

رئیس محترم دانشگاه/دانشکده علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ...

موضوع: در خصوص انجام NIPT در چارچوب دستورالعمل ساماندهی غربالگری سندرم داون با سلام و احترام

با توجه به ضرورت تحقق الزامات خدمت NIPT جهت بهره برداری از این خدمت در چارچوب دستورالعمل برنامه ساماندهی غربالگری سندرم داون (ویرایش دوم پیوست می باشد) به اطلاع می رساند تا زمان تکمیل الزامات انجام NIPT شامل پوشش بیمه، در مواردی که خطا محاسبه شده در غربالگری در فاصله یک به روی ۱۱ تا یک به روی ۲۵۰ باشد، NIPT روش ترجیحی بوده ولی انجام آمنیوسنتز و تشخیص ژنتیک بر اساس انتخاب مادر پس از مشورت با پزشک متخصص زنان، بلا مانع خواهد بود.

دکتر علیرضا رئیسی
معاون بهداشت

رو نوشت:

- جناب آقای دکتر جان بهایی معاون محترم درمان
- جناب آقای دکتر مسجدی رئیس محترم سازمان پزشکی قانونی کشور
- جناب آقای دکتر تهریزی رئیس محترم مرکز مدیریت شبکه
- جناب آقای دکتر استوار مدیر کل محترم دفتر مدیریت بیماری های غیر واگیر
- جناب آقای دکتر برکاتی مدیر کل محترم دفتر سلامت جمعیت، خانواده و مدارس
- جناب آقای دکتر سمعی رئیس محترم آزمایشگاه جامع سلامت

آدرس: شهوک قدس - بلوار فرحزادی - خیابان ایوانک - وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی - بلوک A - طبقه ۱۵
کد پستی: ۱۴۶۷۶۴۹۶۱ شماره: ۸۱۴۵۴۳۵۷ صفحه الکترونیکی معاونت بهداشت: <http://Health.behdasht.gov.ir>

جمهوری اسلامی ایران
وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
معاونت بهداشت

دستورالعمل کشوری برنامه ساماندهی پیشگیری از ناهنجاری های کروموزومی جنین

سندرم داون

و

تیریزومی های ۱۲ و ۱۸

بازنگری ۱۳۹۹ - ویرایش دوم

اداره ژنتیک

اداره سلامت مادران

و

اداره کل آزمایشگاه مرجع سلامت

با همکاری مرکز مدیریت شبکه

بسم الله الرحمن الرحيم

جمهوری اسلامی ایران

وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

معاونت بهداشت

دستورالعمل کشوری برنامه ساماندهی پیشگیری از ناهنجاری های کروموزومی جنین

سندرم داون

و

تیریزومی های ۱۲ و ۱۸

بازنگری ۱۳۹۹- ویرایش دوم

اداره (نتیک)

اداره سلامت مادران

و

اداره کل آزمایشگاه مرجع سلامت

با همکاری مرکز مدیریت شبکه

مقدمه:

بیماری‌های کروموزومی با میزان بروز ۵ در هزار تولد زنده از تعیین کننده‌های مهم سلامت کودکان و توسعه سلامت خانواده‌ها می‌باشند. راس بیماری‌های کروموزومی قرار دارد. براساس نرخ تولد قطعی در کشور سالیانه حدود ۳۰۰۰ مورد سندرم داون در بین جنین‌ها شناسایی می‌گردد. امکان علمی و عملی پیشگیری از سندرم داون و وجود روش‌های غربالگری به صرفه در مقابل هزینه‌های سنگین احتمالی و مراقبت‌های پزشکی این بیماری، انجام غربالگری را به یکی از مطالبات اصلی زنان باردار و خانواده‌های ایرانی و متخصصین زنان از نظام سلامت تبدیل نموده است. در کشورها بر اساس شرایطی چون وجود امکانات مربوط به حمایت‌های اجتماعی-اقتصادی از مبتلایان، قوانین مربوط به سقط انتخابی جنین مبتلا به سیستم‌های مختلف نظام سلامت و بیمه و ... برنامه‌های مختلف و متنوعی برای غربالگری سندرم داون وجود دارد. ضمن استفاده از تجربیات این کشورها شرایط تعیین کننده داخلی می‌بایست در تدوین دستورالعمل اجرایی مناسب برای این غربالگری در نظر گرفته شود.

با توجه به ابلاغ سیاست‌های کلی جمعیت و تأکید بر توسعه جمعیت سالم و همچنین مطالبه‌ای که از سوی جامعه در خصوص اطمینان یابی در خصوص داشتن بارداری ایمن و تولد فرزند سالم وجود دارد، در سال ۱۳۹۲ شیوه‌نامه‌ای برای ارائه روش پیشنهادی غربالگری سندرم داون از سوی وزارت بهداشت و درمان به دانشگاه‌های علوم پزشکی ابلاغ شد.

در نظر نگرفتن مسایل مهمی چون آموزش و مشاوره صحیح به ارائه دهنده و گیرنده خدمت، استاندارد سازی فرآیندها (شامل تعیین استانداردها و چگونگی نظارت بر اجرای آنها)، نظام جمع آوری داده‌های مربوط به غربالگری، تعیین ضوابط ارتباط بین سطوح مختلف نظام سلامت و ...، غربالگری سندرم داون را به طور جدی دچار اشکالات اساسی نموده است.

بعلاوه دو مرحله‌ای 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 می‌سازد.

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

ادامه روند فعلی با افزایش تعداد محاسبات اشتباه ریسک و افزایش هزینه‌های مرتبط بدون نتایج مطلوب باعث صدمه به برنامه‌های غربالگری و اعتماد مردم به نظام سلامت و افزایش از دست رفتن جنین‌های سالم خواهد شد. به همین دلایل برنامه ریزی برای غربالگری سندرم داون به نحوی که برای هر یک از مشکلات مربوط به این غربالگری راه حل مناسبی مطرح شود، غیر قابل اجتناب خواهد بود.

بر اساس تجربیات اجرای غربالگری سندرم داون در دهه اخیر در کشور دستورالعمل اجرایی ساماندهی غربالگری سندرم داون با همکاری دفاتر و ادارات مرتبط در حوزه وزارت بهداشت و درمان با تأکید بر حل مسایل موجود تهیه و تنظیم شده است. اهم مسایلی که در این دستورالعمل برای رفع مشکلات موجود در غربالگری سندرم داون مورد توجه قرار گرفته‌اند شامل موارد زیر است:

۱- تأکید بر روش‌های صحیح آموزش و مشاوره به مادر باردار در خصوص تفهیم میزان خطر بروز سندرم داون برای مادر باردار با تأکید بر محورهای اصلی زیر به نحوی که مادر بتواند آگاهانه در خصوص انجام یا انصراف از انجام غربالگری تصمیم‌گیری نماید:

- تأکید بر اختیاری بودن غربالگری سندرم داون
- تفهیم خطر بروز سندرم داون بر اساس سن مادر و تأکید بر کمتر بودن قابل توجه خطر در مادران با سن پایین تر (در اولین مراقبت بارداری)

- تفاوت مهم غربالگری با تشخیص قطعی و اینکه نتیجه مثبت در غربالگری به هیچ وجه معنی دهنده تشخیص قطعی نیست 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 از طریق تعریف ارجاع سازمان یافته و کاهش هزینه های غربالگری از این طریق
- 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 آمینوسنتز) 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 ۱/۲۵۰ به همراه محدود کردن استفاده از NIPT به منظور استفاده مقربین به صرفه از روش غربالگری با NIPT با توجه جدی به کاهش میزان از دست رفتن جنین سالم از این طریق به دلیل حساسیت این موضوع در نظام اعتقادی جامعه در جمهوری اسلامی ایران
- 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 می شود به منظور اصلاح این اشکالات.
- 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 (با اختصاص آزمایشات سه ماهه دوم صرفاً برای مادرانی که پس از گذشت زمان غربالگری سه ماهه اول متقاضی انجام غربالگری هستند و مادرانی که دسترسی به سونوگرافی NT ندارند).
- 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 ساز، ان های پزشکی قانونی و نظام پزشکی در مورد دستورالعمل وزارت بهداشت و درمان به عنوان مراجع مورد استفاده در برخورد های قانونی برای حمایت از ارائه دهنده خدمت در صورت اجرای دستورالعمل (جهت جلوگیری از استفاده ارائه دهندگان خدمت از پیشنهاد شیوه های متعدد و متنوع غربالگری و کاهش خدمات القایی به منظور کسب اطمینان از داشتن حمایت های قانونی در صورت بروز سندرم داون در مادر باردار (طب دفاعی) با هزینه جامعه و نظام سلامت)
- ۱۰- ارائه پیشنهاد جایگزینی پوشش بیمه آمینوسنتز و کاربوتایپ با NIPT با محدود کردن انجام NIPT و مشروط کردن انجام تست تشخیص ژنتیک بر اساس دستورالعمل

بخش اول - اهداف و شرح اجرا

غربالگری سندرم داون با تاکید بر تهیه خطر بروز سندرم داون بر اساس سن مادر و از لحاظ همگین سن مادر بر عملکرد سندرم داون
بروز این اختلال و تاکید بر اختیاری بودن انتخاب غربالگری به مادر باردار پیشنهاد می شود

اجرای این برنامه اهداف اختصاصی ذیل را تحقق خواهد بخشید:

- ۱- آموزش، آگاهی بخشی و اطمینان دادن به مادران در هر سنی از دوره باروری برای داشتن بارداری سالم و بی خطر
- ۲- حمایت از مادر باردار با رعایت اصل مختار بودن مادر باردار در تصمیم گیری در تمامی مرحله از غربالگری (از انتخاب دریافت تست غربالگری تا تصمیم گیری برای ختم یا ادامه بارداری در صورت ابتلا جنین به سندرم داون)
- ۳- تاکید بر استاندارد سازی برنامه در تمام فرایندهای غربالگری شامل کلینیک و پاراکلینیک از آموزش و مشاوره صحیح به مادر تا اقدامات تشخیصی و ...
- ۴- طراحی نظام پایش، ارزشیابی مستمر و اعلام نتایج و تصحیح مدیریت برنامه بر مبنای آن

استراتژی ها:

۱. آموزش گروه های هدف شامل زنان باردار
۲. غربالگری موارد پر خطر بروز سندرم داون
۳. تشخیص ژنتیک در جنین های در معرض خطر
۴. مشاوره ژنتیک زنان در معرض خطر داشتن فرزند مبتلا به سندروم داون
۵. مراقبت ژنتیک زنان در معرض خطر داشتن فرزند مبتلا به سندروم داون
۶. ارجاع بیماران به دنیا آمده و شناسایی شده در جریان برنامه به بیمارستان های منتخب سندرم داون در مرکز استان جهت دریافت خدمات استاندارد

شرح اجرای برنامه:

• سطح اول نظام سلامت:

الف- بهورز/مراقب سلامت:

بهورز/مراقب سلامت مادر باردار را برای شروع مراقبت بارداری به ماما در مرکز جامع سلامت روستایی/مراقب سلامت ماما ارجاع می دهد.

ب-مراقب سلامت ماما/ ماما در مرکز جامع سلامت روستایی:

ب- (۱) آموزش و مشاوره

چنانچه ذکر شد اولین و مهم ترین اصل در غربالگری سندرم داون حمایت از مادر برای تصمیم گیری آگاهانه برای انجام غربالگری یا انصراف از آن در هر مرحله از غربالگری است. آموزش و مشاوره با مادر باردار در خصوص غربالگری سندرم داون می بایست در اولین مراجعه مادر باردار - در صورتی که بارداری با β HCG مثبت تأیید شده باشد - ارائه شود. این آموزش می بایست به نحوی باشد که ضمن احترام به استقلال و انتخاب فرد از طریق ارائه اطلاعات کامل، ساده و روان برای مخاطب، امکان تصمیم گیری آگاهانه را برای مادر باردار فراهم نماید.

۱- اختیاری بودن انجام غربالگری بر اساس انتخاب مادر و اطمینان بخشی به مادر جهت پاسخگویی به سوالاتی در مورد نتیجه
۲- تفهیم خطر بروز سندرم داون بر اساس سن مادر با تاکید بر گذر بودن قابل توجه خطر کم مادران با سن پایین تر. همچنین شامل
برای مادر می بایست به نحوی باشد که به مادر تفهیم شود که منظور از این احتمال این است که در هر رده سنی تنها یک مورد بروز سندرم
سندرم داون به ازاء چه تعداد تولد نوزاد سالم خواهد بود. به عنوان مثال در مادران با سن بیست سال به ازاء تولد حدود ۱۵۰ نوزاد سالم تنها یک
مورد سندرم داون متولد می شود. این مساله در اطمینان بخشی به مادر برای کاهش نگرانی های آسیب زا و تنش های مربوط به نتایج غربالگری
در طول بارداری و تشویق مادران برای اقدام برای بارداری های بعدی در سنین جوان تر بسیار حائز اهمیت می باشد)

۳- مراحل غربالگری، تفاوت مهم غربالگری با تشخیص قطعی و تاکید بر 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.

۴- ارائه متن آموزشی تعیین شده به مادر برای مطالعه
پس از آموزش می بایست تصمیم مادر در فرم رضایت نامه و سامانه های سلامت ثبت شود.

ج- پزشک تیم سلامت/پزشک خانواده:

در صورتی که مادر پس از آموزش و مشاوره صحیح انجام غربالگری را انتخاب کرده باشد، در اولین اقدام سن بارداری بر اساس LMP (در شرایطی
که LMP قابل اطمینان باشد) یا سونوگرافی سه ماهه اول بارداری (در صورتی که قبلا به هر دلیلی انجام شده باشد) تعیین شده و غربالگری بر
اساس سن بارداری با خطر سنجی به شرح زیر شروع می شود:

۱- سن بارداری ۱۱w تا ۱۳w+۶d:

حالت اول: غربالگری برای مادرانی که 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 $NT \geq 3/5 \text{ mm}$ یا نسبت اندازه NT به CRL بیش از ۹۹٪ (۹۹ پرستایل) باشد، آزمایشات بیوشیمی انجام نشده و مادر می بایست
توسط سونوگرافست، برای مراجعه در اولین فرصت به پزشک ارجاع دهنده جهت انجام اقدامات لازم راهنمایی شود. این موارد می بایست
توسط سونوگرافست 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 پرستایل) و کمتر از ۹۹٪ باشد، مادر غربالگری مثبت محسوب
شده و می بایست توسط سونوگرافست، برای مراجعه در اولین فرصت به پزشک ارجاع دهنده جهت انجام اقدامات لازم راهنمایی شود. (این
موارد می بایست توسط سونوگرافست به رابط شهرستان محل سکونت مادر گزارش داده شوند.) این مادران می بایست توسط متخصص زنان
برای انجام NIPT ارجاع داده شوند.)

در نهایت پزشک تیم سلامت/ پزشک خانواده می بایست بر اساس نتایج - مقرر را در شرح واهی می نماید.
پیر است می باشد. پزشک تیم سلامت/ پزشک خانواده می بایست بر اساس نتایج - مقرر را در شرح واهی می نماید.
۱۳ هفته و ۶ روز بارداری صورت گیرد. لطفاً در این زمان به پزشک تیم سلامت/ پزشک خانواده مراجعه کنید.

فاصله زمانی انجام NT و آزمایشات بیوشیمی می بایست توسط آزمایشگاه برای تعیین احتمال خطر سونوگرافی انجام شود.
در نهایت پزشک تیم سلامت/ پزشک خانواده می بایست بر اساس نتایج - مقرر را در شرح واهی می نماید.
- در مواردی که نتیجه غربالگری منفی (خطر > ۱/۲۵۰) است، ادامه مراقبت های معمول بارداری صورت گیرد.
- در مواردی که نتیجه غربالگری مثبت (خطر ≤ ۱/۲۵۰) است، مادر می بایست در اولین فرصت ناه به متخصص زنان ارجاع شود.
* در مراجعه مادر پیش از ۱۱ هفتهی صدور درخواست پزشک برای آزمایشات و سونوگرافی NT چنانچه مادر در مورد زمان مناسب مراجعه برای انجام آن تا بر فاصله ۱۳ هفته تا ۱۳ هفته و ۶ روز) کاملاً توجه شود. بلا مانع است و نیاز به مراجعه مستقل بدین منظور در این فاصله زمانی نیست.

حالت دوم : غربالگری برای مادرانی که به سونوگرافی NT استاندارد دسترسی ندارند:

در این شرایط روش انتخابی **Serum Integrated** می باشد. یعنی اندازه گیری PAPP- A در ۱۱ هفته تا ۱۳ هفته و ۶ روز بارداری و اندازه گیری **Quad Marker** شامل **uE3, AFP, hCG** و **Inhibin-A** در ۱۴ هفته تا ۱۶ هفته و ۶ روز 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 > ۱/۲۵۰) است می بایست ادامه مراقبت های معمول بارداری صورت گیرد و در مواردی که نتیجه غربالگری مثبت (خطر ≤ ۱/۲۵۰) 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 توجه شود.

۲- سن بارداری ۱۴w تا ۱۶w+۶d:

در این موارد از **Quadruple Test** شامل **uE3, AFP, hCG** و **Inhibin-A** در ۱۴ هفته تا ۱۶ هفته و ۶ روز استفاده می شود. در مواردی که نتیجه غربالگری منفی (خطر > ۱/۲۵۰) است، می بایست ادامه مراقبت های معمول بارداری صورت گیرد و در مواردی که نتیجه غربالگری مثبت است (خطر ≤ ۱/۲۵۰) مادر می بایست در اولین فرصت به متخصص زنان ارجاع داده شود.

۳- سن بارداری پس از ۱۷w:

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.)

❖ سطح دوم نظام سلامت:

الف- مراکز انجام سونوگرافی NT:

استاندارد های سونوگرافی NT در ضمیمه شماره ۲ این دستورالعمل آورده شده است

- چنانچه $NT \geq 3/5 \text{ mm}$ یا نسبت اندازه NT به CRL بیش از ۹۹٪ (۹۹ پرستایل) باشد، آزمایشات بیوشیمی انجام نمی‌دهند. در مواردی که $NT < 3/5$ و نسبت اندازه NT به CRL بیش از ۹۵٪ (۹۵ پرستایل) و کمتر از ۹۹٪ باشد، مادر غربالگری مثبت محبوب شده و می‌بایست توسط سونوگرافیکست، برای مراجعه در اولین فرصت به پزشک ارجاع دهنده جهت انجام اقدامات لازم راهنمایی شود. (این موارد می‌بایست توسط سونوگرافیکست به رابط شهرستان محل سکونت مادر گزارش داده شوند. این مادران می‌بایست توسط متخصص زن برای انجام تشخیص ژنتیک ارجاع داده شوند.)
 - در مواردی که $NT < 3/5$ و نسبت اندازه NT به CRL بیش از ۹۵٪ (۹۵ پرستایل) و کمتر از ۹۹٪ باشد، مادر غربالگری مثبت محبوب شده و می‌بایست توسط سونوگرافیکست، برای مراجعه در اولین فرصت به پزشک ارجاع دهنده جهت انجام اقدامات لازم راهنمایی شود. (این موارد می‌بایست توسط سونوگرافیکست به رابط شهرستان محل سکونت مادر گزارش داده شوند. این مادران می‌بایست توسط متخصص زنان برای انجام NIPT ارجاع داده شوند.)
 - اگر $NT < 3/5 \text{ mm}$ و نسبت اندازه NT به CRL کمتر از ۹۵٪ (۹۵ پرستایل) باشد، بر اساس درخواست اولیه پزشک، مادر می‌بایست توسط سونوگرافیکست 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 می‌بایست تا ۱۳ هفته و ۶ روز بارداری صورت گیرد و انجام این آزمایشات پس از این زمان بی ارزش خواهد بود.
- ب- آزمایشگاه تشخیص طبی (غربالگری بیوشیمی):

استاندارد های آزمایشات بیوشیمی غربالگری در ضمیمه شماره ۱ این دستورالعمل آورده شده است.

آزمایشگاه تشخیص پزشکی موظف است موارد مثبت غربالگری را به صورت گزارش تلفنی فوری به رابط مرکز بهداشت شهرستان محل سکونت مادر اعلام نماید.

ج- متخصص زنان:

- ۱- مادرانی که به دلیل نتیجه مثبت غربالگری ارجاع داده شده‌اند:
 - در مواردی که نتیجه غربالگری مثبت (خطر $\leq 1/250$) است:
 - چنانچه خطر محاسبه شده $\leq 1/10$ یا نسبت اندازه NT به CRL بیش از ۹۹٪ (۹۹ پرستایل) باشد مادر می‌بایست 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 پرستایل) و کمتر از ۹۹٪ باشد مادر می‌بایست 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 0.26 MoM باشد NIPT انجام نشده و مادر می‌بایست برای نمونه گیری برای انجام تست تشخیص ژنتیک ارجاع داده شود.

مواردی که نتیجه NIFT مثبت است مسئول گذشتن مورد نظری است. مسئول گذشتن مورد نظری است. موارد را به رابط شهرستان محل سکونت مادر به صورت تلفنی و حضوری گزارش دهد.

۲- مادرانی که متقاضی انجام غربالگری پس از ۱۷ هفته هستند-

در این مادران، غربالگری و محاسبه خطر با Quad Marker شامل AFP، hCG، Ue3، و inhibin-A انجام می‌گیرد. خطر داون سندرم در خصوص محدودیت زمان توسط متخصص زنان توجیه شود. (با در نظر گرفتن زمان لازم در بهترین شرایط که شامل یک تاویس و دوای نقد غربالگری، در صورت مثبت بودن نتایج غربالگری یک تا دو روز برای انجام روش های سریع تشخیص ژنتیک و در صورت ابتلا، جنس یک تا دو روز جهت انجام مراحل قانونی ختم بارداری حداکثر تا ۱۹ هفته -۱۸ هفته و ۶ روز-)

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 $\leq 1/250$) 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 می‌تواند 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 NIPT می‌بایست بر اساس نظر پریناتالوژیست انجام شود.
 - ۲- غربالگری آنومالی های کروموزومی غیر از ۱۳، ۱۸، ۲۱ و
 - ۳- در صورتی که PAPP-A کمتر از MoM ۰/۲۶ 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 قرمز تصحیح یا انتقال جنینی از حاملگی قبلی وجود داشته باشد، باید با پزشک متخصص زنان و زایمان مشورت شود.
- ۲- در دو قلوبی معیارهای غربالگری با بارداری تک قلوبی یکسان می باشد ولی در بارداری های دوقلو، معیارهای غربالگری با بارداری تک قلوبی یکسان است.
- ۳- در مورد تریزومی های ۱۳ و ۱۸ نیز نقطه برش (Cut Off) غربالگری مشابه سندرم داون است و چنانچه در غربالگری حاصل از این تست کروموزومی مثبت گزارش شود، مادر می بایست به پریناتالوژیست ارجاع داده شود.
- ۴- زمان های 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 صورتی که 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 سندرم داون متولد می شوند به این بیمارستان ارجاع و در آن ثبت نام شده و خدمات درمانی استاندارد و لازم را به طور دوره ای دریافت دارند. ملاحظات و استاندارد های عمومی این نوع بیمارستان ها در دستورالعمل ژنتیک اجتماعی آمده است.
- ۷- آزمایشگاه در گزارش دهی می بایست 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 می بایست 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.

❖ سطح سوم نظام سلامت:

الف- آزمایشگاه انجام دهنده NIPT:

استانداردهای انجام NIPT به طور کامل در ضمیمه ۳ دستورالعمل آورده شده است. موارد مثبت غربالگری با NIPT می بایست طی گزارش فوری تلفنی از آزمایشگاه پذیرش کننده نمونه به رابط شهرستان محل سکونت مادر گزارش شود.

ب- تشخیص ژنتیک:

استاندارد های تشخیص ژنتیک در ضمیمه ۳ این دستورالعمل آورده شده است.

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 استاندارد های مربوطه استفاده کرد. روش انتخابی تشخیص ژنتیک در این برنامه کاریوتایپ مایع آمنیون می باشد 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 موزاییسم 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 با تجربه و در شرایط خاصی مانند نیز بررسی می‌شود.
دوشن، هموفیلی و ...) بلامانع است.

چنانچه سن بارداری ۱۷ هفته تا ۱۸ هفته و ۱ روز باشد، از روش های سریع تشخیص ژنتیک مثل MLPA یا (الگوریتم ۲)

چنانچه بر اساس نتیجه آزمایش تشخیص ژنتیک، اختلال کروموزومی بیمار/یا در جنین، وجود نداشته باشد می‌بایست مراقبت‌ها ادامه یابد.

آزمایشگاه تشخیص ژنتیک موظف است در صورت ابتلای جنین به اختلال کروموزومی بیمار/یا، طی گزارش تلفنی فوری نتیجه را به رابط شهرستان 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.

❖ مدیریت برنامه در موارد مثبت غربالگری یا مثبت تشخیص ژنتیک:

در ستاد معاونت بهداشت دانشگاه ها سامان دهی امور مربوط به ارائه خدمت غربالگری مادران باردار ، بر عهده گروه سلامت جمعیت و خانواده و امور مربوط به تشخیص ژنتیک مشاوره ژنتیک، و مراقبت ژنتیک بر عهده گروه مبارزه با بیماری‌ها می‌باشد.

رابط شهرستان یک نفر از نیروهای ستادی شبکه بهداشت و درمان شهرستان مربوطه از زیر مجموعه واحد مبارزه با بیماری‌ها یا واحد سلامت جمعیت و خانواده (به انتخاب رئیس شبکه) می‌باشد. که به ستاد معاونت بهداشت دانشگاه مربوطه معرفی شده و از این طریق به ذینفعان معرفی می‌شود.

مطابق مطالب پیش گفت مورد مثبت غربالگری و تشخیص ژنتیک مبتلا به سندرم داون توسط مرکز پاراکلینیک مربوطه به رابط شهرستان محل سکونت مادر به صورت تلفنی فوری گزارش داده می‌شود:

رعایت اصول محرمانه بودن اسرار پزشکی در همه موارد گزارش و پیگیری الزامی است.

۱- در موارد مثبت غربالگری: رابط شهرستان می‌بایست نتیجه غربالگری را به ماما/مراقب سلامت مامای مرکز خدمات جامع سلامت محل سکونت مادر گزارش دهد. از این پس واحد بهداشتی محل سکونت، می‌بایست مادر را تحت مراقبت و پیگیری فعال برای ارجاع مادر در اولین فرصت به متخصص زنان (بدون مطلع نمودن مادر از نتیجه غربالگری و فقط تاکید بر لزوم مراجعه به پزشک در اولین فرصت) تا حصول نتیجه بر اساس تصمیم مادر قرار دهد.

۲- در مواردی که نتیجه تشخیص ژنتیک ابتلا جنین به سندرم داون (یا هر اختلال کروموزومی بیمار/یا) است: رابط شهرستان، ماما/مراقب سلامت مامای مرکز خدمات جامع سلامت محل سکونت، مادر را در جریان نتیجه تشخیص ژنتیک قرار داده و واحد بهداشتی مربوطه می‌بایست مادر را تحت مراقبت و پیگیری فعال برای ارجاع مادر در اولین فرصت به متخصص زنان (بدون مطلع نمودن مادر از نتیجه غربالگری و فقط تاکید بر لزوم مراجعه به پزشک در اولین فرصت) تا حصول نتیجه بر اساس تصمیم مادر قرار دهد. در این شرایط انجام هماهنگی با کارشناس مادر پرخطر

(رابط مادر پر خطر) واحد بهداشتی مربوطه جهت انجام اقدامات لازم جهت تسریع در روند پیگیری و مدیریت مرتبط الزامی است.

مادر می‌بایست توسط متخصص زنان از نتیجه غربالگری و تشخیص ژنتیک و شرایط ختم بارداری با رعایت تمام ضوابط مراقبتی روحیه مادر آگاه شود. همچنین حمایت از مادر برای تصمیم‌گیری و کاهش عوارض تصمیمی که در نهایت می‌گیرد بسیار حائز اهمیت است. بایست در سطح ۱ نظام سلامت پیگیری و اقدامات لازم انجام و مدیریت شود. مادر در این شرایط نیاز به حمایت ویژه و ارجاع به متخصص متحر بالینی برای کاهش آسیب و اقدامات حمایتی مستمر تا رفع آثار و عوارض احتمالی خبر ناگوار، سقط انتخابی و - دارد این متخصصین قالب شاخص‌های اصلی مدیریت دایما توسط مدیریت بیماری پایش و ارزشیابی و مبتنی بر اطلاعات میدانی ارتقا یابد و بهینه شود. زمانی که جنین مبتلا به اختلال ژنتیکی شامل اختلالات کروموزومی بیماری را تشخیص داده می‌شود سوالات و نگرانی‌های متعددی برای مادر مطرح می‌گردد که بر تصمیم‌گیری آنها در خصوص این بارداری و تصمیم‌گیری برای بارداری‌های بعدی تاثیر گذار خواهد بود. بنابراین تمام متخصصین ژنتیک در همه مادرانی که سابقه ابتلا جنین به این اختلالات را دارند ضروری است، مشاوره ژنتیک بر اساس شرایط می‌تواند قبل و یا بعد از سقط و لزوماً قبل از بارداری بعدی با رعایت شرایط گفته شده انجام شود. بهتر است ارجاع به مشاوره ژنتیک پس از متعادل شدن شرایط روحی مادر و خانواده با استفاده از جلسات مشاوره با کارشناسان سلامت روان انجام شود.

در شرایطی که مادر با وجود آگاهی از ابتلای جنین به اختلال ژنتیکی تصمیم بر ادامه روند بارداری دارد، مشاوره ژنتیک می‌بایست تا پیش از پایان یافتن مهلت قانونی سقط در قالب ارجاع در اولین فرصت صورت پذیرد.

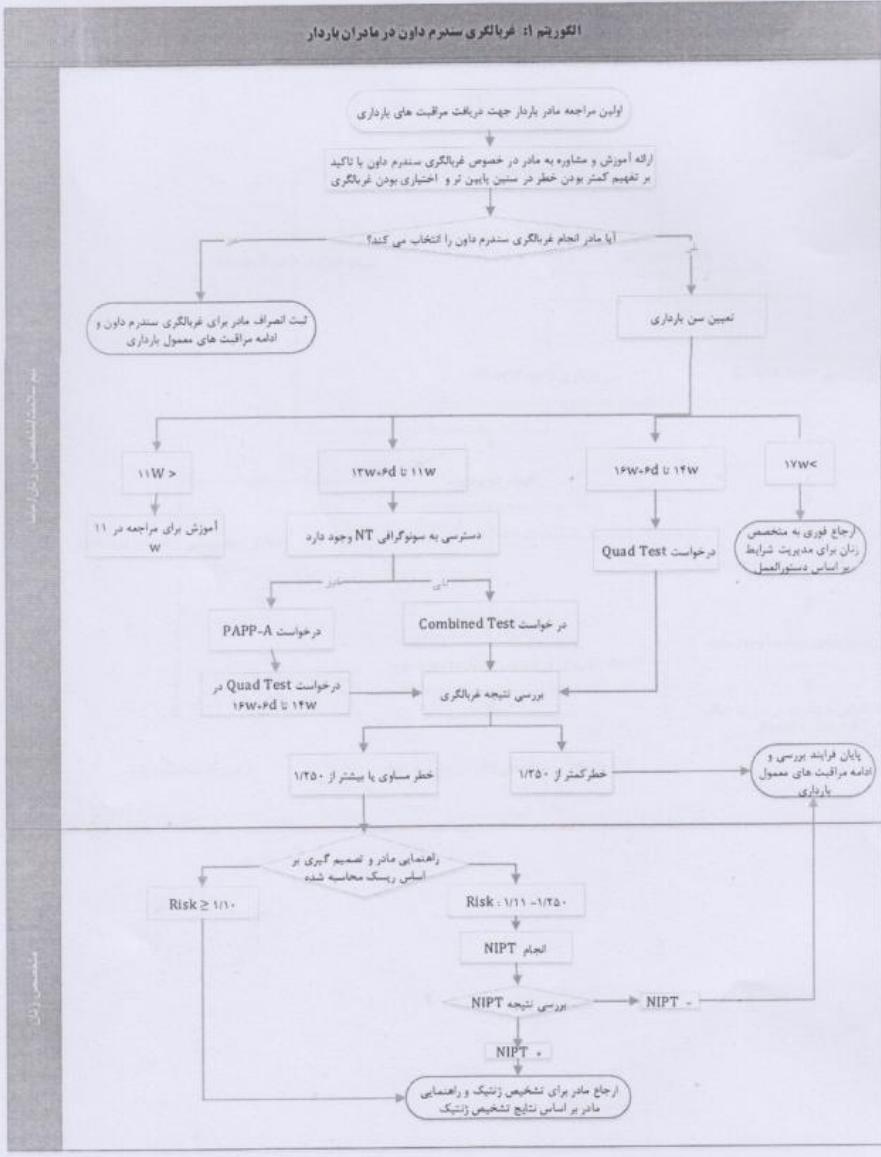
مطابق با برنامه ژنتیک اجتماعی در شرایطی که در تشخیص ژنتیک جنین مبتلا به اختلال کروموزومی بیماری‌زا گزارش می‌شود و بارداری به هر دلیلی تا تولد نوزاد ادامه می‌یابد، پیگیری تا تولد نوزاد ادامه یافته و نتیجه بارداری در صورت ابتلای نوزاد در قالب فرم بررسی بروز اپیدمیولوژیک و در صورت سالم بودن به عنوان خطای آزمایشگاه ژنتیک به ستاد معاونت بهداشت دانشگاه گزارش شود.

ب- بیمارستان منتخب:

این بیمارستان توسط معاونت درمان از بین بیمارستان‌های فوق تخصصی اطفال استان انتخاب و معرفی می‌شود تا موارد متولد شده سندرم داون (به هر دلیل) جهت دریافت خدمات بالینی متمرکز استاندارد به آن ارجاع داده شوند.

الگوریتم‌های دستورالعمل

الگوریتم ۱: غربالگری سندرم داون در مادران باردار



الگوریتم ۲
خلاصه روند تشخیص ژنتیک

