

کتابچه آموزشی

مرکز پیشگیری و کنترل سرطان آلاء

واحد مشاوره ژنتیک و پیشگیری

تهیه و تنظیم: دکتر مهرداد زینلیان

زهرا صدری



مکسا
MACSA

مرکز پیشگیری و کنترل سرطان آلاء

شعبه اصفهان

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

کتابچه آموزشی واحد متاوره ژنیک و پیستگري

تهیه کننده: دکتر مهرداد زینلیان
زهرا صدري



مکسا
MACSA

مرکز مشاوره و تکنولوژی کشاورزی ایران



ای پروہ شین حرم غیب الہی
بیرون شواز این پروہ کہ مقصود جھکسانی

فهرست مطالب

۹	مقدمه
۱۴	تاریخچه واحد
۱۸	توانمندی‌های فردی احراز شغل
۲۲	ژن چیست
۵۴	رسم شجره
۶۲	فرایند کار واحد ژنتیک
۶۶	نحوه کار با سایت سلامت مکسا

بیماری سرطان

بیماری سرطان از مهم‌ترین عوامل مرگ و میر در ایران می‌باشد. برآورد سازمان بهداشت جهانی نشان می‌دهد که تعداد موارد سرطان تا سال ۲۰۲۰ میلادی دو برابر خواهد شد و حدود دو سوم این افزایش در کشورهای در حال توسعه از جمله ایران رخ خواهد داد.

در حال حاضر سالانه حدود ۱۱۰ هزار مورد جدید سرطان در کشور کشف می‌شود و در حدود نهمصد هزار بیمار با تشخیص سرطان در کشور زندگی می‌کنند. سالانه حدود ۶۰ هزار مرگ و میر در ایران به علت سرطان رخ می‌دهد و هزینه‌های مستقیم درمان سرطان در کشور سالانه بیش از ۲ هزار میلیارد تومان می‌باشد. بر اساس پیشنهاد سازمان بهداشت جهانی (who)، مهم‌ترین اقدام در راستای کنترل همه جانبه و موثر سرطان تدوین و اجرای برنامه جامع ملی کنترل سرطان شامل چهار برنامه اصلی: ۱- پیشگیری اولیه ۲- تشخیص زود هنگام ۳- تشخیص و درمان بیماری ۴- مراقبت‌های حمایتی و تسکینی می‌باشد. متأسفانه برنامه جامع کنترل سرطان هنوز در سطح ملی اجرایی نشده است و با وجود مراکز محدودی به این منظور، کماکان مراقبت‌های مرتبط با سرطان به شکل ناقص و بدون برنامه راهبردی مدون و با حداقل امکانات در بعضی از حیطه‌ها ارائه می‌شود. در چنین شرایطی غالب منابع مالی صرف تشخیص و درمان بیماری

شده و سایر مراحل کنترل جامع سرطان از جمله پیشگیری اولیه، تشخیص زود هنگام و مراقبت‌های حمایتی و تسکینی مغفول می‌ماند.

مراقبت‌های حمایتی و تسکینی

در بین مراحل کنترل جامع سرطان، جای خالی مراقبت‌های حمایتی و تسکینی بیش از سایر خدمات به چشم می‌خورد. بیماران بسیاری علی‌رغم صرف هزینه‌های هنگفت درمانی به دلیل مشکلات روحی و روانی بهبودی کامل نمی‌یابند و یا پس از پیشرفت بیماری و قطع درمان دوران انتهایی حیات را بدون دریافت مراقبت‌های حمایتی، با درد و رنج‌های بسیار، با مواجهه با ظرفیت محدود بیمارستان‌های دولتی و هزینه‌های چشم‌گیر بیمارستان‌های خصوصی، با نبود خدمات مراقبت در منزل و تردهای طاقت‌فرسای پی‌درپی به بیمارستان‌ها و با پیچیده‌ترین مشکلات عاطفی، اجتماعی، معیشتی، روحی و روانی سپری می‌کنند.

مراقبت‌های حمایتی و تسکینی (Supportive and Palliative Care) به مراقبت‌هایی گفته می‌شود که از لحظه تشخیص بیماری، برای کاهش درد و رنج جسمی و روانی بیمار و عوارض ناشی از درمان بیماری با هدف افزایش کیفیت زندگی به کمک بیمار و خانواده او آمده و به افزایش رضایت‌مندی بیماران و خانواده آن‌ها، منجر می‌شود. این مراقبت‌ها در تلفیق کامل با روند درمان و از طریق هماهنگی بین درمانگر و تیم مراقبتی، به ارائه خدمات چند رشته‌ای در مدیریت و کنترل عوارض جسمی بیماری از جمله درد، تهوع و استفراغ، مشکلات تنفسی، کاهش اشتها، مشکلات روده و مثانه، یبوست، زخم‌ها و همچنین رفع مشکلات عاطفی، روحی-روانی، خانوادگی، فرهنگی، اجتماعی، معنوی، شغلی و زندگی روزمره بیمار می‌پردازد. توجه همزمان به آموزش، مشاوره، حمایت و مراقبت از خانواده بیمار به منظور مدیریت بهینه فرآیند بیماری، از ویژگی‌های بارز این خدمات

بوده که مانع از ورود آسیب‌های جدی روانی، اجتماعی و اقتصادی به بیمار و خانواده او می‌شود. درمان‌های رایج سرطان از جمله شیمی‌درمانی، پرتودرمانی و جراحی به عنوان مراقبت‌های علاجی بر افزایش طول عمر بیمار تمرکز دارند و مراقبت‌های حمایتی و تسکینی با تمرکز بر افزایش کیفیت زندگی بیمار و خانواده‌اش به کنترل کلیه علائم آزاردهنده بیماری می‌پردازند.

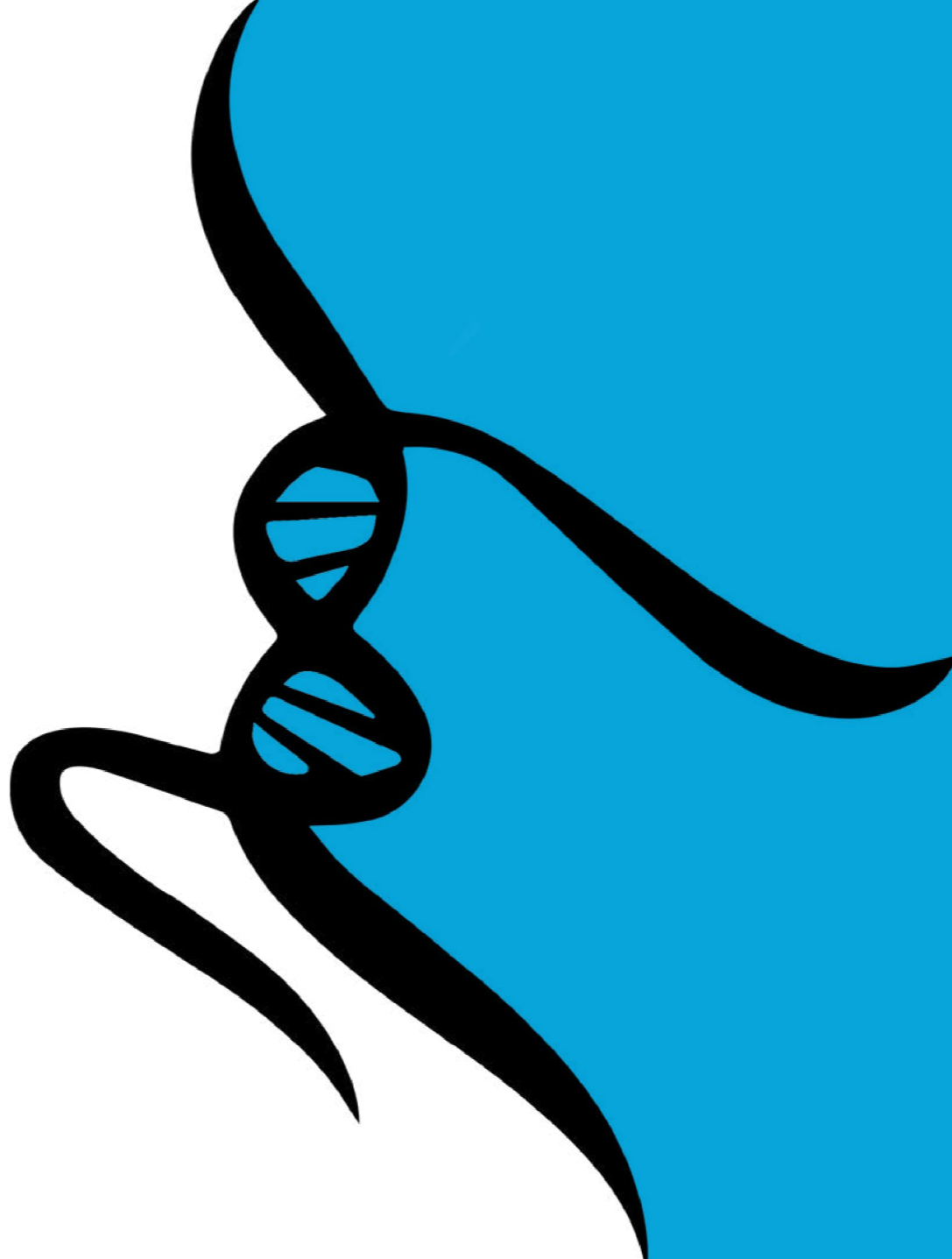
معرفی مرکز پیشگیری و کنترل سرطان آلاء (مکسا)

مرکز پیشگیری و کنترل سرطان آلاء (مکسا) یکی از مراکز تابع بنیاد خیریه راهبری آلاء می‌باشد. رسالت اصلی مکسا در زمینه کنترل سرطان، تولید دانش و انجام فعالیت‌های دانش محور در عرصه مراقبت‌های حمایتی و تسکینی می‌باشد. مکسا به عنوان اولین سازمان مردم نهاد در زمینه پژوهش، آموزش و ارائه مراقبت‌های حمایتی و تسکینی در حال حاضر با بهره‌گیری از دیدگاه‌های تخصصی اعضای هیئت علمی دانشگاه‌های علوم پزشکی، بزرگ‌ترین و حرفه‌ای‌ترین همکار نظام سلامت در موضوع مراقبت‌های حمایتی و تسکینی بوده و طی تفاهم‌نامه‌ای که در این خصوص با وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی منعقد نموده و عهده‌دار ارائه خدمات در این عرصه در سطح ملی می‌باشد. همچنین علاوه بر انعقاد تفاهم‌نامه با دانشگاه‌های علوم پزشکی، مکسا به منظور بهره‌مندی از دانش و تجربه مراکز پیش‌تاز جهان در زمینه کنترل سرطان و به ویژه مراقبت‌های حمایتی و تسکینی، انستیتو کوری فرانسه (Insttiut Curie) را به عنوان همکار علمی خود انتخاب نموده و به منظور توسعه همکاری‌های همه جانبه با این موسسه تفاهم‌نامه همکاری منعقد نموده است.

مکسا به عنوان یکی از اعضای هیئت موسس، نقش بسیار موثری در شکل‌گیری شبکه ملی تشکل‌های مردمی و موسسات خیریه حوزه سرطان ایران با مشارکت معاونت اجتماعی وزارت

بهداشت، درمان و آموزش پزشکی داشته و در حال حاضر نقش فعالی در عرصه راهبری ارائه مراقبت‌های حمایتی و تسکینی و توسعه ارائه این خدمات با آموزش و مشارکت تشکل‌های مردمی دارد. دسترسی بیش از ۲۰ درصد از بیماران مبتلا به سرطان کشور و خانواده آن‌ها به خدمات جامع و استاندارد حمایتی و تسکینی چشم‌انداز مکسا در سال ۱۴۰۴ می‌باشد.

از زمان تاسیس مکسا در سال ۱۳۸۸ تا پایان ۱۳۹۹، بیش از ۲۱۰۰۰ بیمار مبتلا به سرطان و خانواده آن‌ها از مراقبت‌های حمایتی و تسکینی این مرکز به صورت رایگان در کلینیک‌های بازتوانی و شبکه مراقبت در منزل مکسا و همچنین با نرخ دولتی (رایگان برای بیماران نیازمند) در بخش‌های بیمارستانی مراقبت‌های حمایتی و تسکینی تحت مدیریت مکسا استفاده نموده‌اند. در شبکه مراقبت در منزل مکسا تا پایان ۱۳۹۹ بیش از ۷۳۰۰۰ خدمت ارائه شده است که بی‌شک در بسیاری موارد از مراجعه بیمار به مراکز درمانی و اشغال تخت‌های بیمارستانی و تحمیل درد و رنج حمل و نقل بیمار، جدایی از خانواده و پرداخت هزینه جلوگیری شده است.



تاریخچه واحد ژنتیک

لزوم تشکیل واحد ژنتیک و پیشگیری

سرطان یک بیماری ژنتیکی است به این معنی که اختلال در یک سری ژن‌ها باعث بروز آن می‌شوند. گاهی نوع جهش‌ها و اطلاعات ژنتیکی فرد بر نوع درمان او اثر می‌گذارد. از طرفی ۵ تا ۱۰ درصد سرطان‌ها ارثی‌اند و در نسل‌های پی‌در پی در اعضای یک خانواده بروز می‌کنند و معمولاً یکی از نگرانی‌هایی که در خانواده‌های درگیر بیماری سرطان وجود دارد این است که آیا این بیماری ارثی است و می‌تواند برای سایر

اعضای خانواده اتفاق بیفتند؟ آیا اقدامی جهت پیشگیری می‌توان انجام داد؟

هدف از تشکیل واحد ژنتیک و پیشگیری مرکز کنترل و پیشگیری سرطان آلاء (مکسا)، شناسایی خانواده‌های پرخطر و ارائه توصیه‌های لازم به ایشان برای پیشگیری از سرطان بود.

نام و نام خانوادگی همکاران	تاریخ آغاز به کار	مسئولیت	تاریخ پایان کار
دکتر مهر داد زینلیان	زمستان ۱۳۹۱	متخصص و مسئول واحد	ادامه دارد
نقیسه حیدرزاده	بهمن ماه ۱۳۹۲	کارشناس	اسفند ۱۳۹۵
محمد سجاد زارع	۱۳۹۳	کارشناس	تابستان ۱۳۹۶
زهرا صدری	فروردین ماه ۱۳۹۶	کارشناس	ادامه دارد

در سال‌های اولیه فعالیت این واحد، همه بیمارانی که در مرکز آلاء پرونده تشکیل می‌دادند به کارشناس ژنتیک مراجعه کرده، شجره ژنتیکی رسم می‌شد و در صورت نیاز به متخصص پزشکی مولکولی ارجاع می‌شدند. به تدریج با آشنایی بیشتر با سندروم‌های ارثی سرطان و یافتن معیارهای لازم برای انجام مشاوره ژنتیک این روند تغییر کرد؛ و معیارهایی تعریف شد تا براساس آن‌ها بیماران به واحد ژنتیک ارجاع شوند.

از آن زمان روند کار به این صورت تغییر یافت که ابتدا کارشناس ژنتیک با رسم شجره و با توجه به نوع سرطان‌های ایجاد شده در خانواده، سن ابتلا و... بیماران را به دو گروه کم‌خطر و پرخطر تقسیم می‌کند. خانواده‌های بیماران کم‌خطر برای شرکت در کلاس پیشگیری از سرطان دعوت می‌شوند تا چگونگی ایجاد سرطان، عوامل خطرزا و عوامل پیشگیری کننده از سرطان، آزمایش‌های غربالگری برای تشخیص

زود هنگام این بیماری و سایر اطلاعات لازم جهت پیشگیری از سرطان را آموزش ببینند. خانواده‌ی بیمارانی که احتمال ارثی بودن سرطانشان بیشتر است علاوه بر شرکت در کلاس پیشگیری، برای دریافت مشاوره تخصصی ژنتیک سرطان به متخصص ارجاع می‌شوند تا ضمن انجام مشاوره، در صورت نیاز برایشان آزمایش درخواست شود. لازم به ذکر است که آموزش‌های ارائه شده و نتیجه آزمایش ژنتیک برای کل بستگان درجه یک و دوی بیمار مفید است لذا برخلاف سال‌های اولیه که بیمار به تنهایی در جلسه مشاوره شرکت می‌کرد تصمیم بر دعوت کل اعضای خانواده در کلاس پیشگیری و جلسه مشاوره شد؛ و همچنین با توجه به اینکه اکثر آزمایش‌های ژنتیک خارج از کشور انجام می‌شوند هزینه‌های بالایی داشته و با نوسانات نرخ ارز شرایط سختی را برای بیمار در کنار سایر مخارج درمانی اش ایجاد می‌کند؛ لذا توصیه می‌شود بستگان بیمار در تامین این هزینه مشارکت کنند. با این وجود بعضی خانواده‌ها توان مالی کافی را ندارند در این صورت چنانچه شجره خانواده به لحاظ تحقیقات علمی حائز اهمیت باشد به لیست پژوهشی مرکز اضافه شده تا در صورت امکان در قالب طرح پژوهشی دانشجویان تحصیلات تکمیلی، با رضایت بیمار و خانواده‌اش آزمایش ژنتیک برایشان انجام شده و نتیجه ارائه گردد.

تاکنون چندین مورد جهش بیماری‌زا در بیماران گزارش شده که با توجه به نوع جهش و ژن معیوب، برای بیمار یا اعضای خانواده که ناقل آن جهش بوده‌اند توصیه‌های پیشگیرانه مانند جراحی، توقف شیمی‌درمانی، انجام آزمایش‌های غربالگری از سن کمتر و در فاصله‌های زمانی کوتاه تر نسبت به افراد غیر ناقل و... ارائه شده است.

از دیگر تغییراتی که در روند کار واحد بوده، ترسیم شجره ژنتیکی به وسیله نرم افزار پروژنی از اوایل سال ۱۳۹۳ و ایجاد پرونده الکترونیک در نیمه دوم سال ۱۳۹۵ است. از آن پس، اطلاعات مربوط به بیماری تمام بیماران مرکز و شجره خانوادگی‌شان علاوه بر فرم کاغذی در سامانه الکترونیک ثبت می‌شود.



توانمندی‌های فردی احراز شغل

شرایط احراز شغل کارشناس ژنتیک

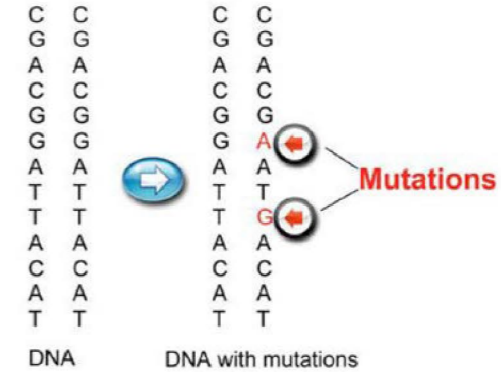
کارشناسی ارشد	حداقل مقطع تحصیلی	تحصیلات
ژنتیک- پزشکی مولکولی- فیزیولوژی- بیوشیمی	رشته تحصیلی مرتبط	
بین ۶ تا ۱۲ ماه	تجربه کاری مرتبط	تجربیات
بین ۳ تا ۶ ماه	آموزش حین خدمت	
آشنایی با ویندوز و کار با نرم افزارهای آفیس	تسلط کار با رایانه	
مشاهده وب سایت ها و جستجوهای عمومی در فضای اینترنت، چت، ایمیل		
جستجوهای پیشرفته و علمی		
متوسط	Word, Excel	نرم افزارهای مورد نیاز
پیشرفته	Progeny	
متوسط	SPSS	
-	عربی	زبان خارجی
متوسط	انگلیسی	
پیشرفته	اصول مشاوره ژنتیک سرطان	دانش و مهارت تخصصی مورد نیاز
پیشرفته	آشنایی با عوامل ایجاد، پیشگیری و روند مولکولی سرطان	
پیشرفته	رسم شجره ژنتیکی	
پیشرفته	آشنایی با تستهای ژنتیک	
متوسط	آشنایی کار با دستگاههای آزمایشگاهی	
پیشرفته	مهارت ارتباط و آموزش	
آشنایی اولیه	آشنایی با کلیات بیماری و درمان سرطان	



ژن چیست؟

جهش‌های ژنی

به تغییرات غیر طبیعی ساختمان ژن‌ها جهش ژنی گفته می‌شود. این جهش‌ها می‌توانند به نقص عملکرد ژن‌ها منجر گردند. بسته به نوع فعالیت ژن، جهش‌های ژنی می‌تواند عامل بروز بیماری باشد. علت بروز سرطان نیز معمولاً وقوع جهش در ژن‌هایی است که در مسیر رشد و تکامل طبیعی سلول‌های بدن نقش موثری ایفا می‌نمایند. برای سرطانی شدن یک سلول معمولاً وقوع چندین جهش ژنی مورد نیاز است. این جهش‌ها ممکن است خود بخود و یا بر اثر عوامل محیطی جهش‌زا از قبیل پرتوهای زیانبار، سموم و مواد شیمیایی موجود در غذاها یا آب‌های آلوده، سیگار و دخانیات، برخی عفونت‌های ویروسی و... ایجاد گردند.



شکل شماره ۱: مثال برای جهش‌های نقطه‌ای در ساختمان دورشته‌ای DNA

جهش‌های ژنی به طور کلی به دو دسته تقسیم می‌شوند:

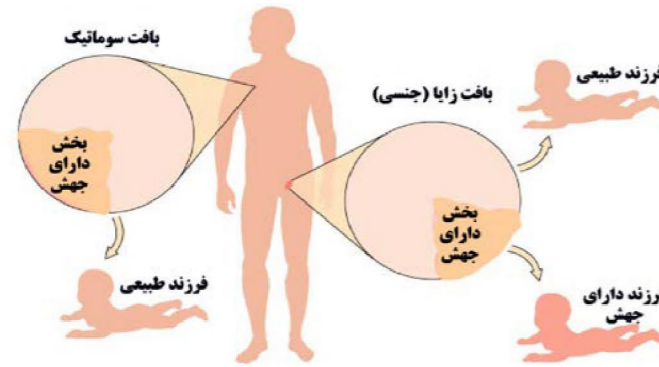
۱- جهش‌های ارثی یا مادرزادی:

آن دسته از جهش‌های ژنی هستند که از طریق اسپرم و یا تخمک از پدر یا مادر به فرزندان منتقل می‌گردند. در صورتیکه سلول نطفه اولیه دارای این نوع جهش باشد، به دلیل اینکه همه بافت‌ها و اعضای بدن انسان

در اثر تکثیر و رشد و تکامل این سلول نطفه اولیه ایجاد می‌گردند، این نوع جهش در همه سلول‌های بدن از جمله سلول‌های خونی وارد می‌گردد. اغلب سندروم‌های ارثی و فامیلی سرطان در اثر وجود این نوع جهش‌ها در خانواده بروز می‌یابند و از نسلی به نسل دیگر قابلیت انتقال دارند.

۲- جهش‌های غیر ارثی یا اکتسابی:

آن دسته از جهش‌های ژنی هستند که از ابتدا در سلول نطفه وجود نداشته و در مراحل بالاتر زندگی بر اثر عوامل جهش‌زای محیطی ایجاد می‌گردند. به همین علت این نوع جهش، تنها در بافت مشخصی که سلول جهش یافته در آن تکثیر یافته است مشاهده می‌گردد و قابلیت انتقال از یک نسل به نسل دیگر را ندارد. اغلب جهش‌های موجود در سلول‌های سرطانی از این نوع می‌باشند.

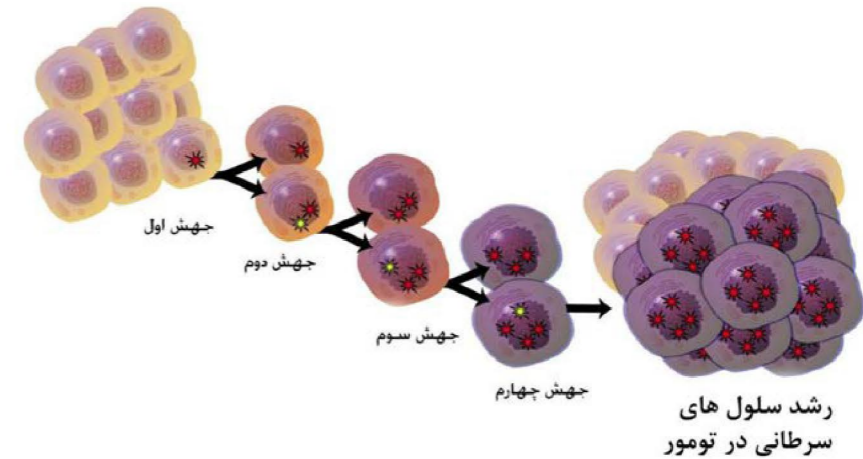


شکل شماره ۲: تصویر نمادین از جهش در بافت‌های سوماتیک و زایای بدن انسان و امکان انتقال آن به نسل بعد

جهش‌های ژنی و سرطان

هر یک از سلول‌های بدن انسان که تقسیم می‌شود، کل ماده ژنتیکی آن نیز بایستی همانند سازی شود. در هر یک از مراحل تقسیم سلولی ممکن است خطاهایی رخ دهد که منجر به بروز جهش‌های ژنی یا تغییرات کروموزومی در سلول‌های جدید می‌گردد. به طور طبیعی در بدن انسان، مکانیسم‌هایی

وجود که مسئولیت اصلاح و تعمیر این خطاهای ناشی از همانند سازی را بر عهده دارند. این مکانیسم‌ها توسط ژن‌های متعددی در سلول کنترل و هدایت می‌شوند. همچنین در صورتی که این خطاها اصلاح نشده و سلول جدید حاصل از تقسیم سلولی دارای ماده ژنتیکی غیر طبیعی باشد، طی فرایندهایی این سلول غیرطبیعی از بین می‌رود که به آن مرگ برنامه ریزی شده سلول گفته می‌شود. در این فرایندها نیز ژن‌های متعددی دخیل می‌باشند.



شکل شماره ۳: تشکیل بافت سرطان ناشی از تجمع جهش‌های پیاپی در یک سلول اولیه است.

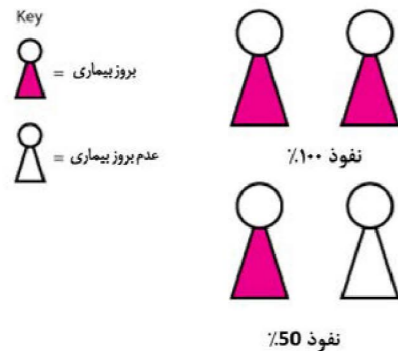
وقوع جهش در هر یک از ژن‌های یاد شده می‌تواند روند طبیعی رشد و تکثیر سلولی را با اشکال مواجه سازد. در نتیجه سلول‌هایی ایجاد می‌گردند که از نظر ژنتیکی ناهنجار بوده و به صورت کنترل نشده و نامحدود به رشد و تکثیر خود ادامه می‌دهند، روندی که در نهایت به تولید سرطان منجر خواهد شد.

معمولاً برای ایجاد یک بافت سرطانی، جهش‌های متعددی در طول زمان مورد نیاز است. به همین علت است که با بالا رفتن سن، میزان شیوع سرطان افزایش می‌یابد. اغلب جهش‌هایی که به وقوع سرطان در

یک بافت منجر می‌شوند از نوع جهش‌های غیر ارثی و یا اکتسابی هستند. با وجود این در حدود ۵ تا ۱۰٪ موارد سرطان، ناشی از جهش‌های ارثی هستند که از پدر یا مادر به فرزندان منتقل شده است. در این صورت با توجه به اینکه جهش زمینه ساز سرطان از بدو تولد در تک تک سلول‌های بدن وجود دارد، برای وقوع سرطان، جهش‌های اکتسابی کمتری مورد نیاز بوده و در نتیجه سرطان با شیوع بالاتر و در سنین پایین تری بروز می‌یابد.

نفوذ ژنی

نفوذ ژنی در مورد ژن‌ها و جهش‌های ژنی غالب به کار میرود و منظور از آن، نسبتی از افراد ناقل ژن یا ژن جهش یافته است که در نهایت علائم بیماری را نشان می‌دهند. اگر همه افراد ناقل در نهایت به بیماری مبتلا شوند، نفوذ ژن را کامل می‌گویند و در صورتیکه بخشی از ناقلین به بیماری مبتلا نگردند، نشان دهنده نفوذ ژن ناقص است. جهش‌های ژنی ارثی که به سرطان منجر می‌گردند عموماً دارای نفوذ ژنی ناقص هستند، یعنی اینگونه نیست که همه ناقلین این نوع جهش‌ها در نهایت به سرطان مبتلا گردند، هر چند درصد قابل توجهی از آنها تا پایان عمر به یکی از انواع سرطان مبتلا خواهند شد.

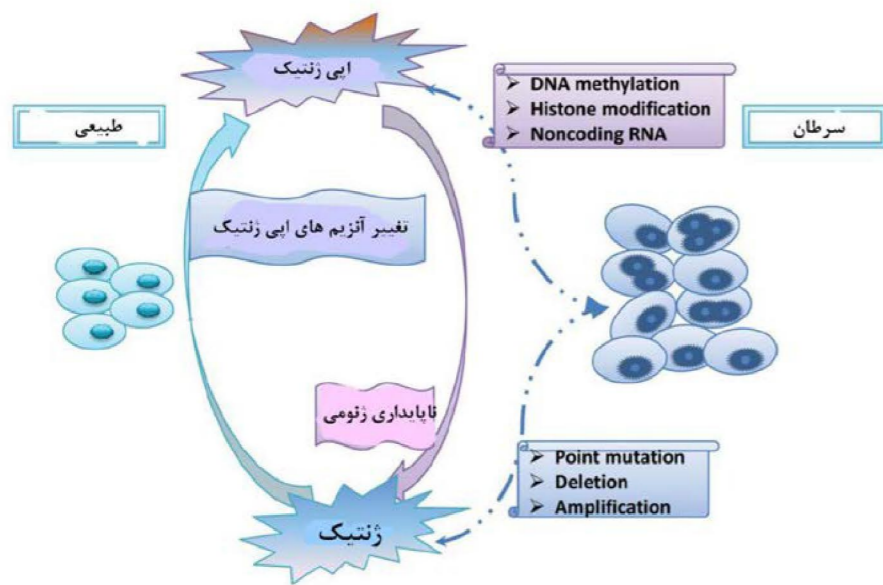


شکل شماره ۴: مفهوم نفوذ ژنی در توارث صفات و بیماری‌ها

تغییرات ژنتیکی غیربیماری زا (پلی مورفیسم‌ها)

بسیاری از تفاوت‌های ساختمانی موجود در ماده ژنتیکی افراد مختلف، طبیعی بوده و جهش محسوب نمی‌شود. به این تفاوت‌های طبیعی شایع، پلی مورفیسم گفته می‌شود که قابل توارث بوده و در هر یک از سلول‌های بدن به صورت یکسان دیده می‌شود. اغلب این پلی مورفیسم تاثیر مشخصی بر فعالیت ژن‌ها ندارند اما برخی از آنها اثرات خفیفی بر فعالیت ژن اعمال می‌کنند، مثلاً سبب بیان قوی‌تر یا ضعیف‌تر ژن می‌گردند. این گونه تغییرات اگرچه مستقیماً سبب بروز سرطان نمی‌شود، اما می‌تواند احتمال بروز سرطان در فرد را افزایش دهد. مثلاً سبب افزایش سطح هورمون استروژن در فرد گردد که به بالا رفتن خطر ابتلا به سرطان پستان منجر خواهد شد. واریانت‌های ژنی، همچنین می‌توانند خطر ابتلا به بیماری‌هایی مثل دیابت و یا چاقی را در فرد افزایش دهند که خود از عوامل خطر ابتلا به سرطان محسوب می‌شوند و یا مثلاً تاثیر سوء سموم موجود در دود سیگار را بر روی سلول‌های فرد افزایش داده و خطر ابتلای فرد به سرطان را بالاتر ببرند.

خود، عاملی برای بروز سرطان باشند.



شکل شماره ۵: در سلول‌های طبیعی، تغییرات ژنتیکی و اپی ژنتیکی ژنوم در تعادل با یکدیگر هستند. در سلول‌های سرطانی، این تعادل به نفع تکثیر خارج از کنترل سلول‌های سرطانی به هم می‌خورد.

اپی ژنتیک، راهی برای تغییر فعالیت ژن‌ها

با اینکه ژن‌های موجود در تک تک سلول‌های بدن ما (بجرسلول‌های جنسی) یکسان می‌باشند، فعالیت آنها در سلول‌های مختلف یکسان نمی‌باشد. به این معنا که برخی از ژن‌ها در یک سلول خاص فعالیت بیشتری نسبت به سلول‌ها دیگر دارند و بالعکس. حتی در زمان‌های متفاوت، در یک سلول خاص، برخی ژن‌ها فعالیت متفاوتی دارند و ممکن است یک ژن در شرایط خاصی فعال و در شرایط دیگری غیرفعال باشد. این تغییر فعالیت ژن‌ها به دلیل تغییر در توالی DNA آنها نبوده و ناشی از تغییرات مولکولی ویژه‌ای است که تغییرات اپی ژنتیک نام دارد. شایعترین نوع تغییر اپی ژنتیک، متیلاسیون DNA می‌باشد. این تغییرات اگرچه در اغلب موارد طبیعی بوده و به صورت فیزیولوژیک رخ می‌دهند، در برخی موارد به طور غیرطبیعی سبب خاموش شدن برخی از ژن‌های مهارکننده سرطان شده و می‌توانند

ژن‌های تومورزا و ژن‌های مهارکننده تومور

دو گروه اصلی از ژن‌ها هستند که در ایجاد سرطان نقش اساسی بر عهده دارند.

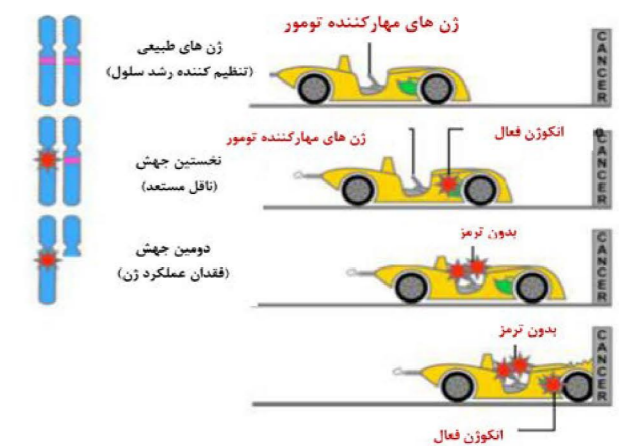
ژن‌های تومورزا (آنکوژن‌ها)

ژن‌هایی هستند که به طور طبیعی در مسیر رشد و تکامل سلول‌های بدن فعالیت دارند. فعالیت‌های طبیعی این ژن‌ها سبب می‌شود سلول به مقدار مشخص و تعیین شده‌ای رشد و تکثیر یابد، اما وقوع برخی جهش‌ها در این نوع از ژن‌ها آنها را تبدیل به ژن‌های مخربی می‌کند که به دلیل فعالیت بیش از حد،

رشد نامحدود و خارج از کنترل سلول‌ها را به همراه دارد که در نهایت می‌تواند به سرطان منجر شود. اغلب جهش‌هایی که در این نوع ژن‌ها رخ می‌دهد از نوع اکتسابی و غیر ارثی می‌باشد.

ژن‌های مهارکننده تومور

این گروه از ژن‌ها در حالت طبیعی وظیفه کاهش رشد و تکثیر سلول‌ها، تعمیر و اصلاح خطاهای همانند سازی در سلول و در صورت لزوم مرگ برنامه ریزی شده سلول‌های غیر قابل اصلاح را بر عهده دارند. وقوع جهش در این دسته از ژن‌ها نیز موجب از کار افتادن آنها و در نتیجه رشد خارج از کنترل و نامحدود سلول‌ها و سرطانی شدن آنها می‌گردد. علی‌رغم اینکه اکثر جهش‌هایی که در این ژن‌ها روی می‌دهد از نوع غیر ارثی و اکتسابی است، در بسیاری از سندروم‌های ارثی سرطان، جهش‌های ارثی این نوع ژن‌ها نیز یافت شده است.



شکل شماره ۶: ژن‌های مهارکننده تومور به منزله ترمز و ژن‌های تومورزا (انکوزن) به منزله سوخت و نیروی محرکه سلول (خودرو) در این شکل به تصویر کشیده شده که وقوع جهش در هر یک از آنها سلول را به سمت سرطان سوق می‌دهد.

ژن‌ها چگونه به تشخیص و درمان سرطان کمک می‌نمایند؟

حال که با ژن‌ها و نحوه عملکرد آنها در ارتباط با سرطان آشنا شدید، در این بخش به اختصار به نحوه کاربرد ژن‌ها در تشخیص و درمان سرطان اشاره می‌نماییم.

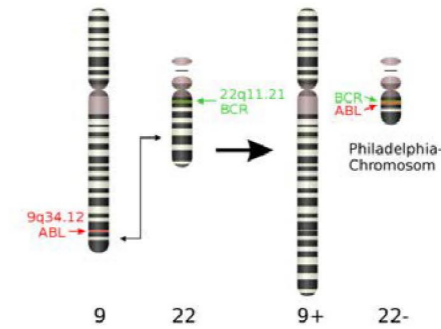
۱- بررسی تغییرات ژنتیکی در تشخیص سرطان



برخی جهش‌های ژنتیکی خاص، تنها در اشکال خاصی از سرطان دیده می‌شوند که به طور طبیعی با شناسایی این نوع جهش‌ها می‌توان تشخیص نوع سرطان را قطعی کرد. به عنوان مثال در CML^[۱] که

1-Chronic Myeloid Leukemia

نوع خاصی از سرطان خون است، ژن جهش یافته ویژه‌ای به نام BCR-ABL وجود دارد که یافتن آن در آزمایش ژنتیک می‌تواند به تشخیص قطعی بیماری منجر شود.



شکل شماره ۷: وقوع جابجایی میان دو کروموزوم ۹ و ۲۲ سبب ایجاد کروموزوم جدید فیلادلفیا و پیدایش ژن ترکیبی تازه‌ای بنام BCR-ABL می‌شود که زمینه ساز بروز سرطان CML در انسان می‌گردد.

از طرفی در مواردی که سابقه ابتلای به سرطان در افراد مختلف یک خانواده یا فامیل وجود دارد و ما به سندروم‌های ارثی سرطان مشکوک هستیم، می‌توان با بررسی جهش‌های ارثی ژن‌های مسئول اینگونه سرطان‌ها ضمن تشخیص قطعی سندروم ارثی، نسبت به بررسی ژنتیکی بستگان بیمار و شناسایی ناقلین جهش ارثی که در معرض خطر ابتلا به بیماری هستند نیز اقدام نمود. مثلاً در سندروم لینچ^[۲] که سابقه بروز بالایی از سرطان‌های روده بزرگ و سایر بخش‌های دستگاه گوارش و برخی دیگر از انواع سرطان از جمله سرطان رحم، دستگاه ادراری، پوست، مغز در افراد یک خانواده دیده می‌شود، به طور عمده نقص ارثی در یکی از چهار ژن مسئول تعمیر DNA (ژن‌های MSH۱, MSH۲, PMS۲, MSH۶) عامل بروز بیماری در خانواده می‌باشد.

2-Lynch syndrome

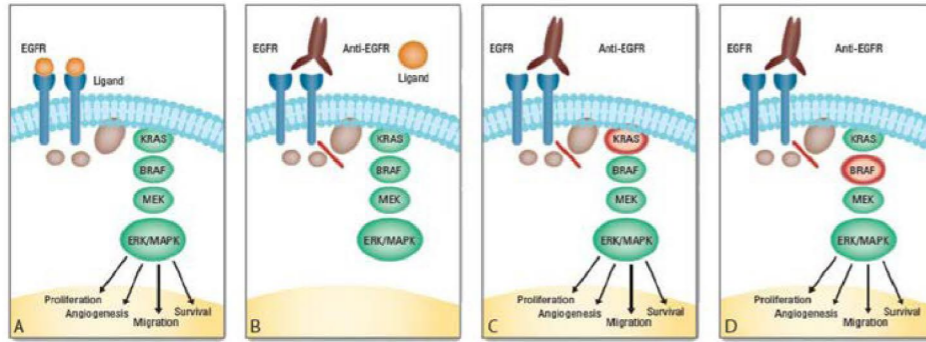
۲- استفاده از ژن‌ها در تعیین پیش‌آگهی^[۳] سرطان

در برخی از انواع سرطان‌ها، تغییرات ژنی خاصی را می‌توان جهت تعیین پیش‌آگهی بیماران مورد استفاده قرار داد، یعنی به کمک آنها پیامد احتمالی و شدت بیماری را مشخص کرد. همچنین به کمک برخی از این تغییرات ژنتیکی می‌توان نوع و شدت درمان برای یک بیمار خاص را نیز تعیین کرد. مثلاً بیمارانی که مبتلا به نوعی سرطان خون بنام AML^[۴] می‌باشند، در صورتی که دارای جهش ژنی در ژن FLT۳ باشند، نسبت به بیمارانی که این نوع جهش را ندارند، پیش‌آگهی بدتری دارند و ممکن است درمان سنگین‌تری از جمله پیوند سلول‌های بنیادی برای آنها در نظر گرفته شود. از سوی دیگر وجود جهش در ژنی به نام NPM۱ در این بیماران، نشان دهنده پیش‌آگهی بهتر آنها نسبت به بیمارانی است که فاقد این نوع جهش می‌باشند.

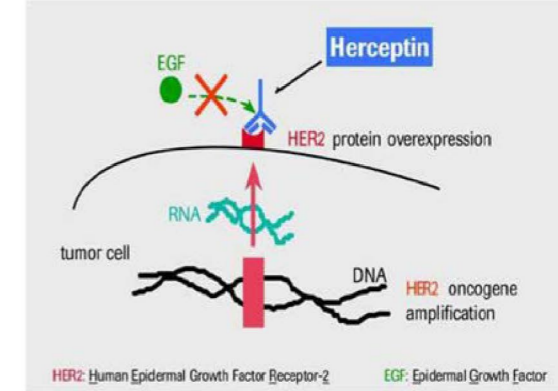
۳- استفاده از ژن‌ها در درمان بیماری

امروز در درمان سرطان، از داروهایی استفاده می‌شود که به طور اختصاصی برخی از تغییرات ژنتیکی ایجاد شده در سرطان‌ها را مورد هدف قرار می‌دهند. به عنوان مثال، ژن HER۲ که در حالت طبیعی سبب رشد سلولها می‌شود در برخی از انواع سرطان پستان به مقدار زیادی تکثیر یافته است و همین مسئله سبب تومورزایی آن و سرطانی شدن سلولها می‌شود. براین اساس جهت آن دسته از مبتلایان به سرطان پستان که در آزمایش ژنتیک، نسخه‌های زیادی از HER۲ داشته باشند (Positive HER۲) می‌توان از داروهای مهار کننده این ژن تومورزا مانند هرسپتین^[۵] جهت درمان استفاده نمود.

3-prognosis
4-Acute Myeloid Leukemia
5-Herceptin



شکل شماره ۹: داروهای مهارکننده EGFR تنها زمانی سبب مهار این گیرنده‌ها می‌شوند و کمک به توقف رشد سلول‌های سرطانی می‌کنند که پروتئین‌های KRAS و BRAF در مسیر انتقال پیام این گیرنده دست نخورده و دارای عملکرد باشند.



شکل شماره ۸: داروی هرسپتین (Herceptin) با مهار گیرنده‌های HER2 در مواردی که افزایش بیان آنها سبب تأثیر بیشتر فاکتور رشد اپیدرمال (EGF) بر تکثیر سلول‌های سرطانی می‌گردد، به درمان سرطان کمک می‌کند.

پاتولوژی و اهمیت آن در مشاوره ژنتیک

گزارش پاتولوژی:

بافت منشاء سرطان، ویژگی‌های اختصاصی و متمایزی را به سرطان آن ناحیه می‌بخشد. تقریباً ۸۵ درصد سرطانها در سلول‌های اپی تلیال (پوششی) مثل پوست، دستگاه گوارش، ریه، رحم، تخمدان، کلیه، غدد پستانی و... رخ داده و به عنوان کارسینوما شناخته میشوند. سرطان‌های با منشا مزنشیمال مثل فیروپلاست، غضروف، بافت هم‌بند، استخوان، ماهیچه، به‌عنوان سارکوما و سرطان‌های با منشا سلول‌های خونی مثل گلبول‌های قرمز، منوسیتها، لوسمی و سرطان‌های با منشا سلول‌های T و سلول‌های B، لنفوم نامیده می‌شود. گزارش پاتولوژی گزارشی تشخیصی، براساس بررسی سلول‌ها و بافت‌ها زیر میکروسکوپ است و اطلاعاتی درباره‌ی اندازه، بافت منشا، شکل و ظاهر نمونه به پزشک میدهد. گزارش‌های پاتولوژی نقش مهمی در تشخیص و تعیین سرطان بازی میکند چرا که با توصیف ویژگی‌های سرطان به تعیین

گزینه‌های درمان کمک میکند.

نمونه مورد نیاز برای بررسی در زیر میکروسکوپ، توسط نمونه برداری یا جراحی به دست می‌آید. روش‌های مختلفی برای این نمونه برداری وجود دارد که از یک نمونه برداری ساده پوست تحت یک بیهوشی معمولی تا یک جراحی باز دیواره قفسه سینه برای برداشتن یک بخش از بافت ریه متغیر است. نمونه برداری همچنین میتواند از طریق روش‌های تشخیصی آندوسکوپی، کولونوسکوپی و برونکوسکوپی نیز به دست آید.

انواع نمونه برداری:

- نمونه برداری اکسینال^[7] یا نمونه برداری کلی، به معنای برداشتن تمام بافت است.
 - نمونه برداری انسپالیزه^[8] به معنای حذف یا برداشتن بخشی از ناحیه مورد نظر استفاده است.
 - نمونه برداری با سوزن ریز^[9] که برای خارج کردن سلول‌ها یا مایعات، به وسیله عمل مکش و به وسیله یک سوزن نازک بلند استفاده میشود.
 - نمونه برداری سوزن هسته^[10] به معنای جای دادن یک سوزن مخصوص از طریق برش پوست و خارج کردن یک تکه استوانه‌ای خیلی نازک از بافت است.
- پزشکان با استفاده از ماموگرافی، توموگرافی محوری کامپیوتری (CAT scan) و یا دیگر فناوری‌های تصویربرداری رادیولوژیک برای تشخیص دقیق منطقه نمونه برداری و جلوگیری از جراحت به ارگان‌های اطراف استفاده می‌کنند.

7-Excisional biopsy
8-Incisional biopsy
9-Fine needle biopsy
10-Core needle biopsy

پاتولوژیست‌ها هم چنین بررسی‌های سیتولوژیک انجام می‌دهند. سیتولوژی مطالعه و بررسی شکل ظاهری سلول‌های نقاط مختلف بدن جهت تشخیص تغییرات غیر طبیعی آنهاست. برای بررسی سیتولوژیک سلول‌ها، از نمونه گیری ادرار، مایع مغزی نخاعی (مایع در اطراف مغزو نخاع)، خلط (مخاط مخاطره آمیز از ریه‌ها)، مایعات حفره صفاقی (حفره شکم)، مایع پلور (حفره قفسه سینه)، اسمیر سرویکال / واژن استفاده می‌شود.

پردازش بافت بعد از نمونه برداری در آزمایشگاه پاتولوژی

بافتی که در طول نمونه برداری یا جراحی برداشته شده است باید قبل از اینکه تحت میکروسکوپ مورد بررسی قرار گیرد، به قسمت‌های نازک بریده شده، بر روی اسلاید قرار داده و رنگ آمیزی شود. از دو روش برای محکم کردن بافت به اندازه کافی برای برش دادن به بخش‌های نازک استفاده می‌شود: بلوک‌های منجمد و بلوک‌های پارافینه (دائمی).

بلوک‌های منجمد با انجماد و برش نمونه بافت آماده میشوند. آماده کرده بلوک‌های منجمد در حدود ۱۵ تا ۲۰ دقیقه در حالی که بیمار در اتاق عمل قرار دارد زمان میبرد. این بلوکها برای زمانی مفید است که به پاسخ فوری آسیب شناسی نیاز است مثل زمانی که جراح برای هدایت جراحی به اطلاعاتی در مورد بافت سرطانی نیاز دارد.

بلوک‌های دائمی از قرار دادن بافت در فیکس کننده (معمولا فرمالین) برای حفظ بافت، پردازش آن از طریق محلول‌های اضافی و سپس قرار دادن آن در موم پارافین آماده می‌شود. پس از سفت شدن پارافین، بافت را به برش‌های بسیار نازک تقسیم کرده و بر روی اسلاید قرار داده و رنگ آمیزی می‌شود. این روند معمولا چند روز طول می‌کشد. این بلوکها تا سال‌ها قابل نگهداری است. این نمونه‌ها معمولا تا ده سال در آزمایشگاه‌ها بایگانی می‌شود تا هر زمان نیاز به بررسی بیشتری وجود داشت از این نمونه‌ها جهت بیمار و یا افراد خانواده وی استفاده گردد.



شکل شماره ۱۰: نمونه یک بلوک بافتی پارافینه

مشاهده میشوند.

- حاشیه‌های منفی، درگیر، روشن و یا آزاد: به این معنی است که هیچ سلول سرطانی در لبه بیرونی یافت نمیشود.

- حاشیه‌های بسته: نه منفی و نه مثبت هستند

۷- سایر اطلاعات: معمولاً در مورد نمونه‌هایی که برای آزمایشگاه‌های دیگر یا نظر دوم ارسال شده اند، یادداشت نوشته می‌شود.

۸- امضای پاتولوژیست و نام و آدرس آزمایشگاه

ایمونوهیستوشیمی (IHC):

پس از شناسایی بافت به عنوان نمونه سرطانی، ممکن است پزشک تست‌های اضافی را برای دریافت اطلاعات بیشتر در مورد تومور درخواست دهد. گزارش پاتولوژی ممکن است شامل اطلاعاتی باشد که از IHC بدست آمده است. در این روش از آنتی‌بادیها برای شناسایی آنتی‌ژن‌های خاصی که روی سطح سلول‌های سرطانی وجود دارد استفاده میکند. IHC در موارد زیر مورد استفاده قرار می‌گیرد:

- تعیین اینکه سرطان از کدام ارگان آغاز شده است
- تشخیص انواع مختلف سرطان در زمانی که از روی شکل سلول نوع سرطان قابل تشخیص نیست.
- کمک به تشخیص و طبقه بندی لوسمی و لنفوم
- انتخاب روند درمان سرطان
- کمک به مشاور ژنتیک جهت تشخیص احتمال ارثی بودن

اطلاعات موجود در گزارش آسیب شناسی

- ۱- اطلاعات بیمار: نام، تاریخ تولد، تاریخ نمونه برداری
 - ۲- توضیحات مختصر: رنگ، وزن و اندازه بافتی که توسط چشم غیر مسلح دیده می‌شود
 - ۳- شرح میکروسکوپی: چگونگی نمونه زیر میکروسکوپ و مقایسه‌ی آن با سلول‌های طبیعی
 - ۴- تشخیص: نوع تومور / سرطان و درجه
 - ۵- اندازه تومور: اندازه گیری در سانتیمتر
 - ۶- حاشیه‌های تومور: زمانی که نمونه پاتولوژی کل تومور باشه یکی از این سه نوع حاشیه گزارش خواهد شد:
- حاشیه‌های مثبت: به این معنی است که سلول‌های سرطانی در لبه توده برداشته شده

آزمایش ژنتیک و سرطان

اگر به هر دلیل بنا به تشخیص پزشک معالج و یا مشاور ژنتیک نیاز به انجام آزمایش ژنتیک باشد، بسته به نوع آزمایش، نمونه‌ای از خون بیمار و یا بخشی از نمونه تومور وی بایستی اخذ گردد تا جهش یا جهش‌های ژنی مورد نظر در آن بررسی شود. بهترین نمونه جهت بررسی ژنتیکی تومور، بافت جراحی شده تومور است که پس از جراحی معمولاً در اختیار آزمایشگاه آسیب شناسی پاتولوژی قرار می‌گیرد. در مواردی که به علت فوت بیمار دسترسی به نمونه خون وی مقدور نباشد، در صورت صلاحدید پزشک مشاور ژنتیک می‌تواند با استفاده از بافت تومور پارافینه بیماران نسبت به بررسی ژنتیکی اقدام نمود.

به طور کلی بررسی ژنتیکی بیماران مبتلا به سرطان با دو هدف اصلی زیر انجام می‌شود:

الف) بررسی از نظر احتمال ارثی بودن بیماری که در صورت مثبت بودن، منسوبین درجه یک بیمار نیز از این نظر بایستی بررسی شوند.

ب) بررسی از نظر تعیین پیش آگهی بیماری و انتخاب نوع درمان

چه کسانی در ارتباط با سرطان ممکن است از آزمایش ژنتیک سود ببرند؟

اگر شما نگران ارثی بودن سرطان در خانواده خود هستید و یا سابقه ابتلا به یکی از انواع سرطان را داشته‌اید و یا در مواجهه با عوامل خطر سرطان بوده‌اید، ممکن است بخواهید با پزشک خود در مورد امکان انجام آزمایش ژنتیک مشورت نمایید. در هر صورت اگر شما مشمول هر یک از موارد زیر باشید، انجام آزمایش ژنتیک (با صلاحدید پزشک مشاور ژنتیک) ممکن است برای شما سودمند باشد:

۱- سابقه ابتلای حداقل یک نفر از بستگان درجه یک شما به سرطان در سن زیر ۵۰ سال و یا حداقل دو

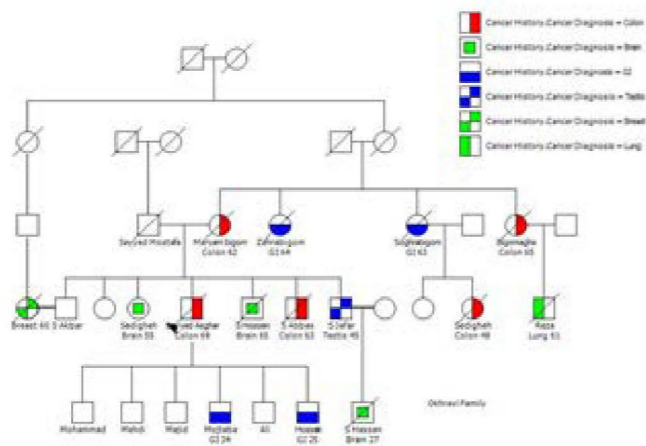
نفر از بستگان درجه ۱ در هر سنی

۲- سابقه ابتلای چند نفر از افراد فامیل به سرطان در نسل‌های مختلف

۳- سابقه ابتلای افراد خانواده به سرطان‌های نادر

۴- سابقه وجود جهش ژنتیکی شناخته شده در خانواده و یا ابتلا به سندروم‌های ارثی شناخته شده سرطان

۵- ابتلای شما به یکی از انواع سرطان در مرحله‌ای که نیاز به درمان دارویی هدفمند وجود دارد.



شکل شماره ۱۰: نمونه یک شجره ژنتیکی متعلق به خانواده مبتلا به سرطان فامیلی که تنها در سه نسل پیایی، تعداد ۱۵ نفر بیمار مبتلا به سرطان‌های مختلف دیده می‌شوند.

پیش آگهی بیمار فرد را مشخص کند و در تعیین نوع درمان موثر علیه سرطان نقش مهمی را ایفا نماید.



اگر هر یک از موارد فوق در مورد شما وجود داشته باشد، لازم است با مراجعه به پزشک مشاور ژنتیک سرطان و یا پزشک معالج خود، در خصوص لزوم انجام آزمایش ژنتیک و نحوه انجام آن اطلاعات لازم را به دست آورید.

اگر شما یکی از بستگان بیمار هستید و برای امکان بررسی ژنتیکی و تعیین احتمال خطر ابتلای خود به سرطان به مشاور ژنتیک مراجعه می‌نمایید، بایستی اطلاعات کاملی در خصوص سابقه ابتلای افراد فامیل به سرطان و حتی الامکان نوع آن کسب نمایید و حداقل در مورد بیمار اصلی خانواده که با شما نسبت نزدیک تری دارد، مدارک تشخیصی و درمانی بیمار به ویژه آزمایش پاتولوژی اولیه، گزارش عمل جراحی و نتایج اندوسکوپی یا کولونوسکوپی را به همراه داشته باشید.

فایده انجام آزمایش ژنتیک چیست ؟

مهمترین فایده آزمایش ژنتیک، آگاهی از احتمال ابتلا به یک بیماری مشخص است که به ما این امکان را می‌دهد تا برای حفظ و ارتقاء سلامت خود تصمیمات بهتری را اتخاذ کنیم. مثلاً اگر بر اساس این آزمایش‌ها مشخص شود که شانس بالایی در ابتلا به سرطان روده داریم، طبیعی است که از سن خاصی جهت بررسی و غربالگری سالیانه خود برنامه ریزی کنیم تا در صورت ابتلا با تشخیص زودرس بیماری در مراحل ابتدایی آن، درمان آن راحت تر و سریع تر صورت پذیرد. چرا که اغلب سرطان‌های شایع در صورت تشخیص به موقع کاملاً درمان پذیر می‌باشند، اما تشخیص دیر هنگام اغلب سرطان‌ها، درمان بیماری را معمولاً بسیار سخت نموده و اغلب با شکست مواجه می‌سازد. ضمن اینکه اغلب سرطان‌ها، زمانی علامت دار می‌شوند که پیشرفت کرده و درمانشان با مشکل مواجه می‌گردد. در عین حال، منفی شدن آزمایش ژنتیک در مورد زن‌های ارثی یک سرطان خاص می‌تواند تا حدود زیادی نگرانی و اضطراب فرد را در خصوص خطر بالای ابتلا به سرطان برطرف نماید. در مورد افراد مبتلا به سرطان، آزمایش ژنتیک در بسیاری از موارد می‌تواند

آزمایش ژنتیک چه محدودیت‌هایی دارد ؟

نکته مهمی که شما درباره آزمایش‌های ژنتیک باید بدانید این است که در اغلب موارد، مثبت شدن یک تست ژنتیکی که وجود جهش ژنتیک مادرزادی در ژن‌های مستعد کننده سرطان را نشان می‌دهد، به معنی ابتلای قطعی فرد به سرطان در آینده دور یا نزدیک نمی‌باشد. چرا که اغلب سندروم‌های ارثی سرطان، الگوی توارث غالب دارند که نفوذ ژنی آنها ناقص است و مفهوم آن این است که اگر چه احتمال ابتلای فرد به یک سرطان خاص نسبت به افرادی که فاقد آن جهش هستند بیشتر می‌باشد، اما در هر صورت احتمال عدم ابتلای فرد به سرطان نیز تا پایان عمر وجود دارد. موضوعی که اهمیت مراقبت فرد در خصوص رعایت شیوه زندگی ضد سرطان و رفع عوامل خطر محیطی را دو چندان می‌سازد. از سوی دیگر، منفی شدن یک تست ژنتیکی نیز به معنی عدم ابتلای قطعی فرد به سرطان در آینده نمی‌باشد، به ویژه اگر در تاریخچه خانوادگی فرد، سابقه قوی از ابتلا به سرطان وجود داشته باشد. در این صورت ممکن است علل ژنتیکی ناشناخته و یا نادر مطرح باشند که در بررسی ژنتیکی معمول به آنها توجه نشده است.

هزینه - فایده^[۱۲] آزمایش های ژنتیک



هر چند آزمایش های ژنتیک معمولاً در همه جای دنیا از آزمایش های گران تشخیصی می باشند، اما در مقایسه با فواید و اثرات مثبتی که بر روند تشخیص و درمان بیماری فرد می گذارند از هزینه - فایده بالایی برخوردارند. مثلاً انجام یک آزمایش ژنتیک مناسب می تواند به انتخاب بهترین درمان موثر در یک بیمار کمک کند و از صرف هزینه های گزاف جهت درمان های غیر موثر و اغلب پیر عارضه که علاوه بر پول و سرمایه بیمار، سلامتی او را نیز در معرض خطر قرار داده و فرصت طلایی درمان فرد را نیز از او می گیرند، جلوگیری نماید. همچنین انجام یک آزمایش ژنتیک مناسب که ناقل بودن یک فرد در معرض خطر ابتلا به سرطان را تشخیص دهد، می تواند به فرد این آگاهی را بدهد تا با انجام روشی برای غربالگری ساده و کم هزینه، نسبت به تشخیص زودرس بیماری احتمالی خود در آینده اقدام نماید. در این صورت بیماری زمانی تشخیص داده می شود که معمولاً درمان پذیر بوده و هزینه های بسیار کمتری از نظر روانی و اقتصادی به فرد و جامعه تحمیل نماید.

متأسفانه در حال حاضر (۱۳۹۳)، اغلب آزمایش های ژنتیک پوشش بیمه ای ندارند، اما امید می رود با سیاست های سلامت محور دولت جمهوری اسلامی ایران، همه این آزمایشات به زودی تحت پوشش سازمان های بیمه گر قرار گیرند. در عین حال در صورتیکه به شما انجام آزمایش ژنتیک توصیه شده است،



برخی اثرات عاطفی و روانشناختی نیز ممکن است به دنبال انجام آزمایش ژنتیک گریبانگیر فرد مورد آزمایش شود. ترس و نگرانی از احتمال بالای ابتلا به سرطان در آینده و یا نگرانی در مورد احتمال انتقال ژن مستعد کننده سرطان به فرزندان و احساس گناه ناشی از آن از جمله این اثرات منفی روانشناختی است. در برخی موارد به دنبال انجام یک آزمایش ژنتیک خاص و مثبت شدن آن، انجام برخی اقدامات تشخیصی و غربالگری مانند کولونوسکوپی^[۱۱] برای فرد الزامی می شود که این مسئله نیز می تواند سبب نگرانی هایی برای برخی از افراد گردد. نگرانی از فاش شدن نتیجه آزمایشات و اثر منفی احتمالی آن در آینده شغلی، خدمات بیمه ای و روابط اجتماعی فرد به ویژه ازدواج نیز می تواند به عنوان یکی از موانع روانشناختی در پی گیری انجام آزمایشات ژنتیک توسط برخی افراد مطرح باشد.

البته شما باید بدانید که نتیجه آزمایش های ژنتیک شما بخشی از اسرار شخصی شما بوده و پزشک معالج و یا مشاور ژنتیک به هیچ وجه بدون اجازه شما حق انتشار آنرا ندارند. طبیعی است که آگاهی و اطمینان به این موضوع می تواند تا حدود زیادی از نگرانی شما در خصوص آزمایش ژنتیک بکاهد.

می‌توانید قبل از انجام آن اطلاع کاملی از نحوه پوشش بیمه‌ای آن از طریق سازمان بیمه گر مرتبط با خود به دست آورید.

مشاوره ژنتیک

اگر به دلیل وجود سابقه ابتلا به سرطان در افراد خانواده خود و یا به هر علت دیگری خود را در معرض خطر ابتلا به سرطان می‌دانید، لازم است با یک پزشک متخصص مشورت نمایید. پزشک مشاور ژنتیک سرطان، یک نفر پزشک عمومی دوره دیده و یا پزشک متخصص ژنتیک است که تجربه کافی در امر مشاوره ژنتیک سرطان داشته باشد. پیش از مراجعه جهت مشاوره ژنتیک، اطلاع کافی در خصوص سابقه بیماری افراد خانواده و بستگان نزدیک خود به دست آورید. به ویژه درباره علت فوت درگذشتگان فامیل که با شما نسبت خونی دارند، حداقل تا دو نسل گذشته اطلاعات کاملی کسب نمایید. در این میان سابقه ابتلا هر یک از بستگان شما به بیماری سرطان (هر نوعی که باشد) و نیز هر مورد فوت در سنین کمتر از ۵۰ سال که ناشی از علل مبهم و ناشناخته باشد، حائز اهمیت است. حتماً به خاطر داشته باشید که در اولین جلسه مشاوره ژنتیک، مدارک تشخیصی و درمانی خود و یا بیمار اصلی خانواده که با شما نسبت نزدیک تری دارد را به همراه داشته باشید. از میان این مستندات، گزارش آزمایش‌های پاتولوژی، شرح عمل جراحی، تست‌های مولکولی و ژنتیکی و گزارش کولونوسکوپی، اندوسکوپی و هر نوع عمل نمونه برداری دارای اهمیت ویژه می‌باشد.

در صورتی که بیمار اصلی خانواده شما فوت کرده و به هر دلیلی به مستندات تشخیصی و درمانی ایشان دسترسی ندارید، ممکن است ارائه مدارک تشخیص و درمانی یکی دیگر از بستگان مبتلای شما که نسبت نزدیکی به شما دارد در این خصوص کارگشا باشد. ضمن اینکه ممکن است بتوان پرونده بیمار خانواده را از بیمارستان یا مرکز درمانی که تحت پوشش آن بوده است درخواست نمود.

مشاوره ژنتیک به پرسش‌های شما در خصوص احتمال ابتلای هر یک از افراد خانواده به سرطان و یا

احتمال عود آن در بیمار مبتلای خانواده پاسخ می‌دهد و به شما در تصمیم‌گیری مناسب به منظور کاهش خطر ابتلا به بیماری و یا تشخیص زودرس آن کمک می‌نماید. در برخی موارد ممکن است مشاوره ژنتیک شما را به انجام آزمایش ژنتیک توصیه نماید. انجام آزمایش ژنتیک در این موارد به تعیین خطر ابتلا به بیماری و تصمیم‌گیری بهتر و دقیق‌تر شما کمک می‌نماید. در عین حال در بیشتر موارد، انجام آزمایش ژنتیک بنا به تشخیص مشاور مورد نیاز نمی‌باشد و ممکن است تنها به ذکر برخی ملاحظات و توصیه‌های مراقبتی جهت تشخیص زودرس سرطان اکتفا گردد.



بهبتر است مشاوره ژنتیک به صورت گروهی صورت گیرد و حتی الامکان همه افراد در معرض خطر یک خانواده، شامل بیمار و منسوبین درجه یک وی در جلسه مشاوره حضور داشته باشند. البته گاهی برخی بیماران، موضوع بیماری خود را از نزدیکان خود مخفی نگه می‌دارند که در این صورت، دعوت از نزدیکان بیمار جهت حضور در جلسه مشاوره بایستی با مشورت و صلاحدید بیمار صورت پذیرد.

در مواردی که نیاز به انجام آزمایش ژنتیک باشد، علاوه بر جلسه اول مشاوره ژنتیک، لازم است پس از اعلام نتیجه آزمایش، جلسه دیگری جهت بررسی و تفسیر نتیجه آزمایش ژنتیک جهت بیمار و یا افراد در معرض خطر خانواده برنامه ریزی گردد. در بیشتر موارد، آزمایش ژنتیک ابتدا بر روی نمونه خون یا بافت تومور بیمار اصلی خانواده انجام می‌شود و تنها در صورت مثبت شدن آن و یا پیدا شدن جهش ژنی ارثی در نمونه بیمار، لازم است که منسوبین درجه یک وی نیز مورد بررسی قرار گیرند تا ناقلین آنها شناسایی شوند.

با این وجود در صورت فوت بیمار و عدم دسترسی به نمونه وی و وجود سابقه قوی سرطان در خانواده ، امکان بررسی ژنتیکی افراد در معرض خطر خانواده به صورت مستقیم وجود دارد، هر چند هزینه آزمایش در این حالت به شدت افزایش می یابد.

در صورتی که آزمایش ژنتیک ، احتمال بالایی از بروز سرطان را پیش بینی نماید چه باید بکنیم؟

در صورتیکه پس از انجام آزمایش ژنتیک ، مشاور ژنتیک ریسک بالاتری از سرطان را برای شما پیش بینی نماید، لازم است به کمک مشاور نسبت به مدیریت این خطر افزایش یافته اقدام نمایید. انجام برخی اقدامات می تواند خطر ابتلای شما را به سرطان کاهش دهد. مهمترین این اقدامات ، اصلاح شیوه زندگی بر اساس اصول مبارزه با سرطان است. در عین حال مصرف برخی داروها نیز ممکن است احتمال ابتلای شما را به سرطان کاهش دهد. علاوه بر این ، انجام برخی ملاحظات و مراقبت های تشخیصی به شما این فرصت را می دهد تا در صورت ابتلا به سرطان ، بیماری شما در مراحل ابتدایی که درمان آن امکان پذیر است تشخیص داده شود.

الف) اقدامات پیشگیری کننده از وقوع سرطان

۱- اصلاح شیوه زندگی

شما می توانید با اصلاح عوامل خطر سرطان ، احتمال ابتلای خود و افراد خانواده خود را به سرطان کاهش دهید. همچنین در صورتیکه قبلا سابقه ابتلا به سرطان داشته اید ، خطر عود بیماری با اصلاح شیوه زندگی کمتر می شود. برخی از مهمترین اقدامات در جهت اصلاح شیوه زندگی به شرح زیر می باشد:

- مصرف بیشتر میوه ها و سبزیجات تازه ، به ویژه میوه ها و سبزیجات رنگی یا با برگ سبز تیره ، مثل اسفناج ،

کرفس ، کلم قرمز ، کلم بروکلی ، هویج ، گوجه فرنگی ، میوه های فصل که به دلیل داشتن ترکیبات آنتی اکسیدان بالا از بروز سرطان جلوگیری می نمایند.



- مصرف کمتر گوشت قرمز (به ویژه گوشت قرمز کباب شده و دود زده) غذاهای کنسروی و آماده ، غذاهای نمک زده ، سوسیس و کالباس ، قند و شکر و غذاهای به شدت سرخ شده

- ورزش منظم و پرهیز از کم تحرکی و نشستن های طولانی مدت

- جلوگیری از چاقی و اضافه وزن

- عدم مصرف دخانیات (بویژه سیگار و قلیان) و مشروبات الکلی

- رفع عوامل خطر شغلی مثل انواع سموم شیمیایی ، اشعه های زیانبار و ...

- کاهش استرس های روحی روانی

- پیشگیری و درمان عفونت های ویروسی سرطان زا مثل : عفونت های دهانه رحم و انواع هیپاتیت

تخمدان‌های فرد با عمل جراحی خارج شده و خطر ابتلای فرد به سرطان تخمدان در سنین بالاتر برطرف گردد.



اقدامات لازم جهت تشخیص زودرس سرطان

در ایجاد سرطان هردو دسته عوامل محیطی و ارثی نقش دارند و به همین دلیل گاهی علی‌رغم رعایت همه اصول مناسب شیوه زندگی در مبارزه با سرطان، به دلیل وجود زمینه ارثی و ژنتیکی قوی، سرطان بروز می‌یابد. با توجه به اینکه اغلب سرطان‌ها در مراحل ابتدایی خود بدون علامت می‌باشند، استفاده از روش‌های مناسب و کم‌خطر به منظور تشخیص زودرس سرطان بسیار اهمیت دارد. چرا که در این صورت در اغلب موارد، امکان درمان موثر بیماری وجود دارد، در حالی که تشخیص سرطان در مراحل بالاتر امکان و فرصت درمان را از بیمار سلب می‌نماید.

افرادی که در معرض خطر افزایش یافته‌ای از ابتلا به یک نوع سرطان خاص می‌باشند باید بسته به نوع سرطان از سن خاصی تحت بررسی‌های منظم غربالگری و تشخیصی قرار گیرند. این اقدامات تشخیصی می‌تواند شامل یک معاینه فیزیکی ساده باشد مثل معاینه ماهیانه سینه توسط خود فرد در معرض خطر ابتلا به سرطان سینه و یا یک آزمایش ارزان قیمت مثل بررسی خون مخفی مدفوع به صورت سالیانه در فردی که در معرض خطر ابتلا به سرطان کولون (روده بزرگ) می‌باشد و یا یک اقدام تصویر برداری مثل ماموگرافی سالیانه بعد از سن ۴۰ سالگی در خانمی که در معرض خطر بالای سرطان سینه است و یا کولونوسکوپی هر سه سال یکبار در فردی که خطر بالای ابتلا به سرطان کولون دارد.

سن شروع غربالگری و چگونگی انجام آن و روشها و آزمایش‌هایی که مورد استفاده قرار می‌گیرد، بسته به ویژگی‌های جمعیتی و نظر متخصصین بالینی هر منطقه متفاوت می‌باشد. جهت کسب اطلاع دقیق از نحوه انجام این بررسی‌ها با پزشک مشاور ژنتیک و یا پزشک معالج خود مشورت نمایید.

منظور از پیشگیری دارویی، مصرف برخی داروها جهت جلوگیری از سرطانی شدن سلول‌های بدن و تبدیل آنها به انواع خاصی از سرطان است. تا کنون اثر پیشگیری کننده چندین دارو در ابتلا به انواع خاصی از سرطان بررسی و مورد تایید قرار گرفته است. مثلا داروهای تاموکسیفن^[۱۴] و رالوکسیفن^[۱۵] جهت کاهش خطر ابتلا به انواع خاصی از سرطان سینه در خانم‌هایی که در معرض خطر بالای ابتلا و یا عود بیماری می‌باشند موثر بوده است. همچنین اثر مفید مصرف آسپیرین در جلوگیری از ابتلا به سرطان روده بزرگ در افراد در معرض خطر در برخی مطالعات تایید شده است. با این وجود دستور مصرف این گونه از داروها و چگونگی مصرف آن بایستی با تجویز پزشک معالج شما صورت پذیرد و به هیچ وجه نباید به طور خودسرانه نسبت به مصرف این داروها اقدام نمایید.

پیشگیری به وسیله جراحی

گاهی استفاده از برخی روش‌های جراحی می‌تواند خطر افزایش یافته ابتلا به سرطان را در مواردی خاص کاهش دهد. مثلا در خانم‌هایی که به دلیل سابقه خانوادگی قوی و یا جهش‌های ارثی در معرض خطر بالای ابتلا به سرطان تخمدان می‌باشند، این امکان وجود دارد که در سن خاصی و یا پس از تکمیل فرزندان،

13-Chemoprevention

14-tamoxifen

15-raloxifen

- 11- Borowitz M, Westra W, Cooley LD, et al. Pathology and laboratory medicine. In: Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG, editors. Clinical Oncology. 3rd ed. London: Churchill Livingstone. 2004.
- 12- Connolly JL, Schnitt SJ, Wang HH, et al. Principles of cancer pathology. In: Bast RC Jr., Kufe DW, Pollock RE, et al., editors. Cancer Medicine. 6th ed. Hamilton, Ontario, Canada: BC Decker Inc., 2003.

- 1- American Cancer Society. Genes and Cancer. Accessed at: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002550-pdf.pdf>.
- 2- American Cancer Society. Genetic Testing for Cancer: What you need to know? Accessed at: <http://www.cancer.org/genetic-testing-pdf>.
- 3- National Cancer Institute. Physician Data Query (PDQ). Cancer Genetics Overview. 2/18/2014. Accessed at <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/overview/healthprofessional> on 3/7/2014.
- 4- National Cancer Institute. Understanding Cancer: Genetic Variation (SNPs). 9/1/2006. Accessed at <http://www.cancer.gov/cancertopics/understandingcancer/geneticvariation> on 3/20/2014.
- 5- National Cancer Institute. Understanding Gene Testing. Accessed at: <http://www.cancer.gov/cancertopics/understandingcancer/genetesting> on 3/20/2014.
- 6- Mayo Clinic. Personalized medicine and pharmacogenomics, 2012. Accessed at: www.mayoclinic.com/health/personalized-medicine/CA00078 on October 14, 2013.
- 7- National Center for Biotechnology Information (NCBI). GeneTests. Accessed at: www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests/?db=GeneTests on October 19, 2011.
- 8- National Institutes of Health. National Human Genome Research Institute. Genetic Testing. Accessed at: www.genome.gov/10002335 on October 14, 2013.
- 9- The Cancer Genome Atlas. Cancers Selected for Study. Accessed at: <http://cancergenome.nih.gov/cancersselected> on October 14, 2013.
- 10- Morra M, Potts E. Choices. 4th ed. New York: HarperResource, 2003.



رسم شجره

گردآوری اطلاعات و رسم شجره

برای رسم شجره بیماران از نرم افزار پروژنی استفاده می‌کنیم. پروژنی قوی‌ترین نرم افزار برای رسم شجره و تعیین خطر معرفی می‌شود و در واقع فرایند گردآوری تاریخچه خانواده، ارزیابی خطر و تعیین گزینه‌های درمانی را برای بیماران ساده می‌کند. این فرایند به ترتیب به صورت جمع‌آوری اطلاعات خانواده، ارزیابی خطر، توصیه به آزمایش ژنتیک، جمع‌بندی اطلاعات و ارائه گزارش تعریف می‌شود.

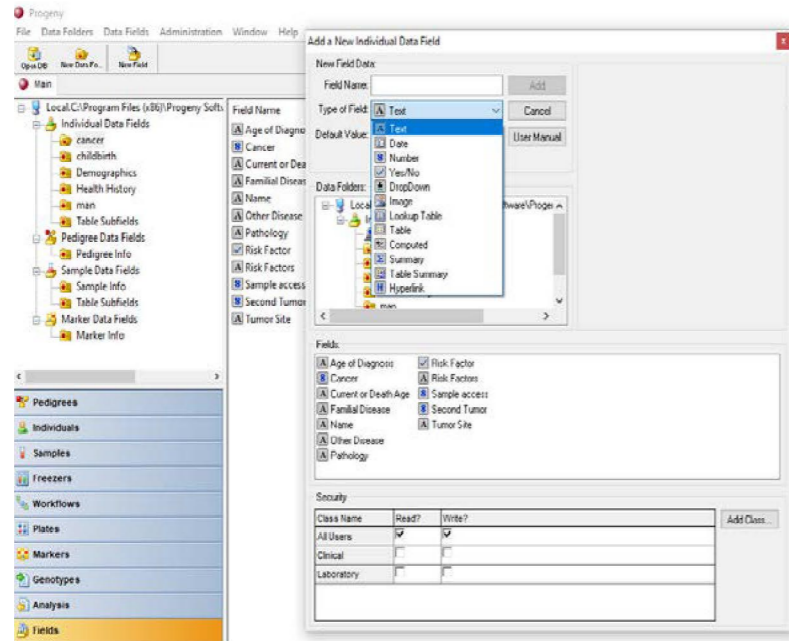
ایجاد اطلاعات پایه ای نرم افزار پروژنی

برای تعیین اطلاعات پایه ای نرم افزار ابتدا وارد قسمت Field از منوی سمت چپ نرم افزار شده سپس Individual data Field را کلیک کرده پنجره New data folder را باز می‌کنیم و یک فولدر با نام دلخواه ایجاد و ذخیره می‌کنیم. فولدر ایجاد شده را انتخاب کرده پنجره New Field را باز می‌کنیم. در این قسمت ما شاخصه‌هایی که برای هر فرد از شجره برایمان مهم است را تعریف می‌کنیم و عنوان آن شاخصه را در کادر Field Name می‌نویسیم.

در منوی Type of field گزینه‌های مختلفی وجود دارد که پرکاربردترین آنها شامل موارد زیر است:

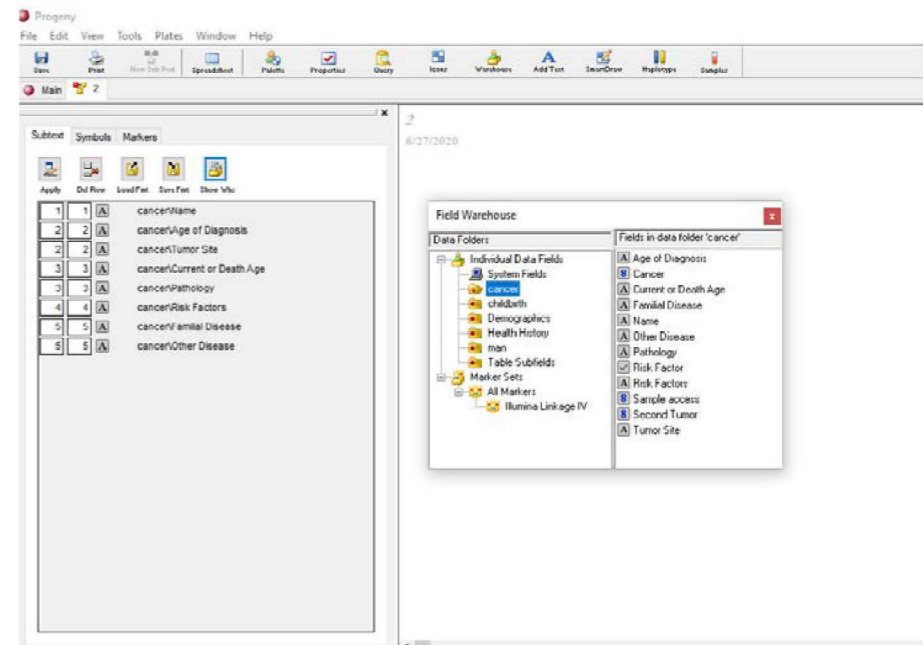
- Text: برای مواردی که می‌خواهیم به صورت متن زیرنماد فرد در شجره نوشته شود مثل محل تومور
- Number: برای مواردی که عدد نوشته می‌شود مثل سن (البته می‌توان سن را به صورت Text هم تعریف کرد). یا زمانی که می‌خواهیم عددی را تعریف کنیم که با نوشتن آن علامتی برای فرد ایجاد شود مثلا با نوشتن عدد ۱، شخص به صورت بیمار مبتلا به سرطان نمایش داده شود که درمورد آن در ادامه توضیح داده خواهد شد.
- No/Yes: برای مواردی که وجود یا عدم آن‌ها اهمیت دارد مثل فاکتور خطر دارد یا نه و...
- Drop down: برای مواردی که می‌خواهیم گزینه‌های مختلفی را برایش تعریف کنیم مثلا می‌تواند

فاکتورهای خطر باشد که در خانه‌هایی که در سمت راست آن پنجره ایجاد می‌شود، فاکتورهای خطر مرتبط با سرطان را در هر خانه تعریف کنیم تا در زمان رسم شجره نیاز به نوشتن آنها نباشد و از منوی آن انتخاب کنیم.



پس از ایجاد شاخصه‌ها و بستن پنجره مربوطه از منوی سمت چپ نرم افزار وارد قسمت Individuals می‌شویم، با کلیک New folder یک فولدر جدید می‌سازیم و در آن فولدر با کلیک بر روی New Individual صفحه ای باز می‌شود بالای صفحه Form Design را انتخاب می‌کنیم؛ پنجره Warehouse را باز کرده با انتخاب فولدر مورد نظرمان شاخصه‌هایی که قبلا تعریف کردیم در صفحه ظاهر می‌شوند آنها را به داخل صفحه درگ می‌کنیم صفحه را save کرده Data Entry را از بالای صفحه انتخاب می‌کنیم آن صفحه را نیز ذخیره کرده و می‌بندیم.

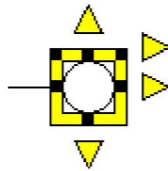
از منوی سمت چپ نرم افزار، گزینه Progeny را کلیک کرده با استفاده از گزینه New folder بالای صفحه یک فولدر جدید می سازیم سپس با کلیک بر روی New Progeny یک شجره جدید ساخته و در آن ذخیره می کنیم. با باز کردن شجره از گزینه های بالای صفحه، Icons را انتخاب کرده و سپس در صفحه جدید، پنجره Warehouse را باز می کنیم و با انتخاب فولدر مورد نظر لیست شاخصه های تعریف شده ظاهر می شود. مواردی که می خواهیم به صورت متن زیر علامت هر فرد در شجره نوشته شود را در قسمت Subtext درگ می کنیم با درج شماره های سمت چپ آیتم ها، ترتیب قرار گرفتن آن موارد را مشخص می کنیم و در آخر Apply را کلیک می کنیم. در قسمت Symbols مواردی را درگ می کنیم که می خواهیم علامت خاصی را برای فرد ایجاد کنند و نوع علامت را از منوی سمت چپ آیتم انتخاب می کنیم. همچنین در دو کادر سمت راست آیتم مشخص می کنیم که در چه صورت آن علامت در شجره ایجاد شود. پس از Apply این قسمت اطلاعات جدید را ذخیره می کنیم.



رسم شجره ی ژنتیکی

برای رسم شجره فولدر مورد نظر را انتخاب کرده سپس از Tab بالای صفحه روی New pedigree کلیک می کنیم پنجره ای باز می شود که در آن نام شجره را تایپ کرده و ذخیره می کنیم. در قسمت جست و جو شجره مورد نظر را پیدا کرده آن را باز می کنیم. صفحه ای باز می شود، پنجره های Palatee و Properties را کلیک کرده و روی صفحه نگه می داریم تا هنگام رسم شجره از آن ها استفاده کنیم. بسته به جنسیت پروباند گزینه Male یا Female را از پنجره ی Palette انتخاب کرده روی صفحه سفید کلیک می کنیم سپس بر روی Off کلیک می کنیم تا فرد دیگری را اضافه نکند. برای وارد کردن مشخصات پروباند یا هر فرد دیگری از شجره بر روی آن فرد دو بار کلیک می کنیم صفا ای باز می شود که پارامترهایی که قبلا برای نرم افزار تعریف کرده ایم در آن قرار دارد؛ کادر روبروی هر کدام را پر کرده صفحه را می بندیم. نهایتا هرکدام به صورت نماد یا نوشته برای هر فرد مشخص می شود.

با انتخاب هر فرد از شجره شکل زیر برای آن ظاهر می شود بر روی هر مثلث که کلیک راست شود زن و کلیک چپ شود مرد اضافه می شود. مثلث بالا والدین، مثلث گوشه بالا خواهر و برادر، گوشه کنار همسر، مثلث پایین فرزند اضافه می کند. همچنین مربع های کوچکی کنار این مثلث ها وجود دارد که با درگ کردن آن ها به سمت هر فرد نسبت مذکور با آن فرد ایجاد می شود مثلا اگر از مربع کنار به سمت یک فرد درگ شود آن دو فرد به صورت همسر نشان داده می شوند. برای رسم خواهر یا برادر دو قلو برای یک فرد از پنجره Palette گزینه Si Twin یا Br Twin را انتخاب کرده بر روی فرد مورد نظر کلیک می کنیم.

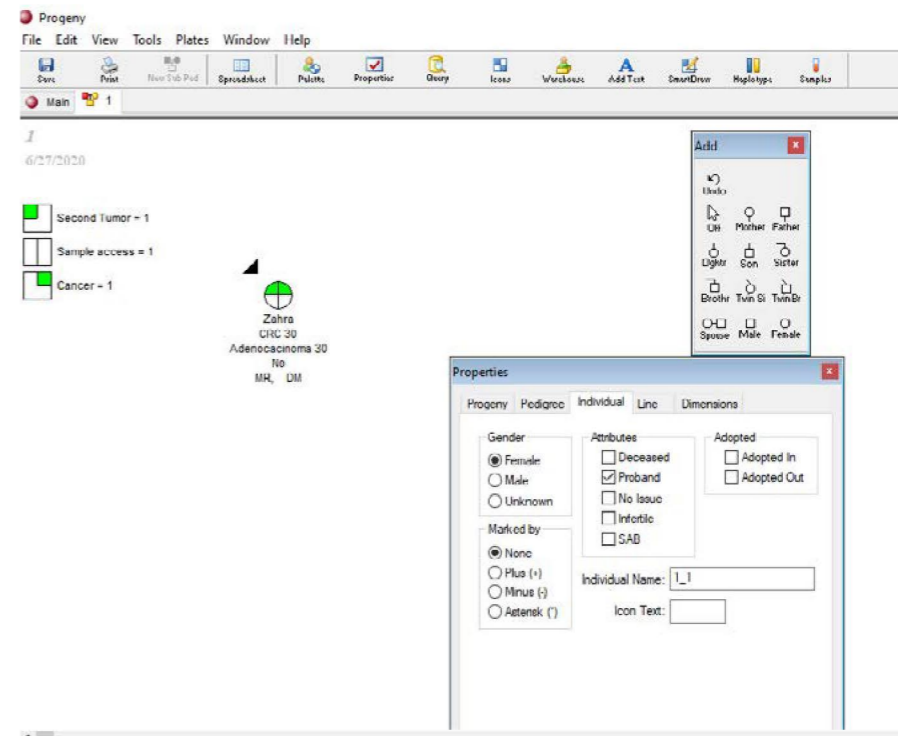


Issue نداشتن فرزند و Infertile ناباروری را نشان می دهد. همچنین وضعیت دوقلوها را می توانیم با انتخاب گزینه های Monozygotic، Dizygotic یا Unknown مشخص کنیم.

در پنجره Properties قسمت Pedigree می توانیم گزینه Use Hooks را انتخاب کنیم تا اگر تداخل خطوطی در شجره وجود دارد با ایجاد انحنا در خطوط نسبت افراد دقیقاً مشخص باشد. همچنین در قسمت Proband Arrow Position می توانیم با انتخاب یکی از انواع UL, UR, LL, LR محل علامت پروباند را مشخص کنیم.

در پنجره Properties قسمت Individual با انتخاب Male، Female یا Unknown می توانیم جنسیت یک فرد را تغییر دهیم. یا با انتخاب +، - یا * یک نفر را نشانه دار کنیم؛ با انتخاب گزینه Deceased علامت فوت شده برای او بگذاریم. همچنین می توان فردی را به عنوان Proband انتخاب کنیم یا با انتخاب گزینه Infertile نشان دهیم وی نابارور است و گزینه SAB نیز برای نشان دادن سقط جنین است. Adopted in و Adopted out هم برای نشان دادن فرزندخواندگی یا جدا شدن از خانواده اصلی وجود دارد. برای نشان دادن تعداد افراد می توانیم به جای رسم تمام آنها در Icon text تعداد را بنویسیم تا شجره شلوغ و پر نشود.

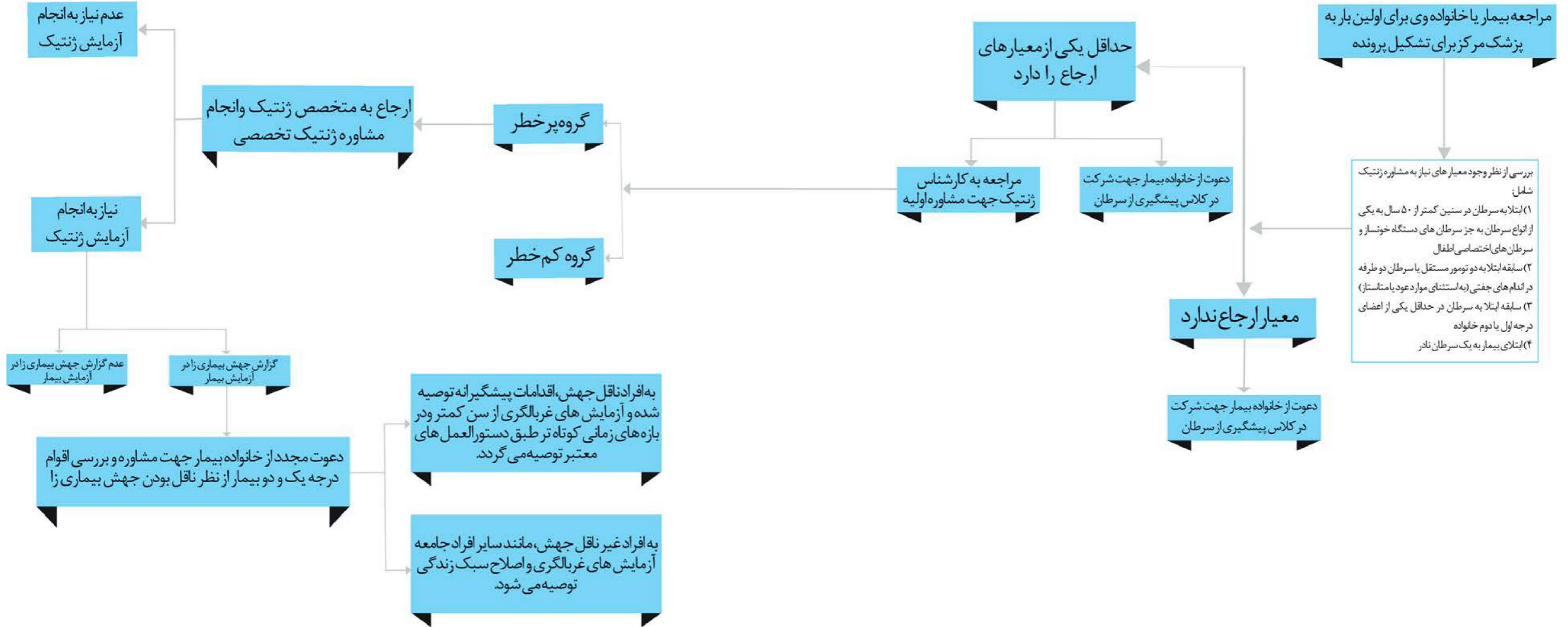
در قسمت Line از پنجره Properties می توانیم ارتباط افراد را مشخص کنیم. گزینه Divorced طلاق دو همسر را نشان می دهد یا Casual در فرهنگ ما به مفهوم نامزدی است. Consanguineous ازدواج فامیلی، No





فرایند کار واحد ژنتیک

فرایند ارائه خدمات در واحد مشاوره ژنتیک و پیشگیری





نحوه کار با سایت سلامت مکسا

ثبت الکترونیک پرونده

در سامانه ثبت پرونده ها پرونده ژنتیک شامل سه بخش است. بخش اول اطلاعات اولیه است که اطلاعات کلی مربوط به بیمار و خانواده در آن ثبت می شود.

بخش دوم سابقه خانوادگی است که خود دو قسمت دارد. در قسمت اول به زبان فارسی اطلاعات مربوط به فردی که از اقوام بیمار است و به سرطان مبتلا بوده یا هست ثبت می شود.

در قسمت دوم از بخش سابقه خانوادگی محل تومور وسن ابتلا ثبت می شود.

زنتیک				
اطلاعات اولیه	سابقه خانوادگی	اطلاعات مراجعین	تعیین عوامل خطر	شجره نامه
تاریخ ویزیت	محل ویزیت	سن	در قید حیات	نام خانوادگی
۱۳۹۹/۰۰/۰۰	در کلینیک			
نوع بدخیمی جدید				
محل تومور:				
سن در زمان تشخیص:				
تشخیص برای این ویزیت				
کل تشخیص ها				

قسمت سوم شجره نامه است که در آن شجره ای که با فرمت jpg ذخیره شده بارگذاری می شود.

زنتیک				
اطلاعات اولیه	سابقه خانوادگی	اطلاعات مراجعین	تعیین عوامل خطر	شجره نامه
ویرایش:				
شجره نامه تنها پسوند jpg				
آخرین فایل دریافت شده				
ارائه دهنده				
مرکز کنترل سرطان آلاء(اصفهان)				
فایل شجره نامه:				
No file chosen Choose file				
ارسال				