



# Maternal kanda cf DNA: Klinik pratik

Prof. Dr. Recep Has  
İstanbul Tıp Fakültesi  
Kadın Doğum/Perinatoloji

# Maternal kanda fetal DNA

- Trafik iki yönlü
  - fetal kanda maternal DNA (%0,9)
  - maternal kanda fetal DNA (%14,3)  
(*Sekizawa, 2003*)
- İdrarda da bulunur (*Tsoi NBY 2012*)
- Fetal DNA plasenta (trofoblast) kökenli
  - 4-5. haftadan itibaren  
(*Guibert, 2003*)
  - Plasental karyotipi yansıtır  
(*Masuzaki, 2004*)
  - Anembryonik gebeliklerde saptanabilir (*Alberry, 2007*)
- Konsantrasyon GH ile artar
- Klirensi hızlıdır (30 dk) (*Lo, 1998*)
  - Doğumdan sonra tamamen kaybolur  
(*Lo, 1999*)

## • 11-14 hafta

- Ortalama cff-DNA %10
- %4'ün altında analizi zor
  - Obezite ile azalıyor
  - Plasenta küçükse azalıyor
  - CRL, PAPP-A, sHCG, sigara ile artıyor

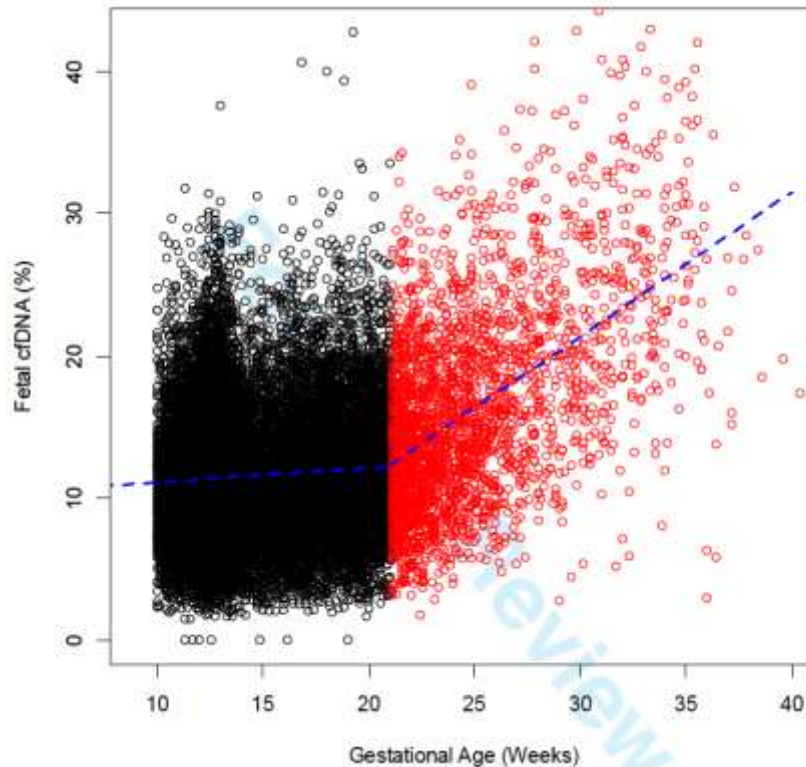
Ashoor G, 2012

# Maternal kilo ve cffDNA

Maternal weight bin (kg)	<i>n</i>	Pregnancies with $\geq 4\%$ fetal cell-free DNA (%)
<50	809	99.8
$\geq 50 < 60$	4825	99.6
$\geq 60 < 70$	6224	99.2
$\geq 70 < 80$	4313	98.8
$\geq 80 < 90$	2574	98.2
$\geq 90 < 100$	1608	96.3
$\geq 100 < 110$	921	93.9
$\geq 110 < 120$	508	89.8
$\geq 120 < 130$	298	87.9
$\geq 130 < 140$	172	81.4
$\geq 140$	132	71.2

22.000 singleton pregnancies >10 weeks gestational age

# Gestasyonel yaş- cff DNA



“The vast majority of clinical maternal plasma samples >10 weeks gestational age contain an adequate fetal cfDNA proportion to allow for useful clinical results.”

# Prenatal tanıda serbest fetal DNA

- Annede (-), fetusta (+) (babadan veya de Novo) genlerin tanısı
  - Rh negatif anne - Rh pozitif fetus
    - 2007'den itibaren
  - Fetal cinsiyet tayini (*SRY*)
    - X'e bağlı hast. (Kız ise işlem gereksiz)
    - Ambiguous genitalia
    - KAH > steroide başlamak için (fetus erkekse gereksiz)
  - Tek gen hastalıkları
    - Baba hasta - otozomal dominant hastalıklar
      - Akondroplazi, Huntington
    - Ebeveynlerin farklı mutasyonlar taşıdığı resesif hastalıklar
      - Kistik fibrozis

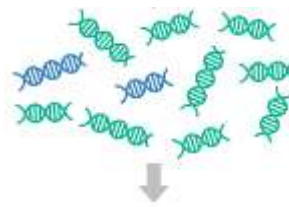
# Aneuploidi- serbest fetal DNA

- **Massively parallel (next-generation) sequencing: MPS**
- **Chromosome Selective Sequencing CSS**
- **Targeted sequencing of SNP**



**Full otomatik**

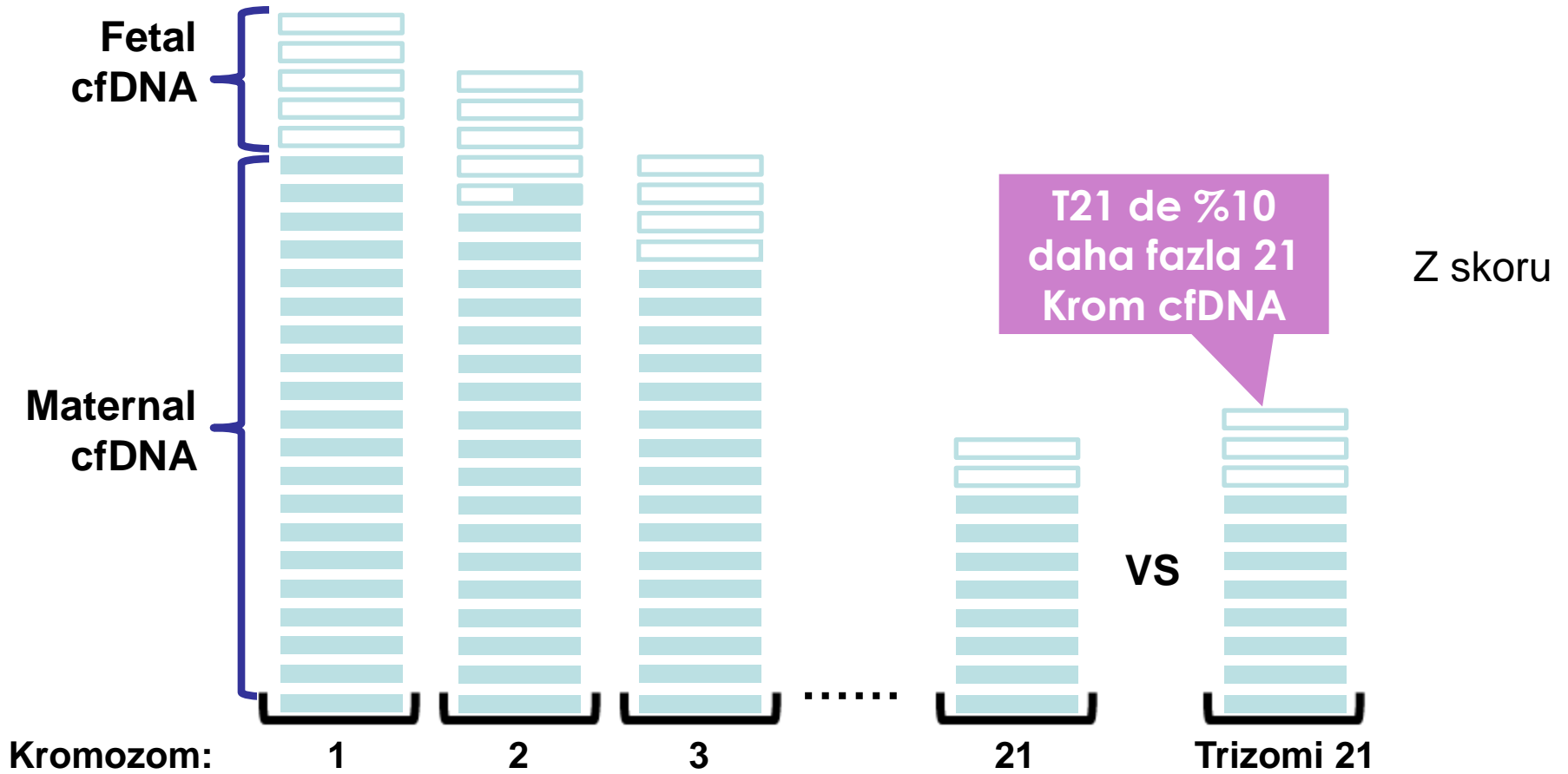
# MPS



TCCGCCAGGCCATGAGGGACCTGGAAATGGCTGAT  
GGCCCTGGGGACAGTCTCCAATCCACTGAGTCATCT  
GACACGGTGGAGCTCGGCCACACCAGGCCAGCTGG

chr21  
chr10  
chr14

Full genom



# CSS

- Hedef kromozomun bir bölgesi
- Lokus-spesifik oligonukleotid kullanılır



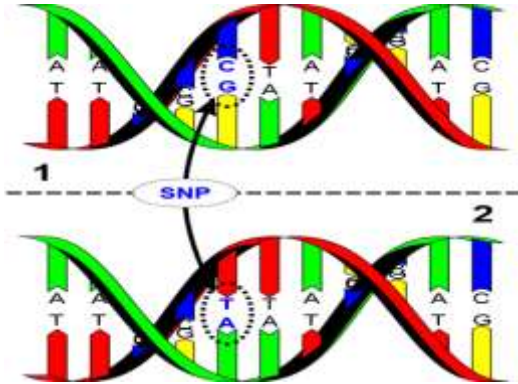
- **Sadece ilgilenilen bölgeyi okur**
  - Daha ucuz
  - Daha hızlı
  - Olasılık rakamı verir



# Targeted Sequencing of **SNP**

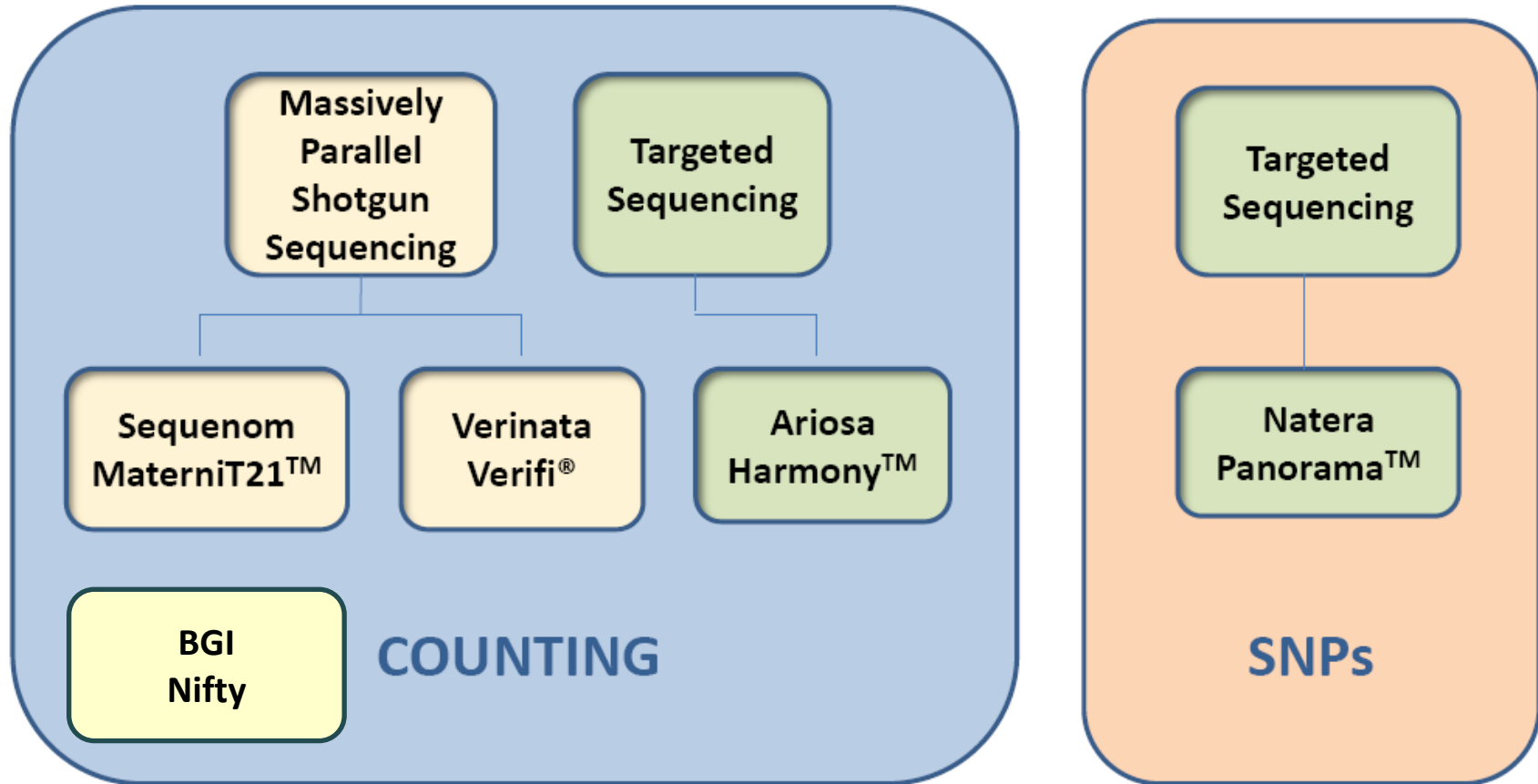
(Single Nükleoid Polimorfizmi)

- DNA dizisinde tek bir nukleotid (A,T,C veya G) diziliminde deęişiklik
  - Kişiler arasında
  - Kromozomlar arasında
- Araştırılan kromozom üzerindeki
  - SNP'leri
  - Alellerin dağılımını analiz eder



- Referans kromozoma (dizomik) gerek yok
- Paternal DNA gerekir

# NIPT yöntemleri



# Türkiye'deki Firmalar

- ABD
  - Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) sertifikalı
    - **Sequenom- BiOGEN** (MaterniT21-T21 plus)
    - **Aria Diagnostics- GELAB** (Harmony)
    - **Natera- BURÇ** (Panorama)
    - **Verinata-** (Prenatal Test)
- Çin
  - **BGI-GENOKS** (Nifty)

**-MPS**

**-CSS**

**-SNP**

# Sequenom- BIOMEN (MPS) LifeCodexx (Almanya)

- **VisibiliT**
  - Trizomi 21 ve 18
- **PrenaTest**
  - Trizomi 21, 18 ve 13
- **MaterniT21 plus**
  - Trizomi 21,18,13,22,16
  - Seks, 45,X, 47,XXY, 47,XXX, 47,XYY
  - 22q (DiGeorge)
  - 5p (Cri-du-chat)
  - 1p36 deletion
  - 15q (Prader-Willi/Angelman)
  - 11q (Jacobsen)
  - 8q (Langer-Giedion)
  - 4p (Wolf-Hirschhorn)

1500-2500 TL

# BGI-GENOKS (MPS)

- **NIFTY**
  - Trizomi 21,13,18
- Ek Olarak
  - Seks
    - 45,X, 47,XXY, 47,XXX, 47,XYY
  - Mikrodelesyonlar
    - 22q (DiGeorge)
    - 5p (Cri-du-chat)
    - 1p36 deletion

Hastaneler fiyatlandırıyor

# Aria Diagnostics-GELAB(CSS)

- **Harmony Prenatal Test**
  - Trizomi 21, 18, ve 13
- **Harmony ve Y analizi**
  - Trizomi 21, 18, 13, ve fetal seks (ve Y aneuploidi, XYY)
- **Harmony ve X,Y analizi**
  - Trizomi 21, 18, 13, fetal seks ve seks kromozom aneuploidileri; Monosomi X (Turner), XXY (Klinefelter), XXX, XYY, ve XXYY

1360 TL+KDV  
XY> +130 USD

# Natera- BİRÜNİ, BURÇ (SNP)

- **Panorama**

- Trizomi 21, 18, ve 13
- Seks kromozom anomalileri
  - 45,X, 47,XXY, 47,XXX, 47,XYY
- Triploidi

- **Genişletilmiş Panorama**

- 22q (DiGeorge)
- 5p (Cri-du-chat)
- 1p36 deletion
- 15q (Prader-Willi/Angelman)

1750-2450 TL

# MPS

Çalışma	N	Sonuç - %	Tr 21	Tr 18	Tr 13	XO
Rossa WK, 2011	753	8,7	%100(86/86)			
Palomaki GE, 2011	4664	6	%98,6(209/212)			
Ehric M, 2011	480	6,7	%100(39/39)			
Palomaki GE, 2012	1971	0,9		%100 (59/59)	%91,7 (11/12)	
Bianchi DW, 2012	2882	8,9	%100(89/89)	%97,2 (35/36)	%78,6 (11/14)	%93,8 (15/16)
Bianchi DW, 2013	113 KHygr		%100(30/30)	%100 (10/10)	%75 (3/4)	%95,2 (20/21)
Dan S, 2012	11263	1,5	%100(143/143)	%100 (47/47)		
Canick JA, 2012	25 ikiz		%100(7/7)		%100(1/1)	
Toplam	23151		%99,5 (603/606)	%99,3 (151/152)	%83,8 26/31	%94,5 35/37



# CSS

Çalışma	N	Sonuç - %	Tr 21	Tr 18	Tr 13	XO
Ashoor G, 2012	400	1	%100 (50/50)	%98 (49/50)		
Sparks AB, 2012	298		%100 (39/39)	%100 (7/7)		
Nicolaides K, 2012* *Düşük riskli pop.	2049	5	%100 (8/8)	%100 (2/2)		
Ashor G, 2013	1992	2,6			%80 (8/10)	
Norton ME, 2012	3228	4,6	%100 (81/81)	97,4 (37/38)		
Toplam	7967		%100 (178/178)	%97,9 (95/97)	%80 (8/10)	

# SNP

Çalışma	N	Sonuç - %	Tr 21	Tr 18	Tr 13	XO	XXY	Triplo idi
Zimmermann B, 2012	166	12,6	%100 11/11	%100 3/3	%100 2/2	%100 2/2	%100 2/2	
Nicolaidis KH, 2013	242	5,4	%100 25/25	%100 3/3	%100 1/1	%100 2/2		%100 1/1
Toplam	408		%100 36/36	%100 6/6	%100 3/3	%100 4/4	%100 2/2	%100 1/1

# Analysis of Cell-Free DNA in Maternal Blood in Screening for Aneuploidies: Meta-Analysis

M.M. Gil R. Akolekar M.S. Quezada B. Bregant K.H. Nicolaides

**Table 1.** Studies reporting on the application of cfDNA analysis of maternal blood in screening for trisomy 21

Author	Method	Gestational age (range), weeks	Trisomy 21		Non-trisomy 21	
			total, n	detection, n	total, n	false positive, n
Chiu et al. [14], 2011	MPSS	13 (-)	86	86 (100.0, 95.8–100.0)	146	3 (2.05, 0.43–5.89)
Ehrich et al. [15], 2011	MPSS	16 (8–36)	39	39 (100.0, 91.0–100.0)	410	1 (0.24, 0.01–1.35)
Palomaki et al. [16], 2011	MPSS	15 (8–21)	212	209 (98.6, 95.9–99.7)	1,471	3 (0.20, 0.04–0.60)
Sehnert et al. [17], 2011	MPSS	15 (10–28)	13	13 (100.0, 75.3–100.0)	34	0 (0.00, 0.00–10.28)
Ashoor et al. [18], 2012	CSS	12 (11–13)	50	50 (100.0, 92.9–100.0)	347	0 (0.00, 0.00–1.06)
Bianchi et al. [19], 2012	MPSS	15 (10–23)	89	89 (100.0, 95.9–100.0)	404	0 (0.00, 0.00–0.91)
Jiang et al. [21], 2012	MPSS	– (10–34)	16	16 (100.0, 79.4–100.0)	887	0 (0.00, 0.00–0.42)
Lau et al. [22], 2012	MPSS					73
Nicolaides et al. [23], 2012	CSS					19
Norton et al. [24], 2012	CSS					0.19
Sparks et al. [26], 2012	CSS	18 (11–36)	36	36 (100.0, 90.3–100.0)	131	0 (0.00, 0.00–2.78)
Zimmerman et al. [27], 2012	SNP	17 (9–36)	11	11 (100.0, 71.5–100.0)	134	0 (0.00, 0.00–2.72)
Guex et al. [30], 2013	MPSS	12 (11–13)	30	30 (100.0, 88.4–100.0)	146	0 (0.00, 0.00–2.50)
Liang et al. [32], 2013	MPSS	21 (11–39)	37	37 (100.0, 90.5–100.0)	367	0 (0.00, 0.00–1.00)
Nicolaides et al. [34], 2013	SNP	13 (11–13)	25	25 (100.0, 86.3–100.0)	204	0 (0.00, 0.00–1.79)
Song et al. [37], 2013	MPSS	16 (11–21)	8	8 (100.0, 63.1–100.0)	1,733	0 (0.00, 0.00–0.21)
Stumm et al. [38], 2013	MPSS	15 (11–32)	39	38 (97.4, 86.5–99.9)	430	0 (0.00, 0.00–0.85)
Verweij et al. [39], 2013	CSS	14 (10–28)	18	17 (94.4, 72.7–99.9)	502	0 (0.00, 0.00–0.73)
Pooled analysis, %						
Fixed-effects model				99.0 (98.2–99.6)		0.07 (0.03–0.12)
Random-effects model				99.0 (98.2–99.6)		0.08 (0.03–0.14)
Cochrane's Q				7.747 (0.9717)		19.337 (0.3095)
I <sup>2</sup> statistic, %				0 (0–43.7)		12.1 (0.0–50.3)
Egger bias				-0.02745 (0.8957)		0.2299 (0.1831)

**Trizomi 21 DR: %99 FPR: %0,08**

Detection and false-positive values include percentages and 95% CI in parentheses. Pooled analysis and I<sup>2</sup> statistic include 95% CI in parentheses. Cochrane's Q and Egger bias include p values in parentheses.

# Analysis of Cell-Free DNA in Maternal Blood in Screening for Aneuploidies: Meta-Analysis

M.M. Gil R. Akolekar M.S. Quezada B. Bregant K.H. Nicolaides

**Table 2.** Studies reporting on the application of cfDNA analysis of maternal blood in screening for trisomy 18

Author	Method	Gestational age (range), weeks	Trisomy 18		Non-trisomy 18	
			total, n	detection, n	total, n	false positive, n
Chen et al. [13], 2011	MPSS	–	37	34 (91.9, 78.1–98.3)	252	5 (1.98, 0.65–4.57)
Sehnert et al. [17], 2011	MPSS	15 (10–28)	8	8 (100.0, 63.1–100.0)	39	0 (0.00, 0.00–9.03)
Ashoor et al. [18], 2012	CSS	12 (11–13)	50	49 (98.0, 89.4–99.9)	347	0 (0.00, 0.00–1.06)
Bianchi et al. [19], 2012	MPSS	15 (10–23)	36	35 (97.2, 85.5–99.9)	460	0 (0.00, 0.00–0.80)
Jiang et al. [21], 2012	MPSS	– (10–34)	12	12 (100.0, 73.5–100.0)	891	1 (0.11, 2.8e <sup>-03</sup> –0.62)
Lau et al. [22], 2012	MPSS	12 (11–28)	10	10 (100.0, 69.2–100.0)	98	0 (0.00, 0.00–3.69)
Nicolaides et al. [23], 2012	CSS	12 (11–13)	2	2 (100.0, 15.8–100.0)	1 947	2 (0.10, 0.01–0.37)
Norton et al. [24], 2012	CSS	16	1	1 (100.0, 0.00–100.0)	1 515	0 (0.00, 0.00–0.37)
Palomaki et al. [25], 2012	MPSS	14	1	1 (100.0, 0.00–100.0)	1 415	0 (0.00, 0.00–0.37)
Sparks et al. [26], 2012	CSS	18 (11–36)	8	8 (100.0, 63.1–100.0)	159	0 (0.00, 0.00–2.29)
Zimmerman et al. [27], 2012	SNP	17 (9–36)	3	3 (100.0, 29.2–100.0)	142	0 (0.00, 0.00–2.56)
Guex et al. [30], 2013	MPSS	12 (11–13)	20	19 (95.0, 75.1–99.9)	156	0 (0.00, 0.00–2.34)
Liang et al. [32], 2013	MPSS	21 (11–39)	13	13 (100.0, 75.3–100.0)	391	0 (0.00, 0.00–0.94)
Nicolaides et al. [34], 2013	SNP	13 (11–13)	3	3 (100.0, 29.2–100.0)	226	0 (0.00, 0.00–1.62)
Song et al. [37], 2013	MPSS	16 (11–21)	2	2 (100.0, 15.8–100.0)	1,738	1 (0.06, 1.5e <sup>-03</sup> –0.32)
Pooled analysis, %						
Fixed-effects model				96.8 (94.5–98.4)		0.15 (0.08–0.22)
Random-effects model				96.8 (94.5–98.4)		0.15 (0.08–0.25)
Cochrane's Q				7.2471 (0.9248)		16.7753 (0.2684)
I <sup>2</sup> statistic, %				0 (0–46.4)		21.2 (0.0–54.9)
Egger bias				-0.1668 (0.4172)		0.1589 (0.5504)

**Trizomi 18 DR: %96.8 FPR: %0.15**

Detection and false-positive values include percentages and 95% CI in parentheses. Pooled analysis and I<sup>2</sup> statistic include 95% CI in parentheses. Cochrane's Q and Egger bias include p values in parentheses.

# Analysis of Cell-Free DNA in Maternal Blood in Screening for Aneuploidies: Meta-Analysis

M.M. Gil R. Akolekar M.S. Quezada B. Bregant K.H. Nicolaides

**Table 3.** Studies reporting on the application of cfDNA analysis of maternal blood in screening for trisomy 13

Author	Method	Gestational age, weeks	Trisomy 13		Non-trisomy 13	
			total, n	detection, n	total, n	false positive, n
Chen et al. [13], 2011	MPSS	–	25	25 (100.0, 86.3–100.0)	264	3 (1.14, 0.24–3.28)
Bianchi et al. [19], 2012	MPSS	15 (10–23)	14	11 (78.6, 49.2–95.3)	485	0 (0.00, 0.00–0.76)
Jiang et al. [21], 2012	MPSS	– (10–34)	2	2 (100.0, 15.8–100.0)	901	0 (0.00, 0.00–0.41)
Lau et al. [22], 2012	MPSS	12 (11–28)	2	2 (100.0, 15.8–100.0)	106	0 (0.00, 0.00–3.42)
Palomaki et al. [25], 2012	MPSS	14 (9–22)	12	11 (91.7, 61.5–99.8)	1,959	16 (0.82, 0.47–1.32)
Zimmerman et al. [27], 2012	SNP	17 (9–36)	2	2 (100.0, 15.8–100.0)	143	0 (0.00, 0.00–2.55)
Ashoor et al. [28], 2013	CSS					0.05, 1.3e <sup>-03</sup> –0.29)
Guex et al. [30], 2013	MPSS					0.00, 0.00–2.24)
Liang et al. [32], 2013	MPSS	21 (11–39)	3	3 (100.0, 29.2–100.0)	401	1 (0.25, 6.3e <sup>-03</sup> –1.38)
Nicolaides et al. [34], 2013	SNP	13 (11–13)	1	1 (100.0, 2.5–100.0)	228	0 (0.00, 0.00–1.61)
Song et al. [37], 2013	MPSS	16 (11–21)	1	1 (100.0, 2.5–100.0)	1,740	0 (0.00, 0.00–0.21)
Pooled analysis, %						
Fixed-effects model				92.1 (86.0–96.7)		0.19 (0.11–0.29)
Random-effects model				92.1 (85.9–96.7)		0.20 (0.04–0.46)
Cochrane's Q				10.0423 (0.4368)		36.7126 (<0.0001)
I <sup>2</sup> statistic, %				10.3 (0–51.4)		72.8 (42.8–83.7)
Egger bias				–0.4082 (0.2714)		0.7184 (0.2004)

**Trizomi 13    DR: %92,1    FPR: %0,20**

Detection and false-positive values include percentages and 95% CI in parentheses. Pooled analysis and I<sup>2</sup> statistic include 95% CI in parentheses. Cochrane's Q and Egger bias include p values in parentheses.

# Analysis of Cell-Free DNA in Maternal Blood in Screening for Aneuploidies: Meta-Analysis

M.M. Gil R. Akolekar M.S. Quezada B. Bregant K.H. Nicolaides

**Table 4.** Studies reporting on the application of cfDNA analysis of maternal blood in screening for monosomy X

Author	Method	Gestational age (range), weeks	Monosomy X		Non-monosomy X	
			total, n	detection, n	total, n	false positive, n
Sehnert et al. [17], 2011	MPSS	15 (10–28)	2	2 (100.0, 15.8–100.0)	45	0 (0.00, 0.00–7.87)
Bianchi et al. [19], 2012	MPSS	15 (10–23)	20	15 (75.0, 50.9–91.3)	462	1 (0.22, 5.5e <sup>-03</sup> –1.20)
Jiang et al. [21], 2012	MPSS	– (10–34)	3	3 (100.0, 29.2–100.0)	899	1 (0.11, 2.8e <sup>-03</sup> –0.62)
Lau et al. [22], 2012	MPSS	12 (11–28)	8	8 (100.0, 63.1–100.0)	100	0 (0.00, 0.00–3.62)
Zimmerman et al. [27], 2012	SNP	17 (9–36)	1	1 (100.0, 2.5–100.0)	144	0 (0.00, 0.00–2.53)
Guex et al. [30], 2013	MPSS	12 (11–13)	15	15 (100.0, 78.2–100.0)	161	0 (0.00, 0.00–2.27)
Liang et al. [32], 2013	MPSS					0 <sup>03</sup> –1.39)
Mazloom et al. [33], 2013	MPSS					0 <sup>03</sup> –1.42)
Nicolaides et al. [34], 2013	SNP	13 (11–13)	2	2 (100.0, 15.8–100.0)	227	0 (0.00, 0.00–1.61)
Nicolaides et al. [40], 2013	CSS	12 (11–13)	47	43 (91.5, 79.6–97.6)	116	0 (0.00, 0.00–3.13)
Samango-Sprouse et al. [36], 2013	SNP	13 (9–36)	12	11 (91.7, 61.5–99.8)	175	0 (0.00, 0.00–2.09)
Song et al. [37], 2013	MPSS	16 (11–21)	3	2 (66.7, 9.4–99.2)	1,737	0 (0.00, 0.00–0.21)
Pooled analysis, %						
Fixed-effects model				88.6 (83.0–93.1)		0.12 (0.05–0.24)
Random-effects model				88.6 (83.0–93.1)		0.12 (0.05–0.24)
Cochrane's Q				10.9584 (0.4468)		7.1744 (0.7848)
I <sup>2</sup> statistic, %				0 (0–49.8)		0 (0–49.8)
Egger bias				-0.1712 (0.7599)		0.2315 (0.1161)

**Monozomi X DR: %88,6 FPR: %0,12**

Detection and false-positive values include percentages and 95% CI in parentheses. Pooled analysis and I<sup>2</sup> statistic include 95% CI in parentheses. Cochrane's Q and Egger bias include p values in parentheses.



# Analysis of Cell-Free DNA in Maternal Blood in Screening for Aneuploidies: Meta-Analysis

M.M. Gil R. Akolekar M.S. Quezada B. Bregant K.H. Nicolaides

- İkiz gebelikler

**Trizomi 21 DR: %94,4**

**Table 6.** Studies reporting on the application of cfDNA analysis of maternal blood in screening for trisomies in twin pregnancies

Author	Method	Gestational age (range), weeks	Karyotype	Trisomic		Non-trisomic	
				total, n	detection, n	total, n	false positive, n
Canick et al. [20], 2012	MPSS	14 (10–18)	Trisomy 21	7	7 (100)	17	0 (0.0)
			Trisomy 13	1	1 (100)		
Lau et al. [31], 2013	MPSS	13 (11–20)	Trisomy 21	1	1 (100)	11	0 (0.0)
Gil et al. [29], 2013	CSS	13 (12–13)	Trisomy 21	10	9 (90.0)	181	0 (0.0)
			Trisomy 13	1	1 (100)		
Total			Trisomy 21	18	17 (94.4)	209	0 (0.0)
			Trisomy 13	2	2 (100)		

Detection and false-positive values include percentages in parentheses.

# Analysis of Cell-Free DNA in Maternal Blood in Screening for Aneuploidies: Meta-Analysis

M.M. Gil R. Akolekar M.S. Quezada B. Bregant K.H. Nicolaides

**Table 5.** Studies reporting on the application of cfDNA analysis of maternal blood in screening for sex chromosome abnormalities other than monosomy X

Author	Method	Gestational age (range), weeks	47,XXX; 47,XXY; 47,XYY		Non-SCA	
			total, n	detection, n	total, n	false positive, n
Bianchi et al. [19], 2012	MPSS	15 (10–23)	9	8 (88.9, 51.8–99.7)	453	0 (0.00, 0.00–0.81)
Jiang et al. [21], 2012	MPSS	– (10–34)	3	3 (100.0, 29.2–100.0)	896	0 (0.00, 0.00–0.41)
Lau et al. [22], 2012	MPSS	12 (11–28)	1	1 (100.0, 2.5–100.0)	99	0 (0.00, 0.00–3.66)
Zimmerman et al. [27], 2012	SNP	17 (9–36)	3	3 (100.0, 29.2–100.0)	141	0 (0.00, 0.00–2.58)
Guex et al. [30], 2013	MPSS					
Liang et al. [32], 2013	MPSS					
Mazloom et al. [33], 2013	MPSS	– (10–20)	8	8 (100.0, 65.1–100.0)	582	0 (0.00, 0.00–0.96)
Nicolaides et al. [40], 2013	CSS	12 (11–13)	9	9 (100.0, 66.4–100.0)	107	1 (0.93, 0.02–5.10)
Samango-Sprouse et al. [36], 2013	SNP	13 (9–36)	3	3 (100.0, 29.2–100.0)	172	0 (0.00, 0.00–2.12)
Pooled analysis, %						
Fixed-effects model				93.8 (85.9–98.7)		0.12 (0.02–0.28)
Random-effects model				93.8 (85.9–98.7)		0.12 (0.02–0.28)
Cochrane's Q				1.5726 (0.9914)		5.6194 (0.6898)
I <sup>2</sup> statistic, %				0 (0–54.4)		0 (0–54.4)
Egger bias				0.0253 (0.9408)		0.2576 (0.1714)

**47 XXX, 47XXY, 47XYY DR: %93,8 FPR: %0,12**

Detection and false-positive values include percentages and 95% CI in parentheses. Pooled analysis and I<sup>2</sup> statistic include 95% CI in parentheses. Cochrane's Q and Egger bias include p values in parentheses. SCA = Sex chromosome abnormality.



## Noninvasive Prenatal Testing

Jamie O. Lo, MD(\* Cori D. Feist, MS, CGC(† Mary E. Norton, MD(‡  
and Aaron B. Caughey, MD, PhD‡

TABLE 2  
Noninvasive Prenatal Tests Available in the United States<sup>14,18-20,44</sup>

Test	Company	Test Characteristics	Cost, \$	Sensitivity, %	Specificity, %	No Results
Verifi	Verinata	Trisomy 21, trisomy 18, trisomy 13; sex chromosome abnormalities (monosomy X, XXX, XXY, XYY)	1200	Trisomy 21, >99.9 Trisomy 18, 97.4 Trisomy 13, 87.5	Trisomy 21, 99.8 Trisomy 18, 99.6 Trisomy 13, >99.9	2.6%
MaterniT21	Sequenom	Trisomy 21, trisomy 18, trisomy 13; sex determination	2762	Trisomy 21, 99.1 Trisomy 18, >99.9 Trisomy 13, 91.7	Trisomy 21, 99.9 Trisomy 18, 99.6 Trisomy 13, 99.7	0.8%
Harmony	Ariosa	Trisomy 21, trisomy 18, trisomy 13, sex chromosomal aneuploidy	795	Trisomy 21, >99.9 Trisomy 18, 98.1 Trisomy 13, 80	Trisomy 21, >99.0 Trisomy 18, >99.0 Trisomy 13, >99.0	4.6%
Panorama	Natera	Trisomy 21, trisomy 18, trisomy 13; monosomy X	1495	Trisomy 21, 100 Trisomy 18, 100 Trisomy 13, 100	Trisomy 21, 100 Trisomy 18, 100 Trisomy 13, 100	5.4%

# Comparison of NIPT Technology Claims

Sensitivity False Positive Rate	Sequenom MaterniT21 plus	Verinata Verifi	Ariosa Harmony	Natera Panorama™
Methodology	MPSS	MPSS with SAFeR	Targeted Sequencing with FORTE	Targeted Sequencing with SNPs
Trisomy 21 (Down Syndrome)	>99.9% 0.2%	>99.9% 0.2%	>99% <0.1%	>99% 0%
Trisomy 18 (Edwards Syndrome)	>99.9% 0.3%	97.4% 0.4%	>98% <0.1%	>99% 0%
Trisomy 13 (Patau Syndrome)	91.7% 0.9%	87.5% 0.1%	80% <0.1%	>99% 0%
45,X (Monosomy X)	Not evaluated	95.0% 1.0%	Not evaluated	>99% 0%

(1) Zimmermann et al. Prenat Diag 2012 (2) Natera Internal Data (3) Rabinowitz et al. Presented at ASHG 2012

(2) Downloaded on February 5, 2013

<http://www.sequenomcmm.com/Home/Health-Care-Professionals/Trisomy-21/Performance-Data>

(3) Downloaded on February 5, 2013 <http://www.verinata.com/providers/provider-overview/>

(4) Downloaded on February 5, 2013 <http://www.ariosadx.com>

# Mikrodelesyon ve Duplikasyonlar



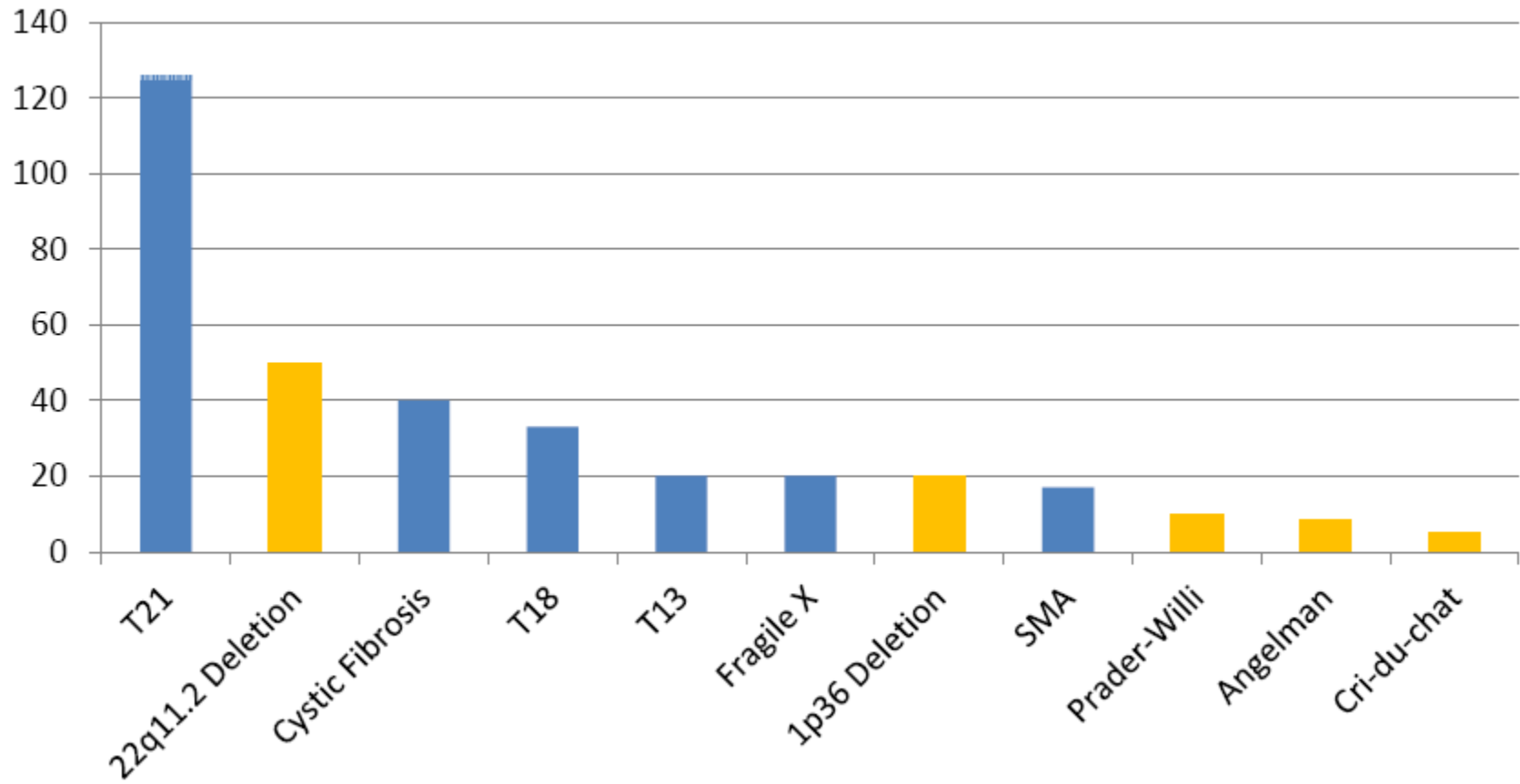
## Chromosomal Microarray versus Karyotyping for Prenatal Diagnosis

Ronald J. Wapner, M.D., Christa Lese Martin, Ph.D., Brynn Levy, M.Sc.(Med.), Ph.D., Blake C. Ballif, Ph.D.,  
Christine M. Eng, M.D., Julia M. Zachary, Melissa Savage, M.S., Lawrence D. Platt, M.D., Daniel Saltzman, M.D.,  
William A. Grobman, M.D., M.B.A., Susan Klugman, M.D., Thomas Scholl, Ph.D., Joe Leigh Simpson, M.D.,  
Kimberly McCall, B.S., Vimla S. Aggarwal, M.B., B.S., Brian Bunke, B.S., Odella Nahum, M.Sc., Ankita Patel, Ph.D.,  
Allen N. Lamb, Ph.D., Elizabeth A. Thom, Ph.D., Arthur L. Beaudet, M.D., David H. Ledbetter, Ph.D.,  
Lisa G. Shaffer, Ph.D., and Laird Jackson, M.D.

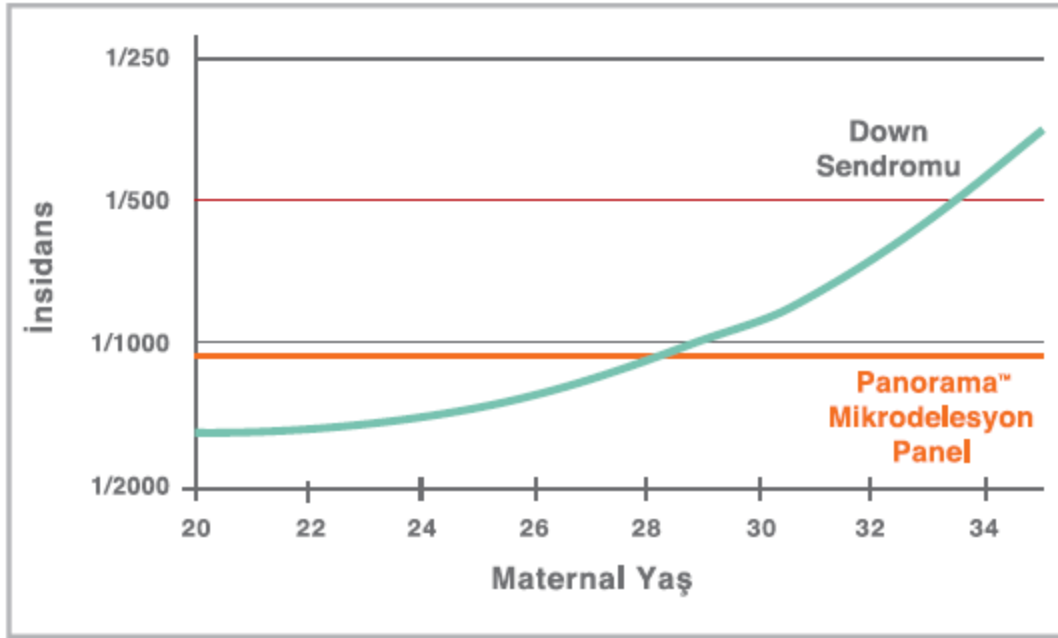
- NEJM shows microdeletions are common (1.7% of pregnancies)
- ACOG Committee Opinion #581 (Dec 2013)
  - All patients having invasive testing can consider microarray analysis instead of karyotyping
  - “Most genetic mutations identified by chromosomal microarray analysis are not associated with increasing maternal age; therefore, the use of this testing for prenatal diagnosis should not be restricted to women aged 35 and older. “

# Mikrodelesyon ve Duplikasyonlar

Incidence out of 100,000 Live Births



# Mikrodelesyon ve Duplikasyonlar



# Mikrodelesyon ve Duplikasyonlar

	Sensitivity*		Specificity*	
22q11.2 Deletion	45/47	95.7% (CI: 85.5-99.5%)	419/422	99.3% (CI: 97.9-99.9%)
Prader-Willi	15/16	93.8% (CI: 69.8-99.8%)	453/453	100% (CI: 99.2-100%)
Angelman	21/22	95.5% (CI: 77.2-99.9%)	447/447	100% (CI: 99.2-100%)
1p36 Deletion	1/1	100% (2.5-100%)	468/468	100% (CI: 99.2-100%)
Cri-du-chat	24/24	100% (CI: 85.8-100%)	444/445	99.8% (CI: 98.8-99.9%)

\*SNP

# Klinik Uygulama

# Test hakkında ön bilgi verilmesi

- Hekim tarafından
    - K. Doğum
    - Genetik
  - Firma tarafından
    - Yazılı bilgi ve imzalı onam
    - Test yurt dışında
- 
- **Amaç**
  - **Yöntem**
  - **Test başarısızlığı**
  - **Pozitif/Negatif sonuçların anlamı**
  - **Kısıtlılıklar**

The image shows a screenshot of a digital consent form titled "Hasta Onam Formu ve Test Talep Formu". The form is designed for a patient to provide informed consent for a genetic test. It includes several sections:

- Önemli Bilgiler:** Contains checkboxes for "Evet" (Yes) and "Hayır" (No) for various consent items, along with a "Talep et" (Request) button.
- Test Bilgileri:** A section for providing test details, including a "Test Bilgi" field and a "Talep et" button.
- Güvenlik:** A section for security information, including a "Güvenlik" field and a "Talep et" button.
- Hasta Bilgileri:** A section for patient information, including a "Hasta Bilgileri" field and a "Talep et" button.
- Test Sonuç Bilgileri:** A section for test result information, including a "Test Sonuç Bilgileri" field and a "Talep et" button.
- Ek Bilgiler:** A section for additional information, including a "Ek Bilgiler" field and a "Talep et" button.

The form also includes a "Hasta Onam" (Patient Consent) section with a "Talep et" button and a "Hasta Onam" section with a "Talep et" button. The form is presented in a clean, professional layout with a light blue and white color scheme.



# Test hakkında ön bilgi verilmesi

- Amaç
  - Sık görülen trizomileri taramak
  - Tanısal değil
- Yöntem
  - İnvazif değil
  - 7-14 günde sonuç
- Test başarısızlığı
  - %1-6

# Test hakkında ön bilgi verilmesi

- Kısıtlılıklar

- Tüm kromozomları taramaz
- Plasental-mozaisizm riski
- Çoğul gebelikler
  - Hangi fetus?
  - Seks anomalileri?
- “Vanishing twin”
  - Yalancı pozitiflik
- Maternal aneöploidi/malignite
- MPSS ile;
  - Triploidi
  - Tek gen hastalıkları
  - Dengeli translokasyonlar
  - UPD tanınmaz

- Pozitif sonuç

- Konfirmasyon

- Negatif sonuç

- Danışma
- Ultrason
  - Ciddi bulgu > invazif

# Test hakkında ön bilgi verilmesi

- Avantajlar

- Çok güçlü bir tarama
  - FPR:<%1 DR:>%99
- Operatöre bağımlı değil
- Erken yapılabilir (> 10 hf)
- Kabul edilme oranı yüksek
- İnvazif değil
- İnvazif gereksinimi azalıyor
  - Fetal kayıp riski az
  - Anksiyete az

- Dezavantajlar

- Diğer kromozom anomalileri
  - Array cGH
- Yapısal anomaliler
- IUGG
- Preeklampsi
- Fiyat

# Aile öyküsünün önemi

- **Sebebi bilinmeyen infertilite**
- **Tekrarlayan düşük veya kötü obstetrik öykü**
  - > Çiftlere karyotip/Array cGH
- **Ailede “İNDEKS VAKA” varsa öncelikle bu olgunun tanısı**
  - Hedefe yönelik invazif işlem
- **Cf-DNA testleri şu an için**
  - Tek gen hastalıkları
  - Frajil X
  - Küçük boyutlu mikrodelsiyonların tespiti için uygun değil

# Ultrason belirteçlerinin varlığında kullanalım mı?

## Hayır

- Major anomali
- NT >3,5 mm
- Kistik higroma
- NB yokluğu/hipoplazisi
- Ventrikülomegali
- Erken başlangıçlı ağır IUGG
- Hidrops

## Olabilir

- Diğer 'soft' markerlar
  - Bunlarla birlikte İAY, vs
  - Sınırdaki test sonuçları

Rapora nasıl bakalım?

# Sequenom- LifeCodexx AG BIOGEN (MPS) VisibiliT test

**21 ve 18. Kromozomlar için Test Sonucu**  
**Risk Eşik Değeri: 1/100**

## Düşük Risk

	Yaşa Bağlı Risk	Test Sonrası Risk
<b>Trizomi 21</b>	1/290	< 1/10,000
<b>Trizomi 18</b>	1/2,950	< 1/10,000

**Normal miktarda Kromozom 21 ve 18**

## Yorum

Bu sonuçlar normal Kromozom 21 ve 18 miktarıyla uyumlu olup, Trizomi 21 ve Trizomi 18 için düşük risk göstermektedir.

## Performans

Bu analitik doğrulama çalışması kapalı olarak dizayn edilmiş olup, 10 hafta ve üzerindeki genel gebe popülasyonunu temsil etmektedir.<sup>2</sup>

Kromozom	Performans	Güven Aralığı (%95)
Trizomi 21	Sensitivite: >%99	%80.8 - 100
	Spesifite: >%99.9	%99.5 - 100
Trizomi 18	Sensitivite: >%99	%65.6 - 100
	Spesifite: >%99.9	%99.5 - 100

## Testin Sınırları

VisibiliT test sonuçları bir risk skoru sonucudur. Serbest fetal DNA analizi, CVS veya amniyosentez ile elde edilen hassasiyet ve doğrulukta prenatal tanının yerini alamaz. Yüksek risk sonucu olan bir hasta genetik danışmanlık için yönlendirilmeli ve test sonucunun doğrulanması için invazif prenatal tanı işlemi önerilmelidir. Düşük sonuç olması gebeliğin etkilenmediği anlamına gelmez. Test sonuçları çok yüksek doğruluğa sahip olsa da, plasental, maternal veya fetal mozaikizm veya başka nedenlerle tüm kromozomal

# Sequenom- LifeCodexx AG

## BiOGEN (MPS)

### MaterniT21 plus/PrenaTest

Istem No:

ORD12345-01234

Sonuç Tarihi:

09.10.2014 12:00

#### 21, 18 ve 13. Kromozomlar için Test Sonucu

**NORMAL**

Çalışılan örnekte 21, 18 ve 13. kromozomlar için normal değerler saptanmıştır. Klinik takip önerilmektedir.

Diğer ilişkili olduğu bilinen kromozom bölgeleri de ayrıca incelenmiştir; Trizomi 22, Trizomi 16, Turner, Klinefelter, Trizomi X, XYY sendromları ve belirli mikrodelyasyonlar (22q-DiGeorge, 15q- Angelman / Prader Willi, 11q- Jacobsen, 8q- Langer-Giedion, 5p- Cri-du-chat, 4p- Wolf-Hirschhorn ve 1p36- sendromu) sadece anormallik saptanması halinde Ek Bulgu olarak raporlanmaktadır.

#### Performans

MaterniT21 PLUS laboratuvarında geliştirilmiş test (LDT) için performans özellikleri artmış fetal kromozomal anöploidi riski bulunan gebe kadınlarda yapılan klinik validasyon çalışmaları ile belirlenmiştir. <sup>1, 2, 3</sup>

Kullanım Amacı	Performans	Güven Aralığı (%95)
Trizomi 21	Sens: %99.1	%96.3 - 99.8
	Spes: %99.9	%99.6 - 99.9
Trizomi 18	Sens: >%99.9	%92.4 - 100
	Spes: %99.6	%99.2 - 99.8
Trizomi 13	Sens: %91.7	%59.7 - 99.6
	Spes: %99.7	%99.3 - 99.9
Y Kromozomu	Hass: %99.4	%99.0 - 99.6

#### Testin Sınırları

DNA test sonuçları tüm hücrelerde net sonuç vermemektedir. Sadece fetal DNA

MaterniT21 plus test 17 farklı sendroma bakmaktadır Trizomi21,18 ve 13 için "Normal" veya "Anormal" şeklinde sonuç vermektedir. Diğer nadir görülen sendromlar için anormallik saptanırsa ek bulgu olarak örneğin "Turner Sendromu Vardır" şeklinde ek bulgu vermektedir. Diğer sendromların "Ek bulgu" olarak verilmesinin nedeni bu sendromların "Anormal" şeklinde damgalanmaması yani aileyi abortusa yönlendirmemesi içindir. Turner, Klinefelter, Trizomi X, XYY sendromu sonucu verilen aileler genetik danışmanlık için yönlendirilmektedir.



# BGI-GENOKS (MPS)

**Referring Doctor:** LAU TZE KIN

**Centre / Hospital:** Paramount Clinic

**Phone:** 2526-9388

**Full address:** Room409,4/F,Central Building,1 Pedder Street,Central,HK

**Blood Sample Details:**

**EDC(d/m/y):** 22/03/2013

**Gestation:** 13w + 6/7

**Taken on:** 20/09/2012

**Sample type received:** Plasma

**Shipment condition:** Dry Ice

## Laboratory Report

**Results:**

**Sample quality test:** Passed

Test for	Probability of trisomy	Risk Assessment
Trisomy 21	1/4643001905	Low risk
Trisomy18	1/666078741	Low risk
Trisomy13	1/42536394	Low risk

# Aria Diagnostics-GELAB(CSS)

Test Sonuçları			Fetal DNA yüzdesi: %12.9
KROMOZOM	SONUÇLAR	OLASILIK	ÖNERİLER
Trizomi 21 (T21)	DÜŞÜK RİSK	0,0001'in altında	Sonuçların hasta ile birlikte değerlendirilmesi
Trizomi 18 (T18)	DÜŞÜK RİSK	0,0001'in altında	Sonuçların hasta ile birlikte değerlendirilmesi
Trizomi 13 (T13)	DÜŞÜK RİSK	0,0001'in altında	Sonuçların hasta ile birlikte değerlendirilmesi
Seks kromozom anomalisi	DÜŞÜK RİSK	0,0001'in altında	Sonuçların hasta ile birlikte değerlendirilmesi

## TEST AÇIKLAMALARI

Harmony Prenatal Test, kromozomların birbirlerine oranını ölçerek trizomi 21, 18, 13 risk hesaplamasına yardımcı olmak için kullanılmaktadır. Ariosa Laboratuvarında geliştirilen test, direkt analiz yöntemiyle anne kanında cell free DNA'yı (cfDNA) ölçümlemekte ve raporlarda fetal cfDNA'ya göre sonuç vermektedir. Test sonuçları, anne yaşı (ya da yumurta donör yaşı) ve test istek formunda yazan bilgilere göre risk hesaplanarak verilmektedir. Testler, en az 10 haftalık tekil ve ikiz gebelikler için valide edilmiştir. Testler; üçüz vb çoğul gebelikler, mozaik durumlar, parsiyel kromozomal anöploidiler, translokasyonlar, maternal anöploidler için valide edilmemiş ve kullanılmamaktadır. CfDNA analizi sonucunda elde edilen veriler her zaman genotiple uyumlu olmayabilir. Tüm anöploid fetüsler saptanamadığı gibi bazı bazı öploid fetüslerde anöploidi için yüksek riskli olarak değerlendirilebilir. Sonuçlar, diğer kriterler de göz önüne alınarak değerlendirilmeli ve gerekli durumlarda genetik danışmanlık alınmalıdır.

Sadece tekil gebelikler için valide edilmiş olan XY analizi, X ve Y kromozomlarının birbirlerine oranını ölçmekte olup yalnızca fetal cinsiyet anomalileri (monozomi X, XXY, XYY, XXX, XYYY) rapor edilmektedir.

## KLİNİK DATA

	Saptama Oranı	Yalancı Pozitiflik Oranı
T21	>%99 (%95 CI: %95-100)	<0.001 (%95 CI: %0.0-0.2)
T18	>%98 (%95 CI: %93-100)	<0.001 (%95 CI: %0.0-0.3)

T13

- \* Nadir görülen bir anomali olduğu için analiz edilen T13'lü hasta sayısı kısıtlıdır.
- \* Harmony Test ile 10 hastanın 8'i saptanmıştır.
- \* Yanlış pozitif oranı: <0,000,1 (%95 CI: %0.0-0.3)

Saptama ve yalancı pozitiflik oranları, 1/100 (%) cut-off değeri temel alınarak belirlenmiş olup tekil ve spontan gebelikler içindir.

## X,Y Analizi

Harmony XY, mozaik olmayan fetal seks kromozomu anöploidileri için de bilgi vermektedir. Test performansı, seks kromozomu anomalisine göre farklılıklar gösterebilir.

REFERANSLAR: Norton ME et al. (2012) Am J Obstet Gyn 207(2): 137 e1-8. Nicolaides KH et al. (2012) Am J Obstet Gyn 207(5):374 e1-6. Ashoor G et al. (2013) Ultrasound Obstet Gynecol 41(1):21-5

Harmony Prenatal Test, sadece klinik kullanım için tasarlanmış olup araştırma amaçlı kabul edilmemelidir. Bu test; 1988 Klinik Laboratuvar İyileştirme Yasası (CLIA) tarafından belgelendirilmiş olan Ariosa Laboratuvarı tarafından geliştirilmiş olup performans ölçümlenmesi yapılmaktadır. Test, FDA (ABD) tarafından onaylanmamıştır.

CLIA # 05D202842 STATE # CLE 944864

# Natera- BİRÜNİ, BURÇ (SNP)

## PANORAMA

### REPORT SUMMARY

**HIGH RISK**

Notes added by the clinical reviewer, if any, will appear in place of this text.

Sex of fetus: Not reported

Fetal fraction: 14.9%

Condition tested <sup>1</sup>	Prior risk <sup>2</sup>	Panorama risk score <sup>3</sup>	Result	Interpretation
Trisomy 21	1/100	<1/10,000	Low Risk	
Trisomy 18	1/167	<1/10,000	Low Risk	
Trisomy 13	1/526	<1/10,000	Low Risk	
Monosomy X	1/256	<1/10,000	Low Risk	
Triploidy/Vanishing twin			Low Risk	
22q11.2 Deletion syndrome/ DiGeorge syndrome	1/2,000 <sup>4</sup>	1/19	High Risk	Follow-up counseling and testing recommended.
1p36 Deletion syndrome	1/5,000 <sup>4</sup>	1/12,494	Low Risk	
Angelman syndrome	1/12,000 <sup>4</sup>	1/16,658	Low Risk	
Cri-du-chat syndrome	1/20,000 <sup>4</sup>	1/57,110	Low Risk	
Prader-Willi syndrome	1/12,000 <sup>4</sup>	1/13,882	Low Risk	

1, Excludes cases with evidence of fetal and/or placental mosaicism 2, Based on maternal age and gestational age 3, Based on a priori risk and test results 4, These incidences are based on overall disease prevalence in the population. This test will not identify all deletions associated with each disorder. Ability to detect deletions will be based on size and location.

**TESTING METHODOLOGY:** DNA isolated from the maternal blood, which contains fetal DNA, is amplified at 19,500 loci using a targeted PCR assay and sequenced using a high-throughput sequencer. Sequencing data is analyzed using Natera's proprietary NATUS algorithm to determine the fetal copy number for chromosomes 13, 18, 21, X, and Y, thereby identifying whole chromosome abnormalities at those chromosomes, and if ordered, the microdeletion panel will identify microdeletions at the specified loci only. If a sample fails to meet the quality threshold, no result will be reported for that chromosome.

# Test Sonucu

	<b>Pozitif LR</b>	<b>Negatif LR</b>
<b>Trizomi 21</b>	<b>1240</b>	<b>1000</b>
<b>Trizomi 18 18</b>	<b>650</b>	<b>31</b>
<b>Trizomi 13</b>	<b>460</b>	<b>13</b>

Örnek:

Önceki risk 1/12.400, test pozitif > **yeni risk 1/10**

Önceki risk 1/500, test negatif > **yeni risk 1/500.000**

# Pozitif tanıda hangi invazif girişim?

- **Anormal sonuç > MUTLAKA invazif işlemle doğrulama**
  - Sadece cf-DNA sonucu ile terminasyon yapılmamalı
  - Adli olarak konvansiyonel karyotip analizi geçerli
- **Ultrasonda yapısal anomaliler varsa?**
  - Karyotip analizi önerilir
- **CVS, AS, KS**
  - Mozaik olgularda her üç invazif işlem gerekebilir
- **Yapılan işlemler firmalar tarafından karşılanmaktadır**

# Yapısal kromozom anomalileri, cinsiyet kromozom anomalileri

- **MPSS yöntemi ile**
  - Dengeli translokasyon, inversiyon, triploidi ve uniparental dizomi olguları saptanamaz
  - Dengesiz olanlar (delesyon, duplikasyon, dengesiz translokasyon, monozomi ve trizomiler) saptanabilir
  - Tekil gebeliklerde gonozomal anomaliler (XO Turner, XXY Klinefelter, XXX ve XYY sendromları) %95 doğrulukla saptanabilir
  - Çoğul gebeliklerde gonozomal anomaliler teknik olarak tespit edilemez
- **“Turner”, “Klinefelter”, “Trizomi X” ve “XYY sendromu” sonuçlarının verilmeye başlanması ile ciddi bir ETİK sıkıntı oluşmaktadır;**
  - Sonlandırma isteği?
  - Genetik danışma!
- **Annede bilinmeyen Mozaik Turner**
  - Turner açısından yalancı pozitif çıkmasına veya
- **Annedeki Trizomi X**
  - Erkek fetusta yalancı pozitif Klinefelter

# Çoğul gebelikler

- **cf-DNA**

- Trizomi 21,18,13,16,22 ve mikrodelesyonlar bakılabilir
- Eşik cf-DNA sınırı %4 değil %8
- Trizomiler için %99,9 doğruluk
- Mikrodelesyonlar için henüz olgu sayısı yetersiz
- Gonozomal anomalilere teknik olarak bakılamaz
- Kaybolan ikiz eşleri yalancı pozitifliklere neden olabilir
  - Ama testin yapılmasına engel değil ;
    - “NORMAL” sonuç alınması her iki fetus için de geçerlidir
    - “ANORMAL” sonuç alındığı takdirde mutlaka invazif işlem

# Rh tayini

- İMMÜNİZE Rh olgularında
  - %99 doğrulukla “negatif” ve “pozitif”
  - Yurtdışına gitmiyor
    - 3 iş gününde sonuç veriliyor
    - 600 TL



# Medikolegal sorumluluklar

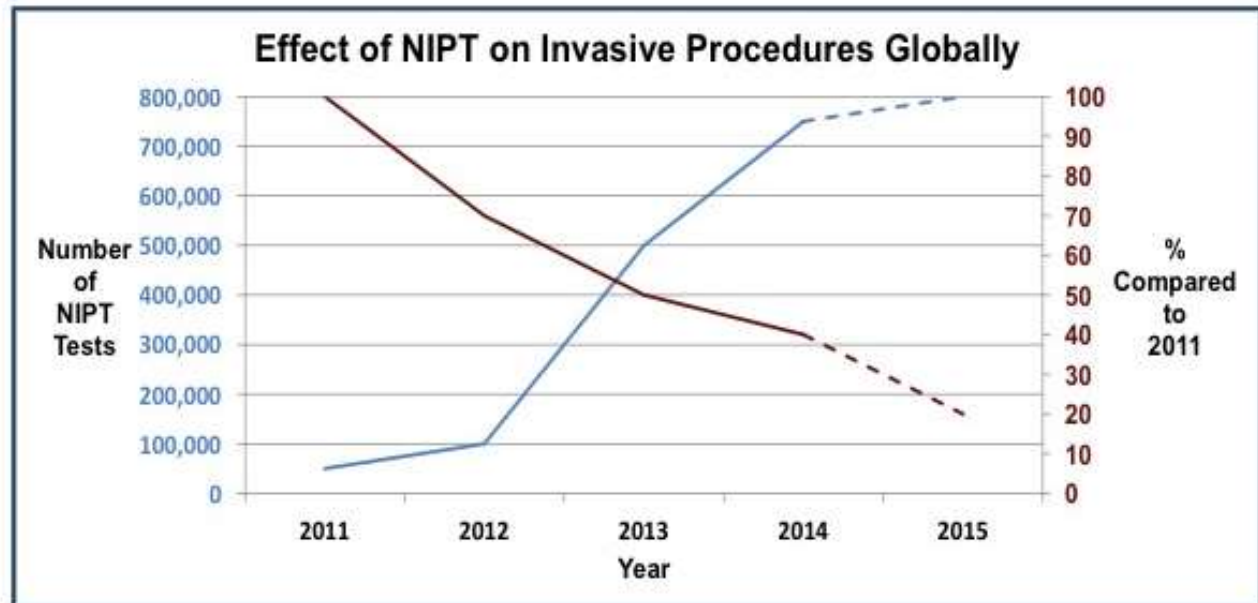
- **Hekim?, Firma?, Hangi laboratuvar?**
- **Anormal sonuç > MUTLAKA invazif**
  - **İnvazif işlemle doğrulamadan gebelik sonlandırılmamalı**
  - **Adli olarak konvansiyonel karyotip analizi geçerli**
- **Ağır yapısal anomaliler ‘ilgili uzmanlık’ konsültasyonu ve**
  - **Konvansiyonel karyotip analizi**

# Mozaik anomaliler

- **NIPT anormal, karyotip normal > Plasental Mozaisizm**
- **Normal cf-DNA > detaylı ultrasonda kromozomal bozukluk lehine bulgu >**
  - invazif işlem
  - aile invazif işlem yapmayı kabul etmez ise yine imzası alınmalıdır
- **Ailelere test öncesi ve sonrası bilgilendirme ve belgelendirme**

# NIPT

- 2014 >1,000,000 test
- >60 ülke



**Data sources: Genome Web for tests, literature for procedures**



## CONSENSUS STATEMENT

- Tüm gebelere 11-14 USG
  - NIPT olsun/olmasın
- Pre-test konsültasyon
- Normal USG sonrası üç seçenek
  - Kombine test (ISUOG destekliyor)
  - Invazif girişim (öykü, yaş)
  - NIPT
- NIPT tanısal değil
  - Invazif ile doğrulanmalı
- Düşük riskli grup için erken
- NIPT yapılmışsa kombine gereksiz
- Kombine ve diğer biyokimyasal testler pozitifse NIPT invazif girişime alternatif
- Çok yüksek riskli grupta (>1:10) NIPT olmamalı
- NIPT normale genetik sonogram ile risk modifikasyonu yapılmamalı
- Yapısal anomali varsa karyotip+mikroarray
- Diğer genetik sendromlara NIPT bakıldığında yalancı pozitiflik artar
- Şunlara daha fazla çalışma gerekir
  - İkizler
  - Firmalar arası fark

