Ciąża po 40. roku życia – nowa norma w położnictwie

Pregnancy after the age of 40 – a new norm in obstetrics

Andrzej Witek, Monika Bojdys-Szyndlar

Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii Śląskiej Akademii Medycznej;
kierownik: dr hab. med. Andrzej Witek

Przegląd Menopauzalny 2006; 5: 306–310

Streszczenie

Zmiana światopoglądu kobiety i jej uniezależnienie się od utartych reguł społecznych kształtują trend coraz częściej obserwowanego późnego macierzyństwa. Dawniej 35. rok życia był uważany za granicę bezpiecznego macierzyństwa, obecnie zaś coraz częściej przesuwa się ona do 40. roku życia, a nawet dalej. Wraz z wiekiem matki wzrasta prawdopodobieństwo powikłań w postaci poronień, nieprawidłowości chromosomalnych, nadciśnienia indukowanego ciążą, cukrzycy ciężarnych i martwych urodzeń. Zmieniające się trendy socjalne i demograficzne będą jednak stale zwiększać liczbę pacjentek decydujących się na ciążę w podeszłym wieku. Mając na uwadze ryzyko takiej ciąży konieczne stanie się potraktowanie tej grupy kobiet jako nowej normy w położnictwie.

Słowa kluczowe: powikłania ciąży, późne macierzyństwo, ryzyko późnej ciąży

Summary

The recently observed trend of late maternity has been shaped by the change in the women's outlook on life and thus their consequent independence from the social rules. In the old days the age of 35 was regarded to be the limit of safe maternity. Nowadays, however, this limit is shifted to the age of 40, and further. The probability of complications (such as miscarriage, chromosome abnormality, hypertension induced by pregnancy, diabetes of pregnant women and dead birth) rises with the age of the mother. However, the changing social and demographic trends will constantly increase the number of patients deciding for late pregnancy. Taking into account the risk of such pregnancy, it seems necessary to treat that group of women as „New" norm in obstetrics.

Key words: pregnancy complications, late maternity, risk of late pregnancy

W Szwecji średni wiek matki rodzącej swoje pierwsze dziecko wzrósł od 1974 r. do 2001 r. z 24,4 lat do 28,5 lat i podobne trendy kształtują się w większości krajów wysoko rozwiniętych [1].

Dawniej 35. rok życia był uważany za granicę bezpiecznego macierzyństwa, obecnie zaś coraz częściej przesuwa się ona do 40. roku życia, a nawet dalej. Szacuje się, że co dziesiąte dziecko w Polsce rodzi kobieta ok. 40. roku życia. W Stanach Zjednoczonych liczba porodów wśród kobiet po 35. roku życia podwoiła się i w 1994 r. odsetek ten wynosił 11% w stosunku do 1985 r., kiedy to kształtował się na poziomie 6,5% [2]. Podobna tendencja utrzymuje się w krajach Europy Zachodniej. W Szwecji w latach 1980–2001 liczba kobiet rodzących pomiędzy 40. a 44. rokiem życia wzrosła z 5,0 do 10,3 żywych urodzeń na 1000 kobiet. Nie ulega wątpliwości, że współczesne kobiety mają większą kontrolę nad tym, czy i kiedy mieć dzieci, niż miały ich matki i babki. Ale czy te zauważalne zmiany społeczne w postaci opóźnionego macierzyństwa, wynikające ze wzrastającej emancypacji kobiet, są w stanie oszukać naturalne procesy starzenia się układu rozrodczego kobiety? Zmiana światopoglądu kobiety i jej uniezależnienie się od utartych reguł społecznych nie wpływają na fakt, że wraz z wiekiem maleje płodność, na co składa się spadek comiesięcznego prawdopodobieństwa zapłodnienia i wzrost

Adres do korespondencji:
dr hab. med. **Andrzej Witek**, Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii, Śląska Akademia Medyczna, ul. Medyków 14, 40-752 Katowice Ligota

prawdopodobieństwa niepowodzenia w postaci zaburzeń implantacji bądź utraty wczesnej ciąży. Według badań, najwyższą skutecznością koncepcji charakteryzuje się okres do 31. roku życia [3]. W wieku 38 lat prawdopodobieństwo zapłodnienia spada do 1/4 w porównaniu z grupą wiekową poniżej 30 lat. Ten okres pokrywa się z wiekiem 40–41 lat, który jest uważany, w populacji o naturalnej regulacji płodności, za czas urodzenia ostatniego dziecka. Uważa się, że od tego momentu płodność kobieca gwałtownie maleje i rozpoczyna się okres niepłodny, który na 10 lat wyprzedza moment pojawienia się menopauzy. W tym czasie całość układu narządowo-hormonalnego, biorącego udział w reprodukcji, podlega zauważalnym naturalnym zmianom – starzeniu się. Dochodzi do dysregulacji pulsów wyrzutu GnRH, wzrostu poziomu FSH, który przypada na wiek 35–40 lat, zmiany pulsów wyrzutu LH [4]. Maleje ilość i jakość oocytów. Całość tego procesu znacznie ogranicza możliwość posiadania zdrowego potomstwa.

Wiek matki jest tylko jednym z czynników, które mogą wpłynąć na losy ciąży i zdrowie dziecka. Obecnie coraz większą wagę przywiązuje się do stanu zdrowia kobiety, jej trybu życia, stresu, na jaki jest narażona. Ciąża w starszym wieku jest zwykle dokładnie zaplanowana i poprzedzona wieloma przygotowaniami. Starania kobiet zmierzają do zapewnienia sobie opieki od początku ciąży i określenia ewentualnego ryzyka posiadania dziecka w późnym wieku. Dowody świadczące o niekorzystnym wpływie starszego wieku matki na wynik pierwszej ciąży nie są jednoznaczne. Według niektórych autorów na powikłania ciąży w późniejszym wieku większy wpływ wywiera nie tyle rezultat biologicznego starzenia się, ile wcześniejsza choroba, wielodzietność, niepłodność i nieplanowana ciąża. Istotny jest podział kobiet zachodzących w pierwszą ciążę w późnym wieku na te, które wcześniej były leczone z powodu niepłodności i te, które odraczały macierzyństwo z własnego wyboru. Wraz z wiekiem przyszłej matki wzrasta chorobowość i śmiertelność [5, 6]. Hoyert i wsp. donieśli, że w la-

Tab. I. Częstość występowania zespołu Downa w zależności od wieku matki

Wiek matki	Cęstość występowania zespołu Downa
<30	<1 na 1000
30	1 na 900
35	1 na 400
36	1 na 300
37	1 na 230
38	1 na 180
39	1 na 135
40	1 na 105
42	1 na 60
44	1 na 35
46	1 na 20
48	1 na 16
49	1 na 12

Hook EG, Lindsjo A. Down Syndrome in Live Births by Single Year Maternal Age.

Tab. II. Wskaźniki wykrywalności (%) przypadków zespołu Downa dla różnych kombinacji oznaczeń markerów biochemicznych w surowicy krwi i ultrasonograficznych w pierwszym trymestrze ciąży

Kombinacja markerów	Wskaźnik wykrywalności (%)
f-β-hCG	42
AFP + f-β-hCG	58
f-β-hCG + PAPPA	65
f-β-hCG + PAPPA + AFP	67
NT	73
NT + f-β-hCG	78
NT + f-β-hCG + PAPPA	86
NT + f-β-hCG + PAPPA + AFP	87
NT + f-β-hCG + PAPPA + uE3	88

f-β-hCG – wolna podjednostka β gonadotropiny kosmówkowej, AFP –α-fetoproteina, PAPPA – białko A związane z ciążą, NT – pomiar przezierności karkowej w badaniu USG, uE3 – wolny estriol

Tab. III. Wskaźniki wykrywalności (%) przypadków zespołu Downa dla różnych kombinacji oznaczeń markerów biochemicznych w drugim trymestrze ciąży

Kombinacja markerów	Wskaźnik wykrywalności (%)
AFP + t-hCG	59
AFP + f-β-hCG	58
AFP + t-hCG + uE3	69
AFP + f-β-hCG + uE3	68
AFP + t-hCG + uE3 + inhibina A	76
AFP + f-β-hCG + uE3 + inhibina A	75

AFP –α-fetoproteina, t-hCG – gonadotropina kosmówkowa, f-β-hCG – wolna podjednostka β gonadotropiny kosmówkowej

tach 1982–1997 w Stanach Zjednoczonych śmiertelność matek w grupie wiekowej 35–39 była 3-krotnie wyższa w porównaniu z kobietami w wieku 20–24 lat i prawie 5-krotnie wyższa dla kobiet po 40. roku życia [6]. Zmieniające się trendy socjalne i demograficzne będą jednak stale zwiększać liczbę pacjentek decydujących się na ciążę w podeszłym wieku. Coraz częściej lekarz będzie stawał przed starszą mamą, która świadoma podjętej decyzji, będzie oczekiwać możliwości określenia ryzyka swojej ciąży i wymagać uważnej opieki. Ze względu na ryzyko takiej ciąży, konieczne stanie się potraktowanie tej grupy kobiet jako nowej normy w położnictwie. Można wyróżnić pięć czynników, które ze względu na zwiększającą się wraz z wiekiem matki częstość występowania będą wpływać na przebieg ciąży, a mianowicie: poronienia, nieprawidłowości chromosomalne, nadciśnienie indukowane ciążą, cukrzyca ciężarnych i martwe urodzenia.

Poronienia

W miarę starzenia się organizmu kobiety wzrasta ryzyko poronień samoistnych i są one jednymi z najczęstszych patologii związanych z wiekiem ciężarnej. Ryzyko poronień samoistnych istotnie wzrasta po 40. roku życia, chociaż już w wieku 30 lat jest ono znacznie wyższe, niezależnie od przeszłości położniczej, a po 35. roku życia wzrasta także odsetek urodzeń martwych płodów [7, 8]. Jako przyczyny rozpatruje się częstsze występowanie aberracji chromosomalnych, gdyż w miarę starzenia się organizmu kobiety mechanizmy mejotyczne kierujące dalszymi podziałami oocytu gromadzą negatywne skutki oddziaływań środowiska i anomalii związanych z wiekiem, co powoduje, że całość procesu mejotycznego oocytu staje się mniej sprawna i bardziej podatna na błędy. Szacuje się, że ok. 2/3 poronionych płodów posiada nieprawidłowy kariotyp. Poza tym pogarszająca się z wiekiem czynność hormonalna oraz nieprawidłowości w obrębie samej macicy również prowadzą do niepowodzeń ciąży. W badaniach, w których wykorzystywano losowo pobrane oocyty w technikach wspomaganego rozrodu u kobiet w różnym wieku, proces implantacji w hormonalnie przygotowanej macicy był porównywalny u kobiet powyżej 40. roku życia i u kobiet młodszych. Wśród starszych matek zanotowano jednak więcej niepowodzeń w utrzymaniu embrionu [9]. Tak więc poza warunkami eksperymentalnymi starsze kobiety narażone są na dwa niezależne czynniki ryzyka. Po pierwsze ryzyko zapłodnienia trisomicznego oocytu, a po drugie niepowodzenia związane z dysfunkcją starzejącego się mięśnia macicy.

Nieprawidłowości chromosomalne

Ryzyko urodzenia dziecka obarczonego aberracją chromosomalną, najczęściej zespołem Downa, rośnie z wiekiem matki (tab. I). Zostało to potwierdzone przez badania określające garnitur chromosomalny embrionów biorących udział w zapłodnieniu *in vitro* (*in vitro fertilization* – IVF). Większość embrionów pozyskiwanych od kobiet po 37. roku życia wykazywało nieprawidłowości chromosomalne i zawierało wszystkie możliwe kombinacje monosomii i trisomii [10, 11]. Głównym mechanizmem odpowiedzialnym za przeważającą część pojawiających się aneuploidii jest nondysjunkcja w trakcie podziału mejotycznego, jak również nondysjunkcja przy podziałach mitotycznych we wczesnych stadiach rozwoju embrionu, za czym przemawia zwiększona częstość mozaicyzmu chromosomalnego w badanych embrionach pochodzących z IVF od starszych kobiet [11]. Dlatego ważna jest świadomość pacjentki o możliwości wykonania badań prenatalnych, szukania porad od początku ciąży, kiedy istnieje możliwość przeprowadzenia największej liczby testów, włączając w to biopsję kosmówki. Ważny jest również fakt, że zaawansowany wiek ojca, który często idzie w parze ze starszym wiekiem matki dziecka, niesie ze sobą zwiększone ryzyko wystąpienia autosomalnie dominujących schorzeń, jak achondroplazja i zespół Marfana [12]. Prawdopodobnie są one efektem wystąpienia nowych mutacji wykrywanych w późniejszym wieku życia dziecka. W piśmiennictwie pojawiły się również pojedyncze dane na temat schizofrenii jako cechy zależnej od wieku ojca [13, 14], co ma związek ze wzrostem ilości mutacji wraz ze wzrostem wieku ojca w momencie koncepcji, prawdopodobnie jest to wynik nagromadzenia błędów replikacyjnych w spermatogoniach.

Rolą lekarza prowadzącego jest zaproponowanie kobiecie panelu badań oceniających ewentualne ryzyko posiadania dziecka obarczonego wadą genetyczną. Amniocenteza z racji na swoją inwazyjność i ryzyko powikłań jest niechętnie akceptowana przez kobiety. Coraz częściej w praktyce lekarskiej dominuje skrining w postaci badań biochemicznych i ultrasonograficznych. W pierwszym trymestrze ciąży oznaczenie podjednostki β-hCG i białka PAPPA-A (pregnancy associated plasma protein) oraz test przezierności karkowej (NT) wydają się metodami o dużej skuteczności (tab. II) [15–17].

W drugim trymestrze ciąży najczęściej oznacza się AFP i podjednostkę β-hCG (tab. III). Wart podkreślenia jest fakt, że nawet u starszych matek dzieci zdrowe rodzą się wielokrotnie częściej niż chore [17].

Nadciśnienie indukowane ciążą

Wśród komplikacji przedporodowych występujących częściej u kobiet w wieku 35 lat i powyżej należy wymienić nadciśnienie w okresie ciąży. Wyróżnia się dwie kategorie: przewlekłe nadciśnienie poprzedzające ciążę, chociaż może być ono zdiagnozowane po raz pierwszy z początkiem opieki prenatalnej, oraz nadciśnienie indukowane ciążą pojawiające się najczęściej

od drugiej połowy ciąży, któremu może towarzyszyć białkomocz. Wszystkie postacie nadciśnienia tętniczego wikłają ciążę poprzez ograniczenie wzrostu płodu i mogą wymagać przedwczesnego rozwiązania w przypadku zagrożenia zdrowia matki bądź płodu. Ryzyko nadciśnienia wikłającego ciążę wzrasta stale w miarę starzenia się organizmu kobiety. Powikłanie to jest 2-krotnie częstsze wśród kobiet 40-letnich lub starszych niż w przypadku młodszych matek [18]. Nie dziwi więc fakt, że ryzyko porodu dziecka o niskiej masie ciała lub przedwcześnie urodzonego jest wyższe wśród 40-letnich kobiet. Częściej także występuje zahamowanie wzrostu wewnątrzmacicznego płodu [19–21], a wśród kobiet z istniejącym wcześniej nadciśnieniem tętniczym częściej pojawia się stan przedrzucawkowy i przedwczesne oddzielenie łożyska [22].

Cukrzyca ciężarnych

Wykazano również wzrost częstości występowania cukrzycy ciężarnych u starszych kobiet, co ma związek ze zmniejszeniem tolerancji glukozy i wzrostem insulinooporności tkanek. Wraz z wiekiem maleje także wydolność komórek β wysp trzustki. W jednym z badań dowodzono, że ok. 16% ciężarnych w starszym wieku wykazuje nieprawidłowy test tolerancji glukozy [23], a zarówno cukrzyca, jak i otyłość zwiększają częstość występowania stanu przedrzucawkowego [24, 25]. Skrining w kierunku cukrzycy ciężarnych jest w tej grupie wiekowej szczególnie zalecany, należałoby zastanowić się również nad częstszą kontrolą glikemii w trakcie ciąży.

Martwe urodzenia

Martwe urodzenia nie należą do często występujących nieprawidłowości, jednakże wraz z wiekiem matki znacząco wzrasta ich liczba. W Stanach Zjednoczonych w latach 1997–1999 zanotowano 4 martwe urodzenia na 1000 ciąż w grupie wiekowej 20.–29. roku życia, a po 40. roku życia ich częstość zwiększyła się do ponad 10 na 1000 ciąż. Mimo relatywnie niskiego odsetka martwych urodzeń, ciąża i poród u starszych kobiet wymagają szczególnego nadzoru i zakwalifikowania ich do grupy zwiększonego ryzyka.

Poród

Najbardziej dyskutowanym problemem ciąży w grupie kobiet powyżej 35. roku życia jest zwiększony odsetek cięć cesarskich. Wśród pierwiastek powyżej 35. roku życia odsetek ten waha się w granicach 21–52% [23, 26, 27]. Jedną z przyczyn jest z pewnością zwiększona częstość powikłań ciąży, jak poród przedwczesny, ciąża mnoga, nieprawidłowe położenie płodu, łożysko przodujące, schorzenia towarzyszące bądź indukowane przez ciążę oraz przebyte operacje macicy. Wśród najczęstszych przyczyn planowanego cięcia cesarskiego wymienia się położenie miednicowe płodu i wiek matki. Natomiast brak postępu porodu i stan zagrożenia płodu to najczęstsze przyczyny rozwiązania przez cięcie cesarskie ze wskazań nagłych [28]. Wzrost częstości występowania mięśniaków macicy wraz z wiekiem również przyczynia się do częstszych decyzji o rozwiązaniu przez cięcie cesarskie. Poza tym mięśniaki macicy są czynnikiem ryzyka przedwczesnego odklejenia się łożyska, zaburzeń przebiegu porodu i nieprawidłowego położenia płodu. Jednakże w grupie kobiet, które nie wykazują żadnych z powyższych nieprawidłowości, również obserwuje się zwiększony odsetek cięć cesarskich. Przyczyny upatruje się w zwiększonym niepokoju położnika i pacjentki o przebieg porodu – drogę operacyjną wybiera się jako bezpieczniejszą. Szczególnie zaznacza się to wśród kobiet leczonych z powodu niepłodności, które mogą już nie mieć szansy posiadania własnego potomstwa, a obecna ciąża jest wynikiem wielu prób i interwencji. Być może w takim przypadku należałoby rozważyć cięcie cesarskie *na życzenie*, aby zmniejszyć obawy pacjentki przed porodem siłami natury i po przedstawieniu wszystkich za i przeciw pozwolić na dokonanie świadomego wyboru. Inne prace badające przebieg porodu sugerują również, że wyższy wskaźnik cięć cesarskich może być spowodowany efektami starzenia się mięśnia macicy, który podobnie jak pozostałe grupy mięśni staje się mniej wydajny wraz z wiekiem [29, 30].

Coraz doskonalsza opieka medyczna, coraz bardziej skuteczne metody wspomaganego rozrodu oraz zwiększająca się przewidywalna długość życia powodują, że granica wiekowa udanego macierzyństwa stale się przesuwa. Wiek matki sam w sobie nie stanowi przeciwwskazań co do możliwości zajścia w ciążę. Starsza pierwiastka, świadomie planująca swoją ciążę, w dobrym stanie fizycznym, bezpieczna finansowo i mająca emocjonalne wsparcie, ma niewielkie powody do obaw. Ryzyko wzrasta w przypadku powikłań medycznych oraz wywiadu obciążonego leczeniem niepłodności. Ale czy 63-letnia ciężarna, jak donosi literatura [31], jest w stanie zaspokoić potrzeby małego człowieka? Możliwości medycyny są ogromne, ale być może należałoby się odnieść do kwestii etyczno-moralnych i zastanowić, jak dalece możemy się posunąć w zaspokajaniu rozbudzonych potrzeb macierzyńskich kobiet. Jak to będzie, kiedy w okresie skoku pokwitaniowego u dziecka jego rodzice będą wkraczać w wiek emerytalny?

Niedawne postępy w możliwości zamrażania komórek jajowych i fakt, że komórki macierzyste mogą pewnego dnia być źródłem oocytów, dają przyszłym pokoleniom kobiet możliwość posiadania biologicznie własnego potomstwa również w późnym wieku, jednakże te postępy nie wyeliminują wyżej opisanych powikłań. Trudno będzie oszukać naturalny zegar biologiczny kobiety.

Piśmiennictwo

1. Jacobsson B, Ladfors L, Milsom I. Advanced maternal age and adverse perinatal outcome. Obstet Gynecol 2004; 104: 727-33.
2. U.S. Department of Commerce. Statistical abstract of the United States. 1997 The National Data Book. Washington DC: Bureau of the Census, 1997.
3. van Noord-Zaadstra BM, Looman CW, Alsbach H, et al. Delaying childbearing: effect of age on fecundity and outcome of pregnancy. BMJ 1991; 302 (6789): 1361-5.
4. Te Velde ER, Sheffer GJ, Dorland M, et al. Age-dependent changes in serum FSH levels. In: Fauser BCJM, Coeling Bennink HJT and Evers JLH (eds). FSH Action and Intraovarian Regulation. Parthenon Publishing Group, UK, pp. 145-55.
5. Panchal S, Arria AM, Labhsetwar SA. Maternal mortality during hospital admission for delivery: a retrospective analysis using a state-maintained database. Anesth Analg 2001; 93: 134-41.
6. Hoyert DL, Danel I, Tully P. Maternal mortality, United States and Canada, 1982-1997. Birth 2000; 27: 4-11.
7. Raymond EG, Cnattingius S, Kiely JL. Effects of maternal age, parity, and smoking on the risk of stillbirth. Br J Obstet Gynecol 1994; 101: 301-6.
8. Jolly M, Sebire N, Harris J, et al. The risks associated with pregnancy in women aged 35 years or older. Hum Reprod 2000; 15 (11): 2433-37.
9. Cano F, Simon C, Remohi J, Pellicer A. Effect of aging on the female reproductive system: evidence for a role of uterine senescence in the decline in female fecundity. Fertil Steril 1995; 64: 584-9.
10. Gianaroli L, Magli MC, Ferraretti AP, Munne S. Preimplantation diagnosis for aneuploidies in patients undergoing in vitro fertilization with a poor prognosis: identification of the categories for which it should be proposed. Fertil Steril 1999; 72 (5): 837-44.
11. Wells D, Delhanty JD. Comprehensive chromosomal analysis of human preimplantation embryos using whole genome amplification and single cell comparative genomic hybridization. Mol Hum Reprod 2000; 6: 1055-62.
12. Lian ZH, Zack MM, Erickson JD. Paternal age and the occurrence of birth defects. Am J Hum Genet 1986; 39: 648-60.
13. Hare EH, Moran PA. Raised paternal age in psychiatric patients: evidence for the consitutional hypothesis. Br J Psychiatry 1979; 134: 169-77.
14. Malsapina D, Harlap S, Fennig S, et al. Advancing paternal age, new mutations and schizophrenia risk. Biol Psychiatry 2000; 47: 53S.
15. Cucle HS, van Lith JM. Appropriate biochemical parameters in first-trimester screening for Down syndrome. Prenat Diagn 1999; 19: 505-12.
16. Tsukerman GL, Gusina NB, Cucle HS. Maternal serum screening for Down syndrome in the first trimester: experience from Belarus. Prenat Diagn 1999; 19: 499-504.
17. Holding S. Current state of screening for Down's syndrome. Ann Clin Biochem 2002; 39: 1-11.
18. Ventura SJ, Martin TJ, Clarke SC, et al. Advance Report of Final Natality Statistics. Monthly Vital Statistics Report 1994; 44 (11): 1-86.
19. Dildy GA, Jackson GM, Fowers GK, et al. Very advanced maternal age: pregnancy after age 45. Am J Obstet Gynecol 1996; 175: 668-74.
20. Jolly M, Sebire N, Harris J,et al. The risks associated with pregnancy in women aged 35 years or older. Hum Reprod 2000; 15 (11): 2433-7.
21. Abu-Heija AT, Jallad MF, Abukteish F. Maternal and perinatal outcome of pregnancies after age of 45. J Obstet Gynaecol 2000; 26 (1): 27-30.
22. Sibai BM. Hypertension in pregnancy. W: Obstetrics: Normal and problem pregnancies. 3rd Edition, Churchill Livingstone, New York 1996; 935-96.
23. Tan KT, Tan KH. Pregnancy and delivery in primigravidae aged 35 and older. Singapore Med J 1994; 35: 495-501.
24. Michlin R, Oettinger M, Odeh M, et al. Maternal obesity and pregnancy outcome. Isr Med Assoc J 2000; 2: 10-3.
25. Roach VJ, Hin LY, Tam WH, et al. The incidence of pregnancy-induced hypertension among patients with carbohydrate intolerance. Hypertens Pregnancy 2000; 19: 183-9.
26. Pugliese A, Vicedomini D, Arsieri R. Perinatal outcomes of newborn infants of mothers over 40 years old. A case control study. Minerva Gynecol 1997; 49: 81-4.
27. Jonas O, Chan A, Roder D, et al. Pregnancy outcomes in primigravid women aged 35 years and over in South Australia, 1986-1988. Med J Aust 1991; 154: 246-9.
28. Janeczko J, Mora-Janiszewska O, Ficek L. Charakterystyka zagrożeń ciąży i porodu u kobiet po 39 roku życia, w materiale Szpitala Wojewódzkiego nr 2 w Rzeszowie. Gin Pol 2006; 1: 26-32.
29. Cohen WR, Newman L, Friedman EA. Risk of labor abnormalities with advancing maternal age. Obstet Gynecol 1980; 55 (4): 414-6.
30. Adashek JA, Peaceman AM, Lopez-Zeno JA, et al. Factors contributing to the increased cesarean birth rate in older parturient women. Am J Obstet Gynecol 1993; 169 (4): 936-40.
31. Paulson RJ, Thornton MH, Francis MM, Salvador HS. Successful pregnancy in a 63-year-old woman. Fertil Steril 1997; 67 (5): 949-51.