



معاونت درمان

دبیرخانه شورای راهبردی تدوین راهنماهای سلامت

شناسنامه و استاندارد خدمت

تشخیص ژنتیک بیماری‌های دیستروفی عضلانی دوشن و بکر

(بادامه تشخیص بیماری‌های 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:

جهت تشخیص ژنتیک بیماری‌های دیستروفی عضلانی دوشن و بکر
کد ملی ۸۱۰۱۸۰: بررسی حذف های ژن DMD در بیماران دوشن و بکر
کد ملی ۸۱۰۳۰۲: بررسی ۲۱ تا ۵۰ ژن توسط روش های NGS
کد ملی ۸۰۶۵۶۰: بیماری‌هایی که با روش حذف ژنی قابل بررسی هستند مثل دوشن، بیکر- مرحله دوم تعیین نوع جنسیت
کد ملی ۸۰۶۵۶۵: بیماری‌هایی که با روش حذف ژنی قابل بررسی هستند مثل دوشن، بیکر- مرحله سوم تعیین وضعیت نهایی 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 بیماری‌های دیستروفی عضلانی دوشن و بکر 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 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 دیستروفی عضلانی دوشن و بکر مرحله اول
 - ۱,۱. آزمایش ژنتیک دیستروفی عضلانی دوشن و بکر مرحله اول برای جهش شناخته شده در فامیل: در این صورت جواب آزمایش ژنتیک قبلی باید موجود باشد.
 - ۱,۲. آزمایش ژنتیک دیستروفی عضلانی دوشن و بکر مرحله اول برای خانواده ای که قبلا آزمایش ژنتیک انجام نداده‌اند: در این صورت جواب آزمایش سطح CK قبل از درمان و EMG-NCV باید موجود باشد.
تبصره: چنانچه فرد مبتلا در دسترس نباشد، آزمایشگاه پزشکی با دامنه فعالیت ژنتیک پزشکی می‌تواند آزمایش ژنتیک را بر روی مادر متقاضی تشخیص پیش از تولد با ارائه مستندات تایید کننده بیماری در فرد مبتلا انجام دهد.
۲. آزمایش ژنتیک دیستروفی عضلانی دوشن و بکر مرحله دوم (و سوم): در این صورت جواب آزمایش ژنتیک مرحله اول و آخرین سونوگرافی حاملگی باید موجود باشد.
۳. آزمایش ژنتیک دیستروفی عضلانی دوشن و بکر مرحله اول و دوم (و سوم): در این صورت جواب آزمایش سونوگرافی و جواب آزمایش سطح CK قبل از درمان و EMG-NCV و نتیجه آزمایش مرحله اول باید موجود باشد.

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 می باشد که همه این موارد در نسخه خانم نوشته می شود.
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 فوق تخصص اعصاب کودکان و متخصص نورولوژی امکان پذیر می باشد. پزشکان مشاور ژنتیک، متخصصین و سایر فوق تخصص های اطفال و داخلی نیز با ارائه مدارکی مبنی بر مشاوره با فوق تخصص اعصاب کودکان و متخصص نورولوژی می توانند این تست را درخواست دهند.

- جهت آزمایش ژنتیک دیستروفی عضلانی دوشن و بکر مرحله اول پزشک معالج یا مشاور بایستی درخواست را به صورت "تشخیص ژنتیک مرحله اول دوشن" یا "تشخیص ژنتیک مرحله اول بکر" در نسخه فرد مورد بررسی بنویسد.
- برای خانم های باردار علاوه بر متخصصین ذکر شده، متخصصین و فوق تخصص های زنان و زایمان نیز می توانند آزمایش مرحله دوم این تست را درخواست نمایند. جهت آزمایش ژنتیک دیستروفی عضلانی دوشن و بکر مرحله دوم (و سوم) پزشک معالج یا مشاور بایستی درخواست را به صورت "تشخیص ژنتیک مرحله دوم (و سوم) دوشن" یا "تشخیص ژنتیک مرحله دوم (و سوم) بکر" 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:

آزمایشگاه پزشکی با دامنه فعالیت ژنتیک پزشکی

روسای آزمایشگاه پزشکی با دامنه فعالیت ژنتیک پزشکی / مسئولین فنی 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، Gel photo document، کامپیوتر، میکروسکوپ و یا استریواسکوپ برای تمیز کردن نمونه CVS، و سایر نرم افزارهای آنالیز نتایج، دستگاه برقراری برق اضطراری، Genetic analyzer تبصره: چنانچه آزمایشگاهی 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.

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

آزمایشگاه پزشکی با دامنه فعالیت ژنتیک پزشکی پذیرش کننده نمونه بایستی دارای مسئول فنی ژنتیک پزشکی باشد. با توجه به موارد ذکر شده در قسمت قبل، مرحله پیش از انجام آزمایش (پذیرش)، باید به یکی از حالات زیر انجام شود:

۱. پذیرش جهت آزمایش ژنتیک دیستروفی عضلانی دوشن و بکر مرحله اول:

پس از دریافت اطلاعات و ارائه توضیحات لازم در مورد امکان مرحله‌ای بودن این آزمایش، پذیرش بایستی به صورت زیر انجام شود:

۱-۱. پذیرش جهت بررسی حذف و اضافه شدگی‌های ژن DMD:

خانواده باید با کد ۸۱۰۱۸۰ (بررسی حذف‌های ژن DMD در بیماران دوشن و بکر) پذیرش شود.

۱-۲. پذیرش جهت تعیین توالی ژن DMD و سایر ژن‌های مرتبط با میوپاتی‌های ارثی:

در صورت منفی شدن مرحله قبل، آزمایشگاه پزشکی با دامنه فعالیت ژنتیک پزشکی باید از کد ۸۱۰۳۰۲ (بررسی ۲۱ تا ۵۰ ژن به صورت یک پانل توسط روش‌های NGS) استفاده نماید. (تعرفه پرداختی بیمار برابر جمع تعرفه کدهای ۸۱۰۱۸۰ و ۸۱۰۳۰۲ می‌باشد).

تبصره ۱: در صورتی که در فامیل جهش نقطه‌ای شناخته شده به عنوان علت بیماری وجود داشته باشد، خانواده باید با کد ۸۱۰۰۸۶ (جهش شناخته شده موسوم به known familial mutation برای کلیه بیماری‌ها) پذیرش شود.

تبصره ۲: چنانچه افراد دیگری از خانواده برای ناقل بودن بررسی می‌شوند تعرفه ۸۱۰۰۸۶ یا ۸۱۰۱۱۰ اعمال شود.

۲. پذیرش جهت آزمایش ژنتیک دیستروفی عضلانی دوشن و بکر مرحله دوم:

پذیرش باید با کد ۸۰۶۵۶۰ (بیماری‌هایی که با روش حذف ژنی قابل بررسی هستند مثل دوشن، بکر- مرحله دوم تعیین نوع جنسیت) انجام شود.

۳. پذیرش جهت آزمایش ژنتیک دیستروفی عضلانی دوشن و بکر مرحله سوم:

پذیرش باید با کد ۸۰۶۵۶۵ (بیماری‌هایی که با روش حذف ژنی قابل بررسی هستند مثل دوشن، بکر- مرحله سوم تعیین وضعیت نهایی جنین مذکر) انجام شود.

• مرحله انجام آزمایش

جهش در ژن DMD عامل دیستروفی عضلانی دوشن و بکر می‌باشد. این ژن ۷۹ اگزون دارد (NM_004006.2) که تمامی آنها کد کننده می‌باشند. ژن DMD پروتئینی با طول ۳۶۸۵ اسید آمینه را سنتز می‌کند.

۱. آزمایش ژنتیک دیستروفی عضلانی دوشن و بکر مرحله اول:

۱.۱. بررسی حذف و اضافه شدگی‌های ژن DMD:

آزمایشگاه پزشکی با دامنه فعالیت ژنتیک پزشکی می‌بایست حذف و اضافه‌شدگی‌ها در ژن DMD را بررسی نماید. آزمایش باید به گونه‌ای طراحی شود که علاوه بر شناسایی حذف و اضافه‌شدگی‌ها در افراد مذکر، وضعیت ناقلی در افراد مونث را نیز مشخص نماید.

۱.۲. تعیین توالی ژن DMD و سایر ژن‌های مرتبط با میوپاتی‌های ارثی:

در این مرحله بایستی ژن DMD و سایر ژن‌های مرتبط با میوپاتی‌های ارثی بررسی گردند.

۲.۲. آزمایش مرحله دوم:

آزمایشگاه پزشکی با دامنه فعالیت ژنتیک پزشکی بایستی با روشی مناسب جنسیت جنین را مشخص نماید. رد آلودگی مادری در مواردی که جنین مونث باشد الزامی است.

۲,۳. آزمایش ژنتیک دیستروفی عضلانی دوشن و بکر مرحله سوم:

در آزمایش مرحله سوم، آزمایشگاه بایستی با روشی مناسب ژنوتیپ جنین مذکر را برای جهش شناسایی شده در مرحله اول مشخص نماید. تایید صحت نمونه (تعلق نمونه جنین به پدر و مادر) در موارد سالم بودن جنین الزامی است. بررسی مارکرهای ژنتیکی اطراف ژن جهت بررسی غیر مستقیم وضعیت جنین مذکر توصیه می‌شود.

ی) استانداردهای گزارش:

- کد نهایی پذیرش شده، نوع تکنیک(های) به کار رفته، جهش بیماری‌زای شناسایی شده حتما باید ذکر گردد.
- آزمایشگاه پزشکی با دامنه فعالیت ژنتیک پزشکی موظف است در گزارش خود مشخص نماید که آیا تغییر(ات) شناسایی شده توجیه‌کننده بیماری می‌باشد یا خیر.
- در صورتی که علیرغم انجام تمام مراحل ذکر شده، جهش بیماری‌زا شناسایی نشود نتیجه باید به پزشک درخواست‌کننده یا متخصص منتخب 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.

گ) شواهد علمی در خصوص کنتراندیکاسیون های دقیق خدمت:

ندارد

ل) مدت زمان ارائه هر واحد خدمت:

یک ماه

ف) موارد ضروری جهت آموزش به بیمار:

نتایج به دست آمده باید توسط پزشک مشاور ژنتیک یا پزشک متخصص برای افراد مشاوره‌جو توضیح داده شود.

منابع:

- استاندارد INSO-ISO-15189
- کتاب "مجموعه ای از مستندات سیستم مدیریت کیفیت در آزمایشگاه پزشکی" (آزمایشگاه مرجع سلامت- انجمن آسیب شناسی ایران)، چاپ دوم، سال ۱۳۹۱.
- آیین نامه مستند سازی، شماره گذاری، کنترل مدارک، بازنگری و نحوه صدور به شماره HD-GO-00-MN-RE-001
- good clinical practices, Belgian society of human genetics 2012.
- American college of medical genetics, standards and guidelines for clinical genetic laboratories, 2010.

➤ Professional guidelines for clinical cytogenetics, general best practice guidelines (2007) v1.04.

- تاریخ اعتبار این راهنما از زمان ابلاغ به مدت ۲ سال می باشد و بعد از اتمام مهلت زمانی میبایست ویرایش صورت پذیرد.