

TMFTP DERNEĞİ, FETAL TIP - PRENATAL TANI KONGRESİ

31 MAYIS - 02 HAZİRAN 2018

MATERNAL KANDA cfDNA TESTİ İLE ANÖPLOİDİ TARAMASI PANEL BİLDİRİSİ

Panel Başkanı: Atıl YÜKSEL

Panelistler: Seher BAŞARAN, Nuri DANIŞMAN, Namık DEMİR, Recep HAS, Yalçın KİMYA, Feride İ. ŞAHİN

Panel Katılan Firmalar: Gen-Tech (Verify), Engin Tıp Laboratuvarı (Foresight), Natera (Panaroma), Roche (Harmony), Synlab (Neobona)

1. Tüm gebelere sık görülen anöploidiler için mevcut tüm tarama testleri hakkında bilgi verilmelidir.
2. cfDNA testi, sık görülen anöploidiler özellikle trizomi 21 için güncel ve güçlü bir tarama testi alternatifidir ve diğer tarama yöntemlerine göre daha üstündür.
3. cfDNA testinde değerlendirilen hücre dışı DNA, maternal kanda dolaşımda olan plasentanın sitotrofoblast hücrelerine ait DNA parçacıkları olup bu dokunun genetik yapısını yansıtmaktadır. Bu da yanlış negatif ya da pozitif sonuçlara yol açabilmektedir.
4. cfDNA testi bir tarama testidir ve amniyosentez/koriyonvillus biyopsisi (KVB/AS) ile tanının alternatifi değildir.
5. cfDNA testi, 10. gebelik haftasından itibaren uygulanabilir. Erken uygulamalardan kaçınılmalı, tercihen öncelikle 11-14 hafta ultrasonografisi yapılmalıdır.
6. cfDNA testi pozitif ise mutlaka KVB/AS gibi tanı testleri uygulanmalı, sonuç doğrulanmadan gebeliğin sonlandırılması alternatifi sunulmamalıdır (Trizomi 21 için ~%10 yanlış pozitif olasılığı). Test negatif ise rutin takipte detaylı USG yapılmalı herhangi bir malformasyon ya da majör marker saptandığında tanı amaçlı girişim önerilmelidir.

7. cfDNA analizi ile en son yayınlanan (Eylül 2017) metaanalizde, tekil gebeliklerde; trizomi 21, 18 ve 13 için sensitivite oranları sırasıyla %99.7, %97.9 ve %99.0, ve YPO ları ise sırasıyla %0.04, %0.05 ve %0.04 (Bu üç trizomi için toplam 1.000 testte 1,3 yanlış pozitif olgu) olarak belirlenmiştir. Monozomi X için sensitivite %95.8 ve YPO'ı ise %0.14 olarak hesaplanmıştır (Dört kromozom anöploidisi için toplam 1000 testte 2,7 yanlış pozitif olgu). Ancak, yazarlar yüksek sensitivite oranlarıyla ilgili olarak tedbirli olunması gereğine dikkat çekmişlerdir. Bu metaanalizde cfDNA taramasının ikiz gebeliklerdeki etkinliği ile ilgili toplam 24 ikizi kapsayan beş çalışmanın verilerine göre sensitivite %100 dür, ancak yeni verilere ihtiyaç olduğuna dikkat çekilmektedir.
8. Sensitivitesi yüksek olsa da bu testin pozitif prediktif değeri düşük riskli popülasyonda doğal olarak azalmakta ve yanlış pozitif oranı da artmaktadır.
9. Bu aşamada seks kromozom ve mikrodél/mikrodup sendrom anomalilerini taramak mantıklı gözükmemektedir.
10. Test %1-%8 olguda sonuç verememekte ve bu durum ciddi bir sorun oluşturmaktadır. Bu durum, materyelin transportunda sorun, testte başarısızlık ve düşük fetal fraksiyon ile açıklanmaktadır. Düşük fetal fraksiyon durumunda kromozom anomalisi olasılığının arttığı bildirildiğinden bu gebeliklerde invazif girişim alternatifi sunulmalıdır.
11. Akraba evlilikleri, bağış yumurta ile oluşan gebelikler ve transplant uygulanan gebelerde SNP bazlı testlerin hata oranları yüksektir. Bu nedenle öncelikli olarak tercih edilmemelidir.
12. cfDNA öncesinde yapılan ultrasonografik incelemede NT \geq 3.5 mm ise ya da konjenital anomali varsa direkt invazif girişim ile tanı testlerine yönelmek gerekir. Önceden cfDNA testi normal sonuçlanmış olsa dahi bir fetusta sonradan USG de anomali saptanırsa invazif girişim önerilmelidir.
13. cfDNA testi yapılmış gebelerde birinci ve ikinci üçay anöploid taramaları yapılmamalıdır. Ancak birinci ve ikinci üçay ultrasonografi incelemeleri ve/veya MSAFP taramaları yerini korumaktadır.



14. cfDNA testi ile sık görülen trizomiler ve bazı mikrodel/mikrodup ve nadir trizomiler dışında bir grup ciddi kromozom anomalisi (yeni doğandaki kromozom anomalilerinin %17 si) henüz taranmamaktadır. Bu durum göz ardı edilmemelidir.
15. cfDNA testinin temel sorunları; 1) Yüksek maliyet, 2) Sonuç verememe olasılığı 3) Düşük riskli popülasyonlarda pozitif tanısal değer düşmesi ve 4) Birinci üçay tarama testinden bağımsız olarak tek başına uygulandığında bazı kromozom anomalilerini yakalayamamasıdır.
16. Yöntemin klinik pratiğe uyarlanması üç seçenek söz konusudur; **1) Hibrid model:** Birinci ya da ikinci üçay tarama testlerinin pozitifliği, ultrasonografik incelemede "soft marker" saptanması, ileri anne yaşı varlığı gibi orta risk grubunda cfDNA analizinin direk olarak uygulanması, **2) Primer tarama testi olarak tüm popülasyona uygulamak** ki, maliyet nedeni ile bu aşamada önerilememektedir. Maddi endişenin söz konusu olmadığı gebeliklerde primer tarama testi olarak kullanılabilirse de, bu durum etik açıdan çatışmaya neden olmaktadır. **3) Koşullu model:** Çoğu Avrupa ülkesinde tercih edildiği gibi birinci üçay tarama testi sonrası "ara risk" grubuna cfDNA uygulamak. Bu modelde farklı eşik değerlerde sensitivite, invazif girişim oranları ve trizomiler dışındaki tanısı koyulamayacak kromozom anomalilerinin oranları ve toplam maliyetler değişmektedir. **Birinci üçay tarama testinde yüksek risk eşik değerinin 1/50 , düşük risk eşik değerinin 1/1000 olduğu model ülkemiz için düşünülebilir.** Bu modelde riskin 1/50 den yüksek olduğu gebeliklerde direk invazif girişim, **1/50-1/1000 arasında olduğu ara risk grubunda cfDNA taraması önerilmelidir.** Riskin <1/1000 olduğu grup ise düşük riskli olarak kabul edilip, ileri test yapılmadan yola devam edilebilir. Bu modeller matematiksel olup, klinik uygulama sonuçlarına ihtiyaç vardır. Tüm uygulamalarda ailelere alternatifleri sunan dikkatli danışmaya ihtiyaç vardır.
17. Bu aşamada, maliyetler yüksek olduğundan cfDNA taramasının tüm gebelere önerilmesinin ve böylesi bir uygulamanın SGK tarafından karşılanmasının talep edilmesinin doğru olmadığını düşünmekteyiz.



Maternal - Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği

Türkiye

- 18.** Kadın-doğum uzmanlarınca ya da diğer ilgili hizmet sunucuları tarafından test öncesi ve sonrası **doğru ve özenli** danışma verilmesi çok önemlidir. Bunun yapılmaması tıbbi, hukuki ve etik sorunlara yol açabilmektedir.
- 19.** Yöntemin uygulamaya girişi, önceki tarama testlerinin aksine akademik çevrelerin kontrolünden daha uzak olarak ve daha hızlı gerçekleşmiş olup reklam, pazar oluşturma ve tüketiciye direk ulaşma çabaları ön plandadır. cfDNA analizi yapan farklı laboratuvarların sonuçlarının performansını değerlendirmek için akademik çevrelerce yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.
- 20.** Nadiren de olsa, talep edilmediği halde anneye ait bir hastalığın tanısı koyularak ya da kuşkulu durum yaratılarak etik çatışmaya neden olunabilmektedir.