

Panduan Praktek ISUOG : prosedur invasif untuk diagnosis prenatal

Komite Standar Klinik

Perhimpunan Internasional Ultrasonografi Obstetri Ginekologi / The International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG) adalah suatu organisasi ilmiah yang menganjurkan praktek klinik yang aman serta pendidikan dan penelitian berkualitas tinggi berhubungan dengan pencitraan diagnostik pada pelayanan kesehatan perempuan. Komite Standar Klinik (Clinical Standards Committee / CSC) ISUOG telah mengembangkan berbagai Panduan Praktek dan Pernyataan Konsensus yang mendukung praktisi pelayanan kesehatan dengan suatu pendekatan berdasarkan konsensus. Semua bertujuan menunjukkan berbagai hal yang dipertimbangkan oleh ISUOG sebagai praktek yang terbaik pada saat diterbitkan. Meskipun ISUOG telah berusaha untuk memastikan bahwa Panduan adalah akurat pada saat diterbitkan, Perhimpunan maupun jajaran karyawan dan anggota tidak menerima liabilitas sebagai konsekuensi dari data inakurat atau keliru, opini atau pernyataan yang dikeluarkan oleh CSC. Dokumen CSC ISUOG tidak bertujuan untuk menetapkan suatu standar hukum terhadap pelayanan karena interpretasi dari bukti yang mendasari Panduan mungkin dipengaruhi oleh situasi individual, protokol setempat dan sumber daya tersedia. Panduan yang disetujui (Approved Guidelines) dapat didistribusi bebas dengan persetujuan ISUOG (info@isuog.org).

PENDAHULUAN

Tujuan dokumen ini adalah menjelaskan aspek-aspek utama dari berbagai prosedur invasif janin untuk diagnosis prenatal. Isu-isu teknis, indikasi klinik, kemampuan diagnostik dan berbagai kemungkinan komplikasi dipertimbangkan menurut literatur yang ada. Pada era baru ini yang didominasi oleh pemeriksaan DNA janin bebas dari sel / cell-free fetal DNA (cffDNA), jumlah prosedur invasif untuk pemeriksaan janin menurun secara dramatis dan hal ini memberikan pengaruh yang harus dipertimbangkan dalam praktek klinik. Panduan ini menyimpulkan informasi terkini tentang kapan, bagaimana dan mengapa para praktisi melakukan prosedur-prosedur invasif untuk diagnosis prenatal. Detail dari tingkat-tingkat / grade rekomendasi dan level evidence yang digunakan diberikan pada Appendix 1.

1. AMNIOCENTESIS

- Amniocentesis harus dilakukan pada atau di atas usia gestasi 15+0 minggu lengkap (**GRADE REKOMENDASI : A**).
- Suatu jarum 20-22-G harus dimasukkan secara transabdominal dengan panduan ultrasound terus menerus / continuous ultrasound guidance (**GRADE REKOMENDASI : B**).
- Masuknya jarum melalui lokasi insersi talipusar pada plasenta harus dihindari, dan, jika memungkinkan secara teknis, menghindari plasenta lebih dianjurkan, terutama pada wanita dengan Rhesus negatif (**GRADE REKOMENDASI : C**).
- Frekuensi kontaminasi sel-sel maternal meningkat dengan adanya cairan amnion yang ternoda darah / blood-stained dan jika operator kurang berpengalaman. Untuk minimalisasi kontaminasi dengan sel-sel maternal, 2 mL pertama dari cairan harus dibuang (**GRADE REKOMENDASI : C**).

Amniocentesis merujuk kepada aspirasi cairan amnion dari kavum uteri secara transabdominal. Prosedur ini telah dilakukan sejak tahun 1970¹.

Teknik

Suatu jarum ukuran 20-22-G harus dimasukkan secara transabdominal di bawah panduan ultrasound yang kontinyu²⁻⁵. Gerakan masuk yang kuat / firm entry dianjurkan untuk mencegah pemisahan / tenting dari membran amnion³ (**LEVEL EVIDENCE : 1-**). Suatu studi trial terkontrol random / randomized controlled trial (RCT) kecil ($n = 200$) membandingkan jarum ukuran 20-G dan 22-G untuk amniocentesis menunjukkan bahwa tingkat perdarahan intrauterin adalah serupa (4/100 vs 8/100), namun jarum dengan kaliber yang lebih besar (20-G) berhubungan dengan pengambilan cairan yang lebih cepat⁶ (**LEVEL EVIDENCE : 2+**). Suatu studi retrospektif ($n = 793$) melaporkan rate keguguran / fetal loss yang serupa dengan jarum 20-G (1.57%), 21-G (1.47%) dan 22-G (1.61%)⁷.

Pengaruh dari jarum yang menembus transplasental telah dipelajari pada studi-studi kohort retrospektif. Tingkat keguguran adalah serupa dengan menggunakan pendekatan transplasental dan transmembran, namun cara transplasental berhubungan dengan

tingkat cairan bercampur darah / bloody tap yang lebih tinggi⁸⁻¹¹. Meskipun demikian, rekomendasi saat ini adalah masuknya jarum melalui lokasi insersi talipusar sebaiknya dihindari, dan jika memungkinkan secara teknis, menghindari plasenta juga dianjurkan (terutama pada wanita dengan Rhesus negatif)^{2-7, 32} (LEVEL EVIDENCE : 1+).

Begitu jarum telah mencapai ruang kavum amnion, stylet bagian dalam dikeluarkan dan 15-30 mL cairan (sesuai dengan indikasi) diaspirasi. Aspirasi cairan dapat dilakukan oleh operator, oleh seorang asisten, atau menggunakan suatu alat vakum^{3,13}.

Sel-sel maternal dapat terdeteksi di dalam sampel cairan amnion, dan laporan-laporan sebelumnya menyatakan bahwa sekitar satu dari dua sampel mungkin mengandung lebih dari 20% sel-sel maternal, proporsi ini menjadi 50% atau lebih pada sampel-sampel yang bercampur darah¹⁴. Pada suatu studi retrospektif dengan 150 sampel, faktor-faktor yang berhubungan dengan dengan tingkat kontaminasi tinggi adalah penetrasi plasenta (6.0% *vs* 1.0%), pass dua kali (27.5% *vs* 2.0%), dan kurangnya pengalaman operator¹⁵. Frekuensi kontaminasi sel-sel maternal dilaporkan jauh lebih rendah (0.35%) pada suatu seri terbaru dengan 6322 sampel¹⁶. Untuk minimalisasi kontaminasi dengan sel-sel maternal, dianjurkan bahwa 2 mL pertama cairan harus dibuang¹⁷ (LEVEL EVIDENCE : 2+).

Waktu

Keamanan dan reliabilitas diagnostik dari amniocentesis awal (<14+0 minggu) *vs* midtrimester (>15+0 minggu) dipelajari dalam beberapa studi RCT pada tahun 1990an. Meskipun suatu trial yang lebih kecil (*n* = 695) menunjukkan rate yang serupa untuk keguguran kandungan total / total pregnancy loss (7.8% *vs* 7.4%) dan defek kongenital janin / fetal congenital defects (2.4% *vs* 2.6%)^{18,19}, suatu RCT multicenter yang jauh lebih besar (*n* = 4374) menunjukkan bahwa amniocentesis lebih awal (11+0 sampai 12+6 minggu) berhubungan dengan dengan tingkat keguguran yang lebih tinggi secara signifikan (7.6% *vs* 5.9%), talipes janin (1.3% *vs* 0.1%) dan kebocoran cairan amnion pasca prosedur (3,5% *vs* 1.7%), dibandingkan dengan amniocentesis pada midtrimester (15+0 sampai 16+6 minggu)^{20,21}. Hal ini mungkin disebabkan adanya celom extraembrionik pada trimester pertama atau jumlah cairan amnion yang lebih sedikit pada kavum amnion. Sebagai hasil dari pertimbangan-pertimbangan ini, berbagai badan ilmiah dan profesional saat ini menganjurkan bahwa amniocentesis sebaiknya dilakukan pada atau sesudah 15+0 minggu gestasi^{2,17,22} (LEVEL EVIDENCE : 1+).

Aspek laboratorium

Kegagalan dari kultur sel-sel amnion / amniocyte culture dilaporkan pada 0.1% prosedur. Cairan amnion ternoda darah dan usia gestasi yang lebih lanjut pada saat amniocentesis meningkatkan risiko kegagalan kultur¹⁷. Mosaicism sel-sel amnion terlihat pada 0.25% prosedur¹⁷. Pada kasus-kasus tersebut, dianjurkan untuk konseling, dan, tergantung pada hasil, sampling darah janin / fetal blood sampling (FBS) mungkin diindikasikan untuk eksklusi mosaicism janin sebenarnya¹⁷. Risiko kegagalan kultur juga meningkat dengan usia gestasi yang lebih lanjut. Suatu studi retrospektif amniocentesis sesudah kehamilan 28 minggu melaporkan tingkat kegagalan kultur / culture failure rate sebesar 9.7%²³ (LEVEL EVIDENCE : 2++).

Komplikasi

- Bagi wanita yang menjalani amniocentesis, risiko tambahan terhadap keguguran dibandingkan dengan kontrol telah dilaporkan bervariasi dari 0.1% sampai 1%, dengan laporan terakhir mendekati limit yang rendah (GRADE REKOMENDASI : B).
- Risiko robek selaput ketuban / membrane rupture sesudah amniocentesis adalah 1-2%; prognosis pada kasus-kasus ini mungkin lebih baik daripada kasus-kasus dengan pecah selaput ketuban spontan sebelum persalinan pada kehamilan preterm / preterm prelabour rupture of the membranes (PPROM) (GRADE REKOMENDASI : B).
- Cedera janin dan komplikasi maternal serius adalah kejadian yang jarang (GRADE REKOMENDASI : D).
- Pengalaman dan familiaritas dengan amniocentesis mungkin mengurangi risiko dari keguguran yang disebabkan oleh prosedur. Percobaan beberapa kali / multipel, cairan amnion yang ternoda darah dan gambaran abnormalitas pada janin mungkin meningkatkan risiko keguguran. Pengaruh faktor-faktor risiko yang lain adalah kurang konsisten (GRADE REKOMENDASI : C).

Keguguran / fetal loss

Sebagian besar data tingkat keguguran / fetal loss rate sesudah amniocentesis diperoleh dari studi-studi observasional. Hanya ada satu RCT, dari Denmark di tahun 1986, di mana 4606 wanita hamil risiko rendah dilakukan randomisasi antara amniocentesis atau manajemen ekspektatif. Tingkat keguguran adalah 1.7% pada kelompok amniocentesis *vs* 0.7% pada kelompok kontrol, menghasilkan 1.0% risiko bersih berhubungan dengan prosedur / net procedure-related risk¹² (LEVEL EVIDENCE : 1+). Beberapa studi observasional yang mengikuti melaporkan risiko-risiko lebih rendah atau lebih tinggi, dan suatu meta-analisis terakhir memberikan kalkulasi bahwa weighted-pooled risk terhadap keguguran untuk amniocentesis adalah 0.11% (95% CI, -0.04 sampai 0.26%)²⁴ (LEVEL EVIDENCE : 2++). Suatu review dari Denmark terhadap 147 987 prosedur invasif, publikasi di tahun 2016, melaporkan tingkat keguguran 0.56% dalam 28 hari dan risiko kelahiran mati / stillbirth sebesar 0.09% dalam 42 hari setelah amniocentesis²⁵ (LEVEL EVIDENCE : 2++).

Kebocoran / rembesan air ketuban

Risiko kebocoran air ketuban / amniotic fluid leakage meningkat sampai usia gestasi 24 minggu. Kejadian ini dilaporkan bervariasi antara 1 dan 2%^{17,19,26}. Namun, pada wanita dengan kebocoran cairan amnion sesudah amniocentesis, penutupan spontan / spontaneous sealing membran sering diobservasi, dan, dibandingkan dengan kasus ruptur membran spontan pada usia gestasi yang sama, risiko kematian perinatal secara substansial lebih rendah²⁷ (LEVEL EVIDENCE : 2++).

Chorioamnionitis

Risiko chorioamnionitis dan infeksi uterus sesudah amniocentesis genetika adalah rendah (< 0.1%)¹⁷.

Cedera akibat jarum / needle injury

Kejadian cedera akibat jarum / needle injury pada janin adalah sangat jarang⁷. Cedera sporadik telah dilaporkan pada laporan-laporan kasus lama, terutama prosedur tanpa panduan / unguided, dan mencakup trauma ocular / mata²⁸, cedera kulit (lekukan / dimpling atau jaringan parut / scarring)^{29,30}, trauma tendon²⁹, trauma pada pembuluh darah janin³¹ dan cedera otak (termasuk porencephaly)^{32,33} (LEVEL EVIDENCE : 3).

Komplikasi maternal

Beberapa komplikasi maternal berat berhubungan dengan amniocentesis, termasuk sepsis atau bahkan kematian, telah dilaporkan dalam sejumlah kecil kasus³⁴⁻³⁸. Kejadian-kejadian ini mungkin disebabkan oleh tusukan yang tidak disengaja mengenai usus. Lebih lanjut, mikroorganisme dapat mengadakan kolonisasi pada gel ultrasound dan probe dan mengandung risiko terjadinya infeksi maternal² (LEVEL EVIDENCE : 3).

Faktor-faktor risiko terhadap komplikasi

Tingkat keguguran yang lebih rendah telah didokumentasikan jika lebih dari 100 prosedur dilakukan setiap tahun² (LEVEL EVIDENCE : 2+). Jumlah tindakan percobaan yang lebih tinggi (tiga atau lebih tusukan) meningkatkan risiko keguguran. Jika diperlukan lebih dari dua tusukan, dianjurkan untuk menunda prosedur selama 24 jam^{3,22}.

Adanya anomali struktural janin sendiri memiliki asosiasi dengan latarbelakang risiko / background risk terhadap keguguran, dan risiko ini meningkat lebih jauh dengan amniocentesis²². Specimen yang mengandung darah atau berwarna (misalnya kecoklatan) mungkin menunjukkan adanya perdarahan intraamnion dan secara konsisten dilaporkan memberikan risiko lebih tinggi terhadap kematian janin pasca-prosedur. Hal ini mungkin akibat asosiasi antara perdarahan intraamnion dengan adanya kelainan plasenta yang mendasari / underlying placental disorders^{22,39}. Pendapat ahli menganjurkan kompetensi seorang operator harus dikaji jika terjadi tingkat keguguran melebihi 4/100 tindakan amniocentesis^{2,40} (LEVEL EVIDENCE : 2+).

Beberapa faktor risiko telah diduga meningkatkan risiko keguguran setelah amniocentesis, meskipun asosiasi mereka belum dibuktikan secara konsisten. Termasuk pada kelompok faktor risiko kemungkinan ini adalah^{22,41,42} : myoma uteri / fibroid; malformasi Mullerian; separasi chorioamnion; hematoma retrochorion; perdarahan maternal sebelumnya atau sedang terjadi; index massa tubuh maternal > 40 kg/m²; multiparitas (> 3 persalinan); manifestasi infeksi vagina; riwayat tiga kali keguguran atau lebih (LEVEL EVIDENCE : 2+/2-).

2. CHORIONIC VILLUS SAMPLING (CVS)

- Pengambilan sampel villus chorion / chorionic villus sampling (CVS) harus dilakukan setelah usia gestasi 10+0 minggu (GRADE REKOMENDASI : A).
- CVS dapat dilakukan secara transabdominal atau transcervical, menurut pengalaman dan preferensi operator atau lokasi plasenta.

- Tidak ada RCT tentang rate keguguran sesudah CVS dibandingkan dengan tanpa CVS, namun trial observasional menunjukkan bahwa hal ini kemungkinan sangat rendah, sekitar 0.2 sampai 2% (GRADE REKOMENDASI : B).
- Risiko keguguran sesudah CVS tampak semakin rendah dengan pengalaman yang meningkat. Inseri jarum berulang dan usia gestasi < 10 minggu meningkatkan risiko keguguran (GRADE REKOMENDASI : B).

CVS adalah pengambilan / withdrawal sel-sel trofoblas dari plasenta. Prosedur ini pertama kali dilaporkan di China pada pertengahan tahun 1970-an⁴³ dan diperkenalkan pada praktek klinik pada awal tahun 1980-an⁴⁴.

Teknik

Jarum harus dimasukkan ke dalam plasenta di bawah panduan ultrasound yang kontinyu. Secara umum, hal ini dicapai baik dengan teknik bebas menggunakan tangan / free-hand technique, atau menggunakan adaptor biopsi. Data membandingkan keamanan dan efisiensi antara kedua metode ini masih kurang, pilihan harus ditentukan menurut pengalaman dan preferensi operator^{2,45}.

Akses menuju plasenta dapat secara transabdominal atau transcervical. Suatu RCT pada 3873 wanita dengan kehamilan tunggal (range usia gestasi, 7-12 minggu, namun sebagian besar > 10 minggu) menunjukkan tingkat keguguran (2.3% vs 2.5%) dan keberhasilan sampling (95% vs 94%) adalah serupa di antara kedua metode tersebut⁴⁶ (LEVEL EVIDENCE : 1+).

Pendekatan transabdominal. Anestesi lokal mungkin digunakan untuk CVS transabdominal² (LEVEL EVIDENCE : 4). Suatu jarum tunggal ukuran 17-20G atau set dua-jarum dari luar 17/19G dan dalam 19/20G mungkin dapat digunakan⁴⁷ (LEVEL EVIDENCE : 1-). Begitu jarum telah mencapai target di dalam plasenta, dilakukan gerakan maju-mundur antara satu sampai 10 kali, dengan menjaga tekanan vakum, dan sampel diaspirasi secara manual atau dibantu seorang asisten atau dengan alat adaptor vakum^{3,45,48}.

Pendekatan transcervical. Pinset / forceps biopsi dimasukkan secara transvaginal melalui kanal cervicalis menuju area trofoblas, atau suatu kateter dengan stylet plastik atau metal dengan aspirasi tabung suntik / syringe juga dapat digunakan³. Suatu RCT dengan 200 wanita menjalani CVS antara 10+0 dan 12+6 minggu melaporkan trauma plasenta dan efektifitas yang sebanding antara forceps biopsi dan kateter (LEVEL EVIDENCE : 1-); namun, metode pertama lebih banyak dipilih oleh operator dan pasien⁴⁹.

Jumlah villi yang diperoleh pada sampel harus diperiksa secara visual. Diperlukan minimal 5 mg villi dalam setiap sampel untuk memperoleh hasil yang valid³. Kegagalan sampling dilaporkan terjadi pada 2.5-4.8% prosedur^{2,45}.

Waktu

CVS tidak boleh dilakukan sebelum usia gestasi 10+0 minggu lengkap, karena risiko lebih tinggi terhadap keguguran dan komplikasi sebelum waktu tersebut^{2,17}. Laporan dari awal tahun 1990an menekankan insidensi yang lebih tinggi kejadian hypoplasia oromandibular / limb reduction pada janin-janin yang diperiksa CVS sebelum usia gestasi 10 minggu, dibandingkan dengan populasi umum. Masih belum cukup evidence untuk

menolak atau memastikan hubungan sebab akibat dengan jelas. Alat gerak / limbs dan mandibula tampaknya lebih sensitif terhadap disrupsi vaskular sebelum usia 10 minggu^{3,50,51} (**LEVEL EVIDENCE : 3**).

Aspek laboratorium

Kegagalan kultur cytotrophoblast dilaporkan terjadi pada kurang dari 0.5% prosedur di mana didapatkan minimal 5 mg villi chorion⁴⁹. Pada sebagian dari kasus-kasus tersebut, terjadi kontaminasi sel-sel maternal decidua; hal ini dapat dikurangi dengan memisahkan sel-sel decidua maternal dan darah dari villi chorion di bawah mikroskop diseksi / dissection microscope⁵² (**LEVEL EVIDENCE : 2-**). Mosaicism sel-sel plasenta terlihat pada 1% dari prosedur⁷. Pada kasus-kasus ini, konseling genetika dianjurkan dan amniocentesis mungkin diindikasikan untuk diferensiasi mosaicism janin sebenarnya dari mosaicism plasenta yang terbatas¹⁷.

Komplikasi

Keguguran / fetal loss

Tidak ada RCT membandingkan CVS *vs* tanpa test, sehingga semua evidence tentang risiko keguguran berhubungan dengan prosedur adalah dari studi-studi kohort retrospektif.

Bagi wanita yang menjalani CVS, risiko tambahan untuk keguguran dibandingkan dengan kontrol dilaporkan bervariasi antara 0.2% dan 2%^{2,24}. Risiko ini tampak lebih rendah pada center-center yang berpengalaman dan semakin rendah dengan pengalaman yang semakin tinggi, dengan range antara 1/150 dan 1/500^{2,53}. Suatu studi retrospektif dari registrasi di Denmark, dari 31355 kasus menjalani CVS, dilaporkan total tingkat keguguran adalah 1.9% sesudah CVS (*vs* 1.4% sesudah amniocentesis); tingkat keguguran berkorelasi terbalik dengan jumlah prosedur yang dilakukan di suatu departemen dan mencapai lebih dari 40% lebih tinggi pada departemen yang melakukan kurang dari 1500 prosedur, dibandingkan dengan yang melakukan lebih dari 1500, setiap tahunnya⁴⁰ (**LEVEL EVIDENCE : 2++**). Suatu update di tahun 2016 dari database tersebut melaporkan tidak ada pengaruh dari CVS terhadap tingkat keguguran (risiko keguguran, 0.21% pada 21 hari sesudah CVS)²⁵ (**LEVEL EVIDENCE : 2+**). Hasil ini serupa dengan penemuan pada suatu studi retrospektif besar membandingkan tingkat keguguran pada 5243 wanita yang menjalani CVS (2.7%) dengan 4917 kontrol (3.3%)⁵⁴. Menurut suatu meta-analisis terbaru, rate kejadian keguguran sesudah CVS tampaknya tidak meningkat secara signifikan dibandingkan pada populasi yang tidak terpapar (pooled risk < 24 minggu, 0.22% (95% CI, -0.71 sampai 1.16%)²⁴; perkiraan ini tidak menyertakan laporan Denmark tahun 2016²⁵ (**LEVEL EVIDENCE : 2++**).

Rate keguguran sesudah CVS transcervical dilaporkan mencapai 2.5% pada suatu seri retrospektif pada 1251 prosedur⁵⁵, dan rate yang serupa (2.5% *vs* 2.3%) dilaporkan pada suatu RCT besar membandingkan CVS transcervical dan transabdominal⁶⁶ (**LEVEL EVIDENCE : 1+**). Satu studi randomisasi membandingkan CVS transabdominal dengan amniocentesis trimester kedua mendapatkan tidak ada perbedaan signifikan pada seluruh keguguran kehamilan di antara kedua prosedur tersebut (6.3% *vs* 7%; relative risk (RR), 0.90 (95% CI, 0.66-1.23))⁵⁶ (**LEVEL EVIDENCE : 1-**). Namun, suatu meta-analisis dari empat trial randomisasi menunjukkan bahwa, dibandingkan

dengan amniocentesis trimester kedua, CVS transcervical memberikan risiko signifikan lebih tinggi dari keguguran kehamilan seluruhnya (RR, 1.40 (95% CI, 1.09-1.81)) dan keguguran spontan (RR, 1.50 (95% CI, 1.07-2.11))⁵⁷.

Perdarahan vaginal

Perdarahan vaginal dilaporkan terjadi pada 10% kasus^{52,53}. Kejadian perdarahan tampaknya lebih sering sesudah tindakan secara transcervical (mencapai 30% kasus) daripada transabdominal⁵² (**LEVEL EVIDENCE : 2-**).

Komplikasi-komplikasi yang jarang

Risiko kebocoran / leakage cairan amnion sesudah CVS adalah sangat jarang, terjadi pada < 0.5% dari prosedur⁵² (**LEVEL EVIDENCE : 2-**). Angka yang pasti tentang risiko keguguran kehamilan pada kasus-kasus tersebut masih tidak jelas. Risiko chorioamnionitis dan infeksi uterus sesudah CVS adalah sangat kecil (1-2/3000)⁵² (**LEVEL EVIDENCE : 2-**). Tidak ada kasus shock septik atau kematian maternal akibat CVS yang pernah dilaporkan.

Asosiasi dengan pre-eklampsia dan pertumbuhan janin terhambat intrauterin

Terdapat beberapa laporan menghubungkan CVS dengan perkembangan ke arah pre-eklampsia pada kehamilan lebih lanjut, kemungkinan akibat kerusakan plasenta, tetapi penemuan-penemuan ini tidak konsisten di antara studi-studi yang ada dan suatu meta-analisis tidak berhasil menunjukkan adanya asosiasi⁵⁸ (**LEVEL EVIDENCE : 2+**). Demikian juga, suatu studi case-control tidak menemukan asosiasi antara CVS dan gangguan pertumbuhan janin; pada analisis regresi insidens lebih tinggi pre-eklampsia pada kelompok CVS adalah karena faktor perancu / confounders dari ibu dan janin (misalnya pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) yang rendah, peningkatan resistensi arteri uterina)⁵⁹ (**LEVEL EVIDENCE : 2+**).

Faktor-faktor risiko untuk komplikasi

Rate keguguran yang lebih rendah telah didokumentasikan jika lebih dari 100 prosedur dilakukan setiap tahun². Opini ahli memperkirakan bahwa kompetensi seorang operator harus dikaji jika rate keguguran melebihi 8/100 dan kegagalan sampling melebihi 5/100 prosedur CVS².

Dalam suatu studi retrospektif besar, faktor-faktor yang berhubungan dengan risiko tinggi keguguran sesudah CVS adalah ras maternal Afrika-Amerika, minimal dua kali aspirasi / insersi jarum, perdarahan banyak selama CVS, usia maternal kurang dari 25 tahun dan usia gestasi pada saat CVS < 10 minggu⁵⁴ (**LEVEL EVIDENCE : 2++**). Adanya anomali struktural janin dan peningkatan ketebalan nuchal translucency (NT) adalah berhubungan dengan background risk yang lebih tinggi untuk keguguran². Risiko ini meningkat lebih tinggi sesudah CVS. Kadar PAPP-A yang lebih rendah pada serum maternal juga diduga memberikan risiko lebih tinggi untuk keguguran janin sesudah CVS. Hal ini mungkin karena asosiasi dari kadar PAPP-A yang rendah dengan kelainan plasenta⁶⁰ (**LEVEL EVIDENCE : 2++**).

Terdapat sejumlah faktor yang mungkin meningkatkan risiko keguguran janin setelah CVS, meskipun asosiasi ini belum terbukti

secara konsisten. Termasuk dalam kelompok ini adalah^{3,22} : myoma / fibroids; usia maternal yang lanjut; malformasi uterus; separasi chorioamnion; bekuan darah / hematoma retrochorion; perdarahan maternal sebelumnya atau sedang terjadi; uterus retroversi; bradikardia janin persisten pasca prosedur (**LEVEL EVIDENCE : 2-**).

3. FETAL BLOOD SAMPLING (FBS)

- Pengambilan sampel darah janin / fetal blood sampling (FBS) harus dilakukan secara transabdominal sesudah 18+0 minggu, menggunakan jarum 20-22-G di bawah panduan ultrasound.
- Indikasi paling sering untuk FBS adalah pemeriksaan mosaicism kromosom sesudah pemeriksaan amniocentesis dan hematologi janin.
- Faktor-faktor yang berhubungan dengan peningkatan risiko keguguran sesudah FBS di antaranya adalah defek struktural janin (termasuk hydrops), pertumbuhan intrauterin terhambat / intrauterine growth restriction (IUGR) dan, kemungkinan, usia gestasi < 24 minggu (**GRADE REKOMENDASI : B**).

Terdapat beberapa pendekatan yang dilaporkan untuk akses vena umbilikal untuk FBS, termasuk cordocentesis (pada situs insersi tali pusar pada plasenta, atau pada lengkung / loop yang bebas) dan punksi dari portio intrahepatik vena melalui liver janin. Istilah 'cordocentesis' mengacu kepada punksi dengan panduan ultrasound terhadap corda umbilikal (vena umbilikal), untuk tujuan diagnostik (FBS) ataupun terapeutik (transfusi intrauterin atau administrasi obat). Seri pertama laporan pengalaman dengan FBS dipublikasi pada tahun 1987⁶¹. FBS harus dilakukan sesudah usia gestasi melebihi 18+0 minggu gestasi, karena risiko keguguran meningkat sebelum tahap ini⁶².

Teknik

Suatu jarum 20-22-G dimasukkan secara transabdominal di bawah panduan ultrasound kontinu, dan dimasukkan pada vena umbilikal. Teknik free-hand lebih banyak digunakan, meskipun pemakaian alat needle-guide juga banyak dipilih. Jika plasenta terletak anterior, punksi talipusar pada lokasi insersi plasenta adalah dianjurkan; jika plasenta terletak posterior, pengambilan sampel dianjurkan pada loop bebas talipusar atau portio intraabdominal vena umbilikal⁶² (**LEVEL EVIDENCE : 4**).

Begitu jarum tampak telah mencapai target, injeksi bilasan / flushing dengan saline dapat dilakukan untuk konfirmasi posisi yang benar. Harus sangat hati-hati untuk menghindari arteri umbilikal. Aspirasi dengan tabung suntik / syringe dapat dilakukan oleh asisten atau operator sampai diperoleh darah di dalam sampel. Sumber asal darah harus dikonfirmasi dengan mikroskop (analyzer darah otomatis) untuk menilai mean corpuscular cell volume, atau menggunakan tes keasaman cepat / rapid acidification test (misalnya uji Kleihauer Betke atau Apt test)⁶².

Vena intrahepatik telah diusulkan sebagai alternatif jika akses talipusar sulit atau pengambilan sampel gagal pada lokasi insersi plasenta⁶³. Keuntungan lain dari FBS pada vena intrahepatik adalah tidak ada komplikasi pada talipusar, risiko lebih rendah terhadap kehilangan darah dari janin dan perdarahan fetomaternal, dan kepastian asalnya sumber dari sampel tersebut.

Keguguran

Risiko keguguran sesudah FBS adalah antara 1% dan 2%⁶⁴⁻⁶⁶. Pada suatu studi retrospektif besar dari 1821 wanita yang berhasil menjalani FBS, prosedur tersebut berhubungan dengan 3.2% risiko keguguran *vs* 1.8% pada kontrol berpasangan / matched controls, menghasilkan rate keguguran net sebesar 1.4%⁶⁴ (**LEVEL EVIDENCE : 2++**).

Faktor-faktor yang berhubungan dengan peningkatan risiko keguguran sesudah FBS termasuk anomali janin, IUGR dan usia gestasi < 24 minggu. Suatu studi retrospektif kecil menemukan bahwa tingkat fetal loss adalah 14% (4/29) pada janin-janin dengan defek struktural dan 25% (9/36) pada janin-janin dengan hydrops, dibandingkan dengan hanya 1% (1/76) pada janin-janin dengan penemuan ultrasound normal⁶⁵ (**LEVEL EVIDENCE : 2++**). Sebagai tambahan, suatu seri retrospektif dari 2010 prosedur menunjukkan bahwa tingkat keguguran berhubungan dengan FBS mungkin lebih tinggi pada 24 minggu dibandingkan dengan sesudah 24 minggu (2.7% *vs* 1.9%)⁶⁷ (**LEVEL EVIDENCE : 2++**).

Prosedur ini harus dilakukan hanya oleh operator yang berpengalaman. Meskipun tidak ada data spesifik, risiko komplikasi atau kegagalan sampling diharapkan menurun dengan meningkatnya pengalaman operator.

4. KELAYAKAN / ELIGIBILITY UNTUK DIAGNOSIS PRENATAL INVASIF

- Konseling detail harus mendahului prosedur-prosedur invasif apapun, mencakup manfaat yang diharapkan, risiko, dan aspek teknis dari pemeriksaan.
- Saat ini indikasi valid untuk pemeriksaan prenatal invasif termasuk peningkatan risiko abnormalitas kromosom janin, peningkatan risiko penyakit genetik atau metabolik yang diturunkan / herediter, dan peningkatan risiko terhadap beberapa jenis infeksi perinatal.

Sebelum suatu prosedur diagnostik prenatal, diperlukan konseling pretest bagi pasangan. Ini mungkin dilakukan oleh dokter spesialis obstetri atau fetal medicine yang akan melakukan prosedur, atau oleh seorang ahli genetika, atau seorang bidan yang bertugas khusus / dedikasi untuk hal tersebut (**LEVEL EVIDENCE : 4**). Isu-isu berikut ini harus dipresentasikan dan dibahas² : berbagai manfaat dan risiko dari prosedur diagnosis invasif prenatal *vs* skrining^{17,22}; perbedaan antara CVS dan amniocentesis dalam hal akurasi hasilnya, komplikasi dan pengaturan waktu / timing yang berbeda dan tipe terminasi kehamilan dalam kasus dengan hasil abnormal²²; estimasi risiko nasional dan lokal terhadap keguguran kandungan yang berhubungan dengan prosedur; akurasi dan keterbatasan dari tes laboratorium khusus yang dilakukan, dengan informasi tentang rasio hasil yang tidak jelas / inkonklusif dan waktu pelaporan; metode komunikasi hasil pemeriksaan; indikasi yang memerlukan advis medik sesudah tes tersebut; perlunya suatu imunisasi anti-D pasif sesudah prosedur, jika wanita adalah Rhesus negatif dan belum menerima imunisasi^{2,22}. Pada akhir proses informasi dengan detail ini, persetujuan / *consent* tertulis harus diperoleh dari pasien².

Indikasi untuk amniocentesis atau CVS

Berikut ini adalah pertimbangan indikasi yang valid untuk pemeriksaan diagnostik prenatal invasif dengan amniocentesis atau CVS : peningkatan risiko aneuploidi janin, peningkatan risiko penyakit genetik atau biokimia janin, dan, pada situasi tertentu, permintaan ibu / maternal request.

Peningkatan risiko aneuploidi janin (LEVEL EVIDENCE : 4)

Peningkatan risiko mungkin diperoleh dari tes skrining (tes kombinasi trimester pertama; tes cfDNA / non-invasive prenatal test (NIPT); biokimia trimester kedua, seperti triple atau quadruple test); penemuan ultrasound abnormal (anomali struktural janin yang sering berhubungan dengan abnormalitas kromosom); riwayat obstetri (janin atau anak sebelumnya dengan aneuploidi) atau riwayat keluarga (parental carrier translokasi kromosom atau inversi, aneuploidi atau mosaicism terhadap aneuploidi)¹⁷.

Usia maternal lanjut (>35 tahun) saja belum dipertimbangkan sebagai indikasi, meskipun di beberapa negara hal ini termasuk kriteria yang dapat diterima untuk pemeriksaan invasif¹⁷.

Konsepsi dengan teknik reproduksi terbantu / assisted reproductive technique saja belum dipertimbangkan sebagai indikasi valid untuk diagnosis prenatal invasif. Namun, pada kehamilan yang diperoleh melalui injeksi sperma intracytoplasmic / intracytoplasmic sperm injection, calon orangtua harus diinformasikan bahwa terdapat peningkatan risiko anomali kromosom pada sperma yang menyebabkan infertilitas, yang mungkin ditransmisikan pada keturunan laki-laki.

Peningkatan risiko janin terhadap penyakit genetik atau biokimia yang diketahui¹⁷ (LEVEL EVIDENCE : 4)

Peningkatan risiko mungkin terjadi dari : suatu penyakit herediter familial dengan mutasi atau perubahan biokimia yang diketahui; janin laki-laki dan status carrier dari wanita hamil dengan penyakit yang diturunkan melalui kromosom X / X-chromosomal inheritance; status carrier dari kedua orangtua terhadap suatu kelainan autosomal resesif.

Penyakit infeksi yang dapat ditransmisikan dari ibu / maternal transmittable infectious disease¹⁷ (LEVEL EVIDENCE : 4)

Pada kasus infeksi primer maternal atau serokonversi dari toxoplasma, cytomegalovirus atau rubella, pemeriksaan invasif prenatal mungkin diindikasikan untuk konfirmasi atau eksklusivitas transmisi infeksi terhadap janin.

Permintaan ibu / maternal request (LEVEL EVIDENCE : 4)

Permintaan ibu saja sebagai kriteria tunggal secara umum tidak menjadi indikasi valid untuk pemeriksaan diagnostik prenatal invasif, meskipun dalam keadaan khusus, misalnya terdapat anxietas akut pada orangtua, dan sesudah konseling yang lengkap, dokter spesialis fetal medicine mungkin akan melakukan hal ini.

Indikasi untuk FBS (LEVEL EVIDENCE : 4)

Indikasi paling sering untuk FBS adalah pemeriksaan terhadap mosaicism kromosom sesudah amniocentesis atau pemeriksaan

hematologi janin (kuantifikasi dari anemia janin atau perhitungan trombosit / limfosit (platelet / lymphocyte count))^{17,62}.

Dalam praktek saat ini, indikasi berikut ini adalah sangat jarang, telah digantikan sebagian besar dengan CVS dan amniocentesis^{17,62}; pemeriksaan karyotype lengkap; golongan darah atau status platelet antigen; uji genetika; infeksi; studi plasma atau serum (misalnya metabolit, hormon).

5. CHECKLIST SEBELUM DAN SESUDAH PROSEDUR

- Status Rhesus ibu dan adanya alloantibodi pada serum harus diperiksa sebelum melakukan prosedur invasif prenatal; profilaksis anti-D immunoglobulin harus diberikan pada wanita yang belum tersensitisasi / non-sensitized dalam waktu 72 jam sesudah prosedur, kecuali ayah dari janin juga terbukti adalah Rhesus negatif.
- Skrining maternal universal untuk virus yang ditularkan melalui darah / blood-borne (hepatitis B & C virus (HBV & HCV); human immunodeficiency virus *HIV) adalah tidak dianjurkan.
- Antibiotika profilaksis sebelum suatu prosedur invasif saat ini adalah tidak dianjurkan.
- Prinsip-prinsip utama aseptis harus diperhatikan saat melakukan suatu prosedur invasif.
- Suatu laporan detail tentang prosedur harus disediakan kepada manajemen provider pelayanan kesehatan.

Tes golongan darah maternal dan profilaksis Rhesus (LEVEL EVIDENCE : 2+)

Semua panduan saat ini menganjurkan pemeriksaan para wanita untuk status Rhesus mereka dan adanya alloantibodi sebelum prosedur-prosedur invasif⁶⁸. Profilaksis Rhesus adalah sangat dianjurkan sesudah suatu prosedur invasif pada wanita yang non-sensitized Rhesus negatif dengan pasangan yang Rhesus positif (kecuali janin telah diketahui Rhesus negatif melalui tes cfDNA dari serum maternal). Suatu dosis intramuskular antibodi anti-D dari preperat yang tetap adalah umum digunakan⁶⁸. Pada suatu seri prospektif dari 361 wanita Rhesus negatif yang menjalani amniocentesis, tidak diberikan profilaksis anti-D dan melahirkan bayi dengan Rhesus positif, lima (1.4%) menunjukkan suatu hasil anti-D antibodi yang positif; tidak ada bayi yang mengalami konsekuensi klinik⁶⁹. Rate yang serupa pada suatu seri dari 115 wanita adalah 3.4%; satu dari empat bayi ini memerlukan dua transfusi tukar / exchange transfusion namun dilaporkan tumbuh kembang normal pada usia 2 tahun⁷⁰. Meskipun demikian, profilaksis anti-Rhesus sesudah amniocentesis telah dianjurkan sejak akhir tahun 1970an⁷¹, dan pada suatu seri dari 944 wanita dengan Rhesus negatif yang menerima anti-D immunoglobulin, tidak ada kasus sensitisasi Rhesus yang terjadi⁷².

Skrining maternal terhadap berbagai virus blood-borne

Risiko terhadap transmisi virus kepada janin melalui pemeriksaan invasif adalah sangat kecil / negligible, dan mungkin terbatas pada wanita-wanita hamil dengan kadar virus / viral load yang tinggi⁷³.

Antibiotika profilaksis

Hanya ada satu RCT tentang administrasi antibiotika profilaksis (azithromycin) sebelum amniocentesis ($n = 34923$): tingkat / rate lebih rendah kejadian keguguran berhubungan dengan prosedur (0.03%) dan PPROM (0.06%) tampak pada kelompok azithromycin ($n = 21219$) vs kelompok tanpa intervensi (0.28% dan 1.12%, $n = 12529$)⁷⁴ (LEVEL EVIDENCE : 1-). Namun, publikasi studi ini menimbulkan suatu perdebatan ilmiah dan legal⁷⁵⁻⁷⁷ dan hasil tersebut harus diinterpretasikan dengan hati-hati. Suatu studi retrospektif yang lebih kecil ($n = 1744$) tidak menemukan perbedaan dalam keguguran janin antara pasien yang diberikan antibiotika profilaksis (amoxicillin/clavulanic-acid atau azithromycin, rate 1.3%) dan pasien yang tidak diobati (1.2%)⁷⁸ (LEVEL EVIDENCE : 2++). Data kualitas tinggi yang ada saat ini masih kurang dalam hal evaluasi efek antibiotika profilaksis sebelum suatu prosedur invasif⁹, dan pemakaiannya saat ini belum didukung oleh badan-badan ilmiah.

Ultrasonografi (sebelum dan sesudah prosedur) (LEVEL EVIDENCE : 4)

Sebelum melakukan prosedur invasif pada seorang wanita, hal-hal berikut ini harus diperiksa dengan ultrasonografi : jumlah janin dan viabilitas; lokasi plasenta; jumlah cairan ketuban; usia gestasi³. Pemeriksaan ultrasound juga biasanya dilakukan sesudah suatu prosedur invasif untuk memeriksa irama detak jantung janin, plasenta (adanya hematoma) dan jumlah dari cairan ketuban. Hal ini dapat dilakukan segera atau beberapa hari kemudian, tergantung kepada policy setempat²².

Asepsis (LEVEL EVIDENCE : 4)

Prinsip-prinsip utama asepsis harus diperhatikan pada saat melakukan suatu prosedur invasif untuk mengurangi risiko terhadap infeksi fetomaternal. Penggunaan suatu baki/papan dengan sarung tangan, kassa / gauze pads, forceps dan jarum steril adalah dianjurkan³. Sebelum melakukan CVS, amniocentesis atau FBS transvaginal, kulit adomen perlu dibersihkan dengan larutan antiseptik (chlorhexidin atau iodin) dan kemudian ditutup dengan kain pelapis / drape steril. Penggunaan kantong steril / sterile bag untuk membungkus probe umum dilakukan. Alternatif lain, dapat dilakukan disinfeksi pada probe. Penggunaan gel steril yang terpisah sangat dianjurkan untuk mencegah kontaminasi bakteri. Sebelum tindakan CVS transcervical, spekulum steril dipasang dan dinding vagina dan cervix dibersihkan dengan larutan antiseptik^{2,3,5}.

Anestesia lokal

Suatu studi meta-analisis Cochrane terbaru melakukan pool hasil-hasil dari lima RCT yang mengevaluasi berbagai metode analgesia berbeda untuk amniocentesis; tidak ada uji trial randomisasi untuk CVS. Disimpulkan bahwa, secara umum, hanya ada rasa nyeri minor / minimal selama amniocentesis dan karena itu tidak ada bukti yang mendukung untuk penggunaan analgesia⁸⁰ (LEVEL EVIDENCE : 1+). Sebelum CVS transabdominal, anestetik lokal dapat diberikan untuk mengurangi rasa tidak nyaman pasien akibat ukuran jarum yang lebih besar^{2,3,80}. Pada suatu survey terbaru di Inggris, 89% dari operator melaporkan penggunaan anestesia lokal pada CVS⁴⁷ (LEVEL EVIDENCE : 3). Sebelum FBS, penggunaan anestetik lokal mungkin dipertimbangkan untuk

mengurangi risiko pergerakan maternal selama prosedur⁶². Penggunaan anestetik lokal sebelum CVS transcervical belum pernah dilaporkan.

Laporan (LEVEL EVIDENCE : 4)

Suatu laporan detail tentang prosedur harus diberikan kepada pasien dan kepada provider pelayanan kesehatannya. Data berikut ini harus disertakan : indikasi untuk prosedur diagnostik invasif²; penemuan ultrasound sebelum prosedur²; deskripsi prosedur : instrumen yang digunakan, lokasi punksi, jumlah punksi, jumlah sampel, penampakan cairan amnion (dalam hal amniocentesis); viabilitas janin, penampakan plasenta dan cairan amnion sesudah prosedur²; status Rhesus dan profilaksis²; pemeriksaan laboratorium yang diminta (karyotype konvensional G-band dan/atau fluoresensi kuantitatif polymerase chain reaction (QF-PCR) / fluorosensi *in situ* hybridization (FISH) dengan atau tanpa microarray)².

Instruksi pasca-prosedur (LEVEL EVIDENCE : 4)

Membatasi aktifitas fisik sampai 12-24 jam adalah opsional, karena belum ada bukti terhadap manfaat klinis. Tidak ada pengobatan farmakologik yang dianjurkan secara luas, meskipun penggunaan paracetamol (acetaminophen) mungkin dapat dipertimbangkan segera sesudah prosedur, dalam kasus rasa tidak nyaman pada perut yang substansial³. Administrasi progesteron atau obat-obat tokolitik (mis. terbutaline) sesudah amniocentesis atau CVS tidak menunjukkan benefit yang jelas dalam hal outcome klinis yang relevan⁷⁹. Konsultasi genetika pasca-test dianjurkan hanya pada kasus-kasus dengan hasil abnormal¹⁷ (LEVEL EVIDENCE : 4).

6. BERBAGAI TIPE TES GENETIKA : APA YANG DICARI

Tes laboratorium berikut ini mungkin dilakukan terhadap sampel janin yang diperoleh dengan prosedur invasif : karyotype lengkap, rapid testing, diagnosis molekular dari imbalance kromosom, dan diagnosis penyakit monogenik.

Karyotype lengkap (LEVEL EVIDENCE : 4)

Metode konvensional analisis karyotype adalah analisis metaphase dari sel-sel amnion / amniocytes yang dikultur, atau dari sel-sel mesenkimial plasenta yang diperoleh melalui amniocentesis atau CVS. Hasil dapat tersedia dalam 2 minggu. Sebagai kontras, analisis metaphase dari limfosit janin yang diperoleh dari cordocentesis dapat tersedia hasil dalam 2-5 hari. Sesudah CVS, analisis langsung terhadap metaphase cytotrophoblast dapat dilakukan dan hasil diperoleh dalam 5 hari¹⁷.

Rapid testing (LEVEL EVIDENCE : 4)

Rapid testing, seperti QF-PCR (atau, lebih jarang, FISH), mungkin dilakukan pada jaringan villi atau cairan amnion untuk memeriksa kromosom-kromosom spesifik (21, 13, 18, X, Y). Tes-tes ini memberikan hasil dalam 1-2 hari dan sering dilakukan sebagai lanjutan bila ada hasil screening positif atau pada janin-

janin dengan penemuan ultrasound atau marker-marker untuk aneuploidy yang sering terjadi¹⁷. Pada beberapa setting, penggunaan QF-PCR telah menggantikan karyotype lengkap. Namun, inakurasi dari hasil-hasil rapid testing (false positive atau false negative) kadang ada dilaporkan. Dengan dasar ini, hasil rapid testing abnormal harus dikonfirmasi dengan analisis kultur metaphase atau harus dihubungkan dengan anomali ultrasound sebelum membuat keputusan klinik tentang melanjutkan kehamilan⁸¹. Hak untuk terminasi kehamilan sesudah satu hasil rapid testing abnormal adalah bervariasi di antara sistem-sistem pelayanan kesehatan yang berbeda, dan mengikuti dasar kebijakan setempat.

Diagnosis molekular dari imbalance kromosom

Teknik-teknik microarray (mis. array comparative genomic hybridization (aCGH)) belum lama diperkenalkan di bidang diagnosis prenatal. Metode-metode ini dapat mendeteksi delesi-delesi dan duplikasi kromosom submikroskopik (copy number variants / CNV)¹⁷. Tersedia berbagai platform yang berbeda, termasuk genome-wide (resolusi 10-400Kb), targeted (mis. prenatal 'bacterial artificial chromosome (BACS)-on-beads' (BoBs)) dan campuran / mixed arrays. Pada suatu studi besar pertama membandingkan microarray dengan karyotype untuk diagnosis prenatal, ditemukan bahwa microarray dapat mendeteksi aberasi yang relevan secara klinik pada 6.0% janin-janin dengan karyotype normal dan defek-defek struktural dan pada 1.7% dari semua yang menjalani tes invasif untuk usia ibu yang lanjut atau hasil-hasil screening yang positif⁸². Beberapa studi telah mengikuti dan mengumpulkan cakupan diagnostik incremental / pooled incremental diagnostic yields sebesar 7.0% dan 5.0% dilaporkan dengan penggunaan aCGH pada janin-janin dengan defek jantung kongenital atau penebalan NT^{83,84} (LEVEL EVIDENCE : 2++).

Saat ini, penggunaan teknik-teknik ini dianjurkan pada kasus-kasus anomali struktural janin⁸² atau NT > 3.5 mm pada trimester pertama^{83,84}. Diantara kelompok-kelompok kehamilan ini, suatu peningkatan rate CNV patologik dibandingkan dengan analisis konvensional dapat ditemukan dengan penggunaan microarray. Namun, penggunaan pada populasi yang tidak terseleksi adalah perdebatan, karena interpretasi dan konseling yang sulit pada kasus-kasus dengan varian yang tidak diketahui signifikansinya / variants of unknown significance (VOUS). Kemungkinan untuk tidak melaporkan VOUS untuk mengatasi isu konseling calon orangtua dalam konteks penemuan yang tidak pasti dan mungkin irelevan, telah dianjurkan oleh beberapa sumber⁶ (LEVEL EVIDENCE : 4).

Diagnosis penyakit monogenik

Prosedur-prosedur invasif mungkin dapat digunakan pada diagnosis prenatal penyakit monogenik dengan defek molekular yang jelas diketahui atau telah terkarakterisasi sebelumnya (LEVEL EVIDENCE : 4).

7. INFEKSI MATERNAL

- Risiko transmisi vertikal HBV sesudah amniocentesis tidak tampak meningkat pada wanita-wanita dengan HBeAg-negatif.

- Risiko transmisi vertikal HIV tidak tampak meningkat pada wanita-wanita yang menjalani terapi antiretroviral kombinasi aktif / highly active antiretroviral therapy (HAART).
- Sangat penting bahwa dalam kasus infeksi maternal HBV, HCV atau HIV, sebaiknya dipilih tes non-invasif; jika dipilih amniocentesis, harus sangat diusahakan untuk menghindari plasenta.

Pada wanita-wanita dengan infeksi kronik, insersi jarum transplacental pada saat amniocentesis harus dihindari. Secara umum, rate transmisi janin tampaknya tergantung pada viral load maternal⁸⁵.

Hepatitis B virus (HBV)

Suatu studi membandingkan rate transmisi vertikal pada bayi-bayi dengan ibu HBsAg-positif yang melakukan atau tidak melakukan amniocentesis menemukan bahwa kelompok amniocentesis memiliki rate transmisi keseluruhan lebih tinggi (6.35% vs 2.53%). Rate transmisi tidak berbeda antara kelompok amniocentesis dan kontrol jika viral load rendah, namun rate adalah sangat tinggi pada kelompok amniocentesis (50%) untuk viral load $\geq 7 \log_{10}$ copies/mL⁸⁵ (LEVEL EVIDENCE : 2++).

Rate transmisi janin tampaknya tidak meningkat pada wanita-wanita dengan HBsAg-positif HBeAg-negatif, dibandingkan dengan kontrol (1.5-3%), sementara risiko mungkin meningkat dibandingkan dengan kontrol pada pasien-pasien dengan HBeAg-positif. Peranan protektif terapi immunoprotektif atau antiviral sebelum prosedur belum dieksplorasi pada kasus-kasus ini^{86,87} (LEVEL EVIDENCE : 2++).

Meskipun data terbatas, terutama berhubungan dengan potensial peningkatan risiko pada wanita-wanita HBeAg-positif, Perhimpunan Obstetri Ginekologi Kanada / the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada menganjurkan bahwa segala upaya harus dilakukan untuk mencegah memasukkan jarum menembus, atau sangat dekat, dengan plasenta⁷³.

Hepatitis C virus (HCV)

Hanya sedikit data yang ada tentang rate transmisi maternal-fetal terhadap HCV melalui amniocentesis, meskipun rate infeksi janin tampak serupa pada kasus-kasus dengan ibu-ibu HCV-positif yang tidak menjalani amniocentesis¹⁷.

Human immunodeficiency virus (HIV)

Amniocentesis adalah suatu faktor risiko major untuk transmisi vertikal HIV pada era sebelum obat-obatan antiretroviral. Suatu studi retrospektif pada 553 bayi dari wanita-wanita HIV-1-positif melaporkan bahwa amniocentesis adalah suatu faktor risiko independen untuk transmisi vertikal, meningkatkan risiko sekitar empat kali lipat (odds ratio, 4.1 (95% CI, 2.1 – 9.5))⁸⁸ (LEVEL EVIDENCE : 2+).

Introduksi terapi antiretroviral kombinasi (c-ART) mengubah gambaran ini secara radikal. Suatu studi di Spanyol membandingkan outcome dari 366 ibu-ibu HIV-positif sebelum dan sesudah tahun 1997, ketika implementasi terapi antiretroviral berkembang luas : rate transmisi vertikal pada wanita yang menjalani amniocentesis dan tidak adalah 30% (3/10) dan 16.2% (40/247), sebelum tahun 1997, sementara rate pada parameter

yang sama menurun mencapai 0% (0/18) dan 3.7% (3/81) sesudah tahun 1997⁸⁹ (**LEVEL EVIDENCE : 2+**). Rate yang rendah yang serupa juga dilaporkan sesudah tahun 1997, pada suatu studi di Italia (3.3%)⁹⁰ dan di Perancis (0%)⁹¹. Lebih jauh lagi, suatu studi multicenter di Perancis melaporkan superioritas dari HAART (rate transmisi, 0%) dibandingkan zidovudine saja (rate transmisi, 6.1%) atau tanpa pengobatan (rate transmisi, 25.0%) pada wanita-wanita dengan HIV-positif yang menjalani amniocentesis⁹² (**LEVEL EVIDENCE : 2++**).

Pada wanita-wanita hamil yang terinfeksi HIV, transmisi janin tidak tampak meningkat pada mereka yang melakukan amniocentesis dibandingkan terhadap kontrol yang tidak melakukan prosedur, jika viral load rendah, jika pasien menjalani pengobatan c-ART sebelum hamil, atau jika viral load tinggi namun c-ART telah dimulai minimal 2 minggu sebelum amniocentesis^{90,93}.

Menurut the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, bagi wanita-wanita yang tidak menerima c-ART, risiko transmisi vertikal meningkat dengan amniocentesis. Bila memungkinkan, c-ART harus diinisiasi dan prosedur ditunda sampai viral load tidak terdeteksi⁷³. Serupa dengan HBV dan HCV, setiap usaha harus diupayakan pada ibu-ibu dengan HIV-positif untuk menghindari insersi jarum melalui, atau sangat dekat, dengan plasenta⁷³.

Risiko transmisi vertikal HBV, HCV atau HIV sesudah CVS atau cordocentesis belum diinvestigasi secara luas⁷³.

8. KEHAMILAN MULTIPLEL

- Rate keguguran janin sesudah CVS dan amniocentesis tampak sama pada kehamilan multipel (**GRADE REKOMENDASI : C**).

Pada kehamilan multipel, dianjurkan agar prosedur-prosedur invasif dilakukan oleh spesialis yang dapat melakukan terminasi selektif¹⁷. Data tentang risiko keguguran berhubungan dengan prosedur yang ada berasal dari studi-studi kohort retrospektif, karena belum ada RCT yang tersedia.

Amniocentesis pada kehamilan kembar

Beberapa studi retrospektif telah menilai rate keguguran sesudah amniocentesis pada kehamilan kembar. Diantara data terakhir, suatu studi case-control di Kanada melaporkan rate keguguran 3.0% sesudah amniocentesis, dibandingkan dengan 0.8% pada kontrol⁹⁴; suatu seri di Spanyol melaporkan keguguran 2.7% *vs* 2.6%⁹⁵ dan suatu studi di Amerika melaporkan rate keguguran 3.2% *vs* 1.4%⁹⁶ (**LEVEL EVIDENCE : 2+**). Suatu meta-analysis merangkum data yang ada melaporkan suatu pooled rate keguguran kehamilan 3.07%, dan 2.54% rate keguguran sebelum 24 minggu; untuk studi-studi case-control, pooled rate keguguran untuk kehamilan kembar yang menjalani amniocentesis dan kehamilan kembar kontrol adalah 2.59% *vs* 1.53% (RR, 1.81 (95% CI, 1.02-3.19))⁹⁷. Tidak ada perbedaan antara insersi uterus secara tunggal *vs* ganda / single *vs* double uterine entry⁹⁷ (**LEVEL EVIDENCE : 2++**).

CVS pada kehamilan kembar

Data yang ada untuk CVS pada kehamilan kembar bahkan lebih terbatas. Meta-analysis tersebut di atas⁹⁷ melaporkan suatu pooled rate keguguran sebesar 3.84% sesudah CVS pada kehamilan kembar. Tidak ada perbedaan signifikan antara pendekatan transabdominal dan transcervical, penggunaan sistem jarum-tunggal *vs* jarum-ganda / single-needle system *vs* double-needle system, dan insersi uterus tunggal *vs* ganda / single uterine entry *vs* double uterine entry⁹⁷ (**LEVEL EVIDENCE : 2++**). Tidak ada perbedaan signifikan dalam rate keguguran yang dilaporkan antara CVS dan amniocentesis pada studi-studi retrospektif membandingkan kedua metode tersebut. Suatu studi mencakup data dari tahun 1984-1990 melaporkan suatu rate keguguran 3.2% sesudah CVS *vs* 2.9% sesudah amniocentesis⁹⁸. Data yang serupa juga dilaporkan pada suatu studi yang lebih baru, dengan rate keguguran sebesar 3.85% dan 4.0% sesudah CVS dan amniocentesis⁹⁹ (**LEVEL EVIDENCE : 2+**). Belum ada data yang cukup untuk membandingkan rate keguguran dari CVS dengan adanya latar belakang risiko / background risk pada kehamilan kembar.

Kehamilan multipel lebih tinggi / higher-order pregnancies

Data mengenai risiko keguguran berhubungan dengan prosedur-prosedur invasif pada kehamilan-kehamilan multipel dengan order lebih tinggi adalah kurang.

Korionisitas dan pemetaan / chorionicity and mapping

Sebelum melakukan suatu prosedur invasif pada kehamilan multipel, sangat kritis dan penting bahwa korionisitas dan plasenta dipetakan secara akurat, dan janin kembar diberi label (dengan diagram), dan diberi catatan apakah jenis kelamin terdapat discordant^{3,100,101}.

Teknik amniocentesis pada kehamilan kembar

Teknik untuk amniocentesis pada kehamilan kembar bervariasi menurut korionisitas^{98,101}.

Amniocentesis pada kembar dichorion

Pada suatu kehamilan kembar dichorion, sampling dari kedua kantong amnion adalah dianjurkan. Dengan teknik dua-pungsi / two-puncture technique (satu pada setiap kantong), terdapat risiko kecil (1.8%) sampling dari kantong yang sama dua kali¹⁰¹. Untuk mengatasi masalah ini, suatu zat warna / dye (indigo carmine) mungkin dapat disuntikkan ke dalam kantong pertama, pada kasus-kasus yang meragukan, atau pada kehamilan multipel order tinggi. Penggunaan methylene blue sebagai dye telah ditinggalkan, karena adanya peningkatan risiko anomali janin (jejunal atresia)^{102,103} (**LEVEL EVIDENCE : 2+**). Teknik punksi-tunggal dengan menembus membran di antara janin / single-puncture technique with intertwin membrane passage, adalah suatu pilihan alternatif. Pada kasus ini, sejumlah 1-2 mL pertama dari cairan amnion yang diperoleh sesudah menembus membran intertwin harus dibuang, untuk menghindari kontaminasi dari janin kembar pertama¹⁰¹. Risiko keguguran janin tidak tampak peningkatan dengan teknik punksi-ganda dibandingkan dengan teknik punksi-tunggal⁹⁹ (**LEVEL EVIDENCE : 2+**).

Amniocentesis pada kembar monochorion diamnion

Pada kehamilan kembar monochorion diamnion, sampling dari suatu kantong tunggal sudah cukup, jika korionisitas telah ditentukan dengan jelas pada ultrasound sebelum 14 minggu dan pertumbuhan serta anatomi janin adalah seimbang / concordant. Jika hal ini belum dipastikan, harus dipertimbangkan sampling dari kedua kantong / double sampling¹⁰¹ (LEVEL EVIDENCE : 4). Suatu pendekatan dua-sampling mungkin juga dipertimbangkan sesudah prosedur *in-vitro* fertilization (IVF) atau pada kasus pertumbuhan / anomali discordant (risiko rendah untuk heterokaryotype). Jika sampling dari dua kantong menjadi indikasi klinik, teknik punksi-ganda adalah dianjurkan untuk menghindari monoamnionicity iatrogenik¹⁰¹ (LEVEL EVIDENCE : 4).

Teknik untuk CVS pada kehamilan kembar

Teknik sampling CVS pada kehamilan multipel juga harus disesuaikan terhadap korionisitas⁹⁷.

CVS pada kembar dichorion

Pada kembar dichorion yang menjalani CVS transabdominal, secara dua punksi terpisah, satu pada masing-masing area trophoblast, atau suatu teknik sampling punksi-tunggal dari dua plasenta secara berurutan / sequece (jarum ganda dengan satu jarum luar / single outer ukuran 18-19 G dan dua jarum dalam berbeda / two inners ukuran 20 G, satu untuk masing-masing plasenta), dapat dilakukan. Pada CVS transcervical, dua biopsi, satu pada masing-masing lokasi plasenta, adalah dianjurkan¹⁰¹ (LEVEL EVIDENCE : 4). Sampling error atau tidak akurat dilaporkan terjadi pada 3-4% kasus¹⁰¹. Kontaminasi silang jaringan chorion dengan percampuran sel-sel / coexistence dari plasenta yang berbeda dalam sampel yang sama dilaporkan pada 1% CVS pada kehamilan kembar¹⁰⁴. Untuk menurunkan risiko hasil yang tidak reliabel atau tidak akurat, dianjurkan melakukan pengambilan sampel plasenta dekat dengan lokasi insersi tali pusar, dan menghindari area sekitar membran pembatas / dividing membrane. Alternatif lainnya, suatu kombinasi pendekatan transabdominal dan transcervical dapat dipertimbangkan (LEVEL EVIDENCE : 4).

CVS pada kembar monochorion (LEVEL EVIDENCE : 4)

Pada kembar monochorion, suatu pendekatan single-sampling di sekitar sumbu tengah / equator amnion adalah dianjurkan. Suatu perubahan prosedur menjadi amniocentesis dengan pendekatan dua kali sampling / two-sampling harus dipertimbangkan pada pasien IVF atau pada kasus-kasus adanya discordant anomaly / growth (karena terdapat risiko kecil heterokaryotype pada kasus-kasus ini)¹⁰¹.

9. TROMBOPROFILAKSIS SEBELUM PROSEDUR-PROSEDUR INVASIF

Tidak ada data yang tersedia tentang penundaan pemberian tromboprofilaksis sebelum melakukan prosedur janin invasif. Rekomendasi mungkin diambil dari studi-studi yang dilakukan

pada jenis-jenis prosedur invasif perkutan lainnya, termasuk biopsi liver. Tentang dosis profilaksis aspirin dan low-molecular-weight heparin, penundaan sebelum prosedur tampaknya belum dapat dijustifikasi secara klinik. Namun, menunda satu dosis heparin mungkin dapat dianjurkan^{105,106}.

10. AUDIT

Setiap pemeriksa harus melakukan kendali mutu / quality control sendiri dengan mengumpulkan parameter-parameter berikut : jumlah intervensi yang dilakukan setiap tahun; jumlah sampel dengan cairan amnion yang bercampur darah / bloody amniotic fluid; jumlah intervensi dengan lebih dari satu punksi dan jumlah punksi; outcome kehamilan (termasuk jumlah keguguran dan interval waktu sesudah prosedur, kebocoran / leakage, persalinan prematur, pecah ketuban); dan komplikasi-komplikasi kehamilan lainnya²².

11. PELATIHAN / TRAINING

Training untuk berbagai prosedur invasif harus dimulai pada model / simulator, untuk melatih mempertahankan jalur arah jarum / needle path di dalam layar / ultrasonic window, sehingga seluruh jarum selalu tetap terlihat untuk memastikan keamanan. Pelatihan klinik harus dimulai dengan amniocentesis 'sederhana' / 'simple' (mis. plasenta letak posterior dan jumlah cairan amnion yang cukup) atau CVS (mis. plasenta yang dapat diakses dengan mudah) atau pada wanita yang merencanakan terminasi kehamilan jika hal ini diperbolehkan. Jumlah prosedur minimum yang diperlukan untuk seorang operator dapat melakukan sendiri, dengan tujuan untuk optimisasi kompetensi mereka dalam melakukan tindakan dengan aman, adalah bervariasi luas menurut literatur (dari 45 sampai 300). Namun, menurut sebagian besar, tidak banyak perbaikan yang dapat diperoleh² sesudah 100 prosedur dilakukan secara independen.

PENYUSUN PANDUAN / GUIDELINE AUTHORS

Panduan / Guideline ini disusun atas nama Perhimpunan Internasional Ultrasonografi Obstetri Ginekologi / The International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG), oleh :

T. Ghi, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Parma, Parma, Italy

A. Sotiriadis, Department of Obstetrics and Gynecology, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

P. Calda, Department of Obstetrics and Gynecology, Charles University in Prague, First Faculty of Medicine and General Teaching Hospital, Prague, Czech Republic

F. Da Silva Costa, Monash Ultrasound for Women and Perinatal Services, Monash Medical Centre, Melbourne, Victoria, Australia

N. Raine-Fenning, Division of Child Health, Obstetrics and Gynaecology, School of Medicine, University of Nottingham, Nottingham, UK – Nurture Fertility, The Fertility Partnership

Z. Alfirevic, Department of Women's and Children's Health, University of Liverpool, Liverpool, UK

G. McGillivray, Victorian Clinical Genetics Services, Mercy Hospital for Women, Murdoch Children's Research Institute, Melbourne, Australia

Konsultan terbuka / open consultation reviewers adalah :

R. Fareeduddin, F. Prefumo, A. Borrell, A. Khalil, M. Bebbington and M. Vica Calomfirescu.

Panduan ini dilakukan peer-review oleh Komite Standar Klinik / the Clinical Standards Committee.

Konsultansi review panduan dari luar / Guideline lead external reviewers adalah :

M. D. Kilby, Centre for Women's and Children's Health, University of Birmingham and Fetal Medicine Centre, Birmingham Women's Foundation Trust, Birmingham, UK

S. Suresh, Mediscan, Mylapore, Chennai, India

Versi final ini adalah tanggung jawab Komite Standar Klinik / Clinical Standards Committee dari ISUOG.

Proses review guideline akan diadakan dalam waktu 4 tahun, kecuali evidence menganjurkan bahwa diperlukan review yang lebih awal.

CITATION

Panduan ini disebutkan dalam citation sebagai : 'Ghi T, Sotiriadis A, Calda P, Da Silva Costa F, Raine-Fenning N, Alfirevic Z, McGillivray G, on behalf of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **48**: 256–268.'

DAFTAR PUSTAKA

- Sarto GE. Prenatal diagnosis of genetic disorders by amniocentesis. *Wis Med J* 1970; **69**: 255–260.
- Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. *Amniocentesis and Chorionic Villus Sampling*. Green-top Guideline No. 8, June 2010.
- Wilson RD, Davies G, Gagnon A, Desilets V, Reid GJ, Summers A, Wyatt P, Allen VM, Langlois S; Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Amended Canadian guideline for prenatal diagnosis (2005) change to 2005–techniques for prenatal diagnosis. *J Obstet Gynaecol Can* 2005; **27**: 1048–1062.
- Tabor A, Alfirevic Z. Update on procedure-related risks for prenatal diagnosis techniques. *Fetal Diagn Ther* 2010; **27**: 1–7.
- Cruz-Lemini M, Parra-Saavedra M, Borobio V, Bennisar M, Gonc' e A, Mart'inez JM, Borrell A. How to perform an amniocentesis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; **44**: 727–731.
- Athanasias AP, Pantazis K, Goulis DG, Chatzigeorgiou K, Vaitis V, Assimakopoulos E, Tzevelekis F, Tsalikis T, Bontis JN. Comparison between 20G and 22G needle for second trimester amniocentesis in terms of technical aspects and short-term complications. *Prenat Diagn* 2009; **29**: 761–765.
- Uludag S, Aydin Y, Ibrahimova F, Madazli R, Sen C. Comparison of complications in second trimester amniocentesis performed with 20G, 21G and 22G needles. *J Perinat Med* 2010; **38**: 597–600.
- Giorlandino C, Mobili L, Bilancioni E, D'Alessio P, Carcioppolo O, Gentili P, Vizzone A. Transplacental amniocentesis: is it really a higher-risk procedure? *Prenat Diagn* 1994; **14**: 803–806.
- Bombard AT, Powers JF, Carter S, Schwartz A, Nitowsky HM. Procedure-related fetal losses in transplacental versus nontransplacental genetic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; **172**: 868–872.
- Marthin T, Liedgren S, Hammar M. Transplacental needle passage and other risk-factors associated with second trimester amniocentesis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; **76**: 728–732.
- Seeds JW. Diagnostic mid trimester amniocentesis: how safe? *Am J Obstet Gynecol* 2004; **191**: 607–615.
- Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Nørgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet* 1986; **1**: 1287–1293.
- Calda P, Brestak M. Amniocentesis vs standard syringe technique for amniocentesis: experience with 1219 cases. *Am J Obstet Gynecol* 2009; **201**: 593.
- Nuss S, Brebaum D, Grond-Ginsbach C. Maternal cell contamination in amniotic fluid samples as a consequence of the sampling technique. *Hum Genet* 1994; **93**: 121–124.
- Hockstein S, Chen PX, Thangavelu M, Pergament E. Factors associated with maternal cell contamination in amniocentesis samples as evaluated by fluorescent in situ hybridization. *Obstet Gynecol* 1998; **92**: 551–556.
- Welch RA, Salem-Elgharib S, Wiktor AE, Van Dyke DL, Blessed WB. Operator experience and sample quality in genetic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 2006; **194**: 189–191.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 88, December 2007. Invasive prenatal testing for aneuploidy. *Obstet Gynecol* 2007; **110**: 1459–1467.
- Johnson JM, Wilson RD, Winsor EJ, Singer J, Dansereau J, Kalousek DK. The early amniocentesis study: a randomized clinical trial of early amniocentesis versus midtrimester amniocentesis. *Fetal Diagn Ther* 1996; **11**: 85–93.
- Wilson RD, Johnson J, Windrim R, Dansereau J, Singer J, Winsor EJ, Kalousek D. The early amniocentesis study: a randomized clinical trial of early amniocentesis and midtrimester amniocentesis. II. Evaluation of procedure details and neonatal congenital anomalies. *Fetal Diagn Ther* 1997; **12**: 97–101.
- Randomised trial to assess safety and fetal outcome of early and midtrimester amniocentesis. The Canadian Early and Mid-trimester Amniocentesis Trial (CEMAT) Group. *Lancet* 1998; **351**: 242–247.
- Farrell SA, Summers AM, Dallaire L, Singer J, Johnson JA, Wilson RD. Club foot, an adverse outcome of early amniocentesis: disruption or deformation? CEMAT. Canadian Early and Mid-Trimester Amniocentesis Trial. *J Med Genet* 1999; **36**: 843–846.
- K'ahler C, Gembruch U, Heling KS, Henrich W, Schramm T; DEGUM. [DEGUM guidelines for amniocentesis and chorionic villus sampling]. *Ultraschall Med* 2013; **34**: 435–440.
- O'Donoghue K, Giorgi L, Pontello V, Pasquini L, Kumar S. Amniocentesis in the third trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 2007; **27**: 1000–1004.
- Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; **45**: 16–26.
- Wulff CB, Gerds TA, Rode L, Ekelund CK, Petersen OB, Tabor A; Danish Fetal Medicine Study Group. The risk of fetal loss associated with invasive testing following combined first trimester risk screening for Down syndrome – a national cohort of 147 987 singleton pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **47**: 38–44.
- Philip J, Silver RK, Wilson RD, Thom EA, Zachary JM, Mohide P, Mahoney MJ, Simpson JL, Platt LD, Pergament E, Hershey D, Filkins K, Johnson A, Shulman LP, Bang J, MacGregor S, Smith JR, Shaw D, Wapner RJ, Jackson LG. Late first-trimester invasive prenatal diagnosis: results of an international randomized trial; NICHD EATA Trial Group. *Obstet Gynecol* 2004; **103**: 1164–1173.
- Borgida AF, Mills AA, Feldman DM, Rodis JF, Egan JF. Outcome of pregnancies complicated by ruptured membranes after genetic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 2000; **183**: 937–939.
- Cross HE, Maumenee AE. Ocular trauma during amniocentesis. *Arch Ophthalmol* 1973; **90**: 303–304.
- Epley SL, Hanson JW, Cruikshank DP. Fetal injury with midtrimester diagnostic amniocentesis. *Obstet Gynecol* 1979; **53**: 77–80.
- Cambiaghi S, Restano L, Cavalli R, Gelmetti C. Skin dimpling as a consequence of amniocentesis. *J Am Acad Dermatol* 1998; **39**: 888–890.
- Sep'ulveda W, Quiroz V, Fern'andez R. [Trauma of the fetal vessels during amniocentesis]. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1984; **49**: 99–103.
- Eller KM, Kuller JA. Porencephaly secondary to fetal trauma during amniocentesis. *Obstet Gynecol* 1995; **85**: 865–867.
- Squier M, Chamberlain P, Zaiwalla Z, Anslow P, Oxbury J, Gould S, McShane MA. Five cases of brain injury following amniocentesis in mid-term pregnancy. *Dev Med Child Neurol* 2000; **42**: 554–560.

34. Okyay RE, Gode F, Saatli B, Guclu S. Late-onset maternal mortality after amniocentesis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; **158**: 367–368.
35. Bodner K, Wierrani F, Bodner-Adler B. Maternal sepsis due to *Clostridium perfringens* after 2nd-trimester genetic amniocentesis. *J Obstet Gynaecol* 2011; **31**: 339–340.
36. Pinette MG. Maternal death after second-trimester genetic amniocentesis. *Obstet Gynecol* 2005; **106**: 409.
37. Elchalal U, Shachar IB, Peleg D, Schenker JG. Maternal mortality following diagnostic 2nd-trimester amniocentesis. *Fetal Diagn Ther* 2004; **19**: 195–198.
38. Plachouras N, Sotiriadis A, Dalkalitsis N, Kontostolis E, Xiropotamos N, Paraskevaidis E. Fulminant sepsis after invasive prenatal diagnosis. *Obstet Gynecol* 2004; **104**: 1244–1247.
39. Hess LW, Anderson RL, Golbus MS. Significance of opaque discolored amniotic fluid at second-trimester amniocentesis. *Obstet Gynecol* 1986; **67**: 44–46.
40. Tabor A, Vestergaard CH, Lidegaard Ø. Fetal loss rate after chorionic villus sampling and amniocentesis: an 11-year national registry study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; **34**: 19–24.
41. Towner D, Currier RJ, Lorey FW, Cunningham GC, Greve LC. Miscarriage risk from amniocentesis performed for abnormal maternal serum screening. *Am J Obstet Gynecol* 2007; **196**: 608.e1–5.
42. Harper LM, Cahill AG, Smith K, Macones GA, Odibo AO. Effect of maternal obesity on the risk of fetal loss after amniocentesis and chorionic villus sampling. *Obstet Gynecol* 2012; **119**: 745–751.
43. Department of Obstetrics and Gynecology, Tietung Hospital, Anshan, China. Fetal sex prediction by sex chromatin of chorionic cells during early pregnancy. *Chin Med J (Engl)* 1975; **1**: 117–126.
44. Niazi M, Coleman DV, Loeffler FE. Trophoblast sampling in early pregnancy. Culture of rapidly dividing cells from immature placental villi. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; **88**: 1081–1085.
45. Young C, von Dadelszen P, Alfirevic Z. Instruments for chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **1**: CD000114.
46. Jackson LG, Zachary JM, Fowler SE, Desnick RJ, Golbus MS, Ledbetter DH, Mahoney MJ, Pergament E, Simpson JL, Black S, et al. A randomized comparison of transcervical and transabdominal chorionic-villus sampling. The U.S. National Institute of Child Health and Human Development Chorionic-Villus Sampling and Amniocentesis Study Group. *N Engl J Med* 1992; **327**: 594–598.
47. Carlin AJ, Alfirevic Z. Techniques for chorionic villus sampling and amniocentesis: a survey of practice in specialist UK centres. *Prenat Diagn* 2008; **28**: 914–919.
48. Battagliarin G, Lanna M, Coviello D, Tassis B, Quarenghi A, Nicolini U. A randomized study to assess two different techniques of aspiration while performing transabdominal chorionic villus sampling. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; **33**: 169–172.
49. von Dadelszen P, Sermer M, Hillier J, Allen LC, Fernandes BJ, Johnson JA, Shime J, Winsor EJ, Ryan G. A randomised controlled trial of biopsy forceps and cannula aspiration for transcervical chorionic villus sampling. *BJOG* 2005; **112**: 559–566.
50. Mastroiaco P, Botto LD, Cavalcanti DP, Lalatta F, Selicorni A, Tozzi AE, Baroncini D, Cigolotti AC, Giordano S, Petroni F, et al. Limb anomalies following chorionic villus sampling: a registry based case–control study. *Am J Med Genet* 1992; **44**: 856–864.
51. Botto LD, Olney RS, Mastroiaco P, Khoury MJ, Moore CA, Alo CJ, Costa P, Edmonds LD, Flood TJ, Harris JA, Howe HL, Olsen CL, Panny SR, Shaw GM. Chorionic villus sampling and transverse digital deficiencies: evidence for anatomic and gestational-age specificity of the digital deficiencies in two studies. *Am J Med Genet* 1996; **62**: 173–178.
52. Brambati B, Lanzani A, Tului L. Transabdominal and transcervical chorionic villus sampling: efficiency and risk evaluation of 2,411 cases. *Am J Med Genet* 1990; **35**: 160–164.
53. Papp C, Beke A, Mezei G, Tóth-Pál E, Papp Z. Chorionic villus sampling: a 15-year experience. *Fetal Diagn Ther* 2002; **17**: 218–227.
54. Odibo AO, Dicke JM, Gray DL, Oberle B, Stamilio DM, Macones GA, Crane JP. Evaluating the rate and risk factors for fetal loss after chorionic villus sampling. *Obstet Gynecol* 2008; **112**: 813–819.
55. Donner C, Simon P, Karioun A, Delneste D, Abramowicz M, Cochaux P, Rodesch F. Experience with 1251 transcervical chorionic villus samplings performed in the first trimester by a single team of operators. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; **60**: 45–51.
56. Smidt-Jensen S, Permin M, Philip J, Lundsteen C, Zachary J, Fowler S, Grønning K. Randomized comparison of amniocentesis and transabdominal and transcervical chorionic villus sampling. *Lancet* 1992; **340**: 1237–1244.
57. Alfirevic Z, Sundberg K, Brigham S. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; **3**: CD003252.
58. Basaran A, Basaran M, Topatan B. Chorionic villus sampling and the risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2011; **283**: 1175–1181.
59. Sotiriadis A, Eleftheriades M, Chatziniolaou F, Chatzistamatiou K, Assimakopoulos E, Chasiakos D. Fetal growth impairment after first-trimester chorionic villus sampling: a case–control study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015 **29**: 1–5.
60. Akolekar R, Bower S, Flack N, Bilardo CM, Nicolaides KH. Prediction of miscarriage and stillbirth at 11–13 weeks and the contribution of chorionic villus sampling. *Prenat Diagn* 2011; **31**: 38–45.
61. Orlandi F, Damiani G, Jakil C, Rossi C, Maggio A, Scola B, Cittadini E, Quartararo P. Clinical results and fetal biochemical data in 140 early second trimester diagnostic cordocenteses. *Acta Eur Fertil* 1987; **18**: 329–333.
62. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Berry SM, Stone J, Norton ME, Johnson D, Berghella V. Fetal blood sampling. *Am J Obstet Gynecol* 2013 Sep; **209**: 170–180.
63. Nicolaidis P, Nicolini U, Fisk NM, Tannirandorn Y, Nasrat H, Rodeck CH. Fetal blood sampling from the intrahepatic vein for rapid karyotyping in the second and third trimesters. *Br J Radiol* 1991; **64**: 505–509.
64. Tongsong T, Wanapirak C, Kunavikatkul C, Sirirachitayakul S, Piyamongkol W, Chanprapaph P. Fetal loss rate associated with cordocentesis at midgestation. *Am J Obstet Gynecol* 2001; **184**: 719–723.
65. Maxwell DJ, Johnson P, Hurley P, Neales K, Allan L, Knott P. Fetal blood sampling and pregnancy loss in relation to indication. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; **98**: 892–897.
66. Antsaklis A, Daskalakis G, Papanthiou N, Michalas S. Fetal blood sampling–indication-related losses. *Prenat Diagn* 1998; **18**: 934–940.
67. Liao C, Wei J, Li Q, Li L, Li J, Li D. Efficacy and safety of cordocentesis for prenatal diagnosis. *Int Gynecol Obstet* 2006; **93**: 13–17.
68. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The use of Anti-D Immunoglobulin for Rhesus D Prophylaxis. Green-top Guideline No. 22. London: RCOG Press, March 2011. <http://obgyn2015.org/wp-content/uploads/2015/11/Rh-negative-and-AntiD.pdf>
69. Tabor A, Jerne D, Bock JE. Incidence of rhesus immunisation after genetic amniocentesis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; **293**: 533–536.
70. Murray JC, Karp LE, Williamson RA, Cheng EY, Luthy DA. Rh isoimmunization related to amniocentesis. *Am J Med Genet* 1983; **16**: 527–534.
71. Henrion R, Papa F, Rouvillois JL, Henrion-Géant E. [Early amniocentesis, 1061 punctures and 1000 pregnancies]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1979; **8**: 603–611.
72. Brandenburg H, Jahoda MG, Pijpers L, Wladimiroff JW. Rhesus sensitization after midtrimester genetic amniocentesis. *Am J Med Genet* 1989; **32**: 225–226.
73. Gagnon A, Davies G, Wilson RD; Genetics Committee, Wilson RD, Audibert F, Brock JA, Campagnolo C, Carroll J, Chitaya DT, Gagnon A, Johnson JA, MacDonald W, Murphy-Kaulbeck L, Okun N, Pastuck M; Executive and Council of the Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. Prenatal invasive procedures in women with

- hepatitis B, hepatitis C, and/or human immunodeficiency virus infections. *J Obstet Gynaecol Can* 2014; **36**: 648–655.
74. Giorlandino C, Cignini P, Cini M, Brizzi C, Carcioppolo O, Milite V, Coco C, Gentili P, Mangiafico L, Mesoraca A, Bizzoco D, Gabrielli I, Mobili L. Antibiotic prophylaxis before second-trimester genetic amniocentesis (APGA): a single-centre open randomised controlled trial. *Prenat Diagn* 2009; **29**: 606–612.
 75. Alfrevic Z, Pilu G. Antibiotic prophylaxis for amniocentesis. *Prenat Diagn* 2009; **29**: 1094.
 76. Ferrazzi E. Antibiotic prophylaxis before second-trimester genetic amniocentesis. *Prenat Diagn* 2010; **30**: 188.
 77. Hobbins JC, Pilu G, Abuhumad A, Alfrevic Z, Bahado-Singh RO, Benacerraf BR, Berkowitz RL, Cetin I, Copel JA, Eik-Nes S, Frusca T, Galan HL, Guaschino S, Mahoney MJ, Marsal K, Malinger G, Marconi AM, Martinelli P, Moore TR, Papageorgiou AT, Platt LD, Rizzo N, Tabor A, Thilaganathan B, Timor-Tritsch IE, Todros T, Yagel S. Antibiotic prophylaxis before amniocentesis. *Prenat Diagn* 2011; **31**: 1213–1214.
 78. Gramellini D, Fieni S, Casilla G, Raboni S, Nardelli GB. Mid-trimester amniocentesis and antibiotic prophylaxis. *Prenat Diagn* 2007; **27**: 956–959.
 79. Mujezinovic F, Alfrevic Z. Technique modifications for reducing the risks from amniocentesis or chorionic villus sampling. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **8**: CD008678.
 80. Mujezinovic F, Alfrevic Z. Analgesia for amniocentesis or chorionic villus sampling. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; **11**: CD008580.
 81. Technical and clinical assessment of fluorescence in situ hybridization: an ACMG/ASHG position statement. Technical considerations. American College of Medical Genetics. *Genet Med* 2000; **2**: 356–361.
 82. Wapner RJ, Martin CL, Levy B, Ballif BC, Eng CM, Zachary JM, Savage M, Platt LD, Saltzman D, Grobman WA, Klugman S, Scholl T, Simpson JL, McCall K, Aggarwal VS, Bunke B, Nahum O, Patel A, Lamb AN, Thom EA, Beaudet al, Ledbetter DH, Shaffer LG, Jackson L. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. *N Engl J Med* 2012; **367**: 2175–2184.
 83. Jansen FA, Blumenfeld YJ, Fisher A, Cobben JM, Odibo AO, Borrell A, Haak MC. Array comparative genomic hybridization and fetal congenital heart defects: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; **45**: 27–35.
 84. Grande M, Jansen FA, Blumenfeld YJ, Fisher A, Odibo AO, Haak MC, Borrell A. Genomic microarray in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; **46**: 650–658.
 85. Yi W, Pan CQ, Hao J, Hu Y, Liu M, Li L, Liang D. Risk of vertical transmission of hepatitis B after amniocentesis in HBs antigen-positive mothers. *J Hepatol* 2014; **60**: 523–529.
 86. Towers CV, Asra T, Rumney P. The presence of hepatitis B surface antigen and deoxyribonucleic acid in amniotic fluid and cord blood. *Am J Obstet Gynecol* 1999; **184**: 1514–1518.
 87. Grosheide PM, Quartero HW, Schalm SW, Heijntink RA, Christiaens GC. Early invasive prenatal diagnosis in HBsAg-positive women. *Prenat Diagn* 1994; **14**: 553–558.
 88. Tess BH, Rodrigues LC, Newell ML, Dunn DT, Lago TD. Breastfeeding, genetic, obstetric and other risk factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 in Sao Paulo State, Brazil. Sao Paulo Collaborative Study for Vertical Transmission of HIV-1. *AIDS* 1998; **12**: 513–520.
 89. Maiques V, Garcia-Tejedor A, Perales A, Cordoba J, Esteban RJ. HIV detection in amniotic fluid samples. Amniocentesis can be performed in HIV pregnant women? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; **108**: 137–141.
 90. Somigliana E, Bucceri AM, Tibaldi C, Alberico S, Ravizza M, Savasi V, Marini S, Matrone R, Pardi G; Italian Collaborative Study on HIV Infection in Pregnancy. Early invasive diagnostic techniques in pregnant women who are infected with the HIV: a multicenter case series. *Am J Obstet Gynecol* 2005; **193**: 437–442.
 91. Ekoukou D, Khuong-Josses MA, Ghibaudo N, Mechali D, Rotten D. Amniocentesis in pregnant HIV-infected patients. Absence of mother-to-child viral transmission in a series of selected patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; **140**: 212–217.
 92. Mandelbrot L, Jasseron C, Ekoukou D, Batallan A, Bongain A, Pannier E, Blanche S, Tubiana R, Rouzioux C, Warszawski J; ANRS French Perinatal Cohort (EPF). Amniocentesis and mother-to-child human immunodeficiency virus transmission in the Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hépatites Virales French Perinatal Cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2009; **200**: 160.e1–9.
 93. Shapiro DE, Sperling RS, Mandelbrot L, Britto P, Cunningham BE. Risk factors for perinatal human immunodeficiency virus transmission in patients receiving zidovudine prophylaxis. Pediatric AIDS Clinical Trials Group protocol 076 Study Group. *Obstet Gynecol* 1999; **94**: 897–908.
 94. Millaire M, Bujold E, Morency AM, Gauthier RJ. Mid-trimester genetic amniocentesis in twin pregnancy and the risk of fetal loss. *J Obstet Gynaecol Can* 2006; **28**: 512–518.
 95. Lenis-Cordoba N, Sa'anchez MA', Bello-Mun'oz JC, Sagala' - Martinez J, Campos N, Carreras-Moratonas E, Cabero-Roura L. Amniocentesis and the risk of second trimester fetal loss in twin pregnancies: results from a prospective observational study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; **26**: 1537–1541.
 96. Cahill AG, Macones GA, Stamilio DM, Dicke JM, Crane JP, Odibo AO. Pregnancy loss rate after mid-trimester amniocentesis in twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2009; **200**: 257.e1–6.
 97. Agarwal K, Alfrevic Z. Pregnancy loss after chorionic villus sampling and genetic amniocentesis in twin pregnancies: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; **40**: 128–134.
 98. Wapner RJ, Johnson A, Davis G, Urban A, Morgan P, Jackson L. Prenatal diagnosis in twin gestations: a comparison between second-trimester amniocentesis and first-trimester chorionic villus sampling. *Obstet Gynecol* 1993; **82**: 49–56.
 99. Simonazzi G, Curti A, Farina A, Pilu G, Bovicelli L, Rizzo N. Amniocentesis and chorionic villus sampling in twin gestations: which is the best sampling technique? *Am J Obstet Gynecol* 2010; **202**: 365.e1–5.
 100. Pergament E, Schulman JD, Copeland K, Fine B, Black SH, Ginsberg NA, Frederiksen MC, Carpenter RJ. The risk and efficacy of chorionic villus sampling in multiple gestations. *Prenat Diagn* 1992; **12**: 377–384.
 101. Audibert F, Gagnon A; Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada; Prenatal Diagnosis Committee of the Canadian College of Medical Geneticists. Prenatal screening for and diagnosis of aneuploidy in twin pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can* 2011; **33**: 754–767.
 102. Kidd SA, Lancaster PA, Anderson JC, Boogert A, Fisher CC, Robertson R, Wass DM. A cohort study of pregnancy outcome after amniocentesis in twin pregnancy. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1997; **11**: 200–213.
 103. McFadyen I. The dangers of intra-amniotic methylene blue. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; **99**: 89–90.
 104. Weisz B, Rodeck C. Invasive diagnostic procedures in twin pregnancies. *Prenat Diagn* 2005; **25**: 751–758.
 105. Butwick AJ, Carvalho B. Anticoagulant and antithrombotic drugs in pregnancy: what are the anesthetic implications for labor and cesarean delivery? *J Perinatol* 2011; **31**: 73–84.
 106. Patel IJ, Davidson JC, Nikolic B, Salazar GM, Schwartzberg MS, Walker TG, Saad WA; Standards of Practice Committee, with Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE) Endorsement. Consensus guidelines for periprocedural management of coagulation status and hemostasis risk in percutaneous image-guided interventions. *J Vasc Interv Radiol* 2012; **23**: 727–736.

APPENDIX/ LAMPIRAN 1 Grade rekomendasi dan level evidence yang digunakan dalam panduan ini

Klasifikasi level evidence

| | |
|-----|---|
| 1++ | Meta-analisis, review sistematik dari trial terkontrol randomisasi berkualitas tinggi, atau trial terkontrol randomisasi dengan risiko bias sangat rendah |
| 1+ | Meta-analisis, review sistematik dari trial terkontrol randomisasi yang dilakukan dengan baik, atau trial terkontrol randomisasi dengan risiko bias sangat rendah |
| 1- | Meta-analisis, review sistematik dari trial terkontrol randomisasi, atau trial terkontrol randomisasi dengan risiko bias tinggi |
| 2++ | Review sistematik dari studi kasus-kontrol atau kohort berkualitas tinggi, atau studi kasus-kontrol atau kohort kualitas tinggi dengan risiko sangat rendah adanya confounding, bias atau kebetulan, dan probabilitas tinggi bahwa hubungan adalah kausal |
| 2+ | Studi kasus-kontrol atau kohort yang dilakukan dengan baik, dengan risiko rendah adanya confounding, bias atau kebetulan, dan probabilitas cukup bahwa hubungan adalah kausal |
| 2- | Studi kasus-kontrol atau kohort dengan risiko tinggi adanya confounding, bias atau kebetulan, dan risiko signifikan bahwa hubungan adalah tidak kausal |
| 3 | Studi non-analitik, misalnya laporan kasus, serial kasus |
| 4 | Opini ahli |

Grade rekomendasi

| | |
|---------------------|---|
| A | Minimal satu meta-analisis, review sistematik atau trial terkontrol randomisasi tingkat 1++ dan dapat langsung aplikasi kepada populasi target; atau review sistematik dari trial terkontrol randomisasi atau suatu bukti yang berisi secara prinsip studi tingkat 1+ dapat langsung aplikasi kepada populasi target dan menunjukkan konsistensi hasil keseluruhan. |
| B | Bukti termasuk studi tingkat 2++ dapat langsung aplikasi kepada populasi target dan menunjukkan konsistensi hasil keseluruhan; atau bukti yang terekstrapolasi dari studi tingkat 1++ atau 1+ |
| C | Bukti termasuk studi tingkat 2+ dapat langsung aplikasi kepada populasi target dan menunjukkan konsistensi hasil keseluruhan; atau bukti yang terekstrapolasi dari studi tingkat 2++ |
| D | Bukti level 3 atau 4; atau bukti terekstrapolasi dari studi tingkat 2+ |
| Good practice point | Rekomendasi praktek yang terbaik berdasarkan pengalaman klinik dari kelompok penyusun panduan |
