

در حیطه پزشکی غربالگری به عنوان یک برنامه یا راهبرد بررسی جمعیت در رابطه با یک خطر تهدیدکننده سلامت با شناسایی افراد در معرض خطر تعریف می‌شود که هدف آن شناسایی زودرس برای انجام مداخله یا مدیریت پیش‌هنگام ابتلا به یک بیماری و عوارض ناشی از آن است. لذا آزمون یا روش انجام غربالگری لازم است که دارای ویژگی‌های خاصی باشد که از جمله آنها می‌توان به حساس بودن آزمون، اختصاصیت آن، قابلیت تکرارپذیری، مقبولیت اجتماعی روش توسط مردم و همچنین سادگی در انجام و تفسیر و دسترسی‌پذیر بودن و ارزان بودن آن (مقرون به‌صرفه بودن) اشاره داشت.

ناگفته پیداست که بیماری یا مشکلی که برای آن برنامه غربالگری مستمر تدوین می‌شود نیز، هم باید دارای اهمیت بالینی بالایی باشد و هم قابلیت مداخله یا پیشگیری و درمان برای آن وجود داشته باشد و هم امکان تشخیص زودهنگام مشکل مقدر باشد. با توجه به ویژگی‌های فوق الذکر، برنامه غربالگری جنینی به‌منظور بررسی ناهنجاری‌های جنینی و نیز بررسی سندروم‌های تریزومی کروموزوم ۲۱ (داون)، تریزومی کروموزوم ۱۸ (ادواردز)، تریزومی کروموزوم ۱۳ (پاتو) در اکثر کشورهای جهان تدوین و اجرایی شده است که در اینجا می‌خواهیم به برخی از فرصت‌ها و چالش‌ها و اشتباهات رایج در این مقوله بپردازیم. در برنامه‌های غربالگری جمعیتی، سیاست‌گذاری کلان و محاسبات هزینه- اثربخشی از اهمیت بسیار بالایی برخوردار است که در صورت عدم آشنایی با آنها، ممکن است کشورها راه را به اشتباه طی کنند و به جای کسب منفعت از یک برنامه سلامت ملی، در مجموع متضرر شوند و منابع سلامت به‌درستی مصرف نشود. بحث منابع از چنان اهمیتی برخوردار است که سیاست کلی برنامه را نیز دستخوش تغییر می‌کند. ارایه یک مثال در اینجا می‌تواند بسیار مفید باشد. در زمان ورود برنامه غربالگری جنینی برای سندروم داون در برنامه ملی سلامت انگلستان، محاسباتی انجام شد و معلوم شد که بین شیوع ناهنجاری‌های کروموزومی وابسته به سن مادر و میزان منابع قابل تخصیص باید تعادلی برقرار کرد. از این رو سیاست‌گذاران تعیین کردند که منابع می‌توانند بارداری‌های تا سن بالای ۳۵ سال مادر را پوشش دهند و تمامی مادران باردار را نمی‌توان وارد برنامه کرد. لذا سن ۳۵ سال را به عنوان حد مرزی برقراری شرایط اولیه غربالگری جنینی انتخاب کردند و قرارداد سن بالای ۳۵ سال برای مادران از آنجا شکل گرفت. جالب توجه اینکه اکثر مشاوران غربالگری در ایران بدون اطلاع کافی از این روند، چنان روی سن بالای ۳۵ سال تاکید دارند که ناخواسته باعث ایجاد ترس و دلهره و اعمال فشار روانی بر مادران بالای ۳۵ سال و خانواده‌های آنان می‌شوند تا جایی که چند روز بالاتر از ۳۵ سال را به عنوان فرد در معرض خطر بالای ناهنجاری‌های جنینی معرفی می‌کنند. اشتباه دیگری که صورت می‌گیرد در ارتباط با نحوه استفاده از تکنولوژی‌های نوین و روش‌های بسیار حساس و عین حال گران‌قیمت مانند cell free DNA (تحت عنوان‌های NIPT یا NIFTY) است. از آنجایی که مردم ایران بسیار از روش‌های نوین استقبال می‌کنند، مراکز ارایه‌دهنده خدمت و آزمایشگاه‌ها بدون ارایه توضیحات کافی و در نظر داشتن نفع عمومی، اقدام به تبلیغ و تشویق حداکثر مردمی برای استفاده از این روش‌ها می‌نمایند تا جایی که بسیاری از آنها معتقدند که روش cfDNA باید جایگزین روش‌های غربالگری معمول مارکرهای بیوشیمیایی برای تمام مادران باردار در ایران شود. حال آنکه چنین دیدگاهی حداقل در حال حاضر به‌هیچ‌وجه cost-benefit (مقرون به‌صرفه) نیست. از طرفی نیز باید یادآوری نمود که چنین روش‌هایی هر چند که از حساسیت فوق‌العاده بالایی برخوردارند، اما همچنان در حد یک روش تشخیصی (Diagnostic) نیست و دارای موارد مثبت کاذب به دلایل مختلفی همچون موزائیسیم محدود به جفت و غیره است. لذا باید ضمن احترام به مردم و فراهم‌سازی انواع فرصت‌های نوین ارایه خدمات به ایرانیان بالاخص در مراکز سطح سه (Tertiary)، فرهنگ صحیح و استفاده به‌جا و به‌موقع از امکانات با آگاهی‌رسانی مناسب را نیز ایجاد نمود. از جمله دیگر نکات مهم قابل ذکر در این مقوله، گزارش نمودن برخی از حالات، بیماری‌ها یا سندرم‌هایی است که در مطالعات مختلف در حد وجود یک همراهی با نتایج آزمایشات غربالگری (با حساسیت و اختصاصیت پایین‌تر) مطرح شده‌اند در حالی که در گایدلاین‌های بین‌المللی و ملی هنوز مورد تایید قرار نگرفته‌اند. لازم است بدانیم که چنین گزارش‌هایی نه‌تنها به نفع بیمار نیست بلکه هم برای پزشک و هم برای بیمار دردسرها هستند و باعث ایجاد استرس، سردرگمی و تحمیل هزینه‌های غیر ضروری بیشتر می‌شود و از لحاظ قانونی نیز می‌تواند مساله‌ساز باشد. لذا خطر Overdiagnosis همانند Misdiagnosis همیشه در کمین روش‌های غربالگری و حتی تشخیصی هستند و هر دو می‌توانند منشا ایجاد آسیب باشند. نکته آخر در این مبحث اهمیت غنی بودن بانک داده‌های بومی بالاخص در روش‌های آماری مبتنی بر جمعیت است. دقت سطح آستانه (Threshold) و (mean of median)های تعریف‌شده در این روش‌ها چه برای مقادیر سونوگرافیک و چه آزمایشگاهی (مارکرهای بیوشیمیایی یا cfDNA) از اهمیت بسیار بالایی برخوردار است. لذا بدون داشتن مقادیر حد آستانه‌ای دقیق (که هم مبتنی بر حجم جمعیت پایه مورد بررسی است و هم دقت ذاتی آزمون)، نمی‌توان از صحت نتایج اریه‌شده با میزان مثبت کاذب و منفی کاذب قابل قبول اطمینان حاصل کرد. از آنجایی که ارتقای سلامت مادر و جنین از ابتدای تاسیس جزء اهداف اصلی بیمارستان فوق تخصصی صارم بوده است، در ارایه خدمت مناسب با در نظر داشتن نکات فنی با اهمیت در زمینه غربالگری جنینی نیز سعی داشته که جزو پیشروان باشد. لذا از ابتدای شکل‌گیری دپارتمان غربالگری جنین صارم، ضمن جذب همکاران زبده بالینی، سونوگرافیک و آزمایشگاهی و تجهیز آزمایشگاه بیوشیمی با دقیق‌ترین ابزار قابل استفاده روز (مانند دستگاه کریپتوروغیره) تا چند سال به طور موازی اقدام به جمع‌آوری داده‌های مراجعان و غنی‌سازی بانک داده‌های بومی نمود تا بتواند یک پایه آماری مناسب در جمعیت مراجعین خود به دست آورد و ضمن آن، دستورالعمل‌های خود را نیز پیش از تدوین دستورالعمل‌های وزارت بهداشت، تدوین نموده و به اجرا گذاشت و نمونه دستورالعمل مذکور را نیز برای استفاده بهینه در سایر نقاط ایران، به وزارت متبوع ارسال نمود. این مجموعه آموزشی- پژوهشی و درمانی در راستای به‌روزرسانی خدمات خود و ارایه خدمات نوین نیز سعی داشته که همچنان جزء پیشگامان باشد و برای ارایه روش cell free DNA نیز مسیر ارایه خدمت را باز کرده و هم اکنون درصدد بومی‌سازی ارایه کامل این خدمت در داخل ایران است.

دکتر ابوطالب صارمی (رئیس مرکز تحقیقات صارم)

Fetal screening; opportunities and challenges

Screening, in the medical field is defined as a program or strategy to survey population about a risk of health-threats by identifying at risk persons. Its goal is early detection for intervention and management and prevention of a disease and its complications. Therefore, a test or method of screening is necessary to have some certain characteristics as its sensitivity, specificity, repeatability, social acceptance by the people as well as feasibility, availability, ease of interpretation and cost-effectiveness.

It is evident that the illness or the problem for which a continuous screening program is compiled, must be clinically significant, intervenable, preventable and treatable and its early detection must be possible. According to the criteria mentioned above, the screening program for assessing the fetal malformations and trisomic syndromes including trisomy of chromosome 21 (Down syndrome), trisomy of chromosome 18 (Edwards) syndrome, trisomy of chromosome 13 (Patau) syndrome, has been compiled and executed. Therefore, some opportunities, challenges, and common mistakes about the subject are considered in this article.

In the population screening programs, massive policy-making and cost-effectiveness calculations are critical issues. Without the accurate cost-effectiveness, cost-benefit and cost utility analysis, health resources will be wasted and the health outcomes will not be achieved. The sources are so important that the general policy program has also undergone changes. Giving an example in this case can be useful. After adding the fetal screening program for Down syndrome to the UK National Health Programs, the research indicated that a balance between the chromosomal abnormalities associated with maternal age and the established resources should exist. Hence, policymakers believed that the funds can cover pregnancies occurring over maternal age of 35 years and all pregnant mothers are not included. Therefore the age of 35 years old was selected as a borderline to perform the fetal screening thus the cut off for moms older than 35 years. Interestingly, the majority of screening consultants in Iran without the sufficient knowledge about the process, over emphasize on the age of older than 35 years. They unwisely cause fear and presentiment and exert psychological pressure on mothers older than 35 years and their families. They even introduce the mothers with just a few days older than 35 years with a high risk for fetal malformations.

Another mistake is related to the using novel technologies with very sensitive and expensive methods such as cell-free DNA (known as NIPT or NIFTY). Since Iranian people are welcoming to many modern methods, the health service provider centers and laboratories make advertisements encouraging people to use these methods without adequate explanations. Considering public benefit, most of them believe that cell-free DNA method must replace common biochemical marker screening methods for all pregnant women in the country, but this is not cost-benefit at the present time. On the other hand it should be mentioned that although cfDNA method have extremely high sensitivity, they are not diagnostic and have false positives for various reasons such as confined placental mosaicism (CPM) and so on. Therefore the right application and the proper on time use of the facilities with appropriate informed decision making besides, respecting people and providing new opportunities to health services for the Iranians especially in the tertiary centers, must be created.

The other notable points in this category are reporting some cases of diseases or syndromes brought up in different studies as an association with the results of screening tests (with lower sensitivity and specificity). However, they haven't been approved in international and national guidelines. It is necessary to know such reports which are not beneficiary for the patients. They also cause trouble for both physician and patient and cause anxiety, bewilderment imposing unnecessary expenses. This can also be problematic from the legal aspect. So the risk of overdiagnosis like misdiagnosis threatens screening methods and even diagnostic methods and both of them can cause harm.

The final point on this subject is the importance of the enrichment of the native data bank especially in population-based statistical methods. The accuracy of threshold and mean of median (MOM) defined in these methods whether for sonographic or laboratory (biochemical markers or cell-free DNA) work have high importance. Hence, without having correct threshold amounts (both are based on population and innate accuracy of the test), the accuracy of the results with acceptable false positive and false negative rates can not be certain.

AboTaleb Saremi, MD
Head of Sarem Research Center