

מדינת ישראל - שירותי בריאות הציבור - המחלקה למעבדות		
מספר סידורי: CL13001/3	עדכון מספר: 3	עמוד 1 מתוך 6 עמודים
מחליף נוהל: CL13001/2	תחולה: מיום 1.10.1999	נושא: מעבדות לקביעת זהות גנטית
תחום: כלל המעבדות המבקשות לבצע בדיקות ציטוגנטיות		
אושר ע"י: דר' א. מטס ופרופ' י. זלוטוגורה	נערך ע"י: דר' ע. גזית	
כותרת: הנחיות למעבדות המבצעות בדיקות ציטוגנטיות		



המחלקה למעבדות

הנחיות למעבדות המבצעות בדיקות ציטוגנטית

נוהל מספר. CL-13-001/3

שונה מנוהל CL13001/2 ונוהל CL13001/1 רק בעמוד וצורה

תאריך	חתימה
נערך ע"י: דר' ע. גזית	
נבדק ע"י: פרופ' י. זלוטוגורה	
נבדק ע"י: דר' א. מטס	
אושר ע"י: דר' י. ברלוביץ	

תפוצה רצויה:

מנכ"ל
משנה למנכ"ל
ראש מינהל הרפואה
ראש שירותי בריאות הציבור
מנהל המחלקה למעבדות
ע' מנהל המחלקה למעבדות
מנהלי מעבדות ציטוגנטיות

מדינת ישראל - שירותי בריאות הציבור - המחלקה למעבדות		
מספר סידורי: CL13001/3	עדכון מספר: 2	עמוד 2 מתוך 6 עמודים
כותרת: הנחיות למעבדות המבצעות בדיקות ציטוגנטית		

הנחיות למעבדות המבצעות בדיקות ציטוגנטיות

הנחיות אלו הן מינימום הכרחי. מדי פעם יערך עדכון של הנחיות אלו.

1. כללי

- 1.1 מעבדה ציטוגנטית תפעל על-פי "תקנות בריאות העם (מעבדות רפואיות) התשל"ז – 1977, תיקון התשנ"ד – 1994", על-פי סעיפיה להוציא את סעיפים 41, 42 (בהתחשב בסייג המופיע בסימן אחד סעיף 10).
- 1.2 מיקום המעבדה והמבנה יהיו כמופיעים בתקנה שלעיל: א סימן 1 סעיף 2, 3.1
- 1.3 למעבדה יהיו ציוד ושירותים כמופיעים בתקנה שלעיל: א סימן 1 סעיף 4, 5.1
- 1.4 להלן הנחיות נוספות המחייבות את המעבדה הציטוגנטית:

2. סימוכין

- 2.1 "תקנות בריאות העם (מעבדות רפואיות)". התשל"ז – 1997, תיקון התשנ"ד – 1994;
- 2.2 מכתב של עו"ד י. ליפשיץ בעניין שמירת פרפרטים לציטולוגיה מ- 24/10/1997;
- 2.3 חוזר המנכ"ל 25/91 מה- 31/12/1991 "הכרת מעמד בגנטיקה קלינית";
- 2.4 חוזר המנכ"ל 17/92 מה- 22/06/1992 "הכרת מעמד בגנטיקה קלינית";
- 2.5 "תקנות בריאות העם (שמירת רשומות), תשל"ז – 1976".

3. נהלי ביצוע תקניים

- 3.1 שיטות העבודה לביצוע הבדיקות תהינה מתועדות בקובץ נהלי ביצוע תקניים (SOPs) שיהיה מיועד לכך, כל שינוי בשיטות העבודה במעבדה יהיה מתועד כולל תאריך השינוי וחתימת המנהל המעבדה. נהלי ביצוע תקניים שיצאו מתוקף יישמרו בתיק נהלים היסטוריים שפג תוקפם, כך שניתן יהיה לשחזר מהלך כל בדיקה ויהיה ברור מה היתה שיטת העבודה ביום נתון ואילו בדיקות בוצעו באותו היום.
- 3.2 במעבדה ימצא קובץ נהלי ביצוע תקניים שיכיל את ההנחיות לביצוע הפעולות הבאות:
 - 3.2.1 מהלך קבלת הדגימות, רישום וסימונם;
 - 3.2.2 אופן דיווח התוצאות;
 - 3.2.3 שיטת הבדיקה והנחיות למהלך ביצוע הבדיקה;
 - 3.2.4 פרוטוקול להכנת תמיסות;
 - 3.2.5 בקרת האיכות של שיטת הבדיקה כולל בקרת האיכות של הריאגנטים ומצעי הגידול;
 - 3.2.6 תחזוקת המכשירים וכיולם;
 - 3.2.7 נהלי בטיחות.

מדינת ישראל - שירותי בריאות הציבור - המחלקה למעבדות		
מספר סידורי: CL13001/3	עדכון מספר: 2	עמוד 3 מתוך 6 עמודים
כותרת: הנחיות למעבדות המבצעות בדיקות ציטוגנטית		

4. עדכון שיטות העבודה

- 4.1 אחת לשנה תיעשה הערכה של הפרוטוקולים, שיטות העבודה וספר השיטות במעבדה.
- 4.2 כל שינוי במהלך העבודה יתועד ויאושר בחתימתו של מנהל המעבדה.
- 4.3 יש לשמור את הפרוטוקול וספר שיטות המעבדה הישן למשך 10 שנים לפחות.

5. הדרכה והכשרה

מחובתו של מנהל המעבדה לוודא שהצוות ישתתף בתוכניות הכשרה והדרכה מקצועיות.

6. בטיחות

במעבדה יהיה אחראי(ת) בטיחות שמחובתו לדאוג לבטיחות בעבודה; כולל למניעת תאונות, או הבטיחות העובדים והמבקרים במעבדה.

7. צוות עובדים

- 7.1 למנהל המעבדה יהיו ההשכלה, ההכשרה, הניסיון, וההיתר לניהול מעבדה כמופיע בתקנה סימוכין 2.1 שלעיל: סימן 1 – סעיפים 6, 7, ו-8.
- 7.2 במעבדה יהיו לפחות שני ציטוגנטיקאים מומחים (לפי דרישות המופיעות בתקנה סימוכין 2.1 שלעיל: סימן 1 סעיף 9, בכדי להבטיח המשכיות בעבודה במקרה של מחלת אחד מהם או במהלך חופשות. עבודה מקצועית במעבדה תיעשה אך ורק לפי סעיף 9 בסימן 1 בתקנה שלעיל.

8. מהלך הבדיקה

8.1 רישום דגימות וסימון

למעבדה תהיה שיטה זמינה לזיהוי הדגימות וסימון באופן חד ערכי, במטרה למנוע זיהום או סימון שגוי במהלך הבדיקה. כמו כן תהיה למעבדה מערכת אחסון דגימות עד ביצוע בדיקה במהלכה ולאחריה. בכל שלב ניתן יהיה לאתר ולזהות כל דגימה והפרטים שקשורים בה.

8.2 ספר מעבדה

- 8.2.1 תיקי הנבדקים חייבים להתנהל באופן קפדני והגיוני. בתיק הנבדק יהיה מספר המעבדה של הדגימה ופרטי הנבדק כולל שם, תאריך לידה, מס' זהות וכתובת הנבדק. בתיק יהיה תיעוד של מהלך הבדיקה מקום אחסון המשטחים הציטוגנטיים ואם הוקפאו תאים וכן מקום אחסון אינפורמציה אלקטרונית.
- 8.2.2 מהלך העבודה על כל שלביה, יהיה ניתן לשחזור כך שיהיה ניתן לזהות את תאריך ביצוע הבדיקה, **עובד מעבדה** שביצע את הבדיקה, באילו **חומרים** השתמש (כולל מספרי האצווה), לפי איזה **נוהל** או **פרוטוקול** עבד וכו'.

8.3 סודיות

חובה להקפיד מאוד על סודיות הבדיקות. התיעוד יישמר בתיקי הנבדקים. יש לשמור את התיקים במערכת מוגנת ולמנוע את הגישה אליהם לכל מי שאינו מוסמך לכך.

מדינת ישראל - שירותי בריאות הציבור - המחלקה למעבדות		
מספר סידורי: CL13001/3	עדכון מספר: 2	עמוד 4 מתוך 6 עמודים
כותרת: הנחיות למעבדות המבצעות בדיקות ציטוגנטית		

8.4 בקרת איכות

8.4.1 בקרת איכות פנימית (IOC)

מנהל המעבדה (או אדם מוסמך מטעמו, כמו מנהל אבטחת איכות וכו'), יהיה מופקד על ניתור כל מערכות המעבדה כולל העמדת בדיקות, מהלכים הבדיקה ותחזוק המכשור. מנהל המחלקה או המעבדה יקבלו דווח שוטף על תפקוד המעבדה. לגבי הסטנדרטים הנופלים מהקריטריונים המקובלים, יש לאתר את הגורם(ים) לכך בכדי למלא את החסר.

8.4.2 בקרת איכות חיצונית (EQC)

המעבדה תיקח באופן קבוע חלק בתכנית בקרת איכות חיצונית או בין-מעבדתית. תכנית בקרת האיכות תהיה באחריות החברה הישראלית לגנטיקה רפואית ומשרד הבריאות. בקרת האיכות תעשה על-ידי גורם חיצוני: אנשים מקצועיים האמונים על שטות העבודה במעבדה הציטוגנטית ואשר ימונו על-ידי משרד הבריאות. בקרת האיכות תכלול:

- (1) **ביקורת במעבדה** – כדי להעריך את התפקוד הטכני של המעבדה.
- (2) **ביקורת על איכות העבודה** – כולל איכות המשטחים הציטוגנטיים ואיכות הקריוטיפים שמתועדים בתיקי הנבדקים ויכולת אנליזה ואינטרפרטציה של משטחים ציטוגנטיים שיסופקו על-ידי הגורם הבדוק.

8.5 הבדיקות הציטוגנטיות

8.5.1 תרבית תאים

- (1) **תרבית מדם היקפי**
תבוצע במקביל בשתי תרביות
- (2) **תרבית מביופסית עור או ביופסיה אחרת**
יועמדו שתי תרביות במקביל.
- (3) **בדיקה ציטוגנטית באבחון טרום לידתי**
 - 3.1 **מי שפיר** – יילקחו בשני מזרקים, שיהיו מסומנים במדויק. הטיפול בכל אחד מהמזרקים ייעשה בנפרד, כך שמכל דגימה יתקבלו שתי תרביות שונות שיגדלו באינקובטורים נפרדים ויטופלו במצעים נפרדים, רצוי על-ידי עובדי מעבדה שונים בחדרים נפרדים. באופן כזה יקטן למינימום הסיכון ששתי התרביות יזוהמו או ייכשלו כתוצאה מכשל טכני. חייבת להיות אפשרות להקפאת תאים באותם מקרים שהתוצאות הציטוגנטיות לא פוענחו או לא היו חד משמעיות או כשלעובר ממצאים שמשמעותם לא הובהרה. מומלץ לגדל תאי מי-שפיר משטחים ולבצע את האנליזה הציטוגנטית in-situ.
 - 3.2 **בדיקת סיסי שליה** - באחריות המעבדה לדאוג שהחומר הנבדק נקי מרקמה אימהית. עדיף שילוב בין השיטה הישירה ותרבית מסיסי השליה.
 - 3.3 **דם עוברי** - אחריות הגינקולוג היא לוודא שהדם שנדגם מקורו עוברי ולא אימהי. העמדת תרביות במידת האפשר כמו מדם היקפי.

מדינת ישראל - שירותי בריאות הציבור - המחלקה למעבדות		
מספר סידורי: CL13001/3	עדכון מספר: 2	עמוד 5 מתוך 6 עמודים
כותרת: הנחיות למעבדות המבצעות בדיקות ציטוגנטית		

8.5.2 אנליזה ציטוגנטית

- ◆ כל בדיקה תיבחן על-ידי שני ציטוגנטיקאים.
- ◆ הכרומוזומים הנבדקים יהיו בעלי 400 פסים לפחות (בסט הפלואידי).
- ◆ תוצאות הבדיקה הציטוגנטית יירשמו על-פי המינוח הבינלאומי המקובל (ISCN) בגרסתו האחרונה.

(1) בדיקה ציטוגנטית מדם היקפי ומתרבית פיברובלסטים

- **בדיקה מספרית** - מספר הכרומוזומים יקבע ב- 20 מטפזות לפחות. כאשר יש חשד קליני שמדובר במוזאיקה כרומוזומלית או כאשר תוצאות הבדיקה מרמזות על מוזאיקה יש לבדוק יותר מ- 20 מטפזות (עד 50).
- אנליזה מפורטת תבוצע ב- 6 מטפזות לפחות, כולל תיעוד של 2 קריוטיפים.
- בתנאים הבאים ניתן להסתפק באנליזה של פחות מ- 20 מטפזות:
 - (1.1) אישור או שלילת שינוי כרומוזומלי משפחתי (טרנסלוקציה משפחתית) או לאישור אבחנה קלינית של טריזומיה. במקרים אלה די באנליזה של 5 מטפזות.
 - (1.2) במקרה של בדיקה ציטוגנטית של בני זוג באינדיקציה של הפלות חוזרות או חוסר פוריות, די באנליזה של 15 מטפזות.

(2) בדיקת מי-שפיר

- (2.1) בדיקת מטפזה (ות) מ- 10 מושבות משתי התרביות המקבילות, אנליזה מפורטת ל- 6 מטפזות ממושבות שונות ותיעוד של 2 קריוטיפים משתי התרביות המקבילות. במידה והתרביות גדלו בבקבוקי צמיחה יש לספור 20 מטפזות משתי תרביות מקבילות, לערוך אנליזה של 6 מטפזות ותיעוד של 2 קריוטיפים.
- (2.2) אם מספר המטפזות שנמצאו קטן מהמומלץ, מינימום של 6 מטפזות כולל 2 קריוטיפים מתועדים יאפשרו מתן תשובה לקריוטיפ תקין. מספר קטן מזה מחייב התייחסות בתשובה.

(3) בדיקת סיסי שליה

ייבדקו מטפזות מהבדיקה הישירה והתרבית. מספר המטפזות הנבדקות כמו בבדיקת מי השפיר.

(4) בדיקת דם עוברי

כמו בבדיקת דם היקפי.

8.5.3 מוזאיקה כרומוזומלית

אבחון מוזאיקות כרומוזומליות ייעשה על-פי ההנחיות שניתנו בספרות:

Hsu et al. Prenatal diagnosis 12:55-573 1992

Hsu and Benn. Prenatal diagnosis 19:1081-1082 1999

8.5.4 משך ביצוע הבדיקה

משך זמן הסביר מזמן ביצוע הבדיקה ועד מתן התשובה הסופית:

מדינת ישראל - שירותי בריאות הציבור - המחלקה למעבדות		
מספר סידורי: CL13001/3	עזכון מספר: 2	עמוד 6 מתוך 6 עמודים
כותרת: הנחיות למעבדות המבצעות בדיקות ציטוגנטית		

- (1) בדיקת מי-שפיר - 21 יום ;
- (2) בדיקת סיסי שליה - 21 יום ;
- (3) בדיקת דם עוברי - 7 ימים.

8.6 שמירת הדגימות

- 8.6.1 תעשה לפי סימוכין ב' ו-ה'.
- 8.6.2 התרבויות יישמרו עד מתן התשובה הסופית. תרבויות עם שינויים כרומוזומליים מיוחדים רצוי שיישמרו בהקפאה למשך שנים רבות ולפחות במקרה של אבחון טרום לידתי.
- 8.6.3 משטחים: יישמרו התתקינים הכרומוזומליים במשך שנתיים.
- 8.6.4 דגימות DNA שעשויות לעזור להמשך האבחון או לאבחון עתידי של קרובי משפחה יישמרו לאורך שנים (בהסכמת הנבדק או בא כוחו).
- 8.6.5 כל החומר הקשור לבדיקה (תיקים, דוחות ותמונות) יישמרו לפחות 25 שנים.

8.7 דיווח תוצאות

- 8.7.1 התשובה תהיה מנוסחת באופן בהיר גם לשאינם ציטוגנטיקאים ולנבדק.
- 8.7.2 בתשובה יכללו הנתונים הבאים:
 - (1) שם וכתובת המעבדה ;
 - (2) תאריך לקיחת הדגימה ;
 - (3) תאריך הגעת הדגימה למעבדה ;
 - (4) תאריך ביצוע הבדיקה ותאריך הוצאת התשובה ;
 - (5) שם הנבדק, מס תעודת זהות ומספר מזהה של המעבדה ;
 - (6) הרקמה הנבדקת ;
 - (7) מידת תקינות הקריוטיפ ;
 - (8) תיאור הקריוטיפ על-פי מינוח ה-ISCN ;
 - (9) אם מספר המטפזות שנבדקו קטן מהמומלץ (פחות מ- 6 מטפזות) יש לציין זאת בתשובה הסופית תוך ציון שמדובר במס' תאים שאינו עונה לסטנדרט המקובל ;
 - (10) פרוש הממצאים במילים ברורות לכל נפש ;
 - (11) חתימת מנהל המעבדה ושל הציטוגנטיקאי שבדק.

תוצאות הבדיקות ימסרו רק לאחר חתימה של רופא מומחה לגנטיקה קלינית או גנטיקאי קליני אשר קיבל הכרה ממשד הבריאות (כמופיע בתקנה שלעיל: א, סימן 1 סעיף 1 ו ג, ד).