



معاونت درمان

دیپارتمان شورای راهبردی تدوین راهنماهای سلامت

شناسنامه و استاندارد خدمت

تشخیص ژنتیک بیماری بتا تالاسمی

(بادامنه تشخیص بیماری های ژنتیک)

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)
سرکارخانم دکتر انجیرانی (آزمایشگاه مرجع سلامت)
سرکارخانم 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 فرزامی (آزمایشگاه مرجع سلامت)
جناب آقای دکتر عباس زادگان (دانشگاه علوم پزشکی مشهد)
جناب آقای دکتر مهدیه (انجمن ژنتیک پزشکی)
سرکار خانم دکتر باقر صاد (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 استاندارد سازی و تدوین راهنماهای سلامت
دفتر ارزیابی فن آوری، استاندارد سازی 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 بتا تالاسمی

کد ملی ۸۱۰۱۵۰: بررسی مرحله اول تالاسمی بتا برای پدر به همراه فرزند

کد ملی ۸۱۰۱۵۲: بررسی مرحله اول تالاسمی بتا برای مادر به همراه فرزند

کد ملی ۸۰۶۵۰۵: بتا 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 بتا 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)

این تست می تواند با یکی از شرایط زیر با ذکر اندیکاسیون درخواست تست در نسخه انجام شود:

۱) آزمایش ژنتیک بتا تالاسمی مرحله اول برای زوجین در معرض خطر تولد فرزند مبتلا:

این آزمایش می تواند برای زوج هایی که مطابق دستورالعمل کشوری تشخیص ناقلین و قبل از تولد تالاسمی در معرض خطر تولد فرزند مبتلا هستند یعنی زوج هایی که هر دو نفر بر اساس نتایج خون شناسی ناقل قطعی بتا تالاسمی یا انواع ترکیبات آن با احتمال خطر تولد فرزند مبتلا باشند (مطابق جدول زیر) یا زوج های مشکوک (زوج هایی که یک نفر ناقل قطعی بتا و دیگری مشکوک نهایی یا هر دو مشکوک نهایی باشند) درخواست شود. در این صورت جواب آزمایش CBC و الکتروفورز هموگلوبین زوج مورد بررسی و فرم ارجاع از طرف مرکز بهداشت باید موجود باشد.

	β -thal	α^+ -thal	α^0 -thal	$\delta\beta$ -thal	HbS	HbD	HbE	Hb Lepore	HbC	HbO Arab
β -thal	+	-	-	+	+	-	+	+	-	+
α^+ -thal	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
α^0 -thal	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-
$\delta\beta$ -thal	+	-	-	+	+	-	+	+	-	+
HbS	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+
Panjub HbD	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
HbE	+	-	-	+	+	-	-	+	-	-
Hb Lepore	+	-	-	+	+	-	+	+	-	+

HbC	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
HbO Arab	+	-	-	+	+	-	-	+	-	-

+ : ریسک بروز بیماری ژنتیکی و کم خونی وجود دارد (ارجاع به PND1)
- : ریسک بروز بیماری ژنتیکی و کم خونی وجود ندارد. (نیازی به ارجاع به PND1 نمی‌باشد)
تعریف دلتا بتای هتروزیگوت: MCV<80, MCH<27, HbA2: NL, HbF high

۲) آزمایش ژنتیک بتا تالاسمی برای افراد مبتلا یا مشکوک به بتا تالاسمی ماژور یا اینترمدیا در مواردی که بررسی‌های بالینی و/یا پاراکلینیکی informative نباشد:

این آزمایش می‌تواند صرفاً توسط فوق تخصص هماتولوژیست صورت گیرد.
در این صورت جواب آزمایش CBC و الکتروفورز هموگلوبین فرد مورد بررسی (قبل از شروع تزریق خون) یا CBC و الکتروفورز هموگلوبین والدین باید موجود باشد.

۳) بررسی پلی مورفیسم Xmn1 در افراد ماژور به منظور تصمیم‌گیری جهت تجویز داروی هیدروکسی اوره
در این صورت جواب آزمایش CBC و الکتروفورز هموگلوبین فرد مورد بررسی (قبل از شروع تزریق خون) یا CBC و الکتروفورز هموگلوبین والدین باید موجود باشد و مبتلا بودن فرد تایید شده باشد.

۴) آزمایش ژنتیک بتا تالاسمی مرحله دوم: در این صورت جواب آزمایش ژنتیک مرحله اول و آخرین سونوگرافی حاملگی موجود باشد.

۵) آزمایش ژنتیک بتا تالاسمی مرحله اول و دوم: در این صورت جواب آزمایش سونوگرافی و آزمایش CBC و الکتروفورز هموگلوبین زوج و فرم ارجاع از طرف مرکز بهداشت 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 هستند درخواست شود.

ج) تواتر ارائه خدمت

ج-۱) تعداد دفعات مورد نیاز

یک بار در هر بارداری براساس اندیکاسیون

تبصره: در خانم باردار دارای اندیکاسیون ذکر شده در قسمت قبل، برای هر جنین در هر حاملگی نیاز به تشخیص پیش از تولد می‌باشد که همه این موارد در نسخه خانم نوشته می‌شود.

یک بار در کل زندگی فرد بیمار 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 تخصص های اطفال، متخصصین و فوق تخصص های داخلی و هماتولوژی امکان پذیر می باشد.
- آزمایش برای افراد مبتلا یا مشکوک به بتا تالاسمی ماژور یا اینترمدیا در مواردی که بررسی های بالینی و/یا پاراکلینیکی informative نباشد، می تواند صرفاً توسط فوق تخصص هماتولوژیست صورت گیرد.
- برای خانم های باردار علاوه بر متخصصین ذکر شده، متخصص و فوق تخصص زنان و زایمان نیز می توانند آزمایش مرحله دوم این تست را درخواست نمایند.
- جهت آزمایش ژنتیک بتا تالاسمی مرحله اول برای زوجین در معرض خطر تولد فرزند مبتلا پزشک معالج یا مشاور بایستی درخواست را به صورت " تشخیص ژنتیک مرحله اول بتا تالاسمی " در نسخه خانم و آقا بنویسد.
- برای افراد مبتلا یا مشکوک به بتا تالاسمی ماژور یا اینترمدیا در مواردی که بررسی های بالینی و/یا پاراکلینیکی informative نباشد، پزشک معالج یا مشاور بایستی درخواست را به صورت " تشخیص ژنتیک بتا تالاسمی " همراه با ذکر اندیکاسیون درخواست تست، در نسخه فرد مورد بررسی بنویسد.
- جهت بررسی پلی مورفیسم Xmn1 در افراد ماژور به منظور تصمیم گیری جهت تجویز داروی هیدروکسی اوره، پزشک معالج یا مشاور بایستی درخواست را به صورت " بررسی پلی مورفیسم Xmn1 " همراه با ذکر اندیکاسیون درخواست تست، در نسخه فرد مورد بررسی بنویسد.
- جهت آزمایش ژنتیک بتا تالاسمی مرحله دوم، پزشک معالج یا مشاور بایستی درخواست را به صورت " تشخیص ژنتیک مرحله دوم بتا تالاسمی " در نسخه مادر بنویسد.
- جهت آزمایش ژنتیک بتا تالاسمی مرحله اول و دوم پزشک معالج یا مشاور بایستی درخواست را به صورت " تشخیص ژنتیک مرحله اول بتا تالاسمی " در نسخه خانم و آقا و " تشخیص ژنتیک مرحله دوم بتا تالاسمی " در نسخه مادر بنویسد.

ه) ارائه کننده اصلی 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 تخصصی 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:

کلیه آزمایشگاه های 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:

سپلرهای متغیر، یخچال، فریزر ۲۰-، دماسنج، هود، بن ماری، Hot plate، اتوکلاو، انکوباتور، Vortex، ترازو، PH متر، میکرو سانتریفیوژ، 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 سرسپلر، 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 ها پزشکی با دامنه فعالیت ژنتیک پزشکی روش انجام آزمایش بصورت home made می باشد لذا میزان و نوع مواد مصرفی تنوع بسیاری دارد.

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

۱) مرحله پیش از انجام آزمایش

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

۱-۱) پذیرش جهت آزمایش ژنتیک بتا تالاسمی مرحله اول برای زوجین در معرض خطر تولد فرزند مبتلا:

۱-۱-۱) بررسی ژن بتا

در زوج های در معرض خطر تولد فرزند مبتلا به تالاسمی آزمایش با کد ۸۱۰۱۵۰ (بررسی مرحله اول تالاسمی بتا برای پدر به همراه فرزند) و ۸۱۰۱۵۲ (بررسی مرحله اول تالاسمی بتا 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 بررسی جهش های نقطه ای و حذفی شناخته شده و ناشناخته، تفسیر و گزارش می باشد و آزمایشگاه اجازه پذیرش کد دیگری را ندارد.

۱-۱-۲) بررسی ژن های آلفا

چنانچه زوج بر اساس دستورالعمل کشوری تشخیص قبل از تولد تالاسمی، مشکوک بوده و جهش توجیه کننده نتایج خون شناسی در ژن بتا گلوبین در یک یا هر دو فرد مورد بررسی شناسایی نگردید، و نیز در معرض خطر تولد فرزند مبتلا به **Hemoglobin Bart** یا **hydrops fetalis** بودند ازمایشگاه پزشکی با دامنه فعالیت ژنتیک پزشکی باید با خانواده تماس گرفته و لزوم ورود به مرحله بعد را اطلاع دهد. 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 ازمایشگاه پزشکی با دامنه فعالیت ژنتیک پزشکی اجازه پذیرش کد دیگری را ندارد.

تبصره: استفاده از کدهای آلفا تنها در صورتی امکان پذیر می باشد که یافته های پاراکلینیکی از جمله CBC و الکتروفورز هموگلوبین یافته اختصاصی برای افتراق آلفا از بتا تالاسمی نداشته باشد.

۱-۲) پذیرش جهت آزمایش ژنتیک بتا تالاسمی برای افراد مشکوک به بتا تالاسمی ماژور یا اینترمدیا در مواردی که در مدیریت درمان تاثیرگذار باشد و بررسی های بالینی و پاراکلینیکی **informative** نباشد:

آزمایش با کد ۸۱۰۱۵۰ (بررسی مرحله اول تالاسمی بتا برای پدر به همراه فرزند) ، و ۸۱۰۱۵۲ (بررسی مرحله اول تالاسمی بتا برای مادر به همراه فرزند) مورد پذیرش قرار می گیرد. این کد تعرفه شامل کلیه مراحل بررسی از جمله پذیرش، استخراج DNA، مراحل فنی، تفسیر و گزارش می باشد و ازمایشگاه پزشکی با دامنه فعالیت ژنتیک پزشکی اجازه پذیرش کد دیگری را ندارد.

۱-۳) پذیرش جهت بررسی پلی مورفیسم **Xmn1** در افراد ماژور به منظور تصمیم گیری جهت تجویز داروی هیدروکسی اوره:

آزمایش با کد ۸۱۰۰۰۴ (بررسی یک تغییر تک بازی که در فارماکوژنومیکس نقش دارد به تنهایی) مورد پذیرش قرار می گیرد.

۱-۴) پذیرش جهت آزمایش ژنتیک بتا تالاسمی مرحله دوم:

پذیرش باید با کد ۸۰۶۵۰۵ (بتا تالاسمی / مرحله دوم تعیین وضعیت جنین) انجام شود.

۲) مرحله انجام آزمایش

جهش در ژن HBB عامل بتا تالاسمی می‌باشد. این ژن ۳ اگزون دارد که هر ۳ اگزون آن کد کننده هستند. ژن HBB پروتئینی با طول ۱۴۷ اسید آمینه را سنتز می‌کند.

۱-۲) آزمایش ژنتیک بتا تالاسمی مرحله اول

ازمایشگاه پزشکی با دامنه فعالیت ژنتیک پزشکی پذیرش‌کننده، موظف به بررسی تغییرات ژن HBB می‌باشد. آزمایش باید طبق دستورالعمل کشوری تشخیص ناقصین و قبل از تولد تالاسمی انجام شود. در صورتی که با بررسی جهش‌های نقطه‌ای در ژن HBB علت کم‌خونی شناسایی نشود، آزمایشگاه موظف است حذف و اضافه‌شدگی‌ها در این ژن را با روش مناسب بررسی نماید.

تبصره: در بررسی ژنتیک بتا تالاسمی برای افراد مشکوک به بتا تالاسمی ماژور یا اینترمدیا توصیه می‌شود بعد از بررسی و اثبات بیماری در فرد مبتلا، والدین نیز از نظر ناقصی بررسی شود.

۲-۲) آزمایش ژنتیک بتا تالاسمی مرحله دوم

ازمایشگاه 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 باید از عدم وجود allelic drop out اطمینان حاصل کند. بررسی مارکرهای ژنتیکی اطراف ژن جهت بررسی غیرمستقیم وضعیت جنین بایستی مطابق با دستورالعمل کشوری انجام شود.

ی) استانداردهای گزارش:

- کد پذیرش شده، نوع تکنیک به کار رفته، جهش(های) بیماری‌زای شناسایی شده و هتروزیگوت یا هموزیگوت بودن جهش حتما باید ذکر گردد.
- نیاز یا عدم نیاز به تشخیص قبل از تولد مرحله دوم برای زوج‌هایی که جهت آزمایش مرحله اول مراجعه می‌کنند بایستی در جواب ذکر گردد.
- آزمایشگاه پزشکی با دامنه فعالیت ژنتیک پزشکی موظف است در گزارش خود مشخص نماید که آیا تغییرات شناسایی شده توجیه‌کننده بیماری می‌باشند یا خیر.
- در صورتی که علیرغم انجام مراحل ذکر شده در قسمت مرحله انجام آزمایش، جهش بیماری‌زا شناسایی نشود نتیجه باید به پزشک درخواست‌کننده اعلام شود تا در صورت لزوم، پس از تعامل با آزمایشگاه پزشکی با دامنه فعالیت ژنتیک پزشکی و بررسی چالش‌های علمی آزمایش، درخواست تست دیگر انجام پذیرد.
- مرحله تفسیر بالینی: تفسیر بالینی نهایی با توجه به همه یافته‌های هماتولوژیک و الکتروفوریتیک و شرح حال و یافته‌های ژنتیکی با متخصص هماتولوژی بالینی بیمار است.

گ) شواهد علمی در خصوص کنترل اندیکاسیون های دقیق خدمت:

ندارد

ل) مدت زمان ارائه هر واحد خدمت:

۲ 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.

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.