

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 ۱۳ و ۱۸

بازنگری ۱۳۹۷

اداره ژنتیک

با همکاری:

اداره سلامت مادران

و

اداره کل آزمایشگاه مرجع سلامت

بسم ... الرحمن الرحيم

فهرست:

بخش اول

آشنایی با سندرم داون، ضرورت غربالگری بیماری و روش های آن

۲

۹

انواع روش های غربالگری

۱۲

۱۳

بخش دوم

اهداف و استراتژی ها

شیوه اجرا

بخش سوم

ساختار و شرح وظایف

۱۹

بخش اول - آشنایی با سندرم داون، ضرورت غربالگری بیماری و روش های آن

میزان بروز اختلالات عمده ای که در هنگام تولد آشکار هستند، ۳-۲ درصد است. این اختلالات عامل بخش قابل توجهی از مرگ های دوره نوزادی محسوب می شوند. بیش از یک چهارم تمام پذیرش های بیمارستانی گروه سنی کودکان مربوط به اختلالات ژنتیکی است. اختلالات کروموزومی جایگاه مهمی در اختلالات ژنتیکی دارند و عامل ۵۰ درصد مرگهای رویان، ۷-۵ درصد موارد مرگ جنین و ۱۱-۶ درصد موارد مرده زا و مرگ نوزادان محسوب می شوند. همچنین در ۰٫۹ درصد نوزادانی که زنده متولد می شوند وجود دارند. انواع تریزومی ها مسئول حدود ۲۵ درصد سقط ها و ۴ درصد مرده زایی ها هستند. با توجه به این که تریزومی ۲۱ شایعترین تریزومی غیر کشنده می باشد، بیشتر از همه در کانون توجه برنامه های غربالگری ژنتیکی، قرار گرفته است. همچنین بالاتر رفتن سن ازدواج و سن مادران در زمان حاملگی، درخواست روزافزون مادران باردار برای ایجاد اطمینان لازم از سلامت جنین و تسهیلات تکنولوژیک موجود مورد نیاز برای این درخواست، غربالگری سندرم داون را به عنوان یکی از برنامه های مهم و ضروری جهت اجرا و ادغام در نظام سلامت کشور حائز اهمیت نموده است.

از سوی دیگر سیاست های جمعیتی و داده های نظام مراقبت مرگ کودک در کشور نشان می دهد که ناهنجاری مادرزادی بعد از سوانح و حوادث، دومین علت مرگ کودکان است. از مزایای قابل توجه و پیامدهای مهم اجرای برنامه غربالگری سندرم داون کمک به کشف ناهنجاری های لوله عصبی و تریزومی های شایع دیگر (۱۳ و ۱۸) نیز می باشد که منجر به کاهش مرگ و میر نوزادان و کودکان، مرده زایی و کاهش ناتوانی و عقب ماندگی های ذهنی و مشکلات مرتبط با هزینه های مراقبت از این بیماران خواهد شد.

با توجه به توضیحات فوق می توان گفت اجرای این برنامه منجر به موارد زیر خواهد شد :

۱- کاهش مرگ و میر نوزادان و کودکان زیر ۵ سال

۲- کاهش ناتوانی و بهبود کیفیت زندگی

۳- اجرای همزمان غربالگری تریزومی ۱۳ و ۱۸ و ناهنجاری های لوله عصبی

۴- کاهش سقط غیرقانونی، کاهش زایمان زودرس و مرگ جنین درون رحم

خطر ابتلا به سندرم داون با افزایش سن مادر افزایش می یابد. به طوری که در گروه سنی مادران باردار زیر ۲۰ سال ۰/۶۴ مورد در هزار تولد زنده و در گروه سنی ۳۹-۳۵ ساله ۴/۵۴ مورد در هزار تولد زنده و ۴۹-۴۵ سال ۵/۵۶ مورد در هزار تولد زنده است.

لانگدان داون J.L.Down در سال ۱۸۶۶ گروهی از کودکان مبتلا به عقب ماندگی ذهنی را که دارای ویژگی های فیزیکی مشخصی بودند توصیف کرد و تقریباً "۱۰۰ سال بعد، Lejeune و همکاران (۱۹۵۹) دریافتند که عامل سندروم داون، تریزومی ۲۱ است. حدود ۹۵٪ موارد این بیماری در اثر عدم جدایی کروموزوم ۲۱ مادر به وجود می آیند (۷۵ درصد در جریان میوز یک و ۲۵ درصد در جریان میوز دو). پنج درصد باقیماندهی موارد سندروم داون، حاصل موزائیسیم یا جابه جایی هستند.

به طور کلی سندروم داون در یک مورد از هر ۱۰۰۰-۸۰۰ نوزاد دیده می شود.

برای غربالگری سندرم داون در کشورهای صنعتی آمینوسنتز و مطالعات کروموزومی جنین به طور ابتدایی به زنان در معرض خطر (زنان باردار مسن تر از ۴۰ سال، زنانی که هم اکنون دارای فرزند مبتلا به سندرم داون و یا ناقل بازآرایی کروموزومی هستند) پیشنهاد می شد. اگر انجام غربالگری، فقط به زنان باردار بیش از ۳۸ سال محدود شود، ۵ درصد از کل جمعیت زنان باردار از این نظر در گروه "پرخطر" قرار می گیرند. (۳۰ درصد کودکان مبتلا به تریزومی ۲۱ حاصل بارداری این گروه از مادران هستند.)

به موازات افزایش ظرفیت آزمایشگاهی، محدودیت سن زنان در این غربالگری کاهش یافته است. با وجود این، تغییرات جمعیت شناختی تولد کودکان مبتلا به سندرم داون از مادران مسن را در کشور های صنعتی کاهش داده و این موضوع به جستجوی آن دسته از آزمایش های غربالگری منجر شده است که می توان به زنان جوان تر پیشنهاد نمود.

جدول ۱: خطر مرتبط با سن مادر از نظر سندرم داون در حاملگی تک قلوبی		
سن مادر(سال)	سه ماهه دوم	هنگام ترم
۳۵	در ۲۵۰	در ۳۸۴
۳۶	در ۱۹۲	در ۳۰۳
۳۷	در ۱۴۹	در ۲۲۷
۳۸	در ۱۱۵	در ۱۷۵
۳۹	در ۸۹	در ۱۳۷
۴۰	در ۶۹	در ۱۰۶
۴۱	در ۵۳	در ۸۱
۴۲	در ۴۱	در ۶۴
۴۳	در ۳۱	در ۵۰
۴۴	در ۲۵	در ۳۸
۴۵	در ۱۹	در ۳۰

علائم سندرم داون:

این بیماران با عقب ماندگی متوسط تا شدید ذهنی، هایپوتونی و تغییرات خاص دیسمورفیک در چهره مشخص می شوند. چین های اپی کانتال با شیار های پلکی متمایل به بالا، پل صاف بینی، چانه کوچک، ماکرو گلوسیا، صورت پهن، گردن کوتاه، نقاط سفید روی عنبیه، سر کوچک همراه با ناحیه ی پس سری صاف، هایپوتونی شدید همراه با بیرون آمدن زبان از علائم این سندرم است. به طور شایع، پوست ناحیه ی پشت گردن شل است و علاوه بر آن، کوتاهی انگشتان دست، خط کف دستی واحد، هیپوپلازی فالنکس میانی انگشت پنجم دست و فضایی مشخص (شکاف کفش صندل -Sandal-toe-gap) بین انگشتان اول و دوم پا، و شل بودن مفاصل دیده می شود. اختلالات عمده ای که ممکن است در بررسی با سونوگرافی دیده شوند شامل ناهنجاری قلبی (بویژه نقایص بالشتک اندوکاردی Endocardial cushion defects) در ۴۰٪ موارد و ناهنجاری های گوارشی مانند آترزی دوازدهه یا هیرشپرونک در ۵٪ موارد می باشد. در کودکان مبتلا به سندروم داون، میزان بروز لوسمی (خطر ابتلا به لوسمی در دوران کودکی در مبتلایان ۲۰ برابر افراد طبیعی است) و بیماری تیروئید افزایش می یابد. به علاوه ضایعات دژنراتیو نورونال شبیه آلزایمر در بالغین مبتلا مشاهده می شود. طول عمر افراد مبتلا به سندرم داون در صورت عدم وجود ضایعات مادرزادی قلبی می تواند به ۶۰ سال یا بیشتر برسد. ضریب هوشی (IQ) این بیماران از ۲۵ تا ۵۰ متغیر است و تعداد اندکی از بیماران IQ بالاتری دارند. مهارتهای اجتماعی اکثر کودکان به طور متوسط ۳-۴ سال عقب تر از سن عقلی آنهاست.

خطر عود:

اگر یک خانم سابقه داشتن جنینی مبتلا به تریزومی ۲۱ ناشی از عدم جدایی کروموزومی داشته باشد، مطالعات اخیر نشان داده است احتمال ابتلای جنین به یکی از انواع تریزومی ها در بارداری های بعدی این فرد کمتر از یک درصد می باشد. این خطر افزوده تا زمانی که از خطر وابسته به سن بیشتر است، حایز اهمیت می باشد و پس از آن میزان خطر میزان خطر ابتلای جنین به تریزومی ها در این زنان برابر با میزان خطر وابسته به سن است.

بررسی های کروموزومی والدین، فقط در صورتی ضرورت دارند که تریزومی ناشی از جابجایی نا متعادل باشد.

افراد مونث مبتلا به سندروم داون دارای قدرت باروری هستند و حدود یک سوم فرزندان آنها مبتلا به سندروم داون خواهند بود. افراد مذکر مبتلا به سندروم داون دچار کاهش چشمگیر اسپرماتوژنز می شوند و تقریباً همیشه نابارور هستند. البته موارد اندکی از قدرت تولید مثل در مردان گزارش شده است.

انواع شاخص های آزمایشگاهی و رادیولوژی مورد استفاده در غربالگری سندرم داون:

استراتژی پذیرفته شده به منظور تشخیص این بیماری در مرحله قبل از تولد با انجام تست های غربالگری آغاز می شود. این شاخص ها در دو گروه عمده آزمایشگاهی (بیوشیمی و مولکولی) و رادیولوژی قرار می گیرند.

• شاخص های آزمایشگاهی غربالگری سندرم داون:

شاخص های آزمایشگاهی که در دو گروه عمده بیوشیمیایی و مولکولی قرار می گیرند شامل موارد زیر می باشند:

الف- PAPP-A (Pregnancy Associated Plasma Protein A):

گلیکوپروتئین دارای مولکول های درشت با منشاء جفت است و غلظت آن در طول مدت یک بارداری طبیعی بطور ثابت افزایش می یابد. ثابت شده که کاهش قابل توجه این ماده با اختلالات کروموزومی در جنین به خصوص سندرم داون مرتبط است و این همبستگی در هفته ۱۴-۱۰ به حداکثر خود می رسد.

ب- Free β hCG or Total hCG

این هورمون که در دوران بارداری ابتدا با منشاء جسم زرد و سپس کوریون و جفت ترشح می شود با ترشحاتی افزایش یافته به حداکثر مقدار خود در هفته ۱۰ بارداری می رسد (۱۰۰,۰۰۰-۲۰۰,۰۰۰ IU/L) و سپس در اوایل سه ماهه دوم افت نموده و در هفته ۱۸ به غلظتی در حد ۲۰,۰۰۰ IU/L

می رسد. ترکیبات مختلف این هورمون یعنی Free β hCG و Intact or Total hCG را می توان در غربالگری سندرم داون اندازه گیری نمود ولی باید توجه داشت که عملکرد هر کدام بسته به هفته بارداری که در آن اندازه گیری می شوند متفاوت است. نشان داده شده که اندازه گیری Free β hCG در هفته ۱۱ تا پایان هفته ۱۳ بارداری بیشترین ارزش تشخیصی را در مورد سندرم داون دارد و در ترکیب با سایر مارکرهای سه ماهه اول قدرت تشخیص ۳-۲٪ از Total hCG بالاتر است. این اثر در هفته ۱۳ برعکس می شود یعنی ارزش تشخیصی فرم کامل این هورمون قوی تر می گردد. در بارداری با جنین مبتلا به سندرم داون مقدار آن بالاتر از حد مورد انتظار می باشد.

ج- uE3 (unconjugated Estriol)

مسیر متابولیک تولید این هورمون، آدرنال، کبد جنین و بافت جفت را درگیر می کند. دی هیدرواپی آندوسترون سولفات تولید شده در آدرنال جنین در کبد به فرم هیدروکسیله تبدیل می شود که در نهایت در بافت جفت متابولیزه شده و به استریول تبدیل می گردد. بخشی از این استریول وارد جریان خون مادر می شود و با توجه به اینکه تمامی مقدار استریول غیرکونژوگه در سرم مادر منشاء جنینی دارد می توان از تعیین مقدار آن در غربالگری سندرم داون استفاده نمود. در بارداری با جنین مبتلا به سندرم داون مقدار آن پایین تر از حد انتظار می باشد.

د- (Alpha-Fetoprotein) AFP

ابتدا در کیسه زرده و سپس در کبد جنین تولید و از راه جفت وارد جریان خون مادر می شود. مقدار این پروتئین در خون مادر در سه ماهه دوم افزایش می یابد. در بارداری با جنین مبتلا به سندرم داون مقدار آن کمتر از حد معمول و مورد انتظار می باشد.

ه- (Dimeric Inhibin –A) DIA

گلیکوپروتئین دایمریک متشکل از دو زنجیره آلفا و بتا است که از تخمدان ها و جفت ترشح می شود با افزایش سن بارداری به خصوص در سه ماهه آخر عمدتاً منشا جفتی دارد. در موارد ابتلای جنین به سندرم داون مقدار این ماده در خون مادر افزایش می یابد.

و- NIPT (Non Invasive Prenatal Test)

در طول ۳۰ سال گذشته بیشترین تحقیقات بر دستیابی به روشهای غیر تهاجمی شناسایی جنین مبتلا بر اساس جداسازی و بررسی سلولهای جنینی در جریان خون مادر متمرکز شده است. توالی های DNA آزاد جنین از هفته چهارم بارداری در خون مادر قابل جداسازی است. این مقدار با افزایش هفته های بارداری بیشتر شده و تا ۱۰ درصد میزان DNA آزاد در پلاسما می رسد. مدت زمان پایداری آنها در خون مادر بسیار محدود بوده و نیمه عمری در حد ۱۶ دقیقه دارند. پس از زایمان کلیه توالی های جنینی ظرف مدت ۲ ساعت از خون مادر پاک می شوند. امروزه می توان با استفاده از روش های sequencing که به دو صورت Massive parallel shotgun یا Targeted انجام می گیرد، Fetal cell /DNA را از خون مادر جدا نموده و برای استفاده های تشخیصی مورد بررسی قرار داد. حساسیت و ویژگی بسیار بالای این روش موجب شده تعداد موارد درخواست انجام آن در غربالگری مادران باردار به طور قابل ملاحظه ای افزایش یابد. علی رغم حساسیت و ویژگی بالا، این تست با محدودیت های عملکردی همراه است که عبارتند از:

- عدم امکان تشخیص نقایص تک ژنی
- عدم پاسخگویی در تعدادی از موارد انجام شده (no call)
- محدودیت مطالعات انجام گرفته برای تعیین ارزش پیشگویی کننده مثبت تست در مادران کم خطر
- هزینه بالای انجام تست

با وجود این NIPT هم اکنون به عنوان یک روش انتخابی برای مادران دارای بارداری پرخطر در غربالگری سندرم داون مطرح می باشد.

شاخص های رادیولوژی (سونوگرافی):

اندیکاتورهایی که در اولتراسونوگرافی آنوپلوئیدی ها مطرح می باشند شامل نقایص ساختاری، ناهمخوانی های بیومتریکی و تغییراتی در آناتومی طبیعی بدن است. مورد اخیر- مارکرهای بافت نرم (soft markers)- شاخص هایی هستند که وجودشان به خصوص در مواردی که بیش از یک مورد باشد احتمال ابتلای جنین را چندین برابر می کند. موارد زیر با حساسیت و ویژگی قابل توجه ، بیش از همه مطرح می باشند:

الف- Fetal Nuchal Translucency (NT):

افزایش ضخامت بافت نرم خلف گردن شناخته شده ترین و پر استفاده ترین مارکر است که بسیار زود قابل تشخیص بوده و هم اکنون در الگوریتم های غربالگری بسیاری از برنامه های ملی جای دارد. ثابت شده است که با اندازه گیری میزان ترانسلوسنسی چین خلفی گردن در جنین در نمای مید ساژیتال در فاصله هفته ۱۰-۱۳ بارداری می توان وجود ادم میان بافتی را که یکی از علایم تشخیصی به نفع سندرم داون می باشد تشخیص داد. چنانچه این اندازه از ۳ میلی متر بیشتر باشد ارزش دارد. البته باید توجه داشت که تنها در نیمی از موارد افزایش قابل توجه ضخامت چین خلف گردن، جنین مبتلا به تریزومی ۲۱ می باشد. علل دیگری مانند Cystic Hygroma یا نقایص قلبی نیز موجب ایجاد چنین نمایی می شوند که باید در هنگام بررسی های تکمیلی در نظر گرفته شده و افتراق داده شوند.

ب- عدم تشکیل یا هیپوپلازی استخوان بینی (Nasal Bone: NB) جنین در بارداری یکی از علایم کمک کننده است.

ج- نارسایی دریچه سه لتی (Tricuspid Regurgitation) و مشاهده وجود ناهنجاری در شکل امواج داپلر مجرای وریدی

(Ductus Venosus Flow) هر دو از علایمی هستند که مشاهده آنها احتمال وجود این بیماری را در جنین تقویت می کند.



تصویر ۱ - جنین با تجمع مایع زیر جلدی در ناحیه پشت گردن. Dr Eva Pajkrt, University of Amsterdam.



تصویر ۲ - تصویر سونوگرافی یک جنین مبتلا به تریزومی ۲۱، با افزایش ضخامت NT و فقدان استخوان بینی.

در سونوگرافی جنین مبتلا به تریزومی ۲۱، در ۷۵ درصد موارد افزایش ضخامت لوسنسی پشت گردن (NT) و در ۶۰ تا ۷۰ درصد موارد فقدان استخوان بینی مشاهده می شود. (تصاویر ۱ و ۲) از سال ۲۰۰۱ مشخص شد که در ۶۰ تا ۷۰ درصد جنین های مبتلا به تریزومی ۲۱، استخوان بینی در سن بارداری ۱۱ هفته تا ۱۳ هفته و ۶ روز، قابل مشاهده نیست.

انواع روش های غربالگری:

تا اواسط دهه‌ی ۱۹۸۰ تست تشخیصی پره ناتال از نظر آنوپلوئیدی جنین، فقط در زنانی صورت می‌گرفت که در هنگام زایمان ۳۵ سال یا بیشتر داشتند. پس از اینکه Merkatz و همکاران (۱۹۸۴) گزارش کردند که سندرم داون با میزان کم آلفا فیتو پروتئین (AFP) سرم مادر در هفته‌های ۱۵-۲۰ حاملگی همراه است، غربالگری سندرم داون در زنان جوانتر نیز صورت گرفت. در طی دو دهه گذشته حوزه تشخیص پره ناتال شاهد پیشرفت‌های شگرفی بوده است. با افزودن سایر آنالیزهای سرمی به روند غربالگری سه ماهه دوم، میزان تشخیص تریزومی ۲۱ سه تا چهار برابر افزایش یافته است و با تست چهار مارکری، به حدود ۸۰ درصد رسیده است (۱). احتمالاً "جالب ترین مساله این است که با سنجش ترانس لوسنسی گردن جنین همراه با اندازه گیری مارکرهای سرمی، می توان به نتایج قابل مقایسه ای در هفته های ۱۴-۱۱ دست پیدا کرد. لذا کالج متخصصان زنان و مامایی آمریکا در سال ۲۰۰۷ توصیه کرده است در تمام زنانی که قبل از هفته ۲۰ برای مراقبت های پره ناتال مراجعه می کنند غربالگری پیشنهاد شود.

از سال ۱۹۸۰ علاوه بر سن مادر، بررسی میزان بعضی محصولات جفتی - جنینی در جریان خون مادر مثل آلفافیتوپروتئین (AFP)، استریول غیرکونژوگه (uE3) و Free β -hCG در نظر گرفته شد. این روش غربالگری بسیار موثرتر از سن مادر به تنهایی بود و می توانست ۵۰ تا ۷۰ درصد از جنین های مبتلا به تریزومی ۲۱ را مشخص کند.

در سال ۱۹۹۰ ترکیبی از سن مادر و ضخامت لوسنسی پشت گردن - Fetal Nuchal Translucency (NT) - در سن بارداری ۱۱ هفته تا ۱۳ هفته و ۶ روز معرفی شد که می توانست ۷۵ درصد از جنین های مبتلا را تشخیص دهد.

سن مادر در ترکیب با NT جنین و تستهای بیوشیمی مادر (Free β -hCG , PAPP-A) در سه ماهه اول بارداری در حدود ۸۵ تا ۹۰ درصد جنین های مبتلا را مشخص می کنند. استفاده از مارکر های دیگر در سونوگرافی (Soft Markers) به همراه سایر موارد می تواند میزان شناسایی (Detection Rate) را تا حد ۹۵ درصد هم افزایش دهد. (جدول ۲)

جدول ۲ - مقایسه میزان شناسایی (DR) برای روشهای مختلف غربالگری تریزومی ۲۱

میزان شناسایی DR(%)	روش غربالگری
۳۰	سن مادر
۵۰ - ۷۰	سن مادر و تستهای بیوشیمی مادر در هفته ۱۸-۱۵ بارداری
۷۰ - ۸۰	سن مادر و بررسی میزان شفافیت پشت گردن جنین (NT) در هفته ۱۴-۱۱ بارداری
۸۵ - ۹۰	سن مادر و بررسی سونوگرافیک میزان شفافیت پشت گردن جنین (NT) و میزان β -hCG آزاد و PAPP-A مادر در هفته ۱۱ تا ۱۳ هفته و ۶ روز بارداری
۹۰	سن مادر و بررسی سونوگرافیک میزان شفافیت پشت گردن جنین (NT) و استخوان بینی جنین (NB) در هفته 11-13+6 بارداری
۹۵	سن مادر و NT و NB جنینی و میزان β -hCG آزاد و PAPP-A مادر در هفته 11-13+6 بارداری

HCG: Human Chorionic Gonadotropin

NT: Fetal nuchal Translucency

NB: Fetal Nasal Bone

PAPP-A: Pregnancy-Associated Plasma Protein -A

همان گونه که در بالا اشاره شد، استراتژی انتخابی معمول جهت تشخیص بیماری ابتدا با انجام تست های غربالگری آغاز می شود. با ترکیب معیارهای تشخیصی ذکر شده در مراحل مختلف بارداری، و یا ایجاد یک توالی زمانی در انجام آنها الگوریتم های مختلف غربالگری ایجاد می گردد که هر یک دارای ویژگی های عملکردی مشخصی می باشند و با اجرای آنها و سپس انجام محاسبات آماری می توان احتمال معینی از خطر ابتلا جنین به آنومالی مورد نظر را محاسبه نمود. سپس براساس میزان ریسک تعیین شده برای مادران باردار برای انجام تستهای تشخیصی در مرحله بعد تصمیم گیری می شود.

در برنامه های غربالگری سندرم داون انواع روش های غربالگری برحسب استانداردهای تعیین شده عبارتند از:

۱- تست های غربالگری سه ماهه اول:

الف- اندازه گیری NT + سن مادر

ب- Double Marker شامل تعیین میزان PAPP-A و Free β hCG در سرم مادر + سن مادر

ج- Combined test شامل اندازه گیری NT در سونوگرافی به همراه تعیین میزان سرمی PAPP-A و Free β hCG + سن مادر

۲- تست های غربالگری سه ماهه دوم:

الف- Triple marker شامل تعیین میزان Total β hCG و AFP و uE3 در سرم مادر در ۱۴w تا ۱۶w+۶d

ب- Quadruple test شامل Total β hCG و AFP و uE3 و DIA (Inhibin -A) در ۱۴w تا ۱۶w+۶d

۳- آزمایشات غربالگری تلفیقی یا مرحله ای:

انجام تست های سه ماهه اول و دوم به شکل دو مرحله ای با وجود افزایش میزان تشخیص نسبت به اینکه به طور مستقل انجام گیرد با افزایش موارد مثبت کاذب همراه خواهد بود، استراتژی های مطرح کنونی برای برنامه های دو مرحله ای که میزان خطر نهایی را پس از بررسی هر دو مرحله تعیین می نماید، عبارتند از:

الف- **Integrated**: شامل انجام تست های Free β hCG و PAPP-A + NT در سه ماهه اول با در نظر گرفتن سن مادر و انجام Quadruple test در سه ماهه دوم و محاسبه نهایی خطر براساس مجموعه موارد است.

ب- **Serum Integrated**: انجام تست PAPP-A در سه ماهه اول و Quadruple test در سه ماهه دوم و محاسبه نهایی خطر براساس کلیه نتایج است.

ج- **Stepwise sequential**: در این روش تست های سه ماهه اول انجام می گیرد و خطر محاسبه می گردد.

براساس خطر محاسبه شده افرادی که مشخصاً در خطر بالا (خطر بالاتر از ۱/۵۰) قرار می گیرند مشخص شده و برای آنها مشاوره و انجام تست تشخیصی پیشنهاد می شود. سایر موارد که ریسک کمتری دارند برای انجام Quadruple test در سه ماهه دوم ارجاع می شوند و اقدامات لازم بعدی پس از محاسبه خطر نهایی و تعیین وضعیت نسبت به Cut off سه ماهه دوم صورت می پذیرد.

د- **Contingent sequential** در این روش نیز به دنبال انجام تست های سه ماهه اول ریسک ابتلا محاسبه می گردد، اما این بار نتایج براساس مرز بندی های مشخص و با فاصله در سه گروه خطر بالا، خطر متوسط و خطر پایین قرار می گیرند. موارد با خطر بالا برای تست های تشخیصی ارجاع می شوند، برای موارد با خطر پایین اقدام بیشتری انجام نمی شود و افراد با خطر متوسط برای انجام Quadruple test و یا تست های مولکولی و محاسبه خطر نهایی ارجاع می گردند.

عملکرد هر یک از الگوریتم های مورد استفاده در غربالگری براساس موارد زیر محاسبه می گردد:

- میزان تشخیص موارد مبتلا در غربالگری های به عمل آمده (Detection rate)

- تعداد موارد تشخیص داده شده به کل موارد غربالگری (حساسیت)

- درصد موارد سالم که به طور کاذب نتیجه غربالگری آنها مثبت شده است (False Positive rate / Specificity)

- شانس مثبت شدن نتیجه غربالگری در موارد ابتلای جنین OAPR (Odds of Being Affected) given a Positive Result

که در واقع ارزشی معادل PPV (Positive Predictive Value) دارد. (موارد مبتلا که نتیجه تست در آنها مثبت شده است به موارد سالم با نتیجه مثبت)

مطالعات وسیع و متعددی هم اکنون جهت مشخص نمودن ارزش تست در برنامه های دو مرحله ای به شکل Contingent Sequential و به منظور بررسی هزینه اثر بخشی آن در حال اجرا است.

روش ها تشخیصی :

اگر نتیجه انجام غربالگری مثبت باشد از تشخیص ژنتیک برای تایید سلامت یا ابتلای جنین استفاده می شود. به منظور انجام آزمایش تشخیص ژنتیک می بایست نمونه گیری از جنین انجام شود. بسته به شرایطی از جمله نیاز به تشخیص بیماری های تک ژنی علاوه بر تشخیص ناهنجاری های کروموزومی و سن بارداری نمونه گیری از جنین بر اساس نظر متخصص زنان به یکی از روش های زیر صورت می گیرد:

۱. آمنیوسنتز: در هفته ۱۵ تا ۲۰ بارداری (با احتمال عارضه سقط در حدود ۱در ۱۰۰)

۲. نمونه برداری از پرزهای کوریونیک (Chorionic Villus Sampling): در ۱۱ هفته تا پایان ۱۳ هفته بارداری (با احتمال عارضه سقط در حدود ۱در ۱۰۰)

۳. نمونه گیری از خون بند ناف از طریق پوست: بعد از ۱۸ هفتگی بارداری، معمولاً آخرین انتخاب در مواردی است که نتایج سایر تست ها مبهم باشد.

تشخیص بعد از تولد:

۱. علائم بالینی: وجود این علائم احتمال ابتلا به سندرم داون را مطرح می کند: چانه کوچک، شکاف پلکی مورب با چین پوستی اپی کانتیک در گوشه داخلی چشم، تون ضعیف عضلانی، پل بینی پهن، وجود یک خط کف دستی، ماکرو گلوسیا و زبان بیرون آمده، صورت پهن، گردن کوتاه، نقاط سفید روی عنیبه، شل بودن مفاصل، فاصله زیاد بین انگشت شست پا و انگشت دوم و انگشتان کوتاه

۲. تشخیص ژنتیک با انجام کاریوتایپ: روش تشخیص قطعی در مواردی که وجود علائم فوق احتمال ابتلا به سندرم داون را مطرح می نماید، انجام تست تشخیصی کاریوتایپ است.

بخش دوم: اهداف، استراتژی ها و شیوه اجرا

هدف کلی:

پیشگیری از تولد نوزادان مبتلا به سندرم داون

استراتژی ها:

۱. آموزش گروه های هدف
۲. ارائه استاندارد خدمات غربالگری مادران باردار از نظر ابتلای جنین به ناهنجاری های کروموزومی
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. پایش و ارزشیابی برنامه
۷. ثبت و گزارش موارد ابتلا نوزادان مبتلا به سندرم داون

فعالیت ها:

۱. آموزش کارکنان نظام سلامت در مورد برنامه
۲. آموزش گروه های هدف (زنان در سن باروری و زنان باردار)
۳. استاندارد سازی فرآیند های غربالگری، ارجاع و پیگیری مادران باردار بر اساس استاندارد های برنامه
۴. شناسایی ادغام یافته مادران واجد شرایط غربالگری
۵. پیگیری و ارجاع برنامه ریزی شده زنان واجد شرایط
۶. تشخیص ژنتیک در اختلالات کروموزومی
۷. برنامه ریزی برای ثبت، جمع آوری اطلاعات و گزارش دهی و نظارت بر حسن اجرای برنامه در سطوح مختلف
۸. انجام هماهنگی های لازم برای تامین پوشش بیمه

روش اجرا:

ابتدا منطقه پایلوت با توجه به شرایط منطقه و توانایی های دانشگاه علوم پزشکی و نیازهای طرح انتخاب می شود. بعد از بررسی طرح و دستورالعمل با مسئولین مربوطه در دانشگاه و تعدیل لازم در طرح کشوری بر اساس شرایط منطقه برنامه عملیاتی محلی مربوط ترسیم می شود.

تدارکات برحسب استانداردهای تعیین شده در طرح آغاز می شود و کلیه مراکز منتخب ارجاع بالینی (متخصص زنان منتخب)، آزمایشگاهی، سونوگرافی و نمونه برداری از جنین تعیین و با طرح هماهنگ می شوند.

همزمان مواد آموزشی با توجه به اهداف، فعالیت ها و اقدامات معلوم شده در طرح تهیه می شوند. پس از تهیه کلیه مواد آموزشی، آموزش کارکنان سطوح مختلف درگیر در برنامه به انجام می رسد. برنامه ریزی آموزش گروههای هدف در طرح، بعد از این مرحله آغاز می شود.

در مرحله بعد، ارجاع از سطوح مختلف نظام سلامت شامل بخش های مراقبت بارداری، مامایی، متخصصین زنان و زایمان، پزشکان عمومی و ... براساس دستورالعمل و با فرم های ارجاع آغاز می شود.

براساس دستورالعمل، مراقبت و پایش مستمر به انجام می رسد و روند اجرایی در طول اجرا به طور مستمر بهبود می یابد و نواقص مرتفع می شود. با توجه به شاخص های تعیین شده در برنامه و اطلاعات ثبت و جمع آوری شده در مورد متغیرهای مورد نظر و همچنین نتایج پایش ها و نظارت های به عمل آمده در پایان یک سال، ارزشیابی عملکرد برنامه انجام و ارتقاء استانداردها صورت می گیرد. در نهایت در صورت فراهم بودن الزامات اجرای کشوری برنامه به صورت کشوری اجرا می شود.

در اولین مراجعه مادر باردار، متن آموزشی ویژه مادران در اختیار مادر قرار داده می شود و چنانچه مادر پس از دریافت توضیحات و آشنایی کامل با هدف غربالگری، متقاضی انجام غربالگری بود قسمت رضایت از انجام غربالگری را در کارت ارجاعات که در اختیار وی قرار داده می شود، تکمیل می نماید. لازم است تمامی مادران باردار، در مورد تفاوت هدف تست های غربالگری و تست های تشخیصی توجیه شوند تا برداشت درستی از مفهوم غربالگری مثبت که لزوما نشان دهنده ابتلای جنین نمی باشد داشته باشند.

*** انجام غربالگری می بایست به همه مادران باردار توصیه و از ابتدا هدف از غربالگری برای مادر توضیح داده شود. کارکنان مرتبط نظام سلامت، می بایست مراحل مختلف مورد نیاز غربالگری را از ابتدا به طور کامل شرح داده و سپس در هر مرحله از برنامه غربالگری به مادر گوشزد نمایند. تحت این شرایط مادر می تواند در هر مرحله ای از فرآیند غربالگری، از ادامه روند انصراف دهد.**

*** چنانچه در شروع مراقبت بارداری، در مادر، همسر وی یا در بستگان درجه یک هر یک از آنها، سابقه بیماری کروموزومی یا ژنتیک مثل تالاسمی و ... وجود دارد، مادر می بایست به مشاوره ژنتیک ارجاع داده شود. با توجه به تغییر مسیر غربالگری و در معرض خطر افزایش یافته بودن مادر در این شرایط، توجیه مادر در خصوص ضرورت مراجعه به موقع و به سرانجام رساندن مراحل کار با تاکید انجام گیرد و مادر حمایت مضاعف دریافت دارد.**

*** مادرانی که از روش های کمک باروری استفاده کرده اند نیز مستقیماً به متخصص زنان ارجاع داده می شوند. در مورد این دسته از مادران غربالگری طبق دستورالعمل انجام می شود و در صورت مثبت بودن نتیجه غربالگری، قبل از انجام تست های تشخیصی پس از آموزش و اطلاع رسانی به مادر غربالگری با روش NIPT با در نظر گرفتن استانداردهای NIPT (ضمیمه ۴) می تواند پیشنهاد گردد.**

سایر مادران پس از آموزش های ذکر شده به ترتیب زیر وارد مسیر معمول غربالگری می شوند:

ابتدا لازم است سن بارداری بر اساس LMP (در شرایطی که مادر از نظر زمانی و نظم LMP اطمینان دارد) یا سونوگرافی سه ماهه اول بارداری (در صورتی که قبلا به هر دلیلی انجام شده باشد) تعیین شده و روش غربالگری بر اساس سن بارداری به شرح زیر انتخاب می شود:

الف- سن بارداری ۱۱w تا ۱۳w+۶d:

روش غربالگری بر اساس امکان دسترسی به سونوگرافی NT، به یکی از دو روش زیر انتخاب می شود:

• روش اول: غربالگری در مناطقی که به سونوگرافی استاندارد جهت تعیین NT، دسترسی دارند:

در این شرایط روش انتخابی **Combined Test** خواهد بود. بنابراین سونوگرافی NT و تست های بیوشیمیایی شامل **Free β HCG** و **PAPP-A** توسط پزشک درخواست و در فاصله ۱۱ تا ۱۳ هفته و شش روز بارداری انجام می گردد.

انجام سونوگرافی NT بر آزمایشات بیوشیمی مقدم است و چنانچه $NT \geq 3 \text{ mm}$ باشد، آزمایشات بیوشیمی انجام نشده و مادر توسط سونوگرافیسیت، مستقیما به پزشک ارجاع دهنده، ارجاع داده می شود و ادامه روند، همان مسیر غربالگری مثبت خواهد بود.

اگر $NT < 3 \text{ mm}$ باشد، بر اساس درخواست اولیه پزشک، مادر توسط سونوگرافیسیت برای انجام نمونه گیری آزمایشات بیوشیمی طی **همان روز (یا حداکثر به فاصله یک روز)** به آزمایشگاه تشخیص پزشکی ارجاع داده می شود.

نکته ۱: فاصله زمانی انجام NT و آزمایشات بیوشیمی می بایست توسط آزمایشگاه برای تعیین ریسک مورد ملاحظه قرار گیرد.

نکته ۲: آزمایشات بیوشیمی بر اساس استاندارد های آزمایشگاه مرجع سلامت و در یک آزمایشگاه انجام پذیرد.

در نهایت پزشک بر اساس نتایج غربالگری، مادر را راهنمایی می نماید. در مواردی که نتیجه غربالگری منفی است ($> 1/250$)، ادامه مراقبت های معمول بارداری صورت می گیرد. در مواردی که نتیجه غربالگری مثبت است، ($\leq 1/250$) مادر توسط متخصص زنان برای آزمایشات تشخیص ژنتیک ارجاع داده می شود.

نکته ۱: آزمایشگاه در گزارش دهی می بایست بر اساس استانداردهای آزمایشگاه مرجع سلامت اقدام نماید. از بیان توصیه و پیشنهاد خارج از محدوده استاندارد بیان شده به شدت پرهیز نماید.

نکته ۲: نتیجه غربالگری در برگه جوابدهی می بایست به صورت غربالگری مثبت یا غربالگری منفی (بر حسب ریسک محاسبه شده و نقطه برش اعلام شده) اعلام گردد. پارامتر ها و اعداد مربوطه در همان برگه گزارش، جداگانه اعلام شود.

روش دوم: غربالگری در مناطقی که به سونوگرافی استاندارد جهت تعیین NT 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 Markers** شامل **uE3, AFP, hCG** و **Inhibin -A** در ۱۴ هفته تا ۱۶ هفته و ۶ روز بارداری و محاسبه احتمال نهایی خطر با استفاده از مجموع نتایج دو مرحله.

پزشک بر اساس نتیجه غربالگری مادر را راهنمایی می نماید. در مواردی که نتیجه غربالگری منفی است ($> 1/250$)، ادامه مراقبت های معمول بارداری صورت می گیرد. در مواردی که نتیجه غربالگری مثبت است ($\leq 1/250$) مادر توسط متخصص زنان برای آزمایشات تشخیص ژنتیک ارجاع داده می شود.

✓ در مراقبت های پیش از ۱۱ هفتگی صدور درخواست پزشک برای آزمایشات و سونوگرافی NT چنانچه مادر در مورد زمان مناسب مراجعه برای انجام آن کاملا توجیه شود بلا مانع است.

ب- سن بارداری بین سن بارداری ۱۴w تا ۱۶w+۶d:

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

ج- سن بارداری پس از ۱۷w:

چنانچه مادر در این زمان متقاضی انجام غربالگری باشد، انجام غربالگری به شرح زیر و توسط متخصص زنان مدیریت می گردد:

غربالگری و محاسبه خطر با Quad Markers شامل uE3, AFP, hCG و Inhibin -A انجام می گیرد. توجیه والدین توسط متخصص زنان و آزمایشگاه غربالگری می بایست با در نظر گرفتن زمان لازم برای انجام این آزمایشات، یک تا دو روز زمان لازم برای انجام روش های سریع تشخیص ژنتیک و یک تا دو روز جهت انجام مراحل قانونی سقط حداکثر تا ۱۹ هفته (۱۸ هفته و ۶ روز) صورت پذیرد. در مواردی که نتیجه غربالگری منفی است (خطر > ۱/۲۵۰)، ادامه مراقبت های معمول بارداری صورت می گیرد. در مواردی که نتیجه غربالگری مثبت است (خطر ≤ ۱/۲۵۰) مادر توسط متخصص زنان برای آزمایشات تشخیص ژنتیک ارجاع داده می شود. (شرایط انجام تست تشخیصی ژنتیک در این شرایط در استاندارد های تشخیص ژنتیک به طور کامل و در الگوریتم ۳ این دستورالعمل به صورت خلاصه آورده شده است.)

موارد مثبت غربالگری به صورت گزارش تلفنی فوری و کتبی از طریق فاکس توسط آزمایشگاه غربالگری به پزشک ارجاع دهنده و رابط مرکز بهداشت شهرستان محل سکونت مادر اعلام می شود.

(NT ≤ ۳ نیز به عنوان غربالگری مثبت، مشمول این گزارش تلفنی توسط سونوگرافیسیت می باشد.)

تشخیص ژنتیک:

روش نمونه گیری از جنین بر اساس نظر متخصص زنان بسته به شرایط و سن بارداری می تواند CVS (Chorionic Villous Sampling) یا آمنیوسنتز باشد.

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 طرح غربالگری کشوری سندروم داون ارجح است و انجام کاریوتایپ CVS در شرایط خاص زیر و در صورت وجود متخصص نمونه گیر ماهر و با تجربه توصیه می شود:

۱- علت انجام تشخیص پیش از تولد بررسی بیماری های تک ژنی (نظیر تالاسمی، دوشن، هموفیلی و ...)

۲- در صورت درخواست کتبی بیمار و تایید پره ناتولوژیست

استاندارد های تشخیص ژنتیک به طور کامل در ضمیمه ۳ و به صورت خلاصه در الگوریتم ۳ این دستورالعمل آورده شده است.

چنانچه بر اساس نتیجه آزمایش تشخیص ژنتیک، اختلال کروموزومی بیماریزا در جنین، وجود نداشته باشد مراقبت های معمول بارداری ادامه می یابد.

در صورت ابتلای جنین به اختلال کروموزومی بیماریزا، آزمایشگاه تشخیص ژنتیک موظف است طی گزارش تلفنی فوری نتیجه را به متخصص زنان و ستاد معاونت بهداشت دانشگاه و رابط برنامه در شهرستان محل سکونت مادر اطلاع دهد.

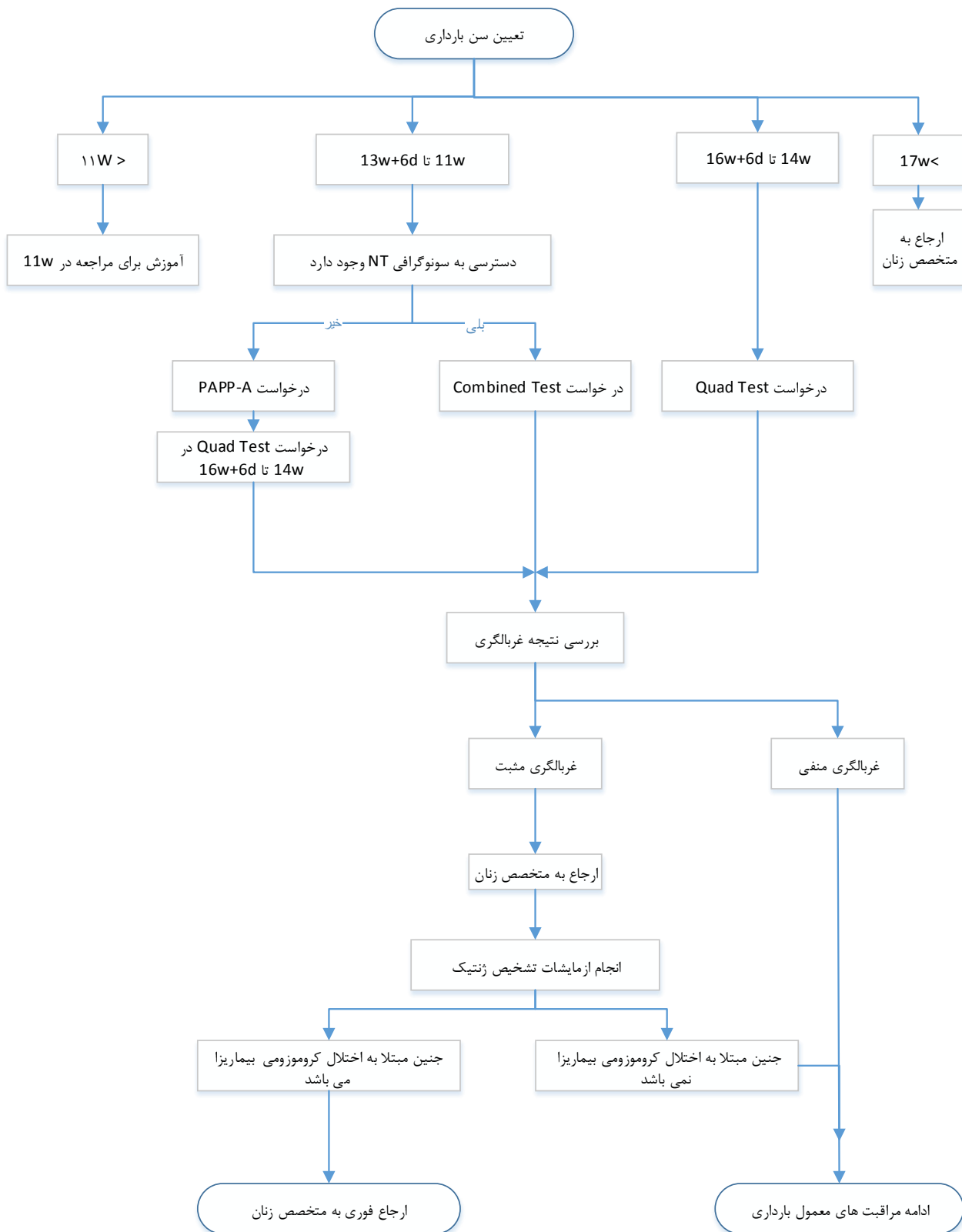
مرکز بهداشت شهرستان، (پزشک و مراقب سلامت/ بهورز) محل سکونت و متخصص زنان با هماهنگی با یکدیگر تسهیل شرایط ختم بارداری را مدیریت می نمایند. ثبت نتیجه غربالگری و نتیجه بارداری بر اساس فرم ها و دفاتر برنامه بر عهده تیم سلامت می باشد. (در مواردی که مادر تا این مرحله تنها تحت مراقبت متخصص زنان بوده است، کارت ارجاعات منبع ثبت گزارشات غربالگری خواهد بود.)

کلیه مادران دارای جنین مبتلا به اختلالات کروموزومی بیماریزا می بایست توسط متخصص زنان به مشاور ژنتیک ارجاع داده شوند. ارجاع به مشاوره ژنتیک در صورتی که مادر از اقدام برای ختم بارداری امتناع می کند، ارجاع فوری است. در غیر از این موارد، مشاوره ژنتیک بر اساس شرایط می تواند قبل و یا بعد از سقط و لزوما قبل از بارداری بعدی صورت گیرد.

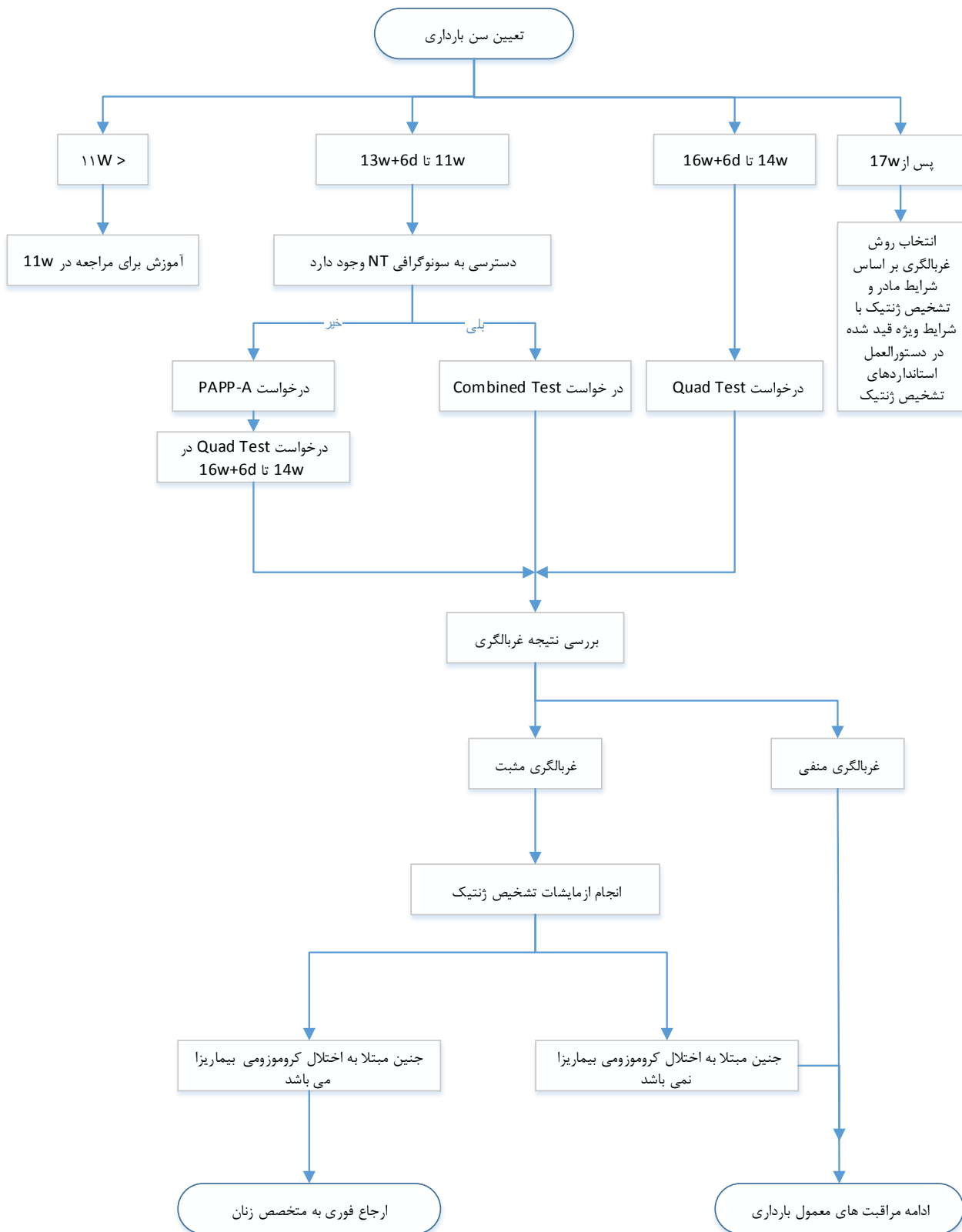
نکته ۱: در دو قلوئی معیارهای غربالگری، با بارداری تک قلوئی یکسان می باشد ولی در بارداری های بیش از دو قلو، معیار غربالگری فقط بر اساس NT است.

نکته ۲: در مورد سایر اختلالات کروموزومی: چنانچه در غربالگری احتمال سایر اختلالات کروموزومی مثبت گزارش شود، مسیر ارجاعات و اقدامات به مشابه سندرم داون است.

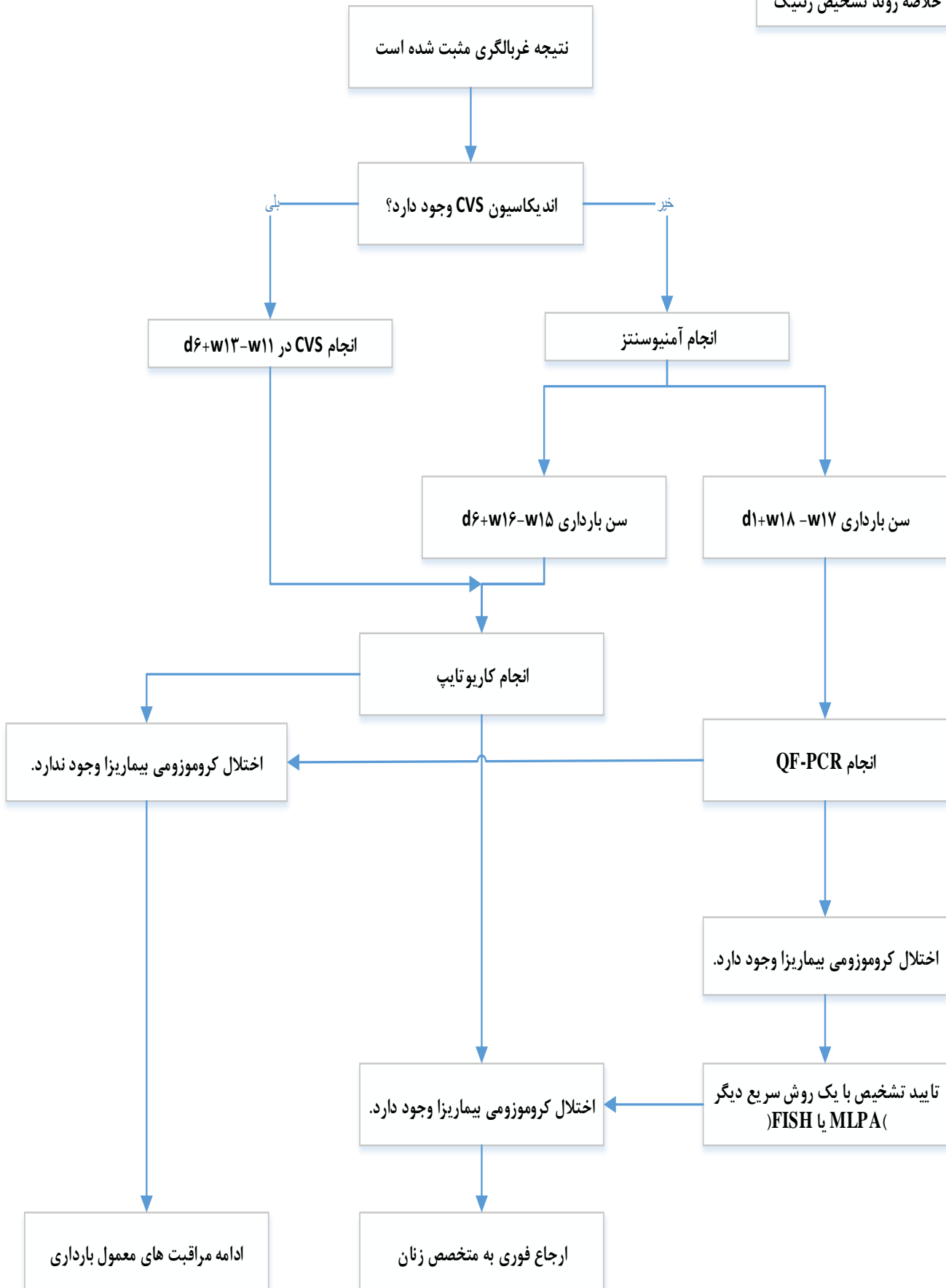
نکته ۳: زمان های انتخاب شده برای هر یک از مراحل غربالگری در این دستورالعمل، با توجه به قوانین موجود در مورد زمان سقط انتخابی جنین در ایران، تعیین شده است.



الگوریتم ۲
ویژه متخصص زنان



الگوریتم ۳
خلاصه روند تشخیص ژنتیک



بخش سوم - ساختار و شرح وظایف

❖ معاونت بهداشت ستاد وزارت بهداشت: (اداره سلامت مادران-اداره ژنتیک با همکاری اداره کل آزمایشگاه مرجع سلامت)

- ۱- تدوین برنامه و استاندارد ها
- ۲- ابلاغ برنامه به دانشگاه های علوم پزشکی
- ۳- تشکیل کمیته مشورتی کشوری و زیر کمیته های فنی مورد نیاز
۱. انجام هماهنگی های درون بخشی به منظور هماهنگی حداکثری و کارآمد و پیشبرد سیستمی برنامه و ممانعت از مداخلات
۲. تدوین و توسعه برنامه های آموزشی
۳. گردآوری اطلاعات، تجزیه و تحلیل، تفسیر و انتشار آن در قالب گزارش وضعیت برنامه
۴. برگزاری گرد همایی های علمی مرتبط و مورد نیاز
۵. نظارت و پایش اجرای برنامه
۶. ایجاد بستر مناسب جهت تحقیق در بستر برنامه ها و پیشنهاد موضوع های تحقیقاتی مورد نیاز برنامه
۷. پیشنهاد و ایجاد زمینه های مناسب جهت ارتقای علمی و توانمندسازی کارکنان

❖ معاونت درمان ستاد وزارت بهداشت

۱. مشارکت در اجرای برنامه در حوزه های بالینی و درمانی تحت پوشش با احراز استاندارد های برنامه
۲. مشارکت در تعیین تعرفه خدمات مورد نیاز
۳. مشارکت در پوشش بیمه خدمات مورد نیاز برنامه
۴. مشارکت در طراحی و ارتقاء مستمر استاندارد های برنامه
۵. مشارکت در تثبیت نظام ثبت اطلاعات بر اساس دستورالعمل کشوری در بخش های مختلف تحت پوشش
۶. مشارکت در همکاری با شرکا اجرایی برنامه شامل پزشکی قانونی کشور جهت مدیریت صحیح امور مرتبط

❖ دانشگاه / دانشکده علوم پزشکی:

الف- معاونت بهداشت:

سامان دهی امور مربوط به غربالگری (شناسایی) مادران باردار در معرض خطر از نظر سندرم داون، 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.

۱. تعیین صاحب سمت ها و صاحب نظر های فعال و موثر در پیشبرد برنامه برای شرکت در کمیته مشورتی دانشگاهی ژنتیک اجتماعی
بنابر نیاز به طرح موضوعات مربوط به برنامه غربالگری سندرم داون در کمیته (توضیحات مربوط به کمیته دانشگاهی ژنتیک اجتماعی در دستورالعمل برنامه زنتیک اجتماعی شرح داده شده است).
۲. طرح موارد بروز سندرم داون در کمیته بررسی بروز بیماری های ژنتیک با حضور عوامل اجرایی مؤثر مرتبط جهت بررسی علت بروز و رفع اشکالات اجرایی منجر به بروز

۳. نظارت و اطمینان از حسن انجام وظایف محوله و تسلط نیروها در هر بخش مرتبط با برنامه در صورت لزوم با استفاده از اعضا فنی اجرایی و علمی منتخب کمیته مشورتی

۴. ایجاد هماهنگی‌های درون بخشی و بین‌بخشی در چارچوب سیاست های کشوری و دستورالعمل های برنامه به منظور:

- اجرای برنامه‌های آموزشی برای گروه های هدف مرتبط شامل کارکنان نظام سلامت، عموم مردم و ...
 - مدیریت مالی، جذب و تخصیص صحیح و به هنگام بودجه
 - پیش گیری از تداخلات در اجرای صحیح برنامه ها و ایجاد هم افزایی اجرایی با تعهد به موازین و رسالت های سازمانی
۵. حمایت و پیگیری به نحو بهینه و در چارچوب سیاست های کشوری و دستورالعمل های برنامه ها در جهت بهبود دسترسی ها در حوزه آزمایشگاه‌های تشخیص طبی و تشخیص ژنتیک
۶. گردآوری اطلاعات، تجزیه و تحلیل، تفسیر و انتشار آن در قالب گزارش وضعیت موجود برنامه
۷. مشارکت در انجام تحقیقات مورد نیاز، پیشنهاد بررسی ها و تحقیقات مورد نیاز برای ارتقا برنامه ها
۸. گردآوری نقطه نظرات، پیشنهادها در سطح دانشگاه و انعکاس و پیگیری تا دریافت پاسخ مناسب
۹. مدیریت اطلاعات برنامه شامل ثبت، ارسال صحیح و به موقع آمار و اطلاعات مورد نیاز
۱۰. اعلام فهرست کارشناسان مسوول پیگیری و هماهنگی ستاد شهرستان (رابط برنامه در شهرستان) به بخش های مختلف برنامه

ب- معاونت درمان:

۱. شرکت معاون درمان همراه کارشناسان از حوزه های مرتبط شامل آزمایشگاه و مدیر درمان فعال، موثر و ثابت آن معاونت در کمیته مشورتی دانشگاهی
۲. مشارکت کارشناسان مرتبط از حوزه درمان در عملیاتی سازی و اجرای صحیح برنامه
۳. مشارکت در اجرای آموزش دوره ای گروه های هدف در سطح منطقه تحت پوشش برنامه با هماهنگی معاونت بهداشتی
۴. معرفی مراکز بالینی و یا بیمارستان های منتخب ارائه خدمات بالینی متمرکز به بیماران سندرم داون در مرکز استان و در صورت لزوم مراکز بالینی تابعه در شهرستان
۵. معرفی مراکز رفرانس مورد نیاز برای انجام اقدامات تشخیصی با هماهنگی معاونت بهداشتی برابر با ضوابط و اعلام موارد در دستورالعمل های کشوری برنامه ها
۶. تثبیت نظام ثبت اطلاعات بر اساس دستورالعمل کشوری در بخش های مختلف شامل درمانگاه ها، بیمارستان ها، آزمایشگاه های منتخب و سایر مراکز پاراکلینیک منتخب و حمایت از ارسال اطلاعات درخواست شده به معاونت بهداشت
۷. تعامل با پزشکی قانونی استان جهت مدیریت بهینه روند سقط قانونی جنین در زمان مشخص شده

❖ مرکز بهداشت شهرستان

۱. طرح موضوعات مربوط به برنامه در کمیته شهرستانی برنامه ژنتیک اجتماعی با شرکت عوامل اجرایی اصلی مؤثر و مرتبط با اجرای برنامه
۲. انجام هماهنگی‌های درون بخشی و بین بخشی لازم در اجرای برنامه
۳. طرح موارد بروز سندرم داون در کمیته بررسی بروز بیماری های ژنتیک شهرستان با حضور عوامل اجرایی مؤثر مرتبط جهت بررسی علت بروز و رفع اشکالات اجرایی منجر به بروز
۴. مدیریت، هماهنگی و اجرای فعالیت‌های آموزشی مرتبط با گروه‌های هدف شامل کارکنان و جمعیت تحت پوشش

۵. نظارت و پایش عملکرد سطوح محیطی در راستای اجرای صحیح برنامه
۶. مدیریت ثبت و گردش اطلاعات و تایید و کنترل صحت گزارشات آماری برنامه
۷. آرشيو و نگهداری دستورا لعمل ها، اسناد و مواد آموزشی به روز و مشارکت و اطمینان از دسترسی و بهره برداری بهینه توسط پرسنل تحت امر
۸. گردآوری و ثبت نقطه نظرات، پیشنهادات و انتقادات در سطح شهرستان و انعکاس به معاونت بهداشتی دانشگاه/ دانشکده و پیگیری تا دریافت پاسخ مناسب
۹. معرفی یک نفر مسوول هماهنگی و پیگیری در ستاد شهرستان (رابط برنامه در شهرستان) برای دریافت گزارشات فوری تلفنی موارد مثبت غربالگری و مثبت تشخیص ژنتیک

❖ مرکز خدمات جامع سلامت:

۱. مدیریت و نظارت بر فعالیت‌های مربوط به برنامه در پایگاه‌های سلامت/ خانه‌های بهداشت تحت پوشش
۲. برنامه‌ریزی در زمینه ارتقا سطح آموزش و مهارت پرسنل تحت مدیریت و ارتقا آگاهی جمعیت تحت پوشش با تأکید بر گروه‌های هدف
۳. مدیریت ثبت و گردش اطلاعات و تایید و کنترل صحت گزارشات آماری برنامه
۴. آرشيو و نگهداری دستورا لعمل ها، اسناد و مواد آموزشی به روز و مشارکت و اطمینان از دسترسی و بهره برداری بهینه توسط پرسنل تحت امر
۵. گردآوری و ثبت نقطه نظرات، پیشنهادات و انتقادات در سطح شهرستان و انعکاس به معاونت بهداشتی دانشگاه/ دانشکده و پیگیری تا دریافت پاسخ مناسب
۶. تایید و کنترل صحت گزارشات آماری برنامه از سطح خانه‌های بهداشت/ پایگاه‌های سلامت تحت پوشش

❖ وظایف مراقب سلامت/ بهورز:

۱. توجه به محتوای علمی- اجرایی و اهمیت بازه‌های زمانی در برنامه و موارد نیازمند اقدامات فوری
۲. ثبت مشخصات و نتایج غربالگری در پرونده، فرم‌ها و دفاتر مربوطه
۳. اطلاع‌رسانی و آموزش به مادران باردار در خصوص غربالگری سندرم داون و ارجاع مادران باردار متقاضی غربالگری داون برای انجام غربالگری به پزشک مرکز
۴. اعلام آمار مربوط به عملکرد در حوزه برنامه
۵. انجام مراقبت ژنتیک مادران پرخطر از نظر ابتلای جنین به سندرم داون
۶. ارجاع متولدین جدید مبتلا به سندرم داون جهت تایید تشخیص به پزشک و اعلام موارد تایید شده به مرکز بهداشت جهت تکمیل فرم بررسی اپیدمیولوژیک بروز
۷. بایگانی و نگهداری تمام کتاب‌ها، جزوه‌ها، دستورالعمل‌ها و نامه‌های مدیریتی دریافتی در آرشيو پزشک خانواده

❖ پزشک عمومی سطح ۱:

۱. توجه به محتوای علمی- اجرایی و اهمیت بازه‌های زمانی در برنامه و موارد نیازمند اقدامات فوری
۲. ارجاع مادران دارای سابقه جنین/ فرزند مبتلا به سندرم داون یا ناهنجاری‌های کروموزومی و یا مشکوک به این اختلالات به مشاور ژنتیک
۳. نظارت بر تهیه و ارسال آمار، ثبت پرونده و ... تایید آمار فصلی

❖ مرکز بهداشتی درمانی ویژه مشاوره ژنتیک :

مطابق با وظایف تیم مشاوره ژنتیک در برنامه کشوری ژنتیک اجتماعی

❖ آزمایشگاه های همکار برنامه:

الف) آزمایشگاه های ارسال کننده نمونه (به عنوان آزمایشگاه سطح اول):

۱. توجه به محتوای علمی - اجرایی و اهمیت بازه های زمانی در برنامه و موارد نیازمند اقدامات فوری
۲. نمونه گیری و ارسال نمونه براساس دستورالعمل مکتوب آزمایشگاه و مطابق با استانداردهای مصوب کشوری (ضمیمه شماره ۱)
۳. تکمیل و ارسال فرم اطلاعات مورد نیاز همراه نمونه
۴. بررسی مناسب بودن سن حاملگی و تطبیق آن با نوع تست درخواستی در هنگام پذیرش
۵. اطلاع رسانی درمورد نحوه انجام آزمایش ها و دریافت نتایج کلیه مراجعین قبل از نمونه گیری
۶. تحویل رسید انجام نمونه گیری به مادر و راهنمایی ایشان برای پیگیری و دریافت جواب مکتوب آزمایش
۷. نگهداری سوابق مربوط به نمونه های ارسالی به مدت ۵ سال
۸. ارائه آمار و گزارشات لازم از طرق اعلام شده از سوی وزارت بهداشت شامل سامانه های مربوط
۹. گزارش فوری تلفنی موارد مثبت غربالگری به پزشک درخواست کننده و ستاد مرکز بهداشت شهرستان

ب) آزمایشگاه های انجام دهنده آزمایشات (به عنوان آزمایشگاه سطح دوم)

(این آزمایشگاه ها می توانند پذیرش مستقیم نیز داشته و در این صورت ملزم به رعایت استاندارد ها و وظایف مربوط به تهیه نمونه می باشند.)

۱. توجه به محتوای علمی - اجرایی و اهمیت بازه های زمانی در برنامه و موارد نیازمند اقدامات فوری
۲. انجام آزمایشات براساس دستورالعمل مکتوب آزمایشگاه و مطابق با استانداردهای مصوب کشوری (ضمیمه شماره ۱)
۳. ارسال جواب نمونه های غربالگری ارسالی به آزمایشگاه ارسال کننده نمونه
۴. گزارش فوری تلفنی موارد مثبت غربالگری به پزشک درخواست کننده و ستاد مرکز بهداشت شهرستان
۵. شرکت در برنامه های آموزشی تعیین شده توسط سطوح بالاتر
۶. تحویل رسید انجام نمونه گیری به مادر و راهنمایی ایشان برای پیگیری و دریافت جواب مکتوب آزمایش
۷. آرشیو منظم و قابل دسترس آئین نامه ها، دستورالعمل ها، کتب آموزشی و یک نمونه از فرمهای مرتبط و پی گیری به روزرسانی آنها
۸. نگهداری سوابق مربوط به نمونه های ارسالی به مدت ۵ سال
۹. ارائه آمار و گزارشات لازم از طرق اعلام شده از سوی وزارت بهداشت شامل سامانه های مربوط

❖ مرکز سونوگرافی همکار برنامه :

۱. رعایت استاندارد های ذکر شده دستورالعمل (ضمیمه شماره ۲)
۲. توجه به محتوای علمی - اجرایی و اهمیت بازه های زمانی در برنامه و موارد نیازمند اقدامات فوری
۳. ارائه آمار و گزارشات لازم از طرق اعلام شده از سوی وزارت بهداشت شامل سامانه های مربوط
۴. ارجاع فوری موارد پر خطر غربالگری ($NT \geq 3 mm$) به پزشک ارجاع دهنده بیمار و راهنمایی سایر موارد ($NT < 3 mm$) برای مراجعه به آزمایشگاه همکار

نکته: چنانچه در سونوگرافی انجام شده یافته های مبنی بر ناهنجاری های مهم تشخیص داده شود بارداری جزء گروه پرخطر غربالگری محسوب می گردد و مشمول اطلاع رسانی و ارجاع فوری است.

❖ متخصص زنان همکار برنامه:

۱. توجه به محتوای علمی- اجرایی و اهمیت بازه های زمانی در برنامه
۲. انجام غربالگری مطابق با روش انتخابی در دستورالعمل
۳. ثبت نام در سامانه مربوط به برنامه و انتخاب مراکز اعلام شده پاراکلینیک در این سامانه جهت ارجاعات لازم پاراکلینیک
۴. گزارش موارد مبتلا به سندرم داون به مرکز بهداشت شهرستان

❖ آزمایشگاه تشخیص ژنتیک:

۱. رعایت استاندارد های ذکر شده استاندارد های تشخیص ژنتیک در برنامه (ضمیمه شماره ۳)
۲. توجه به محتوای علمی- اجرایی و اهمیت بازه های زمانی در برنامه و موارد نیازمند اقدامات فوری
۳. ارائه آمار و گزارشات لازم از طرق اعلام شده از سوی وزارت بهداشت شامل سامانه های مربوط
۴. گزارش فوری تلفنی موارد مثبت غربالگری به پزشک درخواست کننده و ستاد مرکز بهداشت شهرستان

۲- بیمارستان های تحت پوشش:

- ۱- همکاری و هماهنگی با شبکه/ مرکز بهداشت در اجرای پروتکل های ابلاغی
- ۲- اعلام موارد جدید متولدین مبتلا به سندرم داون (موارد بروز) به مرکز بهداشت شهرستان

❖ شاخص های برنامه

- ۱- میزان بروز موارد سندرم داون
- ۲- درصد موارد بروز غربالگری نشده
- ۳- درصد نتایج پرخطر در غربالگری (به تفکیک روش غربالگری)
- ۴- درصد نتایج مثبت سندرم داون در آزمایش تشخیص ژنتیک (DR)
- ۵- درصد نتایج مثبت سایر اختلالات کروموزومی (تریزومی ۱۳، ۱۸ و ...) در آزمایش تشخیص ژنتیک
- ۶- درصد سقط انتخابی در موارد مبتلای شناسایی شده
- ۷- درصد موارد مثبت کاذب غربالگری (به تفکیک روش غربالگری)
- ۸- درصد موارد بروز در مادران غربالگری شده
- ۹- پوشش غربالگری در مادران باردار تحت مراقبت

