

Girişimsel olmayan prenatal tanı testi

Prof.Dr.Mehmet Ali Ergün
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Prenatal tanı

★ gebelik döneminde fetüste var olan veya ortaya çıkabilecek genetik hastalıkların en erken sürede belirlenmesi



Prenatal tanı endikasyonları

- * ileri anne yaşı (≥ 35 yaş)
- * tanı testlerinde artmış risk
- * USG anomalisi
 - * kistik higroma (Turner S, T13, 18, 21)
 - * holoprosensefali (T13)
 - * duodenal atrezi (T21)
 - * diafram hernisi, koroid pleksus kisti, omfalosel (T18)
- * önceki gebeliklerde veya ebeveynlerde kromozom anomalisi
 - * translokasyon, inversiyon, insersiyon, marker kromozom...
- * ailede genetik hastalığın varlığı
- * konjenital anomali
- * ailede tek gen hastalığı öyküsü
- * entelektüel yetersizlik veya yineleyen düşük öyküsü

Prenatal tanı yöntemleri

- * girişimsel olan yöntemler
- * girişimsel olmayan yöntemler



Girişimsel yöntemler

* amniyosentez [16-20 hafta]

* fetal kayıp oranı % 0.1-0.9

* koryon villus örneklemesi (CVS) [10-12 hafta]

* fetal kayıp oranı %0.2-1.3

* maternal kontaminasyon/CPM

* kordosentez [18-20 hafta]

* fetal kayıp oranı %1.3

* Preimplantasyon genetik tanı

Mikroarray testi

- * konvansiyonel karyotip analizi ile tespit edilemeyen submikroskopik delesyon/duplikasyonların, orijini bilinmeyen marker kromozomların ve %10-20'nin üzerindeki mozaizizmlerin tanısında
 - * konvansiyonel sitogenetik rezolüsyonu 3-10 Mb
 - * mikoarray platformları 20-100 Kb
- * array-CGH / SNP-array
- * dengeli kromozomal yeniden düzenlenmeler, düşük mozaik anomaliler (<%10-20), poliploidiler, kullanılan platformun rezolüsyonundan daha küçük olan CNV'ler, nokta mutasyonları, metilasyon anomalileri **tespit edilemez**
- * USG anomalisi olan fetüslerin tanısında anomalili fetüslerde tanı oranını %5-10 artırmıştır

girişimsel olmayan yöntemler

* ultrasonografi (USG)

* biyokimyasal testler (2'li, 3'lü, 4'lü tarama testleri)

* 2li test duyarlık %84, yanlış- pozitif tanı oranı %5

* 3lü test duyarlık %60-70, yanlış- pozitif tanı oranı %5

* fetal kayıp risk

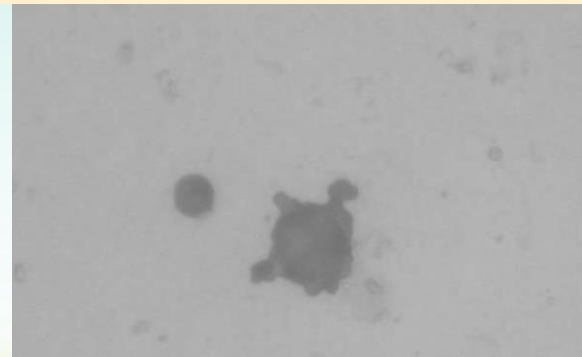
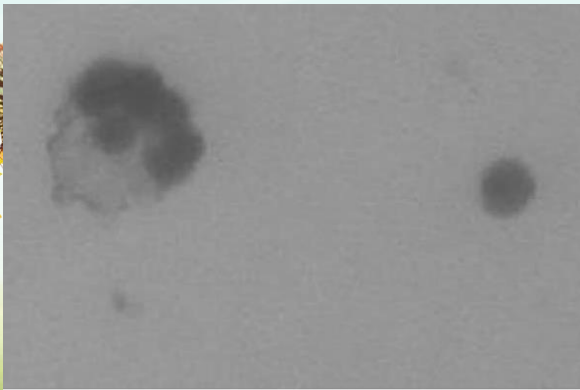
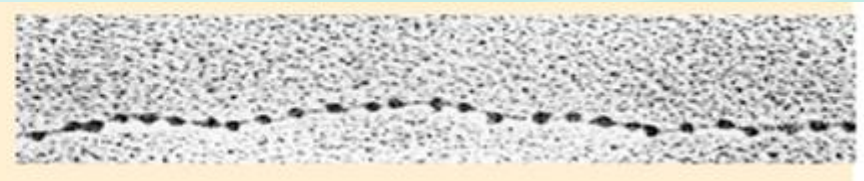
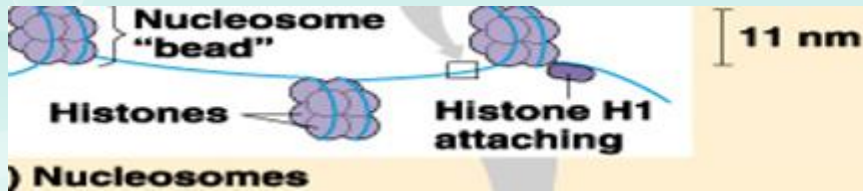
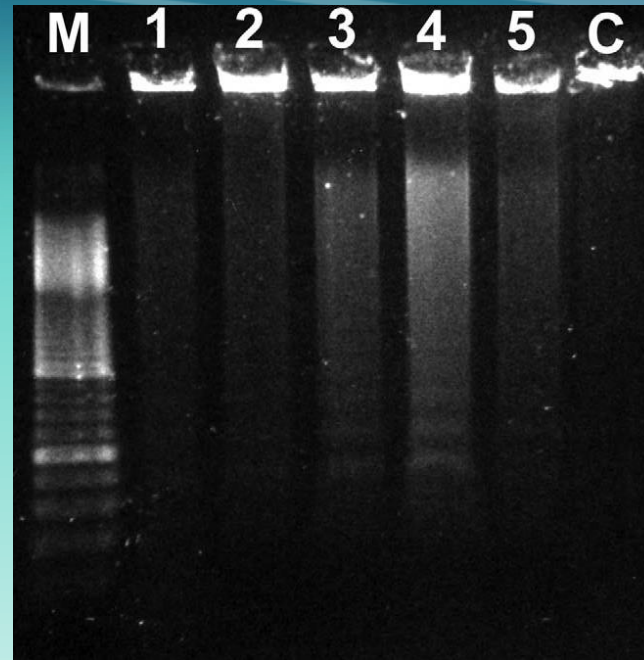
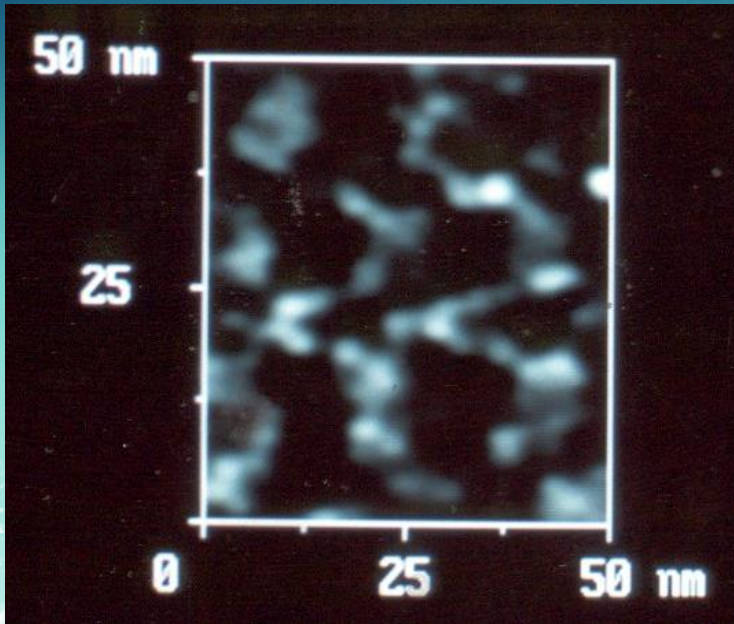
* tanı oranı ise %50-95 arasında değişir

* yanlış- pozitif tanı oranı %5

* maternal kandan serbest fetal DNA eldesi

* 1969 yılı maternal dolaşımında fetal hücre keşfi

* serbest fetal DNA keşfi + NGS



Cell Biology International 27 (2003): 791-794
 Int J Biol Macromol 23 (1998):7-10

American College of Medical Genetics Genomics (ACMG)

- * 2013 yılından itibaren hücre dışı serbest DNA'nın girişimsel olmayan prenatal tarama testleri (NIPS) için kullanılmasını önerdi
- * >9-10 hafta, obez olmayan
- * maternal serumda bulunan DNA'nın yaklaşık %10'u fetal kaynaklı
- * fetal DNA oranı, tanı açısından büyük öneme sahiptir
- * fetal DNA oranı %5'in altındayken başarı oranının düşük, %27'nin üzerinde ise yüksek olduğu bildirilmiştir

Girişimsel olmayan prenatal test

★9-10. gestasyon haftasında olan obez olmayan gebelerde

★Down Sendromu (Trizomi 21)

★Patau Sendromu (Trizomi 13)

★Edwards Sendromu (Trizomi 18) gibi hastalıkların tanısında konvansiyonel yöntemlerin yerini alabileceği düşünülmektedir



Girişimsel olmayan prenatal test

- * dengesiz translokasyonlar, delesyon ve duplikasyonlar **saptanamaz!**
- * tek gen mutasyon analizi **yapılamaz !**
- * nöral tüp defektlerini (NTD) **göstermez!**
 - * tanı için mutlaka maternal alfa fetoprotein analizi
- * nukal kalınlık, ikiz gebelik, plasenta anomalileri ve konjenital anomaliler açısından USG sonuçlarının yerini **alamaz!**
- * geç gebelik komplikasyonları açısından hiçbir bilgi **vermez!**

ACMG 2016 Update

- * *Tanı değil tarama testi*
- * Yanlış negatif oran % 0.008
- * %100 sonuç ?
 - * mutlaka altın standart test ile doğrulanmalı (A/C, CVS..)
 - * tek başına terminasyon endikasyonu **değil!**



ACMG 2016 Update

*** Hastalık duyarlılık yanlışı pozitif oran**

* T21	%99.2	% 0.09
* T18	%96.3	%0.18
* T13	%91.0	%0.13
* 45,X	%90.3	%0.23
* Cinsiyet kr. anom	% 93	%0.14

ACMG 2016 Update

- * pozitif test sonucu **mutlaka** doğrulanmalı
 - * A/C CVS
- * test öncesi **danışma** verilmeli
- * 13,18,21 ve cinsiyet kromozomları dışında bilgi **veremez!**
- * yapısal anomali ve translokasyon hakkında bilgi **veremez!**
- * konjenital malformasyon (spina bifida) tanısı **koyamaz!**
- * anormal gebelik durumu (IUGR, preeklampsi) hakkında bilgi **veremez!**
- * tek gen hastalıkları hakkında bilgi **veremez!**
- * USG yerine **geçemez!**

ACMG 2016 Update

* tanı oranı

* T21 %99

* T13/18 %80-100

* anöploidi riski

* >1/50 girişimsel yöntemler!

* A/C %0.001 CVS %0.002 düşük riski

ACMG 2016 Update

* >20 gebelik haftası

* hastanın takip için gelmesinin zor olduğu durumlarda

*** uygulanmamalı!**



ACMG 2016 Update

- * tüm gebelerin bilgisi olmalı
- * biyokimyasal testler yerine uygulanmalı ?
fiyatı yüksek!!
- * 13,18,21 ve sex kr dışında yeterli bilgi yok!
- * fetal fraksiyon $< 4\%$ ise sonuç **verilmemeli!**
 - * tanı testi önerilmeli
- * mikrodelyasyon hakkında henüz geniş bir veri yok!
 - * $> 97\%$ saptama oranı ama düşük veri
- * erken dönemde kanser genlerinde mutasyon saptanabilir!

ACMG 2016 Update

*yanlış –pozitif sonuçlar?

*kemik iliği transplantı yapılmış (erkek ya da cinsiyeti bilinmeyen donör)

*testten 4 hafta önce kan transfüzyonu alınması

*plasental moziklik

*kaybolan ikiz

*maternal neoplazi

*donasyon

*çođul gebelik

Analitik validite

*testin informatif deęeri

*fetal fraksiyon oranı

*>%4

*no-call

*fetal fraksiyon haftada %0.1 artacağı için test tekrarı **önerilmez!**

*fetal anöplöidi riskinde artış?

*%31 triploidi/%23 T21

*yöntemi

Klinik validite

* yanlış-pozitif/negatif oran biliniyor mu?

* tanı oranı

* T21 %99

* T13/18 %80-100



Klinik uygulama

- * pozitif prediktif oran
- * negatif prediktif oran
- * mutlaka raporda verilmeli



Testin uygulanması

* test öncesi eğitim

* testin kısıtlılıkları (T21,13,18,X,Y)

* danışma ve onam

* tarama prosüdüğü

* testin yorumlanması

* hastayı bilgilendirme

* eğitim

* genetik danışma

* takip

*tanı değil sadece **TARAMA** testi niteliğindedir

*mutlaka yönlendirici olunmadan genetik danışma verilmesi gerekir





Değerli soru ve katkılarınız...