

# *First and Second trimester screening*

DR. MARZIEH ZAMANIYAN

1399.10.17

FELLOWSHIP IN REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY AND INFERTILITY,  
MAZANDARAN UNIVERSITY OF MEDICAL SCIENCES, SARI,  
[IRAN.MARZIEHZAMANIYAN@GMAIL.COM](mailto:IRAN.MARZIEHZAMANIYAN@GMAIL.COM)

---

### **FIRST-TRIMESTER COMBINED TEST :**

approximately **15 percent** of all Down syndrome pregnancies are **spontaneously lost between 11 and 16 weeks of gestation** compared with less **than 2 percent** of euploid pregnancies.

First-trimester Down syndrome screening is performed in the late first trimester, usually between **10+0 and 13+6 weeks** of gestation, depending on which markers are used.

**Maternal serum beta human chorionic gonadotropin** (beta-hCG or free beta-hCG subunit)

- **Maternal serum pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A)**
- **Ultrasound measurement of nuchal translucency (NT)**

These three markers comprise the "**combined test**" and together with **maternal age** provide a patient-specific risk. The combined test detects approximately **85 percent of Down syndrome (sensitivity = 85 percent)** with a **false-positive rate (FPR) of 5 percent**. It can also detect **trisomy 18**.

---

**The combined test** performs slightly **better** than the **second-trimester quadruple test** (ie, the DR is higher and/or the FPR is lower).

**First-trimester testing** should not be offered if **chorionic villus sampling is not available** to establish a definite diagnosis. Such patients are better off having a **serum integrated test with amniocentesis** as the follow-up diagnostic test.

**Beta-hCG:** Beta-hCG levels are, on average, **twice as high in pregnancies affected with Down syndrome** than in euploid pregnancies. Beta-hCG can be assayed in its free or total form. Between 11+0 and 13+6 weeks, there is no consensus as to whether free beta-hCG performs significantly better than total beta-hCG for Down syndrome screening when interpreted in conjunction with measurement of PAPP-A and NT

**PAPP-A :** PAPP-A is a complex, high molecular weight glycoprotein. Its levels, on average, are **lower in pregnancies affected with fetal Down syndrome**. In contrast to beta-hCG, PAPP-A performance as a screening marker for Down syndrome decreases with increasing gestational age between 9+0 and 13+0 weeks.

---

**Nuchal translucency:** NT refers to the hypoechoic space in the posterior fetal neck. Its thickness is measured by ultrasound between **10+3** and **13+6** gestational weeks.

The NT measurement is, on average, **increased in fetuses with Down syndrome.**

**OTHER FIRST-TRIMESTER SERUM SCREENING TESTS** — The performance of the first-trimester combined test can be enhanced by adding placental growth factor (PIGF) and alpha-fetoprotein (AFP) to the combined test.

**PIGF and AFP** levels are, on average, **lower** in pregnancies affected with fetal Down syndrome. Several studies have shown that a combination of four serum markers (**PIGF, AFP, beta- hCG, and p-app A**) between **11+0** and **13+0** weeks of gestation can detect up to **90 percent of Down syndrome** pregnancies but with a **false-positive rate of approximately 20 percent**. Such testing would only be reasonable with reflexive cell-free DNA testing for those with initial screen-positive results and may be useful in areas where NT is unreliable, unavailable, or too costly for routine use.

---

Inhibin A is also an effective Down syndrome marker **between 11+0 and 13+6 gestational weeks**. Its levels are, on average, **elevated** in pregnancies affected with Down syndrome. A few programs use inhibin A in first-trimester Down syndrome screening.

**First-trimester combined screening** can also be improved by using two or three additional ultrasound markers, such as **nasal bone, tricuspid regurgitation, and ductus venosus flow**. Disadvantages include the additional expertise and costs involved.

---

**Sequential screening:** The sequential screening process involves performing the first-trimester portion of the **integrated screen** and then **offering counseling and chorionic villus sampling** to women whose results place them at very high risk (eg,  $\geq 1$  in 50, or approximately the highest 0.5 percent) of an affected fetus.

Women whose screen **does not place them at very high risk** do not receive early results and **go on to complete the second-trimester portion of the test.**

---

**The full integrated test** (*first-trimester NT and PAPP-A plus second-trimester quadruple markers*) detects 85 percent of Down syndrome fetuses at a 1 percent FPR.

Results are available in the second trimester, and amniocentesis is offered to screen-positive patients for definitive diagnosis.

Alpha-fetoprotein (AFP) screening for neural tube defects is included as one of the second-trimester quadruple test markers.

---

**The full integrated** is most appropriate for patients who place a **higher value on minimizing** the risk of procedure-related pregnancy loss from **invasive** diagnostic testing than on first-trimester identification of an affected pregnancy.

**Sequential integrated** tests allow for the majority of Down syndrome cases to be identified in the first trimester while having only a slight reduction in performance.

If **NT testing is not available**, the serum **integrated** test (first-trimester PAPP-A and second-trimester AFP, unconjugated estriol, beta-hCG, and inhibin A) **is more efficient than the second-trimester quadruple test**. At the same detection rate, the serum integrated test has a lower FPR than the quadruple test.

---

Women who receive a screen-positive result for any of the screening tests discussed should be offered the choice of an invasive test for definitive diagnosis (CVS through 14 weeks, amniocentesis at  $\geq$ 15 weeks) or a secondary screening test based on cell-free DNA.

A negative secondary screen reduces the proportion of women going on to invasive testing by  $\geq$ 90 percent, but a positive screen needs to be confirmed by invasive testing.

- Women who choose first-trimester screening should be offered screening for open neural tube defects in the second trimester.
- The combined and integrated tests are also effective in identifying fetuses at high risk of trisomy 18 and trisomy 13.

دستورالعمل کشوری برنامه ساماندهی پیشگیری از ناهنجاری های کروموزومی جنین

---

# سندروم داون

و

تغییز وسی های ۱۳ و ۱۸

بازنگری ۱۳۹۹

---

#### مقدمه:

بیماری‌های کروموزومی با میزان بروز **۵ در هزار تولد زنده** از تعیین کننده‌های مهم سلامت کودکان و توسعه جمعیت سالم است. سندرم داون در راس بیماری‌های کروموزومی قرار دارد. براساس نرخ تولد فعلی در کشور سالیانه حدود **۳۰۰۰** مورد سندرم داون در بین متولدین زنده مورد انتظار است. امکان علمی و عملی پیشگیری از سندرم داون و وجود روش‌های غربالگری به صرفه در مقابل هزینه‌های سنگین اجتماعی و مراقبت‌های درمانی این بیماری، انجام غربالگری را به یکی از مطالبات اصلی زنان باردار و خانواده‌های ایرانی و متخصصین زنان از نظام سلامت تبدیل نموده است. در سایر کشورها بر اساس شرایطی چون وجود امکانات مربوط به حمایت‌های اجتماعی- اقتصادی از مبتلایان، قوانین مربوط به سقط انتخابی جنین مبتلا و سیستم‌های مختلف نظام سلامت و بیمه و ... برنامه‌های مختلف و متنوعی برای غربالگری سندرم داون وجود دارد. ضمن استفاده

بر اساس تجربیات اجرای غربالگری سندروم داون در دهه اخیر در کشور دستورالعمل اجرایی ساماندهی غربالگری سندروم داون با همکاری دفاتر و ادارات مرتبط در حوزه وزارت بهداشت و درمان با تأکید بر حل مسایل موجود تهیه و تنظیم شده است. اهم مسایلی که در این دستورالعمل برای رفع مشکلات موجود در غربالگری سندروم داون مورد توجه قرار گرفته‌اند شامل موارد زیر است:

- تأکید بر روش‌های صحیح آموزش و مشاوره به مادر باردار در خصوص تفهیم میزان خطر بروز سندروم داون برای مادر باردار با تأکید بر محورهای اصلی زیر به نحوی که مادر بتواند آگاهانه در خصوص انصراف از انجام غربالگری تصمیم گیری نماید:

○ تأکید بر اختیاری بودن غربالگری سندروم داون

- 
- تفهیم خطر بروز سندرم داون بر اساس **سن مادر و تاکید بر کمتر بودن قابل توجه خطر در مادران جوان‌تر** (زیر ۳۵ سال) در اولین مراقبت بارداری
  - تعریف پیگیری فعال برای آموزش مجدد در خصوص اهمیت غربالگری سندرم داون در مادران باردار ۳۵ سال و بالاتر
  - تفاوت مهم **غربالگری با تشخیص قطعی** و اینکه نتیجه مثبت در غربالگری به هیچ وجه نشان دهنده ابتلای جنین به سندرم داون نمی باشد و **فقط احتمال ابتلا را مطرح می نماید.**
  - **مخیر بودن** مادر در درخواست یا انصراف از انجام غربالگری

۲- تعیین ضوابط همکاری و چگونگی ارتباط بین سطوح مختلف نظام سلامت از طریق تعریف ارجاع سازمان یافته و کاهش هزینه های غربالگری از این طریق

۳- کاهش موارد مثبت کاذب تا حد استانداردهای علمی مورد قبول و در نتیجه کاهش نیاز به آزمایشات پر هزینه شامل تشخیص ژنتیک (از طریق آمنیوسنتر) و یا NIPT با توجه جدی به استاندارد سازی فرآیندهای غربالگری شامل رادیولوژی، آزمایشگاه غربالگری تشخیص ژنتیک و ...

۴- پیشنهاد روش غربالگری با نقطه برش هزینه اثر بخش ۱/۲۵۰ به همراه محدود کردن استفاده از NIPT به منظور استفاده مقرن به صرفه از روش غربالگری با NIPT با توجه جدی به کاهش میزان از دست رفتن جنین سالم از این طریق به دلیل حساسیت این موضوع در نظام اعتقادی جامعه در جمهوری اسلامی ایران

۵- ایجاد نظام سازمان یافته جریان داده های مربوط به غربالگری به منظور داشتن نظام نظارت و پایش و اطلاع یافتن از اشکالاتی که منجر به افزایش غیر استاندارد موارد مثبت کاذب می شود به منظور اصلاح این اشکالات.

- ۶- تعیین روش غربالگری برای مادران متقاضی غربالگری در مناطقی که دسترسی به سونوگرافی NT استاندارد وجود ندارد.
- ۷- کاهش نیاز به آزمایشات بیوشیمیایی غربالگری سه ماهه دوم (با اختصاص آزمایشات سه ماهه دوم صرفا برای مادرانی که پس از گذشت زمان غربالگری سه ماهه اول متقاضی انجام غربالگری هستند و مادرانی که دسترسی به سونوگرافی NT ندارند).
- ۸- در نظر گرفتن اندیکاسیون های علمی و اجرایی و در مورد استفاده از NIPT جهت جلوگیری از استفاده از این روش به صورت روش خط اول و یا استفاده از روش های غربالگری مرسوم و NIPT به طور همزمان و تحمیل هزینه هر دو روش به طور موازی
- ۹- هماهنگی با سازمان های پزشکی قانونی و نظام پزشکی در مورد دستورالعمل وزارت بهداشت و درمان به عنوان مراجع مورد استفاده در برخوردهای قانونی برای حمایت از ارائه دهنده خدمت در صورت اجرای دستورالعمل (جهت جلوگیری از استفاده ارائه دهنده کاندگان خدمت از پیشنهاد شیوه های متعدد و متنوع غربالگری و کاهش خدمات القایی به منظور کسب اطمینان از داشتن حمایت های قانونی در صورت بروز سندروم داون در مادر باردار (طب دفاعی) با هزینه جامعه و نظام سلامت)
- ۱۰- ارائه پیشنهاد جایگزینی پوشش بیمه آمنیوسنتر و کاریوتایپ با NIPT با محدود کردن انجام NIPT و مشروط کردن انجام تست تشخیص ژنتیک بر اساس دستورالعمل

## بخش اول - اهداف و شرح اجرا

اجرای مراحل کامل غربالگری سندروم داون به طور مشخص در مادران باردار ۳۵ سال و بالاتر انجام خواهد شد. تکمیل فرآیند غربالگری در مادران زیر ۳۵ سال منحصراً در افراد پر خطر برای بروز سندروم داون بر اساس معیارهای تعیین شده در این دستورالعمل انجام می‌شود.

اجرای این برنامه اهداف اختصاصی ذیل را تحقق خواهد بخشید:

- ۱ آموزش، آگاهی بخشی و اطمینان دادن به مادران در هر سنی از دوره باروری برای داشتن بارداری سالم و بی خطر
- ۲ حمایت از مادر باردار با رعایت اصل مختار بودن مادر باردار در تصمیم گیری در تمامی مرحله از غربالگری (از انتخاب دریافت خدمت غربالگری تا تصمیم گیری برای ختم یا ادامه بارداری در صورت ابتلا جنین به سندروم داون)
- ۳ تأکید بر استاندارد سازی برنامه در تمام فرایندهای غربالگری شامل کلینیک و پاراکلینیک از آموزش و مشاوره صحیح به مادر تا اقدامات تشخیصی و ...
- ۴ طراحی نظام پایش، ارزشیابی مستمر و اعلام نتایج و تصحیح مدیریت برنامه بر مبنای آن

## استراتژی ها:

۱. آموزش گروه های هدف شامل زنان باردار
۲. غربالگری موارد پر خطر بروز سندروم داون
۳. تشخیص ژنتیک در جنین های در معرض خطر
۴. مشاوره ژنتیک زنان در معرض خطر داشتن فرزند مبتلا به سندروم داون
۵. مراقبت ژنتیک زنان در معرض خطر داشتن فرزند مبتلا به سندروم داون
۶. ارجاع بیماران به دنیا آمده و شناسایی شده در جریان برنامه به بیمارستان های منتخب سندروم داون در مرکز استان جهت دریافت خدمات استاندارد

ب-مراقب سلامت ماما/ ماما در مرکز جامع سلامت روستایی:

ب-۱) آموزش و مشاوره

چنانچه ذکر شد اولین و مهم ترین اصل در غربالگری سندروم داون حمایت از مادر برای تصمیم گیری آگاهانه برای انجام غربالگری یا انصراف از آن در هر مرحله از غربالگری است. آموزش و مشاوره با مادر باردار در خصوص غربالگری سندروم داون می بایست در اولین مراجعته مادر باردار - در صورتی که بارداری با  $\beta$  HCG مثبت تأیید شده باشد- ارائه شود. این آموزش می بایست به نحوی باشد که ضمن احترام به استقلال و انتخاب فرد از طریق ارائه اطلاعات کامل، ساده و روان برای مخاطب، امکان تصمیم گیری آگاهانه را برای مادر باردار فراهم نماید.

محورهای اصلی آموزش و مشاوره شامل موارد زیر است:

- ۱- اختیاری بودن انجام غربالگری بر اساس انتخاب مادر و اطمینان بخشی به مادر جهت پاسخگویی به سوالات وی در هر مرحله
- ۲- تفهیم خطر بروز سندروم داون بر اساس سن مادر با تاكيد بر كمتر بودن قابل توجه خطر در مادران جوان تر (زير ۳۵ سال) مطابق جدول زیر: (توضیح احتمال خطر برای مادر می باشد که به نحوی باشد که به مادر تفهیم شود که منظور از این احتمال این است که در هر رده سنی تنها یک مورد نوزاد مبتلا به سندروم داون به ازاء چه تعداد تولد نوزاد سالم خواهد بود. به عنوان مثال در مادران با سن بيست سال به ازاء تولد حدود ۱۵۰ نوزاد سالم تنها یک مورد سندروم داون متولد می شود. این مساله در اطمینان بخشی به مادر برای کاهش نگرانی های آسیب زا و تنش های مربوط به نتایج غربالگری در طول بارداری و تشویق مادران برای اقدام برای بارداری های بعدی در سنین جوان تر بسیار حائز اهمیت می باشد.)
- ۳- مراحل غربالگری، تفاوت مهم غربالگری با تشخیص قطعی و تاكيد بر اينكه نتيجه مثبت در غربالگری به هیچ وجه نشان دهنده ابتلای جنین به سندروم داون نمی باشد و  فقط احتمال ابتلا را مطرح می نماید.
- ۴- ارائه متن آموزشی تعیین شده به مادر برای مطالعه

پس از ارائه آموزش به مادر ادامه روند بر اساس تصمیم گیری مادر تعیین می شود:

- ۱- در صورتی که سن مادر زیر ۳۵ سال باشد و پس از آموزش و مشاوره لازم در مورد خطر کمتر بروز سندروم داون در این گروه سنی، تمایل به انجام غربالگری داشته باشد، مادر می بایست برای انجام خطر سنجی به پزشک ارجاع داده شود و تکمیل فرآیند غربالگری تنها در گروه های پرخطر بر اساس معیارهای این دستورالعمل صورت خواهد گرفت.(همزمان با مراقبتها معمول بارداری مطابق با مراقبتها ادغام یافته سلامت مادران)

- ۲- در صورتی که مادر زیر ۳۵ سال باشد و پس از آموزش و مشاوره لازم تمایل به انجام غربالگری نداشته باشد، مراقبتها معمول بارداری مطابق با مراقبتها ادغام یافته سلامت مادران (راهنمای خدمات خارج بیمارستانی) ادامه خواهد یافت.
- ۳- در صورتی که سن مادر ۳۵ سال و بیشتر باشد و مادر از انجام غربالگری انصراف دهد ، با توجه به احتمال بالاتر خطر در این گروه سنی انجام اقدامات به ترتیب ذیل ضروری است:

- دو نوبت پیگیری فعال به فاصله یک هفته برای آموزش مجدد مادر
- پیگیری انجام سونوگرافی مطابق با مراقبتها ادغام یافته سلامت مادران در صورت انصراف از غربالگری پس از تکمیل جلسات مشاوره

پس از آموزش می بایست تصمیم مادر باردار در فرم رضایت آگاهانه و در سامانه های سلامت ثبت شود.

### ج- پزشک تیم سلامت/پزشک خانواده:

در صورتی که مادر پس از آموزش و مشاوره صحیح انجام غربالگری را انتخاب کرده باشد، در اولین اقدام سن بارداری بر اساس LMP (در شرایطی که LMP قابل اطمینان باشد) یا سونوگرافی سه ماهه اول بارداری (در صورتی که قبلاً به هر دلیلی انجام شده باشد) تعیین شده و غربالگری بر اساس سن بارداری به شرح زیر انجام می‌شود:

#### ۱- سن بارداری ۱۱W تا ۱۳W+6d :

حالت اول: غربالگری برای مادرانی که به سونوگرافی NT استاندارد دسترسی دارند:

در این شرایط روش انتخابی Combined Test خواهد بود. بنابراین سونوگرافی NT و آزمایشات بیوشیمیایی شامل Free  $\beta$  hCG و PAPP-A توسط پزشک درخواست و در فاصله ۱۱ تا ۱۳ هفته و شش روز بارداری انجام می‌شود.

انجام سونوگرافی NT بر آزمایشات بیوشیمی مقدم است:

- چنانچه  $NT \geq 3/5 \text{ mm}$  باشد، آزمایشات بیوشیمی انجام نشده و مادر می بایست توسط سونوگرافیست، برای مراجعه در اولین فرصت به

پزشک ارجاع دهد که اقدامات لازم راهنمایی شود. این موارد می بایست توسط سونوگرافیست به رابط شهرستان محل سکونت مادر گزارش داده شوند. (این مادران می بایست توسط متخصص زنان برای انجام تشخیص تشخیص ارجاع داده شوند).

- در مواردی که  $NT < 3.5$  و نسبت اندازه CRL به NT بیش از ۹۵٪ (پرستایل) باشد، مادر غربالگری مثبت محسوب شده و می بایست

توسط سونوگرافیست، برای مراجعه در اولین فرصت به پزشک ارجاع دهنده جهت انجام اقدامات لازم راهنمایی شود. (این موارد می بایست توسط سونوگرافیست به رابط شهرستان محل سکونت مادر گزارش داده شوند). این مادران می بایست توسط متخصص زنان برای انجام

(ارجاع داده شوند). NIPT

- اگر  $NT < 3/5 \text{ mm}$  باشد، بر اساس درخواست اولیه پزشک، مادر می بایست توسط سونوگرافیست برای انجام آزمایشات بیوشیمی غربالگری

برای مراجعه به هنگام به آزمایشگاه تشخیص پزشکی راهنمایی شود. آزمایشات بهتر است طی همان روز (یا حداقل روز بعد) انجام شوند.

باید در نظر داشت که نمونه گیری آزمایشات بیوشیمی حداقل صورت گیرد و انجام این آزمایشات

پس از این زمان بی ارزش خواهد بود.

فاصله زمانی انجام NT و آزمایشات بیوشیمی می بایست توسط آزمایشگاه برای تعیین احتمال خطر ملاحظه قرار گیرد.

در نهایت پزشک تیم سلامت / پزشک خانواده می بایست بر اساس نتایج ، مادر را بدین شرح راهنمایی نماید:

- در مواردی که نتیجه غربالگری منفی (خطر  $> 1/250$ ) است، ادامه مراقبت های معمول بارداری صورت گیرد.
- در مواردی که نتیجه غربالگری مثبت (خطر  $\leq 1/250$ ) است، مادر می بایست در اولین فرصت داده به متخصص زنان ارجاع شود.

\*در مراجعته مادر پیش از ۱۱ هفتگی صدور درخواست پزشک برای آزمایشات و سونوگرافی  $NT$  چنانچه مادر در مورد زمان مناسب مراجعته برای انجام آن (در فاصله ۱۱ هفته تا ۱۳ هفته و ۶ روز) کاملاً توجیه شود بلا مانع است و نیاز به مراجعته مستقل بدین منظور در این فاصله زمانی نیست.

**حالت دوم : غربالگری برای مادرانی که به سونوگرافی NT استاندارد دسترسی ندارند:**

در این شرایط روش انتخابی Serum Integrated PAPP-A میباشد. یعنی اندازه گیری PAPP-A در ۱۱ هفته تا ۱۳ هفته و ۶ روز بارداری و اندازه گیری Inhibin -A در ۱۴ هفته تا ۱۶ هفته و ۶ روز بارداری در همان آزمایشگاه و Quad Marker شامل uE3 AFP، hCG محاسبه احتمال خطر با استفاده از مجموع نتایج دو مرحله.

پژشک می بایست بر اساس نتیجه غربالگری مادر را راهنمایی نماید. در مواردی که نتیجه غربالگری منفی (خطر  $> 1/250$ ) است می بایست ادامه مراقبت های معمول بارداری صورت گیرد و در مواردی که نتیجه غربالگری مثبت (خطر  $\leq 1/250$ ) است مادر می بایست در اولین فرصت به متخصص زنان ارجاع داده شود.

\*مادر می بایست در مورد کمتر بودن حساسیت این روش نسبت به روش Combined Test و موكول شدن زمان تعیین تکلیف تا سه ماهه دوم بارداری توجیه شود.

## ۲- سن بارداری W ۱۴ تا ۱۶W+6d:

در این موارد از Quadruple Test شامل Inhibin-A، uE3، AFP، hCG در ۱۴ هفته تا ۱۶ هفته و ۶ روز استفاده می‌شود. در مواردی که نتیجه غربالگری منفی (خطر  $> 1/250$ ) است، می‌بایست ادامه مراقبت‌های معمول بارداری صورت گیرد و در مواردی که نتیجه غربالگری مثبت است (خطر  $\leq 1/250$ ) مادر می‌بایست در اولین فرصت به متخصص زنان ارجاع داده شود.

## ۳- سن بارداری پس از ۱۷W:

چنانچه مادر در این زمان متقاضی انجام غربالگری باشد، مادر در اولین فرصت به متخصص زنان ارجاع داده شده و انجام غربالگری توسط متخصص زنان مدیریت می‌شود. (شرح مدیریت غربالگری این موارد در ذیل بند ج سطح دوم نظام سلامت - متخصص زنان - آورده شده است).

\*چنانچه اولین سطح مراجعه مادر مامای بخش خصوصی یا متخصص زنان باشد، وظایف مربوط به سطح اول نظام سلامت بر عهده ایشان خواهد بود.

## سطح دوم نظام سلامت:

### الف- مراکز انجام سونوگرافی NT

استاندارد های سونوگرافی NT در ضمیمه شماره ۲ این دستورالعمل آورده شده است.

- چنانچه  $NT \geq 3/5 \text{ mm}$  باشد، آزمایشات بیوشیمی انجام نشده و مادر می بایست توسط سونوگرافیست، برای مراجعه در اولین فرصت به پزشک ارجاع دهنده جهت اقدامات لازم راهنمایی شود. این موارد می بایست توسط سونوگرافیست به رابط شهرستان محل سکونت مادر گزارش داده شوند. (این مادران می بایست توسط متخصص زنان برای انجام تشخیص ژنتیک ارجاع داده شوند).

- در مواردی که  $NT < 3.5$  و نسبت اندازه NT به CRL بیش از ۹۵٪ (پرسنتایل) باشد، مادر غربالگری مثبت محسوب شده و می بایست توسط سونوگرافیست، برای مراجعه در اولین فرصت به پزشک ارجاع دهنده جهت اقدامات لازم راهنمایی شود. این موارد می بایست توسط سونوگرافیست به رابط شهرستان محل سکونت مادر گزارش داده شوند. (این مادران می بایست توسط متخصص زنان برای انجام ارجاع داده شوند). NIPT

- اگر  $NT < 3/5 \text{ mm}$  باشد، بر اساس درخواست اولیه پزشک، مادر می بایست توسط سونوگرافیست برای انجام آزمایشات بیوشیمی غربالگری برای مراجعه به آزمایشگاه تشخیص پزشکی راهنمایی شود. آزمایشات بهتر است طی همان روز (یا حداکثر روز بعد) انجام شوند.

---

**ب- آزمایشگاه تشخیص طبی (غربالگری بیوشیمی):**

استاندارد های آزمایشات بیوشیمی غربالگری در ضمیمه شماره ۱ این دستورالعمل آورده شده است.

آزمایشگاه تشخیص پزشکی موظف است موارد مثبت غربالگری را به صورت گزارش تلفنی فوری به رابط مرکز بهداشت شهرستان محل سکونت مادر اعلام نماید.

### ج- متخصص زنان:

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

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

- چنانچه خطر محاسبه شده  $\leq 1/10$  باشد مادر می‌بایست برای انجام آمینو سنتر به منظور آزمایش تشخیص ژنتیک ارجاع داده شود.
- چنانچه خطر محاسبه شده  $1/11$  تا  $1/250$  باشد مادر می‌بایست برای انجام NIPT ارجاع داده شده و چنانچه نتیجه انجام NIPT مثبت باشد برای انجام آزمایش تشخیص ژنتیک ارجاع داده شود.

توجه: در صورتی که PAPP-A کمتر از  $26 \text{ mom}$  باشد NIPT انجام نشده و مادر می‌بایست برای نمونه گیری برای انجام تست تشخیص ژنتیک ارجاع داده شود.

۲- مادرانی که متقاضی انجام غربالگری پس از ۱۷ هفتگی هستند:

در این مادران، غربالگری و محاسبه خطر با Quad Marker شامل AFP, hCG Inhibin-A و uE3 انجام می‌گیرد. مادر باردار می‌بایست در خصوص محدودیت زمان توسط متخصص زنان توجیه شود. (با در نظر گرفتن زمان لازم در بهترین شرایط که شامل یک تا دو روز برای انجام غربالگری، در صورت مثبت بودن نتایج غربالگری یک تا دو روز برای انجام روش‌های سریع تشخیص ژنتیک و در صورت ابتلاء جنین، یک تا دو روز جهت انجام مراحل قانونی ختم بارداری حداقل تا ۱۹ هفته- ۶ روز- )

در صورتی که زمان کافی به شرح مذکور وجود دارد مادر برای غربالگری ارجاع داده شده و در مواردی که نتیجه غربالگری منفی (خطر > ۱/۲۵۰) است ادامه مراقبت‌های معمول بارداری صورت می‌گیرد. در مواردی که نتیجه غربالگری مثبت است (خطر  $\leq 1/250$ ) مادر می‌بایست جهت درخواست انجام تشخیص ژنتیک در اولین فرصت ارجاع داده شود.

علاوه بر مواردی که در مسیر معمول غربالگری نیاز به انجام NIPT دارند، در موارد زیر می بایست Cell NIPT (با استفاده از ♀)

به عنوان روش خط اول برای غربالگری استفاده شود:

- ۱- در صورت سابقه داشتن جنین یا فرزند مبتلا به سندروم داون در مادر باردار
- ۲- در صورتی که سن مادر در زمان بارداری ۴۰ سال و بیشتر باشد.
- ۳- در صورتی که بارداری با استفاده از روش‌های کمک باروری صورت گرفته باشد در صورت تجویز پریناتالوژیست
- ۴- در مواردی که NT $<3.5$  و نسبت اندازه CRL به NT بیش از ۹۵٪ (۹۵پرسنتیل) باشد نیازی به انجام آزمایشات بیوشیمی نبوده و مادر مثبت غربالگری محسوب می شود بنابراین ادامه روند غربالگری برای این مادران با انجام NIPT است.

در موارد فوق توجیه و آگاه سازی کامل مادر قبل و بعد از انجام NIPT الزامی است. از جمله موارد مهم در توضیحات اطلاع یافتن مادر از مدت زمان لازم تا تعیین تکلیف نهایی برای انجام هر تست، هزینه، مزایا و محدودیت‌های آن است.

❖ مواردی، که تست NIPT نباید داشت و انجام شود:

۱- بارداری چندقولویی باشد.

توجه: در دولولیتی های دیگریونی و در موارد no call در نتیجه NIPT، انجام NIPT می باشد بر اساس نظر پریناتالولوژیست انجام شود.

۲- غربالگری آنومالی های کروموزومی غیر از ۱۳، ۱۸ و ۲۱

۳- درصورتی که PAPP-A کمتر از ۰/۲۶ mom باشد.

۴- در مورد سابقه داشتن فرزند مبتلا به سندروم داون چنانچه بر اساس نظر پزشک مشاوره ژنتیک، مادر دارای فرزند مبتلا به سندروم داون به دلیل ترانسلوکاسیون است، NIPT انجام نشده و مادر می باشد برای نمونه گیری برای انجام تست تشخیص ژنتیک ارجاع داده شود.

۵- در مواردی که در سونوگرافی  $NT \geq 3.5$  باشد NIPT انجام نشده و مادر می باشد برای نمونه گیری برای انجام تست تشخیص ژنتیک ارجاع داده شود.

۶- چنانچه نتیجه غربالگری مثبت است و برای تشخیص پیش از تولد سایر بیماری ها نیاز به انجام آمنیوسنتز یا CVS وجود دارد.

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

## سایر نکات:

- ۱- در دو قلویی معیارهای غربالگری، با بارداری تک قلویی یکسان می باشد ولی در بارداری های بیش از دو قلو، معیار غربالگری فقط بر اساس NT است.
- ۲- در مورد تریزومی های ۱۳ و ۱۸ نیز نقطه برش (Cut Off) غربالگری مشابه سندروم داون است و چنانچه در غربالگری احتمال این اختلالات کروموزومی مثبت گزارش شود، مادر می باشد به پریناتالوژیست ارجاع داده شود.
- ۳- زمان های انتخاب شده برای هر یک از مراحل غربالگری در این دستورالعمل، با توجه به قوانین موجود در مورد زمان سقط انتخابی جنین در جمهوری اسلامی ایران، تعیین شده است و لازم الاجرا است.
- ۴- در صورتی که تصمیم زن باردار، ادامه بارداری و تولد نوزاد مبتلا به سندروم داون باشد، با توجه به مشکلات سلامتی نوزادان مبتلا به سندروم داون، باشیستی انتخاب یک مرکز تخصصی سطح ۳ برای زایمان توسط متخصص زنان به وی توصیه شود تا زایمان ایمن و سلامت به انجام رسد.
- ۵- مرکز بیمارستانی سطح ۳ باید به عنوان بیمارستان منتخب توسط دانشگاه علوم پزشکی معرفی شود تا کودکانی که به هر دلیل با سندروم داون متولد می شوند به این بیمارستان ارجاع و در آن ثبت نام شده و خدمات درمانی استاندارد و لازم را به طور دوره‌ای دریافت دارند. ملاحظات و استانداردهای عمومی این نوع بیمارستان ها در دستورالعمل ژنتیک اجتماعی آمده است.
- ۶- آزمایشگاه در گزارش دهی می باشد بر اساس استانداردهای آزمایشگاه مرجع سلامت اقدام نموده از توصیه و پیشنهاد خارج از محدوده استاندارد به شدت پرهیز نماید. از جمله اینکه نتیجه غربالگری می باشد به صورت غربالگری مثبت یا غربالگری منفی (بر حسب ریسک محاسبه شده و نقطه برش، (به جای دسته بندی به صورت کم، خطر، با خطر متوسط و پر خطر) اعلام شود. همچنین پارامترها و اعداد مربوطه بر اساس جوابدهی استاندارد نیز در همان برگه گزارش باید اعلام شود تا در صورت ضرورت مورد استفاده پزشک معالج قرار گیرد

❖ سطح سوم نظام سلامت:

الف- تشخیص ژنتیک:

در مواردی که نتیجه غربالگری با NIPT مشتبه باشد، می بایست برای تأیید یا رد ابتلای جنین از روش های تشخیص ژنتیک بر اساس این دستورالعمل و دستورالعمل تشخیص ژنتیک بیماری و استانداردهای مربوطه استفاده کرد. روش انتخابی تشخیص ژنتیک در این برنامه کاریوتایپ مایع آمنیون می باشد ولی چنانچه اندیکاسیون انجام CVS وجود داشته باشد روش تشخیص ژنتیک کاریوتایپ بر روی نمونه بدست آمده از CVS خواهد بود.

به طور کلی انجام کاریوتایپ CVS نسبت به کاریوتایپ آمنیوسنتز مشکلات فنی بیشتری دارد، از کیفیت و دقیقی کمتری برخوردار بوده، به علاوه با خطر موzaییسم محدود به جفت (که در بسیاری از موارد منجر به نیاز به نمونه گیری مجدد آمنیوسنتز می شود) و خطر بیشتر آلودگی با سلولهای مادری همراه است. بنابراین در حال حاضر انجام کاریوتایپ آمنیوسنتز نسبت به کاریوتایپ CVS در این برنامه ارجح است. انجام کاریوتایپ CVS در صورت وجود متخصص نمونه گیر ماهر و با تجربه و در شرایط خاص مانند نیاز به بررسی تشخیص پیش از تولد بیماری های تک ژنی (نظیر تالاسمی، دوشن، هموفیلی و ...) بلامانع است.

چنانچه سن بارداری ۱۷ هفته و ۱ روز باشد، از روش های سریع تشخیص ژنتیک شامل QF-PCR بر روی مایع آمنیون استفاده می شود. در صورتی که نتیجه تشخیص ابتلای جنین به اختلال کروموزومی بیماریزا باشد، می بایست نتیجه با یک روش سریع دیگر تشخیص ژنتیک نظیر FISH یا MLPA تأیید شود. (الگوریتم ۳)

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

آزمایشگاه تشخیص ژنتیک موظف است در صورت ابتلای جنین به اختلال کروموزومی بیماریزا، طی گزارش تلفنی فوری نتیجه را به رابط برنامه در شهرستان محل سکونت و متخصص زنان ارجاع دهنده گزارش دهد.

همچنین آزمایشگاه تشخیص ژنتیک موظف است ضرورت مراجعه در اولین فرصت به پزشک معالج را (بدون مطلع نمودن مادر از نتیجه تشخیص ژنتیک) به مادر اطلاع دهد تا مادر با دریافت خبر ناگوار در شرایط نامناسب و بدون آمادگی دچار آسیب نشود.

❖ مدیریت برنامه در موارد مثبت غربالگری یا مثبت تشخیص ژنتیک:

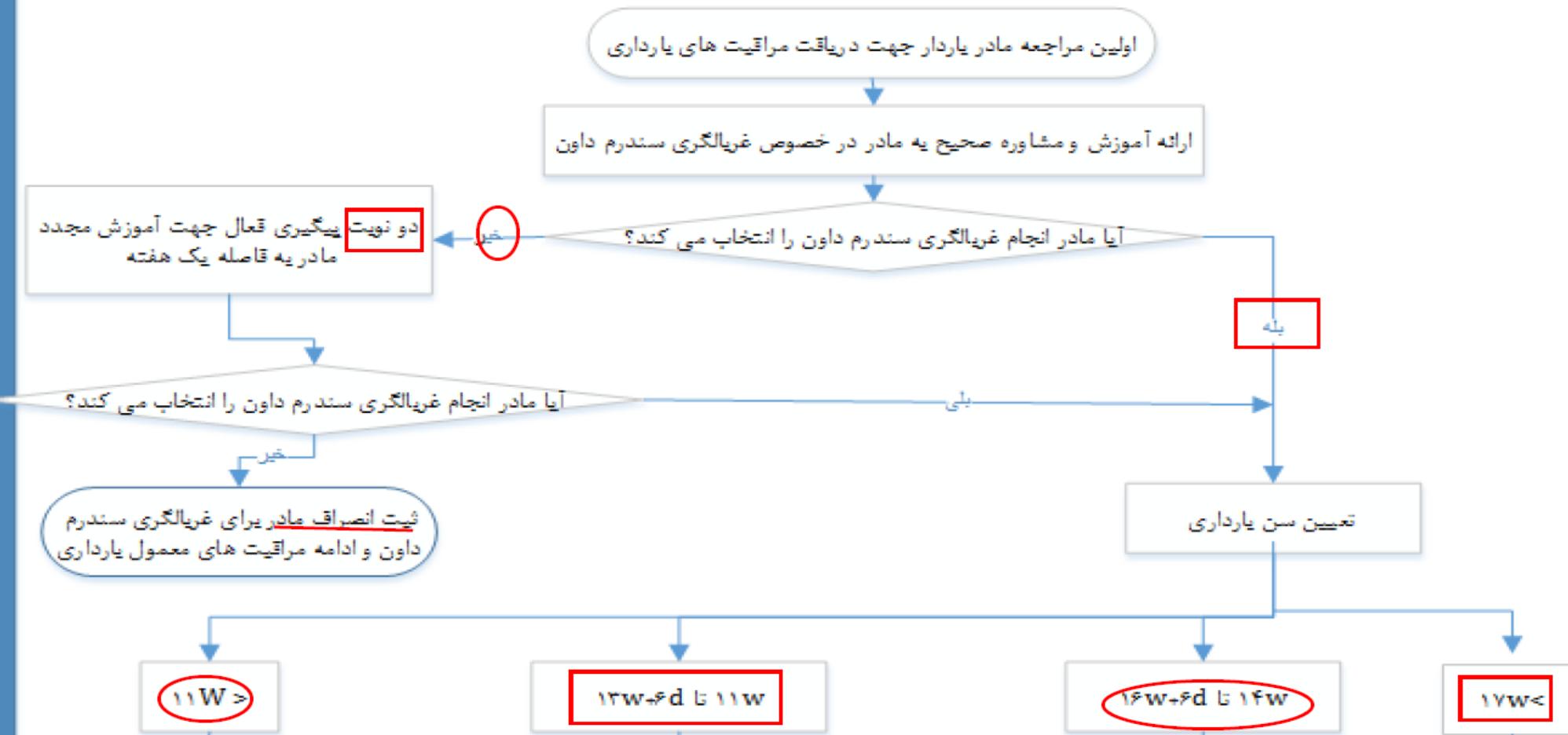
در ستاد معاونت بهداشت دانشگاه ها سامان دهی امور مربوط به ارائه خدمت غربالگری مادران باردار ، بر عهده گروه سلامت جماعت و خانواده و امور مربوط به **تشخیص ژنتیک مشاوره ژنتیک**، و **مراقبت ژنتیک** بر عهده گروه مبارزه با بیماری ها می باشد.

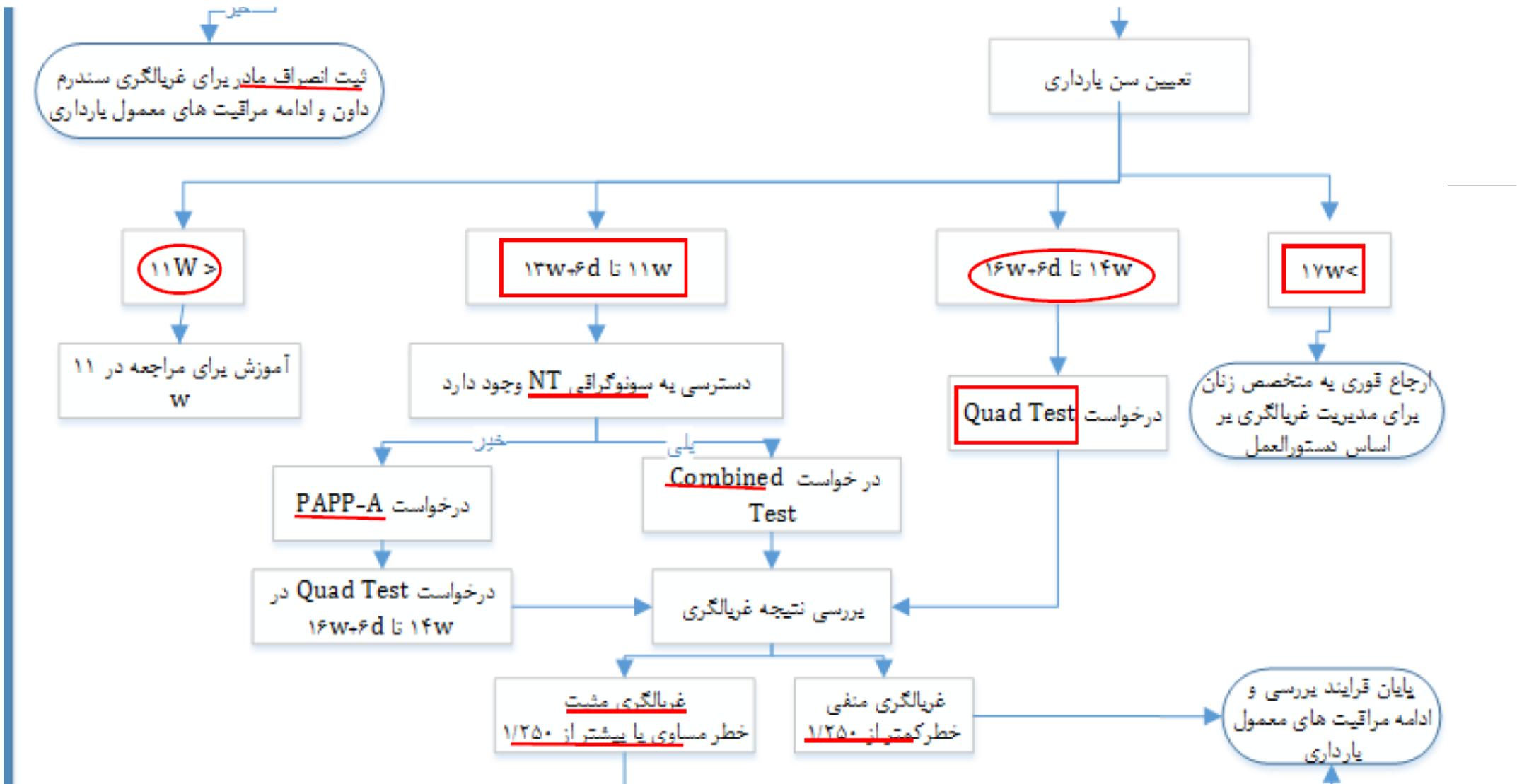
رابط شهرستان یک نفر از نیروهای ستادی شبکه بهداشت و درمان شهرستان مربوطه از زیر مجموعه واحد مبارزه با بیماری ها یا واحد سلامت جماعت و خانواده (به انتخاب رئیس شبکه) می باشد. که به ستاد معاونت بهداشت دانشگاه مربوطه معرفی شده و از این طریق به ذینفعان معرفی می شود.

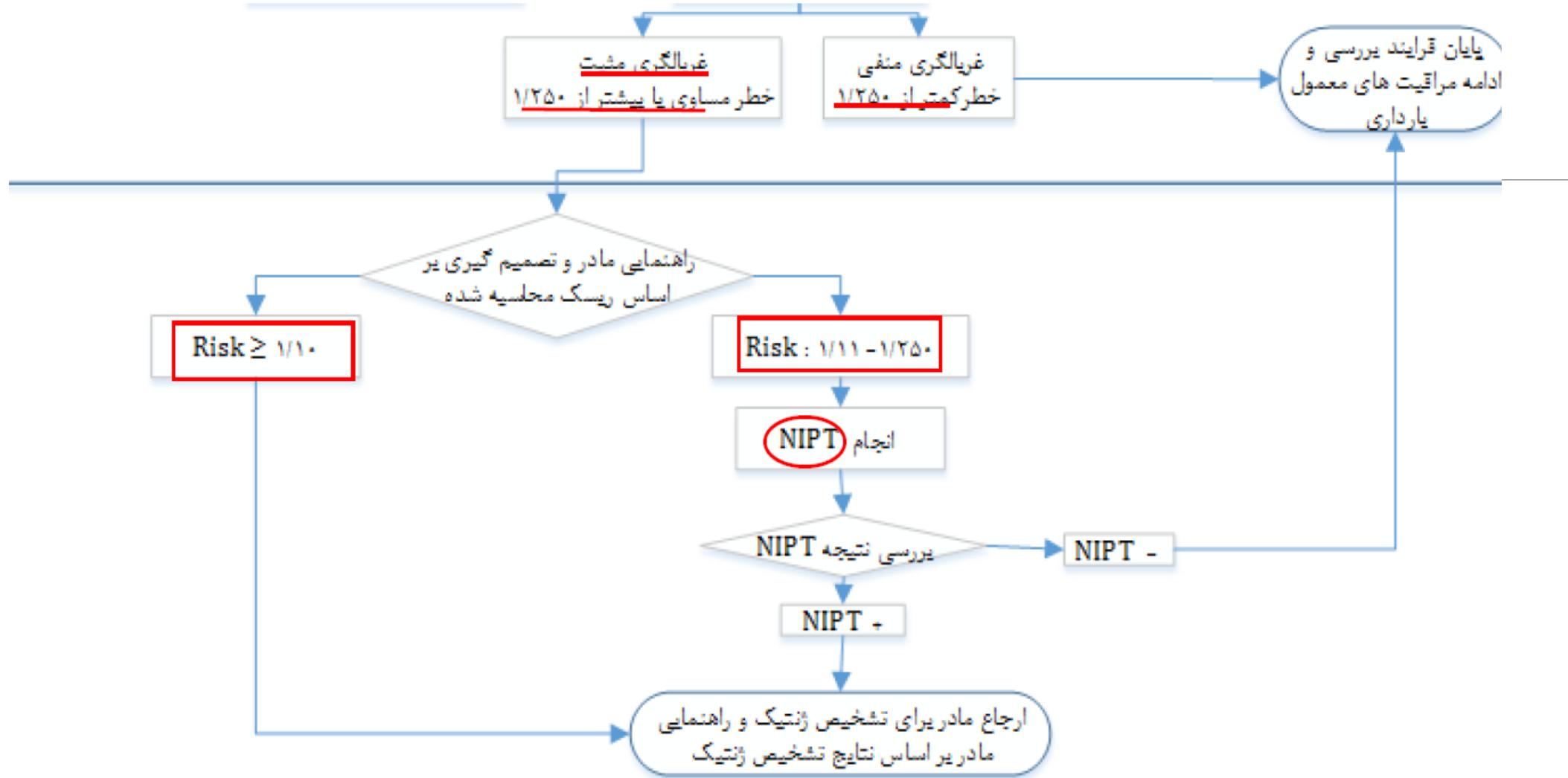
مطابق مطالب پیش گفت مورد مثبت غربالگری و تشخیص ژنتیک مبتلا به سندروم داون توسط مرکز پاراکلینیک مربوطه به رابط شهرستان محل سکونت مادر به صورت تلفنی فوری گزارش داده می شود:

رعايت اصول محترمانه بودن اسرار پزشكى در همه موارد گزارش و پيگيرى الزامي است.

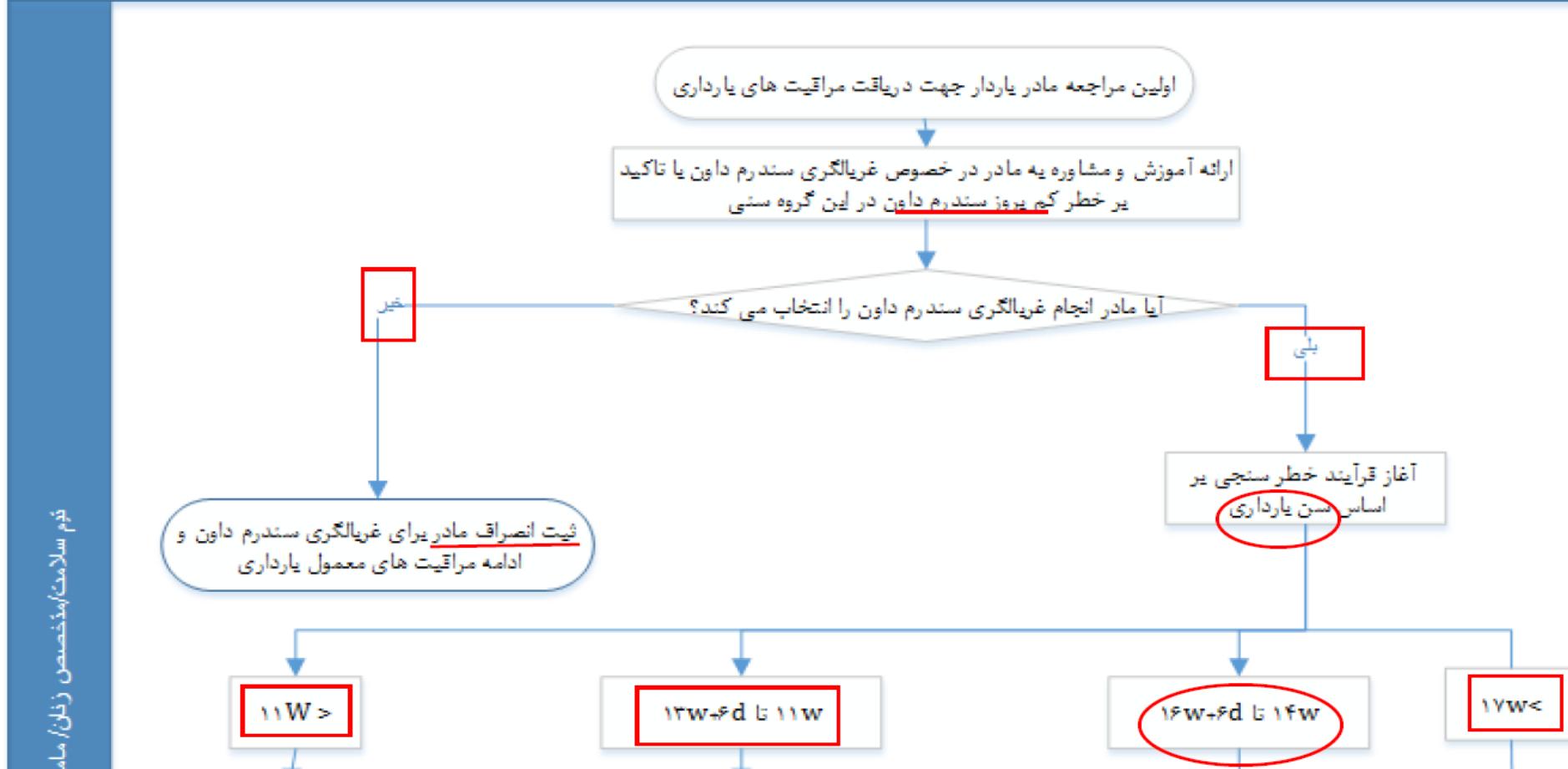
## الگوریتم ۱: غریالگری سندروم داون در مادران باردار ۳۵ سال و بالاتر

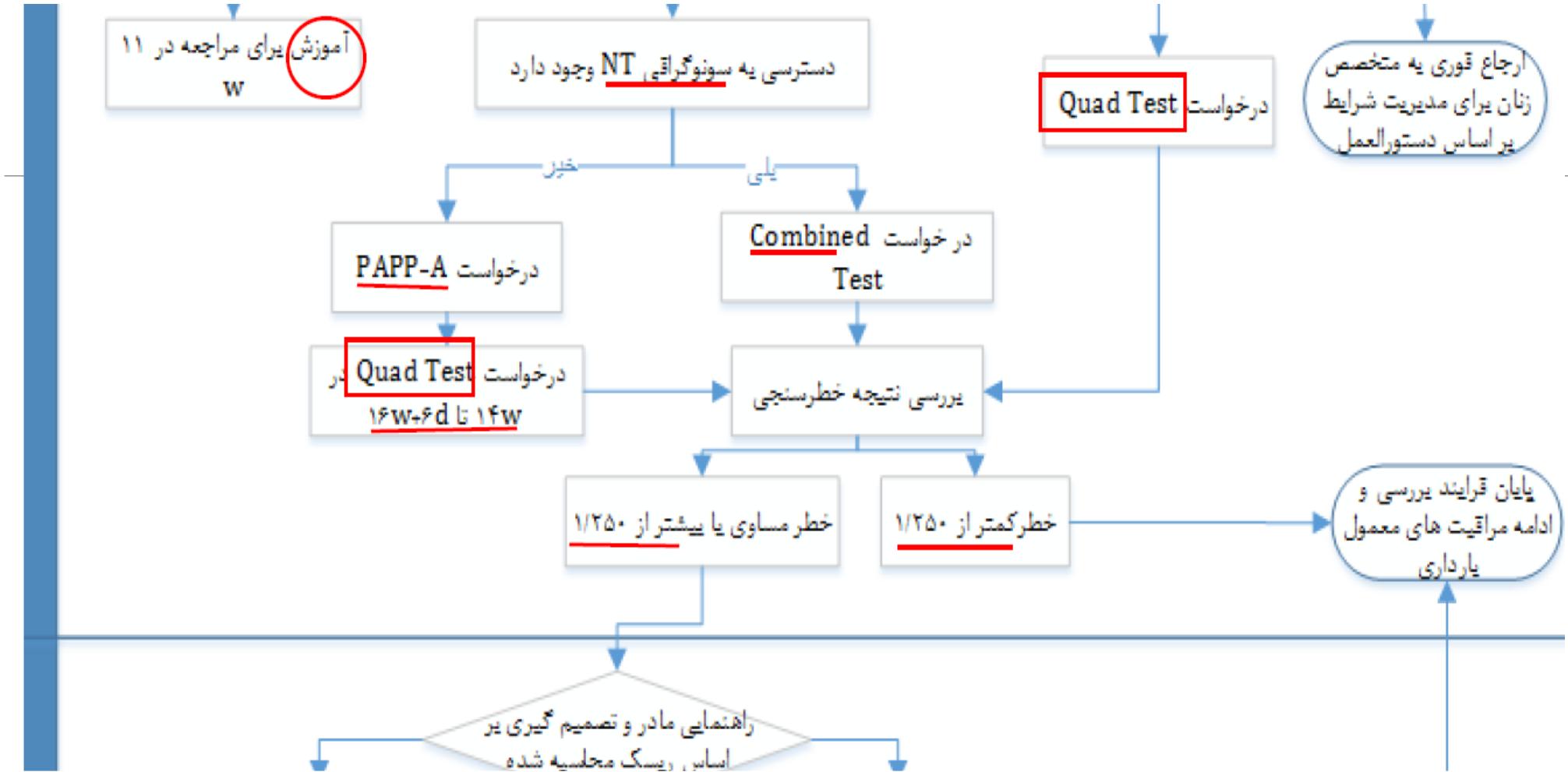


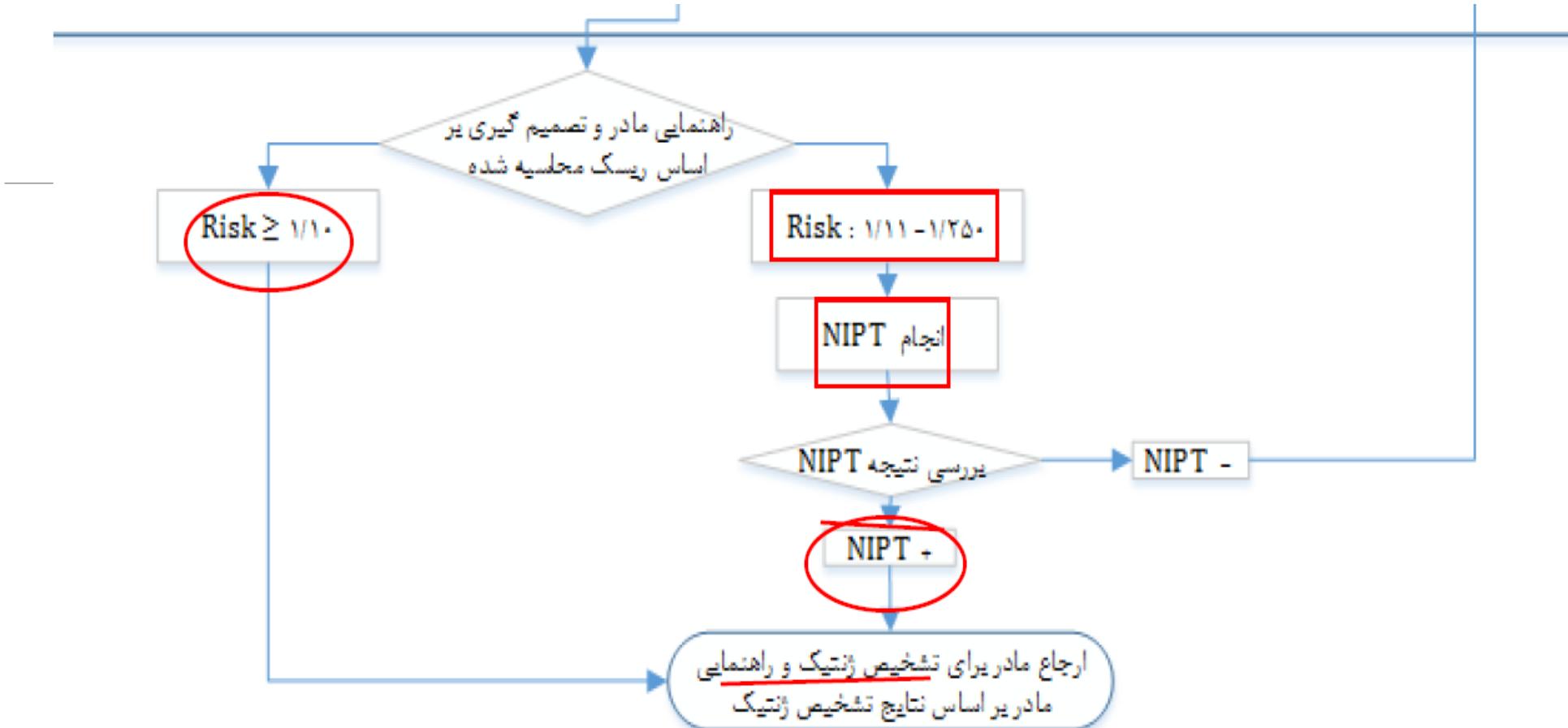




## الکوریتم ۲: غریالگری سندروم داون در مادران باردار زیر ۳۵ سال







الگوریتم ۳  
خلاصه روند تشخیص ژنتیک

