

Non-invaziv prenatal genetik test sonucu

LifeCodexx AG | Line-Eid-Straße 3 | DE-78467 Konstanz

Uzm. Dr. SANLI ERKAN
Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı

Istanbul

Hastanın Unvanı, Soyadı, Adı

Soyad, Ad

Tekil veya çoğul gebelik

Tekil gebelik

Doğum tarihi

1980-01-01*

Test seçeneği

Test seçeneği 3

Numune girişi

2018-12-12*

İnceleme materyali

EDTA'lı kan

Barkod No.

0123456

Lab Kimliği

LCD123456

Kalite Kontrolü

uygun

cffDNA içeriği

% 10

Kromozom	Sonuç	Yorum
Kromozom 21	Normal değerlerde	Fetal Trizomi 21 bulgusu YOK
Kromozom 18	Normal değerlerde	Fetal Trizomi 18 bulgusu YOK
Kromozom 13	Normal değerlerde	Fetal Trizomi 13 bulgusu YOK
Gonozomal Anomaliler	Normal değerlerde	Turner, Klinefelter, XXX ve XYY sendromu bulgusu YOK

Riskli gebelik durumunda, uluslararası meslek kuruluşları normal değerlerde çıkan test sonuçlarına rağmen, ikinci trimesterde bir perinatolog tarafından yapılan detaylı ultrason muayenesi gibi ileri tıbbi değerlendirmelerin yapılmasını önerirler. Sonuçların uyuşmaması halinde geri bildirimde bulunulmasını rica ediyoruz.

Bu analiz için random masif paralel dizileme yöntemi (rMPS) (veya: yeni nesil dizileme, NGS) kullanılmıştır.

Muayene Yöntemi ve Analiz Sonucu: İncelenen kromozom bozukluklarının belirlenmesi için uygulanan PrenaTest®, CE işaretli yazılımlar ve CE işaretli in vitro tanılama test sistemleri kullanıldığında en son yeni nesil dizileme (NGS) ve PCR teknolojilerine dayanmaktadır [kullanım amacı ve uygunluk beyanı uyarınca]. Pratik uygulamada PrenaTest®'in %100 oranında belirleyici anlam ifade etmesi beklenmez. PrenaTest® ile yapısal kromozom değişiklikleri, mozaikler veya poliploitlik ile ilişkin genel olarak yorumda bulunulamaz. PrenaTest®'in performans değerlendirmesine (hassasiyet/özgüllük) ve belirleyici anlamlılığına, araştırmanın sınırlarına ve gonozomal kromozomların belirlenmesine ilişkin daha fazla bilgiye www.lifecodexx.com sayfasından ulaşabilirsiniz.

Konstanz, 2018-12-22*

Validasyonu gerçekleştiren
Dr. H. Sperling (ilk validasyon) ve Dr. K. Cohrs (nihai validasyon)

Bu sonuç bildirimini elektronik olarak hazırlanmıştır.

LifeCodexx AG Line-Eid-Straße 3; 78467 Konstanz, Almanya, telefon +49(0) 7531-9769460, faks +49 (0) 7531-9769480 info@lifecodexx.com
Yönetim Kurulu: Dr. Michael Lutz | Yerel Mahkeme Freiburg i. Br., HRB 701989 | Kayıtlı ofis: Konstanz | UID DE 258862614
* YYYY-AA-GG

PrenaTest® - Kromozomal Anomaliler için Sonuç Raporu Detayları

Genetik inceleme yöntemi

PrenaTest®, gebelik sırasında bebeğe ait Trizomi 21, 18, 13 ve gonozomal anomalilerin olup olmadığını tespit edebilen, girişimsel olmayan, moleküler genetik bir testtir. Maternal kandan bebeğe ait serbest fetal DNA izolasyonunu takiben, qPCR ve NGS (yeni nesil dizileme teknolojisi kullanılarak) DNA dizilemesi yapılır ve z-skoru hesaplanır¹⁻³. Analizin bir parçası olarak kullanılan patentli ve CE işaretli olan PrenaTest® DAP.plus biyoinformatik yazılımı, Trizomi 21 tespiti için, Avrupa Birliği In-Vitro Diagnostik Kanunu 98/79/EC (Ek II, Liste B, CE-IVD) uyarınca tüm performans gerekliliklerini sağlamış ve kalite kontrol prosedürlerinin hepsini başarı ile tamamlamıştır⁴.

Genetik inceleme yönteminin geçerliliği

Sonuçlar her zaman detaylı ultrason ve diğer klinik bulgularla beraber bir bütün olarak değerlendirilmelidir. Anormal çıkan sonuçlar yüksek belirleyici bir değere sahiptir. **PrenaTest®**, yüksek doğruluk oranına sahip, girişimsel olmayan, ileri bir analiz metodu olup henüz 'mutlak tanısıl' olarak sınıflandırılmamaktadır. Ulusal ve uluslararası otoritelerin önerileri mutlaka dikkate alınmalıdır.⁵⁻⁷

Tekil gebelikler için tanısıl değeri

PrenaTest®'in tanısıl doğruluğu, LifeCodexx'in bizzat yürüttüğü klinik çalışmalar sonucunda kanıtlanmıştır. Avrupa validasyon çalışmasında (EVS) 468 kan örneği alınmış ve değerlendirilmiştir²; ileri bir çalışma olması amacıyla, ortak firmamız olan Sequenom Inc., ABD, ile (Sequenom Kollektif Çalışması, SCS) yürütülmüş; ek olarak 340 örnek analiz edilmiş ve raporlanmıştır. Toplamda 808 örneğin performans analizi yapılmış; 75 trizomi 21 olgusu (EVS 41, SCS 34), 14 trizomi 18 olgusu (EVS 8, SCS 6) ve 8 trizomi 13 olgusu (EVS 5 ve SCS 3) yer almıştır. 808 örneğin 806'sı doğru olarak sınıflandırılmıştır (%99,8). EVS grubunda bir örnekte mevcut trizomi 21 tespit edilememiş (yanlış negatif), bir başka örnekte ise trizomi 18 olmadığı halde (yanlış pozitif) trizomi olarak belirtilmiştir.

Çoğul gebelikler için tanısıl değeri

PrenaTest®'in çoğul gebeliklerdeki performansını belirlemek amacıyla 60 ikiz, 2 üçüz gebelik değerlendirilmiştir (16 örnek, ortak firmamız olan Sequenom Inc., ABD tarafından sağlanmıştır). İkiz gebeliklerin arasında 6 adet trizomi 21 olgusu mevcuttu ve bu olgular da karyotipleme ile doğrulanmıştır (1 monozigotik monokoryonik, 5 dizigotik dikoryonik). PrenaTest® kullanılarak tüm trizomi olguları doğru şekilde saptanmıştır. Diğer örneklerde de normal sonuçlar elde edilmiştir. Performans analizi aşamasında hiçbir trizomi 13 ve 18 olgusuna rastlanmamıştır, bu yüzden de **PrenaTest®**'in trizomi 13 ve 18 için çoğul gebeliklerdeki doğruluğu hakkında bir çıkarım yapılamamaktadır. Testin üçüz gebeliklerdeki performans ve doğruluğu hakkında yorum yapabilmek için üçüz sayısı henüz yetersizdir.

PrenaTest yönteminin klinik diagnostik performansı (Ağustos 2012 – Eylül 2018)

Çalışılan toplam **97.591** olgudan 1453'ünde **Trizomi 21** (% 1,49), 265'inde **Trizomi 18** (% 0,35), 139'unda ise **Trizomi 13** (% 0,19) tespit edilmiştir. Gonozomal anomaliler ise Temmuz 2014'ten itibaren değerlendirilmeye başlanmış olup, toplam **94 Turner – XO** (% 0,26), **54 Klinefelter – XXY** (% 0,15), **57 Jacobs - XYY** (% 0,16) ve **37 Trizomi X** sendromu (% 0,11) saptanmıştır. 95.491 olguda ise anomali bulgusuna rastlanmamıştır. **İkiz** olgu sayısı toplam 2821'e ulaşmıştır. Örneklerin sadece % 1'inde yetersiz serbest fetal DNA nedeniyle tekrar örnek alınması gerekmiştir. Tekrar kan örneği alındıktan sonra bu oran % 0,6'ya kadar düşmüştür ve tüm örneklerin % **99,4**'ünde net sonuç verilmiştir. **PrenaTest'in Trizomi 21, 18, 13 ve gonozomal anomaliler için Negatif Prediktif Değeri (NPV) %99,9'dur.**

Genetik test yönteminin genel sınırları

1. Genel olarak **PrenaTest®** analizi ile, **yapısal** kromozomal değişiklikler, **mozaizm** veya **triploidi** hakkında yorum yapılamaz. Ayrıca, bu test ile analizi yapılmış olan 21,18, 13 ve gonozomlar dışındaki diğer kromozomlara ait genetik hastalıklar hakkında bilgi verilmaz.
2. **PrenaTest®** ile analizi yapılan serbest fetal DNA'nın birincil kaynağı sitotrofoblast kökenli olup, plasentadan nekroz ve apoptoz ile ayrılan trofoblast hücreleridir. Bu sebeple söz konusu yöntemle elde edilecek tanısıl doğruluk ancak koryon villus örnekleme (CVS) işlemi kadar olacaktır. Dolayısıyla da, mozaizm veya fetoplental uyumsuzluk gösteren trizomi 21, 18 ve 13 olguları belirlenemeyebilir (% 0,1). Fetu-plasental uyumsuzluk durumunda, yani bebeğin ve plasentanın farklı kromozom dağılımı gösterdiği durumlarda, **PrenaTest®** sonucunun bebeğin genetik yapısı hakkında tam bir gösterge oluşturmayacağı anlamına da gelebilir.
3. Farkına varılmayan kaybolan ikiz eşi (vanishing twin) olguları, toplam serbest fetal DNA (cffDNA) oranına belirgin şekilde katkıda bulunarak, aslında normal devam etmekte olan tekil gebeliğin **PrenaTest®** sonuçlarında yanlış pozitifliğe yol açabilmektedir.

LifeCodexx AG Genetik Tanı Laboratuvarı, bilimsel ve teknolojik olarak en gelişmiş metodları kullanmaktadır. LifeCodexx, **PrenaTest®** sonucu ile %100 doğruluk beklenmemesi gerektiğini belirtir. Genetik analizin ne kadar titiz yapıldığından bağımsız olarak riskler tamamen dışlanamaz. Yine de bu riskleri ve olası hataları önlemek için mümkün olan tüm tedbirler ve güvenlik önlemleri alınmaktadır.

Literatürler

- [1] Stumm M, Entezami M, Trunk N, Beck M, Löcherbach J, Wegner R-D, Hagen A, Becker R, Hofmann W. Noninvasive prenatal detection of chromosomal aneuploidies using different next generation sequencing strategies and algorithms. Prenat Diagn. 2012;32,569-577
- [2] Stumm M, Entezami M, Haug K, Blank C, Wüstemann M, Schulze B, Raabe-Meyer G, Hempel M, Schelling M, Ostermayer E, Langer-Freitag S, Burkhardt T, Zimmermann R, Schleicher T, Weil B, Schöck U, Smerdka P, Grömminger S, Kumar Y, Hofmann W. Diagnostic accuracy of random massively parallel sequencing for non-invasive prenatal detection of common autosomal aneuploidies: a collaborative study in Europe. Prenat Diagn. 2014 Feb;34(2):185-91.
- [3] Grömminger S, Yagmur E, Erkan S, Nagy S, Schöck U, Bonnet J, Smerdka P, Ehrich M, Wegner RD, Hofmann W, Stumm M. Fetal Aneuploidy Detection by Cell-Free DNA Sequencing for Multiple Pregnancies and Quality Issues with Vanishing Twins. J. Clin. Med. 2014, 3, 679-692.
- [4] EC Sertifikasyonu, 98/79/EC Yönergesi Kısım IV, Tam Kalite Güvencesi <http://lifecodexx.com/en/for-physicians/download-center/>
- [5] ACOG (Amerikan Kadın Doğum Derneği) Komite Görüşü No:640 (Eylül 2015) <http://www.acog.org/>
- [6] PrenaTest® metodu ve klinik uygulama hakkında uzman doktorları bilgilendirme broşürü, (Aralık 2016) www.lifecodexx.com
- [7] ISPD, BVNP, DGGG, GfH, ACOG Komite Görüş Raporları – Uzman doktorlar için bölüm <http://lifecodexx.com/en/for-physicians/>