

'ACOG diyor ki'

FETAL ANÖPLOİDİ İÇİN SERBEST FETAL DNA TARAMASI

Özeti Yapan: Dr. Aytül Esmer Çorbacıoğlu

ÖZET

- Prenatal tarama ve tanı testlerinin riskleri, faydaları ve alternatif yöntemleri hakkında tüm hastalar bilgilendirilmelidir. Hiçbir testin yapılmaması seçeneği de tartışılmalıdır.
- Geleneksel tarama yöntemlerinin performansının yüksekliği, serbest fetal DNA testlerinin kısıtlılıkları ve bu testlerin düşük riskli obstetri popülasyonundaki maliyet-etkinliği konusundaki veri yetersizliği nedeniyle günümüzde, genel obstetri popülasyonundaki çoğu kadın için geleneksel yöntemler en uygun seçenek olmaya devam etmektedir.
- Her hasta riskinden bağımsız olarak sık görülen kromozom anomalilerinin taranması için serbest fetal DNA testini seçebilir, ancak hasta bu testin ve alternatif yöntemlerin kısıtlılıkları ve faydaları konusunda bilgi sahibi olmalıdır.
- Serbest fetal DNA testi sık görülen trizomileri ve istenirse cinsiyet kromozom anöplodilerini taramaktadır.
- Serbest fetal DNA testinin yanlış sonuç verme ihtimali nedeniyle ve trizominin tipinin ve böylece tekrarlama olasılığının belirlenebilmesi için sonucun pozitif olduğu her hastaya tanısal test önerilmelidir.
- Farklı tarama yöntemlerinin paralel veya aynı anda uygulanması maliyet-etkin değildir ve önerilmemektedir.
- Gebeliğin sonlandırılması dahil hiçbir karar sadece serbest fetal DNA testinin sonucunda göre verilmemelidir.
- Sonuçları rapor edilmeyen, belirsiz veya yorumlanamaz olan ('no call' test sonucu) hastalar genetik danışmanlık almalı ve bu kadınlara anöploidi riskinin artmış olması nedeniyle ayrıntılı ultrason ve tanı testleri önerilmelidir.
- Mikrodelesyon sendromları için rutin serbest fetal DNA taraması önerilmemektedir.
- Çoğul gebelere rutin serbest fetal DNA taraması önerilmemektedir.
- Ultrason incelemesinde fetusta yapısal anomali saptanırsa, serbest fetal DNA testi yerine tanı testi önerilmelidir.
- Hastalara negatif sonucun sağlıklı bir gebeliği garanti etmediği anlatılmalıdır.
- Serbest fetal DNA taraması nöral tüp defekti veya batin ön duvar defekti gibi yapısal anomali riskini değerlendirmez. Bu testi yaptıran hastalara maternal serum alfa-fetoprotein taraması veya ultrason incelemesi önerilmelidir.
- Hastalar anöploidi için yapılan her türlü tarama ve tanı testini reddedebilir.

GİRİŞ

Gebe kadının plazmasında bulunan serbest fetal DNA'yı kullanarak yapılan invaziv olmayan prenatal tarama testi, fetal anöploidinin taranması amacıyla kullanılmaktadır. 2011 yılında ACOG ve 'Society for Maternal-Fetal Medicine' dernekleri bu testin fetal anöploidi riskinin yüksek olduğu kadınlara tarama testi seçeneği olarak sunulmasını önermiştir. Bu riskler anne yaşının 35 veya üzerinde olması, anöploidi riskini düşündüren ultrason bulgularının olması, daha önceki gebelikte trizomi öyküsünün olması, ebeveynlerden birinin trizomi 13 veya trizomi 21 riskini arttıran dengeli translokasyon taşıyıcısı olması ve birinci veya ikinci trimester test sonucunun pozitif olması şeklinde belirlenmiştir. Genel popülasyonda kullanımıyla ilgili verilerin artması nedeniyle, bu testin tüm gebelere uygulanmasının avantajları ve kısıtlılıkları tekrar gözden geçirildi.

10. haftadan sonra fetal kaynaklı serbest DNA toplam maternal serbest DNA miktarının %3-13'ünü oluşturur. Serbest DNA testi sadece sık görülen trizomileri ve istenirse cinsiyet kromozom anöploidilerini tarar. Test 9. gebelik haftasından doğuma kadar uygulanabilir. Farklı laboratuvarlarda değişik teknikler kullanılsa da, hepsinde temel yöntem yeni nesil dizileme teknolojisi ve ileri biyoinformatik analizdir. Hangi moleküler teknik kullanılırsa kullanılsın, tüm testlerin trizomi 18 ve trizomi 21 için duyarlılığı ve özgüllüğü yüksektir (Tablo 1). Trizomi 13 ve cinsiyet kromozom anomalileri için duyarlılık daha düşüktür ve %80-90 civarındadır, ancak özgüllük %99'un üzerindedir. Cinsiyet %98 doğrulukla belirlenir. Hangi yöntem kullanılırsa kullanılsın test sonucu 7-10 gün içinde alınır. Taranan her hastalık için özgüllük ayrı ayrı yazılır ve kümülatif yanlış pozitiflik oranı %1'e yaklaşır.

Laboratuvarlar serbest fetal DNA testinin sonuçlarını çeşitli şekillerde raporlar. Bazıları anöploidi riskini 'pozitif' veya 'negatif' olarak yazarken, diğerleri anöploidi ihtimalini sayısal olarak yazar. Bu laboratuvarlar genellikle yüksek risk için ">%99" ve düşük risk için "<1/10000" ibaresini kullanır, ama nadiren arada bir değer de rapora yazılabilir. Bu yöntemlerin hiçbiri obstetrisyenler için pozitif prediktif değer (pozitif test sonucunun gerçekten pozitif olması) ve nihayi risk (yanlış negatiflik) olarak kullanılamaz. ACOG ve 'Society for Maternal-Fetal Medicine' dernekleri, hastaların test sonucunu doğru bir şekilde anlayabilmesi için, her anöploidinin pozitif prediktif değerinin ve nihayi riskinin rapora yazılmasını önermektedir.

Doğru test sonucu için fetal fraksiyon, yani anne kanındaki fetal kaynaklı serbest DNA'nın miktarı çok önemlidir. **Bazı laboratuvarlar fetal fraksiyonun en az %4 olması halinde sonucu raporlarlar.** Diğerleri ise fetal fraksiyonu ölçmezler veya rapora yazmazlar. Laboratuvar ve kullanılan yöntemle birlikte toplamda testlerin %1 ila %8'inde sonuç verilemez. Fetal fraksiyon anöploidili fetus taşıyan veya obez kadınlarda düşüktür. 110 kg'un üzerindeki kadınların en az %10'unda fetal fraksiyon %4'ün altındadır. Test sonucunun verilemediği kadınlarda (düşük fetal fraksiyon veya diğer bilinmeyen nedenlerden dolayı) anöploidi oranı %23 kadar yüksek

olarak bildirilmiştir. **Sonuçları raporlanmayan, belirsiz olan veya yorumlanamaz olan ('no call' test sonucu) kadınlar genetik danışmanlık almalı ve bu kadınlara anöploidi riskinin artmış olması nedeniyle ayrıntılı ultrason ve tanı testleri önerilmelidir.** Yeniden tarama testi yapılabilir, fakat bu, anöploidi varsa tanısında gecikmeye yol açar. Ayrıca tekrarlanan testlerin sadece %50-60'ında bir sonuç elde edilmektedir.

Tablo 1. Yorumlanabilir bir sonucun elde edildiği hastalarda serbest fetal DNA testinin başarısı

	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	25 yaş Pozitif prediktif değer (%)	40 yaş Pozitif prediktif değer (%)
Trizomi 21	99.3	99.8	33	87
Trizomi 18	97.4	99.8	13	68
Trizomi 13	91.6	99.9	9	57
Cinsiyet kromozom anöploidisi	91.0	99.6	-	-

Testin genel obstetri popülasyonunda kullanımı

Genel obstetri popülasyonunda testin duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek riskli hastalarla aynı iken, anöploidinin daha az görülmesinden dolayı pozitif prediktif değer daha düşüktür. Bu da daha fazla sayıda yanlış pozitiflik olacağı anlamına gelmektedir.

Bir başka sorun da trizomi 21, 18 ve 13'ün, genel obstetri popülasyonunda görülebilecek olan tüm kromozom anomalilerinin küçük bir bölümünü oluşturmasıdır. Geleneksel tarama yöntemlerinin, diğer kromozom anomalilerini ve olumsuz gebelik sonuçlarını saptama başarısı daha yüksektir. Örneğin, pozitif bir entegre test indirek olarak bir kromozomun dengesiz translokasyonu'nun tanınmasını sağlamaktadır. Bir çalışmada, anormal geleneksel tarama testi endikasyonu ile yapılan tanı testi sonucunda saptanan kromozom anomalilerinin %17'sinin, serbest fetal DNA ile tespit edilemeyeceği gösterilmiştir. Geleneksel tarama yöntemlerinin performansı, serbest fetal DNA testlerinin kısıtlılıkları ve bu testlerin düşük riskli obstetri popülasyonundaki maliyet-etkinliği konusundaki veri yetersizliği nedeniyle günümüzde, genel obstetri popülasyonundaki çoğu kadın için geleneksel yöntemler en uygun seçenek olmaya devam etmektedir.

Serbest fetal DNA testi ile diğer genetik hastalıkların taranması

Günümüzde her laboratuvar serbest fetal DNA testi ile trizomi 13, 18 ve 21'i taramaktadır. Cinsiyet kromozom anöploidileri, mikrodelsyonlar ve nadir trizomiler (trizomi 16 , trizomi 22 gibi) ise bazı laboratuvarlar tarafından rutin olarak, bazıları tarafından da istek yapıldığı zaman taranmaktadır. Mikrodelsyon sendromları sporadik olarak veya diğer genetik mekanizmalar sonucunda meydana gelirler. Serbest fetal DNA



testinin bu sendromlar için geçerliliği klinik çalışmalarla doğrulanmış değildir ve gerçek duyarlılık ve özgüllüğü bilinmemektedir. **Mikrodelesyon sendromları için rutin olarak serbest fetal DNA testi önerilmemektedir.**

Çoğul gebelik

Hangi yöntem kullanılırsa kullanılsın çoğul gebeliklerde anöploidi taramasının başarısı kısıtlıdır. Maternal kan testlerinde tüm gebelik için tek bir sonuç elde edilir ve fetusları birbirinden ayırdetmek mümkün değildir. İlk çalışmalar serbest fetal DNA testinin doğru olduğunu göstermişse de, çoğul gebeliklerde bu testin uygulanmasını önermeden önce daha büyük prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Çoğul gebeliği olan kadınlara serbest fetal DNA testi önerilmemektedir. Daha yüksek sayılı çoğul gebelikler için yeterli veri henüz bulunmamaktadır.

Hastalara seçenekleri hakkında danışmanlık verilmesi

Danışmanlık sırasında serbest fetal DNA'nın kısıtlılıkları ile ilgili olarak, bu test ile sadece trizomi 13, 18 ve 21'in tarandığı, standart panelin içindeyse veya istek yapılmışsa cinsiyet kromozomlarına da bakıldığı anlatılmalıdır. Bazı aileler cinsiyeti erken dönemde öğrenmek için bu testi yaptırmak isteyebilirler. Bu durumda sık görülen kromozom anomalilerinin de tarandığı, bu bilgiyi edinmek istemiyorsa bu testin yapılmaması gerektiği anlatılmalıdır.

Serbest fetal DNA testinin koryon villus örnekleme veya amniyosentez gibi tanısal testlerin yerine geçmediği ve kromozom anomalilerinin tanısındaki yetersizlikleri anlatılmalıdır. Bu test yanlış pozitif sonuç verebileceği gibi, trizominin translokasyon nedeniyle oluşup oluşmadığını da göstermez, ve bu nedenle trizominin tekrarlama riski belirlenemez. Eğer ultrason incelemesinde yapısal anomali saptanmışsa serbest fetal DNA testi yerine tanı testlerinden biri yapılmalıdır. Serbest fetal DNA testinin yanlış sonuç verme ihtimali nedeniyle ve trizominin tipinin ve böylece tekrarlama olasılığının belirlenebilmesi için, sonucun pozitif olduğu her hastaya tanısal test önerilmelidir. Gebeliğin sonlandırılması dahil hiçbir karar sadece serbest fetal DNA testinin sonucunda göre verilmemelidir. Gebelik sonlandırılmadan önce sonuç mutlaka amniyosentez veya koryon villus örneklemeyle doğrulanmalıdır. Yanlış pozitiflik nedenleri arasında plasental mozaiklik, kaybolan ikiz ve maternal maligniteler yer alır.

Serbest fetal DNA testinden önce mutlaka danışmanlık verilmelidir. Diğer tarama testlerini veya prenatal tanı testini gerektiren bir durum olup olmadığını anlamak amacıyla aile öyküsü alınmalıdır. Öncesinde ultrason yapılarak viyabilite, fetus sayısı ve gebelik haftası değerlendirilmelidir. **Hastalara negatif sonucun sağlıklı bir gebeliği garanti etmediği anlatılmalıdır.** Serbest fetal DNA taraması nöral tüp defekti veya abdominal duvar defekti gibi yapısal anomali riskini değerlendirmez. **Bu testi yaptıran hastalara maternal serum alfa-fetoprotein taraması veya ultrason incelemesi önerilmelidir.** Farklı tarama yöntemlerinin paralel veya aynı anda uygulanması

maliyet-etkin değildir ve önerilmemektedir. Fakat geleneksel tarama testi pozitif olan ve tanı testi yaptırmaktan kaçınan hastalar için iyi bir seçenek olmaktadır. Anormal bir geleneksel tarama testi sonrasında yapılan serbest fetal DNA test sonucunun negatif olması durumunda kromozom anomalisi olma olasılığı %2'dir ve hastalar bu konuda bilgilendirilmelidir.

SONUÇ

Prenatal tarama ve tanı testlerinin riskleri, faydaları ve alternatif yöntemleri hakkında tüm hastalara bilgilendirme yapmak gereklidir. Hiçbir testin yapılmaması seçeneği de tartışılmalıdır. Her hasta riskinden bağımsız olarak sık görülen kromozom anomalilerinin taranması için serbest fetal DNA testini seçebilir, ancak hasta bu testin ve alternatif yöntemlerin kısıtlılıkları ve faydaları konusunda bilgi sahibi olmalıdır. Günümüzde geleneksel yöntemler genel obstetri popülasyonundaki çoğu kadın için en uygun seçenek olmaya devam etmektedir. Ancak, serbest DNA analizi teknolojisi ve prenatal taramadaki kullanım alanı çok hızlı gelişmektedir. Bu nedenle bu konuda getirilen öneriler de hızlıca değişmektedir. Hastalara en doğru bilgiyi vermek için gelişimleri yakından takip etmek gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Cell-free DNA screening for fetal aneuploidy. Committee Opinion No. 640. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2015;126(3):e31-7.