

FORUM DIAGNOSTICUM

PRODIA DIAGNOSTICS EDUCATIONAL SERVICES

ISSN 0854-7173 | No. 2/2023



NIPT

NONINVASIVE PRENATAL TESTING

Maternal DNA Fetal DNA

Maternal blood sample

PELUANG DAN TANTANGAN NON-INVASIVE PRENATAL TESTING (NIPT)

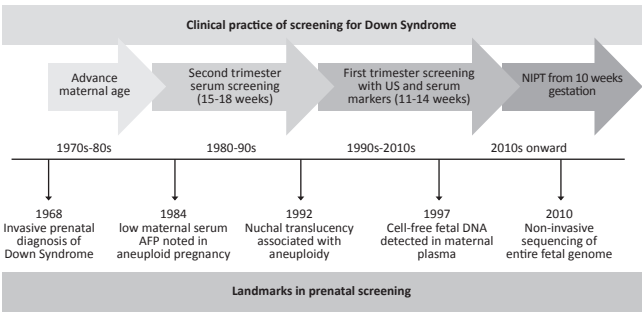
Siska Darmayanti

SEJARAH SKRINING PRENATAL

Upaya penemuan biomarker untuk mengetahui adanya abnormalitas kromosom pada janin (prenatal) telah dilakukan sejak tahun 1960. Dahulu usia maternal saat hamil merupakan parameter yang digunakan untuk menentukan kelompok risiko tinggi yang memerlukan skrining sindrom Down. Seiring dengan perkembangan hasil penemuan ilmiah yang menunjukkan bahwa anomali kromosom secara struktural dan penyakit lain tidak berhubungan dengan usia, parameter skrining tersebut tidaklah cukup, karena memiliki sekitar 60% ketidaksuaian hasil, hal ini menyebabkan adanya penambahan tindakan diagnosis invasif yang sebetulnya tidak dibutuhkan (1,2). Pada Tahun 2012 hadir sebuah inovasi pemeriksaan yakni Non-Invasive Prenatal Testing (NIPT) yang membawa perubahan paradigma dalam skrining prenatal. Hadirnya pemeriksaan canggih NIPT ini, perlu pengetahuan yang luas untuk memahami peluang yang mampu diketahui melalui pemeriksaan ini serta tantangan yang perlu dipahami dalam penggunaan pemeriksaan ini.

Perkembangan skrining prenatal di mulai pada tahun 1959, sekitar 63 tahun setelah kematian John Langdon Down, seorang dokter anak dan ahli genetik dari Perancis bernama Jérôme Lejeune menemukan bahwa sindrom Down terjadi karena adanya trisomi 21 sebagai penyebab genetik sindrom Down tersebut, sejak tahun 1960-an skrining sindrom Down diterapkan dengan menggunakan usia ibu sebagai parameter risiko (1,2). Skrining prenatal yang umum dilakukan awalnya dengan mengabungkan parameter usia ibu dan ketebalan dari pengukuran ketebalan cairan di bagian belakang leher janin yang dikenal dengan *Nuchal Translucency* (NT). Perkembangan skrining prenatal selanjutnya dengan adanya pemeriksaan penanda serum B-HCG dan PAPP-A, yang digabungkan dengan dua parameter sebelumnya, kombinasi ini memiliki tingkat deteksi sebesar 90-95%, memiliki tingkat positif palsu 2,5-5% untuk mendeteksi trisomi 21 (sindrom Down) (2,3). Kelemahan dari kombinasi skrining prenatal tersebut, adalah tingkat positif palsu yang relatif tinggi yang

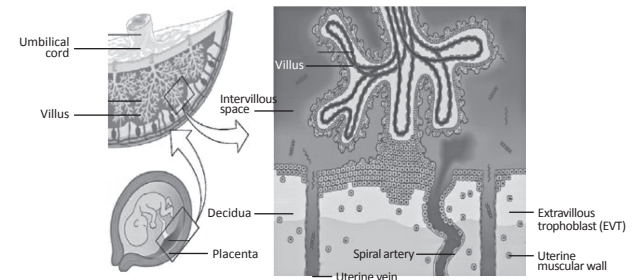
mengarah ke prosedur invasif. Kemajuan terbaru dalam ilmu genetika molekuler dan pengurutan DNA menghadirkan pemeriksaan rutin yang efisien. Secara global, NIPT telah diterapkan sebagai pendekatan skrining lini pertama sejak tahun 2012 (gambar 1). NIPT diunggulkan karena memiliki tingkat akurasi yang tinggi, serta dapat mendeteksi kelainan kromosom pada janin hanya dengan menggunakan sampel plasma ibu (4).



Gambar 1. Perjalanan Skrining Prenatal (4).

PENGERTIAN NIPT

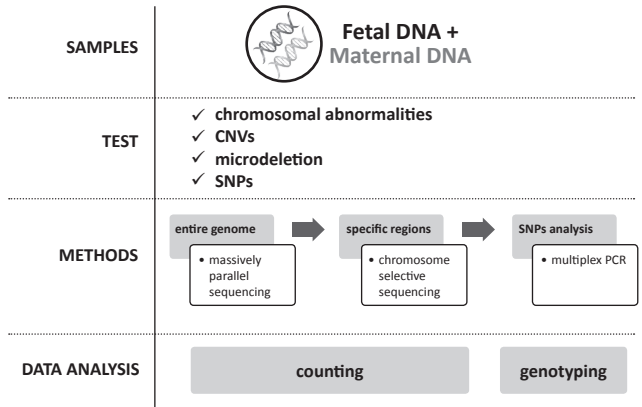
NIPT sendiri merupakan prenatal secara non-invasif yang menganalisis *cell free DNA* janin (cffDNA) dalam plasma maternal, dimana cffDNA ini bersirkulasi dalam plasma maternal, yang bercampur dengan cffDNA maternal. CffDNA ini merupakan fragmen DNA pendek sekitar 50-70 bp, dilepaskan ke dalam sirkulasi maternal terutama dari sel plasenta yang mengalami apoptosis dan rata-rata terdiri dari 10-15% dari total cfDNA dalam plasma maternal, yang sebagian besar DNA janin dalam plasma ibu berasal dari sel vili (Gambar 2). CffDNA ini akan hilang dengan cepat dalam beberapa jam setelah melahirkan dan mulai ada di dalam darah maternal pada usia kehamilan dari sekitar 7 minggu kehamilan (5).



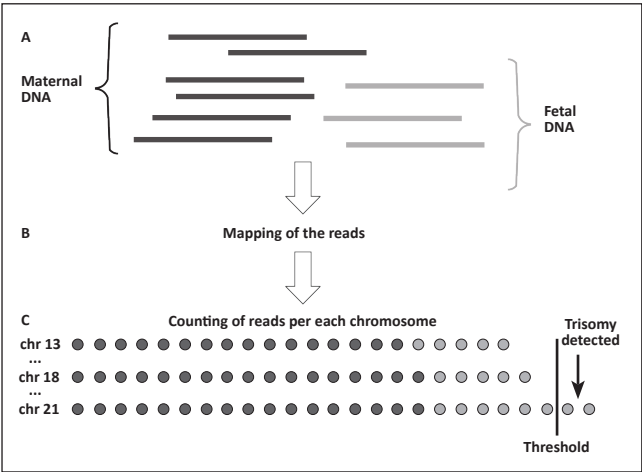
Gambar 2. Struktur Plasenta (5).

METODE NIPT

Metodologi yang digunakan untuk NIPT, mampu menganalisis kelainan kromosom, *varian copy number* (CNVs) dan mikrodelesi, selanjutnya dikembangkan untuk seluruh genom, maupun untuk bagian spesifik tertentu atau analisis *single nucleotide polymorphism* (SNP) (Gambar 3) (6,7). Metode yang paling umum menggunakan *Massively Parallel Shotgun Sequencing* (MPSS) dimana mampu menganalisis seluruh genom, mengurutkan jutaan cfDNA, baik janin maupun maternal. Setiap fragmen disesuaikan kepada kromosom asli dan dari setiap kromosom dihitung. Jumlah fragmen pada janin trisomi akan lebih tinggi dari yang diperkirakan pada janin euploid (Gambar 3) (8,9).



Gambar 3. Metode analisis NIPT (7).



Gambar 4. Metode *Massively parallel shotgun sequencing* untuk pemeriksaan kelainan kromosom. Keterangan: (A) Warna terang menunjukkan cffDNA yang bersirkulasi di dalam darah maternal. Warna gelap menunjukkan cfDNA maternal. Dalam sampel darah maternal, potongan fragmen dari cfDNA di susun. (B) Kromosom dari setiap sekuens diidentifikasi dan di susun berdasarkan referensi dari genome manusia. (C) Jumlah dari sekuens yang unik dari kromosom yang disusun, selanjutnya dihitung, contohnya ini adalah pada trisomi 21 (9).

Metode *chromosome selective sequencing* (CSS) juga menjadi metode yang sering digunakan, namun metode ini hanya terbatas pada pengurutan ke wilayah tertentu dari kromosom 21,18, 13, X dan Y, dari segi biaya lebih rendah namun tingkat kegagalannya lebih tinggi sekitar 2% dibandingkan dengan metode MPSS. Metode lainnya yang digunakan, dengan menganalisis SNP yang didasarkan pada peluang untuk menemukan perbedaan basa tunggal asam nukleat dalam sekuen DNA (10). Analisis SNP ini menggunakan metode PCR multipleks yang memungkinkan diferensiasi antara fragmen maternal dan janin, dengan kinerja yang mirip dengan MPSS dan CSS, namun tingkat kegagalan yang sedikit meningkat (sekitar 4%) (11,12).

KEUNTUNGAN DAN EFEKTIVITAS NIPT

NIPT memiliki sensitifitas dan sensitivitas yang baik, mampu dilakukan untuk semua kelompok usia, seperti yang disajikan dalam tabel 1, dimana selain itu analisis NIPT ini memiliki sensitifitas dan sensitivitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan biomarker serologi dan penggunaan ultrasonografi, sehingga NIPT ini menjadi lebih aman dan mengurangi tindakan invasif untuk dapat menilai risiko kelainan kromosom pada janin di dalam kandungan. Efikasi deteksi dari NIPT seperti yang tersaji pada tabel 2, menunjukkan bahwa NIPT memiliki spesifisitas dan sensitivitas yang tinggi untuk deteksi trisomy 21, 18, dan 13, secara konsisten. Hal ini menyakinkan bahwa NIPT adalah teknologi skrining prenatal yang aman dan akurat yang dapat digunakan untuk skrining aneuploidi kromosom prenatal yang lebih luas (13).

KETERBATASAN NIPT

NIPT merupakan pemeriksaan yang memiliki akurasi tinggi dalam mendeteksi kelainan kromosom yang umum (trisomi 21,18 dan 13). Akan tetapi, NIPT memiliki beberapa keterbatasan dalam pengujian pada beberapa kondisi tertentu yang menunjukkan hasil gagal atau dikenal dengan “no-calls”. Hasil “no-calls” dapat terjadi sekitar 1-3% dari ibu hamil yang melakukan pemeriksaan ini. Penyebab paling umum, disebabkan oleh fraksi cfDNA yang tidak mencukupi, akibat adanya peningkatan indeks massa tubuh (IMT) ibu, yang membuat peningkatan level cfDNA ibu karena pergantian adiposit yang meningkat di plasma ibu. Selain dikaitkan dengan IMT, penyebab lainnya berdasarkan hasil penelitian retrospektif saat ini menunjukkan bahwa ada indikasi peningkatan risiko aneuploidi kromosom lain, pre-eklamsia dan diabetes gestasional, memberikan hasil analisis “no-calls”. Hal ini disebabkan karena kondisi-kondisi tersebut berkaitan dengan risiko gangguan pada plasenta sehingga memengaruhi jumlah dari cfDNA. Keterbatasan NIPT lainnya, kemungkinan adanya negatif palsu maupun positif palsu yang harus menjadi pertimbangan. Penyebab umum terjadinya negatif palsu, dapat disebabkan adanya kondisi kelainan kromosom mosaik yang tidak mampu terdeteksi dengan NIPT, dan penyebab terjadinya positif palsu dapat disebabkan karena adanya keganasan pada ibu, sehingga NIPT tidak disarankan pada wanita hamil dengan keganasan (14).

Tabel 1. Efektifitas deteksi NIPT untuk aneuploidi pada setiap kelompok usia (13).

Effectiveness index	Advanced maternal age (yes/no)		Results of serological screening		With ultrasound soft markers	
	Yes	No	Borderline/high risk	Low risk	Yes	No
Specificity	72.09% (31/43)	78.20% (208/266)	85.71% (12/14)	77.78% (7/9)	84.89% (118/139)	73.62% (120/163)
Sensitivity	76.92% (10/13)	72.73% (16/22)	66.67% (2/3)	100% (1/1)	84.62% (11/13)	71.43% (15/21)
PPV	45.45% (10/22)	21.62% (16/74)	50% (2/4)	33.33% (1/3)	34.38% (11/32)	25.86% (15/58)

NIPT, noninvasive prenatal testing; PPV, positive predictive value.

Tabel 2. Efikasi deteksi NIPT dalam mendeteksi aneuploidi (13).

Effectiveness index	T21	T18	T13	Other autosomal abnormalities	SCAs
Specificity	96.95% (318/328)	98.84% (340/344)	98.84% (342/346)	93.35% (323/346)	91.24% (302/331)
Sensitivity	83.33% (15/18)	100% (2/2)	-	-	60% (9/15)

PEMANFAATAN NIPT

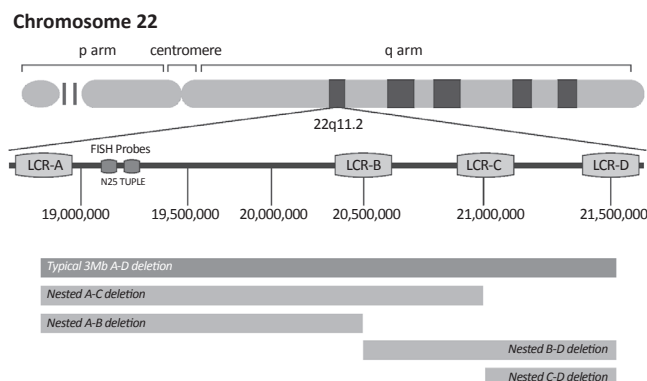
Lingkup NIPT ini memberikan gambaran yang berbeda pada penyedia pemeriksaan ini. Pada awalnya hasil yang dapat diberikan oleh NIPT ini adalah untuk gambaran trisomi yang umum yakni trisomy 21, 18 dan 13 serta kelainan kromosom seks. Namun dengan penambahan informasi dan wawasan, utilisasi NIPT ini menjadi berkembang nantinya untuk mendeteksi kelainan lainnya seperti mikordelesi dan kelainan kromosom autosomal lainnya.

1. Mikordelesi

Delesi atau duplikasi submikroskopis adalah kelainan kromosom struktural dengan ukuran yang lebih kecil, dan untuk beberapa kondisi keterbelakangan mental dan cacat intelektual adalah masalah perkembangan yang umum karena merupakan kelainan fungsional yang terkait dengan CNV, yang tidak dapat di deteksi pada USG prenatal (15). Selain itu CNV ini juga tidak berkaitan dengan dengan usia ibu, dan secara statistik wanita hamil yang lebih muda memiliki risiko lebih tinggi untuk penyimpangan submikroskopis daripada trisomi 21 (16,17).

Sindrom mikordelesi atau mikroduplikasi sering menunjukkan penetrasi dan ekspresi yang bervariasi, yang mungkin diwariskan oleh orang tua dimana hal ini bisa juga dapat terjadi secara de novo, sehingga dengan tidak adanya anomali USG, prediksi fenotipe akan menjadi sulit. Selain skrining NIPT untuk trisomi umum dan anomali kromosom seks, baru-baru ini telah berkembang utilisasi NIPT untuk pendekatan pada mikordelesi spesifik, misalnya sindrom Di George (22q11.2), yang merupakan sindrom mikordelesi paling umum dengan fenotipe yang terkenal tetapi juga sangat bervariasi seperti yang digambarkan pada gambar 5 (16,17).

Selain itu NIPT juga mampu untuk mendeteksi CNV sampai dengan resolusi di bawah 5 Mb (16). Risiko untuk CNV yang mempengaruhi kehamilan tanpa faktor risiko yang tidak disertai anomali ultrasound, dan memiliki kariotipe normal, adalah antara 0,86% dan 1,7%, serta sekitar 0,34% atau 1 dari 300, risiko kelainan ini melibatkan penyakit onset dini (15,19). Berkaitan dengan insiden individu dari mikordelesi atau duplikasi yang sangat rendah dan dalam beberapa kasus yang tidak diketahui (15), hal ini memiliki pengaruh pada PPV, dimana PPV ini juga sangat bervariasi antara populasi berisiko tinggi atau rendah dan teknik NIPT yang diterapkan, sehingga konseling pra- dan pasca pemeriksaan menyeluruh sangat penting harus dilakukan (20,21,22).

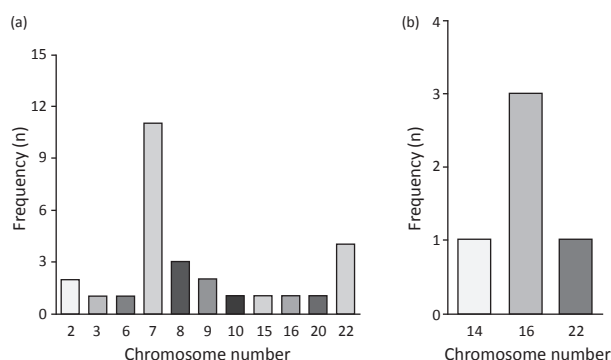


Gambar 5. Wilayah mikordelesi 22q11.2. Keterangan: wilayah ini mencakup 4 bagian yaitu LCR-A, LCR-B, LCR-C, dan LCR-D (kotak hijau), terdapat 46 gen pengkode protein pada bagian wilayah A-D yang dianggap bertanggung jawab atas banyak fitur klinis dari mikordelesi 22q11.2 (18).

2. Rare Autosomal Trisomies

Rare Autosomal Trisomies (RAT) merupakan kelainan kromosom autosomal selain kromosom 21, 18 dan 13 (23). Umumnya, produk konsepsi (POC) yang dipengaruhi oleh RAT non-mosaik tidak berkembang pada tahap embrionik awal dan mengakibatkan hilangnya janin sejak dini. Dalam praktik klinik, RAT yang paling umum terdeteksi dalam cffDNA melibatkan aneuploidi pada kromosom 7, 16, 15, dan 22, seperti digambarkan pada Gambar 6. Hasil NIPT yang memberikan risiko tinggi RAT ini meningkatkan risiko kehamilan komplikasi, termasuk keguguran, pertumbuhan janin intrauterin terhambat, mosaikisme plasenta terbatas (CPM), dan disomi uniparental (UPD) (24).

Pada hasil NIPT untuk RAT, kondisi luaran yang paling buruk terjadi pada trisomi 15, 16 dan 22, dan hasil yang RAT paling sering ditemukan oleh NIPT di trisomi 7 (23,24,25). Trisomi 16 dikaitkan dengan pertumbuhan janin intrauterin terhambat (IUGR), pre-eklampsia dan anomali janin. Risiko hasil yang merugikan dalam NIPT risiko tinggi untuk trisomi kromosom 16 adalah sekitar 64,5%. Karena sebagian besar RAT sangat jarang dan kasus yang dilaporkan paling sering dalam keadaan mosaik membuat prediksi yang tepat tentang efeknya untuk kehamilan tertentu rumit diketahui, dari kompleksitas RAT ini dibutuhkan konseling yang intens, untuk dapat menghindari stres dan kecemasan yang tidak perlu bagi orang tua. NIPT dapat memandu pengawasan kehamilan yang lebih intens untuk deteksi dini IUGR dan pencegahan bayi lahir mati (26).



Gambar 6. Frekuensi kelainan kromosom autosomal (RAT).
Keterangan: (a). Trisomi (b). Monosomi (24).

TANTANGAN NIPT DI INDONESIA

Kehadiran NIPT sebagai teknologi baru dalam skrining prenatal yang mampu memberikan informasi risiko kelainan kromosom, dalam perkembangannya memberikan tantangan secara etika dan kebijakan. Implikasi etis, hukum, dan sosial menjadi cakupan dari aspek yang perlu diperhatikan dalam hal penerimaan informasi dan pengambilan keputusan. Di Indonesia, permasalahan etika yang berpeluang besar muncul, adanya meningkatnya tekanan sosial, terutama bagi orang tua, dengan mengetahui risiko kelainan kromosom pada janinnya, yang membuat menimbulkan asumsi keputusan untuk terminasi. Dalam mengantisipasi keadaan ini, *International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* (ISUOG) telah merekomendasikan bahwa konseling NIPT ini merupakan hal yang esensial, sehingga konseling ini adalah menjadi bagian dari skrining NIPT ini (27). Konseling ini sangat penting dilakukan pra dan pasca pemeriksaan dimana ini harus mampu untuk memberitahu kemungkinan adanya tingkat positif palsu pada kelainan, yang misalnya karena kondisi mosaik dan mampu dijelaskan alasannya, sehingga pentingnya untuk juga menginformasikan adanya pilihan pemeriksaan diagnostik yang dapat diambil bersama dengan risiko dan manfaat dari setiap pilihan yang disampaikan (28).

Aspek ekonomi juga menjadi tantangan adanya NIPT di Indonesia, saat ini NIPT sudah dapat diterapkan secara universal di Indonesia, sesuai dengan rekomendasi *American College of Obstetricians and Gynecologists/Society for Maternal-Fetal Medicine* (ACOG) menyatakan bahwa semua wanita hamil ditawarkan opsi skrining aneuploidi atau tes diagnostik untuk kelainan genetik janin, tanpa memandang usia ibu, begitupula dari *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG) merekomendasikan untuk semua wanita hamil. Namun di Indonesia hanya sektor tertentu yang dapat memiliki akses penuh terhadap pemeriksaan ini, di sebabkan karena pelayanan kesehatan

ibu hamil yang diberikan oleh pemerintah tidak termasuk skrining aneuploidi janin, bahkan sekalipun dengan dengan metode konvensional, sehingga pembiayaan dan harga NIPT ini masih menjadi tantangan di Indonesia untuk bisa dilakukan lebih luas (29). Selain itu pula pedoman dan regulasi yang diterapkan juga masih belum di seragam, tampak pada sebuah penelitian terhadap apakah dokter spesialis kandungan, sekitar 45,7% melakukan NIPT sebagai alternatif skrining lini pertama pada kehamilan tunggal dan 30,9% untuk kembar diamniotik monokorion. Pemeriksaan nuchal translucency (NT) dan NIPT bersamaan (25/94, 26,6%), atau hanya NIPT (33/94, 35,1%), sehingga ini menjadi tantangan juga untuk dapat menjadikan skrining ini dalam pedoman pemeriksaan yang sama (30).

PELUANG PEMANFAATAN NIPT DI MASA DEPAN

Di masa depan, NIPT ini akan dapat membantu dalam deteksi dini gangguan *single gene* (SGD), terutama dengan adanya temuan ultrasound yang tidak normal atau adanya riwayat keluarga. Hal ini menjanjikan yang ditunjukkan dari dua buah hasil studi terbaru. Studi pertama yang melakukan pengujian dengan subjek 2.208 dengan kehamilan tunggal pada usia kehamilan diatas 9 minggu, didapatkan 125 subjek (5,7%) hasil positif (31). Hasil positif tersebut meliputi beberapa grup yang tersaji dalam tabel 3:

Tabel 3. Kelompok kondisi SGD yang berhasil di identifikasi (31).

Disorder group	Positive cases identified (n)	% of all test-positive cases	% of all results
Skeletal	73	58.4	3.3
Craniosynostosis	10	8.0	0.45
Noona spectrum disorders	29	23.2	1.3
Other syndromic disorders	13	10.4	0.59
Total	125	100	5.7

Studi kedua, merupakan studi kohort yang melibatkan 422 kehamilan dengan atau tanpa temuan USG abnormal atau riwayat keluarga. Tindak lanjut dari studi ini dilakukan konfirmasi dari temuannya, dihasilkan 20 kasus *True Positive*, dan 127 *true negative*, dengan hasil *Zero false positive* dan *Zero false negative* (32).

Dari studi klinis awal ini menunjukkan bahwa uji non-invasif ini dapat memberikan informasi molekuler yang berharga untuk mendeteksi spektrum luas penyakit monogenik dominan, melengkapi skrining saat ini untuk aneuploidi atau skrining karier untuk gangguan resesif, meskipun

menjanjikan, tentunya masih membutuhkan studi klinis tambahan yang diperlukan untuk mengevaluasi desain panel gen yang optimal, menentukan populasi target, dan menilai penerimaan pasien terhadap nanti hasil temuan yang berhasil dianalisis (31,32).

PENUTUP

Skrining prenatal menjadi satu hal penting untuk dapat menyajikan informasi kesehatan janin, salah satunya tentang risiko kelainan kromosom. Non-Invasive Prenatal Screening Testing (NIPT) merupakan pemeriksaan skrining prenatal non invasif yang mampu mendeteksi risiko kelainan kromosom yang umum (trisomi 21, 18 dan 13) dengan akurat dan berpeluang dengan peningkatan utilitas untuk mengetahui informasi risiko kelainan kromosom lainnya. Penggunaan NIPT ini telah membantu membuka paradigma baru dari skrining prenatal, dan membantu dalam mengurangi tindakan invasif yang tidak diperlukan akibat adanya positif palsu dari skrining prenatal sebelumnya, sehingga pendekatan NIPT dapat membantu memandu dokter dan orangtua untuk evaluasi dan pengelolaan kehamilan lebih lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

- Grande M, Arigita M, Borobio V, Jimenez JM, Fernandez S, Borrell A. First-trimester detection of structural abnormalities and the role of aneuploidy markers. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2012;39:157-63.
- Kagan KO, Maier V, Sonek J, Abele H, Lüthgens K, Schmid M, Wagner P, Hoopmann M. False-Positive Rate in First-Trimester Screening Based on Ultrasound and Cell-Free DNA versus First-Trimester Combined Screening with Additional Ultrasound Markers. *Fetal Diagn. Ther.* 2018;45:317-24.
- Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, Laurent LC, Ranzini AC, Brar H, Tomlinson MW, Pereira L, Spitz JL, Holleman D, et al. Cell-free DNA Analysis for Noninvasive Examination of Trisomy. *N. Engl. J. Med.* 2015;372:1589-97.
- Hui, L. Noninvasive Approaches to Prenatal Diagnosis: Historical Perspective and Future Directions. *Prenat Diagn.* 2020;1885.
- Yotsumoto J. Noninvasive Prenatal Testing and Genetic Counseling. In: Masuzaki H, editor. *Fetal Morph Functional Diagnosis*. Singapore: Springer; 2021:239-47.
- Cariati F, Argenio V, and Tomaiuolo R. Innovative technologies for diagnosis and screening of genetic diseases in antenatal age. *J. Lab. Precis Med.* 2020;5:6
- Carbone L, Cariati F, Sarno L, et al. Non-Invasive Prenatal Testing: Current Perspectives and Future Challenges. *Genes.* 2021;12:15.
- Chitty LS, Lo YM. Noninvasive Prenatal Screening for Genetic Diseases Using Massively Parallel Sequencing of Maternal Plasma DNA. *Cold Spring Harb. Perspect Med.* 2015;5:a023085.
- Norwitz, Errol R, and Brynn Levy. Noninvasive prenatal testing: the future is now. *Rev Obstet Gynecol.* 2013: 48-62.
- Argenio V, Borrillo F, Cariati F, Di Maggio F, Tomaiuolo R, Glossario di biologia molecolare e biologia molecolare clinica. Parte I: Termini generali. *Biochim. Clin.* 2019;43:90-105.
- Cariati F, Argenio V, and Tomaiuolo R. The evolving role of genetic tests in reproductive medicine. *J. Transl. Med.* 2019;17, 267.
- Gil M, Galeva S, Jani J, et al. Screening for trisomies by cfDNA testing of maternal blood in twin pregnancy: Update of The Fetal Medicine Foundation results and meta-analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2019;53:734-42.
- Liu C, Zhou Y, Liu P, Geng Y, Zhang H, Dun Y, Zhen M, Zhao Z, Zhu M, Huang Q, Liu R, Wang X. Application of ultrasound combined with noninvasive prenatal testing in prenatal testing. *Transl Pediatr.* 2022;11(1):85-98.
- Uldbjerg N. No-call non-invasive prenatal testing gives important information. *BJOG: Int J Obstet Gy.* 2018;125: 856.
- Malvestiti F, Agrati C, Grimi B, Pompili E, Izzi C, Martinoni L, Gaetani E, Liuti MR, Trotta A, Maggi F, et al. Interpreting mosaicism in chorionic villi: Results of a monocentric series of 1001 mosaics in chorionic villi with follow-up amniocentesis: Interpreting mosaicism in chorionic villi. *Prenat. Diagn.* 2015;35:1117-27.
- Srebniak MI, Joosten M, Knapen MFC, Arends LR, Polak M, van Veen S, Go ATJI, Van Opstal D. Frequency of submicroscopic chromosomal aberrations in pregnancies without increased risk for structural chromosomal aberrations: Systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2018;51:445-52.
- Advani HV, Barrett AN, Evans MI, Choolani M. Challenges in non-invasive prenatal screening for sub-chromosomal copy number variations using cell-free DNA. *Prenat. Diagn.* 2017;37:1067-75.

18. Dar P, Jacobsson B, Clifton R, et al. Cell-free DNA screening for prenatal detection of 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2022;227:79.e1-117.
19. Hu H, Wang L, Wu J, Zhou P, Fu J, Sun J, Cai W, Liu H, Yang Y. Noninvasive prenatal testing for chromosome aneuploidies and subchromosomal microdeletions/microduplications in a cohort of 8141 single pregnancies. *Hum. Genom.* 2019;13:14.
20. Maya I, Yacobson S, Kahana S, Yeshaya J, Tenne T, Agmon-Fishman I, Cohen-Vig L, Shohat M, Basel-Vanagaite L, Sharony R. Cut-off value of nuchal translucency as indication for chromosomal microarray analysis: NT and CMA. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017;50:332-35.
21. Chen Y, Yu Q, Mao X, Lei W, He M, Lu W. Noninvasive prenatal testing for chromosome aneuploidies and subchromosomal microdeletions/microduplications in a cohort of 42,910 single pregnancies with different clinical features. *Hum. Genom.* 2019;13:1-8.
22. Martin K, Iyengar S, Kalyan A, Lan C, Simon AL, Stosic M, Kobara K, Ravi H, Truong T, Ryan A, et al. Clinical experience with a single-nucleotide polymorphism-based non-invasive prenatal test for five clinically significant microdeletions. *Clin. Genet.* 2018;93:293-300.
23. Kagan KO, Hoopmann M, Pfaff T, Prodan N, Wagner P, Schmid M, Dufke A, Mau-Holzmann U, Brucker S, Marcato L, et al. First Trimester Screening for Common Trisomies and Microdeletion 22q11.2 Syndrome Using Cell-Free DNA: A Prospective Clinical Study. *Fetal Diagn. Ther.* 2020;47:841-51.
24. Gou L, Fang Y, Wang N, et al. Clinical management of pregnancies with positive screening results for rare autosomal aneuploidies at a single center. *J Int Med Res.* 2020;48(11):1-10.
25. Gou L, Fang Y, Wang N, Zhang M, Liu T, Wang Y, Hu S, Zhang Y, Wu Q, Wang Y, et al. Clinical management of pregnancies with positive screening results for rare autosomal aneuploidies at a single center. *J. Int. Med. Res.* 2020;48.
26. Scott F, Bonifacio M, Sandow R, Ellis K, Smet ME, McLennan A. Rare autosomal trisomies: Important and not so rare. *Prenat. Diagn.* 2018;38:765-71.
27. ISUOG consensus statement on the impact of non-invasive prenatal testing (NIPT) on prenatal ultrasound practice. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2014; 42: 122-23.
28. Bedei I, Wolter A, Weber A, Signore F, Axt-Flidner R. Chances and Challenges of New Genetic Screening Technologies (NIPT) in Prenatal Medicine from a Clinical Perspective: A Narrative Review. *Genes.* 2021; 12(4):501.
29. Maulana, Farhan M, Kriswantoro, Jayen, Purnomo, Clarista. The future of cfDNA non-invasive prenatal testing in Indonesia: Analysis from the perspective of ethics and economic parameters. Indonesia International (Bio) Medical Students' Congress 2016.
30. Yang L, Tan WC, Yang L. Prenatal screening in the era of non-invasive prenatal testing: A Nationwide cross-sectional survey of obstetrician knowledge, attitudes and clinical practice. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):1-8.
31. Mohan P, Lemoine J, Trotter C, et al. Clinical experience with non-invasive prenatal screening for single-gene disorders (NIPT-SGD). *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2021.
32. Zhang J, Li J, Saucier JB, et al. Non-invasive prenatal sequencing for multiple Mendelian monogenic disorders using circulating cell-free fetal DNA. *Nat Med.* 2019;25(3):439-47.

FORUM DIAGNOSTICUM

ISSN 0854-7173 | No. 2/2023

Redaksi Kehormatan

Drs. Andi Wijaya, Ph.D.
Prof. Dr. dr. FX Budhianto Suhadi

Penanggung Jawab

Dr. Trilis Yulianti, M.Kes.

Ketua Dewan Redaksi

Siska Darmayanti, S.Si., M.Farm.

Anggota Dewan Redaksi

Gianni Yosephine, S.Si., M.Farm
Matthew Justyn, S.Si.
Bena Zaira, S.Si.
Amadea Risanggita Kinanthi, S.Si
Bernadette Vania Lundina Arman S.Ked., M.A.

Alamat Redaksi

PT. Prodia Widyahusada, Tbk.
Jl. Kramat Raya 150, Jakarta 10430
Telepon: (021) 3144182 (Hunting)
Fax: (021) 3926675
e-mail: produk@prodia.co.id
website: www.prodia.co.id



Certificate Number : JKT 0403247
Certified to QMS

April 2023 - PR0006336