

دبیرخانه شورای راهبردی تدوین راهنماهای سلامت

شناسنامه و استاندارد خدمت

تشخیص ژنیک بیماری آلفاگالاسمی

(بادامه تشخیص بیماری های ژنیک)

تابستان ۱۳۹۹

تنظیم و تدوین:

جناب آقای دکتر سیامک میراب سمیعی (آزمایشگاه مرجع سلامت)

سرکارخانم دکتر سماوات (اداره ژنتیک)

جناب آقای دکتر سعید رضا غفاری (موسسه ابن سینا)

جناب آقای دکتر سیروس زینلی (انستیتو پاستور)

سرکارخانم دکتر صغری روحی (انستیتو پاستور)

جناب آقای دکتر سعید طالبی (دانشگاه ایران)

جناب آقای دکتر علی آهنی (آزمایشگاه مندل)

سرکارخانم دکتر پانته آ ایزدی (دانشگاه تهران)

سرکارخانم دکتر معصومه احمدیان (اداره ژنتیک)

سرکارخانم دکتر فائزه عزیزی (اداره ژنتیک)

سرکارخانم نفیسی (آزمایشگاه مرجع سلامت)

سرکارخانم دکتر رفعتی (موسسه ابن سینا)

جناب آقای دکتر کرامتی پور (دانشگاه تهران)

سرکارخانم دکتر مریمی (انستیتو پاستور)

جناب آقای دکتر گرشاسبی (انجمن ژنتیک پزشکی)

جناب آقای دکتر کریمی پور (انستیتو پاستور)

جناب آقای دکتر رشیدی نژاد (انجمن ژنتیک پزشکی)

سرکارخانم دکتر کریمی نژاد (آزمایشگاه ژنتیک پزشکی کریمی نژاد- نجم آبادی)

جناب آقای دکتر طباطبایی فر (دانشگاه علوم پزشکی اصفهان)

جناب آقای دکتر نوروزی نیا (دانشگاه تربیت مدرس)

سرکارخانم دکتر داودی (انستیتو پاستور)

جناب آقای دکتر اکرمی (انجمن ژنتیک پزشکی)
سرکار خانم دکتر انجرائی (آزمایشگاه مرجع سلامت)
سرکار خانم دکتر خداوردیان (آزمایشگاه مرجع سلامت)
جناب آقای دکتر اکبری (آزمایشگاه ژنتیک پزشکی دکتر اکبری)
سرکار خانم دکتر صدرنبوی (دانشگاه علوم پزشکی اصفهان)
سرکار خانم دکتر فرزانی (آزمایشگاه مرجع سلامت)
جناب آقای دکتر عباس زادگان (دانشگاه علوم پزشکی مشهد)
جناب آقای دکتر مهدیه (انجمن ژنتیک پزشکی)
سرکار خانم دکتر باقرصاد (اداره ژنتیک)
سرکار خانم دکتر حنطوش زاده (دانشگاه علوم پزشکی تهران)
سرکار خانم دکتر پیری (دانشگاه علوم پزشکی تهران)
سرکار خانم دکتر بهجتی (دانشگاه علوم بهزیستی)
جناب آقای رفیعی (آزمایشگاه مرجع سلامت)

تحت نظارت فنی:

گروه استانداردسازی و تدوین راهنماهای سلامت
دفتر ارزیابی فن آوری، استانداردسازی و تعرفه سلامت
دکتر عبدالخالق کشاورزی، فرانک ندرخانی،
دکتر مریم خیری، آزاده حقیقی

الف) عنوان دقیق خدمت مورد بررسی (فارسی و لاتین) به همراه کد ملی:

تشخیص ژنتیک بیماری آلفا تالاسمی

کد ملی ۸۱۰۱۵۴: بررسی مرحله اول تالاسمی آلفا برای پدر به همراه فرزند

کد ملی ۸۱۰۱۵۶: بررسی مرحله اول تالاسمی آلفا برای مادر به همراه فرزند

کد ملی ۸۰۶۵۰۷: آلفا تالاسمی / مرحله دوم تعیین وضعیت جنین

ب) تعریف و تشریح خدمت مورد بررسی:

این سند به عنوان یک دستورالعمل جهت ارائه الگوی نحوه استفاده از کدهای کتاب ارزش نسبی خدمات سلامت، جهت تعریف استاندارد تشخیص ژنتیک آلفا تالاسمی برای پزشکان درخواست کننده مجاز در آزمایشگاه پزشکی با دامنه فعالیت ژنتیک پزشکی که سیستم مدیریت کیفیت مستقر نموده و پس از اعتبار بخشی، تأیید شده و یا جهت پذیرش ارجاعات تشخیص ژنتیک نظام سلامت منتخب شده اند، کارایی دارد. روسای آزمایشگاه پزشکی با دامنه فعالیت ژنتیک پزشکی / مسئولین فنی هر آزمایشگاه پزشکی با دامنه فعالیت ژنتیک پزشکی، جهت مدیریت صحیح هر تکنیک لازم است نکات ضروری این تکنیک را با توجه به الزامات استانداردهای ابلاغی آزمایشگاه مرجع سلامت با رویکرد انطباق با استاندارد INSO-ISO 15189 رعایت نمایند. در این قسمت لازم است الزامات فضا، الزامات کارکنان، الزامات تجهیزات، الزامات قبل از آزمایش، حین آزمایش و پس از آزمایش شامل صدور و گزارش نتایج و نحوه حفظ اطلاعات و داده ها مد نظر قرار گیرد.

ت) موارد ضروری انجام مداخله تشخیصی (اندیکاسیون ها)

۱. آزمایش ژنتیک آلفا تالاسمی مرحله اول برای زوجین در معرض خطر تولد فرزند مبتلا:

این آزمایش می تواند برای زوج هایی که مطابق دستورالعمل کشوری تشخیص ناقل و قبل از تولد تالاسمی در معرض خطر تولد فرزند مبتلا به Hemoglobin Bart hydrops fetalis یا بیماری H هستند درخواست شود. در این صورت جواب آزمایش CBC و الکتروفورز هموگلوبین زوج مورد بررسی باید موجود باشد.

۲. آزمایش ژنتیک آلفا تالاسمی برای افراد مشکوک به بیماری H جهت پیشگیری از هزینه های اضافی در برخورد بالینی به آنمی در مواردی که در مدیریت درمان تاثیر گذار باشد و بررسی های بالینی و پاراکلینیکی informative نباشد:

در این صورت جواب آزمایش CBC و الکتروفورز هموگلوبین فرد مورد بررسی (در صورت تزریق خون، جواب آزمایش قبل از شروع تزریق خون) یا CBC و الکتروفورز هموگلوبین والدین باید موجود باشد.

در این آزمایش، تجویز صرفا توسط فوق تخصص خون و سرطان صورت می گیرد

آزمایش ژنتیک آلفا تالاسمی مرحله دوم:

۳. در این صورت جواب آزمایش ژنتیک مرحله اول، آخرین سونوگرافی حاملگی باید موجود باشد.

۴. آزمایش ژنتیک آلفا تالاسمی مرحله اول و دوم:

در این صورت جواب آزمایش سونوگرافی و آزمایش CBC و الکتروفورز هموگلوبین زوج باید موجود باشد. این آزمایش می‌تواند برای زوج‌هایی که مطابق دستورالعمل کشوری تشخیص ناقلین و قبل از تولد تالاسمی در معرض خطر تولد فرزند مبتلا به Hemoglobin Bart hydrops fetalis یا بیماری H هستند درخواست شود.

ج) تواتر ارائه خدمت

ج-۱) تعداد دفعات مورد نیاز

یک بار در هر بارداری براساس اندیکاسیون

ج-۲) فواصل انجام

ندارد

د) افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز (Order) خدمت مربوطه و استاندارد تجویز:

- درخواست این تست توسط پزشکان مشاور ژنتیک، متخصصین و فوق تخصص‌های اطفال، متخصصین و فوق تخصص‌های داخلی و هماتولوژی امکان‌پذیر می‌باشد.
- برای خانم‌های باردار علاوه بر متخصصین ذکر شده، متخصص و فوق تخصص زنان و زایمان نیز می‌توانند آزمایش مرحله دوم این تست را درخواست نمایند.
- جهت آزمایش ژنتیک آلفا تالاسمی مرحله اول برای زوجین در معرض خطر تولد فرزند مبتلا، پزشک معالج یا مشاور بایستی درخواست را به صورت "تشخیص ژنتیک مرحله اول آلفا تالاسمی" در نسخه خانم و آقا بنویسد.
- جهت ژنتیک آلفا تالاسمی برای افراد مشکوک به بیماری H، درخواست صرفاً می‌تواند توسط فوق تخصص هماتولوژیست صورت گیرد. پزشک بایستی درخواست را به صورت "تشخیص ژنتیک آلفا تالاسمی جهت تایید بیماری H"، در نسخه فرد مورد بررسی بنویسد.
- برای خانم‌های باردار علاوه بر متخصصین ذکر شده، متخصصین و فوق تخصص‌های زنان و زایمان نیز می‌توانند آزمایش مرحله دوم این تست را درخواست نمایند. جهت آزمایش ژنتیک آلفا تالاسمی مرحله دوم، پزشک معالج یا مشاور بایستی درخواست را به صورت "تشخیص ژنتیک مرحله دوم آلفا تالاسمی" در نسخه مادر بنویسد.
- جهت آزمایش ژنتیک آلفا تالاسمی مرحله اول و دوم، پزشک معالج یا مشاور بایستی درخواست را به صورت "تشخیص ژنتیک مرحله اول آلفا تالاسمی" در نسخه خانم و آقا و "تشخیص ژنتیک مرحله دوم آلفا تالاسمی" در نسخه مادر بنویسد.

ه) ارائه کننده اصلی صاحب صلاحیت جهت ارائه خدمت مربوطه:

دانش آموخته دکتری تخصصی رشته ژنتیک پزشکی که صلاحیت او برای ارائه خدمت بر مبنای سطح بندی تخصصی احراز شده باشد.

و) عنوان و سطح تخصص های مورد نیاز (استاندارد) برای سایر اعضای تیم ارائه کننده خدمت:

ردیف	عنوان رشته	تعداد مورد نیاز به طور استاندارد به ازای ارائه هر خدمت	مقطع تحصیلی	سابقه کار و یا دوره آموزشی مصوب در صورت لزوم	نقش در فرایند ارائه خدمت
۱	علوم آزمایشگاهی احراز صلاحیت شده و کلیه رشته های مرتبط	حداقل ۱ نفر	کارشناسی و بالاتر	-	کارشناس فنی

ز) استانداردهای فضای فیزیکی و مکان ارائه خدمت:

ازمایشگاه پزشکی با دامنه فعالیت ژنتیک پزشکی

روسای آزمایشگاه پزشکی با دامنه فعالیت ژنتیک پزشکی / مسئولین فنی هر آزمایشگاه پزشکی با دامنه فعالیت ژنتیک پزشکی، جهت مدیریت صحیح تشخیص بیماری لازم است نکات ضروری مورد نیاز جهت تشخیص بیماری را با توجه به الزامات استانداردهای ابلاغی آزمایشگاه مرجع سلامت با رویکرد انطباق با استاندارد INSO-ISO 15189 رعایت نمایند. در این قسمت لازم است الزامات فضا، الزامات کارکنان، الزامات تجهیزات، الزامات قبل از آزمایش، حین آزمایش و پس از آزمایش شامل صدور و گزارش نتایج و نحوه حفظ اطلاعات و داده ها مد نظر قرار گیرد.

ح) تجهیزات پزشکی سرمایه ای به ازای هر خدمت:

سمپلر های متغیر، یخچال، فریزر ۲۰-، دماسنج، هود، بن ماری، Hot plate، اتوکلاو، انکوباتور، Vortex، ترازو، PH متر، میکروسانتریفیوژ، میکرواسپین، سانتریفیوژ یخچالدار، اسپکتروفوتومتر (Spectrophotometer) یا نانودراپ، لامپ UV جهت رفع آلودگی DNA، ترموسایکلر، تانک الکتروفورز افقی، Power supply، Gel photo document، کامپیوتر، میکروسکوپ و یا استریواسکوپ برای تمیز کردن نمونه CVS، نرم افزار طراحی پرایمر، نرم افزار آنالیز نتایج تعیین توالی و سایر نرم افزارهای آنالیز نتایج، دستگاه برقراری برق اضطراری، Genetic analyzer

تبصره: چنانچه آزمایشگاه پزشکی با دامنه فعالیت ژنتیک پزشکی فاقد Genetic analyzer باشد می تواند از سایر مراکز خرید خدمت کند.

ط) داروها، مواد و لوازم مصرفی پزشکی جهت ارائه هر خدمت:

ردیف	اقلام مصرفی مورد نیاز	میزان مصرف (تعداد یا نسبت)
۱	مواد مورد نیاز استخراج DNA	بر اساس روش های مختلف متفاوت است
۲	مواد مورد نیاز PCR	بر اساس روش های مختلف متفاوت است
۳	مواد مورد نیاز الکتروفورز	بر اساس روش های مختلف متفاوت است

۴	مواد مورد نیاز تعیین توالی	بر اساس روش های مختلف متفاوت است
۵	مواد مورد نیاز MLPA	با توجه به تعداد نمونه مورد بررسی و کنترلها تعیین می شود.
۶	مواد مصرفی مانند سرسمپلر، دستکش لاتکس و ..	بر اساس روش های مختلف متفاوت است

تبصره: این تست ها در بعضی از آزمایشگاه های پزشکی با دامنه فعالیت ژنتیک پزشکی با استفاده از کیت های تجاری انجام می شوند اما در اکثر آزمایشگاه های پزشکی با دامنه فعالیت ژنتیک پزشکی روش انجام آزمایش بصورت Home Made می باشد لذا میزان و نوع مواد مصرفی تنوع بسیاری دارد.

۲) اقدامات پاراکلینیکی، تصویربرداری و دارویی مورد نیاز جهت ارائه خدمت:

۱. مرحله پیش از انجام آزمایش

آزمایشگاه پزشکی با دامنه فعالیت ژنتیک پزشکی پذیرش کننده نمونه بایستی دارای مسئول فنی ژنتیک پزشکی باشد.

۱,۱. پذیرش جهت آزمایش ژنتیک آلفا تالاسمی مرحله اول برای زوجین در معرض خطر تولد فرزند مبتلا و نیز افراد مشکوک به

بیماری H

۱,۱,۱. بررسی ژن های آلفا: آزمایش با کدهای ۸۱۰۱۵۴ (بررسی مرحله اول تالاسمی آلفا برای پدر به همراه فرزند) و ۸۱۰۱۵۶

(بررسی مرحله اول تالاسمی آلفا برای مادر به همراه فرزند) مورد پذیرش قرار می گیرد. این کد تعرفه شامل کلیه مراحل بررسی از جمله پذیرش، استخراج DNA، مراحل فنی اعم از تعیین جهش های حذفی و غیرحذفی شناخته شده و ناشناخته، تفسیر و گزارش می باشد و از آزمایشگاه پزشکی با دامنه فعالیت ژنتیک پزشکی اجازه پذیرش کد دیگری را ندارد.

۱,۱,۲. بررسی ژن بتا: در زوج هایی که هر دو مشکوک به تالاسمی هستند خطر بروز تالاسمی بتا باید در فرزندان بررسی شود.

در این صورت باید ثابت شود که حداقل یکی از زوج ها ناقل تالاسمی بتا نمی باشد. در زوج هایی که یکی ناقل قطعی بتا و دیگری مشکوک می باشد حتما در فرد مشکوک، ناقل بودن بتا رد شود. هم چنین در مواردی که جهش توجیه کننده نتایج خون شناسی در یک یا هر دو فرد مورد بررسی شناسایی نگردد (و یافته های پاراکلینیکی از جمله CBC و الکتروفورز هموگلوبین یافته اختصاصی برای افتراق آلفا از بتا تالاسمی نداشت)، از آزمایشگاه پزشکی با دامنه فعالیت ژنتیک پزشکی باید با خانواده تماس گرفته و لزوم ورود به مرحله بعد را اطلاع دهد. از آزمایشگاه پزشکی با دامنه فعالیت ژنتیک پزشکی باید کدهای ۸۱۰۱۵۰ (بررسی مرحله اول تالاسمی بتا برای پدر به همراه فرزند) و ۸۱۰۱۵۲ (بررسی مرحله اول تالاسمی بتا برای مادر به همراه فرزند) را به کدهای قبلی اضافه نماید.

۱,۲. پذیرش جهت آزمایش ژنتیک آلفا تالاسمی مرحله دوم: پذیرش باید با کد ۸۰۶۵۰۷ (آلفا تالاسمی / مرحله دوم تعیین وضعیت جنین) انجام شود.

۲. انجام آزمایش:

جهش در ژن های HBA1 و HBA2 عامل آلفا تالاسمی می باشد. هر دو ژن ۳ اگزون دارند که هر ۳ اگزون آن ها کدکننده می باشند. این ژن ها پروتئین هایی با طول ۱۴۲ اسید آمینه را سنتز می کنند.

۲,۲. آزمایش ژنتیک آلفا تالاسمی مرحله اول: آزمایشگاه پزشکی با دامنه فعالیت ژنتیک پزشکی پذیرش کننده، موظف به بررسی تغییرات ژن های HBA1 و HBA2 می باشد. آزمایش باید طبق دستورالعمل کشوری تشخیص ناقلین و قبل از تولد تالاسمی انجام شود. در صورتی که با بررسی حذف های شایع و جهش های نقطه ای در این دو ژن، علت کم خونی شناسایی نشود، آزمایشگاه پزشکی با دامنه فعالیت ژنتیک پزشکی موظف است سایر حذف و اضافه شدگی ها در این ژن ها را با روش مناسب نظیر MLPA بررسی نماید.

۲,۳. آزمایش ژنتیک آلفا تالاسمی مرحله دوم: آزمایشگاه پزشکی با دامنه فعالیت ژنتیک پزشکی بایستی با روشی مناسب ژنوتیپ جنین را برای جهش شناسایی شده در مرحله اول مشخص نماید. در آزمایش مرحله دوم، تایید صحت نمونه (تعلق نمونه جنین به پدر و مادر) در موارد سالم بودن جنین و رد آلودگی مادری در مواردی که جنین هتروزیگوت و ناقل جهش مادری باشد الزامی است. در موارد هموزیگوت، آزمایشگاه پزشکی با دامنه فعالیت ژنتیک پزشکی باید از عدم وجود allelic drop out اطمینان حاصل کند. بررسی مارکرهای ژنتیکی اطراف ژن جهت بررسی غیرمستقیم وضعیت جنین توصیه می شود.

ی) استانداردهای گزارش:

- کد پذیرش شده، نوع تکنیک(های) به کار رفته، جهش(های) بیماری زای شناسایی شده و هتروزیگوت یا هموزیگوت بودن جهش حتما باید ذکر گردد.
- نیاز یا عدم نیاز به تشخیص قبل از تولد مرحله دوم برای زوج هایی که جهت آزمایش مرحله اول مراجعه می کنند بایستی در جواب ذکر گردد.
- آزمایشگاه پزشکی با دامنه فعالیت ژنتیک پزشکی ژنتیک موظف است در گزارش خود مشخص نماید که آیا تغییرات شناسایی شده توجیه کننده بیماری می باشند یا خیر.
- در صورتی که علیرغم انجام مراحل ذکر شده در قسمت مرحله انجام آزمایش، جهش بیماری زا شناسایی نشود نتیجه باید به پزشک درخواست کننده اعلام شود تا در صورت لزوم، پس از تعامل با آزمایشگاه پزشکی با دامنه فعالیت ژنتیک پزشکی و بررسی چالش های علمی آزمایش، درخواست تست دیگر انجام پذیرد.

گ) شواهد علمی در خصوص کنتراندیکاسیون های دقیق خدمت:

ندارد

ل) مدت زمان ارائه هر واحد خدمت:

دو هفته تا ۱ ماه

ف) موارد ضروری جهت آموزش به بیمار:

نتایج به دست آمده باید توسط پزشک مشاور ژنتیک یا پزشک متخصص برای افراد مشاوره جو توضیح داده شود. تفسیر بالینی نهایی با توجه به همه یافته های هماتولوژیک و الکتروفوریتیک و شرح حال و یافته های ژنتیکی با متخصص هماتولوژی بالینی بیمار است.

منابع:

۱. استاندارد INSO-ISO-15189
 ۲. کتاب "مجموعه ای از مستندات سیستم مدیریت کیفیت در آزمایشگاه پزشکی" (آزمایشگاه مرجع سلامت- انجمن آسیب شناسی ایران)، چاپ دوم، سال ۱۳۹۱.
 ۳. آیین نامه مستند سازی، شماره گذاری، کنترل مدارک، بازنگری و نحوه صدور به شماره HD-GO-00-MN-RE-001
 4. good clinical practices, Belgian society of human genetics 2012.
 5. American college of medical genetics, standards and guidelines for clinical genetic laboratories, 2010.
- تاریخ اعتبار این راهنما از زمان ابلاغ به مدت ۲ سال می باشد و بعد از اتمام مهلت زمانی میبایست ویرایش صورت پذیرد.