



معاونت درمان

دبیرخانه شورای راهبردی تدوین راهنماهای سلامت

شناسنامه و استاندارد خدمت

تشخیص ژنیک بیماری هموفیلی A

(بازدامن 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)

سرکارخانم دکتر انجرائی (آزمایشگاه مرجع سلامت)

سرکارخانم دکتر خداوردیان (آزمایشگاه مرجع سلامت)
جناب آقای دکتر اکبری (آزمایشگاه ژنتیک پزشکی دکتر اکبری)
سرکارخانم دکتر صدرنوی (دانشگاه علوم پزشکی اصفهان)
سرکارخانم دکتر فرزانی (آزمایشگاه مرجع سلامت)
جناب آقای دکتر عباس زادگان (دانشگاه علوم پزشکی مشهد)
جناب آقای دکتر مهدیه (انجمن ژنتیک پزشکی)
سرکارخانم دکتر باقرصاد (اداره ژنتیک)
سرکارخانم دکتر حنطوش زاده (دانشگاه علوم پزشکی تهران)
سرکارخانم دکتر پیری (دانشگاه علوم پزشکی تهران)
سرکارخانم 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:

کد ملی: ۸۱۰۱۱۲ بررسی Inversion22 در هموفیلی A

کد ملی: ۸۰۶۵۴۵ بیماری های نقص های انعقادی (هموفیلی B,A) / مرحله دوم تعیین جنسیت

کد ملی: ۸۱۰۲۶۲ بررسی هموفیلی A با روش تعیین توالی کل ژن

کد ملی: ۸۰۶۵۵۰ بیماری های نقص های انعقادی (هموفیلی B,A) / 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 بیماری هموفیلی A 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)

- آزمایش ژنتیک هموفیلی A مرحله اول

○ آزمایش ژنتیک هموفیلی A مرحله اول برای جهش شناخته شده در فامیل: در این صورت جواب آزمایش ژنتیک قبلی باید موجود باشد.

○ آزمایش ژنتیک هموفیلی A مرحله اول برای خانواده ای که قبلاً آزمایش ژنتیک انجام نداده اند: در این صورت جواب آزمایش فاکتور ۸ فرد بیمار باید موجود باشد.

تبصره: چنانچه فرد مبتلا در دسترس نباشد، آزمایشگاه می تواند آزمایش ژنتیک را بر روی مادر متقاضی تشخیص پیش از تولد با ارائه مستندات تأیید کننده بیماری در فرد مبتلا انجام دهد.

آزمایش ژنتیک هموفیلی A مرحله دوم (و سوم):

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

آزمایش ژنتیک هموفیلی A مرحله اول و دوم (و سوم):

در این صورت جواب آزمایش سونوگرافی و جواب آزمایش فاکتور ۸ فرد بیمار 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 پزشکان مشاور ژنتیک، متخصصین و فوق تخصص های اطفال، متخصصین و فوق تخصص های داخلی و هماتولوژی امکان پذیر می باشد.
- برای خانم های بارداری که ناقل قطعی می باشند علاوه بر متخصصین ذکر شده، متخصصین و فوق تخصص های زنان و زایمان نیز می توانند آزمایش مرحله دوم این تست را درخواست نمایند.
- آزمایش ژنتیک هموفیلی A مرحله اول: پزشک معالج یا مشاور بایستی درخواست را به صورت " تشخیص ژنتیک مرحله اول هموفیلی A" در نسخه فرد مورد بررسی بنویسد.
- آزمایش ژنتیک هموفیلی A مرحله دوم (و سوم): در این حالت، پزشک معالج یا مشاور بایستی درخواست را به صورت " تشخیص ژنتیک مرحله دوم هموفیلی A" در نسخه مادر بنویسد.
- آزمایش ژنتیک هموفیلی A مرحله اول و دوم (و سوم): در این حالت پزشک معالج یا مشاور بایستی درخواست را به صورت " تشخیص ژنتیک مرحله اول هموفیلی A" و " تشخیص ژنتیک مرحله دوم هموفیلی A" 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

ی) استانداردهای فضای فیزیکی و مکان ارائه خدمت:

ازمایشگاه 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.

ن) 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، Power supply، 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 سرمپلر، 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:

• مرحله پیش از انجام آزمایش

- آزمایشگاه پزشکی با دامنه فعالیت ژنتیک پزشکی پذیرش کننده نمونه بایستی دارای مسئول فنی ژنتیک پزشکی باشد.
- آزمایشگاه پزشکی با دامنه فعالیت ژنتیک پزشکی باید برای پذیرش بیمار جهت انجام آزمایش، از آخرین کدهای تعیین شده در کتاب ارزش نسبی خدمات سلامت که توسط مقامات ذیصلاح اعلام شده است استفاده نماید.
- با توجه به موارد ذکر شده در قسمت قبل، مرحله پیش از انجام آزمایش (پذیرش)، باید به یکی از حالات زیر انجام شود:
 - پذیرش جهت آزمایش ژنتیک هموفیلی A مرحله اول:

۱. پس از دریافت اطلاعات و ارائه توضیحات لازم در مورد امکان مرحله‌ای بودن این آزمایش، پذیرش بسته به شناخته بودن یا ناشناخته بودن جهش عامل بیماری در فامیل بایستی به صورت زیر انجام شود:

۱.۱. پذیرش جهت آزمایش ژنتیک هموفیلی A برای جهش شناخته شده در فامیل: بسته به نوع جهش شناسایی شده در فامیل، خانواده باید با کد ۸۱۰۱۱۲ (بررسی Inversion22 در هموفیلی A) یا ۸۱۰۰۸۶ (جهش شناخته شده موسوم به known familial mutation برای کلیه بیماری‌ها) پذیرش شود.

۱.۲. پذیرش جهت آزمایش ژنتیک هموفیلی A برای خانواده ای که قبلاً آزمایش ژنتیک انجام نداده‌اند:

۱.۲.۱. پذیرش جهت بررسی Inversion22: برای هموفیلی A شدید (کمتر از ۱٪) در ابتدا باید وارونگی ژنی (ایترون ۱ و ۲) بررسی شود بنابراین برای موارد شدید، خانواده باید در ابتدا با کد ۸۱۰۱۱۲ (بررسی Inversion22 در هموفیلی A) پذیرش شود.

۱.۲.۲. پذیرش جهت بررسی ژن F8:

- در صورت منفی شدن مرحله قبل در موارد شدید بیماری (کمتر از ۱٪)، آزمایشگاه پزشکی با دامنه فعالیت ژنتیک پزشکی باید با خانواده تماس گرفته و لزوم ورود به مرحله بعد را اطلاع دهد. آزمایشگاه پزشکی با دامنه فعالیت ژنتیک پزشکی باید کد ۸۱۰۲۶۲ (بررسی هموفیلی A با روش تعیین توالی کل ژن) را به کد قبلی اضافه نماید.

- برای موارد هموفیلی متوسط (بین ۱٪ تا ۵٪) آزمایشگاه پزشکی با دامنه فعالیت ژنتیک پزشکی باید در ابتدا از کد ۸۱۰۲۶۲ (بررسی هموفیلی A با روش تعیین توالی کل ژن) جهت پذیرش استفاده نماید.

➤ پذیرش جهت آزمایش ژنتیک هموفیلی A مرحله دوم:

پذیرش باید با کد ۸۰۶۵۴۵ (بیماری‌های نقص‌های انعقادی (هموفیلی B,A) / مرحله دوم تعیین جنسیت) انجام شود.

➤ پذیرش جهت آزمایش ژنتیک هموفیلی A مرحله سوم:

پذیرش باید با کد ۸۰۶۵۵۰ (بیماری‌های نقص‌های انعقادی (هموفیلی B,A) / تعیین وضعیت نهایی جنین مذکر) انجام شود.

• مرحله انجام آزمایش

- جهش در ژن F8 عامل هموفیلی A می باشد. این ژن ۲۶ اگزون دارد که تمامی ۲۶ اگزون آن کدکننده می‌باشند. ژن F8 پروتئینی با طول ۲۳۵۱ اسید آمینه را سنتز می‌کند.

➤ آزمایش ژنتیک هموفیلی A مرحله اول:

- بررسی Inversion22: برای هموفیلی A شدید (کمتر از ۱٪) در ابتدا باید وارونگی ژنی (اینترون ۱ و ۲۲) بررسی شود

- بررسی ژن F8: در این مرحله بایستی از تعیین توالی، جهت بررسی جهش‌های نقطه‌ای ژن F8 استفاده شود. در صورتی که با استفاده از تعیین توالی جهش مشخص نگردد بایستی حذف و اضافه شدگی‌ها بررسی گردد.

➤ آزمایش ژنتیک مرحله دوم:

ازمایشگاه 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.

➤ آزمایش ژنتیک هموفیلی A مرحله سوم:

در آزمایش مرحله سوم، ازمایشگاه پزشکی با دامنه فعالیت ژنتیک پزشکی 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.

• **مرحله تفسیر بالینی**

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

(ک) استانداردهای گزارش:

در گزارش ارائه شده می‌بایست نکات بند ۵-۸ استاندارد INSO-ISO 15189 رعایت شود.

- کد نهایی پذیرش شده، نوع تکنیک(های) به کار رفته، جهش بیماری‌زای شناسایی شده حتما باید ذکر گردد.
- ازمایشگاه پزشکی با دامنه فعالیت ژنتیک پزشکی موظف است در گزارش خود مشخص نماید که آیا تغییر شناسایی شده توجیه‌کننده بیماری می‌باشد 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 ازمایشگاه پزشکی با دامنه فعالیت ژنتیک پزشکی و بررسی چالش‌های علمی آزمایش، درخواست تست دیگر انجام پذیرد. در صورت وجود مارکرهای معنی‌دار در خانواده، ازمایشگاه پزشکی با دامنه فعالیت ژنتیک پزشکی می‌تواند با روش غیرمستقیم پیوستگی ژنتیکی نسبت به بررسی و ارائه جواب به بیمار اقدام نماید.

(گ) شواهد علمی در خصوص کنترل اندیکاسیون 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:

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.