

## ALLKIRJASTATUD NÕUSOLEKU VORMI PEAB HOIUSTAMA PATSIENDI HAIGUSLOOS (mitte tagastada koos vereanalüüsi komplektiga)

**Testi eesmärk:** Panorama™ mitteinvasiivse sünnieelse testi ja mikrodeletsioonide paneeli eesmärk on kontrollida loodet kromosomaalsete anomaaliade osas, sealhulgas kogu spetsiifiliste üleliigsete või puuduvate kromosoomide ja mikrodeletsioonide (määratletud kromosoomide väikeste puuduvate osade) osas, mis on toodud all tabelis, et selgitada välja kõrge riskiga rasedused. Lisaks on patsiendil võimalus soovi korral teada saada ka loote sugu. Panorama testi teostatakse ema vereproovist, mis sisaldab nii ema kui loote DNA-d (geneetilist materjali). Loote DNA, mida testitakse, pärineb platsentast; umbes 98% puhul kõikidest rasedustest on see DNA identne DNA-ga, mida leidub loote tegelikes rakkudes. Panorama testi on võimalik teha alates 9. rasedusnädalast. Ema proove kasutatakse loote DNA-ga võrldemiseks, mis võimaldab täpsustada loote riske tabelis toodud haiguste osas. Antud test suudab tuvastada üle 99% 21., 18. ja 13. kromosoomide anomaaliatest ning 92% monosoomia X juhtudest ja üle 94% tabelis toodud mikrodeletsioonidest. Ema proove kasutatakse ainult loote kromosomaalse riski hindamiseks. Rohkem informatsiooni ja detaile käesoleva testiga uuritavate kromosomaalsete anomaaliade kohta saate lisaks küsida oma arstilt.

### **Panorama testiga on võimalik hinnata järgmisi kromosomaalseid anomaaliaid ja mikrodeletsioone:**

Trisoomia 21	Seda põhjustab 21. kromosoomi lisakopia ja nimetatakse ka Downi sündroomiks. See on kõige levinum geneetiliselt tulenevatest vaimsetest puuetest ja ilmneb umbes 1 lapsel iga 830 elussünni kohta <sup>1</sup> . Kõik Downi sündroomiga inimesed on mingil määral intellektuaalse puudega, nende IQ on keskmiselt 50. Vaimsele alaarengule võivad kaasneda südame- või muude organite rikked, mis vajavad operatsiooni või muud meditsiinilist ravi. Lisaks võib esineda ka muid haiguslikke seisundeid, näiteks kuulmise või nägemise kadu.
Trisoomia 18	Seda põhjustab 18. kromosoomi lisakopia ja nimetatakse ka Edwardsi sündroomiks. Trisoomia 18 ilmneb umbes 1 lapsel iga 7500 elussünni kohta ja põhjustab rasket vaimset alaarengut <sup>1</sup> . Enamikel lastest esinevad mitmed rasked aju, südame ja teiste organite kaasasündinud arenguhäired. Levinud on loote kasvupeetus raseduse ajal ja paljudel juhtudel rasedus katkeb või laps sünnib surnult. Elusalt sündinud lastest enamus sureb enne 1-aastaseks saamist. Ellujäänud lastel on rasked intellektipuuded ning kasvu- ja arenguprobleemid.
Trisoomia 13	Seda põhjustab 13. kromosoomi lisakopia ja nimetatakse ka Patau sündroomiks. Trisoomia 13 ilmneb umbes 1 lapsel iga 22 700 elussünni kohta ja põhjustab rasket vaimset alaarengut <sup>1</sup> . Enamikel lastest esinevad mitmed rasked aju ja teiste organite kaasasündinud arenguhäired. Palju rasedusi katkeb või lõpeb surnultsünniga. Elusalt sündinud lastest enamus sureb enne 1-aastaseks saamist.
Monosoomia X	Seda põhjustab X-kromosoomi puuduv lisakopia ja nimetatakse ka Turneri sündroomiks. See mõjutab ainult tüdrukuid ja ilmneb umbes 1 lapsel iga 5000 elussünni kohta <sup>1,2</sup> . Turneri sündroomiga tüdrukud on keskmisest lühemad, mõnel lapsel võib esineda südame- või neerurikkeid, kuulmisprobleeme ja väiksemaid õppimisraskusi. Varases lapsepõlves võivad nad vajada kasvuhormoonravi ja tavaliselt vajavad suguhormoonravi puberteedieas. Täiskasvanuna on nad sageli viljatud.
Triploidia	Seda põhjustab kõikide kromosoomide lisakopiate olemasolu, selle sündroomiga lootel on kõiki kromosoomide 3 paari, st 69 kromosoomi. Hälbed esinevad sageli nii platsentas kui ka lootel, esineb varajast kasvupeetust raskete, sageli eluks sobimatute arenguhäiretega. Esinemissagedus umbes 1 iga 1000 esimese trimestri raseduse kohta <sup>1</sup> ; enamus triploidia sündroomiga rasedusi katkeb või lapsed sünnivad surnult. Üksikutest elusalt sündinud lastest sureb enamus enne 1-aastaseks saamist. Triploidia sündroomiga loodet kandvatel emadel võib esineda mitmeid erinevaid rasedusaegseid komplikatsioone, näiteks preeklampsiat, tugevat iiveldust, rohket veritsust ja platsenta haigusi.
22q11.2 deletsiooni-sündroom	22q11.2 deletsioonisündroomi põhjustab 22. kromosoomi väikse osa puudumine ja see esineb umbes 1 lapsel iga 2000 elussünni kohta <sup>1</sup> . Seda nimetatakse ka DiGeorge sündroomiks. Enamikul DiGeorge sündroomiga lapsel esineb kerge kuni mõõdukas vaimne alaareng ja hilinenud kõne- ja keeleareng. Paljudel on südamerikkeid, immuunsüsteemi ja teisi terviseprobleeme. Mõnel 22q11.2 deletsioonisündroomiga lapsel esineb autismi ja mõnel kujuneb välja mõni psüühiline haigus nagu näiteks skisofreenia.
1p36 deletsiooni-sündroom	Seda põhjustab 1. kromosoomi väikse osa puudumine ja nimetatakse ka 1p36 monosoomiaks, see ilmneb umbes 1 lapsel iga 5000 elussünni kohta <sup>3</sup> . Selle deletsioonisündroomiga lastel esineb mõõdukas kuni raske vaimne alaareng, lisaks on enamikul lastest südamerikkeid, mis vajavad kirurgilist või muud ravi. Mõned lapsed vajavad nõrga lihastoonuse tõttu spetsiaalset füsio- või tegevusteraapiat. Umbes pooltel lastest esineb krampe ja/või käitumisprobleeme, mõnel ka kuulmise ja/või nägemise kadu.
Cri du chat sündroom (5p-)	Seda põhjustab 5. kromosoomi väikse osa puudumine ja nimetatakse ka 5p miinus (5p-) sündroomiks, see ilmneb umbes 1 lapsel iga 20 000 elussünni kohta <sup>4</sup> . Lapsed on sündides tavaliselt väiksed, neil on väike pea ja aju. Sageli esineb neil hingamis- ja toitmisraskusi ja nad vajavad täiendavat meditsiinilist abi. Cri du chat sündroomiga lapsed on raske vaimse alaarenguga.

Angelmani sündroom (15q11.2 emapoolne deletsioon)	Seda põhjustab kas 15. kromosoomi väikse osa puudumine või kahe 15. kromosoomi pärimine ühelt vanemalt ja mitte ühegi pärimine teiselt vanemalt; võib esineda ka muudel haruldastel põhjustel. Ilmneb umbes 1 lapsel iga 12 000 elussünni kohta <sup>3</sup> . Lastel on tihti toitumiskäitumise raskused ja nõrk lihastoonus, lapsed on raske vaimse alaarengu ja motoorikaprobleemidega; enamikul on väike aju ja väike pea ja esineb krampe. Enamikul lastest ei arene välja kõne.
Prader-Willi sündroom (15q11.2 isapoolne deletsioon)	Seda põhjustab kas 15. kromosoomi väikse osa puudumine või kahe 15. kromosoomi pärimine ühelt vanemalt ja mitte ühegi pärimine teiselt vanemalt; võib esineda ka muudel haruldastel põhjustel. Ilmneb umbes 1 lapsel iga 10 000 elussünni kohta <sup>3</sup> . Lastel on tihti toitumiskäitumise raskused ja nõrk lihastoonus, lapsed on vaimse alaarenguga, esineb käitumisprobleeme ja peetunud motoorika- ja keelearengut. Lisaks on neil ülemäärane söögiisu ja kalduvus ülekaalulisusele ning diabeedi tekkele.

<sup>1</sup> Nussbaum et al 2007 *Thompson and Thompson Genetics in Medicine (7th Ed) Oxford Saunders, Philadelphia, PA*; <sup>2</sup> Arthur Robinson & Mary G Linden, 1993, *Clinical Genetics Handbook, (2nd Ed). Cambridge, Mass, Blackwell Scientific Publications*; <sup>3</sup> GeneReviews: <http://genereviews.org/>; <sup>4</sup> Genetics Home Reference: <http://ghr.nlm.nih.gov>

**Meetodid:** Lapse emalt võetakse 2 verekatset (20 ml) veeniverd. Proove analüüsitakse vaid ülerval tabelis toodud kromosomaalsete anomaaliatega suhtes, testi tulemusena väljastatakse loote kromosomaalse patoloogia risk.

**Testi tulemused:** Tulemused saadetakse raviteenuse osutajale, kes testi tellis.

- “Madala riskiga” tulemused viitavad sellele, et lootel on eelnevalt nimetatud kromosoomhaiguste esinemise tõenäosus väga madal, st vähendab oluliselt tõenäosust, et lootel on mõni nimetatud kromosoomhaigustest, kuid ei anna garantiid, et laps on terve ja kromosoomid normaalsed.
- “Kõrge riskiga” tulemused viitavad sellele, et lootel on eelnevalt nimetatud kromosoomhaiguste esinemise tõenäosus väga kõrge, kuid see ei kinnita, et lootel on nimetatud kromosoomhaigus. Soovitatakse teostada lisaks sünnieelne diagnostika, nagu amniotsentees või koorionibiopsia. Arst selgitab testi tulemusi ja soovib, mida edasi teha, lisaks sünnieelsele diagnostilisele testimisele võib see tähendada näiteks ka suunamist geneetiku konsultatsiooni.
- Panorama test ei ole siiski diagnostiline test – see ei kinnita, et lapsel ükski nimetatud kromosomaalsetest anomaaliatega esineb. See annab infot iga nimetatud kromosomaalse anomaalia tõenäoliselt suurenenud riski kohta käesolevas raseduses. Seetõttu, **AINULT SELLE TESTI TULEMUSTE PÕHJAL EI TOHIKS TEHA OTSUSEID RASEDUSE JÄTKAMISE VÕI MITTEJÄTKAMISE OSAS KUNA TEST EI KINNITA EGA VÄLISTA KROMOSOOMHAIGUSTE ESINEMIST LOOTEL.** Et kinnitada või välistada kromosoomhaiguse või mikrodeletsiooni olemasolu, on vajalik alati teostada diagnostiline test raseduse ajal või lapse sünnil.

On ka võimalus, et antud proov(id) ei anna ühtegi tulemust. Sellisel juhul peab vastuse saamiseks ja kordustesti(de) tegemiseks ema andma uue(d) proovi(d). Vajalik(ud) kordustest(id) sisaldub (sisalduvad) testi hinnas ja kordustesti(de) saatmise eest juurde maksma ei pea. Harvadel juhtudel ei õnnestu Natera laboril ka järgnevale proovile vastust anda.

**Testi piirangud ja riskid:** Kuigi test suudab tuvastada nimetatud loote kromosoomhaigused enamike raseduste puhul, ei suuda see tuvastada neid siiski 100% rasedustest.

Testi tulemused ei välista analüüsitavate kromosoomide teiste anomaaliatega tõenäosust ja võimalust ning ei tuvasta testimisele mittekuluvate kromosoomide anomaaliaid, teisi mikrodeletsioone, geneetilisi haigusi, sünnidefekte, arenguhäireid või teisi loote või rasedusega seotud komplikatsioone. Panorama sünnieelse testi arendas välja Natera, Inc., tegu on CLIA (U.S. Clinical Laboratory Improvement Amendments) poolt sertifitseeritud laboriga. Nimetatud test ei ole kontrollitud ega kinnitatud FDA (U.S. Food and Drug Administration) poolt.

Ebatäpseid või puuduvaid testi tulemusi võivad põhjustada üks või mitu järgmistest harvadest olukordadest: kulleri või transpordi hilinemine; proovi segiajamine; laboripoolne tõrge või eksitus; bioloogilised tegurid nagu (aga mitte ainult): proovi saastumine või halvenemine, liiga vähene loote DNA sisaldus ema vereproovis, loote, platsenta või ema rakkude mosaiiksus (normaalsete ja anomaalsete kromosoomidega rakkude segunemine), teised geneetilised ema või loote erisused, varem tuvastamata kaksikrasedus; muud asjaolud väljaspool meie kontrolli või ettenägematud ilmnunud probleemid. Umbes 1-2% kõikidest rasedustest esineb platsentaarne mosaiiksus –

olukord, kus platsentas leidub kromosomaalse anomaaliaga rakke samal ajal kui loote kromosoomid on normaalsed ja vastupidi. Sellisel juhul on võimalus, et loote kromosoomid ei kattu uuritavate DNA kromosoomidega, mis võib viia ebatäpsete tulemusteni.

Testi ei saa teostada, kui patsiendil on mitmikrasedus (kaksikud, kolmikud jne), kui kasutatud on doonormunarakke või surrogaati, või kui varasemalt on emale teostatud looüdi siirdamist.

Natera tehnoloogia ei pruugi saada anda vastuseid patsiendi raseduse kohta, kui ema või tema partner on veresugulased (nt nõod – tädi-/onulapsed) või kui ema vanemad on omavahel veresugulased (nt nõod). Lähedase veresugulusega paaridele võivad teised meetodid olla paremaks võimaluseks ja anda täpsemaid tulemusi.

Kui leitakse, et patsient on ühe nimetatud mikrodeletsioonide kandja, siis see uuring ei suuda anda tulemusi loote kohta. Selle avastuse tegemine võib patsiendil põhjustada ärevust ja muret enda tervise ja heaolu pärast ja samuti ka oma raseduse pärast. Kui on teada, et patsient on ühe nimetatud mikrodeletsioonidest kandja, on soovituslik kasutada muud testimise meetodit peale Panorama, et kindlaks teha mikrodeletsiooni olemasolu või puudumine lootel.

**Alternatiivsed uuringud:** Panorama test on vaid üks võimalustest kõrge kromosomaalse riskiga raseduste avastamiseks. Raseduse ajal on võimalik teostada lisaks mitmeid erinevaid teste ja uuringuid, erinevaid võimalusi on võimalik arutada oma arstiga. Patsiendil on ka võimalus keelduda kõikidest rasedusaegsetest kromosoomuuringutest. Kui patsient soovib või vajab täpsemat ja lõplikku informatsiooni loote kromosoomide kohta, siis on võimalik teostada invasiivset sünnieelset diagnostikat nagu amniotsentees või koorionibiopsia, mis tuvastavad >99% kõikidest kromosomaalsetest anomaaliatest, ka selliseid haruldasi anomaaliaid, mida Panorama testi ega teiste testidega avastada ei ole võimalik. Diagnostiliste uuringute korral tuleb arvestada, et need võivad põhjustada kuni 1% raseduste katkemist sõltumata, kas loode oli kromosomaalse patoloogiaga või mitte.

**Konfidentsiaalne tulemuste esitamine:** Testi tulemused saadetakse raviteenuse osutajale, kes testi tellis (patsiendi arstile), väljastatakse partnerlaborile ja/või geneetikule (kus lubatud), kolmandatele isikutele neid ei väljastata. Arst teavitab patsienti testi tulemustest. Natera järgib USA isikuandmete kaitse seadust, sealhulgas HIPAA (the Health Insurance Portability and Accountability Act). Lisaks võib tulemusi väljastada isikutele, kellel seadusega on ligipääs sellisele informatsioonile.

**Tasumine:** Patsiendi raviteenuse osutaja esitab arve osutatud teenuste eest otse patsiendile.

**Geneetiline nõustamine:** Kui patsiendil on mitteinvasiivse sünnieelse testimise kohta lisaks küsimusi ka peale oma arstiga konsulteerimist, on võimalus pöörduda geneetiku konsultatsiooni, kes annab rohkem informatsiooni erinevate analüüside ja uuringute võimaluste kohta.

**Proovide käitlemine ja säilitamine:** Panorama testi täiustamiseks ja arendamiseks võib Natera patsiendi järelejäänud proovi või osa sellest jätta edasisteks uuringuteks ja arendustöödeks, need proovid on muudetud tuvastamatuteks. Patsient ega patsiendi järeltulijad ei saa osa ühestki tasust, tulust ega õigustest, kui arendustöö tulemuseks on uued avastused või tooted. Kui patsient ei soovi, et tema tuvastamatut proovi kasutatakse eelmainitud eesmärkidel, siis palutakse sellest kirjalikult teada anda 60 päeva jooksul peale tulemuste avaldamist ning seejärel proov hävitatakse: Attn: Sample Retention, 201 Industrial Rd, Ste. 410, San Carlos, CA 94070, USA.

## **PATSIENDI NÕUSOLEK:**

Olen lugenud ja tutvunud või lasknud endale ette lugeda ja tutvustada ülaltoodud informatsiooni ja teavitatud nõusoleku vormi Panorama mitteinvasiivse sünnieelse testi ja mikrodeletsioonide paneeli osas. Enne nõusoleku andmist on mul olnud võimalus oma arsti käest küsida antud testi kohta küsimusi, sealhulgas testi tulemuste usaldusväärsuse, riskide ja alternatiivsete võimaluste

kohta. Ma annan nõusoleku ja loa Natera laboril analüüsida minu proovi/proove tabelis toodud kromosomaalsete anomaaliate suhtes. Ma olen teadlik, et olen kohustatud allkirjastama oma nõusoleku testi tellimuse vormil, mis saadetakse koos minu proovi(de)ga Natera laborisse. Ma saan aru, et lisaks pean ma ka allkirjastama käesoleva nõusoleku vormi, mis jääb minu haigusloo vahele.

\_\_\_\_\_

Patsiendi allkiri

\_\_\_\_\_

Kuupäev

\_\_\_\_\_

Nimi

\_\_\_\_\_

Tunnistaja (arst)

\_\_\_\_\_

Kuupäev

Panorama testi maksumuseks on **500** eurot.

Panorama testi ja mikrodeletsioonide testi paketi hind on **650** eurot.

Mikrodeletsioonide testi eraldi tellida ei ole võimalik, Panorama testi saab ka eraldi tellida.