

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 ۱۳ و ۱۸

بازنگری ۱۳۹۹

اداره ژنتیک

اداره سلامت مادران

و

اداره کل آزمایشگاه مرجع سلامت

با همکاری مرکز توسعه شبکه

بیماری‌های کروموزومی با میزان بروز ۵ در هزار تولد زنده از تعیین کننده‌های مهم سلامت کودکان و توسعه جمعیت سالم است. سندرم داون در راس بیماری‌های کروموزومی قرار دارد. براساس نرخ تولد فعلی 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 خانواده‌های 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 مختلف و متنوعی برای غربالگری سندرم داون وجود دارد که 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 سیاست‌های کلی جمعیت و تاکید 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 شیوه نامه‌ای برای ارائه روش پیشنهادی غربالگری سندرم داون از سوی وزارت بهداشت و درمان به دانشگاه های علوم پزشکی ابلاغ گردید.

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 اشکالاتی 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 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 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 به طور مناسبی مرتفع 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 روش های صحیح آموزش و مشاوره به مادر باردار در خصوص تفهیم میزان خطر بروز سندرم داون برای مادر باردار با تاکید 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 نوبت دوم مشاوره و آموزش 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 و اصلاح اشکالاتی که منجر به افزایش غیر استاندارد موارد مثبت کاذب می شود.

۶- تعیین تکلیف 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 تنها مرجع مورد استفاده در برخورد های قانونی جهت جلوگیری از استفاده متخصصین زنان از 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 مردم 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 کلیه مراحل غربالگری سندرم داون به طور مشخص در مادران باردار ۳۵ سال و بالاتر انجام خواهد شد و غربالگری در مادران زیر ۳۵ سال منحصر در افراد پر خطر برای بروز سندرم داون بر اساس معیارهای تعیین شده در این دستورالعمل 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 ماما خانه بهداشت/ مراقب ماما ارجاع می دهد.

ب-مراقب ماما/ ماما خانه بهداشت 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.

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) مطابق جدول زیر: (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 جوانتر بسیار حائز اهمیت می باشد.)

سن مادر (سال)	خطر بروز سندرم داون (یک مورد در ...)
۱۸	۱۴۹۵
۲۰	۱۴۷۵
۲۵	۱۳۴۰
۳۰	۹۳۵
۳۵	۳۵۰
۴۰	۸۵
۴۵	۳۴

- 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 باردار در فرم رضایت آگاهانه ثبت شود.

در صورتی که سن مادر ۳۵ سال و بیشتر باشد و از انجام غربالگری انصراف دهد با توجه به احتمال بالاتر خطر بروز سندرم داون در این مادران می بایست مادر یک تا دو هفته بعد از جلسه اول آموزش و مشاوره، طی یک مرتبه پیگیری فعال برای شرکت در جلسه دوم آموزش و مشاوره دعوت 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 **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 و چنانچه $NT \geq 3/5 \text{ mm}$ باشد، آزمایشات بیوشیمی انجام نشده و مادر می بایست توسط سونوگرافیکست به عنوان مورد غربالگری مثبت، برای مراجعه فوری به پزشک ارجاع دهنده جهت انجام اقدامات لازم راهنمایی شود.

اگر $NT < 3/5 \text{ mm}$ باشد، بر اساس درخواست اولیه پزشک، مادر 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 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.

پزشک می بایست بر اساس نتایج غربالگری، مادر را بدین شرح راهنمایی نماید:

- در مواردی که نتیجه غربالگری منفی (خطر $> 1/250$) است، ادامه مراقبت های معمول بارداری صورت گیرد.
- در مواردی که نتیجه غربالگری مثبت (خطر $\leq 1/250$) است، مادر می بایست در اسرع وقت به متخصص زنان ارجاع داده 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 **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 hCG، AFP، 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 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 اسرع وقت 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 از Quadruple Test شامل hCG ، $uE3$ ، AFP و $Inhibin-A$ 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 اسرع وقت به متخصص زنان ارجاع داده شود.

۳- سن بارداری پس از ۱۷W:

چنانچه مادر در این زمان متقاضی انجام غربالگری باشد، مادر به متخصص زنان ارجاع فوری 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:

انجام سونوگرافی NT بر آزمایشات بیوشیمی مقدم است و چنانچه $NT \geq 3/5 \text{ mm}$ باشد، آزمایشات بیوشیمی انجام نشده و مادر می بایست توسط سونوگرافист به عنوان مورد غربالگری مثبت، برای مراجعه فوری به پزشک ارجاع دهنده جهت انجام اقدامات لازم راهنمایی شود. سونوگرافист موظف است این موارد را که مثبت غربالگری میشوند به صورت گزارش تلفنی فوری به رابط مرکز بهداشت شهرستان محل سکونت مادر اعلام نماید.

اگر $NT < 3/5 \text{ mm}$ باشد، بر اساس درخواست اولیه پزشک، مادر می بایست 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 گس از این زمان بی ارزش خواهد بود.

استاندارد های سونوگرافی NT در ضمیمه شماره ۲ این دستورالعمل 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.

ب- آزمایشگاه تشخیص طبی (غربالگری بیوشیمی):

آزمایشگاه تشخیص پزشکی موظف است موارد مثبت غربالگری را به صورت گزارش تلفنی فوری به رابط مرکز بهداشت شهرستان محل سکونت مادر اعلام نماید. استاندارد های آزمایشات بیوشیمی غربالگری در ضمیمه شماره ۱ این دستورالعمل آورده شده است.

ج- متخصص زنان:

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

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

- چنانچه خطر محاسبه شده $\leq 1/10$ باشد مادر می بایست برای انجام آمنیوسنتز به منظور آزمایش تشخیص ژنتیک ارجاع داده شود.
- چنانچه خطر محاسبه شده $1/11$ تا $1/250$ 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 ۰/۲۶ mom باشد NIPT انجام نشده و مادر می‌بایست برای نمونه‌گیری برای انجام تست تشخیص ژنتیک ارجاع داده شود.

۲- مادرانی که متقاضی انجام غربالگری پس از ۱۷ هفتگی 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 روش‌های 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 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 ($1/250 > \text{خطر}$) است ادامه مراقبت‌های معمول بارداری صورت می‌گیرد. در مواردی که نتیجه غربالگری مثبت است ($1/250 \leq \text{خطر}$) مادر می‌بایست جهت درخواست انجام تشخیص ژنتیک ارجاع داده شود.

❖ در موارد زیر NIPT (با استفاده از Cell free Fetal DNA) می‌تواند به عنوان روش خط اول برای غربالگری استفاده شود:

- ۱- در مواردی که $NT < 3.5$ و نسبت اندازه NT به CRL بیش از ۹۵٪ (۹۵٪ پرنسنتایل) باشد در صورت تجویز پرناتالوژیست. (در صورت انتخاب NIPT توسط مادر نیازی به ادامه روند غربالگری با آزمایش‌های بیوشیمی نیست).
- ۲- در صورت سابقه داشتن جنین یا نوزاد مبتلا به سندرم داون در مادر باردار
- ۳- در صورتی که سن مادر در زمان بارداری ۴۰ سال و بیشتر باشد.
- ۴- در صورتی که بارداری با استفاده از روش‌های کمک باروری صورت گرفته باشد در صورت تجویز پرناتالوژیست

در موارد فوق توجیه و آگاه‌سازی 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 دوقلویی‌های دی‌کوربیونی و در موارد no call در نتیجه NIPT، انجام NIPT می‌بایست بر اساس نظر پرناتالوژیست انجام شود.
- ۲- غربالگری آنومالی‌های کروموزومی غیر از ۱۳، ۱۸
- ۳- در صورتی که PAPP-A کمتر از ۰/۲۶ mom 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 نمونه‌گیری برای انجام تست تشخیص ژنتیک ارجاع داده شود.
- ۵- در مواردی که در سونوگرافی $NT \geq 3.5$ باشد NIPT انجام نشده و مادر می‌بایست برای نمونه‌گیری برای انجام تست تشخیص ژنتیک ارجاع داده شود.
- ۶- چنانچه نتیجه غربالگری مثبت است و برای تشخیص پیش از تولد سایر بیماری‌ها نیاز به انجام آمنیوسنتز یا CVS وجود دارد.

استانداردهای انجام NIPT به طور کامل در ضمیمه ۳ دستورالعمل آورده شده است. شایان ذکر است بر اساس این استانداردها انجام سونوگرافی NT پیش از انجام NIPT الزامی است.

سایر نکات:

- ۱- در دو قلوبی معیارهای غربالگری، با بارداری تک قلوبی 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 احتمال این اختلالات کروموزومی مثبت گزارش شود، مادر می بایست به پریناتالوژیست 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 الاجراست.
- 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 گردد 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 استاندارد های 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 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 گردد. 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- تشخیص ژنتیک:

در مواردی که نتیجه غربالگری 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 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 تشخیص ابتلا جنین به اختلال کروموزومی بیماریزا باشد، می بایست نتیجه با یک روش سریع دیگر تشخیص ژنتیک نظیر FISH یا MLPA تأیید گردد. (الگوریتم ۳)

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

چنانچه بر اساس نتیجه آزمایش 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 فوری 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 مادران باردار نتیجه غربالگری مثبت و یا جنین مبتلا به سندرم داون:

در ستاد معاونت بهداشت دانشگاه ها سامان دهی امور مربوط به ارائه خدمت غربالگری (شناسایی) مادران باردار ، بر عهده گروه سلامت جمعیت و خانواده و امور مربوط به مشاوره ژنتیک، تشخیص 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) می باشد. که به ستاد معاونت بهداشت دانشگاه مربوطه معرفی شده و از این طریق به دینفعان معرفی می شود.

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 می شود:

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

- در موارد مثبت غربالگری، رابط شهرستان، نتیجه غربالگری را به مامای 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 فوری مادر به متخصص زنان تا حصول نتیجه بر اساس تصمیم مادر قرار دهد.
- در مواردی که نتیجه تشخیص ژنتیک ابتلا جنین به سندرم داون (با هر اختلال کروموزومی بیماریزا) است رابط شهرستان، تیم سلامت محل سکونت، را در جریان نتیجه تشخیص ژنتیک قرار داده و تیم سلامت می بایست مادر را تحت مراقبت و پیگیری فعال برای ارجاع فوری مادر به متخصص زنان تا حصول نتیجه بر اساس تصمیم مادر قرار دهد.

مادر می بایست از شرایط ختم بارداری توسط متخصص زنان 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 تبحر 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 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 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 توسط روانشناس مسلط بالینی ضروری است. بویژه در شرایطی که مادر با وجود آگاهی از ابتلای جنین به اختلال ژنتیکی تصمیم بر ادامه روند بارداری دارد، مشاوره ژنتیک می بایست تا پیش از پایان یافتن مهلت قانونی سقط در قالب ارجاع فوری صورت پذیرد. در سایر موارد مشاوره ژنتیک بر اساس شرایط می تواند قبل و یا بعد از سقط و لزوما 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 می شود و بارداری به هر دلیلی تا تولد نوزاد ادامه می یابد، 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.

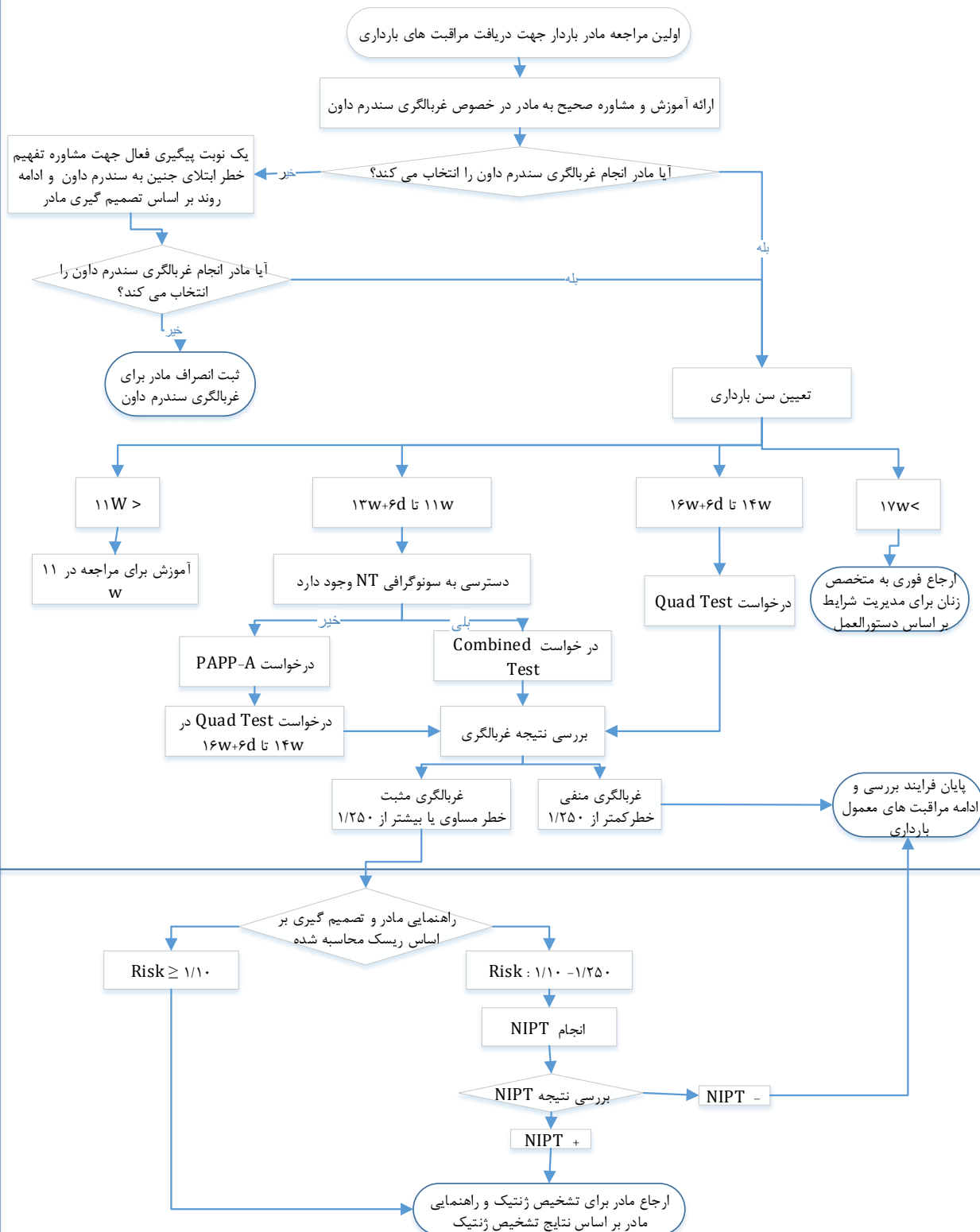
ب- بیمارستان منتخب:

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

فلوچارت ۱: غربالگری سندرم داون در مادران باردار ۳۵ سال و بالاتر

تیم سلامت/متخصص زنان/ماما

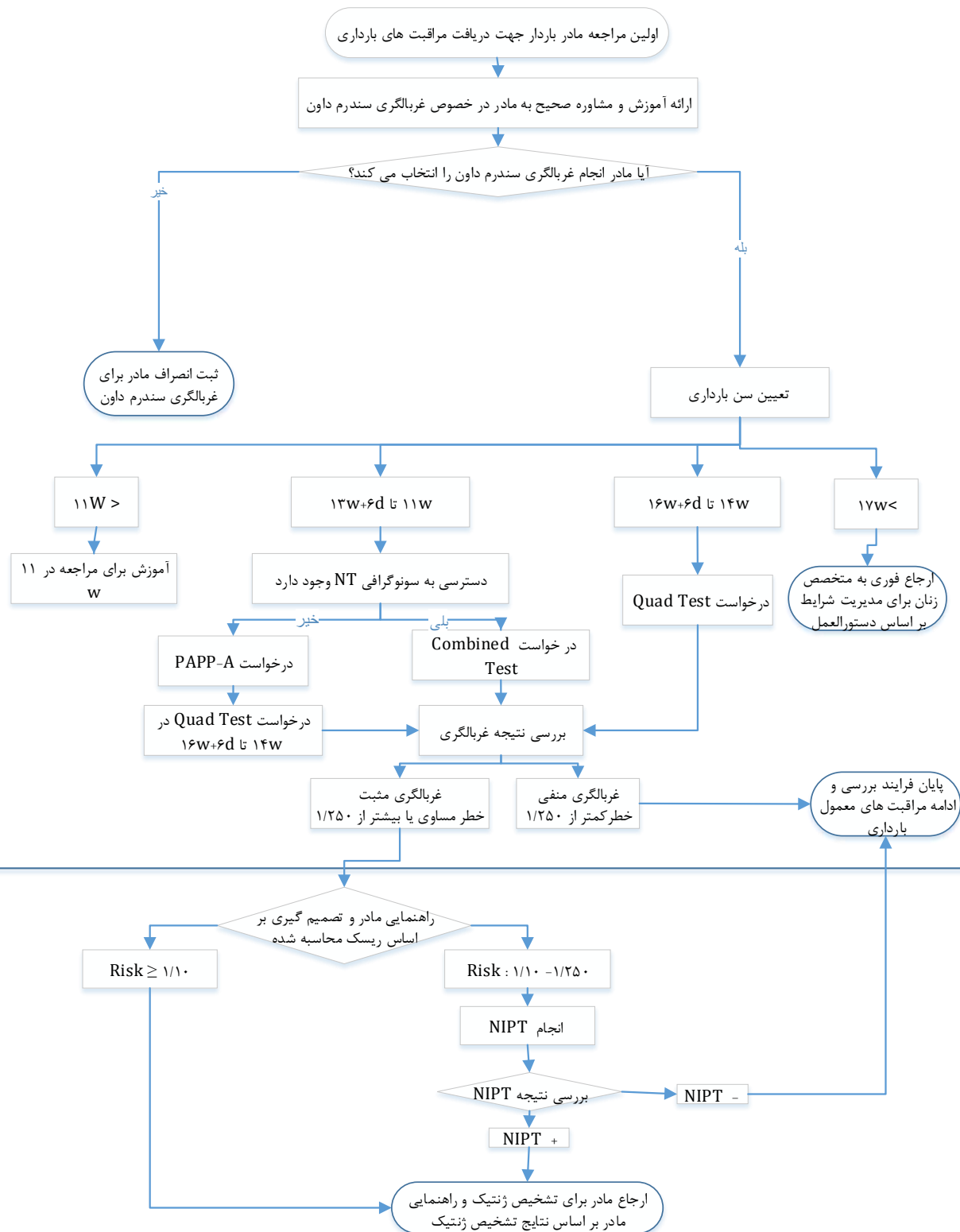
متخصص زنان



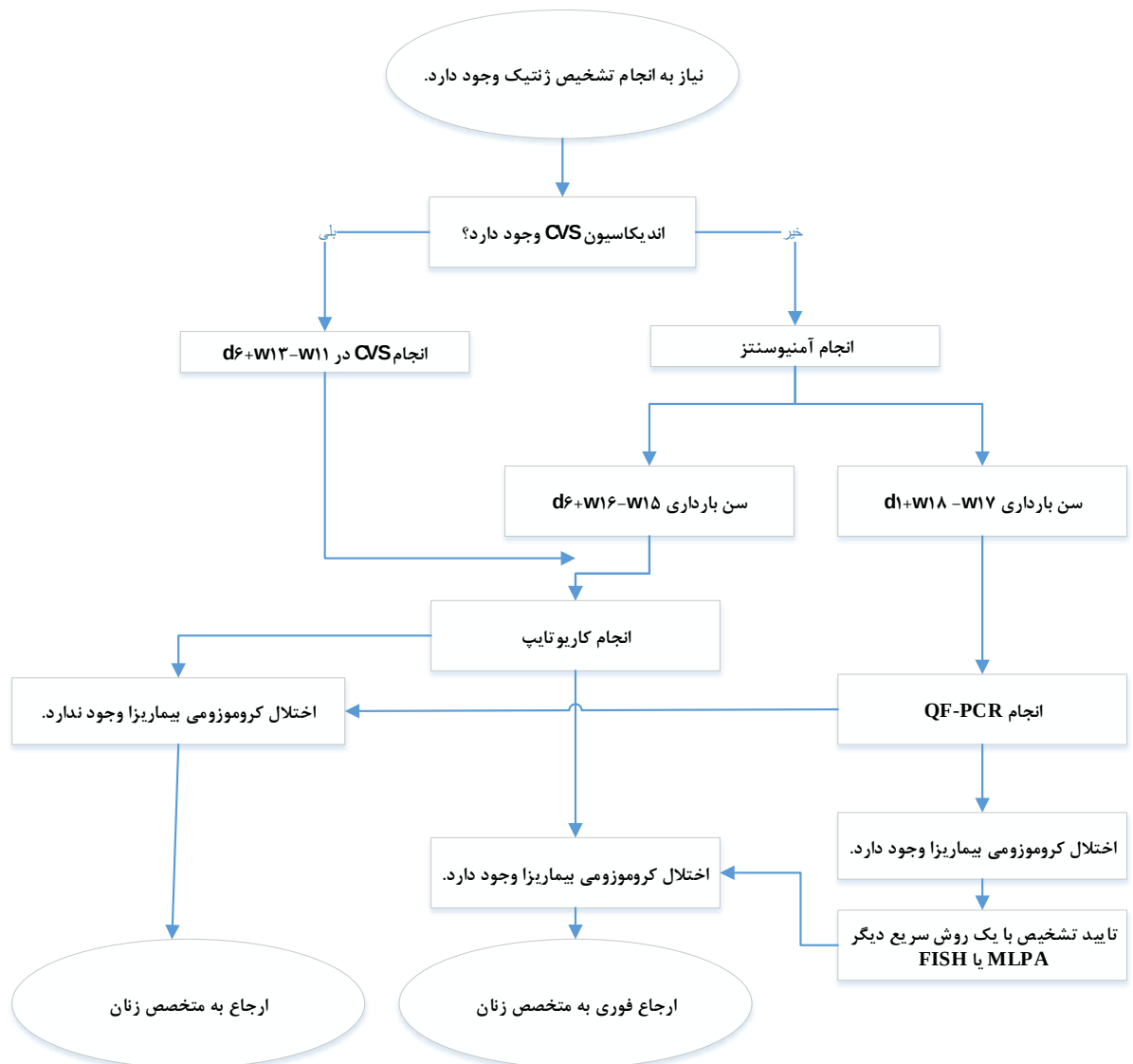
فلوجارت ۲: غربالگری سندرم داون در مادران باردار زیر ۳۵ سال

تیم سلامت/متخصص زنان/ماما

متخصص زنان



فلوچارت ۳: خلاصه روند تشخیص ژنتیک



ضمائم دستورالعمل پیرو نامه ابلاغ دستورالعمل ارسال می شود.