



מדבקת המטופל

שם המוסד הרפואי / לוגו

גרסה 11/16

טופס הסכמה ל

בדיקת שבב ציטוגנטי בעובר Chromosomal Microarray (CMA)

אני מבקש/ת לבצע בדגימת העובר/ים את בדיקת השבב הציטוגנטי (להלן "הבדיקה") לאחר שקיבלתי הסבר בדבר יתרונותיה ומגבלותיה של הבדיקה, כמפורט בדפי ההסבר המצורפים לטופס הסכמה זה – **נספח א'** - והמהווים חלק בלתי-נפרד ממנו.

שם:

שם משפחה	שם פרטי	ת.ז.	שם האב
----------	---------	------	--------

אני מצהיר/ה ומאשר/ת בזאת שקיבלתי הסבר מפורט בעל פה מד"ר:

שם פרטי	שם משפחה
---------	----------

על ביצוע בדיקת השבב הציטוגנטי בעובר.

הסיבה לביצוע הבדיקה:

--

הסבר נוסף מופיע בסיכום הייעוץ הגנטי. בין השאר הוסבר לי כי:

- בדיקת השבב הציטוגנטי נועדה לאתר שינויים כמותיים במטען הגנטי, כגון חסרים או תוספות, (copy number variants, CNVs) שאינם נראים במיקרוסקופ. שינויים כאלה עלולים לגרום למגוון תסמונות גנטיות מוכרות ובחלק מהמקרים הנם גורמי סיכון להפרעות שכליות/התפתחותיות/מומים מבניים.
- בארץ ובעולם נעשה שימוש בשבבים ציטוגנטיים שונים הנבדלים זה מזה מבחינה טכנולוגית, במספר ובצפיפות הגלאים הכלולים בבדיקה ובאתרים הנבדקים. הבדיקה המבוצעת במכון הגנטי של _____ מבוססת על מערכת _____ המכילה _____ גלאים.

שם המוסד הרפואי / לוגו

מדבקת המטופל

- למעבדות שונות בארץ ובעולם יש גישות שונות באשר לניתוח הנתונים ודיווח התוצאות בהתאם לגודל השינוי, בתכולת הגנים שבו, בסוג המערכת המשמשת לבדיקה ובהמלצות האיגודים המקצועיים. "הקריטריונים לניתוח הנתונים ולדיווח התוצאות" המקובלים במכוננו מופיעים בדף ההסבר המצורף.
- בכל אדם ניתן לזהות שינויים כמותיים רבים (CNVs) באזורים שונים בגנום (המטען הגנטי האנושי).
 - אם ימצא שינוי כמותי הכרוך בביטוי רפואי משמעותי - יינתן הסבר בדבר השלכותיו במסגרת ייעוץ גנטי פרטני. בהתאם לצורך ועל פי המלצה ייתכן ויהיה צורך גם בבדיקת דם להורים.
 - אם ימצא שינוי אשר בעת הזו אין מידע חד משמעי הקושר בינו לבין מחלה או הפרעה כלשהי - הוא ידווח בדף התשובה. ייעוץ גנטי יבוצע על פי שיקול דעת של היועץ האחראי על המקרה. במידה ובכל זאת תבקשו בדיקת ההורים ו/או ייעוץ גנטי - הדבר יתבצע בתשלום או טופס התחייבות.
 - לעיתים מאתרת הבדיקה ממצא אשר בעת הזו משמעותו לגבי הפרעות צפויות אינה ברורה או חד משמעית הסבר בדבר הידע הקיים לגבי שינוי כזה יינתן בייעוץ גנטי.
 - שינויים מתחת לסף שנקבע במדיניות דיווח התוצאות לא ידווחו אלא אם כן יש חשד כי הנם בכל זאת בעלי משמעות רפואית.
- הבדיקה אינה מזהה שינויים מאוזנים שאינם כרוכים בתוספת או חסר, או שינויים כמותיים של בסיסים ספורים, חסרים או תוספות באזורים שאינם מיוצגים בשבב, ושינויים כמותיים במצב של מוזאיקה (המצויים רק בחלק מהתאים) בשיעור הנמוך מ-50%. כמו כן הבדיקה אינה מזהה מוטציות נקודתיות אותן ניתן לגלות בבדיקות אחרות כגון בדיקות רצף של DNA.

אני מאשר/ת כי יתרונות ומגבלות הבדיקה הוסברו לי לשביעות רצוני וכי הבנתי את ההסבר.

--

תאריך	שעה	חתימת מבקש/ת הבדיקה

שם אפוסטרופוס (קירבה למטופל) חתימת אפוסטרופוס (במקרה של פסול דין קטין או חולה נפש)

אני מאשר/ת כי הסברתי בעל פה **למבקש/ת הבדיקה / לאפוסטרופוס / למתרגם המבקש/ת** את כל האמור לעיל בפירוט הדרוש וכי הוא/היא חתם/ה על הסכמה בפני לאחר ששוכנעתי כי הבין/ה את הסבריי במלואם.

--

שם הרופא או יועץ גנטי (חותמת) חתימת הרופא/ה/יועץ/ת תאריך ושעה

--

שם המתרגם/ת קשריו לחולה



שם המוסד הרפואי / לוגו

מדבקת המטופל

גרסה 11/16

נספח א' לטופס הסכמה ל

בדיקת שבב ציטוגנטי בעובר**Chromosomal Microarray (CMA)****הקריטריונים לניתוח הנתונים ולדיווח התוצאות:**

דיווחו חסרים ותוספות באזורים המיוצגים על גבי השבב הציטוגנטי הידועים כיום כגורמים לתחלואה:

- **Cyto-Regions** - באזורים בהם ידוע על שינויים כמותיים הקשורים לתסמונות גנטיות או הפרעות אחרות ידועות דיווחו חסרים ותוספות שגודלם מעל 400,000 בסיסים (400Kb).
- **באזורים גנומיים אחרים** – דיווחו חסרים ותוספות שגודלם מעל 1,000,000 בסיסים (1Mb=1000Kb)
- שינויים קטנים מהמצוין לעיל יתכן וידווחו במידה ויש חשד כי הממצא עלול להיות כרוך בהפרעה.
- לא מדווחים שינויים באזורים הידועים כפולימורפים (שכיחות מעל 1%) או אזורים אשר ידוע כי אין להם משמעות קלינית.
- ההשוואה מתבצעת בעיקר מול מאגר הנתונים DGV (<http://projects.tcag.ca/variation>).
- התוצאה מבוססת על מאגרי נתונים המתעדכנים מעת לעת. שינויים במאגרי הנתונים עשויים להשפיע על פרשנות התוצאות. ניתן לפנות אלינו לפרשנות חוזרת של התוצאה בחלוף זמן ואם מתעוררות שאלות.
- אין חובת דיווח של נשאות למחלות רצסיביות או לאזורים של גנים הנמצאים בקשר עם מחלות ממאירות או מחלות המאפיינות בעיקר את הגיל המבוגר. כמו כן אין חובת דיווח של אזורים של הומוזיגוטיות, כלומר אזורים בהם אין שונות בסמנים הגנטיים במקטעי כרומוזומים שנורשו מכל הורה.

מצבים מיוחדים

לעיתים יש צורך בדיווח תוצאות עם משמעות קלינית לא צפויה, שלא קשורה לסיבת ביצוע הבדיקה. לרב תוצאות אלה הם בלתי צפויות ולא קשורות לסיבת הבדיקה. ועל כן גם הרופא המפנה וגם המטופלים צריכים להיות מודעים היטב לאפשרות זו.

בבדיקת CMA ניתן לגלות שינויים גנומיים כמותיים, אשר:

1. מגלים נשאות למחלות רצסיביות: אין חובה לדווח מפורט ושגרת. יש לציין בדו"ח תשובת המעבדה שלא מדווחים על ממצאים אלה.

שם המוסד הרפואי / לוגו



2. מאבחנים או חוזים מחלה גנטית שטרם באה לידי ביטוי קליני או לא או מדבקת המטופל
לעיתים נמצאים שינויים גנומים כמותיים הגורמים למצב שלא אובחן קלינית או בנשאים פרה סימפטומטים למחלות עתידיות. במקרים אלה אין חובה לדווח על ממצאים אלה, יש לשקול דיווח במידה וקיים טיפול יעיל למניעת הופעת או החמרת התסמינים.
3. עלולים לגרום לסיכון יתר לתחלואה בסרטן.
מומלץ לשקול לדווח על ממצאים בגנים הידועים ומדווחים כ "Tumor suppressor genes" (דוגמת RB1, TP53, APC), כיוון שאיתור נשאות של החסרים הללו בהורים עשוי לשנות את צורת המעקב וניהול הטיפול בנשאים (איתור מוקדם, טיפול מותאם וכו') גם אם הבדיקה בוצעה בהתוויה אחרת.
4. אזורים הומוזיגוטיים. אין חובה לדווח על קיום אזורים הומוזיגוטיים וגודלם פרט למצבים בהם קיים חשד ל-uniparental homodisomy (UPD) בעל משמעות קלינית ברורה, או באזורים אשר ידוע שהומוזיגוטיות בהם עלולה לגרום לתסמונת קלינית. דיווח על ממצאים כאלה הוא רק במערכות המסוגלות לזהות שינויים מסוג זה.

שאלות ותשובות שיסייעו להבנת משמעות הבדיקה יתרונותיה ומגבלותיה

1. מהו המטען הגנטי של האדם (הגנום) ?

כמעט בכל התאים כגוף מצוי המטען הגנטי במלואו. המטען הגנטי מסודר במארגים הקרויים כרומוזומים. לרוב האנשים 23 זוגות כרומוזומים (סה"כ 46) בכל זוג כרומוזום אחד הורש מהאם והשני מהאב. הכרומוזומים עשויים מסליל ארוך של חומר התורשה הקרוי DNA. הכרומוזומים נושאים כ- 23,000 גנים שחלקם אחראיים ליצירת חומרים החיוניים לצורך התפתחות הגוף ותפקודו התקין. הגנים כתובים באמצעות קוד גנטי המורכב משילוב של 4 סוגי אותיות או בסיסים (G,T,C,A). המטען הגנטי מכיל כשלושה מיליארד אותיות, שרובו אינו מקודד לגנים אך ייתכן ובכל זאת יש לו קשר לתחלואה.

2. מהן הפרעות כרומוזומליות ?

הפרעות במטען הגנטי אחראיות לסוגים שונים של מומים מלידה, תסמונות גנטיות, פיגור שכלי, אוטיזם ועוד. חלק מההפרעות במטען הגנטי נובע מעודף או חסר של כרומוזומים שלם או חלק ניכר ממנו. למשל תסמונת דאון נובעת מעודף כרומוזום 21 (שלושה עותקים של כרומוזום 21 במקום שנים) הפרעות כאלה ניתן לאתר באמצעות בדיקת מיקרוסקופ אור של תאים מדם של אדם שנולד או מדגימת מי שפיר או סיסי שליה של עובר. בדיקה זו קרויה בדיקת קריוטיפ. בדיקת קריוטיפ מסוגלת לזהות שינויים שגודלם עולה על 5-10 מיליון אותיות או בסיסים.

3. מהן הפרעות כרומוזומליות תת-מיקרוסקופיות ?

חלק נוסף מההפרעות במטען הגנטי נובע מעודף או חסר של מטען גנטי שאינו ניתן לזיהוי באמצעות מיקרוסקופ אור שכן גודל השינוי קטן יחסית. עם זאת גם שינויים "מזעריים" כאלה יכולים להיות כרוכים בהפרעות קשות, לרבות מומים מלידה, תסמונות גנטיות, פיגור שכלי, אוטיזם ועוד. חלק משינויים הללו ניתנים לזיהוי באמצעות השבב הציטוגנטי המאפשר בדיקה מפורטת יותר תוך בחינת מספר רב מאד של גלאים או סמנים גנטיים, בו זמנית.

4. מהי המשמעות התשובה "תוצאה חריגה" ?

תוצאה חריגה משמעותה כי זוהה חסר או תוספת כרומוזומליים העלולים להיות קשורים במצב תחלואה. במקרה כזה תוזמני לייעוץ גנטי בדבר משמעות התוצאה.

שם המוסד הרפואי / לוגו

מדבקת המטופל

5. מהי פרוש התשובה "אין עדות לחסר או תוספת כרומוזומלית באתרים הידועים כקשורים לתסמונות גנטיות ידועות"?

משמעותה כי לא נמצאו שינויים כמותיים העונים על הקריטריונים לדיווח שפורטו לעיל. גם אם נמסרה תשובה כזו הדבר לא שולל את כלל התסמונות הגנטיות או את הפרעות התורשתיות האפשריות. נדגיש כי אם הבדיקה בוצעה בשל חשד להפרעה בעובר שסיבתה לא התגלתה בבדיקה, יש להמשיך בניסיונות האבחון בדרכים נוספות.

6. מה הסיכוי לגלות שינוי כמותי משמעותי בבדיקת השבב הציטוגנטי?

- הסיכוי לגלות שינוי כמותי בעל משמעות רפואית תלוי בסיבה הראשונית לביצוע הבדיקה:
- בפרטים עם אוטיזם, פגיעה שכלית או מומים מלידה כ- 10%-20%.
 - בעוברים עם מומים משמעותיים כ- 5%-7%.
 - בהריונות ללא ממצא חריג או גורם סיכון כ- 0.5% (Wapner et al., NEJM, 2012).

7. האם בדיקת השבב הציטוגנטי מזהה את כל ההפרעות הכרומוזומליות?

לא. חלק מההפרעות הכרומוזומליות לא יזוהה על ידי השבב הציטוגנטי, למשל הפרעות מאוזנות שאינן כרוכות בחסר או תוספת של מטען גנטי (כגון טרנסלוקציות מאוזנות), חסרים או תוספות באזורים כרומוזומליים שאינם מיוצגים על גבי השבב הציטוגנטי, ומצבים של "מוזאיקה" כלומר הפרעה כמותית לא מאוזנת המצויה רק בחלק (> 50%) מהתאים.

8. האם בדיקת השבב הציטוגנטי מזהה את כלל ההפרעות והתסמונות הגנטיות באדם?

לא. חלק מהתסמונות או ההפרעות הגנטיות עלול להיגרם על ידי שינויים שאינם מתגלים בבדיקה כגון מוטציות נקודתיות (שינוי של אות/יות בודדת/ות ברצף הגנטי) או שינויים כמותיים במספר קטן של בסיסים שאינם ניתנים לזיהוי על ידי בדיקת השבב הציטוגנטי.

9. האם ידווחו כל השינויים שיזוהו על ידי השבב הציטוגנטי?

לא. הקריטריונים לדיווח מפורטים למעלה בסעיף "הקריטריונים לניתוח הנתונים ולדיווח התוצאות"

10. מה מידת הוודאות והאמינות של השבב הציטוגנטי?

ככלל, נכון להיום שבבים ציטוגנטיים אינם מאושרים לשימוש קליני אלא למחקר בלבד. עם זאת, למעבדה אישור ממשרד הבריאות לביצוע אנליזות בשבבים אלה לאבחון ציטוגנטי ובנוסף עמדה במבחני איכות - NEQUAS Proficiency Testing.

שם המוסד הרפואי / לוגו



מדבקת המטופל

11. מה פירוש "בדיקה מדגימה ישירה" לעומת "בדיקה מתרבית תאים" ?

בדיקה מדגימה ישירה משמעותה שה- DNA העוברי מופק ישירות מנוזל מי השפיר או מרקמת סיסי השלייה זמן קצר לאחר הפעולה ביחידת האולטרה-סאונד. כעיקרון זו הגישה המועדפת. **דגימת מתרבית תאים** נעשית כאשר לא ניתן לערוך בדיקה מדגימה ישירה. מצבים אלה כוללים: מקרים בהם הדגימה העוברית אינה בכמות מספקת, במקרים שיש עדות או חשד לערוב תאי אם בדגימה (דגימת מי שפיר דמית), וכן במקרים מיוחדים אחרים כפי שייקבע בייעוץ הגנטי.

12. מה משך הזמן לקבלת תשובה?

משך הזמן עד לקבלת התשובה תלוי במקור הדגימה (כמוסבר בסעיף שלעיל) ועשוי להיות 4 עד 6 שבועות.

13. מתי ולשם מה מבוצעת בדיקת דם להורים ?

כאשר מזוהה בבדיקה שינוי כמותי החשוד כגורם להפרעה משמעותית ניתן לברר בבדיקת דם להורים האם הממצא אירע לראשונה בעובר או שמא הוא הורש מאחד ההורים. בדיקה כזו עלולה לזהות בהורים שינויים כמותיים נוספים שלא היתה כוונה ראשונית לאתרם. כמו כן, הבדיקה עלולה לאתר מצבים בהם הקשרים הביולוגיים בין הנבדקים אינם תואמים לאלו שדווחו (כמו במצבים של אימוץ או אבהות שונה מהמדווח). קשרים כאלה אינם מדווחים בתשובת המעבדה

14. אם יש לי שאלות נוספות בנושא הבדיקה או תוצאותיה אל מי אוכל לפנות?

במידה והרופא/ה או היועצת הגנטית שהפנו אותך לבדיקה לא ענו על כל שאלותיך תוכלי לפנות למזכירות המכון הגנטי בטלפון או פקס לתיאום תור לייעוץ גנטי נוסף.