

# PREİMLANTASYON GENETİK TEST YAPILMASI HAKKINDA BİLGİLENDİRME BROŞÜRÜ

## Preimplantasyon Genetik Test Nedir?

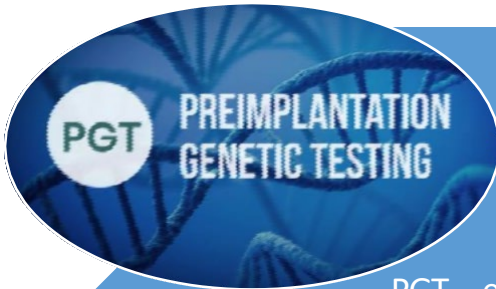
Preimplantasyon genetik test embriyoda hastalığa neden olan genetik değişikliği gebelik oluşmadan tespit edip sağlıklı embriyonun seçilip anneye aktarılmasını sağlar.

## Preimplantasyon Genetik Test Kimlere Yapılır?

Preimplantasyon genetik test (PGT)ileri anne yaşı, tekrarlayan spontan düşükler, tekrarlayan tüp bebek başarısızlıkları, ailevi Akdeniz anemisi, orak hücre anemisi, kistik fibrozis, SMA gibi tanısı mümkün olan bazı tek gen hastalıkları yönünden risk taşıyan eşlere, HLA uyumlu embriyonun seçilmesine, şiddetli erkek infertilitesi ile birlikte olan olgularda önerilmektedir.

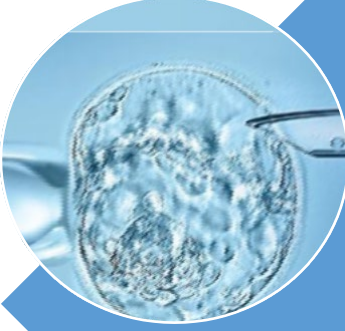
## Preimplantasyon Genetik Test Güvenli midir?

Preimplantasyon genetik test insanlar üzerinde ilk kez 1978 yılında uygulanmıştır. Ülkemizde ise 1998 yılda ilk kez uygulanmıştır. Preimplantasyon genetik test uzun yıllardır uygulanan güvenli bir testtir. Preimplantasyon genetik testinin PGT-A, PGT-M ve PGD-SRM gibi çeşitleri mevcuttur.



## Preimplantasyon Genetik Test Anöplidi (PGT-A) Nedir?

PGT, embriyolardan (bölünme aşaması veya blastokist) veya kadın üreme hücreleri olan oositlerden (polar cisimcikler) elde edilen DNA ile genetik anormalliklerin belirlenmesi için yapılan bir testtir. PGT-A ise, bu testin anöploidinin (bir ya da daha fazla kromozomun 2 kopyadan çok ya da az sayıda olması/kromozomal sayısal değişiklikler) değerlendirilmesi için yapılanıdır.



### PGT-A kimlere yapılır?

PGT sadece yardımcı üreme teknolojisi (YÜT) kullanılarak gebelik elde edilme sürecinde uygulanabilmektedir. Kendiliğinden gebeliklerde bu yöntemin kullanılması mümkün değildir. PGT-A; ileri anne yaşı, tekrarlayan implantasyon (embriyonun rahime tutunması) başarısızlığı, şiddetli erkek faktörüne bağlı kısırlık ve tekrarlayan düşük yaşayan normal kromozomlu çiftlere yapılabilir. Her durum farklı olduğu için PGT-A herkese fayda sağlamaz. PGT-A'nın sizin için uygun olup olmadığını infertilite uzmanınızla görüşmeniz önemlidir.

## PGT-A Nasıl Yapılır?

### Hormonal Uyarım

Yumurta geliştirmek için fertilite ilaçları kullanılır.



### Yumurta Toplanması

Yumurtalıklardan yumurtalar toplanır ve embriyo oluşturmak için yumurtalara sperm eklenir.



### Embriyo Gelişimi ve Biyopsi

Embriyolar laboratuvarında 5-6 gün büyütülür. Bu zamanda iki tip hücre ayırt edilebilir: plasentaya dönüşecek hücreler ve bebeğe dönüşecek hücreler. Gelişmekte olan fetüsün zarar görme riskini en aza indirmek için genetik test için gelecekteki plasentadan 5-10 hücre çıkarılır.



### PGT-A

Çıkarılan hücrelerde kromozom testi yapılır. PGT-A sonuçlarını almak için geçen süre günlerden haftalara kadar değişebilir ve kullanılan yöntem ve testin nerede yapıldığına bağlıdır. Embriyolar, test sonuçları çıkana kadar dondurulur. Floresan in situ hibridizasyon (FISH), gerçek zamanlı kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (rt-qPCR) yöntemleri ile PGT-A yapılabileceği gibi, genetik tanı teknolojilerindeki hızlı ilerleme ile günümüzde array temelli (array-based) ve yeni nesil dizileme temelli (NGS-based) PGT-A ile kromozomal sayı anormallikleri tespit edilebilmektedir.



Test, bir veya daha fazla normal embriyo olduğunu gösterirse, bir tanesi çözülür ve kadının rahmine transfer edilir. İlk transfer hamileliğe yol açmazsa, kalan normal embriyolar daha sonra transfer edilmek üzere dondurulur.

## PGT-A yapılmasının avantajları ve dezavantajları nelerdir?

### AVANTAJLAR

PGT-A, kromozom anormallliği olan bir çocuğa sahip olma riskini azaltır.

Açıklanamayan düşükleri olan kadınlar için PGT-A, gelecekteki düşük riskini azaltabilir.

PGT-A, fetüsün kromozomal anomali olan bir gebeliği sonlandırıp sonlandırmama veya devam ettirme konusunda zor kararlar alma riskini azaltabilir.

36 yaşın üzerindeki kadınlar için PGT-A, düşük yapma riskini ve gebelik elde etmek için yapılan embriyo transferlerinin sayısını azaltabilir.

PGT-A, genel olarak bebek sahibi olma şansını artırmaz.

PGT-A pahalıdır ve YÜT maliyetlerine eklenir.

Embriyolar biyopsi prosedüründen sağ çıkamayabilir.

Teknik zorluklar nedeniyle, test sonuçlarının embriyonun gerçek sağlığını yansıtmama olasılığı düşüktür olsa vardır.

Bazı embriyolar normal ve anormal hücrelerin bir karışımına sahiptir. Buna mozaik denir. Bu, yanlış pozitif veya yanlış negatif PGT-A sonucuna neden olabilir.

Yanlış pozitif sonuç, test edilen birkaç hücrenin anormallik gösterdiği, kalan hücrelerin kromozomal olarak normal olduğu anlamına gelir. Test sonucuna göre, sağlıklı bir bebeğin doğumuna yol açacak bir embriyo atılabilir.

Yanlış negatif sonuç, test edilen birkaç hücrenin normal, kalan hücrelerin kromozomal olarak anormal olduğu anlamına gelir. Test sonucuna göre kromozomal olarak anormal bir embriyo transfer edilebilir.

Bazen hiçbir embriyo transfer için uygun değildir. Doktorunuz sonuçlarınızı ve seçeneklerinizi sizinle tartışacaktır.

PGT-A taze embriyo transferini zorlaştırıp, donma çözme embriyo transferine yönlendirdiğinden; embriyolar çözülme sürecinden sağ çıkamayabilir.

### DEZAVANTAJLAR



## NOT

- PGT-A ile bebeğinizin cinsiyetini seçemezsiniz. Cinsiyet seçimine sadece, yalnızca erkek veya kızları etkileyen genetik bir hastalık riskinin olduğu durumlarda izin verilir.

## PGT-M Kimlere Uygulanır?

PGT-M ailesel geçiş gösteren (otozomal dominant, otozomal resesif veya X'e bağlı) tek gen bozukluklarına neden olan DNA mutasyonunu taşımayan sağlıklı embriyo seçimidir. PGT-M ile belirli bir genetik hastalığa sahip bireylerin gebelik öncesinde in vitro fertilizasyon (IVF) yoluyla oluşturulan embriyoların test edilmesi ve etkilenmeyen embriyoların anne rahmine konulması sağlanmaktadır.

### PGT-M ile Hangi Tek Gen Hastalıklara Tanı Koyulabilmektedir?

- Çiftlerin (anne ve baba adayı) HLA doku uyumlu nakil ihtiyacı olan çocukları varsa,
- Çiftler genetik hastalık için taşıyıcıysa ( otozomal resesif hastalık olan Kistik fibrozis ve Beta talasemi gibi),
- Çiftlerden biri ve ya ikisi genetik hastalığa sahipse (otozomal dominant hastalık olan Huntington hastalığı gibi),
- Çiftlerden biri veya ikisi X'e bağlı hastalık taşıyıcıysa(Frajlil-X, Duchenne Musküler Distrofisi gibi),
- Çiftlerden biri veya ikisi genetik geçişli kanser sendromuna sahipse (BRCA1-2) gebelik öncesi ile tanı koyulur.

### PGT-M Nasıl Uygulanır?

Tek hastalıklarının tanısında PCR temelli moleküler teknikler uygulanmaktadır. PGT-M işleminde ilk önce mutasyon bölgesi tanımlanır. Anne, baba ve varsa hasta çocuktan kan alınarak genetik hastalığa sebep olan mutasyon tespit edilir. IVF tedavisinde yumurta ve sperm hücrelerinin laboratuvar ortamında döllmesi sonucunda gelişen embriyolardan alınan hücreler PCR adı verilen yöntemle analiz edilirler. Bu metot, ailede tek gen hastalığına sebep olan mutasyonun embriyolarda da tespit edilebilmesi için, genetik bölgenin milyonlarca kopya halinde çoğaltılması prensibine dayanmaktadır. PCR sonrası mutasyonların tespiti için hızlı, kolay ve güvenilir sonuçlar verebilen bir metot tercih edilmelidir. Ardından mutasyon analizi ile mutasyonu içermeyen tek gen açısından sağlıklı embriyolar seçilir. Daha sonra sağlıklı embriyoların kromozom sayılarının tespiti için PGT-A işlemi gerçekleştirilebilir. Böylece hem tek gen açısından sağlıklı ve hem de kromozom sayısı açısından sağlıklı embriyolar seçilebilir.

### PGT-SR Testi Nasıl Yapılır?

Yapısal kromozom anormalliklerinin preimplantasyon genetik testi bağlamında, blastosistten birkaç hücre örneği alınır (gelişimin 5. gününde) ve bunlar, çoğunlukla aşağıdakiler kullanılarak DNA analizine tabi tutulur:

Ek veya eksik kromozomları tespit etmek için NGS (Yeni Nesil Dizileme).

Kromozom sayısı normal olsa bile dengeli anormalliklerin tespit edilmesini sağlayan Karyomapping.

Genetik olarak normal veya dengeli bir embriyo daha sonra anne rahmine transfer edilir ve bu yöntemle sağlıklı bir bebek taşıma ve doğurma şansı artar.

### PGT-SR: (Yapısal kromozomal anormallikler için preimplantasyon genetik testi) neyi algılayabilir?

### PGT-SR Testi Nasıl Yapılır?

PGT-SR ayrıca ebeveyn kromozomal yeniden düzenlemesi ile ilişkili olmayan kromozomların sayısal anormalliklerini de tespit eder.

PGT-SR, 24 insan kromozomunun tamamını analiz etmek için Yeni Nesil Dizileme (NGS) kullanılarak yapılır. Blastosist biyopsisinden birden fazla trofoblast hücresi gerektirir.

PGT-SR, in vitro fertilizasyon (IVF) yoluyla oluşturulan embriyoların test edilmesini ve ardından sadece normal embriyoların transfer edilmesini içerir.



İmplantasyon Öncesi Genetik Test (PGT), son zamanlarda popülaritesi artan, kanıtlanmış üç teknolojiyi içerir:

#### Transfer İçin En İyi Embriyoyu Seçme

Yapay zekayı içeren CooperGenomics'in teknolojisindeki son bir gelişme, preimplantasyon genetik testlerinde üstün sonuçlar sağlıyor. Veriler, daha fazla doğruluk sağlamak için matematiksel algoritmalar ve makine öğrenimi teknolojisi kullanılarak analiz edilir. Bu ilerleme, daha sağlıklı embriyoların belirlenmesi, seçim kriterlerinde daha fazla güven ve kullanımın ilk altı ayında 1300 daha fazla embriyo transferi ile sonuçlandı.

PGT-SR, PGT-A'dan farklıdır, çünkü bu durumlarda kromozom anormallikleri, ebeveynlerden birinin veya her ikisinin dengeli bir kromozom "yapısal yeniden düzenlenmesine" (örneğin İnversiyonlar, Translokasyonlar veya Delesyonlar nedeniyle genetik materyalin kazanılması veya kaybedilmesi) sahip olması nedeniyle kalıtsaldır.

#### PGT-SR için hastaya ne zaman danışmanlık verilmelidir?

Translokasyon Hataları gösteren bireylerin tipik olarak sağlıklı olduğunu ve herhangi bir gelişimsel gecikme belirtisi göstermediğini bilmek önemlidir, bu nedenle çoğu zaman durumlarından tamamen habersizdirler. Bu tür hastalar genellikle çoklu gebelik kayıpları veya tekrarlayan implantasyon başarısızlığı ile başvururlar. Genetik nedenleri dışlamak için her iki partnerin Karyotiplemesinin yapılması tavsiye edilir. Karyotipleme sonucu, Reciprocal Translokasyon veya Robertsonian's Translokasyon gibi herhangi bir Yapısal Yeniden Düzenleme gösteriyorsa, hastalara genetik olarak normal bir bebek sahibi olma şansları konusunda danışmanlık yapmak zorunlu hale gelir. Antral folikül sayısı, ekonomik durum gibi faktörlere bağlı olarak hastaya IVF siklusu ile PGT-SR önerilmelidir.

### PGT-SR kimler içindir?

Kromozom yeniden düzenlemesi olan bir çocuğunuz veya hamileliğiniz varsa veya siz veya eşiniz aşağıdakilerden birinin taşıyıcısıysanız, kromozom yeniden düzenlemeleri için PGT-SR önerilir.

- Translokasyon
- Karşılıklı yer değiştirme
- Robertsonian translokasyon
- Inversion
- Reciprocal translocation
- Robertsonian translocation

### Karşılıklı Translokasyonlar

Genetik materyalin iki farklı segmenti kromozomlarından ayrılıp yerlerini değiştirdiğinde karşılıklı bir translokasyon meydana gelir. Bu durumda değişim, o kromozom için herhangi bir gen kazancı veya kaybı içermez, normal şekilde çalışmaya devam eder, translokasyon dengelenir. Aynı değişim meydana gelirse ve genetik materyalde net bir kazanç veya kayıp varsa, translokasyon dengesizdir. Dengeli bir translokasyonun taşıyıcıları olan insanlar, aynı dengeli translokasyona, dengesiz bir translokasyona veya normal bir kromozom setine sahip çocuklara sahip olabilir. Ebeveynlerden biri karşılıklı translokasyon taşıyıcısıysa, ortaya çıkan embriyoların yaklaşık %80'i yanlış miktarda genetik materyal içerecektir.

### Robertsonian Translokasyonlar

Robertsonian translokasyonları, belirli bir kromozom tipinin (akrosentrik) başka bir kromozomla kaynaşarak uzun bir kromozomla sonuçlandığı en yaygın yapısal yeniden düzenleme türüdür. Bu tür translokasyonlar, yumurta veya sperm hücresinde bölünürken kaynaşmış kromozomlardan birinin kaybı veya kazanımı ile sonuçlanabilir.

### İnversiyonlar

İnversiyonlar, yalnızca bir kromozom içeren kromozom yeniden düzenlemeleridir. Aynı kromozomda iki kırılma meydana geldiğinde ve ortaya çıkan parça kromozoma geri girmeden önce döndüğünde, bu "inversiyonlara" yol açar. Yumurta veya sperm üretildiğinde, kromozomun normal ve ters kopyaları bir araya gelir ve parça değiştirir. İnversiyonun varlığı, gametlerin bir kısmının, diğer alanları çoğaltırken, etkilenen kromozomun parçalarını kaybetmesine neden olabilir. Gözlenen iki tür ters çevirme, paracentrik ve paracentrik ters çevirmedir. Paracentric inversiyonlar, sentromeri içerirken, paracentrik inversiyonlar içermez. İnversiyonlu bir kişi tarafından oluşturulan embriyolar, eksik veya çoğaltılmış kromozom materyaline sahip olabilir.

### **Silinme (Delesyon)**

DNA dizisindeki bir kırılma, bir kromozom parçasının kaybolmasına veya silinmesine neden olabilir.

### **Çoğaltma (Dublikasyon)**

Çoğaltma, bir kromozom segmentinin ikiye katlanmasıdır, yani etkilenen bölgede genlerin fazladan kopyaları olacaktır.

### **Yerleştirme (İnseriyon)**

Yerleştirme, bir kromozomun bir parçasının orijinal yerinden ayrıldığı ve başka bir kromozoma yerleştirildiği zamandır

Doktorunuz veya genetik danışmanınız PGT-SR'nin uygun olduğuna karar verdiğinde, translokasyon veya inversiyonunuzu gözden geçirecektir. Embriyo biyopsi örnekleriniz daha sonra testlerin yapıldığı laboratuvara gönderilir. PGT-SR, dengesiz translokasyonlar taşıyan embriyoları tarayarak, transfer için yalnızca doğru miktarda genetik materyale sahip olanların seçilmesini sağlar.

PGT-SR platformu, en zor vakaların bile üstesinden gelmek için geliştirilmiştir. Yüksek çözünürlüklü NGS tabanlı teknoloji ile en küçük kırılma noktalarını bile tespit edilebilir.

## PGT- Özel Durumlar

### 2) De novo hastalığa yol açabilen varyantlar

De novo (ailede ilk kez görülen/yeni gelişen) ve hastalığa yol açabilen bir gen değişikliği ebeveynlerden birinde veya ailenin bir çocuğunda saptandıysa bu değişiklik de mutlaka PGT değerlendirme sürecine dahil edilmektedir. Bazen bu tür değişiklikler özellikle ebeveynlerin ilgili bölgedeki gen dizilimleri birbirine çok benziyorsa ayırt edilemeyebilir ve embriyoda bu değişikliğin olup olmadığından emin olunamaz. Bu tür durumlarda embriyonun dondurulması ve bir sonraki döngüden elde edilen yeni nesil embriyoların analizine kadar beklenmesi önerilmektedir veya bir sonraki döngü beklenemeyecekse çiftin kararı doğrultusunda embriyo transfer edilebilir ancak muhakkak prenatal tanı ile hastalık gelişip gelişmeyeceği takip edilmelidir.

## PGT- Özel Durumlar

### 1) Akraba Evlilikleri

Ailede akraba evliliğinin olması zaman zaman test stratejisinin değiştirilmesini gerektirebilir. Ebeveynlerin anne ve babaları akraba ise, anne-babası akraba olan ebeveynde ilgilenilen genom bölgesinde birbirinin aynısı olan iki kopya olma olasılığı yüksektir. Bu durumda o bölge hakkında bilgi verecek işaretleyiciler bulmak ve dolayısıyla sonuca ulaşmak zorlaşmaktadır. Bu nedenle ek stratejiler geliştirmek gerekebilir. Ebeveynlerin akraba olduğu ve her ikisinin de yüksek riskli haplotipe sahip olduğu çekinik kalıtım kalıbına sahip durumlarda taşıyıcı embriyodan kaynaklanan sonuç ile annenin dokusundan kaynaklanan bulaşmayı ayırmak mümkün olmamaktadır. Bu durumda başka işaretleyiciler kullanılarak analiz yapılması veya iki bağımsız biyopsi materyalinde analiz yapılması önerilmektedir. Bu yapılamıyorsa sağlıklı olduğu tespit edilen embriyo, test sonucu taşıyıcı gelen embriyoya göre öncelikli olarak tercih edilir.

#### 4) Doku Uyumlu Embriyo Seçimi (HLA tiplendirmesi)

PGT'nin kullanıldığı diğer bir alan ise doku (HLA) tiplendirmesidir. Embriyolarda HLA tiplendirmesinin amacı, kemik iliği nakli gereken hasta çocuğu olan ailenin doku uyumlu bir kardeş dünyaya getirmesi isteğidir. Doku uyumlu verici kardeşin göbek kordonu kanından veya kemik iliğinden (veya her ikisinden) kök hücreler toplanır ve hasta kardeşe tedavi amacıyla nakledilir. Embriyolarda HLA tiplendirmesi alıcı adayının sonradan kazanılmış bir hastalıktan muzdarip olduğu ve nakil beklediği durumlarda tek başına yapılabileceği gibi, kalıtsal bir hastalık nedeniyle nakil beklenen durumlarda PGT-M ile birlikte yapılabilir ve böylece kalıtsal hastalığın da kardeşe geçmiş olmadığından emin olunabilir.



**BAŞKENT**  
**ÜNİVERSİTESİ**  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü



**BAŞKENT**  
**ÜNİVERSİTESİ**  
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

**Başkent Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Adres: Şehit H Temel Kuşuoğlu Cad No:34 Bahçelievler -2. Kat 06490 /Ankara**  
**Telefon: 0312 203 03 20**