

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

**دستورالعمل کشوری برنامه ساماندهی پیشگیری از ناهنجاری های کروموزومی جنین**

## **سندرم داون**

و

تریزومی های ۱۳ و ۱۸

بازنگری ۱۳۹۹

**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

**تریزومی های ۱۳ و ۱۸**

بازنگری ۱۳۹۹

**اداره ژنتیک**

**اداره سلامت مادران**

و

**اداره کل آزمایشگاه مرجع سلامت**

**با همکاری مرکز مدیریت شبکه**

## مقدمه:

بیماری های کروموزومی با میزان بروز ۵ در هزار تولد زنده از تعیین کننده های مهم سلامت کودکان و توسعه جمعیت سالم است. سندرم داون (تریزومی ۲۱) در راس بیماری های کروموزومی قرار دارد و پس از آن سندرم ادوارد (تریزومی ۱۸) و سندرم پائتو (تریزومی ۱۳) می باشند. 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 روش های 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. ضمن استفاده از تجربیات این کشورها شرایط تعیین کننده داخلی می بایست در تدوین دستورالعمل اجرایی مناسب برای این غربالگری در نظر گرفته شود.

با توجه به ابلاغ سیاست های کلی جمعیت و تاکید بر توسعه جمعیت سالم و همچنین مطالبه ای که از سوی جامعه در خصوص اطمینان یابی در خصوص داشتن بارداری ایمن و تولد فرزند سالم وجود دارد، در سال ۱۳۹۲ شیوه نامه ای برای ارائه روش پیشنهادی غربالگری سندرم داون از سوی وزارت بهداشت و درمان به دانشگاه های 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 داده های 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 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 روش های 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.

ادامه روند فعلی با افزایش تعداد محاسبات اشتباه ریسک و افزایش هزینه های مرتبط بدون نتایج مطلوب باعث صدمه به برنامه های غربالگری و اعتماد مردم به نظام سلامت و افزایش از دست رفتن جنین های 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 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 برای مادر باردار با تأکید بر محور های اصلی زیر به نحوی که مادر بتواند آگاهانه در خصوص انجام یا انصراف از انجام غربالگری تصمیم گیری نماید:

○ تأکید بر اختیاری بودن غربالگری سندرم داون

- تفهیم خطر بروز سندرم داون بر اساس سن مادر و تاکید بر کمتر بودن قابل توجه خطر در مادران جوان تر (زیر ۳۵ سال) در اولین مراقبت بارداری
  - تعریف پیگیری فعال برای آموزش مجدد در خصوص اهمیت غربالگری سندرم داون در مادران باردار ۳۵ سال و بالاتر
  - 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 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 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 ۱/۲۵۰ 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 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 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 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 آمنیوسنتز و کاریوتایپ با NIPT با محدود کردن انجام NIPT و مشروط کردن انجام تست تشخیص ژنتیک بر اساس دستورالعمل

## بخش اول - اهداف و شرح اجرا

اجرای مراحل کامل غربالگری سندرم داون به طور مشخص در مادران باردار ۳۵ سال و بالاتر انجام خواهد شد. تکمیل فرآیند غربالگری در مادران زیر ۳۵ سال منحصر در افراد پر خطر (که خطر سنجی در آنها طی غربالگری اولیه بر اساس معیارهای تعیین شده در این دستورالعمل صورت می پذیرد) انجام میشود.

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 خدمت 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  $\beta$  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.

محورهای اصلی آموزش و مشاوره شامل موارد زیر است:

- ۱- اختیاری بودن انجام غربالگری بر اساس انتخاب مادر و اطمینان بخشی به مادر جهت پاسخگویی به سوالات وی در هر مرحله
- ۲- تفهیم خطر بروز سندرم داون بر اساس سن مادر با تاکید بر کمتر بودن قابل توجه خطر در مادران جوان تر (زیر ۳۵ سال)  
توضیح احتمال خطر 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 نوزاد مبتلا به سندرم داون به ازاء چه تعداد تولد نوزاد سالم خواهد بود. به عنوان مثال در مادران با سن بیست سال به ازاء تولد حدود ۱۵۰۰ 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 اولیه، تکمیلی و آزمایش تشخیص قطعی و تاکید بر اینکه غربالگری اولیه مثبت به هیچ وجه نشان دهنده ابتلای جنین به سندرم داون نمی باشد و فقط احتمال خطر ابتلا را مطرح می نماید.
- ۴- ارائه متن آموزشی تعیین شده به مادر برای مطالعه

پس از ارائه آموزش به مادر ادامه روند بر اساس تصمیم گیری مادر تعیین می شود:

- ۱- در صورتی که سن مادر زیر ۳۵ سال باشد و پس از آموزش و مشاوره لازم در مورد خطر کمتر بروز سندرم داون در این گروه سنی، تمایل به انجام غربالگری داشته باشد، مادر می بایست برای انجام خطر سنجی به پزشک ارجاع داده شود و تکمیل فرآیند غربالگری تنها در گروه های پرخطر بر اساس معیارهای این دستورالعمل صورت خواهد گرفت. (همزمان با مراقبت های معمول بارداری مطابق با مراقبت های ادغام یافته سلامت مادران)
- ۲- در صورتی که مادر زیر ۳۵ سال باشد و پس از آموزش و مشاوره لازم تمایل به انجام غربالگری نداشته باشد، مراقبت های معمول بارداری مطابق با مراقبت های ادغام یافته سلامت مادران (راهنمای خدمات خارج بیمارستانی) ادامه خواهد یافت.
- ۳- در صورتی که سن مادر ۳۵ سال و بیشتر باشد و مادر از انجام غربالگری انصراف دهد، با توجه به احتمال بالاتر خطر در این گروه سنی انجام اقدامات به ترتیب ذیل ضروری است:

- دو نوبت پیگیری فعال به فاصله یک هفته برای آموزش مجدد مادر

- پیگیری انجام سونوگرافی مطابق با مراقبت های ادغام یافته سلامت مادران در صورت انصراف از غربالگری پس از تکمیل جلسات مشاوره

پس از آموزش می بایست تصمیم مادر باردار در فرم رضایت آگاهانه و در 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 به شرح زیر انجام 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 برای غربالگری اولیه **Combined Test** خواهد بود. بنابراین سونوگرافی NT و آزمایشات بیوشیمیایی شامل PAPP- A و Free  $\beta$  hCG 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  $NT \geq 3/5$  mm باشد، آزمایشات بیوشیمی انجام نشده و مادر می بایست 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 تشخیص ژنتیک ارجاع داده شوند).
- در مواردی که  $NT < 3.5$  و نسبت اندازه NT به CRL بیش از ۹۵٪ (۹۵ پرسنتایل) باشد، مادر در غربالگری اولیه مثبت محسوب شده و می بایست 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  $NT < 3/5$  mm باشد، بر اساس درخواست اولیه پزشک، مادر می بایست توسط سونوگرافیست 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 می بایست توسط آزمایشگاه برای تعیین احتمال خطر مورد ملاحظه قرار گیرد.

در نهایت پزشک تیم سلامت/ پزشک خانواده می بایست بر اساس نتایج، مادر را بدین شرح راهنمایی نماید:

- در مواردی که نتیجه غربالگری اولیه منفی (خطر  $> 1/250$ ) است، ادامه مراقبت های معمول بارداری صورت گیرد.
  - در مواردی که نتیجه غربالگری اولیه مثبت (خطر  $\leq 1/250$ ) است، مادر می بایست در اولین فرصت داده به متخصص زنان ارجاع شود.
- \*در مراجعه مادر پیش از ۱۱ هفتگی صدور درخواست پزشک برای آزمایشات و سونوگرافی NT چنانچه مادر در مورد زمان مناسب مراجعه برای انجام آن (در فاصله ۱۱ هفته تا ۱۳ هفته و ۶ روز) کاملاً توجیه 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 برای غربالگری اولیه **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 AFP، hCG، uE3، 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 اولیه مادر را راهنمایی نماید. در مواردی که نتیجه غربالگری اولیه منفی (خطر  $> 1/250$ ) است می بایست ادامه مراقبت های معمول بارداری صورت گیرد و در مواردی که نتیجه غربالگری اولیه 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 ۱۴w تا ۱۶w+۶d:

در این موارد برای غربالگری اولیه از Quadruple Test شامل AFP، hCG، uE3، 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).

\* چنانچه اولین سطح مراجعه مادر مامای بخش خصوصی یا متخصص زنان باشد، وظایف مربوط به سطح اول نظام سلامت بر عهده ایشان خواهد بود.

## ❖ سطح دوم نظام سلامت:

### الف- مراکز انجام سونوگرافی NT:

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

- چنانچه  $NT \geq 3/5 \text{ mm}$  باشد، آزمایشات بیوشیمی انجام نشده و مادر می بایست 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 تشخیص ژنتیک ارجاع داده شوند).
- در مواردی که  $NT < 3.5$  و نسبت اندازه NT به CRL بیش از ۹۵٪ (۹۵ پرسنتایل) باشد، مادر در غربالگری اولیه مثبت محسوب شده و می بایست 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  $NT < 3/5 \text{ mm}$  باشد، بر اساس درخواست اولیه پزشک، مادر می بایست توسط سونوگرافیست برای انجام آزمایشات بیوشیمی غربالگری اولیه برای مراجعه به هنگام به آزمایشگاه تشخیص پزشکی راهنمایی شود. آزمایشات بهتر است طی همان روز (یا حداکثر روز بعد) انجام شوند.

### 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 اولیه 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 غربالگری اولیه مثبت ارجاع داده شده‌اند:

در مواردی که نتیجه غربالگری اولیه مثبت (خطر  $\leq 1/250$ ) است:

- چنانچه خطر محاسبه شده  $\leq 1/10$  باشد مادر می بایست برای انجام آمنیوسنتز به منظور آزمایش قطعی تشخیص ژنتیک ارجاع داده شود.
- چنانچه خطر محاسبه شده  $1/11$  تا  $1/250$  باشد مادر می بایست برای انجام غربالگری تکمیلی (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  $0.726$  MoM باشد NIPT انجام نشده و مادر می بایست برای نمونه گیری برای انجام آزمایش قطعی تشخیص ژنتیک ارجاع داده شود.
- مواردی که نتیجه غربالگری تکمیلی (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 هفتگی هستند:

در این مادران، غربالگری اولیه و محاسبه خطر با Quad Marker شامل uE3, AFP, hCG و Inhibin -A انجام می‌گیرد. مادر باردار می بایست 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 اولیه، در صورت مثبت بودن نتایج غربالگری اولیه یک تا دو روز برای انجام روش های سریع آزمایش تشخیص ژنتیک و در صورت ابتلاء جنین، یک تا دو روز جهت انجام مراحل قانونی ختم بارداری حداکثر تا ۱۹ هفته -۱۸ هفته و ۶ روز است). در صورتی که زمان کافی به شرح مذکور وجود دارد مادر برای غربالگری ارجاع داده شده و در مواردی که نتیجه غربالگری اولیه منفی (خطر  $> 1/250$ ) است ادامه مراقبت های معمول بارداری صورت می گیرد. در مواردی که نتیجه غربالگری اولیه مثبت است (خطر  $\leq 1/250$ ) مادر می بایست جهت درخواست انجام آزمایش قطعی تشخیص ژنتیک در اولین فرصت ارجاع داده شود.

❖ علاوه بر مواردی که در مسیر معمول غربالگری نیاز به انجام غربالگری تکمیلی با NIPT دارند، در موارد زیر می بایست NIPT 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 در زمان بارداری ۴۰ سال و بیشتر باشد.
- ۳- در صورتی که بارداری با استفاده از روش های کمک باروری صورت گرفته باشد. (در صورت تجویز پریناتالوژیست)
- ۴- در مواردی که  $NT < 3.5$  و نسبت اندازه NT به CRL بیش از ۹۵٪ (۹۵ پرستایل) باشد نیازی به انجام آزمایشات بیوشیمی نبوده و مادر مثبت غربالگری محسوب می شود بنابراین ادامه روند غربالگری برای این مادران با انجام NIPT است.

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 محدودیت های آن است.

❖ مواردی که تست NIPT نباید درخواست و انجام شود:

- ۱- بارداری چندقلویی باشد.

توجه: در دوقلوایی های دی کوریونی و در موارد no call در نتیجه NIPT، انجام NIPT می بایست بر اساس نظر پرناتالوژیست انجام شود.

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

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 می بایست برای نمونه گیری برای انجام تست تشخیص ژنتیک ارجاع داده شود.

۵- در مواردی که در سونوگرافی  $NT \geq 3.5$  باشد NIPT انجام نشده و مادر می بایست برای نمونه گیری برای انجام تست تشخیص ژنتیک ارجاع داده شود.

۶- چنانچه نتیجه غربالگری مثبت است و برای تشخیص پیش از تولد سایر بیماری ها 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 دوقلوایی معیارهای غربالگری، با بارداری تک قلوایی یکسان می باشد ولی در بارداری های بیش از دو قلو، معیار غربالگری فقط بر اساس NT است.

۲- در مورد تریزومی های ۱۳ و ۱۸ نیز نقطه برش (Cut Off) غربالگری مشابه سندرم داون است و چنانچه در غربالگری اولیه احتمال خطر این اختلالات کروموزومی مثبت گزارش شود، مادر می بایست به پرناتالوژیست ارجاع داده شود.

۳- 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.

۴- 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.

۵- 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 دوره ای دریافت دارند. ملاحظات و استانداردهای عمومی این نوع بیمارستان ها در دستورالعمل ژنتیک اجتماعی آمده است.

۶- 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 اولیه می بایست به صورت غربالگری اولیه مثبت یا غربالگری اولیه منفی بر حسب ریسک محاسبه شده و نقطه برش، (به جای دسته بندی قبلی 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 تکمیلی 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 آزمایشات قطعی تشخیص ژنتیک در ضمیمه ۳ این دستورالعمل آورده شده است.

در مواردی که نتیجه غربالگری تکمیلی با NIPT مثبت باشد، می بایست برای تأیید یا رد ابتلای جنین از آزمایش های قطعی 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 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 با تجربه 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 ۱ روز باشد، از روش های سریع تشخیص ژنتیک شامل QF-PCR بر روی مایع آمنیون استفاده می شود. در صورتی که نتیجه آزمایش قطعی تشخیص ژنتیک ابتلا جنین به اختلال کروموزومی بیماریزا باشد، می بایست نتیجه با یک آزمایش سریع دیگر تشخیص ژنتیک نظیر FISH یا MLPA تأیید شود. (الگوریتم ۳)

چنانچه بر اساس نتیجه آزمایش قطعی تشخیص ژنتیک، اختلال کروموزومی بیماریزا در جنین، وجود نداشته باشد می بایست مراقبت های 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.

#### ❖ مدیریت اجرایی برنامه:

در حوزه ستاد دانشگاه می بایست کارگروه (کمیته) اجرایی متشکل از افراد ذیربط از حوزه معاونت بهداشتی شامل مدیر گروه بیماری های غیر واگیر و مدیر گروه سلامت جمعیت، خانواده و مدارس، کارشناس مسئول آزمایشگاه های معاونت بهداشتی و از حوزه معاونت درمان شامل مدیر درمان و رئیس اداره امور آزمایشگاه های معاونت درمان به عنوان اعضای اصلی تعیین شده و طی جلسات منظم هماهنگی اجرایی برنامه را عهده دار شوند. گروه مبارزه با بیماری های غیر واگیر معاونت بهداشت به عنوان دبیر کمیته مسئولیت هماهنگی های لازم را برعهده خواهد داشت.

در حوزه معاونت بهداشت دانشگاه سامان دهی امور مربوط به ارائه خدمت غربالگری به مادران باردار تا مرحله ارجاع برای انجام غربالگری تکمیلی، بر عهده گروه سلامت جمعیت و خانواده و امور مربوط به پس از انجام غربالگری تکمیلی شامل هماهنگی برای انجام آزمایش قطعی تشخیص ژنتیک، انجام مشاوره ژنتیک و مراقبت ژنتیک بر عهده گروه مبارزه با بیماری ها می باشد.

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

#### مدیریت موارد مثبت غربالگری (اولیه / تکمیلی) و مثبت تشخیص ژنتیک:

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

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

۱- در موارد غربالگری مثبت اولیه یا تکمیلی: رابط شهرستان می بایست نتیجه غربالگری را به مامای مرکز جامع سلامت روستایی / مراقب سلامت ماما واحد بهداشتی محل سکونت مادر گزارش دهد. از این پس واحد بهداشتی محل سکونت، می بایست 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 بیمارزا) است: رابط شهرستان، مراقب سلامت ماما/ مامای مرکز جامع سلامت روستایی محل سکونت مادر را در جریان نتیجه تشخیص ژنتیک قرار داده و واحد بهداشتی مربوطه می بایست 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 پرخطر (رابط پر خطر) واحد بهداشتی مربوطه جهت انجام اقدامات لازم جهت تسریع در روند پیگیری ها و هماهنگی با متخصص زنان / پریناتالوژیست مرتبط الزامی است.

مادر می بایست توسط متخصص زنان از نتیجه غربالگری تکمیلی و تشخیص ژنتیک و شرایط ختم بارداری در صورت ابتلاء جنین بر اساس آزمایش قطعی تشخیص ژنتیک با رعایت تمام موازین انتقال خبر ناگوار و شرایط و روحیه مادر آگاه شود. همچنین حمایت از مادر برای تصمیم گیری و کاهش عوارض تصمیمی که در نهایت می گیرد (شامل ختم یا ادامه بارداری) می 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 روانشناس مسلط و متبحر بالینی برای کاهش آسیب و اقدامات حمایتی مستمر تا رفع آثار و عوارض احتمالی خبر ناگوار، سقط انتخابی و ... دارد.

این حمایت ها باید در قالب شاخص های اصلی مدیریت دائما توسط کمیته اجرایی، مدیریت و پایش و ارزشیابی شده و مبتنی بر اطلاعات میدانی ارتقا یافته و بهینه شود. زمانی که جنین مبتلا به اختلال ژنتیکی شامل اختلالات کروموزومی بیماری زا تشخیص داده می شود سوالات و نگرانی های متعددی برای والدین مطرح می گردد که بر تصمیم گیری آنها در خصوص این بارداری و تصمیم گیری برای بارداری های بعدی تاثیر گذار خواهد بود. بنابراین انجام مشاوره ژنتیک در همه مادرانی که سابقه ابتلا جنین به این اختلالات را داشته اند نیز بعد از ایجاد شرایط متعادل برای

مادر و خانواده طی جلسات روانشناسی بالینی، ضروری است. 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. در سایر موارد 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.

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 و از این طریق به مرکز مدیریت بیماری‌های غیر واگیر گزارش شود.

#### ب- بیمارستان منتخب:

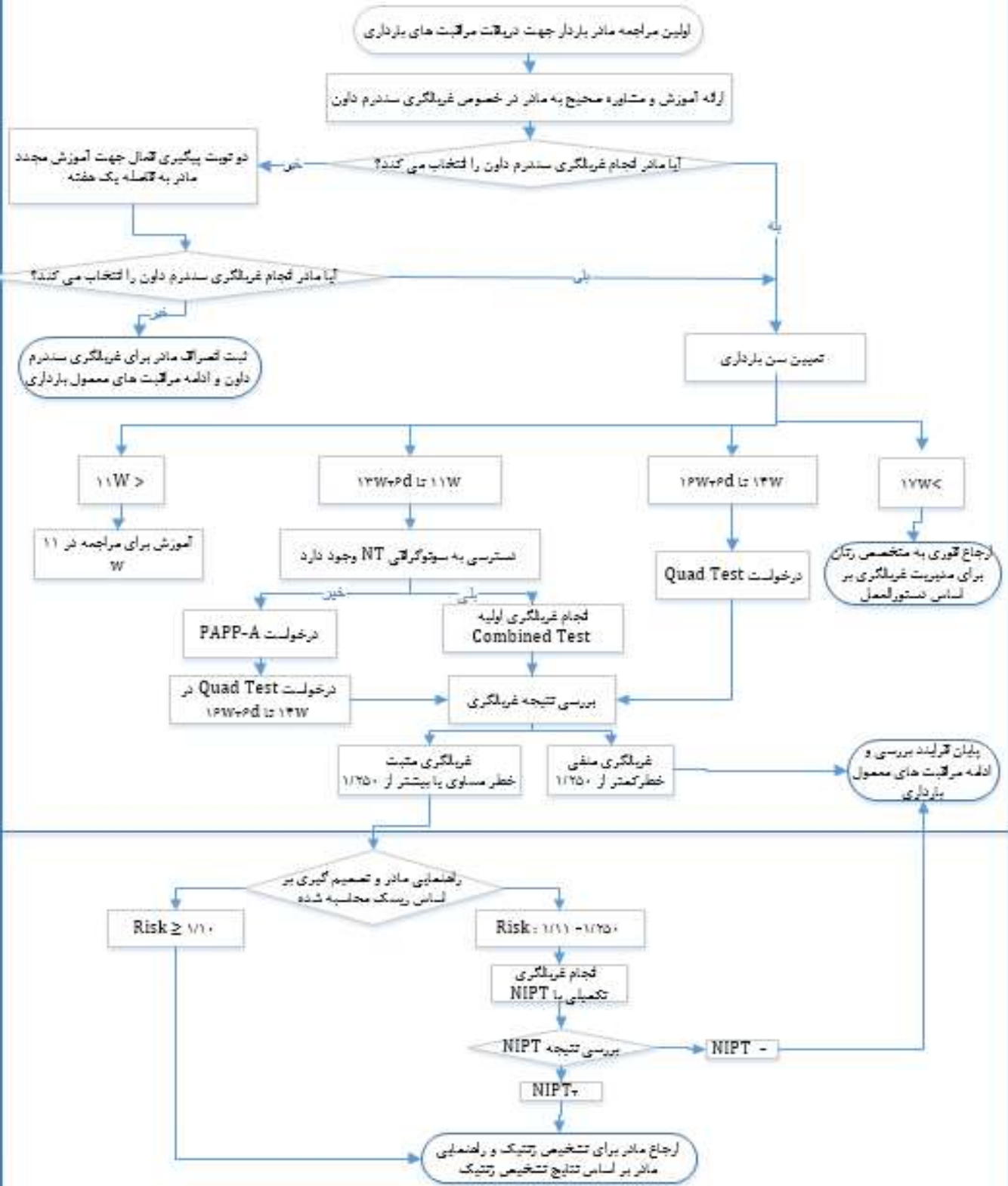
این بیمارستان توسط معاونت درمان از بین بیمارستان های فوق تخصصی اطفال استان انتخاب و معرفی می‌شود تا موارد متولد شده سندرم داون (به هر دلیل) جهت دریافت خدمات بالینی متمرکز استاندارد به آن ارجاع داده شوند.

الگوریتم های دستورالعمل

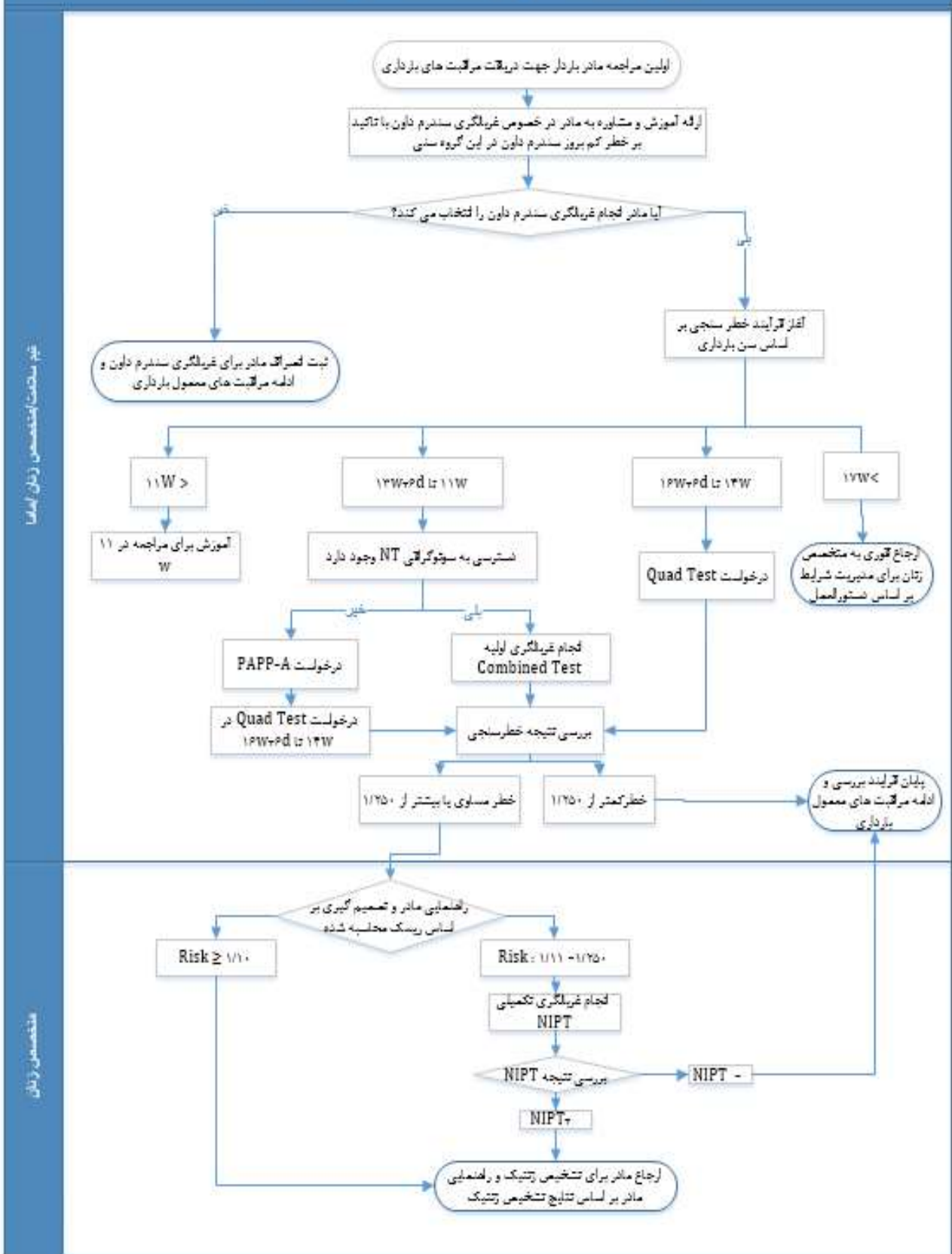
الگوریتم ۱: غربالگری سندرم داون، ادوآرد و یکتو در مادران باردار ۳۵ سال و بالاتر

تیم سلامت/متخصص زنان/اخص

متخصص زنان



الگوریتم ۲: غربالگری سندرم داون، اجزای و یاقو در مادران باردار زیر ۳۵ سال



تیم سلامت/متخصص زنان/ایمان

متخصص زنان

الگوریتم ۳  
خلاصه روند تشخیص ژنتیک در تریزومی ها

