



## Non invaziv prenatal tanı testlerinin geleceği ve etik sorunlar

*The future of non-invasive prenatal testing and ethical issues*

Ramazan Bayırlı

Eskişehir Gurlife Hospital, Department of Gynecology, Eskişehir, Turkey. ORCID: 0009-0007-1509-3464

## ABSTRACT

Non-invasive prenatal tests have emerged as a revolutionary development in the field of prenatal screening by making the detection of chromosomal abnormalities safer, more accurate, and earlier in gestation. Non-invasive prenatal tests involve the analysis of cell-free fetal DNA in the maternal blood sample. Despite its benefits, non-invasive prenatal tests have certain limitations. These include multiple gestations, low fetal fraction, and maternal obesity. Ethical issues surrounding non-invasive prenatal testing have garnered increasing attention. Non-invasive prenatal tests were first introduced in Hong Kong in August 2011. They became commercially available in the United States in the same year, subsequently entering other markets in the following years. As of 2019, the global market value of non-invasive prenatal tests was approximately USD 3.5 billion. However, Non-invasive prenatal tests are not considered the primary screening method for confirming trisomies in pregnancies. Although the incidence of false-positive and false-negative results is low, these inaccuracies represent the primary obstacle preventing non-invasive prenatal tests from being recognized as definitive diagnostic tests for trisomies. It is recommended that non-invasive prenatal tests be performed in conjunction with other prenatal tests, such as USG, to avoid diagnostic errors and ensure safer analysis. As non-invasive prenatal tests become more widespread, profound ethical concerns requiring careful deliberation have been raised. These concerns include autonomy, informed consent, discrimination, and the potential societal impacts of widespread prenatal screening. This review examines non-invasive prenatal tests' clinical applications, advantages, limitations, and ethical concerns.

## ÖZ

Non-invaziv prenatal testler kromozomal anormalliklerin tespitini daha güvenli, doğru ve erken hale getirerek prenatal tarama alanında devrim niteliğinde bir gelişme olarak ortaya çıkmıştır. NIPT, maternal kan örneğinde bulunan hücresiz fetal DNA'nın analiz edilmesini içermektedir. Faydalarına rağmen, Non-invaziv prenatal testlerin sınırlamaları vardır. Çoklu gebelik, düşük fetal fraksiyon ve annede obezite bunlardan bunlardır. Non-invaziv prenatal testleri çevreleyen etik hususlar giderek daha fazla ilgi görmektedir. Non-invaziv prenatal testleri ilk olarak Ağustos 2011'de Hong Kong'da piyasaya sürülmüş, 2011'de ABD'de ticari olarak tanıtılmış, sonraki yıllarda piyasaya arz edilmiştir. Küresel non-invaziv prenatal testlerinin pazar değeri 2019 rakamlarıyla 3,5 milyar ABD doları civarındadır. Non-invaziv prenatal testleri gebeliklerde trizomilerin doğrulanması için birinci basamak tarama yöntemi olarak kabul edilmemektedir. Her ne kadar yanlış pozitif ve negatif sonuçların sıklığı düşük olsa da non-invaziv prenatal testlerinin trizomilerin teşhisinde kesin bir test olarak kabul etmemenin önündeki en önemli engel yanlış pozitif ve negatif sonuçlardır Non-invaziv prenatal testlerinin, tanı hatalarından kaçınmak ve daha güvenli analizi için USG gibi diğer doğum öncesi testlerle birlikte yapılması önerilmektedir. Non-invaziv prenatal testlerinin kullanımının yaygınlaşması ile dikkatli bir müzakere gerektiren derin etik endişeler gündeme getirilmiştir. Bu sorunlar özerklik, bilgilendirilmiş onam, ayrımcılık ve yaygın doğum öncesi taramanın potansiyel toplumsal etkileriyle ilgilidir. Bu derleme, non-invaziv prenatal testlerin klinik uygulamalarını, avantajlarını, sınırlamalarını ve etik kaygıları incelemeyi amaçlamaktadır.

## ARTICLE INFO/MAKALE BİLGİSİ

**Key Words:** Non-invasive prenatal tests, amniocentesis, chorionic villus sampling, cffDNA, ethics.

**Anahtar Kelimeler:** Non-invaziv prenatal testler, amniyosentez, koryon villus örnekleme, cffDNA, etik.

**DOI:** 10.5281/zenodo.14588200

**Corresponding Author/Sorumlu Yazar:** Ramazan BAYIRLI

Eskişehir Gurlife Hospital, Department of Gynecology, Eskişehir, Turkey.  
ORCID: 0009-0007-1509-3464  
e-mail: drbayirli@hotmail.com

**Received Date/Gönderme Tarihi:** 24.10.2024

**Accepted Date/Kabul Tarihi:** 31.12.2024

**Published Online/Yayımlanma Tarihi:** 31.12.2024



## GİRİŞ

Non-invaziv prenatal testler (NIPT), amniyosentez ve koryon villus örnekleme gibi geleneksel tanı yöntemlerine kıyasla kromozomal anormalliklerin tespitini daha güvenli, daha doğru ve daha erken hale getirerek prenatal tarama alanında devrim niteliğinde bir gelişme olarak ortaya çıkmıştır (1). Hong Kong'da 2011 yılında klinik uygulamaya girmiş ve dünya çapında hızla yayılmıştır. İlgili meslek kuruluşları günümüzde, NIPT'nin bir tanı testi değil bir tarama yöntemi olduğunda hemfikirler (2). Yüksek duyarlılığı (gerçek pozitif oranı) ve özgüllüğü (gerçek negatif oranı) NIPT'yi piyasadaki tarama testlerine ve invaziv testlere karşı çekici bir alternatif haline getirmiştir (3). Ailelerin üreme sağlığına etki edecek bilinçli seçimler yapabilmeleri için NIPT'nin genetik danışmanlıkla birlikte yapılmasını önerilmektedir (3).

Birçok ülkede, kromozom aneuploidilerini ve diğer doğum kusurlarını tespit etmek için maternal serum belirteç taraması ve ultrason görüntüleme (USG) doğum öncesi bakımın rutin bir parçasıdır (4). Ancak gerek taramalar gerekse USG değişen sıklıkta yanlış pozitif sonuçlar verebilmektedir. Bu testler fetüsün aneuploidi riskinin arttığını gösteriyorsa tanı için koryonik villus örnekleme veya amniyosentez gibi invaziv yöntemlere başvurulmaktadır (5).

Günümüzde NIPT yalnızca fetal aneuploidi riski artmış kadınlar için kullanımdadır (6). Serumda yapılan taramalardan daha doğru sonuçlar vermekte, daha az yanlış pozitif sonuç üretmektedir. İşleme ilişkili tek fiziksel risk kan alımıyla ilişkilidir ve düşük riski yoktur (6).

NIPT doğum öncesi test paradigmasını hızla değiştirmektedir. Serumda yapılan taramalar ile invaziv tanı testleri arasındadır. NIPT, fetal aneuploidi olasılığını belirlemek için maternal kan örneğinde bulunan hücresiz fetal DNA'nın (cffDNA) analiz edilmesini içermektedir (6). cffDNA maternal plazmada 5-7'nci hafta gibi bir sürede tespit edilebilir. Ancak cffDNA miktarı zamanla artar ve sonuçlar 10 haftadan sonra daha doğrudur (7).

Dolaşımdaki cffDNA bol miktardadır ve stabildir. Gebelikten sonra sadece birkaç gün maternal dolaşımda kalmaktadır. Bu da cffDNA'yı gebeliğe özgü testler için en uygun hale getirir. DNA dizilemesindeki son yenilikler, maternal dolaşımdaki hücresiz DNA'nın daha hızlı ve daha ucuz dizilenmesine olanak tanır. Bu dizilenme teknolojileri cffDNA'daki kromozom 13, 18 ve 21 gibi seçili ilgi bölgelerinin dizilenmesini içermektedir (8).

NIPT, özellikle trizomi 21 (Down sendromu), trizomi 18 (Edwards sendromu) ve trizomi 13 (Patau sendromu) olmak üzere yaygın trizomileri taramak için kullanılmaktadır (6). Gebeliğin 10. haftasından itibaren yapılabilmekte bu da gebelikte ilgili daha erken karar almaya olanak tanımaktadır (7). NIPT'nin trizomi 21'i tespit etmedeki duyarlılığı ve özgüllüğünün %99'u aştığı bildirilmiştir, bu NIPT'yi en güvenilir non-invaziv tarama yöntemi haline getirmektedir (9). Ancak, NIPT'nin tanı değil, tarama testi olduğu ve pozitif sonuçların özellikle mikrosefyonlar ve seks kromozomu aneuploidileri gibi daha düşük yaygınlığa sahip durumlar için invaziv testlerle doğrulanması gerektiği vurgulanmaktadır (10).

NIPT'nin başlıca avantajı, invaziv prosedürlerle ilişkili düşük riskini ortadan kaldıran non-invaziv yapısında yatmaktadır (11). Ayrıca belirli kromozomal anormallikleri tespit etmedeki yüksek doğruluğu, yanlış pozitif sonuçların ve gereksiz invaziv takip testlerinin olasılığını azaltır (12). Kombine birinci trimester taraması veya maternal serum taraması gibi geleneksel tarama yöntemlerinin aksine NIPT daha düşük bir yanlış pozitif oranı sunarak hem doğum öncesi bakımın verimliliğini hem de anne adaylarının duygusal refahını artırmaktadır (3).

Faydalarına rağmen, NIPT'nin sınırlamaları vardır. Örneğin, NIPT'nin doğruluğu çoklu gebelik, düşük fetal fraksiyon (yetersiz) veya obezite gibi anne faktörleri durumlarında azalabilir (13). Ek olarak, testin yaygın trizomilerin ötesindeki durumları tespit etme yeteneği değişkendir ve nadir kromozomal anormallikler için yanlış pozitiflik sıklığı

yüksek olabilmektedir (14). NIPT'nin maliyeti genellikle diğer tarama yöntemlerinden daha yüksektir ve artan yaygınlık maliyetlerde düşüşe neden olsa da belirli popülasyonlarda erişilebilirliği sınırlıdır (15).

NIPT'yi çevreleyen etik hususlar giderek daha fazla ilgi görmektedir. Testin kolaylığı ve erken zamanlaması açısından cinsiyet seçimi gibi tıbbi olmayan faktörlere dayalı olarak gebeliklerin seçici olarak sonlandırılması potansiyeli endişelere yol açmıştır. Laboratuvarlar çok çeşitli genetik durumları tarayan seçenekler sunmaya başlamış, NIPT'nin kapsamı artmıştır. Daha az yaygın veya yeterince anlaşılmamış genetik bozukluklar için yapılan karmaşık testler bazı belirsizlikleri de beraberinde getirmiştir.

Bu derleme, NIPT'nin klinik uygulamalarını, avantajlarını, sınırlamalarını ve etik kaygıları incelemeyi amaçlamaktadır.

### **Tarihsel Süreç ve Küresel Yaygınlık**

NIPT ilk olarak Ağustos 2011'de Hong Kong'da piyasaya sürülmüştür (16). Ardından Ekim 2011'de ABD'de ticari olarak tanıtılmış, sonraki yıllarda ise ticari olarak piyasaya arz edilmiştir (17,18). Küresel NIPT pazarının değeri 2019 rakamlarıyla 3,5 milyar ABD doları civarındadır (19).

NIPT'nin ulusal sağlık programlarına entegre edilmesi için hükümetler ve özel otoriteler tarafından araştırma çalışmaları ve konsorsiyumlar yürütülmektedir (20,21). NIPT'nin doğum öncesi bakımı iyileştirmedeki muazzam potansiyelini fark eden bu kuruluşlar, ulusal sağlık programlarına entegrasyonunu teşvik etmek için önemli kaynaklar ayırmışlardır (20,21). Araştırma girişimleri teşvik edilerek NIPT'nin rutin bir tarama aracı olarak benimsenmesi, erişilebilirliğinin artırılması amaçlanmaktadır. Bu ortak çaba, gelişmiş doğum öncesi bakıma ve küresel ölçekte iyileştirilmiş maternal ve fetal sonuçlara katkıda bulunmayı amaçlamaktadır. NIPT, birçok ülkede umut verici bir araç olarak görülmektedir ve bir tarama tekniği olarak entegre edilme sürecindedir (22,23).

NIPT, Çin'de 2010'dan beri mevcuttur ve doğum öncesi bakımdaki potansiyeli nedeniyle geniş ilgi görmektedir (24). Çin hükümetinin 2016'da tek çocuk politikasını kaldırması bu ilgiyi artırmakta, sağlık sigortası kapsamına alınması önerilmektedir (25).

NIPT Japonya'da 2013 yılında tanıtılmıştır (26,27). Japonya'da doğum öncesi testler ve NIPT konusunda kapsamlı bir politika bulunmamaktadır. Japonya'da NIPT'nin maliyeti çok yüksektir bu nedenle devlet güvencesinde değildir ihtiyaç duyan kişiler tarafından cepten ödenmektedir (27).

Afrika'da NIPT hala yeni bir tarama yöntemi olarak kabul edilmektedir. Güney Afrika'da NIPT kamu tarafından finanse edilmemekte, hamile kadınlara fetal aneuploidileri değerlendirmek için NIPT önerilmektedir (28).

Birleşik Krallık Ulusal Tarama Komitesi, Kasım 2015'te trizomi 13, 18 ve 21 taraması için NIPT kullanımını önermiş, resmi uygulama Galler, İskoçya ve İngiltere'de sırasıyla 2018, 2020 ve 2021'de başlamıştır. Komite, yüksek riskli gebeliklerde ücretsiz NIPT önermiştir (29,30).

Almanya'da, trizomi 13, 18 ve 21 taraması için NIPT'nin kamu tarafından finanse edilen bir sağlık sigortası sistemi kapsamına alınması önerilmektedir (31). On yıldan uzun bir süre önce uygulamaya konulmasından bu yana, jinekolojik kliniklerde gerçekleştirilen NIPT prosedürlerinin sayısı hızla artmaktadır (32).

NIPT başlangıçta Fransa'da yalnızca trizomi 21 taraması için uygulanmış, sonrasında kamu sağlık sigortasının desteğiyle trizomi 13 ve 18 taramasında da uygulamaya alınmıştır (33). Şu anda, Fransız kamu sistemi fetal kromozomal anormallik riski yüksek gebelikler için NIPT'yi ücretsiz ek tarama seçeneği olarak benimsemiştir (34).

ABD, 2011'den bu yana trizomi 21 taraması için NIPT'yi rutin hale getiren ilk ülkelerden biridir (35). American College of Obstetrics and Gynaecology, NIPT'nin gebelik geçmişleri veya risklerinden bağımsız olarak tüm hamile kadınlara sunulmasını önerirken

(17), istatistikler hamile kadınların yaklaşık %50'sinin NIPT'yi ikinci kademe tarama amacıyla kullandığını göstermiştir (5).

### Uygulamaya İlişkin Problemler

NIPT'nin üç yoldan biriyle rutin uygulamaya girebileceği değerlendirilmektedir: serum taramasının yerine, tarama ve invaziv prosedürler arasında ara basamak olarak veya invaziv testlerin yerine (36). Günümüzde meslek örgütlerince taramada ilk adım olarak önerilmese de yüksek riskli gebeliklerde ikinci kademe test olarak önerilmektedir (37). Düşük riskli gebeliklerde NIPT'nin serum taramasından daha düşük yanlış pozitif ve daha yüksek pozitif öngörü değerleri ürettiğini gösterilmiştir (38). Klinisyenlerce NIPT'nin geleneksel tarama prosedürlerinin yerini alacağı öngörülmektedir (36).

Amniyosentez gibi invaziv testlerin aksine, NIPT gebeliklerde trizomilerin doğrulanması için birinci basamak tarama yöntemi olarak kabul edilmemektedir. Her ne kadar yanlış pozitif ve negatif sonuçların sıklığı düşük olsa da NIPT'yi trizomilerin teşhisinde kesin bir test olarak kabul etmemenin önündeki en önemli engel yanlış pozitif ve negatif sonuçlardır (39,40). Bir çalışmada NIPT ile trizomi 21'i belirlemede %0,09'luk bir yanlış negatif oranı tespit edilmiştir (41). Prospektif bir çalışmada 81601 gebelik arasında %0,01'lik bir yanlış negatif oranı bildirilmiş, bunlardan ikisinin sınırlı plasental mozaiklik ve birinin ikiz gebelik olduğu ortaya çıkmıştır (39). Yanlış negatiflerin ileri maternal yaş, fazla kilo ve düşük miktarda cffDNA'dan kaynaklandığı düşünülmektedir (42).

Yanlış pozitif sonuçlar, NIPT'nin doğum öncesi tarama için önerilmesinde önemli bir endişe kaynağıdır (43). Sıklık %1'den azdır (43). Yanlış pozitif sonuçların nedenleri teknik gelişmelerle önlenemez. Plasental mozaiklik (44) en yaygın neden olup kaybolan ikizler (45), maternal kopya varyantlar (46) ve maternal tümörler (47) de diğer nedenler arasındadır.

NIPT'nin, tanı hatalarından kaçınmak ve daha güvenli analizi için USG gibi diğer doğum öncesi testlerle birlikte yapılması önerilmektedir. Trizomilerden yanlış pozitif

vakaların erken tespiti ve ayırt edilmesi yeteneği de gebelik komplikasyonlarını azaltabilir. NIPT kullanılarak daha geniş analiz ve tespit kapsamı için gelecekte teknik ve biyoenformatik iyileştirmeler yapılabilir (48).

Kadın doğum uzmanları, jinekologlar ve genetik danışmanlar hastaların NIPT ile ilgili bilinçli seçimler yapmasında ve karar alma süreçlerinin yönetiminde önemli role sahiptir. Ancak, doğum öncesi bakım konusunda iyi eğitilmiş uzmanların eksikliği nedeniyle hastalar, NIPT hakkında deneyimli hizmet sağlayıcılarına erişemeyebilir. Kadın doğum uzmanları arasında yapılan bir araştırmada tüm katılımcıların NIPT'ye aşina olduğu ancak bilgilerinin kapsamlı olmadığını belirlenmiştir (49). NIPT'de test öncesi ve sonrası danışmanlık verilirken hamile kadınlar testin özellikleri ve etkinliği, ilişkili riskler ve takiplerin önemi konularında bilgilendirilmelidir. Hamileler teste girmek ve alternatif bakımı seçmek konusunda bilinçli seçimler yapabilmelidir (50).

NIPT'nin toplumsal kabulü inanç sistemlerinde de büyük ölçüde etkilenebilir. Dini inancın günlük yaşamı etkilediği ülkelerden birinde kadın doğum uzmanları arasında yapılan bir araştırmada katılımcıların %94'ü NIPT sonuçlarının hamile kadınların gebeliği sürdürme veya sonlandırma kararını önemli ölçüde etkileyeceğini ifade etmiştir (51). Katılımcıların çoğunluğu NIPT'nin hamile kadınlar üzerinde etkilenen gebelikleri sonlandırma yönündeki toplumsal baskıyı artırabileceği konusunda hemfikirdir. Bu bulgu, inanç sistemlerinin NIPT'nin kabulü üzerinde büyük etkiye sahip olabileceğini göstermektedir (52). İnanç sistemlerinden etkilenen bazı siyasi gruplarının, Down sendromlu şüpheli gebeliklerde kürtajı normalleştireceği endişesiyle NIPT'ye karşı olduğu bildirilmiştir (53). Aynı gruba bağlı sağlık çalışanlarının fetal anomaliler durumunda kürtajı etik dışı olarak gördükleri tespit edilmiştir (54).

ABD'de Haymon ve arkadaşlarınca yürütülen çalışmada uzmanlar arasında NIPT kullanım sıklığının %90'ın üzerinde olduğu belirlenmiş, kullanmayan uzmanların maliyet, sigorta

kapsamının olmaması ve test duyarlılığıyla ilgili tereddütlerinin olduğu belirtilmiştir (36). Aynı çalışmada uzmanların %90'ı NIPT hakkındaki bilgilerine güvendiklerini bildirmiştir. Buna rağmen çalışmadan elde edilen sonuçlar uzmanlar arasında NIPT'nin sınırlamaları ve uygulama yönergeleri konusunda eksiklikler olduğunu göstermektedir (36).

Bu eksiklikler uzman olmayan klinisyenlerde daha belirgindir (55). Uzman olmayan klinisyenler NIPT'nin doğruluğunu belirlemede anne serumunda dolaşan toplam cffDNA'nın önemi konusunda gerekli eğitime sahip olmayabilir (56). cffDNA anne vücut kitle indeksi, etnik köken, gebelik yaşı, aneuploidi tipi ve çoğul gebelikten etkilenebilmektedir (56). NIPT'nin duyarlılıkları ve özgüllükleri yüksek olsa da tanısız değildir ve literatürdeki raporlar yanlış negatif (57) ve pozitif (58) örnekleri vurgulamaktadır. Uzman olmayan klinisyenler ayrıca NIPT ile invaziv testlerin uyumsuz sonuçlar verdiği durumların klinik yönetiminde zorluk çekebilirler (59).

NIPT kullanımındaki artış invaziv test prosedürlerinin kullanımını sınırlamakta olup bu da NIPT'nin artan kullanımını daha az invaziv prosedürün yapılacağı anlamına gelmektedir (60,61). Bazı çalışmaların sonuçları ileri anne yaşı durumunda NIPT'ye giren kadınların yalnızca NIPT'yi tercih ettiğini, invaziv testleri reddettiğini belirtmektedir (62). İnvaziv prosedürlerin azalması prosedürleri gerçekleştiren klinisyenlerin deneyiminin ve becerisinin azalacağı ve düşük riskinin potansiyel olarak artacağı anlamını taşımaktadır (58).

Kadınların invaziv testler yerine NIPT'yi tercih etme eğiliminde olduğu bir döngü oluşması durumunda NIPT'nin yanlış pozitif sonuçlar ürettiği göz önüne alındığında, NIPT'ye güvenmenin kürtajla sonuçlanan sağlıklı fetüs sayısı artabilir (58). NIPT invaziv testlerin tespit edebildiği translokasyonlar ve inversiyonlar gibi kromozom anormalliklerini belirleyememektedir (63).

NIPT'nin diğer protokollerle karşılaştırmalı olarak maliyet etkinliğinin belirlenmesi gereklidir (64). Yapılan analizler, invaziv

prosedürlerin sayısındaki azalmaya rağmen, NIPT'nin iki yıl içinde doğrulanmış trizomi 21 vakası başına maliyetinin artacağını öngörmektedir (64). Başka bir analizde ise NIPT'nin maliyetinin birinci basamak test olarak kullanıldığında, mevcut test protokollerinden daha yüksek olacağı gösterilmiştir (65). Başka çalışmalarda elde edilen sonuçlara göre NIPT'yi tarama testi olarak kullanmanın ardından doğrulayıcı invaziv test yapmanın NIPT'yi tanı aracı olarak kullanmaya kıyasla daha maliyet etkin olduğu belirtilmiştir (66,67).

### Etik Endişeler

NIPT'nin kullanımının yaygınlaşması ile dikkatli bir müzakere gerektiren derin etik endişeler gündeme getirilmiştir. Bu sorunlar özerklik, bilgilendirilmiş onam, ayrımcılık ve yaygın doğum öncesi taramanın potansiyel toplumsal etkileriyle ilgilidir (68).

Etik endişelerden biri bilgilendirilmiş onam ilkesidir (69). NIPT daha erişilebilir ve rutin hale geldikçe, hastaların testin kapsamını, sınırlamalarını ve etkilerini tam olarak anlayamama riski artmaktadır. NIPT yüksek düzeyde doğruluk sunsa da tanısız değildir. Pozitif sonuçlar genellikle tanıyı doğrulamak için amniyosentez gibi daha fazla invaziv prosedür gerektirir (70). Tarama ve tanı testleri arasındaki ayrım açıkça belirtilmeli ve hamile kadınların bir sonraki adımlar hakkında bilinçli seçimler yapabilmeleri sağlanmalıdır (71). Uygun danışmanlık olmadan, NIPT'nin kesin bir test olarak algılanması ve potansiyel olarak kaygıya, gereksiz müdahalelere veya hatta gebeliğin sonlandırılmasıyla ilgili erken kararlara yol açma tehlikesi vardır (72). Bağımsız muayenehanelerdeki klinisyenlerin NIPT'yi doğrudan sipariş ettiklerinde genetik danışmanlık sunup sunmadıkları ve nasıl sundukları açık değildir. NIPT'nin rutin hale gelebileceği veya gebelik ziyaretlerine eşlik eden kan alma bombardımanına dahil edilebileceği konusunda endişeler vardır (73).

Özerklik sorunu NIPT'nin daha geniş bir şekilde erişilebilir olmasıyla yakından bağlantılıdır ve bilinçli üreme seçimleri yapma yeteneği temel bir haktır (74). Ancak doğum öncesi genetik

bilginin erişilebilirliği bireyler üzerinde bu bilgiye göre hareket etme baskısı oluşturabilir (22). Bu baskı kişisel değerler veya inançlarla çelişse bile kişinin kararlarını değiştirebilir (22). Ebeveynler, gebelikleri genetik anormalliklere dayalı olarak sonlandırmak için toplumsal veya ailevi baskılarla karşı karşıya kalabilir ve bu tür kararların gönüllü doğasının sorgulanmasına neden olabilir (75). Gerçek özerkliğe yönelik bu zorluk, belirli popülasyonlar için yeterli doğum öncesi danışmanlığa erişimin sınırlı olabileceği ve üreme karar alma sürecindeki eşitsizliği daha da kötüleştiren sosyoekonomik eşitsizlikler nedeniyle daha da karmaşık hale gelebilir (74,75).

NIPT engelli bireylere yönelik ayrımcı tutumları güçlendirme riskini de beraberinde getirir. Özellikle Down sendromu gibi rahatsızlıklarla ilişkili olan genetik anormallikleri tarama yeteneği, seçici sonlandırmalarda artış korkusuna yol açarak engelli yaşamların toplumda değersizleşmesine neden olmuştur (76). Bu "seçici öjeni" zararlı klişeleri sürdürebilir ve engelli bireyler ve aileleri için toplumsal desteğin azalmasına yol açabilir (77). Toplum genetik normalliğe giderek daha fazla değer verdikçe, etik tartışma bireyin üreme kararları alma hakkı ile tüm yaşamların onurunu ve değerini koruma konusundaki kolektif sorumluluk arasındaki dengeyi ele almalıdır (78).

Teknoloji ilerledikçe NIPT'nin gelecekte sahip olması beklenen olası potansiyel başka bir etik ikilemdir (79). Doğum öncesi genetik testlerin kapsamı ölümcül olmayan rahatsızlıklar, belirli hastalıklara yatkınlıklar veya hatta fiziksel özellikler için tarama içerecek şekilde genişledikçe, tıbbi gereklilik ile ebeveyn tercihi arasındaki çizgi belirsizleşir (79). Bu "genetik determinizm", tercih edilen özelliklere dayalı embriyo veya fetüslerin seçilmesinin etik açıdan sıkıntılı bir gerçeklik haline gelebileceği üreme ticarileştirmesi konusunda endişelere yol açar (80). Bu tür uygulamalar, "tasarım bebekler" ve NIPT'nin amaçlanan tıbbi amacının ötesinde kullanılmasının etik

etkileri etrafındaki tartışmaları daha da körükleyecektir (81).

## SONUÇ

NIPT doğum öncesi taramada önemli bir atılımı temsil eder ve yaygın kromozomal anormallikleri tespit etmek için geleneksel yöntemlere göre daha güvenli ve daha doğru bir alternatif sunar. Ancak, sınırlamaları ve sunduğu etik zorluklar dikkatli bir değerlendirme ve sorumlu klinik uygulama gerektirir. Teknoloji gelişmeye devam ettikçe, eşit erişimi sağlamak ve bilinçli karar vermeyi teşvik etmek, tüm hamile bireyler için NIPT'nin faydalarını en üst düzeye çıkarmada kritik öneme sahip olacaktır.

ABD'deki klinisyenler NIPT'yi tahmin edilenden daha hızlı benimsemiş olsalar da, erişilebilirliği değişkenliğini korumaktadır.

NIPT doğum öncesi bakımda önemli bir ilerlemeyi temsil ederken, aynı zamanda bir dizi etik zorluk da sunar. NIPT'yi çevreleyen etik endişeler özetle aşağıda sıralanmıştır;

- Hastaların kapsamlı danışmanlık almasını sağlamak,
- Toplumsal baskı olmadan özerkliği korumak,
- Engelliliğe dayalı ayrımcılık riskini ortadan kaldırmak,
- Genetik testlerin gelecekteki uygulamalarını dikkatlice yönlendirmek.

NIPT'nin sürekli evrimi, kapsayıcı ve eşitlikçi bir toplumu teşvik ederken bireysel seçimlere saygı duyan dengeli bir yaklaşım gerektirmektedir.

NIPT'nin geleceği için önemli bir husus, eşit erişimdir. Şu anda, gelişmiş NIPT panellerinin yüksek maliyeti, özellikle düşük kaynaklı ortamlarda birçok popülasyon için erişimi sınırlamaktadır. Gelecekteki beklentiler, NIPT'nin faydalarının daha geniş, daha çeşitli bir popülasyona genişletilebilmesini

sağlamak için maliyet azaltma stratejilerini içermelidir. Ayrıca, NIPT rutin doğum öncesi bakıma entegre oldukça, sağlık hizmeti sağlayıcılarının karmaşık genetik verileri yorumlamak ve kapsamlı danışmanlık sunmak için yeterli eğitime sahip olmaları gerekecektir.

NIPT şu anda düşük gelirli ülkelerdeki insanların çoğunluğu için çok pahalıdır. Hükümetler genellikle bu analizi sübvansetmeyi göze alamamaktadır. Düşük ve orta gelirli ülkeler NIPT'yi uygulamaya karar verirse kamu sağlık sektörü tarafından ödenmesi adil ve uygun seçenek olacaktır. Ancak bunun için kapasite geliştirme, yatırım ve kamu sağlık profesyonelleri için eğitim gerekecektir.

Dizileme maliyetlerindeki düşüşe rağmen, NIPT'yi maternal serum taramasına benzer veya daha ucuz hale getirmek için düşük kaynaklı ortamlara yönelik teknolojik yeniliğe ihtiyaç duyulmaktadır. Bu alanda kaydedilecek gelişmeler NIPT'nin düşük ve orta gelirli ülkelerde daha geniş çapta benimsenmesini kolaylaştıracaktır. Hekimleri ve doğum öncesi bakımın ön saflarında yer alan sağlık çalışanlarını eğitmek önemlidir ve bu çabalar her ülkenin düzenleyici ve yasal bağlamına uymalıdır.

Klinisyenler, hastalar, kamu ve özel sigorta sağlayıcıları, sağlık bakanlıkları, yerel yönetimler ve sağlık hizmeti düzenleyicileri de dahil olmak üzere tüm paydaşlar NIPT'nin küresel uygulamasına dahil edilmeli, NIPT'ye ilişkin politika ve yasal düzenlemeler geliştirilmelidir.

NIPT başlangıçta öncelikle trizomi 21, 18 ve 13 gibi yaygın aneuploidileri tespit etmek için kullanılmıştır. Yeni nesil dizileme teknolojilerinin ve biyoenformatiğin ilerlemesiyle, NIPT'nin duyarlılığı ve özgüllüğü bazı geleneksel yöntemlere yaklaşan veya hatta onları geçen seviyelere ulaşmıştır. Çalışmalar Down sendromunu %99'un üzerinde bir duyarlılıkla ve %0,1'den daha düşük bir yanlış pozitif oranıyla tespit ettiğini göstermektedir. Bu doğum öncesi tanıda bir dönüm noktasıdır. Ancak, NIPT'nin kapsamı yaygın aneuploidilerin tespitini aşmaya başlamış ve cinsiyet kromozomu

anormalliklerinin, mikrodelsyonların ve hatta tek gen bozukluklarının tespitine girişmiştir.

NIPT'nin tüm genom dizilemesi potansiyeli ortaya çıkmıştır. Bu, daha geniş bir genetik durum yelpazesinin tespitini sağlayarak potansiyel olarak fetal genomdaki binlerce genetik varyantı tespit edecektir. NIPT aracılığıyla genom dizilemesi potansiyeli hala araştırma aşamasında olsa da doğum öncesi genetik taramanın kapsamlı hale gelebileceği ve kromozomal anormalliklerin ötesine uzanan durumlara yatkınlıkları tespit edebileceği bir geleceğin habercisidir. Bu gelişme, doğum sonrası çocuk için daha erken müdahalelere veya daha hedefli sağlık hizmeti yönetimine rehberlik edebilir.

NIPT'nin gelecekte kişiselleştirilmiş tıp alanı ile birleşmesi muhtemeldir. Daha geniş bir genetik varyasyon yelpazesini tespit etme kapasitesiyle, doğum öncesi testler hem annenin hem de çocuğun özel sağlık ihtiyaçlarına göre uyarlanabilir. Fetüsteki genetik yatkınlıkları belirleyerek hamilelik veya erken çocukluk döneminde;

- Kişiselleştirilmiş önleyici tedbirler,
- Yaşam tarzı değişiklikleri ve
- Terapötik müdahaleler konusunda fikir verebilir.

Dahası, NIPT'yi gelişmiş maternal serum taraması veya fetal görüntüleme gibi diğer invaziv olmayan tanı teknolojileriyle birleştirmek, doğum öncesi bakıma daha bütünsel ve daha az invaziv bir yaklaşım sağlayabilir. Yapay zekâ ve makine öğrenimi modelleri, genetik verileri diğer maternal ve fetal biyobelirteçlerle entegre ederek NIPT'nin doğruluğunu ve öngörü yeteneklerini iyileştirme konusunda umut vadetmektedir. Bu hesaplama araçları, genetik ve klinik verilerdeki ince kalıpları belirleyebilir ve potansiyel olarak belirgin hale gelmeden önce klinik durumları işaretleyebilir.

NIPT gelişen teknoloji ile kişiselleştirilmiş doğum öncesi bakımın temel taşı haline gelmeye ve genetik içgörülerini daha geniş maternal-fetal sağlık verileriyle bütünleştirmeye hazırdır. Ancak, NIPT'nin

kapsamı genişledikçe, sorumlu bir uygulama sağlamak için etik ve pratik zorlukların ele alınması gerekir. NIPT'nin geleceği, hasta merkezli, bilgilendirilmiş karar almanın en yüksek standartlarını korurken, en son doğum öncesi bakıma erişimi demokratikleştirme becerisinde yatmaktadır. NIPT'nin sürekli iyileştirilmesi, doğum öncesi taramanın yalnızca daha güvenli değil, aynı zamanda daha kesin ve kapsamlı olduğu bir gelecek vaat etmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Zhang H, Denona B. Noninvasive prenatal testing test versus chorionic villus sampling, where are we now? *Matern Med.* 2024;6(2):128-130.
2. Ravitsky V, Roy M-C, Haidar H, Henneman L, Marshall J, Newson AJ, et al. The emergence and global spread of noninvasive prenatal testing. *annu rev genomics hum genet.* 2021;22:309-338.
3. Jayashankar SS, Nasaruddin ML, Hassan MF, Dasrilyah RA, Shafiee MN, Ismail NA, et al. Non-invasive prenatal testing (NIPT): reliability, challenges, and future directions. *Diagnostics.* 2023;13(15):2570.
4. Peahl AF, Turrentine M, Srinivas S, King T, Zahn CM. Routine prenatal care. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2023;50(3):439-455.
5. LeFevre NM, Sundermeyer RL. Fetal aneuploidy: screening and diagnostic testing. *Am Fam Physician.* 2020;101(8):481-488.
6. Hanson B, Scotchman E, Chitty LS, Chandler NJ. Non-invasive prenatal diagnosis (NIPD): how analysis of cell-free DNA in maternal plasma has changed prenatal diagnosis for monogenic disorders. *Clin Sci (Lond).* 2022;136(22):1615-1629.
7. Motlagh H, Dorgalaleh A, Tabibian S, Naderi M, Zaker F. Noninvasive prenatal diagnosis of congenital factor XIII deficiency in Iran. *Blood Coagul fibrinolysis an Int J Haemost Thromb.* 2022;33(3):167-170.
8. Everett TR, Chitty LS. Cell-free fetal DNA: the new tool in fetal medicine. Vol. 45, *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* England; 2015.
9. Lee DE, Kim H, Park J, Yun T, Park DY, Kim M, et al. Clinical Validation of non-invasive prenatal testing for fetal common aneuploidies in 1,055 korean pregnant women: a single center experience. *J Korean Med Sci.* 2019;34(24):e172.
10. Abedalthagafi M, Bawazeer S, Fawaz RI, Heritage AM, Alajaji NM, Faqeh E. Non-invasive prenatal testing: a revolutionary journey in prenatal testing. *Front Med.* 2023;10:1265090.
11. Liehr T, Lauten A, Schneider U, Schleussner E, Weise A. Noninvasive prenatal testing - when is it advantageous to apply. *Biomed hub.* 2017;2(1):1-11.
12. Wulff CB, Gerds TA, Rode L, Ekelund CK, Petersen OB, Tabor A. Risk of fetal loss associated with invasive testing following combined first-trimester screening for Down syndrome: a national cohort of 147,987 singleton pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(1):38-44.
13. Kong X, Zhang L, Yang R, Zhang H, Ren M, Wang X, et al. Reasons for failure of noninvasive prenatal test for cell-free fetal DNA in maternal peripheral blood. *Mol Genet genomic Med.* 2024;12(1):e2351.
14. Zhang M, Tang J, Li J, Wang C, Wei R, Fang Y, et al. Value of noninvasive prenatal testing in the detection of rare fetal autosomal abnormalities. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2023;284:5-11.
15. Marks IR, Mills C, Devolder K. Unconditional access to non-invasive prenatal testing (NIPT) for adult-onset conditions: a defence. *J Med Ethics.* 2024;50(2):102-7.
16. Chiu RWK, Akolekar R, Zheng YWL, Leung TY, Sun H, Chan KCA, et al. Non-invasive prenatal assessment of trisomy 21 by multiplexed maternal plasma DNA sequencing: large scale validity study. *BMJ.* 2011;342:c7401.
17. Gadsbøll K, Petersen OB, Gatinois V, Strange H, Jacobsson B, Wapner R, et al. Current use of noninvasive prenatal testing in Europe, Australia and the USA: a graphical presentation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(6):722-30.
18. Agarwal A, Sayres LC, Cho MK, Cook-Deegan R, Chandrasekharan S. Commercial landscape of noninvasive prenatal testing in the United States. *Prenat Diagn.* 2013;33(6):521-31.
19. Ukonaho T-T. Global scenarios in maternal and fetal



- health diagnostics business in year 2030: analysis, conclusions and suggestions. 2024;
20. Nshimyumukiza L, Beaumont JA, Rousseau F, Reinharz D. Introducing cell-free DNA noninvasive testing in a Down syndrome public health screening program: a budget impact analysis. *Cost Eff Resour Alloc.* 2020;18:1–9.
  21. Johnston M, Hui L, Bowman-Smart H, Taylor-Sands M, Pertile MD, Mills C. Disparities in integrating non-invasive prenatal testing into antenatal healthcare in Australia: a survey of healthcare professionals. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2024;24(1):355.
  22. McMahon G, Kennedy S, Miremberg H, O'Donoghue K. Non-invasive prenatal testing: Assessing the availability and accessibility of information available to the pregnant population within the Republic of Ireland. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2024;302:149–154.
  23. van Prooyen Schuurman L, van der Meij K, van Ravesteyn N, Crombag N, Gitsels-van der Wal J, Kooij C, et al. Factors involved in the decision to decline prenatal screening with noninvasive prenatal testing (NIPT). *Prenat Diagn.* 2023;43(4):467–76.
  24. Mei L, Tang Q, Sun B, Xu L. Noninvasive prenatal testing in China: Future detection of rare genetic diseases? *Intractable rare Dis Res.* 2014;3(3):87–90.
  25. Wu L, Wu Y, Zou S, Sun C, Chen J, Li X, et al. Eliciting women's preference for prenatal testing in China: a discrete choice experiment. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):604.
  26. Sasaki A, Sawai H, Masuzaki H, Hirahara F, Sago H. Low prevalence of genetic prenatal diagnosis in Japan. *Prenat Diagn.* 2011;31(10):1007–1009.
  27. Kimura M. Experiences related to prenatal testing among Japanese mothers of children with disabilities. *Women's Reprod Heal.* 2018;5(3):183–203.
  28. Pistorius L, Cluver C, Bhorat I, Hall C, Smit L, Scott C, et al. Screening for chromosomal and structural fetal anomalies: guidelines for South African private practice. *African J Obstet Gynaecol.* 2023;1(2):19–24.
  29. UK National Screening Committee. The UK NSC Recommendation on Down's Syndrome Screening in Pregnancy. 2016.
  30. UK National Screening Committee. UK National Screening Committee Annual Report 2019 to 2020. 2023.
  31. Perrot A, Horn R. The ethical landscape (s) of non-invasive prenatal testing in England, France and Germany: findings from a comparative literature review. *Eur J Hum Genet.* 2022;30(6):676–681.
  32. Kolleck A, Sauter A. Aktueller Stand und Entwicklungen der Pränataldiagnostik. *Endbericht zum Monitoring.* 2019.
  33. Perrot A, Horn R. Health professionals and scientists' views on genome-wide NIPT in the French public health system: Critical analysis of the ethical issues raised by prenatal genomics. *PLoS One.* 2022;17(11):e0277010.
  34. Vassy C, Noiville C, Brunet L. The regulation of non-invasive prenatal testing (NIPT) in France: Continuity and changes in the development of prenatal testing. *OBM Genet.* 2022;6(1):1–15.
  35. Palomaki GE, Knight GJ, Ashwood ER, Best RG, Haddow JE. Screening for down syndrome in the United States: results of surveys in 2011 and 2012. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137(7):921–926.
  36. Haymon L, Simi E, Moyer K, Aufox S, Ouyang DW. Clinical implementation of noninvasive prenatal testing among maternal fetal medicine specialists. *Prenat Diagn.* 2014;34(5):416–423.
  37. Gregg AR, Gross SJ, Best RG, Monaghan KG, Bajaj K, Skotko BG, et al. ACMG statement on noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy. *Genet Med.* 2013;15(5):395–398.
  38. Schmitz D, Netzer C, Henn W. An offer you can't refuse? Ethical implications of non-invasive prenatal diagnosis. *Nat Rev Genet.* 2009;10(8):515.
  39. Xue Y, Zhao G, Qiao L, Lu J, Yu B, Wang T. Sequencing shorter cfDNA Fragments decreases the false negative rate of non-invasive prenatal testing. *Front Genet.* 2020;11:280.
  40. Dai R, Yu Y, Zhang H, Li L, Jiang Y, Liu R, et al. Analysis of 17,428 pregnant women undergoing non-invasive prenatal testing for fetal chromosome in Northeast China. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(6):e24740.
  41. Hartwig TS, Ambye L, Sørensen S, Jørgensen FS. Discordant non-invasive prenatal testing (NIPT) - a systematic review. *Prenat Diagn.* 2017;37(6):527–539.
  42. Minarik G, Repiska G, Hyblova M, Nagyova E,

- Soltys K, Budis J, et al. Utilization of benchtop next generation sequencing platforms ion torrent pgm and miseq in noninvasive prenatal testing for chromosome 21 trisomy and testing of impact of in silico and physical size selection on its analytical performance. *PLoS One*. 2015;10(12):e0144811.
43. Grati FR, Ferreira J, Benn P, Izzi C, Verdi F, Vercellotti E, et al. Outcomes in pregnancies with a confined placental mosaicism and implications for prenatal screening using cell-free DNA. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. 2020;22(2):309–316.
  44. Lau TK, Cheung SW, Lo PSS, Pursley AN, Chan MK, Jiang F, et al. Non-invasive prenatal testing for fetal chromosomal abnormalities by low-coverage whole-genome sequencing of maternal plasma DNA: review of 1982 consecutive cases in a single center. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;43(3):254–264.
  45. Porreco RP, Garite TJ, Maurel K, Marusiak B, Ehrich M, van den Boom D, et al. Noninvasive prenatal screening for fetal trisomies 21, 18, 13 and the common sex chromosome aneuploidies from maternal blood using massively parallel genomic sequencing of DNA. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(4):365.e1-e12.
  46. Wang S, Huang S, Ma L, Liang L, Zhang J, Zhang J, et al. Maternal X chromosome copy number variations are associated with discordant fetal sex chromosome aneuploidies detected by noninvasive prenatal testing. *Clin Chim Acta*. 2015;444:113–116.
  47. Osborne CM, Hardisty E, Devers P, Kaiser-Rogers K, Hayden MA, Goodnight W, et al. Discordant noninvasive prenatal testing results in a patient subsequently diagnosed with metastatic disease. *Prenat Diagn*. 2013;33(6):609–611.
  48. Brady P, Brison N, Van Den Bogaert K, de Ravel T, Peeters H, Van Esch H, et al. Clinical implementation of NIPT - technical and biological challenges. *Clin Genet*. 2016;89(5):523–530.
  49. Mayes S, Hashmi S, Turrentine MA, Darilek S, Friel LA, Czerwinski J. Obstetrician and gynecologist utilization of the noninvasive prenatal testing expanded option. Vol. 6, *AJP reports*. United States; 2016.
  50. Kater-Kuipers A, Bunnik EM, de Beaufort ID, Galjaard RJH. Limits to the scope of non-invasive prenatal testing (NIPT): an analysis of the international ethical framework for prenatal screening and an interview study with Dutch professionals. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):409.
  51. Ahmed S, Jafri H, Rashid Y, Mason G, Ehsan Y, Ahmed M. Attitudes towards non-invasive prenatal diagnosis among obstetricians in Pakistan, a developing, Islamic country. *Prenat Diagn*. 2017;37(3):289–95.
  52. Haidar H, Vanstone M, Laberge A-M, Bibeau G, Ghulmiyyah L, Ravitsky V. Cross-cultural perspectives on decision making regarding noninvasive prenatal testing: A comparative study of Lebanon and Quebec. *AJOB Empir Bioeth*. 2018;9(2):99–111.
  53. Foth H. Avoiding “selection”?-References to history in current German policy debates about non-invasive prenatal testing. *Bioethics*. 2021;35(6):518–527.
  54. Magelssen M. Prenatal diagnosis and the christian health professional. *Christ Bioeth Non-Ecumenical Stud Med Moral*. 2016;22(3):325–339.
  55. Benn P, Cuckle H. Theoretical performance of non-invasive prenatal testing for chromosome imbalances using counting of cell-free DNA fragments in maternal plasma. *Prenat Diagn*. 2014;34(8):778–783.
  56. Bianchi DW, Parker RL, Wentworth J, Madankumar R, Saffer C, Das AF, et al. DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. *N Engl J Med*. 2014;370(9):799–808.
  57. Smith M, Lewis KM, Holmes A, Visootsak J. A case of false negative NIPT for down syndrome-lessons learned. *Case Rep Genet*. 2014;2014(1):823504.
  58. Verweij EJ, de Boer MA, Oepkes D. Non-invasive prenatal testing for trisomy 13: more harm than good? *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;44(1):112–114.
  59. Srebniak MI, Diderich KEM, Noomen P, Dijkman A, De Vries FAT, Van Opstal D. Abnormal non-invasive prenatal test results concordant with karyotype of cytotrophoblast but not reflecting abnormal fetal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;44(1):109–111.
  60. Platt LD, Janicki MB, Prosen T, Goldberg JD, Adashek J, Figueroa R, et al. Impact of noninvasive prenatal testing in regionally dispersed medical centers in the United States. *Am J Obstet Gynecol*.

- 2014;211(4):368-371.
61. Manegold-Brauer G, Bellin AK, Hahn S, De Geyter C, Buechel J, Hoesli I, et al. A new era in prenatal care: non-invasive prenatal testing in Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2014;144(0506):w13915.
  62. Pettit KE, Hull AD, Korty L, Jones MC, Pretorius DH. Noninvasive prenatal testing: a replacement for chorionic villus sampling and amniocentesis for advanced maternal age? *Obstet Gynecol*. 2014;123:165S-166S.
  63. Rad S, Turner AL, Beauchamp S, Aghajanian P, Williams III J, Esakoff TF. Noninvasive prenatal testing compared with invasive diagnostic testing in the setting of an abnormal state aneuploidy screen. *Obstet Gynecol*. 2014;123:100S.
  64. O'Leary P, Maxwell S, Murch A, Hendrie D. Prenatal screening for Down syndrome in Australia: Costs and benefits of current and novel screening strategies. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol*. 2013;53(5):425-433.
  65. Morris S, Karlsen S, Chung N, Hill M, Chitty LS. Model-based analysis of costs and outcomes of non-invasive prenatal testing for Down's syndrome using cell free fetal DNA in the UK National Health Service. *PLoS One*. 2014;9(4):e93559.
  66. Ohno M, Caughey A. The role of noninvasive prenatal testing as a diagnostic versus a screening tool—a cost-effectiveness analysis. *Prenat Diagn*. 2013;33(7):630-635.
  67. Song K, Musci TJ, Caughey AB. Clinical utility and cost of non-invasive prenatal testing with cfDNA analysis in high-risk women based on a US population. *J Matern neonatal Med*. 2013;26(12):1180-1185.
  68. Johnston M, Warton C, Pertile MD, Taylor-Sands M, Delatycki MB, Hui L, et al. Ethical issues associated with prenatal screening using non-invasive prenatal testing for sex chromosome aneuploidy. *Prenat Diagn*. 2023;43(2):226-234.
  69. Kater-Kuipers A, De Beaufort ID, Galjaard RH, Bunnik EM. Rethinking counselling in prenatal screening: an ethical analysis of informed consent in the context of non-invasive prenatal testing (NIPT). *Bioethics*. 2020;34(7):671-678.
  70. Qi Q-G, Tuo Y, Liu L-X, Yu C-X, Wu A-N. Amniocentesis and next generation sequencing (NGS)-based noninvasive prenatal DNA testing (NIPT) for prenatal diagnosis of fetal chromosomal disorders. *Int J Gen Med*. 2021;14:1811-1817.
  71. Adra A, Khalife D, Usta IM, Hobeika E, Mirza F, Ghulmiyyah L, et al. Practice patterns of obstetric care in twin gestations: the value of MFM consultation. *J Matern neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2022;35(18):3453-3459.
  72. Long S, O'Leary P, Dickinson JE. Women's responses to prenatal genetic diagnosis and attitudes to termination of pregnancy after non-invasive prenatal testing: An online survey of Western Australian women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2023;63(2):219-227.
  73. Glad R. Prenatal testing - universal access? *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2022;142(8). Available from: <https://tidsskriftet.no/en/2022/05/editorial/prenatal-testing-universal-access>
  74. Bunnik EM, Kater-Kuipers A, Galjaard R-JH, de Beaufort ID. Should pregnant women be charged for non-invasive prenatal screening? Implications for reproductive autonomy and equal access. *J Med Ethics*. 2020;46(3):194-198.
  75. Kater-Kuipers A, Bakkeren IM, Riedijk SR, Go ATJI, Polak MG, Galjaard R-JH, et al. Non-invasive prenatal testing (NIPT): societal pressure or freedom of choice? A vignette study of Dutch citizens' attitudes. *Eur J Hum Genet*. 2021;29(1):2-10.
  76. Dufner A. Non-invasive prenatal testing (NIPT): does the practice discriminate against persons with disabilities? *J Perinat Med*. 2021;49(8):945-948.
  77. Rehmann-Sutter C. Should prenatal screening be seen as "selective reproduction"? Four reasons to reframe the ethical debate. *J Perinat Med*. 2021;49(8):953-958.
  78. Montgomery S, Thayer ZM. The influence of experiential knowledge and societal perceptions on decision-making regarding non-invasive prenatal testing (NIPT). *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):630.
  79. Bakkeren IM, Kater-Kuipers A, Bunnik EM, Go ATJI, Tibben A, de Beaufort ID, et al. Implementing non-invasive prenatal testing (NIPT) in the Netherlands: An interview study exploring opinions about and experiences with societal pressure, reimbursement, and an expanding scope. *J Genet*

Couns. 2020;29(1):112–121.

80. Rueda J, Vallès-Poch M. Genomic uncertainty as a burden for reproductive choice? the problem of probabilistic causation in non-invasive prenatal testing. *Am J Bioeth.* 2023;23(3):26–28.
81. Denny M. Decoding Promises and Perceptions: A reflexive thematic analysis of the online presentation of noninvasive prenatal testing (NIPT) in Top U.S. Brands. *J Consum Health Internet.* 2024;28(2):135–156.