

دستور العمل کشوری برنامه ساماندهی پیشگیری از ناهنجاریهای کروموزومی جنین

سندروم داون

- بیماریهای کروموزومی با میزان بروز ۵ در هزار تولد زنده از تعیین کننده های مهم سلامت کودکان و توسعه جمعیت سالم است. سندرم داون در راس بیماریهای کروموزومی قرار دارد. براساس نرخ تولد فعلی در کشور سالیانه حدود ۳۰۰۰ مورد سندرم داون در بین متولدین زنده مورد انتظار است. امکان علمی و عملی پیشگیری از سندرم داون و وجود روشهای غربالگری به صرفه در مقابل هزینه های سنگین اجتماعی و مراقبت های درمانی این بیماری، انجام غربالگری را به یکی از مطالبات اصلی زنان باردار و خانواده های ایرانی و متخصصین زنان از نظام سلامت تبدیل نموده است. در سایر کشورها بر اساس شرایطی چون وجود امکانات مربوط به حمایت های اجتماعی-اقتصادی از مبتلایان، قوانین مربوط به سقط انتخابی جنین مبتلا و سیستم های مختلف نظام سلامت و بیمه و ... برنامه های مختلف و متنوعی برای غربالگری سندرم داون وجود دارد.

- بعلاوه دو مرحله ای بودن غربالگری و مشکلات مربوط به آن (مشکلات مربوط به استاندارد سازی، طولانی شدن زمان تعیین تکلیف تا سه ماهه دوم بارداری و نقطه برش غیر مقرون به صرفه و ...) روند غربالگری را با مشکلات بیشتری مواجه می سازد.

همچنین مشخص شدن جایگاه روشهای نوین غربالگری نظیر **NIPT(Non Invasive Prenatal Test)** با استفاده از **Cell Free DNA** موضوع مهمی است که می بایست به طور جدی در برنامه غربالگری سندرم داون در نظر گرفته شود.

اهم مسایلی که در این دستورالعمل برای رفع مشکلات موجود در غربالگری سندرم داون مورد توجه قرار گرفته اند شامل موارد زیر است:

• ۱- تأکید بر روش های صحیح آموزش و مشاوره به مادر باردار در خصوص تفهیم میزان خطر بروز سندرم داون:

* تفاوت مهم غربالگری با تشخیص قطعی و اینکه نتیجه مثبت در غربالگری به هیچ وجه نشان دهنده ابتلای جنین به سندرم داون نمی باشد و فقط احتمال ابتلا را مطرح می نماید.
* مخیر بودن مادر در درخواست یا انصراف از انجام غربالگری

۲- تعیین ضوابط همکاری و چگونگی ارتباط بین سطوح مختلف نظام سلامت

۳- کاهش موارد مثبت کاذب تا حد استانداردهای علمی مورد قبول و در نتیجه کاهش نیاز به آزمایشات پر هزینه شامل تشخیص ژنتیک (از طریق آمنیوسنتز) و یا NIPT با توجه جدی به استاندارد سازی فرآیندهای غربالگری شامل رادیولوژی، آزمایشگاه غربالگری تشخیص ژنتیک و...

۴- پیشنهاد روش غربالگری با نقطه برش هزینه اثر بخش ۱/۵۰۲ به همراه محدود کردن استفاده از NIPT به منظور استفاده مقرون به صرفه از روش غربالگری با NIPT با توجه جدی به کاهش میزان از دست رفتن جنین سالم از این

طریق

۵- ایجاد نظام سازمان یافته جریان داده های مربوط به غربالگری به منظور داشتن نظام نظارت و پایش و اطلاع یافتن از اشکالاتی که منجر به افزایش غیر استاندارد موارد مثبت کاذب میشود

۶- تعیین روش غربالگری برای مادران متقاضی غربالگری در مناطقی که دسترسی به سونوگرافی NT استاندارد وجود ندارد.

۷- کاهش نیاز به آزمایشات بیوشیمیایی غربالگری سه ماهه دوم

۸- در نظر گرفتن اندیکاسیون های علمی و اجرایی و در مورد استفاده از NIPT جهت جلوگیری از استفاده از این روش به صورت روش خط اول و یا استفاده از روش های غربالگری مرسوم و NIPT به طور همزمان و تحمیل هزینه هر دو روش به طور موازی

۹- هماهنگی با سازمان های پزشکی قانونی و نظام پزشکی در مورد دستورالعمل وزارت بهداشت و درمان به عنوان مراجع مورد استفاده در برخوردهای قانونی برای حمایت از ارائه دهنده خدمت

۱۰- ارائه پیشنهاد جایگزینی پوشش بیمه آمניوسنتز و کاریوتایپ با NIPT با محدود کردن انجام NIPT و مشروط کردن انجام تست تشخیص ژنتیک بر اساس دستورالعمل

۱- سن بارداری w11 تا w13+d6

حالت اول: غربالگری برای مادرانیکه به سونوگرافی NT استاندارد دسترسی دارند:

در این شرایط روش انتخابی Combined Test خواهد بود. بنابراین سونوگرافی NT و آزمایشات بیوشیمیایی شامل Free β hCG و PAPP-A توسط پزشک درخواست و در فاصله ۱۱ تا ۱۳ هفته و شش روز بارداری انجام می شود.
انجام سونوگرافی NT بر آزمایشات بیوشیمی مقدم است:

- چنانچه $NT \geq 3/5mm$ یا نسبت اندازه NT به CRL بیش از ۹۹٪ (۹۹ پرستایل) باشد، آزمایشات بیوشیمی انجام نشده و مادر می بایست توسط سونوگرافист، برای مراجعه در اولین فرصت به پزشک ارجاع دهنده جهت انجام اقدامات لازم راهنمایی شود. این موارد می بایست توسط سونوگرافист به رابط شهرستان محل سکونت مادر گزارش داده شوند. (این مادران می بایست توسط متخصص زنان برای انجام تشخیص ژنتیک ارجاع داده شوند.)

-در مواردی که $NT < 3.5$ و نسبت اندازه NT به CRL بیشتر از ۹۵٪ (۹۵ پرسینتایل) و کمتر از ۹۹٪ باشد، مادر غربالگری مثبت محسوب شده و میبایست توسط سونوگرافیست، برای مراجعه در اولین فرصت به پزشک ارجاع دهنده جهت انجام اقدامات لازم راهنمایی شود. (این موارد می بایست توسط سونوگرافیست به رابط شهرستان محل سکونت مادر گزارش داده شوند). (این مادران می بایست توسط متخصص زنان برای انجام NIPT ارجاع داده شوند).

اگر $NT < 3/5mm$ و نسبت اندازه NT به CRL کمتر از ۹۵٪ (۹۵ پر سنتایل) باشد، بر اساس درخواست اولیه پزشک، مادر میبایست توسط سونوگرافист برای انجام آزمایشات بیوشیمی غربالگری برای مراجعه به هنگام به آزمایشگاه تشخیص پزشکی راهنمایی شود. آزمایشات بهتر است طی همان روز (یا حداکثر روز بعد) انجام شوند. باید در نظر داشت که نمونه گیری آزمایشات بیوشیمی حداکثر می بایست تا ۱۳ هفته و ۶ روز بارداری صورت گیرد و انجام این آزمایشات پس از این زمان بی ارزش خواهد بود.

فاصله زمانی انجام NT و آزمایشات بیوشیمی میبایست توسط آزمایشگاه برای تعیین احتمال خطر مورد ملاحظه قرار گیرد

- در مواردی که نتیجه غربالگری منفی (خطر $1 > 250$) است، ادامه مراقبت های معمول بارداری صورت گیرد.
- در مواردی که نتیجه غربالگری مثبت (خطر $1 \leq 250$) است، مادر می بایست در اولین فرصت داده به متخصص زنان ارجاع شود.

حالت دوم: غربالگری برای مادرانیکه به سونوگرافی NT استاندارد دسترسی ندارند:

در این شرایط روش انتخابی Serum Integrated میباشد.

یعنی اندازه گیری PAPP-A در ۱۱ هفته تا ۱۳ هفته و ۶روز بارداری و اندازه گیری Quad Marker شامل AFP، hCG، uE3 و Inhibin –A در ۱۴ هفته تا ۱۶ هفته و ۶روز بارداری در همان آزمایشگاه و محاسبه احتمال خطر با استفاده از مجموع نتایج دو مرحله

پزشک می بایست بر اساس نتیجه غربالگری مادر را راهنمایی نماید. در مواردی که نتیجه غربالگری منفی (خطر $> 1/250$) است می بایست ادامه مراقبت های معمول بارداری صورت گیرد و در مواردی که نتیجه غربالگری مثبت (خطر $\leq 1/250$) است مادر می بایست در اولین فرصت به متخصص زنان ارجاع داده شود.

*مادر می بایست در مورد کمتر بودن حساسیت این روش نسبت به روش **Combined Test** و موکول شدن زمان تعیین تکلیف تا سه ماهه دوم بارداری توجیه شود.

۲- سن بارداری w14 تا w16+d6

در این موارد از **Quadruple Test** شامل **hCG, AFP, uE3, Inhibin-A** در ۱۴ هفته تا ۱۶ هفته و ۶ روز استفاده می شود. در مواردی که نتیجه غربالگری منفی (خطر $> 1/250$) است، می بایست ادامه مراقبت های معمول بارداری صورت گیرد و در مواردی که نتیجه غربالگری مثبت است (خطر $\leq 1/250$) مادر می بایست در اولین فرصت به متخصص زنان ارجاع داده شود.

۳- سن بارداری پس از w17

چنانچه مادر در این زمان متقاضی انجام غربالگری باشد، مادر در اولین فرصت به متخصص زنان ارجاع داده شده و انجام غربالگری توسط متخصص زنان مدیریت می شود. (شرح مدیریت غربالگری این موارد در ذیل بند ج سطح دوم نظام سلامت -متخصص زنان- آورده شده است.

مادرانی که به دلیل نتیجه مثبت غربالگری ارجاع داده شده اند:

- در مواردی که نتیجه غربالگری مثبت (خطر $\geq 1/250$) است:
 - چنانچه خطر محاسبه شده $\geq 1/10$ یا نسبت اندازه NT به CRL بیش از ۹۹٪ (۹۹ پرسنتایل) باشد مادر می بایست برای انجام آمنیوسنتز به منظور آزمایش تشخیص ژنتیک ارجاع داده شود.
 - چنانچه خطر محاسبه شده $1/11$ تا $1/250$ یا نسبت اندازه NT به CRL بیش از ۹۵٪ (۹۵ پرسنتایل) و کمتر از ۹۹٪ باشد مادر می بایست برای انجام NIPT ارجاع داده شده و چنانچه نتیجه انجام NIPT مثبت باشد برای انجام آزمایش تشخیص ژنتیک ارجاع داده شود. توجه: در صورتی که PAPP-A کمتر از $MoM 26/0$ باشد NIPT انجام نشده و مادر میبایست برای نمونه گیری برای انجام تست تشخیص ژنتیک ارجاع داده شود.

**مواردی که نتیجه NIPT مثبت است مشمول گزارش فوری تلفنی است و آزمایشگاه پذیرش
کننده نمونه برای انجام NIPT موظف است این موارد را به رابط شهرستان محل سکونت
مادر به صورت تلفنی و فوری گزارش دهد.**

۲- مادرانی که متقاضی انجام غربالگری پس از ۱۷ هفتهگی هستند:

در این مادران، غربالگری و محاسبه خطر با Quad Marker شامل AFP، hCG، uE3 و Inhibin A انجام میگیرد. مادر باردار میبایست در خصوص محدودیت زمان توسط متخصص زنان توجیه شود. (با در نظر گرفتن زمان لازم در بهترین شرایط که شامل یک تا دو روز برای انجام غربالگری، در صورت مثبت بودن نتایج غربالگری یک تا دو روز برای انجام روش های سریع تشخیص ژنتیک و در صورت ابتلاء جنین، یک تا دو روز جهت انجام مراحل قانونی ختم بارداری حداکثر تا ۱۹ هفته - ۱۸ هفته و ۶روز -)

در صورتی که زمان کافی به شرح مذکور وجود دارد مادر برای غربالگری ارجاع داده شده و در مواردی که نتیجه غربالگری منفی (خطر < ۱/۲۵۰) است ادامه مراقبت های معمول بارداری صورت میگیرد. در مواردی که نتیجه غربالگری مثبت است (خطر ≥ ۱/۲۵۰) مادر میبایست جهت درخواست انجام تشخیص ژنتیک در اولین فرصت ارجاع داده شود.

علاوه بر مواردی که در مسیر معمول غربالگری نیاز به انجام NIPT دارند، در موارد زیر NIPT می تواند به عنوان روش خط اول برای غربالگری استفاده شود .

۱- در صورتی که مادر سابقه جنین یا فرزند مبتلا به سندرم داون دارد.

۲- در صورتی که سن مادر ۴۰ سال و بالاتر است، در صورت تقاضای مادر و بدون پوشش بیمه

در موارد فوق توجیه و آگاه سازی کامل مادر قبل و بعد از انجام NIPT الزامی است. از جمله موارد مهم در توضیحات اطلاع یافتن مادر از مدت زمان لازم تا تعیین تکلیف نهایی برای انجام هر تست، هزینه، مزایا و محدودیتهای آن است

مواردی که تست NIPT نباید درخواست و انجام شود:

۱- بارداری چندقلویی باشد.

توجه: در دوقلویی های دی کوریونی و در موارد **no call** در نتیجه NIPT، انجام آمنیوسنتز می بایست بر اساس نظر پریناتالوژیست انجام شود.

۲- غربالگری آنومالی های کروموزومی غیر از ۱۳، ۱۸ و ۲۱

۳- در صورتی که PAPP-A کمتر از MoM26/0 باشد.

۴- در مورد سابقه داشتن فرزند مبتلا به سندرم داون چنانچه بر اساس نظر پزشک مشاوره ژنتیک، مادر دارای فرزند مبتلا به سندرم داون به دلیل ترانسلوکاسیون است، NIPT انجام نشده و مادر میبایست برای نمونه گیری برای انجام تست تشخیص ژنتیک ارجاع داده شود.

۵- چنانچه نتیجه غربالگری مثبت است و برای تشخیص پیش از تولد سایر بیماری های ارثی نیاز به انجام آمنیوسنتز یا CVS وجود دارد.

توجه: بر اساس استانداردهای (NIPT ضمیمه ۳) انجام سونوگرافی NT در همه موارد پیش از انجام NIPT الزامی است

سایر نکات:

- ۱- در صورتی که در مادر سابقه جنین / فرزند ناهنجار یا اختلال ژنتیکی از جمله سندرم داون داشته باشد از ابتدا به متخصص زنان ارجاع داده می شود.
- ۲- در دو قلوئی معیارهای غربالگری، با بارداری تک قلوئی یکسان می باشد ولی در بارداری های بیش از دو قلو، معیار غربالگری فقط بر اساس NT است.
- ۳- در مورد تریزومی های ۱۳ و ۱۸ نیز نقطه برش (Cut Off) غربالگری مشابه سندرم داون است و چنانچه در غربالگری احتمال این اختلالات کروموزومی مثبت گزارش شود، مادر می بایست به پریناتالوژیست ارجاع داده شود.
- ۴- زمانهای انتخاب شده برای هر یک از مراحل غربالگری در این دستورالعمل، با توجه به قوانین موجود در مورد زمان سقط انتخابی جنین در جمهوری اسلامی ایران، تعیین شده است و لازم الاجرا است.
- ۵- در صورتیکه تصمیم زن باردار، ادامه بارداری و تولد نوزاد مبتلا به سندرم داون باشد، با توجه به مشکلات سلامتی نوزادان مبتلا به سندرم داون، بایستی انتخاب یک مرکز تخصصی سطح ۳ برای زایمان توسط متخصص زنان به وی توصیه شود تا زایمان ایمن و سلامت به انجام رسد.

۶- مرکز بیمارستانی سطح ۳ باید به عنوان بیمارستان منتخب توسط دانشگاه علوم پزشکی معرفی شود تا کودکانی که به هر دلیل با سندروم داون متولد می شوند به این بیمارستان ارجاع و در آن ثبت نام شده و خدمات درمانی استاندارد و لازم را به طور دوره‌ای دریافت دارند. ملاحظات و استانداردهای عمومی این نوع بیمارستان ها در دستورالعمل ژنتیک اجتماعی آمده است.

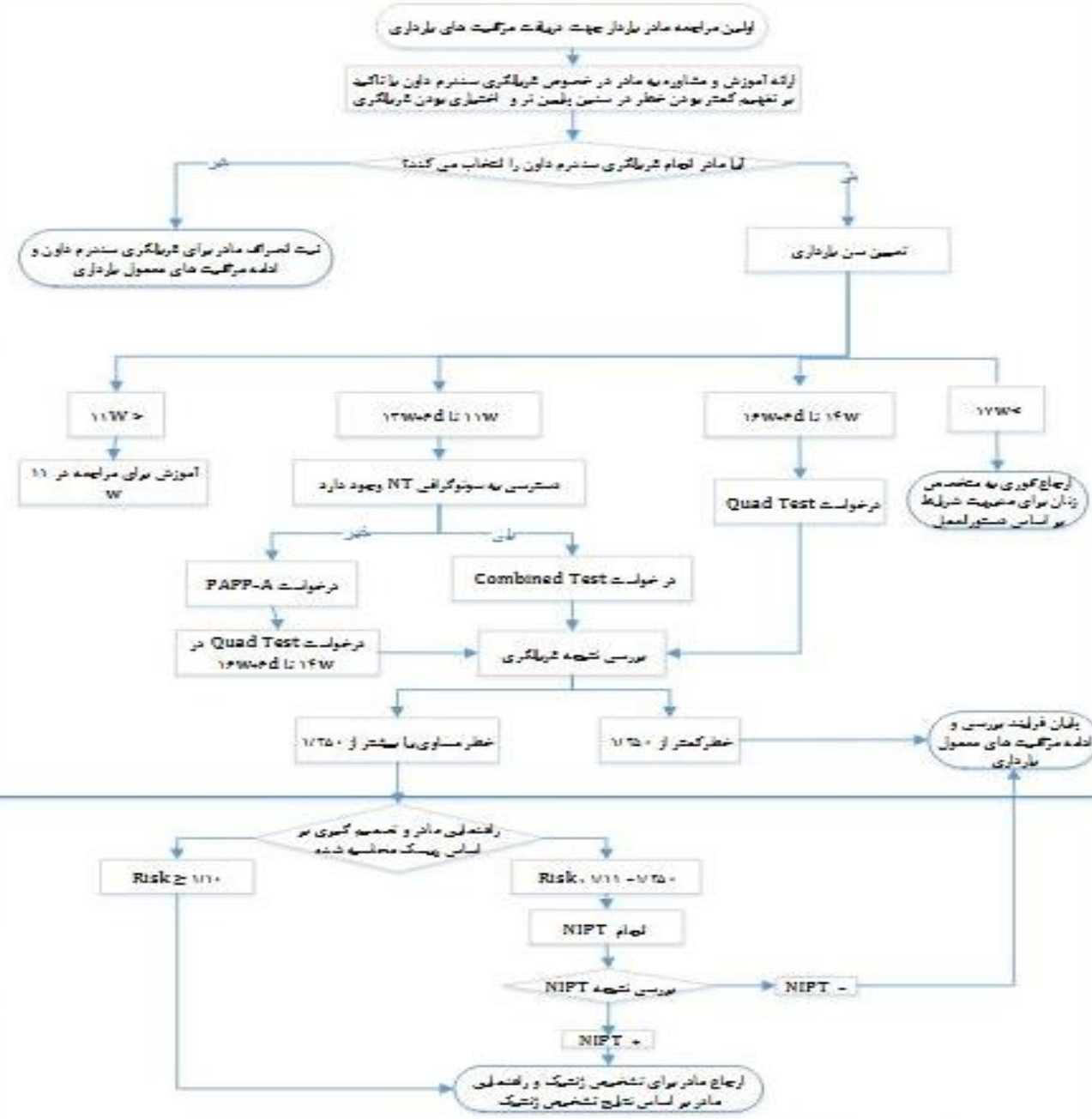
۷- آزمایشگاه در گزارش دهی میبایست بر اساس استانداردهای آزمایشگاه مرجع سلامت اقدام نموده از توصیه و پیشنهاد خارج از محدوده استاندارد به شدت پرهیز نماید. از جمله اینکه نتیجه غربالگری میبایست به صورت غربالگری مثبت یا غربالگری منفی (بر حسب ریسک محاسبه شده و نقطه برش، (به جای دسته بندی به صورت کم خطر، با خطر متوسط و پرخطر) اعلام شود. همچنین پارامترها و اعداد مربوطه بر اساس جوابدهی استاندارد نیز در همان برگه گزارش باید اعلام شود تا در صورت ضرورت مورد استفاده پزشک معالج قرار گیرد.

در مواردی که نتیجه غربالگری با NIPT مثبت باشد، می بایست برای تأیید یا رد ابتلای جنین از روش های تشخیص ژنتیک بر اساس این دستورالعمل و دستورالعمل تشخیص ژنتیک بیماری و استانداردهای مربوطه استفاده کرد. روش انتخابی تشخیص ژنتیک در این برنامه کاریوتایپ مایع آمنیون میباشد ولی چنانچه اندیکاسیون انجام CVS وجود داشته باشد روش تشخیص ژنتیک کاریوتایپ بر روی نمونه بدست آمده از CVS خواهد بود.

به طور کلی انجام کاریوتایپ CVS نسبت به کاریوتایپ آمنیوسنتز مشکلات فنی بیشتری دارد، از کیفیت و دقت کمتری برخوردار بوده، به علاوه با خطر موزایسیسم محدود به جفت (که در بسیاری از موارد منجر به نیاز به نمونه گیری مجدد آمنیوسنتز می شود) و خطر بیشتر آلودگی با سلولهای مادری همراه است. بنابراین در حال حاضر انجام کاریوتایپ آمنیوسنتز نسبت به کاریوتایپ CVS در این برنامه ارجح است. انجام کاریوتایپ CVS در صورت وجود متخصص نمونه گیر ماهر و باتجربه و در شرایط خاص مانند نیاز به بررسی تشخیص پیش از تولد بیماری های تک ژنی (نظیر تالاسمی، دوشن، هموفیلی و ...) بلامانع است.

چنانچه سن بارداری ۱۷ هفته تا ۱۸ هفته و امروز باشد، از روش های سریع تشخیص ژنتیک شامل PCR-QF بر روی مایع آمنیون استفاده می شود. در صورتی که نتیجه تشخیص ابتلا جنین به اختلال کروموزومی بیماریزا باشد، می بایست نتیجه با یک روش سریع دیگر تشخیص ژنتیک نظیر FISH یا MLPA تأیید شود (الگوریتم ۲)

چنانچه بر اساس نتیجه آزمایش تشخیص ژنتیک، اختلال کروموزومی بیماریزا در جنین، وجود نداشته باشد میبایست مراقبتهای معمول بارداری ادامه یابد. آزمایشگاه تشخیص ژنتیک موظف است در صورت ابتلای جنین به اختلال کروموزومی بیماریزا، طی گزارش تلفنی فوری نتیجه را به رابط برنامه در شهرستان محل سکونت و متخصص زنان ارجاع دهنده گزارش دهد. همچنین آزمایشگاه تشخیص ژنتیک موظف است ضرورت مراجعه در اولین فرصت به پزشک معالج را (بدون مطلع نمودن مادر از نتیجه تشخیص ژنتیک) به مادر اطلاع دهد تا مادر با دریافت خبر ناگوار در شرایط نامناسب و بدون آمادگی دچار آسیب نشود.



الگوریتم ۲
خلاصه روند تشخیص ژنتیک

