

TARSA, Grzegorz, BEN RHAEM, Rami, SUDELSKA, Katarzyna, SAWIŃSKA, Zuzanna, KEPKA, Przemysław, LOKCZEWSKA-BOJAR, Aleksandra, KUZIEMKOWSKA, Daria, KUŹMA, Jan, SKOTALCZYK, Magdalena and ŁĄCKA-MAJCHER, Anna. Prenatal testing - diagnostic possibilities in the 21st century with special emphasis on the diagnosis of genetic defects and heart defects. Journal of Education, Health and Sport. 2023;15(1):163-174. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.15.01.016> <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/45602> <https://zenodo.org/record/8318062>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2023;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike.

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 08.08.2023. Revised: 24.08.2023. Accepted: 05.09.2023. Published: 07.09.2023.

Prenatal testing - diagnostic possibilities in the 21st century with special emphasis on the diagnosis of genetic defects and heart defects

Badania prenatalne - możliwości diagnostyczne w XXI wieku ze szczególnym uwzględnieniem diagnostyki wad genetycznych i wad serca

Tarsa Grzegorz

Bonifraterskie Centrum Medyczne sp. zoo, ul. Ks. Leopolda Markiefki 87, 40-211 Katowice, Polska

ORCID 0009-0001-4088-9137

<https://orcid.org/0009-0001-4088-9137>

gtarsa@live.com

Ben Rhaem Rami

Samodzielny Publiczny Zespół Opieki Zdrowotnej w Kędzierzynie-Koźlu, ul. 24 Kwietnia 5, 47-200 Kędzierzyn-Koźle, Polska

ORCID 0009-0006-6034-4130

<https://orcid.org/0009-0006-6034-4130>

r.benrhaem96@gmail.com

Sudelska Katarzyna

Student, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Poniatowskiego 15, 40-055 Katowice, Polska

ORCID 0009-0008-5113-8065

<https://orcid.org/0009-0008-5113-8065>

sudelska.k@gmail.com

Sawińska Zuzanna

Student, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Poniatowskiego 15, 40-055 Katowice, Polska

ORCID 0009-0008-3170-0145

<https://orcid.org/0009-0008-3170-0145>

zuzanna.sawinska@interia.pl

Kępka Przemysław

Szpital Wojewódzki w Bielsku-Białej, Al. Armii Krajowej 101, 43-316 Bielsko-Biała, Polska

ORCID 0009-0006-4560-677X

<https://orcid.org/0009-0006-4560-677X>

przemekk.kepka@wp.pl

Łokczewska - Bojar Aleksandra

Szpital Specjalistyczny im. Jędrzeja Śniadeckiego w Nowym Sączu, ul. Młyńska 10, 33-300 Nowy Sącz, Polska

ORCID 0009-0008-9443-7751

<https://orcid.org/0009-0008-9443-7751>

aleksandra.lokczewska@gmail.com

Kuziemkowska Daria

SP ZOZ MSWiA w Katowicach im. Sierżanta Grzegorza Załogi, ul. Głowackiego 10, 40-052 Katowice, Polska

ORCID 0009-0000-1018-0410

<https://orcid.org/0009-0000-1018-0410>

daria.kuziemkowska@gmail.com

Kuźma Jan

Górnośląskie Centrum Medyczne im. Prof. L. Gieca w Katowicach, Ziołowa 45-47, 40-635 Katowice, Polska

ORCID 0009-0001-7721-7748

<https://orcid.org/0009-0001-7721-7748>

jankuzma97@gmail.com

Skotalczyk Magdalena

Uniwersyteckie Centrum Kliniczne im. prof. K. Gibińskiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, ul. Medyków 14, 40-752 Katowice, Polska

ORCID 0009-0007-7445-1030

<https://orcid.org/0009-0007-7445-1030>

magdalena.skotalczyk@gmail.com

Łacka-Majcher Anna

Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Bochni, "Szpital Powiatowy" im. Bł. Marty Wieckiej, ul. Krakowska 31, 32-700 Bochnia, Polska

ORCID 0009-0001-8889-6782

<https://orcid.org/0009-0001-8889-6782>

annalackamajcher@gmail.com

ABSTRACT:

Introduction: Prenatal diagnosis is a branch of medicine that deals with the detection of possible genetic and developmental abnormalities at the fetal life stage. Due to the rapid development of technology in recent decades, diagnostic capabilities at the prenatal stage have also changed their face.

Aim of the study: The aim of the study is to review the available scientific literature in order to systematize the current knowledge of prenatal diagnosis with particular emphasis on the diagnosis of genetic diseases and diagnosis of heart defects.

Results: Prenatal diagnosis is divided into invasive and non-invasive diagnostics. Non-invasive diagnostics include ultrasound, maternal blood biochemical tests and NIPT tests. Invasive diagnostics include tests such as amniocentesis and chorionic villus biopsy. Prenatal tests provide information on the risk of genetic diseases such as trisomy 21, 13 and 18 chromosome. In addition, serious structural heart defects such as tetralogy of Fallot are likely to be detected during prenatal diagnosis. Prenatal testing can also detect fetal heart rhythm abnormalities, which makes it possible to start treatment at an early stage. Modern ultrasound technology also allows 3D imaging, which can also provide valuable diagnostic information.

Summary: Prenatal diagnosis is a highly developed field of medicine that combines knowledge from various specialties. Thanks to prenatal diagnosis, it is possible to detect various abnormalities at an early stage of fetal life, which enables early treatment.

Key words: Prenatal Diagnosis; Perinatology, Amniocentesis

Wprowadzenie:

Diagnostyka prenatalna to prężnie rozwijająca się w ostatnim czasie dziedzina medycyny. Zajmuje się ona badaniami, które mają na celu ocenę ryzyka wystąpienia wad genetycznych oraz rozwój płodu w okresie prenatalnym czyli przed narodzeniem. Minione dziesięciolecie przyniosły ze sobą zdecydowany postęp technologiczny, który wykorzystywany jest w wielu dziedzinach medycyny w tym również w procesie diagnozowania prenatalnego. Postęp medycyny umożliwił przeprowadzanie różnorodnych testów oraz badań, które pozwalają na wykrywanie wad genetycznych, rozwojowych oraz innych problemów zdrowotnych nienarodzonego płodu na wczesnym etapie. Badania te dostarczają lekarzom oraz rodzicom odpowiednich informacji, umożliwiających podjęcie decyzji dotyczących dalszego postępowania medycznego oraz ewentualnych interwencji terapeutycznych jeszcze przed narodzinami. W szeroko pojętej diagnostyce przed-urodzeniowej kolejnym ważnym aspektem

zasługującym na uwagę są aspekty etyczne, które od dawna są przedmiotem dyskusji społecznych.

Cel pracy:

Celem niniejszej pracy przeglądowej jest zebranie oraz analiza danych dostępnych w literaturze medycznej na temat diagnostyki prenatalnej i jej rozwoju w ostatnim czasie włączając w to aspekty naukowe, praktyczne oraz społeczno-etyczne. Praca ta ma na celu dostarczenie czytelnikom rzetelnych informacji na temat badań prenatalnych ze szczególnym uwzględnieniem diagnostyki aberracji chromosomowych oraz diagnostyki wad serca.

Materiały i Metodyka:

Aby osiągnąć cele nakreślone w poprzedniej sekcji wykorzystano systematyczne wyszukiwanie opublikowanych w literaturze naukowej artykułów na tematy związane z diagnostyką prenatalną. Wyszukiwanie materiałów zostało przeprowadzone w kilku powszechnie uznanych bazach danych takich jak PubMed, Google Scholar. W wyszukiwaniu dostępnych materiałów zostały użyte słowa kluczowe takie jak „diagnostyka prenatalna”, „aberracje chromosomowe”, „wady serca”, „NIPT”. Artykuły wybrane do pracy przeglądowej były recenzowane, opublikowane w języku polskim lub angielskim i dotyczyły problematyki związanej z tematem pracy. Analizie zostały poddane artykuły publikowane w ciągu ostatnich 15 lat. Dodatkowo autorzy posłużyli się podręcznikami z różnych dziedzin medycyny takich jak położnictwo, genetyka molekularna, badania obrazowe, neonatologia.

Opis stanu wiedzy:

Diagnostyka prenatalna obejmuje badania nieinwazyjne oraz inwazyjne. Nieinwazyjne metody diagnostyki prenatalnej obejmują ultrasonografię, oznaczenia biochemiczne z krwi matki takie jak test podwójny przeprowadzany między 11., a 14. tygodniem ciąży, a także oznaczanie wolnego płodowego DNA w surowicy kobiety ciężarnej. [1] Inwazyjne badania stosowane w diagnostyce prenatalnej to biopsja trofoblastu, amniopunkcja genetyczną oraz kordocenteza. W wyżej wymienionych badaniach inwazyjnych istnieje możliwość pobrania materiału genetycznego płodu w celu wykonania badań genetycznych takich jak ocena kariotypu płodu. [1,2] Wytyczne Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego oraz FMF (Fetal Medicine Foundation) zalecają, aby przesiewowe badania USG były wykonywane u każdej

kobiety ciężarnej przynajmniej 3-krotnie podczas trwania niepowikłanej ciąży. Badania te powinny zostać przeprowadzone kolejno w 11-14 hbd, 18-22 hbd oraz po 30 hbd. [3]

Przesiewowe badanie prenatalne przeprowadzane w I trymestrze ciąży rutynowo obejmuje badanie USG, podczas którego analizie zostają poddane ściśle określone parametry takie jak długość ciemieniowo-siedzeniowa (CRL), przezierność karkowa (NT), obecność kości nosowej, czy przepływ na zastawce trójdzielnej płodu. Dodatkowo wykonuje się również test biochemiczny z krwi matki (tzw. test podwójny). Na podstawie badania USG oraz testu podwójnego, w którym oznacza się poziom białka PAPP-A oraz beta-HCG wylicza się ryzyko wystąpienia trisomii 21, 18 oraz 13 chromosomu. [4]

Diagnostyka prenatalna w wykrywaniu aberracji chromosomowych:

Zespół Downa czyli trisomia 21 (obecność nadliczbowego chromosomu 21) jest jedną z najczęstszych autosomalnych aneuploidii. [5] Według pracy opublikowanej w *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, która miała na celu podsumowanie doświadczeń związanych z diagnostyką prenatalną zespołu Downa metody diagnostyki nieinwazyjnej są niezmiernie ważne dla indywidualnego oszacowania ryzyka wystąpienia trisomii 21 chromosomu u kobiet w różnym wieku. W przypadku wystąpienia wysokiego ryzyka aberracji chromosomowych należy rozważyć wykonanie konwencjonalnej diagnostyki inwazyjnej, która gwarantuje ostateczną diagnozę zespołu Downa jednak wiąże się z ryzykiem poronienia (od 0,3 do 1%). [6]

Kolejną możliwą do wykrycia na etapie prenatalnym aberracją chromosomową jest zespół 47,XXY (znany również jako zespół Klinefeltera). Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że protokoły przesiewowych badań prenatalnych stosowane w Europie oraz Stanach Zjednoczonych nie są zaprojektowane w celu identyfikacji zespołu 47, XXY oraz innych aneuploidii chromosomu X, dlatego aberracje te można diagnozować przy użyciu procedur inwazyjnych, a także wykorzystując analizę DNA komórek płodu we krwi matki. [7]

W ostatnim czasie coraz popularniejsza w diagnostyce prenatalnej staje się metoda NIPT (Non-Invasive Prenatal Testing), która polega na analizie wolnego płodowego DNA w surowicy kobiety ciężarnej. [1,2] Badania oparte na tej metodzie charakteryzują się bardzo wysoką czułością i swoistością zwłaszcza w przypadku diagnostyki zespołu Downa (przy nieco niższej czułości w przypadku zespołu Edwardsa oraz Patau). Niemniej metoda NIPT nie jest metodą o 100% czułości oraz swoistości, dlatego nie powinna być używana jako ostateczna diagnoza w przypadku wyników pozytywnych. Na uwagę zasługuje również fakt,

że czułość NIPT jest niższa w przypadku ciąży bliźniaczej w porównaniu do ciąż pojedynczych, z obniżeniem czułości o 9% dla zespołu Downa, 28% dla zespołu Edwardsa oraz o 22% dla zespołu Patau. [8]

Diagnostyka inwazyjna w tym amniopunkcja daje możliwości uzyskania ostatecznej, pewnej diagnozy w przypadku podejrzenia aberracji chromosomowych u płodu. Jednak jak każda procedura inwazyjna, amniopunkcja również obarczona jest pewnym ryzykiem powikłań.

Retrospektywne badanie obejmujące pacjentów, którzy poddali się amniopunkcji od stycznia 2012 do czerwca 2017, w którym starano się określić komplikacje maczyno-płodowe po amniopunkcji dowodzi, że większość pacjentek nie miała żadnych powikłań po zabiegu, niemniej ważne jest przewidywanie możliwych komplikacji, gdyż w przypadku procedur inwazyjnych zawsze istnieje ryzyko ich wystąpienia. [9]

Diagnostyka prenatalna oferuje także badania, które pomagają ustalić przyczynę nieprawidłowości ultrasonograficznych wykrytych u płodu w momencie, gdy kariotyp jest prawidłowy. Badaniem dostarczającym większą ilość danych jest badanie WES czyli metoda polegająca na sekwencjonowaniu wszystkich sekwencji kodujących w ludzkim genomie. Badania sugerują, że prenatalne WES może wyjaśnić patogenezę nieprawidłowości ultrasonograficznych w przypadku gdy standardowe badania genetyczne takie jak badanie kariotypu są prawidłowe. [10,11]

Diagnostyka prenatalna chorób serca:

Wady serca często wiążą się z wadami genetycznymi jednak istnieją również sytuacje, w których wady układu sercowo-naczyniowego nie mają związku z nieprawidłowościami genetycznymi. Dzieje się tak np. pod wpływem substancji teratogennych, infekcji czy przewlekłych chorób matki dziecka np. cukrzycy. Wczesne wykrycie wady serca jeszcze na etapie prenatalnym daje możliwość wczesnego rozpoczęcia leczenia, zwiększając szanse na przeżycie noworodka. Noworodek ze zdiagnozowaną w stadium prenatalnym wadą serca powinien zostać urodzony w odpowiednio przygotowanym ośrodku, który gwarantuje odpowiednią opiekę po narodzinach.

Istnieje wiele ciężkich wad serca, które można wykryć w trakcie ultrasonograficznej diagnostyki prenatalnej jak na przykład przełożenie wielkich naczyń, atrezja zastawki płucnej, koarktacja aorty i wiele innych. [12]

Powszechnie znaną wadą serca jest tetralogia Fallota, tj. podstawowe nieprawidłowości obejmujące zwężenie drogi wypływu krwi z prawej komory, aorta położona nad przegrodą międzykomorową (tzw. aorta jeździec), przerost prawej komory oraz ubytek w przegrodzie międzykomorowej. [13] Diagnoza tetralogii Fallota (TOF) możliwa jest już na etapie życia prenatalnego. Dzięki wykorzystaniu ultrasonografii możliwe jest wykrycie tej i wielu innych wad serca już na tak wczesnym etapie. [14]

W momencie, gdy wada serca zostanie zidentyfikowana w wyniku badania prenatalnego, pacjentka powinna zostać skierowana do poradni genetycznej, gdyż różnym nieprawidłowościom genetycznym często towarzyszą różne wady serca.

Kolejnym ważnym problemem, który może zostać wychwycony i leczony jeszcze na etapie wewnątrzmacicznym są zaburzenia rytmu serca u płodu. Tachyarytmie występujące u płodu mogą prowadzić np. do niewydolności krążenia płodu, obrzęku uogólnionego, uszkodzeń neurologicznych, a nawet zgonu wewnątrzmacicznego. Wcześnie rozpoznana tachyarytmia w trakcie badania echokardiograficznego płodu może stanowić wskazania do leczenia antyarytmicznego u płodu. [15]

Ultrasonografia 3D:

W wyniku rozwoju technologii dostępne na rynku są coraz nowsze aparaty USG oferujące mnogość funkcji m.in. obrazowanie 3D.

Niewątpliwą zaletą ultrasonografii trójwymiarowej jest możliwość przystępnej wizualizacji płodu rodzicom. Mimo że ultrasonografia metodą trójwymiarową nie jest skuteczniejsza od standardowych metod obrazowania płodu to jednak w niektórych aspektach obrazowania wykazuje przewagę nad techniką 2D, mianowicie obrazowanie 3D bardzo dobrze sprawdza się w obrazowaniu rozszczepów podniebienia oraz guzów okolicy szyi. [16]

Diagnostyka prenatalna obejmuje także ocenę łożyska. Technologia 3D w połączeniu z metodą Dopplera umożliwia ocenę zmian unaczynienia łożyska jeszcze w trakcie trwania ciąży, co jest szczególnie istotne u kobiet, które palą papierosy w okresie ciąży. [17]

Psychologiczne aspekty badań prenatalnych:

Według informacji zawartych w jednym z numerów czasopisma *Pediatric Endocrinology, Diabetes & Metabolism* wizualizacja płodu przy użyciu ultrasonografii zwiększa pewność kobiet w zakresie opieki na płodem, wzmacnia relację między matką, a dzieckiem oraz wzmacnia pozytywne emocje wobec dziecka. Z drugiej jednak strony, gdy diagnostyka

skierowana jest na wykrycie nieprawidłowości u płodu kobiety częściej doświadczają negatywnych emocji związanych z ryzykiem odkrycia patologicznych zmian u płodu. [18]

Dostęp do przesiewowych badań prenatalnych w Polsce:

Mimo, że przesiewowe badania prenatalne rekomendowane są każdej ciężarnej kobiecie to często z uwagi na koszty, badania te są refundowane tylko dla pewnych grup pacjentek, u których ryzyko wystąpienia wad genetycznych oraz rozwojowych jest podwyższone. W warunkach polskiej ochrony zdrowia przesiewowe badania prenatalne są nieodpłatne dla następujących grup pacjentek:

- Pacjentki, które skończyły 35 rok życia;
- Wystąpienie w poprzedniej ciąży aberracji chromosomowej u płodu bądź dziecka;
- Stwierdzone u matki lub ojca dziecka występowanie strukturalnych aberracji chromosomowych;
- Stwierdzenie znacznie większego ryzyka urodzenia dziecka dotkniętego chorobą uwarunkowaną monogenetycznie lub wieloczynnikowo;
- Stwierdzenie w badaniu USG i/lub badaniach biochemicznych płodu nieprawidłowości wskazujących na zwiększone ryzyko aberracji chromosomowej lub wady płodu. [19]

Należy jednak podkreślić, iż w Polskich warunkach w przypadku wyżej wymienionych wskazań refundacji podlegają jedynie przesiewowe badania prenatalne w pierwszym oraz drugim trymestrze ciąży. Badanie w III trymestrze ciąży jest zalecane każdej ciężarnej, natomiast nie podlega refundacji w Polsce.

Etyczne aspekty dotyczące diagnostyki prenatalnej:

Diagnostyka prenatalna umożliwia wykrywanie wad genetycznych oraz rozwojowych na bardzo wczesnym etapie. Wczesne wykrycie wad rozwojowych np. wady serca stwarza możliwości leczenia płodu jeszcze w łonie matki i takie postępowanie na ogół nie budzi zastrzeżeń natury etycznej. Jednakże w niemalże każdym społeczeństwie istnieją środowiska, które sprzeciwiają się planowej aborcji z powodu wad genetycznych czy też rozwojowych. [20,21] Problematyka dotycząca etyki badań prenatalnych jest złożona i wykracza poza ramy niniejszej pracy, dlatego nie została szczegółowo omówiona.

Podsumowanie:

Przegląd dostępnej literatury naukowej pomógł w stworzeniu pracy na temat możliwości diagnostycznych na etapie prenatalnym.

Diagnostyka prenatalna to wysoce rozwinięta dziedzina medycyny łącząca w sobie wiedzę z różnych gałęzi medycyny takich jak genetyka molekularna, radiologia czy neonatologia, która odgrywa kluczową rolę w identyfikacji potencjalnych wad genetycznych oraz rozwojowych u płodu.

Badania prenatalne dostarczają informacji niezbędnych do podejmowania niezbędnych decyzji terapeutycznych na bardzo wczesnym etapie życia. W ciągu ostatnich dziesięcioleci znaczący postęp osiągnięty w zakresie diagnostyki ultrasonograficznej oraz genetycznej umożliwił bardziej efektywne wykrywanie wad genetycznych oraz strukturalnych na etapie życia płodowego.

Aktualnie dostępnych jest szereg badań umożliwiających skuteczną diagnostykę na bardzo wczesnym etapie. Możemy wyróżnić metody nieinwazyjne, do których można zaliczyć badanie ultrasonograficzne, testy biochemiczne czy też testy NIPT. Mimo, że testy nieinwazyjne cieszą się stosunkowo dużą czułością oraz swoistością to nie powinny być używane do stawiania ostatecznej diagnozy. W przypadku uzasadnionego podejrzenia nieprawidłowości genetycznych, stosuje się inwazyjne techniki diagnostyczne takie jak amniopunkcja, czy też biopsja kosmówki, które dostarczają bardziej precyzyjne wyniki badań.

Podsumowując, diagnostyka prenatalna stanowi bardzo istotny element w zapewnianiu zdrowia zarówno matkom jak i ich przyszłym dzieciom. Postęp technologii oraz wiedzy medycznej przyczynia się do coraz skuteczniejszej identyfikacji problemów zdrowotnych na etapie prenatalnym co daje możliwość lepszego przygotowania się na potencjalne wyzwania w trakcie trwania ciąży oraz po porodzie.

Author's contribution

Conceptualization: Grzegorz Tarsa, Rami Ben Rhaiem, Katarzyna Sudelska

Methodology: Rami Ben Rhaiem, Przemysław Kępka, Zuzanna Sawińska

Software: Katarzyna Sudelska, Aleksandra Łokczewska-Bojar, Jan Kuźma

Check: Grzegorz Tarsa, Jan Kuźma, Daria Kuziemkowska

Formal analysis: Magdalena Skotalczyk, Zuzanna Sawińska, Anna Łacka-Majcher

Investigation: Daria Kuziemkowska, Katarzyna Sudelska, Zuzanna Sawińska

Resources: Magdalena Skotalczyk, Przemysław Kępka, Jan Kuźma

Data curation: Grzegorz Tarsa, Przemysław Kępka, Katarzyna Sudelska

Writing - rough preparation: Grzegorz Tarsa, Aleksandra Łokczewska-Bojar, Zuzanna Sawińska

Writing - review and editing: Rami Ben Rhaïem, Magdalena Skotalczyk, Anna Łacka-Majcher

Visualization: Daria Kuziemkowska, Przemysław Kępka, Aleksandra Łokczewska-Bojar

Supervision: Grzegorz Tarsa, Jan Kuźma, Rami Ben Rhaïem

Project administration: Grzegorz Tarsa, Katarzyna Sudelska, Przemysław Kępka

Receiving funding: no funding was received

All authors have read and agreed with the published version of the manuscript.

Disclosures: No disclosures.

Financial support: No financial support was received.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest

References:

1. Sieroszewski P, Baś-Budecka E Diagnostyka prenatalna Położnictwo Grzegorz H. Bręborowicz PZWL 2021 (593-599)
2. Piotr Kaczmarek, Piotr Węgrzyn Inwazyjna Diagnostyka Prenatalna Diagnostyka prenatalna w praktyce PZWL Warszawa 2020 (85-89)
3. Wojtyłko-Gołowkin, A., BAGŁAj, M., & Wojtyłko, A. (2014). Diagnostyka prenatalna wad wrodzonych. Puls Uczelni, (1), 26-29.
4. Sonographic features of chromosomal defects Victoria Heath, Kypros Nicolaides The 11–13+6 weeks scan Kypros H. Nicolaides Fetal Medicine Foundation, London 2004 (45-58)
5. Antonarakis SE, Skotko BG, Rafii MS, Strydom A, Pape SE, Bianchi DW, Sherman SL, Reeves RH. Down syndrome. Nat Rev Dis Primers. 2020 Feb 6;6(1):9. doi: 10.1038/s41572-019-0143-7. PMID: 32029743; PMCID: PMC8428796.
6. Vičić A, Hafner T, Bekavac Vlatković I, Korać P, Habek D, Stipoljev F. Prenatal diagnosis of Down syndrome: A 13-year retrospective study. Taiwan J Obstet Gynecol. 2017 Dec;56(6):731-735. doi: 10.1016/j.tjog.2017.10.004. PMID: 29241910.

7. Simpson JL, Samango-Sprouse C. Prenatal diagnosis and 47,XXY. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2013 Feb 15;163C(1):64-70. doi: 10.1002/ajmg.c.31356. PMID: 23359597.
8. Taylor-Phillips S, Freeman K, Geppert J, Agbebiyi A, Uthman OA, Madan J, Clarke A, Quenby S, Clarke A. Accuracy of non-invasive prenatal testing using cell-free DNA for detection of Down, Edwards and Patau syndromes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2016 Jan 18;6(1):e010002. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010002. PMID: 26781507; PMCID: PMC4735304.
9. Jummaat F, Ahmad S, Mohamed Ismail NA. 5-Year review on amniocentesis and its maternal fetal complications. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2019 Sep 20;40(2):/j/hmbci.2019.40.issue-2/hmbci-2019-0006/hmbci-2019-0006.xml. doi: 10.1515/hmbci-2019-0006. PMID: 31539354.
10. Jelin AC, Vora N. Whole Exome Sequencing: Applications in Prenatal Genetics. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2018 Mar;45(1):69-81. doi: 10.1016/j.ogc.2017.10.003. PMID: 29428287; PMCID: PMC5813701.
11. Petrovski S, Aggarwal V, Giordano JL, Stosic M, Wou K, Bier L, Spiegel E, Brennan K, Stong N, Jobanputra V, Ren Z, Zhu X, Mebane C, Nahum O, Wang Q, Kamalakaran S, Malone C, Anyane-Yeboah K, Miller R, Levy B, Goldstein DB, Wapner RJ. Whole-exome sequencing in the evaluation of fetal structural anomalies: a prospective cohort study. *Lancet.* 2019 Feb 23;393(10173):758-767. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32042-7. Epub 2019 Jan 31. PMID: 30712878.
12. Wady wrodzone serca Neonatologia i opieka nad noworodkiem Janusz Świetliński PZWL 2020 (200-209)
13. Konka M, Hoffman P, Szymański P, Gąsior Z, Pysz P, Sadowski J, Wierzbicki K, Konstanty-Kalandyć J, Kapelak B, Bochenek M. Wady Serca Interna Szczeklika 2019 (296-355)
14. Wise-Faberowski L, Asija R, McElhinney DB. Tetralogy of Fallot: Everything you wanted to know but were afraid to ask. *Paediatr Anaesth.* 2019 May;29(5):475-482. doi: 10.1111/pan.13569. Epub 2019 Apr 15. PMID: 30592107.
15. Anita, Hamela-Olkowska, and Szymkiewicz-Dangel Joanna. "Tachyarytmie u płodów—aktualny stan wiedzy." *Ginek Pol* 81 (2010): 844-850.
16. Pietryga, Marek, and Kinga Toboła. "Ultrasonograficzna diagnostyka prenatalna—możliwości technik 3D." *Ginekologia i Perinatologia Praktyczna* 2.4 (2017): 143-154.

17. Wachulska, M. A. Ł. G. O. R. Z. A. T. A., et al. "Prenatalne zmiany w rozwoju płodu i łożyska indukowane paleniem tytoniu." *Zakład Embriologii w Katedrze Anatomii, Gdański Uniwersytet Medyczny, GinPolMedProject 1* (2015): 9-19.
18. Gracka-Tomaszewska, Milena. "Znaczenie badań prenatalnych dla budowania więzi z dzieckiem i tworzenia jego reprezentacji u jego matki." *Pediatric Endocrinology, Diabetes & Metabolism* 15.3 (2009).
19. <https://pacjent.gov.pl/program-profilaktyczny/program-badan-prenatalnych>
20. Mermer, Karolina. "Etyczne i prawne aspekty badań prenatalnych." (2014).
21. Kwiatkowski, Oskar, and Filip Jan Wołoszyn. "Problemy etyczne wiążące się z diagnostyką prenatalną Ethical problems associated with prenatal diagnosis." *Pielęgniarstwo* (2020): 133.