

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

دستورالعمل کشوری برنامه پیشگیری از بروز اختلالات کروموزومی جنین

# سندرم داون

(Down Syndrome)

بازنگری ۱۳۹۴

اداره ژنتیک

با همکاری:

اداره مادران

۹

اداره کل آزمایشگاه های مرکز سلامت

### **بخش اول**

۲	آشنایی با سندرم داون، ضرورت غربالگری بیماری و روش های آن
۲	علایم سندرم داون
	خطر عود
۴	انواع مشخصه های آزمایشگاهی و رادیولوژی مورد استفاده در غربالگری سندرم داون
۹	انواع روش های غربالگری

### **بخش دوم**

۱۲	اهداف و استراتژی ها
۱۳	شیوه اجرا

### **بخش سوم**

۱۹	ساختار و شرح وظایف
----	--------------------

### **بخش چهارم**

۲۶	شاخص ها
۲۸	فرم ها

## 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 مرگ‌های 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 بررسی اهمیت بیماریهای ژنتیکی دارند و عامل ۵۰ درصد مرگهای رویان، ۷-۵ درصد موارد مرگ جنین و ۱۱-۶ درصد موارد مرده زایی 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 هستند. دراکثر موارد تریزومی های اتوزوم، علت تریزومی عدم جدایی کروموزوم ها در جریان میوز است که در این حالت یکی از اتفاقات زیر رخ می دهد: (۱) کروموزومها قادر به جفت شدن نیستند (۲) کروموزومها به درستی جفت می شوند، اما پیش از موعد از یکدیگر جدا می شوند، و یا (۳) کروموزومها قادر به جدا شدن از هم نیستند. خطر تریزومی با بالا رفتن سن مادر افزایش می یابد.

با توجه به این که تریزومی ۲۱ شایعترین تریزومی غیرکشنده است، بیشتر از همه در کانون توجه برنامه های غربالگری ژنتیکی، قرار گرفته است. خطر ابتلا به سندرم داون با افزایش سن مادر افزایش می یابد. با توجه به بالاتر رفتن سن ازدواج و سن مادر در زمان حاملگی، غربالگری سندرم داون به عنوان یکی از برنامه های مهم و ضروری جهت اجرا و ادغام در نظام سلامت کشور حائز اهمیت می باشد.

لانگدان داون J.I. Down در سال ۱۸۶۶ گروهی از کودکان مبتلا به عقب ماندگی ذهنی را که دارای ویژگی های فیزیکی مشخصی بودند توصیف کرد. تقریباً "۱۰۰ سال بعد، Lejeune و همکاران (۱۹۵۹) دریافتند که عامل سندروم داون، تریزومی ۲۱ است. حدود ۹۵ درصد موارد سندرم داون در اثر عدم جدایی کروموزوم ۲۱ مادر به وجود می آیند. (۷۵ درصد در جریان میوز یک و ۲۵ درصد در جریان میوز دو) و ۵ درصد باقیماندهی موارد سندروم داون، حاصل موزائیسیم یا جابه جایی هستند. به طور کلی سندرم داون در یک مورد از هر ۱۰۰۰-۸۰۰ نوزاد دیده می شود (۱). شیوع بیماری در کل دنیا بین ۱ در ۱۰۰۰ تا ۱ در ۱۱۰۰ تولد می باشد (۲). از هر ۶۹۱ نوزاد به دنیا آمده در آمریکا، یکی مبتلا به سندرم داون می باشد. در فاصله سالهای ۱۹۹۹ تا ۲۰۰۳ شیوع در آمریکا ۱۱/۸ از ۱۰ هزار تولد زنده بوده است بطوریکه هر ساله ۶۰۰۰ نوزاد مبتلا متولد شده و بیش از ۴۰۰ هزار فرد مبتلا در آمریکا زندگی می کنند. در سال ۲۰۰۸ میزان سندروم داون در آمریکا ۴۷/۸ در ۱۰۰ هزار تولد زنده بوده است (۳). در سال ۲۰۰۳ شیوع در انگلستان ۲۳/۸۱ از ۱۰ هزار تولد زنده و مرده (۴) و در سال ۱۹۹۹ شیوع در کانادا ۱۲/۷ از ۱۰ هزار تولد زنده گزارش شده است (۵).

اگرچه راههای معمولی برای پیشگیری از بروز سندرم داون برای مادران وجود ندارد، مادران می توانند قبل حاملگی اقداماتی را انجام دهند و بارداری سالمی داشته باشند. این مراحل شامل مصرف مولتی ویتامین ( دارای ۴۰ میکروگرم اسید فولیک) و اجتناب از مصرف سیگار و الکل در طی بارداری است(۷).

برای غربالگری سندرم داون در کشورهای صنعتی آمینوسنتز و مطالعات کروموزومی جنین به طور ابتدایی به زنان در معرض خطر ( زنان حامله مسن تر از ۴۰ سال، زنانی که هم اکنون دارای فرزند مبتلا به سندرم داون و یا ناقل بازآرایی کروموزومی هستند ) پیشنهاد می شود. 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 جوانتر پیشنهاد کرد(۸) .

### علائم سندرم داون:

چین های اپی کانتال با شیار های پلکی متمایل به بالا، پل صاف بینی، سر کوچک همراه با ناحیه ی پس سری صاف، هیپوتونی 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، چانه کوچک، ماکرو گلوسیا، صورت پهن، گردن کوتاه، نقاط سفید روی عنبیه و شل بودن مفاصل دیده می شود. اختلالات عمده ای که ممکن است در بررسی یا سونوگرافی دیده شوند شامل ناهنجاری قلبی (بویژه نقایص بالشتک اندوکاردی **Endocardial cushion defects**) و ناهنجاری های گوارشی مانند آترزی دوازدهه می باشد. در کودکان مبتلا به سندروم داون، میزان بروز لوسمی و بیماری تیروئید افزایش می یابد. ضریب هوشی (IQ) این بیماری 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(۱).

### خطر عود:

اگر یک خانم در حاملگی خود، جنینی دچار تریزومی ۲۱ ناشی از عدم جدایی کروموزومی داشته باشد، در حاملگی بعدی این خانم احتمال ابتلای جنین به یکی از انواع تریزومی حدود یک درصد خواهد بود. این خطر تا زمانی که از (خطر وابسته به سن) بیشتر است، تداوم می یابد و پس از آن میزان خطر در این زنان براساس همان میزان (خطر وابسته به سن) تعیین می شود. بررسی های کروموزومی والدین، فقط در صورتی ضرورت دارند که تریزومی ناشی از جابه جایی نا متعادل باشد(۱). افراد مونث مبتلا به سندروم داون دارای قدرت باروری هستند و حدود یک سوم فرزندان آنها دچار سندروم داون خواهند بود ( **Scharrer** و همکاران ۱۹۷۵). 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. (Pradhan و همکاران ۲۰۰۶، Zuhlke و همکاران ۱۹۹۴).

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

#### 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 دوگروه عمده بیوشیمیایی و مولکولی قرار می گیرند شامل موارد زیر می باشند:

#### الف- PAPP-A ( Pregnancy Associated Plasma Proein 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.(۱)

#### ب- 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. (IU/L ۱۰۰,۰۰۰ - ۲۰۰,۰۰۰) و سپس در اوایل سه ماهه دوم افت نموده و در هفته ۱۸ به غلظتی در حد IU/L ۲۰,۰۰۰ می رسد. (۱)

ترکیبات مختلف این هورمون یعنی **Free  $\beta$  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  $\beta$  hCG** در هفته ۱۱-۱۳ بیشترین ارزش تشخیصی را در مورد سندرم داون دارد و در ترکیب با سایر مارکرهای سه ماهه اول قدرت تشخیصی ۲-۳ درصد از **Total hCG** بالاتر است. این اثر در هفته ۱۳ برعکس می شود یعنی ارزش تشخیصی فرم کامل این هورمون قوی تر می گردد. (۲)

### ج- **UE3 (Unconjugated Estriol)**

مسیر متابولیک تولید این هورمون، آدرنال و 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 تشخیص سندرم داون استفاده نمود. (۱)

### د- **AFP (Alpha-Fetoprotein)**

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. (۱)

### ه- **DIA (Dimeric Inhibin -A)**

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. (۱)

### و- **Cell Free Fetal DNA**

سکانس 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 پلاسمای مادر می رسد. مدت زمان پایداری آنها در خون مادر بسیار محدود بوده و نیمه عمری در حد ۱۶ دقیقه دارند. پس از زایمان کلیه سکانس های جنینی ظرف مدت ۲ ساعت از خون مادر پاک می شوند. حساسیت و ویژگی بسیار بالای این روش موجب شده تا به شیوه ای قابل توجه درخواست انجام آن در غربالگری مادران باردار بالا رود. با استفاده

از روش های sequencing که به دو صورت massive parallel shotgun یا targeted انجام می گیرد، امروزه می توان Fetal amplified DNA را از خون مادر جدا نموده و برای استفاده های تشخیصی مورد بررسی قرار داد. هر چند این روش از حساسیت و ویژگی بالایی برخوردار است اما به علت وجود محدودیت های عملکردی چون عدم امکان تشخیص نقایص تک ژنی، عدم پاسخگویی در تعدادی از موارد انجام شده (no call) و محدودیت در مطالعات انجام گرفته برای تعیین ارزش پیشگویی کننده مثبت تست در مادران کم خطر و همچنین هزینه بالای آن که علیرغم افزایش تعداد تولیدکنندگان سیستم های تجاری، اندازه گیری همچنان در کشورهای مختلف با رقمی بیش از ۵۰۰ دلار انجام می گیرد.

با وجود این CFF DNA هم اکنون به عنوان یک روش انتخابی برای مادران با خطر بالا در غربالگری سندرم داون مطرح می باشد هرچند 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 .

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. 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، که ۳۰ درصد کودکان مبتلا به تریزومی ۲۱ حاصل بارداری این گروه از مادران هستند. (۹)

#### • شاخص های رادیولوژی (سونوگرافی)

اندیکاتورهایی که در اولتراسونوگرافی آنوپلوئیدی ها مطرح می باشند شامل نقایص ساختاری، ناهمخوانی های بیومتریکی و تغییراتی در آناتومی نرمال بدن است که آخری را تحت عنوان مارکرهایی می شناسند که وجودشان به خصوص در مواردی که بیش از یکی باشد احتمال ابتلای جنین را چندین برابر می کند.

#### 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 (11). 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- (NB) nasal bone: عدم تشکیل یا هیپوپلازی استخوان بینی در سه ماهه دوم بارداری یکی از علایم کمک کننده است.

ج- نارسایی دریچه سه لتی (Tricuspid Regurgitation) و مشاهده وجود ناهنجاری در شکل امواج داپلر مجرای وریدی (Flow Ductus Venosus) هر دو از علایمی هستند که مشاهده آنها احتمال وجود این بیماری را در جنین تقویت می کند.

### انواع روش های غربالگری

از سال ۱۹۸۰ روشهای جدید تری معرفی شد که نه تنها سن مادر، بررسی میزان بعضی محصولات جفتی - جنینی در جریان خون مادر مثل آلفافیتوپروتئین (AFP)، استریول غیرکونژوگه (UE3) و free  $\beta$ -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. (۹)

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. (۹) (تصاویر ۱ و ۲)



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.

اخیراً سن مادر در ترکیب با NT جنین و تستهای بیوشیمی مادر (Free  $\beta$ -hCG , PAPP-A) در سه ماهه اول بارداری در حدود ۸۵ تا ۹۰ درصد جنین های مبتلا را مشخص می کنند. 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. استفاده از تصاویر سونوگرافی که یافته فوق را تأیید کند، به همراه سایر موارد می تواند میزان شناسایی (detection rate) را تا حد ۹۵ درصد هم افزایش دهد. (جدول ۲) (۹) و (۱۰).

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 $\beta$ -hCG آزاد و PAPP-A مادر در هفته ۱۱-۱۳+۶ بارداری
۹۰	سن مادر و بررسی سونوگرافیک میزان شفافیت پشت گردن جنین (NT) و استخوان بینی جنین (NB) در هفته ۱۱-۱۳+۶ بارداری
۹۵	سن مادر و NT و NB جنینی و میزان $\beta$ -hCG آزاد و PAPP-A مادر در هفته ۱۱-۱۳+۶ بارداری

HCG: Human Chorionic Gonadotropin

NT: Fetal nuchal translucency

NB: Fetal Nasal Bone

PAPP-A: Pregnancy-Associated Plasma Protein

وقتی حاصل حاملگی جنین مبتلا به سندرم داون است، به طور معمول آلفا فیتوپروتئین سرم مادر طی بارداری پایین است و استریول غیر کونژوگه به نسبت پایین و گنادوتروپین کوریونیک انسانی افزایش می یابد. با

بررسی آزمایشات بیوشیمیایی و سن مادر و نتایج سونوگرافی می توان خطر سندرم داون را در جنین برآورد نمود (۸).

تا اواسط دهه‌ی ۱۹۸۰ تست تشخیصی پره ناتال از نظر آنوپلوئیدی جنین، فقط در زانی صورت می گرفت 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 هفته های ۲۰-۱۵ حاملگی همراه است، غربالگری سندرم داون در زنان جوانتر نیز صورت گرفت. در طی دو دهه گذشته حوزه تشخیص پره ناتال شاهد پیشرفت های 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 مارکهای سرمی، می توان به نتایج قابل مقایسه ای در هفته های ۱۴-۱۱ دست پیدا کرد. لذا کالچ متخصصان زنان و مامایی آمریکا در سال ۲۰۰۷ توصیه کرده است در تمام زانی که قبل از هفته ۲۰ برای مراقبت های پره ناتال مراجعه می کنند غربالگری پیشنهاد 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  $\beta$  hCG در سرم مادر + سن مادر  
ج- Combined test شامل اندازه گیری NT در سونوگرافی به همراه تعیین میزان سرمی PAPP-A و Free  $\beta$  hCG + سن مادر

#### ۲- تست های غربالگری سه ماهه دوم:

الف- Triple marker شامل تعیین میزان Total  $\beta$  hCG و AFP و UE3 در سرم مادر در هفته ۱۵-۱۷

ب- Quadruple test شامل Total  $\beta$  hCG و AFP و UE3 و DIA ( Inhibin -A ) در هفته ۱۵-۱۷

#### ۳- آزمایشات غربالگری تلفیقی یا مرحله ای:

انجام تست های سه ماهه اول و دوم به شکل دو مرحله ای یکی از روش هایی است که علیرغم افزایش میزان تشخیص، چنانچه به طور مستقل انجام گیرد با افزایش موارد مثبت کاذب نیز همراه خواهد بود، از همین رو استراتژی های مطرح کنونی برای برنامه های دو مرحله ای ، خطر نهایی را پس از بررسی هر دو مرحله تعیین می نماید و عبارتنداز:

الف- **Integrated** : شامل انجام تست های **NT + PAPP-A** در سه ماهه اول با در نظر گرفتن سن مادر و انجام تست کوادرپل در سه ماهه دوم و محاسبه نهایی خطر براساس مجموعه موارد است.  
 ب- **Serum Integrated** : انجام تست **PAPP-A** در سه ماهه اول و تست کوادرپل در سه ماهه دوم و محاسبه خطر نهایی 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 مشخصا 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 آزمایشات کوادرپل 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 پائین اقدام بیشتری انجام نمی شود و افراد با خطر متوسط برای انجام آزمایشات کوادرپل 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 (حساسیت یا **Detection Rate**)

(تعداد موارد تشخیص داده شده به کل موارد غربالگری )

- درصد موارد سالم که به طور کاذب نتیجه غربالگری آنها مثبت شده است:

( **False Positive Rate** یا **Specificity** )

- احتمال مثبت شدن نتیجه غربالگری در موارد ابتلای جنین

(**Odds Of Being Affected**) موارد مبتلا که نتیجه تست در آنها مثبت شده است به موارد

سالم با نتیجه مثبت که در واقع معادل معادل **PPV (Positive Predictive Value)**

می باشد.

**OAPR (Odds of Being Affected** given a Positive Result ) ( **Positive Predictive Value** )

می باشد

( )

## روشهای تشخیصی :

اگر نتایج آزمایش های غربالگری خطر بالای ابتلای جنین به سندرم داون را محاسبه نماید، نمونه گیری از جنین به منظور انجام آزمایش تشخیص ژنتیک (کاریوتایپ) توصیه می شود. نمونه گیری از جنین به یکی از روش های زیر امکان پذیر است:

۱. آمنیوسنتز: در هفته ۱۵ تا ۲۰ بارداری ( با احتمال عارضه سقط ۱در ۲۰۰)
۲. نمونه برداری از پرزهای کوریونیک (Chorionic Villus Sampling) : در هفته ۱۰ تا ۱۴ بارداری ( با احتمال عارضه سقط ۱در ۲۰۰)
۳. نمونه گیری از خون بند ناف از طریق پوست: بعد از ۱۸ هفتگی بارداری، معمولا آخرین انتخاب در مواردی است که نتایج سایر تستها مبهم باشد.

لازم است تمامی زنان در مورد تفاوت های بین تست های غربالگری و تستهای تشخیصی مشاوره شوند و گزینه بررسی تشخیص تهاجمی به زنان پیشنهاد شود.

## 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 عنبیه، شل بودن مفاصل، فاصله زیاد بین انگشت شصت پا و انگشت دوم و انگشتان کوتاه
۲. کاریوتایپ: روش تشخیص قطعی در مواردی است که وجود علائم فوق احتمال ابتلا به سندرم داون را مطرح می نماید.

## بخش دوم: اهداف، استراتژی‌ها و شیوه اجرا

### هدف کلی:

پیشگیری از تولد نوزادان مبتلا به سندرم داون

### اهداف اختصاصی:

غربالگری جنین‌ها از نظر ابتلا به سندروم داون  
شناسایی نوزادان مبتلا به سندرم داون جهت بهره‌برداری از خدمات بالینی استاندارد

### استراتژی‌ها:

۱. آموزش گروه‌های هدف
۲. ساماندهی خدمات غربالگری مادران باردار از نظر ابتلای جنین به ناهنجاری‌های کروموزومی
۳. تشخیص ژنتیک در جنین‌های در معرض خطر
۴. مشاوره ژنتیک زنان در معرض خطر داشتن فرزند مبتلا به سندروم داون
۵. مراقبت ژنتیک مادران در معرض خطر داشتن فرزند مبتلا به سندروم داون
۶. پایش و ارزشیابی برنامه
۷. ارتقاء مبتنی بر شواهد برنامه

### فعالیت‌ها:

۱. آموزش کارکنان نظام سلامت در مورد برنامه
۲. آموزش گروه‌های هدف (زنان در سن باروری و زنان باردار)
۳. استاندارد سازی فرآیند‌های غربالگری، ارجاع و پیگیری مادران باردار بر اساس استاندارد‌های برنامه
۴. شناسایی ادغام یافته مادران واجد شرایط غربالگری
۵. پیگیری و ارجاع برنامه ریزی شده زنان واجد شرایط
۶. تشخیص ژنتیک استاندارد در اختلالات کروموزومی در کشور
۷. برنامه ریزی برای ثبت، جمع‌آوری اطلاعات و گزارش دهی و نظارت بر حسن اجرای برنامه در سطوح مختلف
۸. انجام هماهنگی‌های 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 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.

\*انجام غربالگری می بایست به همه مادران باردار توصیه شده 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 و در هر مرحله از برنامه غربالگری به مادر گوشزد نمایند. در 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 وجود دارد، مادر مستقیماً به مشاوره ژنتیک ارجاع داده می شود.

\* مادرانی که از روش های کمک باروری استفاده کرده اند نیز مستقیماً به متخصص زنان ارجاع داده می شوند .

این دو گروه به عنوان "مادر پرخطر" وارد فرآیند ویژه غربالگری خواهند شد.

در مورد سایر مادران، اولین اقدام در غربالگری، تعیین سن بارداری بر اساس LMP یا سونوگرافی سه ماهه اول بارداری است. شیوه غربالگری بر اساس امکان دسترسی به سونوگرافی NT، به یکی از دو روش زیر انجام می گردد:

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

مادران باردار در محدوده این استان ها امکان استفاده از برنامه غربالگری به روش های مختلف Combined و Quadruple را بر اساس زمان مراجعه مادر (سن بارداری) دارند.

**الف- سن بارداری کمتر از ۱۴ هفته :**

مادر جهت انجام سونوگرافی NT و تست های بیوشیمیایی شامل Free  $\beta$  hCG و PAPP- A در فاصله ۱۱ تا ۱۳ هفته و شش روز بارداری، ارجاع داده می شود.

انجام سونوگرافی NT بر آزمایشات بیوشیمی مقدم است. چنانچه  $NT > 3 \text{ mm}$  باشد، آزمایشات بیوشیمی انجام نشده و مادر توسط رادیولوژیست، مستقیماً به متخصص زنان منتخب برنامه، ارجاع می شود تا بعد از توجیه مادر در این مرحله برای انجام نمونه برداری از جنین و کاریوتایپ ارجاع داده شود. اگر  $NT < 3 \text{ mm}$  باشد، مادر به طور مستقیم برای انجام آزمایشات بیوشیمی ارجاع داده شده و در نهایت پزشک مرکز بر اساس نتایج سونوگرافی و آزمایشات بیوشیمی، مادر را راهنمایی می نماید. در مواردی که مادر از نظر سندرم داون کم خطر (خطر  $> 1/250$ ) باشد، ادامه مراقبت های معمول بارداری صورت می گیرد. در مواردی که میزان خطر بالا (خطر  $< 1/250$ ) محسوب می گردد، مادر به متخصص زنان منتخب برنامه ارجاع داده می شود.

**ب- سن بارداری بین ۱۴ تا ۱۶ هفته و ۶ روز :**

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. پزشک مرکز بر اساس نتایج آزمایشات مادر را راهنمایی می نماید. موارد با خطر کم ( $> 1/270$ ) تحت مراقبت های معمول بارداری قرار می گیرند. مادران با میزان خطر بالا ( $< 1/270$ ) به متخصص زنان منتخب برنامه ارجاع داده می شوند.

### **روش دوم: غربالگری در مناطقی که به سونوگرافی جهت تعیین NT استاندارد دسترسی ندارند:**

در این مناطق به دلیل عدم دسترسی به سونوگرافی استاندارد NT، Serum Integrated Test یا Quadruple Test بر اساس زمان مراجعه مادر (سن بارداری) انجام می شود:

الف - سن بارداری کمتر از ۱۴ هفته:

از روش Serum Integrated استفاده می شود؛ یعنی اندازه گیری PAPP A در ۱۱ هفته تا ۱۳ هفته و ۶ روز بارداری

و

اندازه گیری Quad marker شامل AFP, Total hCG, UE3 و Inhibin -A در ۱۴ هفته تا ۱۶ هفته و ۶ روز بارداری.

پزشک مرکز بر اساس نتایج این دو مرحله مادر را راهنمایی می نماید. موارد با خطر کم ( $>1/270$ ) تحت مراقبت های معمول بارداری قرار می گیرند. مادران با میزان خطر بالا ( $<1/270$ ) به متخصص زنان منتخب برنامه ارجاع داده می شوند.

نکته: چنانچه در این روش مادری پس از ۱۷ هفته، مراجعه نماید و فقط نتیجه PAPP A را داشته باشد، می بایست به متخصص زنان ارجاع داده شود.

ب- سن بارداری بین ۱۴ هفته تا ۱۶ هفته و ۶ روز: در این موارد از Quadruple Test شامل Total hCG و AFP و UE3 و Inhibin -A در ۱۴ هفته تا ۱۶ هفته و ۶ روز استفاده می شود. میزان خطر بر اساس نتایج آزمایشات توسط پزشک مرکز محاسبه می گردد. موارد با خطر کم ( $>1/270$ ) تحت مراقبت های معمول بارداری قرار می گیرند و مادران با میزان خطر بالا ( $<1/270$ ) به متخصص زنان ارجاع داده می شوند.

در هر یک از روش های فوق، در ادامه روند غربالگری، متخصص زنان مادر پر خطر را جهت انجام کاریوتایپ به آزمایشگاه تشخیص ژنتیک ارجاع می دهد.

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

چنانچه بر اساس نتیجه آزمایش تشخیص ژنتیک، جنین از نظر این اختلال، سالم باشد مراقبت های معمول بارداری ادامه می یابد. در صورت ابتلای جنین به سندرم داون یا هر یک از اختلالات کروموزومی، آزمایشگاه تشخیص ژنتیک می بایست طی گزارش تلفنی فوری نتیجه را به متخصص زنان اطلاع دهد. کلیه مادران دارای جنین مبتلا به اختلالات کروموزومی 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



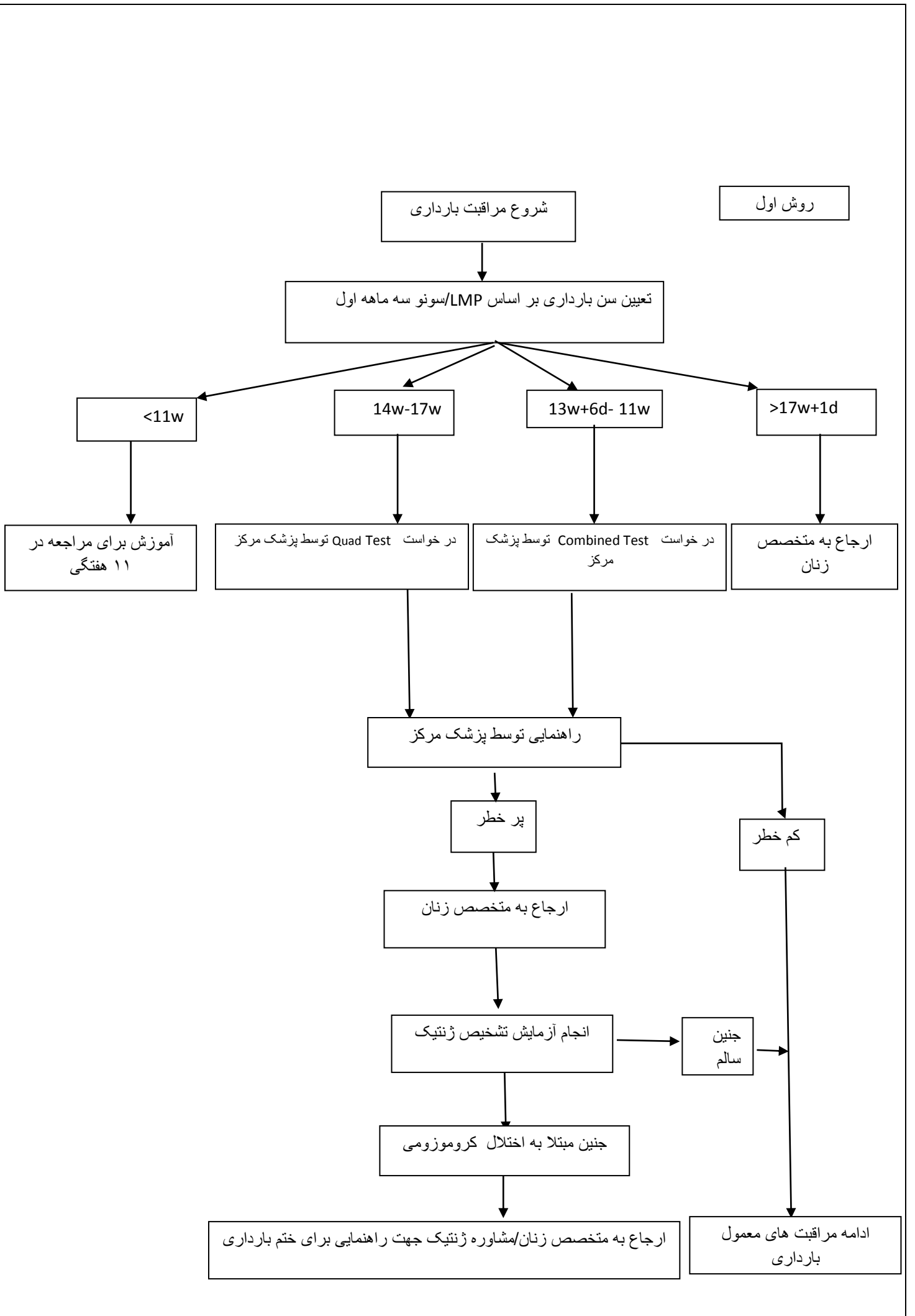
است. در غیر از این موارد، مشاوره ژنتیک بر اساس شرایط می تواند قبل و یا بعد از سقط و لزوما قبل از بارداری بعدی صورت گیرد.

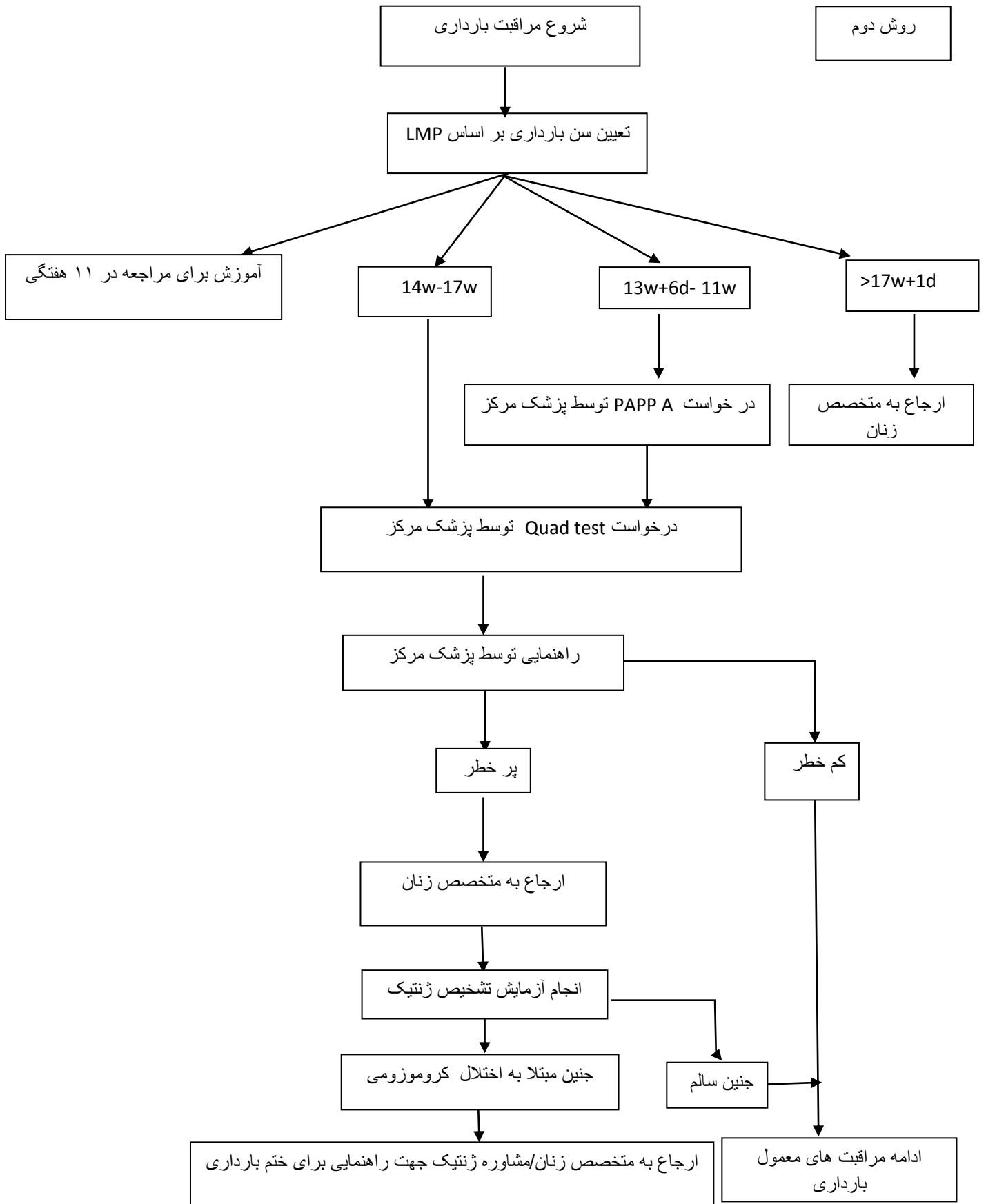
در همه موارد فوق ، تیم مشاوره ژنتیک و متخصص زنان ملزم اند، نتیجه تشخیص ژنتیک را به مرکز بهداشت ارجاع دهنده اعلام نمایند.

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

در مورد سایر اختلالات کروموزومی: چنانچه خطر سایر اختلالات کروموزومی در غربالگری بالا گزارش شود، مسیر ارجاعات و اقدامات تشخیص و پس از تشخیص به ترتیب سندرم داون است.

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





## بخش سوم - ساختار و شرح وظایف

### ❖ معاونت بهداشت ستاد وزارت بهداشت:

#### ( اداره سلامت مادران - اداره ژنتیک - آزمایشگاه مرجع سلامت )

۱. تدوین برنامه و استاندارد ها
۲. فراهم نمودن تمام امکانات لازم جهت اجرای استاندارد برنامه شامل مدیریت مالی ، جذب و تخصیص بودجه‌ی موردنیاز جهت اجرای برنامه و ...
۳. ابلاغ برنامه به دانشگاه های علوم پزشکی
۴. انجام هماهنگی‌های درون‌بخشی به منظور:
  - ارتقای دانش و مهارت پرسنل مسئول انجام آزمایش‌های لازم از طریق کنترل کیفی مستمر؛
  - ارتقای کیفیت انجام آزمایش‌های لازم از طریق کنترل کیفی مستمر و استفاده‌ی مطلوب از توانمندی‌های بالقوه در بخش خصوصی و دولتی؛
  - ایجاد، توسعه و تکمیل شبکه‌ی آزمایشگاه‌های تشخیص پیش از تولد(مرجع و محیطی)، بررسی DNA و PND؛
  - توسعه‌ی همکاری و هماهنگی با مرکز مرتبط جهت استفاده از پوشش بیمه ، دسترسی هر چه بهتر خانواده های در معرض خطر بیماری کم بضاعت و بی‌بضاعت به خدمات تخصصی و ...
۷. تدوین برنامه‌های آموزشی
۸. تهیه‌ی مواد آموزشی و پیشنهاد شیوه‌های آموزشی
۹. نظارت و پایش برنامه در دانشگاه‌ها، ارائه‌ی پس‌خوراند و تهیه و تحویل گزارش‌ها به مقام‌های ارشد
۱۰. گردآوری اطلاعات، تجزیه و تحلیل، تفسیر و انتشار آن
۱۱. برگزاری گردهمایی‌های علمی سالانه
۱۲. پایش و ارزیابی اجرای برنامه در سطح دانشگاه‌ها و ارائه راهکارهای مناسب جهت بهبود روند اجرای برنامه
۱۸. ارسال گزارش دوره ای به معاونت های بهداشت و درمان وزارت متبوع در زمینه شاخص های اصلی برنامه کشوری
۱۹. پیگیری و نظارت بر حسن اجرای دستورالعمل و آیین نامه های ارسالی از معاونت بهداشت

### ❖ معاونت درمان ستاد وزارت بهداشت

- تبدیل دستورالعمل برنامه به راهنمای اجرایی بیمارستانی و پاراکلینیکی و ابلاغ به بیمارستان ها از طریق معاونت درمان دانشگاه های علوم پزشکی  
تامین اعتبار مورد نیاز خدمات درمانی مرتبط

تعیین تعرفه خدمات مورد نیاز  
پیگیری پوشش بیمه خدمات مورد نیاز برنامه  
تامین و مدیریت خدمات کلینیک و پاراکلینیک مورد نیاز برنامه

### ❖ دانشگاه / دانشکده علوم پزشکی:

#### الف - معاونت بهداشت:

مسئولیت اجرای استاندارد برنامه بر عهده معاونت بهداشت بوده و تقسیم وظایف به شرح زیر می باشد:

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. طراحی و ارتقاء مستمر برنامه عملیاتی با هماهنگی سایر معاونت‌ها
۲. آموزش پرسنل درگیر اجرای برنامه شهرستان‌های تحت پوشش برابر دستورالعمل مربوط
۳. تکثیر و ارسال مطالب آموزشی مورد نیاز
۴. نظارت و پایش شهرستان‌ها، تکمیل چک لیست مربوطه، ارائه‌ی پس‌خوراند و تهیه و تحویل گزارش به مدیران ارشد
۵. گردآوری اطلاعات، تجزیه و تحلیل، تفسیر و انتشار آن در قالب گزارش وضعیت موجود برنامه
۶. گردآوری نقطه نظرات، پیشنهادها در سطح دانشگاه و انعکاس به معاونت بهداشت و پیگیری تا دریافت پاسخ مناسب
۷. اعلام موارد مهاجرت افراد تحت پوشش مراقبت (وارد شده و خارج شده) ژنتیک
۸. انجام هماهنگی های لازم جهت معرفی مراکز پاراکلینیکی (دولتی و/ یا خصوصی) مورد نیاز برنامه و تعیین نحوه ارجاع زوجین به مراکز مذکور به شهرستان های تحت پوشش
۹. انجام هماهنگی های لازم جهت معرفی شماره تماس و اسامی کارکنان مسوول پیگیری شهرستان های تحت پوشش به متخصصین زنان، مراکز پاراکلینیکی (دولتی و/یا خصوصی) مورد نیاز برنامه
۱۰. ارسال به موقع آمار و اطلاعات

#### ب - حوزه معاونت درمان:

۱. شرکت نمایندگان فعال، موثر و ثابت از بخش های مختلف از معاونت درمان در جلسات
۲. مشارکت در طراحی و ارتقاء مستمر برنامه عملیاتی با هماهنگی معاونت بهداشتی

۳. مشارکت در اجرای آموزش دوره ای گروه های هدف در سطح منطقه تحت پوشش برنامه با هماهنگی معاونت بهداشتی
۴. معرفی بیمارستان منتخب برای بیماران متولد شده با سندرم داون مرکز استان
۵. تعیین مراکز پاراکلینیک رفراال و رفرائس طرف قرارداد برای انجام اقدامات تشخیصی با هماهنگی معاونت بهداشتی و عقد قراردادهای مربوط برابر با ضوابط و اعلام موارد در دستورالعمل کشوری و ضوابط و شرایط انتقال نمونه
۶. نظارت و کنترل کیفی موثر آزمایشگاه های غربالگری ، مراکز رادیولوژی غربالگری، متخصصین و آزمایشگاه های تشخیص ژنتیک بطور مستمر و گزارش وضعیت به رییس دانشگاه
۷. تثبیت نظام ثبت اطلاعات بر اساس دستورالعمل کشوری در بخش های مختلف و حمایت از ارسال اطلاعات درخواست شده به معاونت بهداشت
۸. -هماهنگی با معاونت بهداشت در توسعه همکاری با بخش ها و سازمان های موثر در مدیریت برنامه نظیر هلال احمر، کمیته امداد امام خمینی (ره) و مجمع خیرین به منظور تسهیل خدمات بیماران بی بضاعت

### ❖ مرکز بهداشت شهرستان

- در مرکز بهداشت شهرستان نیز، مسئولیت اجرای استاندارد برنامه و تقسیم وظایف به شرح زیر می باشد:
- سامان دهی امور مربوط به غربالگری (شناسایی) مادران باردار در معرض خطر از نظر سندروم داون بر عهده واحد 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. انجام فعالیت های آموزشی مرتبط با کارکنان بهداشتی درمانی
  ۲. تکثیر دستورالعمل و فرم های مربوطه و ارسال آن به سطوح محیطی
  ۳. توسعه همکاری و هماهنگی با مدیر درمان در سطح شهرستان در جهت اعلام موارد جدید بیماری از سوی بخش های مختلف درمان
  ۴. معرفی و اعلام نشانی مراکز ویژه مشاوره ژنتیک به مراکز بهداشتی درمانی شهری و روستایی تحت پوشش
  ۵. انجام مکاتبه با پزشکی قانونی استان جهت تسهیل در سقط قانونی جنین مبتلا در زمان مشخص شده
  - ب- معرفی فرد مسوول پیگیری ستاد مبارزه با بیماری های شهرستان به معاونت بهداشت دانشگاه جهت معرفی به متخصصین زنان، مراکز پاراکلینیکی (دولتی و/ یا خصوصی) مورد نیاز برنامه
  ۶. نظارت و پایش مستمر عملکرد سطوح محیطی توسط چک لیست های مربوط و ارائه ی پس خوراند

۷. تکمیل فرم بررسی اپیدمیولوژیک بروز بیماری های ژنتیک در مورد متولدین جدید مبتلا به سندروم داون و ارسال آن به معاونت بهداشتی دانشگاه/ دانشکده
۸. اعلام موارد مهاجرت افراد تحت پوشش مراقبت (وارد شده و خارج شده) ژنتیک
۹. ارسال فرم اعلام وضعیت مراقبت دریافت شده از مرکز مشاوره ژنتیک به مرکز بهداشتی درمانی مربوط جهت انجام پیگیری های لازم  
تذکر: در صورتی که خانواده تحت مراقبت ساکن شهرستان دیگری باشند، فرم "اعلام وضعیت مراقبت ژنتیک" به معاونت بهداشتی دانشگاه/ دانشکده ی مربوطه ارسال می شود.
۱۰. جمع بندی و ارسال به موقع فرم های آماری به معاونت بهداشتی دانشگاه/ دانشکده
۱۱. معرفی افراد در معرض خطر شناسایی شده جدید بر اساس فرم مربوطه، به تیم مشاوره ژنتیک و مرکز بهداشتی درمانی محل سکونت
۱۲. گردآوری آمار و اطلاعات، تجزیه و تحلیل، تفسیر و انتشار وضعیت موجود اجرای برنامه در شهرستان و ارائه ی یک نسخه به معاونت بهداشتی دانشگاه/ دانشکده
۱۳. بایگانی و نگهداری کتب، جزوه ها، دستورالعمل ها و نامه های مدیریتی در آرشیو قسمت مربوطه (مشاوره ژنتیک، آزمایشگاه و ...).

### ❖ مرکز بهداشتی درمانی روستایی

۱. سرپرستی و نظارت بر فعالیت های مربوط به برنامه در خانه های بهداشت
۲. ارسال دستورالعمل و جزوه های آموزشی و فرم های مورد نیاز جهت خانه های بهداشت
۳. برنامه ریزی در زمینه ی ارتقای سطح آگاهی بهورزان در رابطه با اجزاء و اهمیت بازه های زمانی در برنامه و موارد نیازمند اقدامات فوری
۴. برنامه ریزی در زمینه ی ارتقای سطح آگاهی جامعه ی روستایی با تأکید بر گروه های هدف و جمع بندی مشکلات و ارائه ی راه حل ها و پیشنهادات به مرکز بهداشت شهرستان.
۵. بایگانی و نگهداری تمام کتاب ها، جزوه ها، دستورالعمل ها و نامه های مدیریتی دریافتی در آرشیو قسمت مربوط.
۶. ارجاع افراد در معرض خطر به مرکز بهداشتی درمانی ویژه ی مشاوره ی ژنتیک
۷. اعلام مشخصات افراد در معرض خطر معرفی شده از مرکز بهداشت شهرستان، بر اساس فرم "اعلام وضعیت مراقبت ژنتیک" به خانه های بهداشت تحت پوشش جهت پیگیری و مراقبت ویژه
۸. گردآوری فرم های آماری از سطح خانه های بهداشت تحت پوشش، رفع نواقص احتمالی و ارسال آمار صحیح و جمع بندی شده فصلی به مرکز بهداشت شهرستان  
کارشناس/ کاردان مرکز باید از ارسال مستقیم فرم های دریافتی از خانه های بهداشت خودداری و پس از رفع نواقص، نسبت به جمع بندی و نوشتن مجدد و ارسال آن به مرکز بهداشت شهرستان اقدام نماید.

## ❖ مرکز بهداشتی درمانی شهری / پایگاه / خانه بهداشت

- ۱ سرپرستی و نظارت بر فعالیت‌های مربوط به برنامه در مراکز/ پایگاه های بهداشت
- ۲ ارسال دستورالعمل و جزوه‌های آموزشی و فرم‌های مورد نیاز جهت مراکز/ پایگاه های بهداشت
- ۳ برنامه‌ریزی در زمینه‌ی ارتقای سطح آگاهی کارکنان در رابطه با اجزاء و اهمیت بازه های زمانی در برنامه و موارد نیازمند اقدامات فوری
- ۴ برنامه‌ریزی در زمینه‌ی ارتقای سطح آگاهی جامعه‌ی تحت پوشش با تأکید بر گروه های هدف و جمع‌بندی مشکلات و ارائه‌ی راه‌حل‌ها و پیشنهادات به مرکز بهداشت شهرستان
- ۵ بایگانی و نگهداری تمام کتاب‌ها، جزوه‌ها، دستورالعمل‌ها و نامه‌های مدیریتی دریافتی در آرشیو قسمت مربوط
- ۶ ارجاع افراد در معرض خطر به مرکز بهداشتی‌درمانی ویژه‌ی مشاوره‌ی ژنتیک
- ۷ اعلام مشخصات افراد در معرض خطر معرفی شده از مرکز بهداشت شهرستان، بر اساس فرم "اعلام وضعیت مراقبت ژنتیک" به خانه‌های بهداشت تحت پوشش جهت پیگیری و مراقبت ویژه
- ۸ گردآوری فرم‌های آماری از سطح مراکز/پایگاه های بهداشت تحت پوشش، رفع نواقص احتمالی و ارسال آمار صحیح و جمع‌بندی شده فصلی به مرکز بهداشت شهرستان

کارشناس/ کاردان مرکز باید از ارسال مستقیم فرم های دریافتی از مراکز/پایگاه های بهداشت خودداری و پس از رفع نواقص، نسبت به جمع‌بندی و نوشتن مجدد و ارسال آن به مرکز بهداشت شهرستان اقدام نماید.

### ✓ وظایف مراقب سلامت/ بهورز/ کاردان / کارشناس

۱. توجه به محتوای علمی-اجرایی و اهمیت بازه های زمانی در برنامه و موارد نیازمند اقدامات فوری
۲. ثبت مشخصات و نتایج غربالگری اولیه مراجعه‌کنندگان در پرونده، کارت سلامت، فرم ها و دفاتر مربوطه
۳. ارجاع مادران دارای عامل خطر فامیلی و یا بیماری های ژنتیک به پزشک تیم سلامت جهت بررسی و تایید
۴. ارجاع مادران باردار برای انجام غربالگری به پزشک مرکز
۵. اعلام آمار فصلی کل افراد شناسایی شده دارای عامل خطر سندرم داون و اختلالات کروموزومی و ژنتیک به مرکز بهداشت شهرستان
۶. انجام مراقبت ژنتیک (مطابق با برنامه ژنتیک اجتماعی)
۷. ارجاع متولدین جدید مبتلا به سندروم داون جهت تایید تشخیص به پزشک و اعلام موارد تایید شده به مرکز بهداشت
۸. بایگانی و نگهداری تمام کتاب‌ها، جزوه‌ها، دستورالعمل‌ها و نامه‌های مدیریتی دریافتی در آرشیو پزشک خانواده



## ✓ پزشک عمومی سطح ۱:

۱. توجه به محتوای علمی-اجرایی و اهمیت بازه های زمانی در برنامه و موارد نیازمند اقدامات فوری
۲. بررسی و تایید موارد ارجاع شده از سوی مراقب سلامت/ بهورز بعد از انجام غربالگری از نظر وجود عامل خطر فامیلی و یا بیماری های ژنتیک
۳. ارجاع افراد دارای عامل خطر فامیلی به تیم مشاوره ژنتیک جهت بررسی و تایید
۴. در خواست آزمایشات غربالگری و تفسیر نتایج
۵. نظارت بر تهیه و ارسال آمار، ثبت دفاتر و ...
۶. ارجاع مادران پر خطر از نظر سندرم داون به متخصص زنان/ مشاوره ژنتیک بر اساس الگوریتم
۷. ارجاع مادرانی که از روش های کمک باروری استفاده کرده اند( موارد پر.خطر) به متخصص زنان
۸. ارجاع مادران بارداری که در اولین مراجعه سن بارداری بیش از ۱۷ هفته دارند، به متخصص زنان جهت بررسی امکان غربالگری
۹. تایید آمار فصلی

## ❖ مرکز بهداشتی درمانی ویژه مشاوره ژنتیک:

مطابق با وظایف تیم مشاوره ژنتیک در برنامه کشوری ژنتیک اجتماعی

## ❖ آزمایشگاه ها:

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 (استاندارد های آزمایشگاهی برنامه)
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. تکمیل فرم رضایت نامه برای هر یک از مراجعین قبل از نمونه گیری
۷. نگهداری سوابق مربوط به نمونه های ارسالی به مدت ۵ سال

ب) آزمایشگاههای منتخب غربالگری شهرستان (به عنوان آزمایشگاه سطح دوم)

۱. توجه به محتوای علمی-اجرایی و اهمیت بازه های زمانی در برنامه و موارد نیازمند اقدامات فوری
۲. عقد قرار داد با مرکز بهداشت / شبکه بهداشت و درمان

۳. پذیرش فوری و ثبت کلیه موارد ارجاع شده از آزمایشگاه های سطح یک، مراکز بهداشتی درمانی و کلینیک های متخصصین زنان/ پره ناتولوژیست های همکار برنامه
۴. انجام کلیه آزمایشات غربالگری با رعایت استاندارد
۵. ارسال جواب نمونه های غربالگری ارسالی به محل ارجاع و ثبت جواب آزمایشات غربالگری مثبت در دفتر ثبت اطلاعات
۶. گزارش فوری موارد با ریسک بالا (تلفنی/ فاکس) جهت پیگیری فوری موارد به مرکز بهداشت شهرستان یا مراکز خصوصی ارجاع دهنده بیمار
۷. شرکت در برنامه های آموزشی تعیین شده توسط سطوح بالاتر
۸. تحویل رسید انجام نمونه گیری به مادر و راهنمایی ایشان برای پیگیری و دریافت جواب مکتوب آزمایش
۹. آرشيو منظم و قابل دسترس آئين نامه ها، دستورالعمل ها، كتب آموزشی و يك نمونه از فرمهای مرتبط و پی گیری به روزرسانی آنها

### ❖ مرکز سونوگرافی منتخب :

۱. عقد قرار داد با مرکز بهداشت
  ۲. پذیرش فوری و ثبت موارد ارجاع
  ۳. اعلام فوری (تلفنی) موارد پرخطر ( $NT > 3 \text{ mm}$ ) به مرکز بهداشت شهرستان
  ۴. ارجاع مادر پرخطر ( $NT > 3 \text{ mm}$ ) به مرکز مشاوره ژنتیک و مراکز خصوصی ارجاع دهنده بیمار
  ۵. ارجاع سایر موارد ( $NT < 3 \text{ mm}$ ) به آزمایشگاه
- نکته: چنانچه در سونوگرافی انجام شده موارد غیر طبیعی دیگری تشخیص داده شود بارداری جزء گروه پرخطر غربالگری محسوب می گردد.
۶. اعلام ماهیانه موارد مطابق فرم و دستورالعمل به مرکز بهداشت
  ۷. مشارکت در برنامه های آموزشی لازم در زمینه انجام سونوگرافی

### ❖ متخصص زنان همکار برنامه:

۱. رعایت استاندارد های برنامه
۲. ثبت نام در سامانه الکترونیک برنامه سندرم داون
۳. ارسال پسخوراند به مراکز بهداشت
۴. شرکت در جلسات هماهنگی در برنامه غربالگری سندرم داون

### ❖ 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

## بخش چهارم : شاخص ها، فرم ها

### الف - 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 سندروم 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- میانگین سن حاملگی مادر در زمان مراجعه به پزشک قانونی

1. بارداری و زایمان ویلیامز - ۲۰۱۰
2. <http://www.who.int>
3. (CDC) <http://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/DownSyndrome.html>
4. <http://cfpub.epa.gov/eroe/index.cfm?fuseaction=detail.viewInd&lv=list.listbyalpha&r=239796&subtop=381>
5. (آژانس سلامت عمومی کانادا) <http://www.phac-aspc.gc.ca/ccasn-rcsac/ct2003/dsdata-eng.php>
6. N J Wald, et al., First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS), J Med Screen 2003; 10:56-104
7. <http://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/DownSyndrome.html>
8. Community Control of Genetic and Congenital Disorders EMRO Technical Publication Series 24 - ترجمه دکتر اشرف سموات ۱۳۸۲
9. The 11-13+6 weeks scan. Kypros H. Nicolaides. Fetal Medicine Foundation, London 2004
10. Karl O. Kagan, Dave Wright, Catalina Valencia, Nerea Maiz, and Kypros H. Nicolaides. **Screening for trisomies 21, 18 and 13 by maternal age, fetal nuchal translucency, fetal heart rate, free b-hCG and pregnancy-associated plasma protein-A.** Human Reproduction Vol.23, No.9 pp. 1968-1975, 2008
11. - Nicolaides K.H. et al . First- trimester contingent screening for trisomy 21 by biomarkers and maternal blood cell-free DNA testing
12. Non-invasive Prenatal testing for Fetal Aneuploidy. ACOG Committee Opinion. Dec. 2012

## ب- فرم های برنامه:

فرم های برنامه در فرآیندهای مربوط به مشاوره ، مراقبت و تشخیص ژنتیک، فرم های موجود در برنامه ژنتیک اجتماعی بوده و تغییرات اعمال شده در فرم های برنامه مادران به شرح زیر است :

مرکز بهداشت شهرستان:

سال ۱۳

دفتر مراقبت ممتد مادران (از دوران پیش از بارداری تا پس از زایمان )

خانه بهداشت :

مرکز بهداشتی - درمانی / پایگاه بهداشتی :

ارزیابی معمول بارداری با تعیین تاریخ مراجعه											شرح حال ابتدای بارداری			تاریخ تقریبی زایمان	تاریخ اولین روز آخرین قاعدگی	مراقبت پیش از بارداری	سن ( سال )	نام و نام خانوادگی	شماره خانوار / کد شناسه	ردیف	
زایمان دیررس	هفته ۴۱	هفته ۴۰	هفته ۳۹	هفته ۳۸	زایمان زودرس	هفته ۳۷-۳۵	هفته ۳۴-۳۱	هفته ۳۰-۲۶	سقط	هفته ۲۵-۲۱	هفته ۲۰-۱۶	هفته ۱۵-۱۱	هفته ۱۰-۶								سابقه یا ابتلا فعلی به بیماری

دفتر مراقبت ممتد مادران (از دوران پیش از بارداری تا پس از زایمان)

مرکز بهداشت شهرستان:

مرکز بهداشتی - درمانی / پایگاه بهداشتی :

خانه بهداشت :

سال ۱۳

توضیحات	تاریخ انجام مراقبت ویژه	تاریخ مهاجرت	بارداری ناخواسته با ذکر روش	BMI غیر طبیعی	مرگ مادر	مرگ نوزاد در ۶ ساعت اول پس از زایمان	ارزیابی معمول پس از زایمان با تعیین تاریخ مراجعه			مرده زایی	تعداد نوزاد	عامل زایمان	محل زایمان	نوع زایمان	تاریخ زایمان	کلاس آمادگی برای زایمان	ایمن سازی با توأم	سقط جنین مبتلا به سندرم داون		وضعیت غربالگری جنینی				
							ملاقات	ملاقات	ملاقات									بای	بلی غ	ط	خبر			
							۴۲-۶۰	۱۰-۱۵	۱-۳															

در ستون وضعیت غربالگری جنینی بلی باشد:

نتیجه طبیعی = ط

نتیجه غیر طبیعی = غ

نتیجه غربالگری در فرم داخل پرونده توسط پزشک مرکز بررسی و ثبت شود و در پایگاههای بهداشتی نتیجه توسط پزشک مرکز در برگه ارجاع ثبت و به مادر ارائه دهد و پس از ارائه به واحد بهداشت خانواده در پرونده الصاق شود. (در دستورالعمل اجرای برنامه غربالگری در حوزه بهداشت ثبت شود

در راهنمای کد گذاری در بخش شرح حال ابتدای بارداری، در قسمت وضعیت بارداری فعلی:

کد ۱۱ = مادر پر خطر غربالگری جنینی اضافه شود.

در بخش سقط / حاملگی خارج رحمی:

کد ۴ برای سقط ناشی از ناهنجاری جنینی تعریف شود.





