

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

برنامه ساماندهی غربالگری ناهنجاری‌های کروموزومی جنین

سندرم داون و تریزومی های ۱۳ و ۱۸

برای گروه هدف

متخصص زنان، پزشک، ماما

جمهوری اسلامی ایران

وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

سال ۱۴۰۰

فهرست مطالب

۳	مقدمه
۳	تعریف واژه ها
۳	اصول کلی
۴	اصول کلی مربوط به مشاوره
۴	اصول کلی مربوط به نتایج آزمایشگاهی
۴	اصول کلی مربوط به روشهای تشخیصی آمنیوسنتز و CVS
۵	گروه هدف غربالگری
	اقدام در سه ماهه اول
۵	- هفته ۱۱ تا ۱۳ هفته و ۶ روز (و دسترسی به سونوگرافی NT)
۵	- هفته ۱۱ تا ۱۳ هفته و ۶ روز (و عدم دسترسی به سونوگرافی NT)
	اقدام در سه ماهه دوم
۶	- هفته ۱۵ تا ۱۶ هفته و ۶ روز
۶	- سن بارداری پس از ۱۷ هفته
۶	موارد درخواست آزمایشهای تشخیصی (آمنیوسنتز یا CVS)
	تفسیر نتایج سه ماهه اول و دوم
۶	- نتیجه Combined Test و اقدامات آن
۷	- نتیجه NIPT و اقدامات آن
۷	- نتیجه آزمایشهای تشخیصی (آمنیوسنتز یا CVS) و اقدامات آن
	مراحل انجام غربالگری در خارج از سطوح تخصصی
۸	- اقدام در هفته ۱۱ تا ۱۳ هفته و ۶ روز
۸	- اقدام در هفته ۱۵ تا ۱۷ هفته و ۵ روز
۸	- اقدام پس از هفته ۱۷ و ۵ روز
۹	الگوریتم اجرایی
۱۰	پیوستها

مقدمه

بیماری‌های کروموزومی یکی از تعیین‌کننده‌های سلامت کودکان و توسعه جمعیت سالم است. سه مورد از این بیماری‌ها سندرم داون، تریزومی‌های ۱۳ و ۱۸ هستند. برنامه غربالگری ناهنجاری‌های جنین از سوی وزارت بهداشت و درمان از سال ۱۳۹۲ به دانشگاه‌های علوم پزشکی ابلاغ شده است، آخرین بازنگری در سال ۱۳۹۹ صورت پذیرفت و متن حاضر با توجه به بازخوردهای دریافتی جهت اجرا به روز سانی شده است. در الگوریتم اجرایی غربالگری که در انتهای این مجموعه ذکر شده زمان‌های درخواست و انجام برای هر یک از مراحل غربالگری در این دستورالعمل، مشخص شده است.

تعریف واژه‌ها

عبارت	تعریف واژه
Combined Test	NT و Double marker
Double marker	Free β HCG و PAPP- A
Serum Integrated	Quad Marker و PAPP- A
Quad Marker (Quadraple test)	Inhibin-A و uE3 و AFP و HCG
NIPT (آزمایش غربالگری تکمیلی)	Non Invasive Prenatal Testsing
IVF	Intra Vitro Fertilization
ICSI	Intracytoplasmic sperm injection
آزمایشات تشخیص ناهنجاری جنین	CVS، آمنیوسنتز
نتیجه غربالگری پرخطر	خطر $\leq 1/250$
نتیجه غربالگری کم خطر	خطر $> 1/250$

اصول کلی

۱. همه موارد مشاوره شده و کلیه موارد آزمایشات و تصویر برداری مرتبط باید در سامانه‌های سلامت ثبت شوند
۲. اطلاعاتی که در هنگام درخواست آزمایشات بیوشیمی باید ثبت شود با توجه به فرایند و روند شامل سن مادر، سن بارداری (بر اساس اولین روز از آخرین دوره قاعدگی -LMP- یا اندازه CRL در سونوگرافی سه ماهه اول یا HC در سه ماهه دوم)، BMI مادر، بارداری چندقلویی، سابقه داشتن فرزند یا جنین مبتلا به سندرم داون، سابقه بدخیمی و انتقال خون، ریسک محاسبه شده بر اساس غربالگری، بر اساس سن و بر اساس NT، سابقه ترانسلوکاسیون در مادر یا همسر وی، استفاده از روشهای کمک باروری
۳. در مورد تریزومی‌های ۱۳ و ۱۸ نیز نقطه برش (Cut Off) و اقدامات لازم برای غربالگری مشابه سندرم داون است.
۴. در صورت نیاز به مشاوره با پریناتولوژیست و عدم دسترسی به ایشان، مشاوره با پریناتولوژیست دانشگاه کلان منطقه الزامی است.
۵. در هر دانشگاه یک یا چند نفر از متخصصین با تجربه (بر اساس عملکرد) به عنوان پزشک معین غربالگری ناهنجاری جنین، با ابلاغ ریاست دانشگاه باید معرفی گردند. اسامی این افراد بایستی در دسترس مراکز بهداشتی و درمانی و آزمایشگاه محل انجام آزمایشات غربالگری قرار گیرد.

اصول کلی مربوط به مشاوره

۱. لازمه انجام غربالگری ناهنجاری جنین، انجام مشاوره می باشد (پیوست شماره ۱ و ۲). نکات مهم در طی مشاوره شامل موارد زیر است:
 - توضیح علت و روند انجام غربالگری
 - توضیح در باره ی عدم امکان درمان اختلالات قطعی کروموزومی
 - جلب توجه مادر به مسئله سقط جنین در صورت تایید ابتلای قطعی جنین به یکی از اختلالات کروموزومی ۲۱ و ۱۳ و ۱۸ و اعطای فرصت لازم برای تصمیم گیری به ورود به فرایند با توجه به حرمت شرعی مسئله
۲. پس از مشاوره، تصمیم به انجام آزمایشات غربالگری کاملاً اختیاری و داوطلبانه است.
۳. در صورت عدم تمایل به انجام غربالگری نیازی به پیگیری از سوی کارکنان و ارائه دهندگان خدمت نیست.
۴. در صورت عدم تمایل به انجام غربالگری، سونوگرافی سه ماهه اول فقط سونوگرافی بارداری از نظر وضعیت سلامت بارداری خواهد بود و شامل سونوگرافی NT نمی شود.
۵. توجیه مادران باردار به این مهم که در هر مرحله ای انصراف از ادامه روند اختیاری می باشد .

اصول کلی مربوط به نتایج آزمایشگاهی

۱. در صورتی که از نظر آزمایشهای اولیه غربالگری بر اساس استاندارد تعریف شده در دستور عمل، نتیجه آزمایش کم خطر اعلام شود، انجام سایر آزمایشهای غربالگری و تشخیصی برای سندرم داون (NIPT و آمنیوسنتز و...) در این فرد لازم نمی باشد.
 ۲. همه موارد پرخطر در هر مرحله ای از غربالگری و موارد مثبت در آزمایشات تشخیصی مشمول گزارش فوری تلفنی است و آزمایشگاه پذیرش کننده نمونه موظف است هم زمان با اطلاع رسانی به مادر باردار، این موارد را به درخواست کننده آزمایشات به صورت تلفنی و فوری گزارش دهد .
 ۳. پوشش بیمه ای آزمایشات در گروه هدف منوط به اجرای دستور عمل خواهد بود (پیوست شماره ۶).
 ۴. درخواست و انجام NIPT و تست های تشخیصی بعنوان آزمایش های اولیه خارج از دستور عمل ممنوع است.
- نکته: چنانچه بر اساس مدارک تشخیص ژنتیک مادر دارای فرزند مبتلا به سندرم داون به دلیل ترانسلوکاسیون است، NIPT انجام نشده و مادر باید برای نمونه گیری برای انجام تست تشخیص ژنتیک از نظر احتمال ترانسلوکاسیون ارجاع داده شود

اصول کلی مربوط به روشهای تشخیصی آمنیوسنتز / CVS

۱. اندیکاسیون روشهای تشخیصی، توسط پزشک معین دانشگاهی برنامه غربالگری ناهنجاری جنین باید تایید شود.
 - پیش از انجام آمنیوسنتز/ CVS، باید خطرات و عوارض احتمالی آمنیوسنتز/ CVS و نیز موضوع حرمت شرعی توضیح داده شود و در مورد عدم امکان درمان اختلالات کروموزومی فوق آگاهی داده شود.
 - رضایتنامه آگاهانه کتبی (پیوست شماره ۳ و ۴) که بر تقاضای انجام آزمایش با وجود آگاهی نسبت به موارد فوق دلالت دارد، از فرد متقاضی اخذ شود.
۲. مطابق نامه شماره ۱۵۱۵۱ مورخ ۹۸/۷/۱ و نامه شماره ۱۸۵۷۱ مورخ ۹۸/۸/۴ معاونت محترم درمان، باید انجام آمنیوسنتز توسط پریناتولوژیست و رادیولوژیستهای صاحب صلاحیت انجام شود.
۳. در صورتی که پس از تشخیص قطعی ناهنجاری در جنین، تصمیم زوجین، ادامه بارداری و تولد نوزاد مبتلا به سندرم داون باشد، با توجه به لزوم مراقبت های لازم برای کنترل سلامتی نوزادان مبتلا به سندرم داون، مادر باردار باید به یک مرکز تخصصی سطح ۳ برای زایمان ارجاع شوند.

گروه هدف غربالگری

۱. مادران باردار مساوی یا بیشتر از ۳۵ سال
۲. مادران باردار با سابقه تولد یا سقط جنین با سندرم داون یا تریزومی ۱۳ یا ۱۸ با تایید کاریوتایپ منطبق با مستندات ارائه شده که در سامانه ثبت می شوند
۳. اختلالات ژنتیکی یکی از زوجین بر اساس مستندات ارائه شده که در سامانه ثبت می شوند

نکات مهم:

۱. تقاضای غربالگری کاملاً اختیاری و داوطلبانه است و اجبار زنان باردار (اعم از گروه هدف یا غیر از آن) به انجام غربالگری ممنوع است.
 ۲. چنانچه فرد خارج از گروه هدف، متقاضی غربالگری باشد توضیحات لازم از نظر خطر پایین تر ابتلای جنین در گروه سنی متقاضی و علل عدم اولویت این گروه در انجام غربالگری ارائه شود. بدیهی است در صورت اصرار به غربالگری، ابتدا وارد فرآیند مشاوره خواهد شد.
 ۳. در صورت نتایج پرخطر غربالگری در مادران غیر گروه هدف، در صورت بارگذاری نتیجه آزمایش پرخطر و طی روند مشاوره های لازم از نظر ارزیابی وضعیت گزارش پرخطر، پوشش بیمه بررسی های تکمیلی غربالگری یا تشخیصی مطابق دستور عمل لحاظ خواهد شد.
- پس از انجام مشاوره و تکمیل فرم شرکت در فرآیند مشاوره (پیوستهای شماره ۱ و ۲)، در صورت رضایت و تمایل به انجام غربالگری مراحل زیر دنبال می شود:

اقدام در سه ماهه اول

- الف - هفته ۱۱ تا ۱۳ هفته و ۶ روز (و دسترسی به سونوگرافی NT)
- در این سن بارداری (فاصله ۱۱ تا ۱۳ هفته و ۶ روز) روش انتخابی Combined Test انجام می شود شامل موارد زیر:
- سونوگرافی NT
 - آزمایشات تشخیصی طبی (بیوشیمی): شامل آزمایشات دبل مارکر یعنی PAPP-A و Free β HCG

نکات مهم:

- انجام سونوگرافی NT بر آزمایشات بیوشیمی مقدم است
- در صورت بارداری با استفاده از روش های کمک باروری IVF یا ICSI و ترانسفیوژن در ۴ هفته اخیر، سابقه پیوند بافتی، تخمک اهدایی، رحم اجاره ای باید شرایط مادر به آزمایشگاه اطلاع داده شود تا نتایج بطور دقیق ارزیابی گردد
- سونوگرافی بارداری سه قلوبی و بالاتر توسط افراد با مهارت لازم باید انجام شود

ب - هفته ۱۱ تا ۱۳ هفته و ۶ روز (و عدم دسترسی به سونوگرافی NT)

- در صورتی که مادر که به سونوگرافی NT استاندارد دسترسی نداشته باشد روش انتخابی Serum Integrated می باشد که شامل موارد زیر است:
- اندازه گیری PAPP-A در ۱۱ هفته تا ۱۳ هفته و ۶ روز بارداری
 - اندازه گیری Quad Marker در ۱۵ هفته تا ۱۶ هفته و ۶ روز بارداری در همان آزمایشگاه و محاسبه احتمال خطر با استفاده از مجموع نتایج دو مرحله

اقدام در سه ماهه دوم

ج- هفته ۱۵ تا ۱۶ هفته و ۶ روز

در این موارد از آزمایش Quad Marker استفاده می شود.

د- سن بارداری بیش از ۱۷ هفته

برای این مادران باید با توجه به محدودیت های زمانی، جهت ورود مادر به روند غربالگری، با پزشک معتمد غربالگری مشورت شود، در این مادران در صورت تایید ورود به غربالگری، آزمایش Quad Marker حداکثر تا سن بارداری ۱۷ هفته و ۵ روز قابل انجام خواهد بود و انجام آن مستلزم هماهنگی های لازم جهت تسریع حصول جواب ها و اقدامات به موقع توسط رابط سلامت مادران در بهداشت یا پزشک متخصص زنان معالج در بخش خصوصی خواهد بود. (برای غربالگری: یک تا دو روز، در صورت پرخطر بودن نتیجه غربالگری: یک تا دو روز برای آزمایشات تشخیصی و یک تا دو روز برای انجام روش های سریع تشخیص ژنتیک و در صورت مثبت بودن نتیجه آزمایش های تشخیصی: یک تا دو روز جهت انجام مراحل قانونی ختم بارداری تا حداکثر ۱۸ هفته و ۶ روز)

موارد درخواست آزمایشهای تشخیصی (آمیوستنز یا CVS)

در موارد زیر اقدام بعدی، درخواست آزمایشهای تشخیصی (آمیوستنز یا CVS) می باشد. ضمناً رعایت نکات ذکر شده اصول کلی و تکمیل فرمهای مربوط به پیوستهای ۳ و ۴ در مورد آزمایشات تشخیصی الزامی است:

- خطر محاسبه شده در غربالگری اولیه مساوی یا بیشتر از ۱/۱۰ باشد
- نتیجه انجام NIPT مثبت باشد

تفسیر نتایج سه ماهه اول و دوم

الف- نتیجه **Combined Test** و اقدامات آن^۱

- نتیجه غربالگری کم خطر (خطر > ۱/۲۵۰) باشد.

اقدام بعدی: ادامه مراقبت های معمول بارداری

- نتیجه غربالگری پرخطر (خطر $\leq 1/250$) که شامل دو حالت است

- خطر محاسبه شده مساوی یا بیشتر از ۱/۱۰ باشد:

اقدام بعدی: ارجاع به پزشک معین

- خطر محاسبه شده ۱/۱۱ تا ۱/۲۵۰ باشد:

اقدام بعدی: ارجاع به متخصص زنان یا بیمارستان مرجع غربالگری جهت درخواست NIPT

نکته: در موارد زیر در صورت وجود خطر بین ۱/۱۱ تا ۱/۲۵۰، مشاوره با پریناتولوژیست جهت بررسی لزوم انجام آزمایشهای تشخیصی به جای NIPT لازم است:

- بارداری چندقلویی

- بارداری های دوقلوی دی کوریونی

۱- در مورد Serum Integrated Test و Quadruple Test نتایج همانند Combined Test تفسیر و اقدام می شود

- نتیجه آزمایش PAPP-A کمتر از ۰,۲۶ MOM
- روش های کمک باروری IVF یا ICSI، ترانسفیوژن در ۴ هفته اخیر، سابقه پیوند بافتی، تخمک اهدایی، رحم اجاره ای.
- در صورتی که برای تشخیص پیش از تولد سایر بیماری های ارثی (علاوه بر سندرم داون یا تریزومی ۱۳ یا ۱۸) نیاز به آزمایشهای تشخیصی وجود دارد.

نکات مهم در مورد نتیجه NT و نسبت NT به CRL

- اگر $NT < 3/5 \text{ mm}$ و نسبت اندازه NT به CRL کمتر از ۹۵ پرستایل باشد، ارجاع برای انجام آزمایشات به موقع بیوشیمی یعنی ادامه فرایند Combined Test (همان روز یا حداکثر روز بعد)
- اگر $NT < 3/5 \text{ mm}$ و نسبت اندازه NT به CRL بیش از ۹۵ درصد پرستایل و کمتر از ۹۹ درصد پرستایل باشد NIPT می تواند به عنوان روش غربالگری پیشنهاد شود
- اگر $NT \geq 3/5 \text{ mm}$ یا نسبت اندازه NT به CRL بیش از ۹۹ پرستایل باشد، نیاز به آزمایشات بیوشیمی نمی باشد و اقدام بعدی ارجاع به پزشک معین جهت بررسی از نظر لزوم و انجام آزمایشات تشخیصی

ب- نتیجه NIPT و اقدامات آن

- نتیجه کم خطر: ادامه مراقبت های معمول بارداری
- نتیجه پرخطر: ضمن توضیحات لازم، ارجاع به بیمارستان مرجع غربالگری یا پزشک معین جهت درخواست ورود به مرحله آزمایشات تشخیصی
- نتیجه No Call: برای تکرار آزمایش NIPT یا انجام آزمایش تشخیصی، مشاوره با پریناتولوژیست انجام شود.

ج- نتیجه آزمایشهای تشخیصی (آمیوسنتز یا CVS) و اقدامات آن

- نتیجه منفی (جنین سالم): ادامه مراقبت های بارداری بر اساس شرایط مادر
- نتیجه مثبت (جنین مبتلا به ناهنجاری کروموزومی): مشاوره با زوجین و در صورت تصمیم گیری برای ختم بارداری، و زوجین برای هرگونه اقدام قانونی بعدی به پزشکی قانونی ارجاع می شوند.

مراحل انجام غربالگری در خارج از سطوح تخصصی (ادغام در پرونده های الکترونیک سلامت)

خانه بهداشت^۲، پایگاه سلامت، مرکز جامع سلامت، مطب ماما و پزشک عمومی

الف - اقدام در هفته ۱۱ تا ۱۳ هفته و ۶ روز

مامامراقب و یا پزشک: درخواست سونوگرافی NT

- نتیجه سونوگرافی NT (مقدار NT بیشتر یا مساوی ۳/۵ یا نسبت NT/CRL بیشتر از ۹۵ درصد) اقدام بعدی: ارجاع در اولین فرصت به بیمارستان مرجع متخصص زنان
- نتیجه سونوگرافی NT (مقدار NT کمتر از ۳/۵ یا نسبت NT/CRL کمتر از ۹۵ درصد) اقدام بعدی: انجام آزمایش Double Marker

نتیجه آزمایش Double Marker همراه سونوگرافی NT و اقدامات آن

- نتیجه غربالگری مثبت (خطر < ۱/۲۵۰) با یا بدون PAPP-A کمتر از ۰,۲۶ اقدام بعدی: ارجاع در اولین فرصت به بیمارستان مرجع یا متخصص زنان انجام میشود.
- نتیجه غربالگری منفی (خطر > ۱/۲۵۰) اقدام بعدی: ادامه مراقبتهای بارداری صورت گیرد

نکته: در صورتی که دسترسی به سونوگرافی NT استاندارد وجود ندارد روش انتخابی Serum Integrated و شامل موارد زیر است:

- اندازه گیری Double Marker در ۱۱ هفته تا ۱۳ هفته و ۶ روز بارداری
- اندازه گیری Quad Marker در ۱۴ هفته تا ۱۶ هفته و ۶ روز بارداری

نتیجه Serum Integrated و اقدامات آن:

- نتیجه غربالگری منفی (خطر > ۱/۲۵۰) ادامه مراقبت های معمول بارداری صورت گیرد
- نتیجه غربالگری مثبت (خطر ≤ ۱/۲۵۰) ارجاع در اولین فرصت به بیمارستان مرجع یا متخصص زنان انجام شود.

ب- اقدام در هفته ۱۵ تا ۱۷ هفته و ۵ روز

مامامراقب و یا پزشک: اندازه گیری Quad Marker

نتیجه Quad Marker و اقدامات آن

- نتیجه غربالگری منفی (خطر > ۱/۲۵۰) ادامه مراقبت های معمول بارداری صورت گیرد
- نتیجه غربالگری مثبت است (خطر ≤ ۱/۲۵۰) ارجاع در اولین فرصت به متخصص زنان

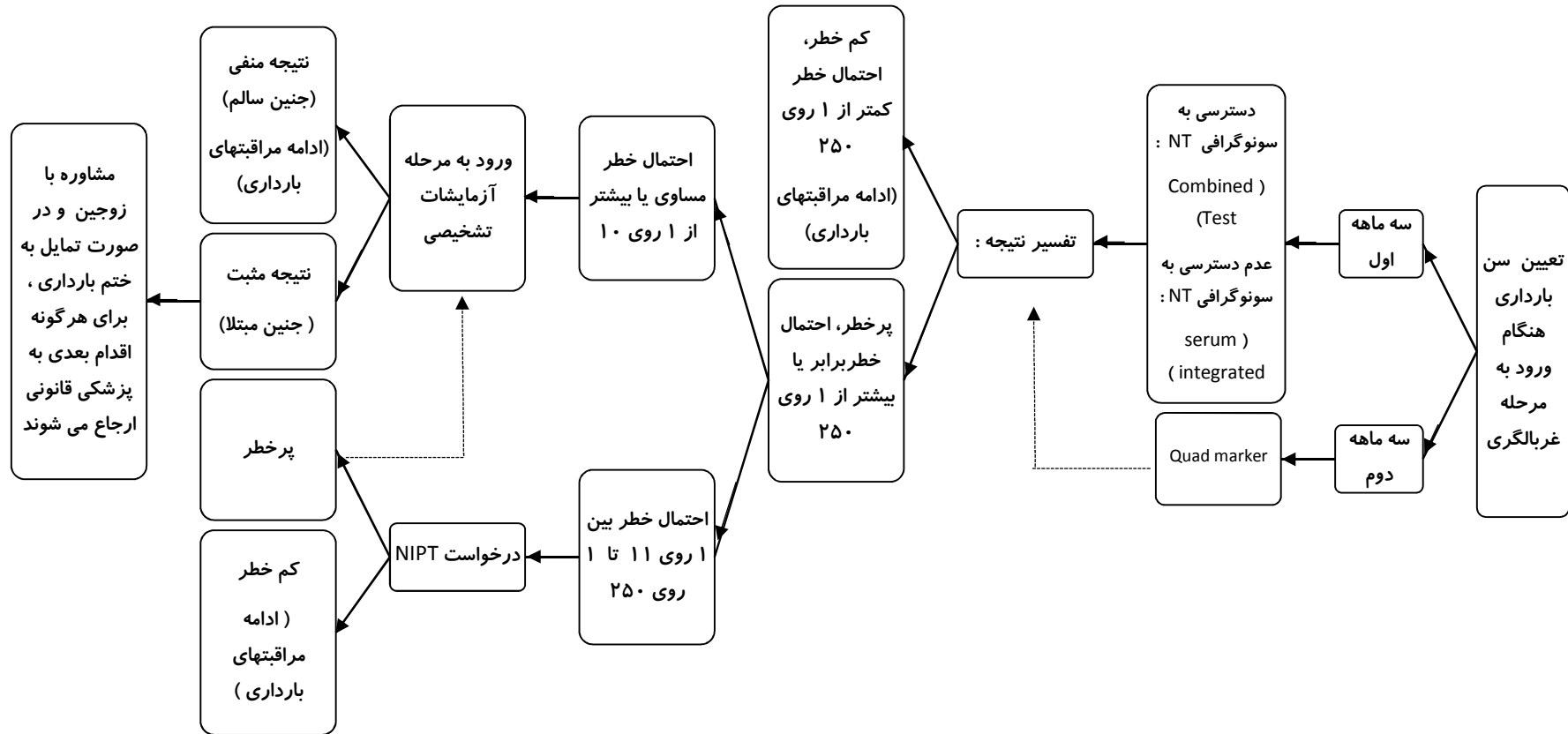
نکته: در موارد مراجعین باردار ۱۷ هفته تا ۱۷ هفته و ۵ روز پیگیری فعالانه نتایج آزمایشات توسط رابط سلامت مادران صورت پذیرد.

ج- اقدام پس از هفته ۱۷ و ۵ روز: مامامراقب و یا پزشک: ادامه مراقبت های روتین بارداری

۲- در پرونده های الکترونیک نظام شبکه، در صورتی که نقش مراقب، بهورز باشد (در خانه بهداشت)، درخواست آزمایش مستقیماً امکان پذیر نیست و فقط ارجاع انجام می شود

الگوریتم اجرایی غربالگری ناهنجاری جنین پس از مشاوره و تقاضای مادر برای ورود به برنامه غربالگری

توجه: این الگوریتم مرور سریع و کلی فرایند با تاکید بر نقطه برش نتایج آزمایشات است. برای مطالعه جزئیات و اقدامات به متن دستور عمل مراجعه شود



- Combined Test : Double marker و Sonography NT
- Double marker : PAPP- A و Free β HCG
- Serum integrated : PAPP- A و Quad Marker
- Quad marker : HCG و AFP و uE3 و Inhibin-A
- NIPT : Non Invasive Prenatal Testing
- CVS و آمنیوسنتز : آزمایشات تشخیصی