

INFORMIRANI PRISTANAK PACIJENTA ZA UZORAK

Svrha Panorama® testa:

Panorama test je neinvazivni prenatalni test probira koji može utvrditi poremećaje kromosoma navedene u tablici ispod. Kao opciju možete tražiti i utvrđivanje spola. Panorama test se provodi od 9. tjedna trudnoće iz uzorka krvi trudnice koja sadrži i njenu i fetalnu slobodnu DNA (cfDNA). DNA koja se analizira potječe iz placente, a u 98 % svih trudnoća ta DNA je identična onoj DNA koja se nalazi u stanicama fetusa.

	KROMOSOMSKI POREMEĆAJI	OSJETLJIVOST	SPECIFIČNOST	POZITIVNA PREDIKTIVNA VRIJEDNOST	NEGATIVNA PREDIKTIVNA VRIJEDNOST
TRISOMIJE	Downov sindrom (trisomija 21)	>99% (CI 97.8-99.9)	>99% (CI 99.7-100)	91%	>99.99%
	Edwardsov sindrom (trisomija 18)	>98.2% (CI 90.4-99.9)	>99% (CI 99.7-100)	93%	>99.99%
	Patau sindrom (trisomija 13)	>99% (CI 87.2-100)	>99% (CI 99.8-100)	38%	>99.99%
ANEUPLOIDIJE SPOLNIH KROMOSOMA	Turnerov sindrom (monosomija X)	94.7% (CI 74.0-99.9)	>99% (CI 99.7-100)	50%	>99.99%
	Klinefelterov sindrom (XXY)	kad se utvrdi neki od ta	kad se utvrdi neki od ta	89%	kad se utvrdi neki
	Jacobsov sindrom (XYY)	3 sindroma, navodi se	3 sindroma, navodi se	(kombinirano za	od 3 sindroma,
	Trostruki X sindrom (XXX)	na nalazu	na nalazu	sva 3 sindroma)	navodi se na
	Triploidija	>99% (CI 66.4-100)	>99% (CI 99.5-100)	5.3%	>99.99%
MIKRODELECIJE KROMOSOMA	22q11.2 delecija (DiGeorge sindrom)	95.7% (CI 85.5-99.5)	>99% (CI 98.6-99.9)	20%	99.97-99.99%
	1p36 delecija	>99% (CI 2.5-100)	>99% (CI 99.1-100)	7-17%	99.98-99.99%
	Angelmanov sindrom	95.5% (CI 77.2-99.9)	>99% (CI 99.1-100)	4%	>99.99%
	Cri-du-chat sindrom	>99% (CI 85.8-100)	>99% (CI 99.1-100)	2-5%	>99.99%
	Prader-Willi sindrom	93.8% (CI 69.8-99.8)	>99% (CI 99.1-100)	5%	>99.99%
			>99.9% (CI 99.4-100)	>99.9% (CI 99.5-100)	
SPOL		>99.9% (CI 99.5-100)	>99.9% (CI 99.4-100)		

Osjetljivost – sposobnost testa da točno utvrdi stvarne visokorizične slučajeve

Specifičnost – sposobnost testa da točno utvrdi stvarne niskorizične slučajeve

Pozitivna prediktivna vrijednost (PPV) – vjerojatnost da visokorizični rezultat uistinu predstavlja prisutnost stanja/bolesti (omjer stvarno pozitivnih i svih pozitivnih)

Negativna prediktivna vrijednost (NPV) - vjerojatnost da niskorizični rezultat uistinu predstavlja nepostojanje stanja/bolesti (omjer stvarno negativnih i svih negativnih)

Vaš liječnik će Vam dati više informacija o testu i kromosomskim poremećajima koji se analiziraju ovim testom. Osnovne informacije o kromosomskim poremećajima koji se analiziraju ovim testom nalaze se u dodatku ovog dokumenta.

Postupak uzimanja uzorka: Potrebne su dvije epruvete krvi trudnice (8-10 ml). Analiza se temelji na tehnologiji sekvenciranja nove generacije, korištenju SNP (eng. single nucleotide polymorphism) metode i Natera algoritma za analizu bioinformatičkih podataka. Zbog drugačijeg pristupa, SNP je za sada jedina metoda koja prilikom analize razlikuje fetalnu od majčine DNA. To je razlog manjeg broja lažnih nalaza te mogućnosti utvrđivanja triploidija i vanishing twins. Ovakav pristup jedinstven je za Panorama test. Uzorak se testira samo na kromosomske poremećaje navedene u tablici. Svaki drugi slučajni nalaz neće biti prikazan u nalazu.

- Kod jednoplodne trudnoće, analizira se trisomija 21, trisomija 13, trisomija 18, monosomija X, triploidija te mikrolecije. Ostale aneuploidije spolnih kromosoma (XXX, XYY, XXY) će biti navedene u nalazu ukoliko budu identificirane.
- Kod višeplođnih trudnoća određuje se zigotnost tj. određuje se je li trudnoća monozigotna ili dizigotna. Ovisno o zigotnosti, analiziraju se različiti kromosomski poremećaji:
 - Kod monozigotnih (identičnih) blizanca analizira se trisomija 21, trisomija 13, trisomija 18, monosomija X i triploidija. Aneuploidije spolnih kromosoma (XXY, XYY, XXX) navesti će se u nalazu ukoliko se utvrde.
 - Kod dizigotnih (različitih) blizanaca analiziraju se jedino trisomija 21, trisomija 13, trisomija 18.
- Kod jednoplodnih trudnoća nastalih iz donirane jajne stanice ili iznesene surogat majčinstvom analiziraju se jedino trisomija 21, trisomija 13, trisomija 18.

Rezultati testa: Rezultat testa biti će poslan naručitelju testa (Vama i/ili liječniku).

- Rezultat „niski rizik“ ukazuje na smanjenu vjerojatnost da fetus ima neki od testiranih sindroma, no ne može garantirati kromosome bez poremećaja ili zdravo dijete.



- Rezultat „visoki rizik“ ukazuje na veliku vjerojatnost da fetus ima neki od testiranih kromosomskih poremećaja, no ne može potvrditi da fetus ima poremećaj. Preporuka je da se rezultat potvrdi prenatalnom dijagnostičkom metodom kao što je biopsija korionskih resica ili amniocenteza. Vaš liječnik će vam objasniti rezultate testa i preporučiti daljnje korake koji uz prenatalnu dijagnostičku metodu mogu uključivati i genetičko savjetovanje.
- „Bez rezultata“ - u iznimno malom broju slučajeva iz uzorka krvi nije moguće dobiti dovoljno informacija za točan rezultat. U tom slučaju će biti zatražen novi uzorak krvi kako bi se test ponovio, bez nadoplate. U rijetkim slučajevima Natera možda neće biti u mogućnosti dati rezultat ni za novi uzorak. Jedino u slučaju analize s ishodom „Bez rezultata“ pacijentica ima pravo bez nadoplate ponoviti test ili dobiti povrat novca.
- Postoji mogućnost neuspjelog očitavanja za jedan ili više sindroma mikrodelecija, čak i ako se dobije rezultat za osnovni Panorama panel. U slučaju mikrodelecija naslijeđenih od majke, 22q11.2 delecijski sindrom nije moguće otkriti pri fetalnoj frakciji ispod 6,5% tj. 7% za ostale mikrodelecijske sindrome.
- Panorama® nije dijagnostički test, stoga ne može potvrditi niti jedan od kromosomskih poremećaja već samo daje procjenu rizika za njih tijekom Vaše aktualne trudnoće. Stoga se **ODLUKE O VAŠOJ TRUDNOĆI NIKADA NE MOGU DONOSITI SAMO TEMELJEM REZULTATA OVOG TESTA PROBIRA JER ONI NITI POTVRĐUJU NITI ISKLJUČUJU PRISUTNOST KROMOSOMSKIH POREMEĆAJA FETUSA**. Kako bi se kromosomski poremećaj ili mikrodelecija potvrdili ili isključili nužno je provesti dijagnostički test. Rezultat testa ne isključuje u potpunosti mogućnost postojanja drugih kromosomskih poremećaja koji nisu obuhvaćeni ovim testom. Test je validiran za detekciju delecija cijelih regija kromosoma te stoga postoji mogućnost da ne detektira manje delecije. Rezultati ovog testiranja trebaju biti interpretirani u kontekstu ostalih relevantnih laboratorijskih testova te kliničkih i obiteljskih informacija. Interpretaciju dobivenih rezultata i potencijalno postavljanje dijagnoze mogu vršiti samo za to ovlašteni liječnici specijalisti.

Ograničenja testa i rizik: Panorama testom probira moguće je detektirati većinu trudnoća u kojima fetus ima neki od testiranih poremećaja, ali 100% -na detekcija nije moguća. Rezultati ovog testa ne isključuju mogućnost postojanja drugih vrsta poremećaja testiranih kromosoma niti je moguće utvrditi poremećaje kromosoma koji nisu testirani, druge mikrodelecije, genetičke poremećaje, urođene mane ili ostale komplikacije fetusa. Panorama® test je razvijen u tvrtki Natera Inc., laboratoriju koji je certificiran prema *Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA)*. Test nije odobren od strane američke *Food and Drug Administration (FDA)*.

Netočni rezultati ili nemogućnost dobivanja rezultata su rijetki, a mogu se dogoditi zbog jednog ili više razloga npr. kašnjenje pošiljke, zamjena uzoraka, laboratorijski neuspjeh ili pogreška, antikoagulantna terapija, transfuzija, terapija matičnim stanicama, imunoterapija. Razlozi mogu biti i biološki čimbenici kao što su: kontaminacija ili degradiranost uzorka, premalo fetalne DNA u uzorku krvi majke, mozaicizam (mješavina stanica s normalnim i kromosomima s poremećajem) fetusa, placente ili majke, ostale genetičke varijante kod majke ili fetusa te neprepoznata blizanačka trudnoća. Također, razlozi mogu biti i ostale okolnosti izvan naše kontrole kao i nepredviđeni problemi. Oko 1 do 2 % svih trudnoća ima ograničeni placentarni mozaicizam (placenta ima stanice s kromosomskim poremećajem dok fetus ima normalne kromosome ili obrnuto) što ukazuje na vjerojatnost da kromosomi fetusa ne odgovaraju kromosomima testirane DNA iz placente.

Ovaj test se ne može provesti u trudnica koje nose više od dvije bebe (trojke, četvorke itd.), blizanačke trudnoće kod začeca iz donirane jajne stanice ili blizanačke trudnoće surogat majčinstva, u slučajevima nestalog blizanca te ako je majci transplantirana koštana srž ili organ.

- Kod jednoplodne trudnoće nastale začecem iz donirane jajne stanice te kod surogat majčinstva (jednoplodna trudnoća i začeca prirodnim putem) moguće je testirati samo osnovni panel (nije moguće detektirati triploidiju i aneuploidiju spolnih kromosoma).
- Kod blizanačke trudnoće nije moguće detektirati triploidiju niti aneuploidiju spolnih kromosoma u slučaju dvojajčanih blizanaca.
- Analiza delecije 22q11.2 nije moguća kod dvojajčanih blizanaca i u slučajevima začeca iz donirane jajne stanice.
- Prošireni panel je moguće testirati samo kod jednoplodne trudnoće (prirodno začeca i IVF začeca iz vlastite jajne stanice). Natera tehnologija možda neće moći dati rezultate ukoliko je trudnica u krvnom srodstvu sa svojim partnerom (npr. rođaci) ili ukoliko su njeni roditelji u krvnom srodstvu (npr. prvi rođaci). U tim slučajevima su prikladnije druge metode testiranja.



- **Ukoliko je majka nositelj neke od mikrodelecija** koje se analiziraju ovim testom, neće biti moguće dobiti rezultate mikrodelecija za fetus te se preporuča drugi oblik testiranja kako bi se utvrdila prisutnost ili odsutnost mikrodelecija Vašeg fetusa.
- **Rizik od slučajnog utvrđivanja majčine mikrodelecije:** Ovaj test analizira 22q11.2 deleciju fetusa. Međutim, moguće je tokom analize utvrđivanje povećanog rizika za nositelja 22q11.2 delecije. Ukoliko se ovaj nalaz pojavi, rezultat Panorama testa će pokazati postojanje 1 od 2 (50%) šanse pozitivnog nalaza (budući da se status fetusa u ovom slučaju ne može odrediti). Budući da Panorama test nije dijagnostički test za majku, potrebno je dodatno testiranje kako bi se utvrdilo da li je majka nositelj 22q11.2 delecijuskog sindroma. Žene koje zbog određenog razloga ne žele spoznati jesu li nositelj ovog sindroma, trebaju razmisliti o odustajanju od testa.
- Ukoliko je postotak fetalne frakcije ispod 7%, analiza Angelman sindroma neće biti napravljena te će rezultat za ovaj sindrom biti prikazan kao „Risk unchanged“.
- Jedino u slučaju analize s ishodom „Bez rezultata“ pacijentica ima pravo bez nadoplate ponoviti test ili dobiti povrat novca.

Alternative Panorama prenatalnom testu probira: Testiranje kromosomskih poremećaja je opcionalno te testove probira možete odbiti. Uz Panorama test postoje i druge opcije probira dostupne tokom trudnoće o kojima možete razgovarati sa svojim liječnikom. Ukoliko želite uvjerljive informacije o fetalnim kromosomima, dostupni su invazivni testovi kao što su biopsija korionskih resica ili amniocenteza.

Povjerljivost rezultata: Natera je usklađena s HIPAA zakonima o povjerljivosti. Rezultati testa bit će izdani samo naručitelju testa i/ili liječniku i genetičkom savjetniku (gdje je to dopušteno). Rezultate ćete dobiti od ustanove u kojoj ste naručili test. Rezultati se mogu izdati i osobi koja po zakonu ima pravo na pristup takvim podacima.

Genetičko savjetovanje: Ukoliko imate dodatnih pitanja o rezultatu nakon konzultacije s Vašim liječnikom, savjetujemo da nas nazovete kako bi Vam omogućili razgovor sa specijalistom koji će Vam dati više informacija o Vašem nalazu.

INFORMIRANI PRISTANAK PACIJENTA

Pročitala sam ili su mi pročitane gore navedene informacije o neinvazivnom prenatalnom testu Panorama i analizama koje vrši. Razgovarala sam sa svojim liječnikom o pouzdanosti rezultata testa i razini točnosti koju pozitivan rezultat za određeno stanje ima kao prediktor za samu bolest. Imala sam priliku svom liječniku postavljati pitanja u vezi ovog testa, uključujući i pitanja o pouzdanosti rezultata testiranja, rizicima i alternativama prije no što sam dala svoj informirani pristanak.

Razumijem da trebam potpisati ovaj informirani pristanak koji će ostati u mom zdravstvenom kartonu odnosno zdravstvenoj dokumentaciji institucije u kojoj sam zatražila Panorama test.

Razumijem i svojim potpisom pristajem da moji uzorci i osobni podaci dani u narudžbenici budu prikupljeni i obrađeni od strane tvrtke Seqventia (Voditelj obrade) ili njenih suradnih ustanova te poslani izvan EU u postrojenja tvrtke Natera (Izvršitelj obrade). Ovlašćujem tvrtku Natera da testira moje uzorke na kromosomske poremećaje navedene u narudžbenici koja će biti poslana u Nateru zajedno s mojim uzorcima.

Vaš pristanak i potpis je nužan kako bi Izvršitelj obrade izvršio analizu naručenog testa

Ime i prezime pacijentice

Datum

Potpis pacijentice

Izvršitelj obrade može zadržati suvišak uzorka i povezane informacije u svrhu medicinskog i tehnološkog unaprjeđenja, istraživanja i razvoja, validacije proizvoda i osiguranja kvalitete, neovisno ili u suradnji s trećom stranom, unutar ili izvan SAD-a. Ja i moji nasljednici nećemo dobiti naknadu, korist ili prava na proizvode ili otkrića koja iz svega navedenog mogu proizaći. **(Molimo označite odgovarajuću kućicu desno)**

Pristajem

Ne
pristajem

Ukoliko ne pristanete da se Vaš uzorak koristi za daljnji razvoj i istraživanja, isti će biti uništen u roku od 60 dana od dana izdavanja rezultata. Ukoliko pristanete na zadržavanje suviška uzorka u svrhu daljnjeg razvoja i istraživanja, uzorak će biti zadržan od strane Izvršitelja obrade sukladno s relevantnim zakonima i Općoj Uredbi o zaštiti podataka (GDPR).



Panorama test – osnovne informacije o analiziranim kromosomskim poremećajima:

SINDROM	OPIS
trisomija 21	Naziva se i Down-ov sindrom, a uzrokovan je dodatnom kopijom kromosoma 21. Ovo je najčešći uzrok poteškoća u mentalnom razvoju, a javlja se s učestalošću 1 na 830 živorođene djece. Osobe s Down-ovim sindromom imaju IQ 50 i svi imaju određene poteškoće u mentalnom razvoju. Neka djeca s Down-ovim sindromom imaju srčane mane ili defekte nekih drugih organa koji mogu zahtijevati operaciju ili liječenje. Neka djeca imaju druga medicinska stanja koja uključuju gubitak sluha ili vida.
trisomija 18	Naziva se i Edwards-ov sindrom, a uzrokovan je dodatnom kopijom kromosoma 18. Javlja se s učestalošću 1 na 7 500 živorođene djece i uzrokuje tešku mentalnu retardaciju ¹ . Većina djece ima višestruke urođene mane mozga, srca i drugih organa. Zaostajanje u rastu i razvoju fetusa tijekom trudnoće je često i mnoge trudnoće završavaju spontanom pobačajem ili bebe budu mrtvorodne. Bebe rođene s Edwards-ovim sindrom obično ne dožive prvu godinu života.
trisomija 13	Naziva se i Patau sindrom, a uzrokovan je dodatnom kopijom kromosoma 13. Javlja se s učestalošću 1 na 22 700 živorođene djece i uzrokuje tešku mentalnu retardaciju ¹ . Većina beba s Patau sindrom ima teške urođene mane mozga i drugih organa. Mnoge trudnoće završavaju spontanom pobačajem ili bebe budu mrtvorodne. Bebe rođene s Patau sindromom obično ne dožive prvu godinu života.
monosomija X	Naziva se i Turner sindrom, a uzrokovan je nedostatkom jednog X kromosoma. Pogađa samo žensku djecu, a javlja se s učestalošću 1 na 5 000 živorođene djece ^{1,2} . Djevojčice sa monosomijom X su rastom niže od prosjeka. Neke od njih mogu imati srčane i bubrežne mane, probleme sa sluhom i manje poteškoće pri učenju. Djevojčicama s ovim sindromom u ranom djetinjstvu može biti potreban tretman hormonima rasta i u pubertetu im je obično potreban tretman spolnim hormonima. Kao odrasle, često su neplodne.
triploidija	Ovo stanje karakterizira pojava dodatnog seta svih kromosoma. Poremećaj je obično prisutan i u placenti i u fetusu, a javlja se s učestalošću 1 na 1 000 trudnoća u prvom trimestru ¹ . Većina trudnoća završava spontanom pobačajem ili bebe budu mrtvorodne. Bebe rođene s triploidijom obično ne prežive prvu godinu života. Triploidna trudnoća može uzrokovati ozbiljne komplikacije i za majku, kao što su pre-eklampsija, teške mučnine, prekomjerno krvarenje i placentarna bolest.
DiGeorge sindrom (sindrom delecije 22q11.2)	Ovaj sindrom je uzrokovan nedostatkom malog dijela kromosoma 22. Javlja se s učestalošću 1 na 2 000 živorođene djece. Većina djece rođene sa sindromom delecije 22q11.2 imaju blage do umjerene mentalne poteškoće i usporen razvoj govora i jezika. Mnoga djeca imaju srčane mane, problem sa imunološkim sustavom i druge zdravstvene probleme. Neke osobe s ovim sindromom imaju poremećaj iz autističnog spektra, a neki razvijaju i psihičku bolest kao što je shizofrenija.
sindrom delecije 1p36	Također se naziva monosomija 1p36, a uzrokovana je nedostatkom malog dijela kromosoma 1. Javlja se s učestalošću 1 na 5 000 živorođene djece ³ . Djeca s ovim sindromom imaju blage do umjerene mentalne poteškoće. Mnoga djeca imaju srčane mane za koje je potrebna operacija ili medicinski tretman. Zbog slabog mišićnog tonusa neka djeca mogu imati potrebu za posebnom fizikalnom i medicinskom terapijom. Oko polovice djece s ovim sindromom imaju napadaje i/ili poremećaje ponašanja; neka imaju probleme sa sluhom i/ili gubitkom vida.
sindrom Cri du chat (5p-)	Također se naziva sindrom 5p minus, a uzrokovan je nedostatkom malog dijela kromosoma 5. Javlja se s učestalošću 1 na 20 000 živorođene djece ⁴ . Bebe su obično male porođajne težine, imaju mali mozak i glavu. Često imaju poteškoće pri hranjenju i disanju te im je potrebna dodatna medicinska skrb. Djeca s ovim sindromom imaju teške mentalne poteškoće.
Angelman sindrom (majčina delecija 15q11.2)	Ovaj sindrom je uzrokovan nedostatkom malog dijela kromosoma 15 ili nasljeđivanjem dviju kopija kromosoma 15 od jednog roditelja i ni jedne kopije kromosoma 15 od drugog roditelja. Javlja se s učestalošću 1 na 12 000 živorođene djece ³ . Bebe rođene s ovim sindromom obično imaju poteškoće pri hranjenju i slab mišićni tonus. Djeca imaju teške mentalne poteškoće i motoričke probleme; većina ima mali mozak i glavu, a neki imaju i napadaje. Većina djece ne razvije sposobnost govora.
Prader-Willi sindrom (očeva delecija 15q11.2)	Ovaj sindrom je uzrokovan nedostatkom malog dijela kromosoma 15 ili nasljeđivanjem dviju kopija kromosoma 15 od jednog roditelja i ni jedne kopije kromosoma 15 od drugog roditelja, a također postoje i drugi rijetki uzroci. Javlja se s učestalošću 1 na 10 000 živorođene djece ³ . Bebe rođene s ovim sindromom obično imaju poteškoće pri hranjenju i slab mišićni tonus. Djeca su mentalno zaostala. Imaju poremećaje ponašanja, usporeni motorički i govorni razvoj. Također imaju iznimno povećan apetit te mogu postati pretila i razviti dijabetes.

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

