

شناسنامه و استاندارد

آزمایشگاه پزشکی برای غربالگری ناهنجاری های کروموزومی جنین با استفاده از

آزمایشهای پوشیمایی سندرم داون و تریزومی ۱۳ و ۱۸

زمستان ۱۴۰۲

تنظیم و تدوین اولیه:

دکتر مرجان رهنمای فرزنامی هیئت علمی آزمایشگاه مرجع سلامت

دکتر صغری انجرائی آزمایشگاه مرجع سلامت

دکتر نوش آفرین صفادل هیئت علمی آزمایشگاه مرجع سلامت

دکتر پریسا داهیم هیئت علمی آزمایشگاه مرجع سلامت

زهرا امینی آزمایشگاه مرجع سلامت

سیمین دخت سبحانی آزمایشگاه مرجع سلامت

دکتر اشرف جمال رییس انجمن علمی پریناتولوژی ایران

دکتر صدیقه برنا عضو هیات مورد رشته فلوشیپ تخصصی پریناتولوژی

دکتر رضا مشکانی رییس انجمن علمی بیوشیمی پزشکی ایران

دکتر مهران قهرمانی دبیر انجمن علمی آسیب شناسی ایران

دکتر کاظم نیلی نماینده دبیر مورد رشته تخصصی آسیب شناسی

دکتر پریچهر پور انصاری عضو هیات رئیسه انجمن علمی پریناتولوژی ایران

دکتر صدیقه حسینی موسی، متخصص زنان و فلوشیپ ناباروری، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

باهمکاری:

آزمایشگاه مرجع سلامت معاونت درمان

مرکز مدیریت پیوند و درمان بیماری ها معاونت درمان

مرکز جوانی جمعیت، سلامت خانواده و مدارس

تاییدیه نهایی:

دکتر مرضیه وحید دستجردی دبیر مورد رشته تخصصی زنان و زایمان

تحت نظر: دکتر سعید کریمی عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و معاون محترم درمان مشاور:

دکتر ساناز بخشنده رییس گروه تدوین استاندارد و راهنمای بالینی معاونت درمان

تحت نظارت فنی:

گروه تدوین استاندارد و راهنماهای سلامت

دفتر ارزیابی فن آوری، تدوین استاندارد و تعرفه سلامت

مقدمه:

این سند، تصدیق آزمایشگاههای پزشکی برای انجام غربالگری سندرم داون و تریزومی های ۱۳ و ۱۸ با استفاده از آزمایشهای بیوشیمیایی به موجب بند ۳ ماده ۵۳ قانون حمایت از خانواده و جوانی جمعیت، ابلاغ مورخ ۱۴۰۰/۸/۲۴ ریاست محترم جمهور و همچنین تبصره ۱ ماده ۲ آئین نامه "تاسیس و مدیریت آزمایشگاههای پزشکی" ابلاغ ویزر محترم وقت به شماره ۱۰۰/۷۸۸ مورخ ۱۳۹۸/۰۶/۲۶ مبنی بر "الزام آزمایشگاهها به رعایت ضوابط وزارت در سطح بندی تخصصی خدمات" بوده و مستقیماً به ذینفعان زیر مربوط میشود:

- "آزمایشگاه های پزشکی ارجاع دهنده نمونه" و "آزمایشگاه های پزشکی انجام دهنده یا مجری غربالگری ناهنجاری های کروموزومی جنین با استفاده از آزمایشهای بیوشیمیایی"

- مدیریتهای امور آزمایشگاههای معاونت درمان دانشگاه ها / دانشکده های علوم پزشکی کشور

- آزمایشگاه مرجع سلامت معاونت درمان وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی

تعریف و تشریح خدمت مورد بررسی:

آزمایشهای غربالگری ناهنجاری های کروموزومی جنین برای سندرم داون و تریزومی های ۱۳ و ۱۸ شامل آزمایشهای غربالگری بیوشیمیایی و آزمایشهای غربالگری ژنتیکی می شود. آزمایشهای غربالگری ژنتیکی موضوع این سند نمی باشد.

- آزمایش های غربالگری بیوشیمیایی:

✓ آزمایش های غربالگری بیوشیمیایی در سه ماهه اول بارداری (۱۱ هفته تا ۱۳ هفته و ۶ روز) و در سه ماهه دوم (۱۵ هفته تا ۱۷ هفته و ۵ روز) کاربرد دارند.

✓ آزمایش های غربالگری بیوشیمیایی در سه ماهه اول بارداری (۱۱ هفته تا ۱۳ هفته و ۶ روز)، برحسب امکان دسترسی به سونوگرافی استاندارد (NT (Nuchal Translucency)، بصورت آزمایش غربالگری ترکیبی (Combined Test) انجام می شوند. در صورت عدم دسترسی به سونوگرافی استاندارد (NT (Nuchal Translucency) اندازه گیری PAPP-A جهت اجرای روش Serum Integrated انجام می شود.

✓ آزمایش غربالگری ترکیبی (Combined Test): این غربالگری شامل انجام سونوگرافی NT استاندارد و آزمایشهای بیوشیمیایی شامل آزمایشات دابل مارکر، یعنی PAPP-A و Free β -hCG می‌شود. در حال حاضر در کشور از نظر توالی زمانی، انجام سونوگرافی NT بر نمونه‌گیری جهت انجام آزمایشهای بیوشیمی مقدم است و لازمست توسط افراد صاحب صلاحیت انجام شود.

✓ آزمایش غربالگری تلفیقی سرمی (Serum Integrated): در صورتی که به سونوگرافی NT استاندارد دسترسی وجود نداشته باشد، روش انتخابی انجام آزمایش غربالگری تلفیقی سرمی (Serum Integrated) می‌باشد، که شامل آزمایش PAPP-A بین ۱۱ هفته تا ۱۳ هفته و ۶ روز بارداری و آزمایشهای اندازه‌گیری چهارمارکری (Quad Marker) hCG و AFP و uE3 و Inhibin-A بین ۱۵ هفته تا ۱۷ هفته و ۵ روز بارداری، در همان آزمایشگاه، و محاسبه ریسک با استفاده از نتایج آزمایشگاهی هر دو مرحله است.

✓ آزمایشهای غربالگری بیوشیمیایی در سه ماهه دوم (۱۵ هفته تا ۱۷ هفته و ۵ روز): در این موارد از آزمایشهای اندازه‌گیری چهارمارکری استفاده می‌شود.

- آزمایشهای غربالگری ژنتیکی:

این آزمایشهای غیر تهاجمی در دوران بارداری به منظور غربالگری ناهنجاریهای کروموزومی در جنین انجام شده و مبتنی بر استفاده از DNA آزاد جنینی در خون مادر می‌باشند و مشمول الزامات و استاندارد جداگانه‌ای می‌باشند.

الزامات فنی آزمایشگاه های غربالگری بیوشیمیایی از نظر ناهنجاریهای کروموزومی جنین

این الزامات فنی در ارزیابی و تصدیق آزمایشگاههای ارجاع دهنده نمونه و مجری انجام آزمایشهای غربالگری بیوشیمیایی ملاک قرار می‌گیرند.

الزامات مرحله قبل از انجام آزمایش غربالگری

- الزامات قبل از نمونه گیری:

✓ کسب اطمینان از آگاهی مسئول فنی قانونی و کارکنان مرتبط از کلیه قوانین، ضوابط، راهنماهای بالینی، دستورالعمل های فنی

✓ وجود درخواست پزشک متخصص صاحب صلاحیت برای انجام آزمایش های غربالگری

- دسترسی به کلیه داده ها و اطلاعات مورد نیاز برای انجام آزمایشهای غربالگری، محاسبه ریسک و گزارش نتیجه آزمایشگاه شامل موارد زیر:

✓ نام و اطلاعات تماس پزشک متخصص تجویز کننده آزمایش غربالگری

✓ حداقل مشخصات مادر باردار و اطلاعات مربوط به بارداری که برای انجام آزمایش غربالگری بیوشیمیایی و محاسبه ریسک مورد نیاز هستند، شامل نام و نام خانوادگی، کد ملی، سن مادر (در موارد بارداری با تخمک اهدایی ملاک سن صاحب تخمک در زمان اهدا است)، نژاد و قومیت، سابقه مصرف دخانیات، نحوه بارداری (خود به خودی و یا حاصل از روش های کمک باروری)، سن بارداری بر اساس LMP و یا اندازه CRL بر اساس گزارش سونوگرافی سه ماهه اول یا HC بر اساس گزارش سه ماهه دوم، (در جنین های حاصل از IVF، تاریخ انتقال، مبنای سن بارداری خواهد بود) تاریخ انجام سونوگرافی، میزان NT در سه ماهه اول، وزن مادر، چند قلو بودن بارداری، دیابت وابسته به انسولین در مادر، سابقه فرزند یا جنین مبتلا به تریزومی های شایع دارای تایید مستند به آزمایش کاریوتایپ، داشتن سابقه غربالگری مثبت برای تریزومی ۲۱ در بارداری های قبلی، تعداد ضربان قلب جنین، تعیین کوریونیسیسته در صورت دوقلوپی، تعداد زایمان، تعداد جنین زنده

تبصره: در صورت عدم تطابق LMP با CRL، ملاک CRL می باشد.

الزامات مربوط به فرآیند نمونه گیری:

✓ شرایط ناشتا قبل از نمونه گیری برای تست های غربالگری الزامی نمی باشد.

✓ نوع نمونه: برای مرحله اول غربالگری (۱۱ تا ۱۳ هفته و ۶ روز بارداری) و مرحله دوم غربالگری (۱۵ هفته تا ۱۷ هفته و ۵ روز بارداری) خون کامل به میزان کافی در لوله در پیچ دار بدون ماده ضد انعقاد گرفته شود.

✓ شرایط نگهداری نمونه: سرم می بایست در فاصله زمانی حداکثر ۲ ساعت بعد از نمونه گیری جدا شده و تا زمان ارسال یا انجام آزمایش در دمای ۸-۲ درجه سانتیگراد نگهداری شود.

نکته: به دلیل ناپایداری استریول کونژوگه در نمونه خون کامل و تبدیل آن به فرم غیر کونژوگه، که باعث افزایش کاذب مقدار استریول غیر کونژوگه می شود، اکیداً توصیه می شود سرم در اسرع وقت جدا شود.

✓ تاریخ نمونه گیری به همراه نام و نام خانوادگی مادر باید بر روی برچسب لوله های حاوی نمونه درج گردد.

- ✓ انجام سونوگرافی و نمونه گیری بهتر است همزمان و در یک روز و حداکثر با فاصله یک روزه باشد، در شرایط استثناء میتوان فاصله زمانی حداکثر یک هفته را نیز قبول کرد.

الزامات انتقال نمونه:

- ✓ آزمایشگاه ارجاع دهنده باید کلیه نمونه ها را به همراه فرم اطلاعات تکمیل شده مراجعه کننده به آزمایشگاه مجری انجام آزمایشات ارسال نموده و در سامانه مورد نظر ثبت نماید.
- ✓ انتقال نمونه ها حداقل سه بار در هفته (حداکثر هر ۴۸ ساعت یک بار) براساس برنامه زمان بندی مشخص، که با همکاری آزمایشگاه منتخب مجری آزمایش های غربالگری تعیین شده است، صورت می پذیرد.
- ✓ انتقال نمونه باید در دمای ۲-۸ درجه سانتیگراد و در بسته بندی سه لایه ای حداکثر ظرف مدت ۴۸ ساعت از زمان نمونه گیری صورت گیرد.

شرایط پذیرش نمونه:

- ✓ مقدار CRL گزارش شده در سونوگرافی در سه ماه اول بارداری، در محدوده ۴۵-۸۴ میلی متر باشد .
- ✓ انجام نمونه گیری، در زمان مشخص شده بارداری (۱۱ تا ۱۳ هفته و ۶ روز برای سه ماه اول و ۱۵ تا ۱۷ هفته و ۵ روز برای سه ماه دوم بارداری) باشد.
- ✓ اطلاعات سونوگرافی کامل باشد.
- ✓ حجم نمونه کافی باشد.
- ✓ همولیزشدید و لیپمی واضح وجود نداشته باشد.
- ✓ مشخصات برچسب و کد نمونه، با مشخصات ذکر شده در برگه اطلاعات همخوان باشد.
- ✓ مشخصات درج شده روی برچسب نمونه مخدوش نباشد.
- ✓ ظرف حاوی نمونه فاقد شکستگی و نشتی باشد.
- ✓ زنجیره سرد (۲-۸ درجه سانتیگراد) به هنگام انتقال نمونه ها حفظ شده باشد. بالا رفتن دما به سرعت موجب نامعتبر شدن نتایج آزمایش Free β -hCG می شود.
- ✓ عدم رعایت هر یک از موارد فوق، کیفیت نمونه را نامناسب نموده و حتی در مواردی منجر به رد نمونه و عدم پذیرش آن می گردد. با توجه به اهمیت این گروه از آزمایش ها لازم است آزمایشگاه های انجام دهنده هرگونه مورد عدم

انطباق با الزامات تعیین شده در مراحل مختلف این فرآیند را، در اسرع وقت به آزمایشگاه ارجاع دهنده نمونه اطلاع دهند.

الزامات مراکز انجام دهنده (مجری) آزمایش برای غربالگری بیوشیمی سندرم داون و تریزومی ۱۳ و ۱۸:

- ✓ آزمایشگاه باید برای انجام این آزمایش ها از تجهیزات، معرف ها و آخرین نسخه برنامه نرم افزاری مورد تأیید وزارت بهداشت و درمان برای حوزه غربالگری استفاده نماید. (در هنگام تهیه برنامه نرم افزاری از شرکت ارایه کننده، نسخه‌ای از تاییدیه های موجود را دریافت و در هنگام ارزیابی آزمایشگاه در اختیار ارزیابان قرار دهد).
- ✓ ضروری است آزمایش های سه ماهه اول بارداری توسط سیستم های بسته مناسب برای انجام آزمایش های غربالگری انجام گیرد.
- ✓ انجام آزمایش های صحنه گذاری و تصدیق، قبل از استفاده از کیت های جدید و همچنین به منظور اطمینان از حفظ ویژگی های عملکردی مورد انتظار در استفاده از کیت های با سری ساخت متفاوت الزامی است. در انتخاب روش های انجام این آزمایش ها حداقل باید از تناسب محدوده آنالیتیک قابل اندازه گیری، حد تشخیص، درستی و دقت روش، اطمینان لازم ایجاد شود. لازم است میزان عدم دقت (within run برای آزمایشات سه ماه اول) بیش از ۴ درصد نباشد.
- ✓ آزمایشگاه باید با رعایت کلیه الزامات مندرج در استانداردهای ابلاغی آزمایشگاه مرجع سلامت در حوزه سیستم مدیریت کیفیت، دارای یک برنامه تضمین کیفیت مشخص و مدون بوده و براساس آن برای انجام آزمایش ها برنامه کنترل کیفیت داخلی تعریف کرده باشد.
- ✓ با هر سری کاری، استفاده از حداقل دو سطح سرم کنترل و ترجیحا سه سطح (بالا، پائین و نرمال) برای هر آنالیت مورد اندازه گیری الزامی است. انتخاب سطوح کنترل ها باید با سطوح تصمیم گیری بالینی مرتبط باشد و نتایج آن، با توجه به خطای مجاز تعریف شده برای این گروه از آزمایش ها مورد ارزیابی قرار گیرد. فناوری مورد استفاده برای انجام این آزمایش ها باید در برنامه نرم افزاری محاسبه خطر، مشخص شده باشد.
- ✓ میانه ها (Medians) در هر آزمایشگاه و براساس جمعیت مراجعین آن آزمایشگاه (حاملگی تک قلو) باید تعیین و به روز گردد و آزمایشگاه باید از تعداد نمونه کافی برای محاسبه مدیان هر هفته بارداری، برخوردار باشد. برای محاسبه مدیان ها می توان از نمونه های فریز شده نیز استفاده نمود.

- ✓ در مراحل اولیه پذیرش نمونه ها، در صورتی که هنوز تعداد نمونه ها به حد نصاب لازم برای محاسبه مدیان نرسیده است، آزمایشگاه می تواند به مدت حداکثر سه ماه از مدیان هایی که شرکت پشتیبان نرم افزار، متناسب با روش مورد استفاده برای آزمایش، در اختیار آزمایشگاه می گذارد استفاده نماید.
- ✓ آزمایشگاه برای پشتیبانی و سایر خدمات لازم باید با شرکت نرم افزاری پشتیبان قرارداد سالیانه داشته باشد.
- ✓ تبادل داده های نمونه های مراجعین با شرکت های پشتیبان خارجی ممنوع است.
- ✓ آزمایشگاه موظف است در هر گونه برنامه ارزیابی خارجی کیفیت مرتبط در حوزه غربالگری که توسط آزمایشگاه مرجع سلامت یا مراکز منتخب آن اجرا می شود، شرکت کند.
- ✓ آزمایشگاه باید به طور ماهانه وضعیت median MoM مربوط به هر یک از مارکهای غربالگری خود را کنترل نموده باشد و مقدار آن نباید از $1MoM \pm 10\%$ بیشتر شود.
- ✓ آزمایشگاه باید با مراکز تعیین شده در نظام سلامت بر اساس دستورالعمل برنامه در ارتباط بوده و به تبادل اطلاعات بپردازد.

۱. الزامات مرحله پس از انجام آزمایش:

- ✓ تمام آزمایشها باید در مدت سه روز کاری پاسخ داده شود. (این سه روز از زمان نمونه گیری تا زمان تحویل گزارش به مرجع تعیین شده در دستورالعمل می باشد) و در سامانه ملی باروری سالم به آدرس population.behdasht.gov.ir ثبت گردد.
- ✓ مسئول ثبت اطلاعات مربوط به هر نمونه، آزمایشگاهی است که نمونه گیری در آن انجام شده است.
- ✓ گزارش باید شامل: نام و نام خانوادگی مادر، تاریخ تولد، تاریخ و شماره پذیرش آزمایشگاه یا کد اختصاصی نمونه، نام پزشک درخواست کننده، تاریخ نمونه گیری، اطلاعات مربوط به بارداری (سن بارداری، وزن مادر، CRL، NT یا HC برحسب mm و نام فرد سونوگرافی کننده باشد.
- ✓ نتایج آزمایش شامل مقدار عددی غلظت آنالیت (که قابل ردیابی به واحدهای SI باشد) و مقادیر تفسیری آن به MoM است.
- ✓ تفسیر نتایج در سه ماه اول و دوم به صورت مقدار ریسک به دست آمده و مشخص کننده آن است که ریسک در محدوده طبیعی است یا نیازمند بررسی می باشد.

- ✓ در گزارش می بایست حتما این عبارت قید گردد ”آزمایش های انجام شده صرفا به عنوان غربالگری بوده و به هیچ عنوان تشخیص قطعی محسوب نمی شود“.
- ✓ آزمایشگاه می بایست از انجام توصیه به اقدامی خاص از جمله انجام NIPT، آمنیوسنتز، آزمایشات سه ماهه دوم و ... در برگه پاسخ اجتناب نماید.
- ✓ آزمایشگاه در هر حال نباید نتایج مربوط به غربالگری را تفسیر نماید.
- ✓ پس از انجام آزمایش، باقی مانده نمونه ها باید در شرایط مناسب به مدت حداقل ۶ ماه نگهداری شود.
- ✓ نسخه ای از نتایج (الکترونیک یا کاغذی) باید به مدت حداقل ۵ سال در آزمایشگاه نگهداری گردد
- ✓ آزمایشگاه موظف است در خصوص ارسال داده های مربوط به غربالگری با سامانه اعلام شده توسط وزارت متبوع (سامانه ملی باروری سالم به آدرس population.behdasht.gov.ir همکاری لازم را داشته باشد.
- ✓ هنگام ثبت مشخصات مادر و نتایج آزمایشات غربالگری در سامانه population.behdasht.gov.ir به جهت پیشگیری از خطاهای انسانی حین ورود اطلاعات پیشنهاد می گردد اسکن نتایج آزمایش نیز بارگزاری گردد.