, jego stężenie narasta stopniowo w miarę rozwoju płodu, silniej w ostatnim okresie ciąży. Dynamika wzrostu stężenia PAPP-A jest wskaźnikiem prawidłowości przebiegu ciąży i dobrostanu płodu. W kardiologii PAPP-A odgrywa rolę w diagnostyce ostrych zespołów wieńcowych.

### Nieinwazyjne biochemiczne badania prenatalne - analiza stężeń markerów biochemicznych we krwi matki

120 Prisca - raport

3321 HCG Wolna podjednostka beta (KRYPTOR)

3322 PAPP-A (KRYPTOR)

3323 Test oceny ryzyka wad chromosomalnych wg FMF

3340 PAPP-A (Roche)

3341 HCG wolna podjednostka beta (Roche)

## Nieinwazyjne genetyczne badania prenatalne - analiza pozakomórkowego DNA płodu z krwi matki

Nieinwazyjne, genetyczne badania prenatalne oparte na analizie wolnego (pozakomórkowego) DNA płodu, cffDNA (ang. cell free fetal DNA), obecnego we krwi matki, stanowi kolejną generację metod statystycznej oceny ryzyka wad płodu. Ryzyko aberracji chromosomowych płodu wyliczane na ich podstawie posiada czułość zbliżoną do czułości diagnostycznych inwazyjnych badań cytogenetycznych wykonywanych w materiale z amniopunkcji lub kordocentezy. Wskazaniami dla analizy cffDNA mogą być, między innymi, wyniki przesiewowych testów biochemicznych i pomiary ultrasonometryczne. Istotny jest wywiad rodzinny, ewentualna historia przebiegu poprzednich ciąży lub inne wskazania kliniczne. Określenie wysokiego ryzyka wady uzyskane w analizie cffDNA stanowi silną przesłankę do wykonania rozstrzygającego badania inwazyjnego. Dodatkowym atutem testu jest możliwość określenia płci płodu.

## Test Harmony

Harmony™ Prenatal Test należący do generacji nieinwazyjnych molekularnych badań prenatalnych, NIPT (ang. Noninvasive prenatal testing), jest szeroko rozpowszechnionym i najlepiej zwalidowanym badaniem tego typu. Dla trisomii 21 procent wyników fałszywie dodatnich uzyskiwany w Harmony (< 0,1%) jest ponad 50-krotnie mniejszy niż w testach biochemicznych (ok. 5%). W przypadku trisomii, 99,5% wyników Harmony ma charakter niemal zero-jedynkowy, określając ryzyko jako mniejsze od 0,01% ( $> 10^{-4}$ ) lub większe niż 99%. Poza ryzykiem trisomii 21, 18 i 13 test pozwala na określenie płci dziecka z prawdopodobieństwem większym niż 99% (w ciążach pojedynczych i dwupłodowych), monosomii X (w ciążach pojedynczych) i szeregu aneuploidii chromosomów płciowych (w ciążach pojedynczych). Test zwalidowany jest także dla ciąży z zapłodnienia in vitro, w tym z donacji komórki jajowej (komórki jajowej od dawczyni). Może być wykonywany od 10 tygodnia ciąży (ukończony 9 tydzień + 1 dzień). Wykonanie testu wymaga skierowania lekarskiego wypełnianego przez lekarza prowadzącego ciążą. Materiałem jest krew pełna. Wynik dostarczany jest do lekarza prowadzącego, ze względu na konieczność udzielenia ciężarnej niezbędnych komentarzy.

### Test Harmony

**3900** Harmony Test (trisomia 21, 18, 13, płeć płodu, analiza XY: monosomia chromosomu X0 (zespół Turnera) i aneuploidie chromosomów płciowych (XXX, XYY, XXYY, XXY-zespół Klinefeltera)

**3920** Harmony Test (trisomia 21, 18, 13)

**3921** Harmony Test (trisomia 21, 18, 13, płeć płodu)

## DIAGNOSTYKA ZABURZEŃ PŁODNOŚCI O PODŁOŻU AUTOIMMUNOLOGICZNYM U KOBIET

Przeciwciała przeciw antygenom łożyska mają znaczenie dla diagnostyki wczesnych poronień i niepłodności żeńskiej. Przeciwciała przeciw tkankom jajnika wiążą się z niepłodnością oraz z zespołem przedwczesnego wygaszania czynności jajników, POF (ang. premature ovarian failure). Przeciwciała przeciwplemnikowe mogą wiązać się z różnymi elementami morfologicznymi plemnika i w zależności od tego mieć różne znaczenie kliniczne. Jedynie w bardzo dużych mianach przeciwciała te całkowicie hamują płodność - w niskich nie mają znaczenia lub jedynie ograniczają płodność. Przeciwciała przeciwplemnikowe można badać u kobiet i u mężczyzn, jednak u kobiet mają one większą wartość diagnostyczną. W przypadku mężczyzn zalecane jest wykonanie badania przeciwciał przeciwplemnikowych IgG w nasieniu (MAR-test).

### Diagnostyka zaburzeń płodności o podłożu autoimmunologicznym u kobiet

**660** P/c. p. antygenom jajnika met. IIF

**661** P/c. p. antygenom łożyska met. IIF

**663** P/c. p. plemnikom met. IIF

## AUTOIMMUNOLOGICZNA DIAGNOSTYKA NIEPOWODZEŃ POŁOŻNICZYCH - ZESPÓŁ ANTYFOSFOLIPIDOWY (APS)

Zespół antyfosfolipidowy, APS (ang. antiphospholipid syndrome) jest jednostką chorobową charakteryzującą się występowaniem zakrzepowych powikłań żylnych i/lub tętniczych oraz występowaniem powikłań ciąży, którym zawsze towarzyszy obecność przeciwciał antyfosfolipidowych, aPL (ang. antiphospholipid antibodies). Spośród aPL znaczenie diagnostyczne mają:

- antykoagulant toczniowy.
- przeciwciała antykardiopalinowe klasy IgG lub IgM,
- przeciwciała przeciw  $\beta 2$ -glikoproteinie I (anty- $\beta 2$ GPI)

Kryteria klasyfikacji APS z Sydney wymagają spełnienia przynajmniej jednego kryterium klinicznego i jednego kryterium laboratoryjnego. Kryteria te nie dotyczą chorych, u których objawy wystąpiły w okresie dłuższym niż 5 lat od momentu wykrycia aPL w surowicy, a z kryteriów klinicznych wykluczono zakrzepicę żył powierzchownych. aPL należy oznaczać przynajmniej 2-krotnie w odstępach nie mniejszych niż 12 tygodni, a kryterium laboratoryjne musi być spełnione przynajmniej dwukrotnie.

Do kryteriów klinicznych należą:

- jeden lub więcej epizodów zakrzepicy w obrębie naczyń tętniczych, żylnych albo włosowatych w obrębie jakichkolwiek tkanki lub narządu.
- lub niepowodzenia położnicze:
- jeden lub więcej przypadków obumarcia płodu morfologicznie prawidłowego o niewyjaśnionej przyczynie od 10. tyg. ciąży
- jedno lub więcej przedwczesnych urodzeń prawidłowego noworodka przed 34. tyg. ciąży z powodu rzucałki, ciężkiego stanu przedrzucawkowego lub niewydolności łożyska
- 3 lub więcej kolejnych samoistnych poronień przed 10. tyg. ciąży, po wykluczeniu jako przyczyn zmian anatomicznych lub zaburzeń hormonalnych matki i aberracji chromosomowych u obojga rodziców.

Do kryteriów laboratoryjnych należą:

- Antykoagulant toczniowy (LA) w surowicy, wykryty 2 lub więcej razy w odstępie 12 tyg. metodami ustalonymi przez Międzynarodowe Towarzystwo Zakrzepicy i Hemostazy.
- Przeciwciała antykardiolipinowe (aCL) w klasie IgG i/lub IgM obecne w surowicy lub osoczu w średnim lub wysokim mianie (> 40 GPL lub MPL albo > 99. percentyla) 2-krotnie w odstępie 12 tyg., wykryte standaryzowaną metodą ELISA.
- Przeciwciała przeciw  $\beta$  2-glikoproteinie ( $\beta$ 2-GPI) w klasie IgG i/lub IgM obecne w surowicy lub w osoczu (w mianie > 99. percentyla) 2-krotnie w odstępie 12 tyg., wykryte standaryzowaną metodą ELISA.

*Diagnostyka laboratoryjna 2015; 51(1): 63-66: Zespół antyfosfolipidowy - współczesne kryteria rozpoznawania.*

#### **Autoimmunologiczna diagnostyka niepowodzeń położniczych - zespół antyfosfolipidowy (APS)**

**655** Antykoagulant toczniowy (Test krzepnięcia)

**3276** Antykoagulant toczniowy (LA) - testy przesiewowe (aPTT, dRVVt)

**640, 641, 642** Przeciwciała przeciw kardiolipinie, odpowiednio: IgG, IgM, IgG i IgM

**643, 644, 645** Przeciwciała przeciw  $\beta$ 2-glikoproteinie I, odpowiednio: IgG, IgM, IgG i IgM

**646, 647, 648** Przeciwciała przeciw protrombinie, odpowiednio: IgG, IgM, IgG i IgM

**649, 650, 651** Przeciwciała przeciw fosfatydyloserynie, odpowiednio: IgG, IgM, IgG i IgM

**652, 653, 654** Przeciwciała przeciw fosfatydyloinozytolowi, odpowiednio: IgG, IgM, IgG i IgM

## **GENTYCZNA DIAGNOSTYKA NIEPOWODZEŃ POŁOŻNICZYCH - NADKRZEPLIWOŚĆ**

Nadkrzepliwość wrodzona jest chorobą zakrzepowo-zatorową dziedziczną w sposób autosomalny dominujący. Dwa główne uwarunkowania genetyczne trombofilii, to posiadanie wariantu typu Leiden genu czynnika V układu krzepnięcia krwi lub/i wariantu genu protrombiny F2. Wskazaniem do badania wrodzonej nadkrzepliwości są nawracające epizody zakrzepicy żył głębokich, zatorowości płucnej, zawał serca lub udar w młodym wieku, a także nawracające poronienia lub martwe urodzenia.

Analizowany dodatkowo polimorfizm genu MTHFR pozwala na oszacowanie ryzyka wystąpienia zmian zakrzepowo-zatorowych w organizmie. Polimorfizmy A1298C oraz C677T w genie MTHFR korelują z wrodzoną hiperhomocystynemią.

#### **Gentyczna diagnostyka niepowodzeń położniczych - nadkrzepliwość wrodzona**

**239** Czynniki V Leiden

**240** Mutacja 20210 G-A genu protrombiny

**3821** Nadkrzepliwość wrodzona (Czynniki V Leiden+Mutacja 20210 G-A genu protrombiny)

**241** Termolabilny wariant MTHFR (C677T, A1298C)

Szczegółowe informacje z zakresu badań molekularnej diagnostyki nadkrzepliwości znajdują się w folderze „Badania genetyczne w ginekologii”.



## DIAGNOSTYKA ZABURZEŃ PŁODNOŚCI U MĘŻCZYZN

### Seminogram

Zgodnie z zaleceniami WHO rutynowe badanie nasienia (seminogram) jest podstawowym badaniem w diagnostyce zaburzeń płodności u mężczyzn i powinno być wykonywane równocześnie z badaniem na obecność przeciwciał przeciwplemnikowych w nasieniu.

**133** Seminogram  
**3325** Seminogram - wspomagany komputerową analizą danych

### Diagnostyka serologiczna

W serologicznej diagnostyce bezpłodności męskiej poza surowicą wykorzystywaną do badań przesiewowych materiałem diagnostycznym jest nasienie, w którego plazmie obecne są aktywne przeciwciała przeciwplemnikowe. Przeciwciała przeciwplemnikowe opłaszczają plemniki zmniejszając ich zdolności do zapłodnienia. Obecność przeciwciał przeciwplemnikowych w nasieniu może być przyczyną zmniejszenia płodności lub całkowitego jej zahamowania. Oznaczane są w teście MAR (ang. mixed antiglobulin reaction). Znaczenie kliniczne posiadają przeciwciała obecne na powierzchni plemników. Przeciwciała przeciwplemnikowe w surowicy można badać zarówno u kobiet jak i u mężczyzn, jednak u kobiet mają one większą wartość diagnostyczną. W przypadku mężczyzn zalecane jest wykonanie badania przeciwciał przeciwplemnikowych IgG w nasieniu (MAR-test). Inną przyczyną niepłodności męskiej może być obecność przeciwciał przeciw komórkom Leydiga jąder. Istotnym elementem diagnostyki niepłodności pary (niepłodności małżeńskiej) jest test postkoitalny, PCT (ang. post coital test). Badanie pozwala na ocenę żywotności i zdolności plemników do penetracji śluzu szyjkowego. Obecność plemników o szybkim ruchu postępowym (w pobranym śluzie) pozwala na wykluczenie „czynnika szyjkowego” jako przyczyny niepłodności. Badanie wykonuje się od 4 do 10 godzin po stosunku, w okresie możliwie najbliższym owulacji.

**134** P/c. p. plemnikom w nasieniu w klasie IgG  
**135** Test PCT (Post Coital Test, Test Simsa-Huhnera, Test po stosunku)  
**662** Przeciwciała przeciw komórkom Leydiga jąder  
**663** P/c. p. plemnikom met. IIF  
**664** P/c. p. plemnikom w nasieniu w klasie IgA

### Diagnostyka genetyczna

Podstawowym badaniem genetycznym u par z brakiem ciąży oraz u par z poronieniami samoistnymi, którego wykonanie zaleca się u obojga partnerów jest kariotyp metodą cytogenetyki klasycznej. Ma on na celu wykrycie lub wykluczenie nosicielstwa aberracji chromosomowych. Wykrycie nosicielstwa oznacza nie tylko znalezienie prawdopodobnej przyczyny poronień samoistnych, ale także wskazuje na ryzyko następnych poronień wskutek niezrównoważonego kariotypu u płodu, dodatkowo zazwyczaj oznacza również podwyższone ryzyko urodzenia dziecka z zespołem wad i opóźnieniem rozwoju

Ważnym uzupełnieniem badania kariotypu w genetycznej diagnostyce niepłodności są badania molekularne. W przypadku niepłodności męskiej związanej z oligozoospermia lub azoospermia wykonuje się badania genu CFTR oraz locus AZF. U kobiet oprócz badania kariotypu, rekomenduje się badanie genu FMRI.

**130** Kariotyp z limfocytów krwi obwodowej  
**3882** Niepłodność męska -delecja sekwencji SRY w chromosomie Y metodą biologii molekularnej - FISH  
**898** Azoospermia (AZF, gr 5 I)  
**899** Mutacje w genie CFTR (290 mutacji)  
**3841** Przedwczesne wygasanie czynności jajników (ekspansja w genie FMRI), bad. przesiewowe  
**3875** Fra-X, zespół łamliwego chromosomu X - analiza w kierunku obecności premutacji i mutacji dynamicznej polegającej na ekspansji powtórzeń (CGG) w 5'UTR genu FMRI

Szczegółowe informacje z zakresu badań molekularnej diagnostyki niepłodności znajdują się w folderze „Badania genetyczne w ginekologii”.

## BADANIA GENETYCZNE KOSMÓWKI Z PORONIENIA SAMOISTNEGO

Okolo 10-15% rozpoznanych ciąż kończy się poronieniem, najczęściej w pierwszym trymestrze ciąży, z czego aż 60% samoistnie poronionych zarodków i płodów ma aberracje chromosomowe. Diagnostyka genetyczna umożliwia wykonanie badań z materiału z poronienia ( kosmówki) co pozwala na szybkie ustalenie, jakie były powody poronienia i wskazuje lekarzowi ginekologowi kierunek dalszych badań diagnostycznych. Występowanie aberracji chromosomowych u zarodka/płodu jest ważnym czynnikiem rokowniczym w kontekście utrzymania następnej ciąży.

### Genetyczna diagnostyka niepowodzeń położniczych - nadkrzepliwość wrodzona

**3816** Badanie materiału z poronienia – określenie płci

**3856** Badanie materiału z poronienia - badanie aneuploidii chromosomowych QF-PCR (X, Y, 13, 18, 21, 16, 15, 22)

**4899** Badanie materiału z poronienia metodą mikromacierzy

Szczegółowe informacje z zakresu badań molekularnej diagnostyki niepłodności znajdują się w folderze „Badania genetyczne w ginekologii”.





Diagnostyka Sp. z o.o.

31-864 Kraków, ul. prof. M. Życzkowskiego 16

tel: 12 29 50 140

[www.diagnostyka.pl](http://www.diagnostyka.pl)

