

العلاقة بين التدخين وسرطان عنق الرحم في سورية

وليد الصالح*

الملخص

خلفية البحث وهدفه: أظهرت معظم الدراسات العالمية نوعاً من الترافق بين التدخين وبين حدوث آفات سوء التصنع داخل ظهارة عنق الرحم وسرطان عنق الرحم، وأظهرت أيضاً تأثير التدخين في زيادة فعالية الخمج بالحمة الحليمومية الإنسانية HPV ومن ثم حدوث سرطان عنق الرحم. في دراستنا سلط الضوء على السؤال الآتي: هل يترافق التدخين مع حدوث سرطان عنق الرحم في بلدنا سورية، وهل التدخين بحد ذاته هو العامل الأساسي في ذلك، أم طبيعة حياة المرأة المدخنة وما يرافقها من عوامل خطورة هي سبب ذلك؟

مواد البحث وطرقه: هذه الدراسة شكل من أشكال الدراسة الأترابية القهقرية (cohort studies) اعتمد فيها على المعلومات المستقاة بشكل راجع. درسنا 2190 حالة سرطان عنق رحم ، وذلك من أصل 5000 حالة من سرطان الجهاز التناسلي الأنثوي بين عامي 2000/1 إلى 2015/1 في مشفى التوليد الجامعي في دمشق لنساء بأعمار مختلفة من 9 سنوات إلى 86 سنة.

النتائج: بلغ عدد السرطانات شائكة الخلايا في عنق الرحم في دراستنا 2020 ورماً من أصل 2190 حالة ، في حين بقية الحالات كانت سرطانية غدية وعددها 170 حالة، وباقي سرطانات الجهاز التناسلي الأنثوي وعددها 2810 حالات تنوعت بين سرطانات فرج وبطانة رحم ، ومبيض، وسرطانات طبقة مغذية. بلغ عدد المدخنات 210 نساء أي بنسبة 9,5% من أصل 2190 امرأة لديها سرطان عنق رحم ، وعدد غير المدخنات 1980 امرأة، أي بنسبة 90,5%. في حين بلغ عدد المدخنات في بقية أنواع السرطانات 285 امرأة من أصل 2810، أي بنسبة 10%، وغير المدخنات 2525 امرأة، أي بنسبة 90%.

الاستنتاج: بإدخال البيانات عبر البرنامج الإحصائي SPSS وحساب نسبة كابا، تبين أنه لا يوجد ارتباط مهم بين التدخين وبين حدوث سرطان عنق الرحم في بلدنا سورية، إذ كانت نسبة كابا (0,5)، وهذا تعارض مع معظم الدراسات العالمية في هذا الخصوص. ويمكن أن يعزى ذلك لتغير طبيعة الحياة، وتغير الجينات باختلاف المجتمع وعاداته وأمراضه وبيئته ووبائياته، هذا من جهة، ومن جهة أخرى يجب التركيز في دراسات قادمة على تأثير طبيعة حياة المرأة المدخنة في حدوث سرطان عنق الرحم، مثل تناول الكحول، وتناول مانعات الحمل الفموية، وتعدد الشركاء الجنسيين والخمج بفيروس الـ HPV أكثر من التدخين بحد ذاته.

كلمات مفتاحية: سرطانية عنق الرحم، التدخين، طبيعة حياة المرأة المدخنة.

* أستاذ مساعد - قسم التشريح المرضي - كلية الطب البشري - جامعة دمشق.

Correlation Between Smoking and Cervical Cancer in Syria

Walid Al-Saleh*

Abstract

Background and objective: Most universal researches show some correlation between smoking and intraepithelial neoplasia of cervix and cervical carcinoma, and show also the effects of smoking on increasing the effects of HPV infection and so the cervical cancer incidence. In our study we aimed to focus on this question: Is there a correlation between smoking and cervical cancer in our country Syria , and is smoking itself play the essential role in that , or the lifestyle of smoker female and what association of risk factors is the reason of that?

Materials and Methods: This research consider a form of cohort studies. We studied 5000 cases of female genital tract cancers, 2190 cases of it was cervical carcinoma and that between the years 2000 – 2015 in the University Maternity Hospital in Damascus, the age of female in this study was between 9 – 86 years

Results : Of 2190 cases of cervical carcinoma, 2020 cases were squamous cell carcinoma , and 170 cases were adenocarcinoma , the rest cases of female genital tract carcinomas in our study was 2810 cases varied as vulvar, endometrial, ovarian and gestational trophoblastic carcinomas. The number of smoker were 210 of 2190 women which had cervical carcinoma (9.5%) , and the number of non-smoker were 1980 women (90.5%) . Whereas the number of smoker for rest female genital tracts cancers in our study were 285 of 2810 (10%) , and the number of non-smoker were 2525 of 2810 (90%)

Conclusion: On insertion the data in the statistical program SPSS and calculate the kappa value, we noticed that there is no important correlation between smoking and cervical cancer incidence in our country Syria , where the kappa value was 0.5, and that interfered with most universal researches in this field. And that may be because of variation of lifestyle and variation of genes in different populations and different its habits, diseases, environment, and epidemiology. On the other hand, we must concentrate in the future researches on the effects of lifestyle of smoker women on the incidence of cervical cancer such as alcohol consumption , oral contraceptive use, more than one sex partner , and HPV infection more than the effects of smoking itself .

Key Words: cervical carcinomas, smoking, lifestyle of female smoker

* Associate. Prof. Pathology Department, Faculty of Medicine , Damascus University .

المقدمة:

عام 1977 Winkelstein Jr.⁷ كان أول من وضع فرضية أن التدخين عامل خطورة لسرطان عنق الرحم. ومنذ ذلك الحين، أصبح التأثير المسرطن للتبغ في سرطان عنق الرحم هدف كثير من الدراسات في العالم. فالتدخين يعرض الجسم لمشتقات كيميائية متعددة مسببة للسرطان تؤثر في أعضاء الجسم مثل الرئة وغيرها. هذه المواد المضرة تمتص من قبل الرئتين ويحملها الدوران الدموي عبر الجسم. فقد وجدت منتجات التبغ في مخاط عنق الرحم لدى المدخنات. تعتقد الدراسات أن هذه المواد تخرب الـ DNA لخلايا ظهارة عنق الرحم وتسهم في تطور سرطان عنق الرحم. أيضاً التدخين يجعل الجهاز المناعي أقل كفاءة في محاربة الخمج بالـ HPV.

على كل حال، التداخل البيولوجي بين العوامل البيئية، والعوامل الجينية، أو العوامل البيئية الجينية يمكن أن يقود إما إلى زيادة في نسبة الأمراض أو إلى تحسن الصحة. مثلاً، مستويات فيريتين المصل ومشعر كتلة الجسم لها تأثير تراكمي في خطر أمراض الشرايين الإكليلية.⁸ التدخين يتفاعل تفاعلاً متزامناً مع التهاب الكبد المزمن بالفيروس C لدى الرجال، ومع تناول الكحول الشديد لدى النساء.⁹ هذه التقارير تقترح أن التدخين لدى النساء يمكن أن يتفاعل مع استعمال حبوب منع الحمل الفموية، وذلك في آلية تسرطن عنق الرحم. وأكثر من ذلك، لحظ نقص عدد خلايا لانغرهانس لدى النساء المدخنات،¹⁰ خصوصاً لدى أولئك اللواتي يستعملن حبوب منع الحمل الفموية، وذلك في دراسة استقصت الترافق بين مستويات الكورتينين في الدم وفي سائل عنق الرحم لدى النساء المدخنات وغير المدخنات.¹¹ هذه الموجودات يمكن أن تشير إلى تأزر عمل التدخين وحبوب منع الحمل الفموية وذلك في تثبيط المناعة الموضوعية في عنق الرحم.

يعدّ سرطان عنق الرحم ثالث أكثر السرطانات شيوعاً لدى النساء، والسابع من حيث الشيوع بشكل عام، إذ قدر حدوث 530000 حالة جديدة سنة 2008. أكثر من 85% من هذه النسبة حدثت في البلدان النامية، إذ شكلت نحو 13% من سرطانات النساء كلّها هناك. إن سرطان عنق الرحم مسؤول عن 275000 حالة وفاة سنة 2008، نحو 88% منها حدثت في البلدان النامية: 53000 في إفريقية، و31700 في أمريكا اللاتينية والكاريبي، و159800 في آسيا.¹ على كل حال، سرطان عنق الرحم هو مرض يمكن الوقاية من حدوثه، ويجب بذل جهود حثيثة للوقاية من هذا السرطان القاتل.

حالياً هناك إثباتات أن الخمج بالحمّة الحليمومية الإنسانية (HPV: Human Papilloma Virus) هو أقوى عامل وبائي مترافق مع التنتشوات داخل البشرة وسرطانات عنق الرحم،²⁻⁵ ويعدّ سبباً ضرورياً لتطور المرض، ولكنه غير كافٍ. برهن على أن العوامل خارجية المنشأ وداخلية المنشأ، بالترافق مع الخمج بحمة الـ HPV، تؤثر في خطورة تطور سرطان عنق الرحم. اقترح Castellsague وMunoz⁶ أن العوامل المرافقة يمكن أن تقسم إلى ثلاث مجموعات: (1) العوامل البيئية أو الخارجية، تتضمن استعمال حبوب منع الحمل الفموية، وتدخين التبغ، والحمية، ورض عنق الرحم، والترافق بفيروس نقص المناعة المكتسب HIV والعوامل الممرضة الأخرى المنتقلة بالجنس، (2) العوامل الفيروسية، مثل الإنتان بأنماط محددة من فيروس الحمّة الحليمومية الإنسانية HPV، وجرعة الفيروس، ونفاذية الفيروس، (3) العوامل المتعلقة بالمضيف، تتضمن الهرمونات داخلية المنشأ، العوامل الجينية مثل الـ HLA وعوامل المضيف الأخرى المتعلقة بالاستجابة المناعية لدى المضيف.

هدف البحث:

2810 حالات سرطانات جهاز تناسلي أنثوي أخرى (فرج ومهبل، ورحم، ومبيض، وطبقة مغذية) أي بنسبة 56,2%. من أصل الـ 2190 حالة سرطان عنق رحم كان لدينا 2020 حالة سرطانة شائكة، أي بنسبة 92,2%، و170 حالة سرطانة غدية أي بنسبة 7,8%.

من أصل المصابات بسرطان عنق رحم وعددهن 2190 حالة كان عدد المدخنات 210 نساء أي بنسبة 9,5%، وغير المدخنات 1980 امرأة، أي بنسبة 90,5%. أما من أصل المصابات بسرطان جهاز تناسلي أنثوي غير عنق الرحم في دراستنا وكان عددهن 2810، فكان عدد المدخنات 285 امرأة، أي بنسبة 10%، وغير المدخنات 1980 امرأة، أي بنسبة 90%.

بإدخال البيانات عبر البرنامج الإحصائي SPSS وحساب قيمة كبا، نجد أن هذه القيمة كانت 0,5، وهذا يدل على عدم وجود توافق مهم بين التدخين وبين سرطان عنق الرحم في دراستنا.

وقد أوضحنا نتائجنا في الجداول (1، 2، 3)، وفي المخططات البيانية (1، 2).

في بحثنا درس تأثير التدخين في سرطان عنق الرحم في بلدنا سورية وقورن بنتائج الدراسات العالمية في هذا الخصوص، إذ يمكن للعوامل المختلفة الأخرى مثل تغير طبيعة الحياة لدى المرأة في مجتمعنا مقارنة بالمجتمعات الغربية وتغير العوامل الجينية والعوامل البيئية والوبائية بين البلدان، فضلاً عن التركيز على النقطة التالية: هل التدخين ومستقبلاته هو المؤثر في تسرطن عنق الرحم، أم طبيعة حياة المرأة المدخنة هي السبب الأساسي في ذلك؟

المواد والطرائق:

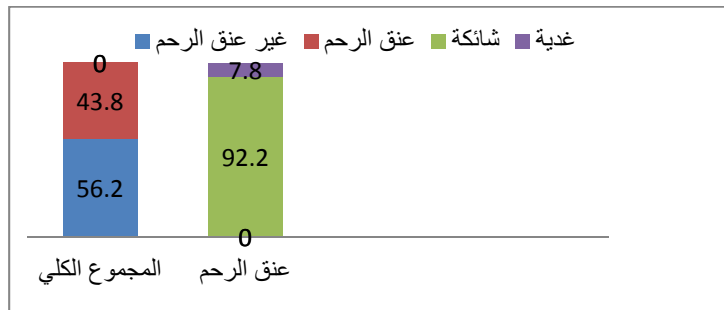
درست 5000 حالة سرطان جهاز تناسلي أنثوي جمعت من مشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي بدمشق وذلك بين عامي 2000 - 2015، كان من أصلها 2190 حالة سرطان عنق رحم، وأنجزت الدراسة بواسطة المعايير الإحصائية المعتمدة. روجعت الحالات كلها وروجعت أضايرها، وذلك لمعرفة عمر المريضة، وقصتها السريرية وسوابقها العائلية والمرضية، والأهم من ذلك كونها مدخنة أم لا.

النتائج:

توزعت الـ 5000 حالة سرطان جهاز تناسلي أنثوي كما يأتي: 2190 حالة سرطان عنق رحم، أي بنسبة 43,8%،

الجدول (1): عدد توزع الأنماط النسيجية لسرطانات الجهاز التناسلي الأنثوي ونسبتها في دراستنا

النسبة	العدد	النمط النسيجي	الموضع
43,8%	2020 (92,2%)	شائكة الخلايا	عنق الرحم
	170 (7,8%)	غدية	
56,2%	2810		فرج ومهبل، رحم، مبيض، طبقة مغذية
100%	5000		المجموع



المخطط (1) عدد توزع الأنماط النسيجية لسرطانات الجهاز التناسلي الأنثوي ونسبتها في دراستنا

الجدول (2) عدد توزع المدخنات وغير المدخنات ونسبتها في دراستنا

الموضع	المدخنات	غير المدخنات
عق الرحم	210 (9,5%)	1980 (90,5%)
فرج ومهبل ، رحم ، مبيض، طبقة مغذية	285 (10%)	2525 (90%)

الجدول (3) حساب قيمة كايبا حسب البرنامج الإحصائي SPSS

Total	Smoker		Count	Cervical cancer
	-	+		
2190	1980	210	Count	Cervical cancer
43.8%	39.6%	4.2%	% of Total	
2810	2525	285	Count	Non-cervical cancer
56.2%	50.5%	5.7%	% of Total	
5000	4505	495	Count	Total
100%	90.1	9.9	% of Total	

κ value : 0.5



المخطط (2): عدد توزع المدخنات وغير المدخنات ونسبتها فيدراستنا

المناقشة:

النساء الكوريات اللواتي لديهن فيروس الـ HPV إيجابي،¹³

لكن ذكرت دراسة أخرى أنه لا يوجد ترافق بين التدخين وبين التطور إلى آفات شديدة.¹⁴ التدخين لدى النساء الكوريات نادر (6,8% من النساء الأكبر من عمر 19 سنة كن مدخنات عام 2011).¹⁵ وفي إحدى الدراسات الكورية التي أبدت نتائج قريبة من نتائج دراستنا كانت نسبة التدخين لدى مجموعة النساء المدروسة 10,1%،¹⁶ وحتى بتضمين المدخنات السابقات في الدراسة ، لم يلاحظ تأثير للتدخين في خطر حدوث (SIL: Squamous Intraepithelial Lesions) في عق الرحم .

اقترح بعض الآليات الجزيئية عن: لماذا يمكن للتدخين أن يسهم في تسرطن عق الرحم: احداها تضمن التعرض المباشر لـ DNA خلايا ظهارة عق الرحم للنيكوتين والكوتينين، وتضمنت الأخرى التعرض لنواتج الاستقلاب

أظهرت نتائجنا عدم وجود ارتباط مهم بين التدخين وبين حدوث سرطان عق الرحم لدى النساء في بلدنا سورية إذ كانت نسبة المدخنات لدى المصابات بسرطان عق الرحم مماثلة تقريباً لنسبتها لدى المصابات بسرطان جهاز تناسلي أنثوي آخر غير عق الرحم، وأيضاً كانت النسبة مماثلة لنسبة النساء المدخنات بشكل عام في مجتمعنا إذ ذكر المركز الوطني للإحصاء نسبة 11% نساء مدخنات في بلدنا عام 2008 (منشورات المركز الوطني للإحصاء - دمشق-سورية).

عدّ التدخين أحد أهم عوامل الخطورة البيئية لحدوث سرطان عق الرحم، والخطر يزداد بزيادة مدة التدخين وشدته.¹² في إحدى الدراسات ترافق التدخين مع سرطان عق الرحم لدى

للورم (CDNK2A) P16 يتوافق بشدة مع النساء المدخنات اللواتي لديهن سرطانة عنق رحم شائكة أو سوء تصنع عالي الدرجة.²⁷

يبدو التدخين أنه يؤثر سلباً في القصة الطبيعية للخمج بالـ HPV. تراجع الآفات داخل البشرة منخفضة الدرجة (Low-Grade SIL) خلال سنتين هي أقل بشكل ملحوظ لدى المدخنات منها مقارنة بغير المدخنات.²⁸ فيما إذا كان التدخين يؤثر في القضاء على خمج الـ HPV يبقى مثيراً للجدل، فبعض الدراسات أظهرت أنّ التدخين لا يؤثر في مدة بقاء الخمج بالـ HPV،²⁹ وأظهرت دراسات أخرى أنّ التبغ يؤخر من الشفاء من خمج الـ HPV.^{30، 31}

التغيرات الطارئة على الـ DNA لتشكل نواتج الـ DNA adducts (adducts) تعدّ خطوة باكرة في المسرطنات الكيميائية، وهكذا، كشف نواتج الـ DNA adducts يقدم دليلاً على تعرض عنق الرحم للمسرطنات. أظهر Prokopczyk *et al.*³² وذلك بالتطابق مع الدراسات السابقة، أنّ مستويات عالية بشكل مهم من الـ DNA adducts توجد في عنق رحم المدخنات مقارنة بغير المدخنات، وهذا يقدم دليلاً جزيئياً على أنّ العوامل المسرطنة المتعلقة بالتدخين تؤثر في DNA خلايا العنق الظهارية. على كل حال، ذكر المؤلفون عدم وجود اختلاف مهم في أذية الـ DNA المتعلقة بالتدخين (مستويات DNA adducts) بين المدخنات إيجابيات الـ HPV وسلبيات الـ HPV، وهذا يقترح أنّ أذية الـ DNA بسبب التدخين غير متعلقة بالخمج بالـ HPV.

الحساسية الجينية للتدخين هي موضع جدل مهم. يمكن أن يتعدّل خطر سرطان عنق الرحم لدى المدخنات بالعوامل الجينية المتنوعة، مثل الأنترلوكين-2³³، أو تعدد أشكال الصبغي 8q24.³⁴ في دراسة حديثة،³⁵ المثبط الورمي p53، الهستيديين الثلاثي الهش والأنترلوكين 10 كانت قليلة التعبير، في حين كانت السيكلو أوكسيجيناز-2 والـ Ki-67

الناتجة عن الارتكاس لمركبات التدخين الأخرى مثل aromatic polycyclic hydrocarbons و aromatic amines.^{17، 18} يحوي مخاط عنق الرحم لدى المدخنات كميات يمكن قياسها لمنتجات التدخين ومستقلباتها مثل (BaP) benzo (a) pyrene،¹⁹ والنيكوتين، ومشتق النيكوتين 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone.²⁰ منتجات الـ BaP تزيد من تضخيم جينة الـ HPV وهذا يزيد من نفاذية الفيروس ضمن جينات المضيف، التي تعدّ الخطوة الأولى لتطور سرطان عنق الرحم.²¹ التأثير المطول للتعرض للنيكوتين في الخلايا الحية يمكن أن يؤثر في استمرار التكاثر الخلوي، وتثبيط الموت الخلوي المبرمج، وتحفيز عامل النمو الوعائي البطاني، مع زيادة في كثافة الأوعية الدقيقة.²² الآليات الأخرى التي يمكن أن تشرح التأثير المسرطن المتعلق بالتدخين تتضمن الحالة المناعية المحيطة والجهازية غير الطبيعية للمدخنين، وهذا يتضمن عدم توازن الإنتاج الجهازي لكل من السيبتوكينات المضادة والمحرضة للالتهاب،²³ وارتفاع عدد الخلايا للمفاوية التائية المثبطة/السامة، وتثبيط فعالية الخلايا للمفاوية التائية، وقلّة عدد للمفاويات التائية المساعدة (T-helper)، ونقص عدد للمفاويات القاتلة (NK:Natural Killer) والمستويات المنخفضة للغلوبولينات المناعية ما عدا الغلوبولين المناعي E (IgE).²⁴ هذه التأثيرات يمكن أن تنشأ من النقص الجوهري لعدد خلايا لانغرهانس في عنق رحم المدخنات²⁵،²⁶ يحرض الـ HPV الشاذ الـ DNA mythylation، وهذا يمكن أن يكون آلية أخرى تشرح التأثيرات المسرطنة للتدخين في عنق الرحم. أظهرت التجارب في الزجاج أنّ التعرض مدة قصيرة للنيكوتين أو لنواتج التدخين يتبعه تغيرات في تعبير الـ DNA مثيل ترانسفيراز DNMT1، DNMT3A، DNMT3B. التغيرات في الجينة المثبطة

الرحم وتحول الخلايا المخموجة بال HPV باتجاه الآلية المسرطنة لعنق الرحم.⁴⁵ ويمكن أن يزيد نقص الكفاءة المناعية المترافقة مع نقص الفولات والفيتامين B12 في الغذاء خطر الخمج واستمراره بأنماط مختلفة وجرعات عالية من فيروس ال HPV.⁴⁶⁻⁴⁸

وجدت نسب الانتشار العالي لل HPV أيضاً في النساء إيجابيات ال HIV، وذلك تناسباً مع مستوى المناعة المنخفض لديهن.⁴⁹⁻⁵¹ والنساء إيجابيات ال HIV، وخصوصاً المدخنات، يكنّ في خطر عالٍ مهم لتطور الآفات ونكسها ما قبل السرطانية وسرطانات عنق الرحم،^{52، 53} خصوصاً اللواتي لديهن مستويات منخفضة من خلايا (TH:T-Helper). فخلايا TH لها دور في الدفاع ضد فيروس ال HPV.⁵⁴ فإذا، تثبيط المناعة بشكل عام، وخصوصاً نقص خلايا TH، ممكن أن يؤثر في زيادة الخمج بال HPV ويزيد خطر سرطان عنق الرحم. يعدّ استعمال الماريجوناً عاملاً آخر يعزز تثبيط المناعة الناتج عن النيكوتين.⁵⁵

يؤثر التدخين أيضاً في البقيا لدى النساء المشخصات بسرطان عنق رحم. حديثاً، Coker et al.⁵⁶ في دراسة لـ 2661 امرأة مشخصة بسرطان عنق رحم غاز بين عامي 1995 - 2005، وجد أنه، وذلك بعد المقارنة من ناحية العمر والمرحلة عند التشخيص ونمط الخلية ومكان الإقامة والعرق والتغطية من قبل التأمين وتلقي العلاج، المدخنات كان لديهن احتمال أكثر بـ 35% للوفاة من أي سبب، و21% للوفاة بسبب سرطان عنق الرحم مقارنة بالنساء غير المدخنات، وذلك تطابق مع دراسات سابقة. لسوء الحظ، القليل من النساء المصابات بسرطان عنق الرحم والمدخنات أقلعن عن التدخين أو قللن منه في أثناء مدة العلاج.⁵⁷

مفرطة التعبير لدى النساء المدخنات، مقارنة بالنساء غير المدخنات اللواتي لديهن SIL.

تؤدي العوامل العائلية والاجتماعية دوراً مهماً في الاستعداد للتدخين. البالغات، والمطلقات، ووجود أصدقاء أو أفراد في العائلة مدخنين، ووجود أهل مدخنين هذا كلّه يترافق بالاستعداد للتدخين، ويعدّ الأصدقاء العامل الأول المؤثر في القابلية للتدخين، خصوصاً بين النساء اليافعات.³⁶ تبدي المدخنات مطاوعة أقل للتحرّي عن سرطان عنق الرحم، الذي يعدّ السلاح الأقوى ضد سرطان عنق الرحم والوفيات الناجمة عنه. تبدي المدخنات استعداداً إيجابياً أقل للتحرّي عن عنق الرحم مقارنة بغير المدخنات،³⁷ ويتعلق مستوى الاعتماد على النيكوتين أيضاً تعلقاً مهماً بالمطاوعة لنصائح التحري، وتبدي النساء ذوات المستويات العالية من الاعتماد على النيكوتين مطاوعة أقل.³⁸

يتوافق نمط الحياة غير الصحية، وحوادث الحياة السيئة والمؤلمة، ونقص الدعم الاجتماعي، ونمط الحياة الروتيني، والضجر، غالباً مع التدخين، وشرب الكحول، وتناول الأدوية الممنوعة، وهذه ذكرت كعوامل خطورة لسرطان عنق الرحم،³⁹⁻⁴¹ خصوصاً بين النساء ذوات مستوى التعليم المنخفض.⁴²⁻⁴³

تؤثر موانع الحمل الفموية في تطور سرطان عنق الرحم. Appleby et al.⁴⁴ في تحليل لـ 24 دراسة في العالم تضمنت 16573 امرأة لديها سرطان عنق رحم و 35509 نساء دون سرطان عنق رحم، استنتجوا أن الخطر النسبي لسرطان عنق الرحم يزيد لدى النساء اللواتي يستعملن حبوب منع الحمل الفموية، وهذا الخطر المتزايد يكون أعلى لدى النساء المدخنات.

تعدّ التغذية عاملاً مهماً آخر يمكن أن تؤثر في تسرطن عنق الرحم. يمكن أن تغيّر نواتج الأكسدة الناتجة عن نقص مضادات الأكسدة في الغذاء التوازن الطبيعي لمخاط عنق

الاستنتاج:

وسريية ومخبرية لتوضيح هذا الموضوع الذي لم يحلّ حتى الآن.

ومع أنّ نتائج دراستنا وبعض الدراسات القليلة العالمية أظهرت عدم وجود ارتباط حقيقي بين التدخين وبين حدوث سرطان عنق الرحم، إلاّ أنّه يجب أن ندرك أنّه للوقاية من سرطان عنق الرحم ولتحسين نتائج العلاج، يجب على الطبيب أيضاً فهم التأثير السلبي للتدخين في آلية تسرطن عنق الرحم، والنساء المدخنات المشخص لديهن خمج بال HPV أو SIL، يجب على الطبيب أن يتدخل إيجابياً لإقناعهن بالإقلاع عن التدخين.

البحوث على سرطان عنق الرحم يجب أن تدرك أن عادة التدخين عامل مهم وأساسي بالنسبة الى الآلية المسرطنة للخمج بال HPV، وتعدّ عاملاً مربكاً مهماً في البحوث. تأثيرات التدخين يجب أن تؤخذ بالحسبان في البحوث المستقبلية كلّها في هذا الخصوص، مع أنّ نتائج دراستنا، (التي لا تتناغم وتؤكد العلاقة بين التدخين وسرطانة عنق الرحم)، تبقى نتائج تعكس الواقع الذي تعيشه المرأة السورية، وتفتح الباب لدراسات معمقة أخرى.

أشارت معظم الدراسات السابقة إلى أنّ التدخين يعدّ عاملاً مهماً في سرطانة عنق الرحم الشائكة، ومن المحتمل أيضاً السرطانة الغدية لعنق الرحم.

اكتساب الخمج بفيروس الـ HPV يبدو أنه لا علاقة له بالتدخين، على كل حال، تطور الخمج المكتسب يتأثر سلبياً بالتدخين. ويبدو أنّ التدخين السابق (حالياً غير مدخنة) عامل غير مهم.

آلية عمل التدخين في التأثير المسرطن للخمج بفيروس الـ HPV في عنق الرحم يبدو أنه معقد ومتعدد العوامل . لدى المدخنات، العوامل الجينية والمناعية والغذائية ممكن أن تترافق مع حساسية ظهارة عنق الرحم للتأثير المسرطن للـ HPV، لكن نمط الحياة غير الصحي للنساء يبدو أنه عامل مهم وأساسي يترافق مع تسرطن عنق الرحم.

ما العامل الأكثر تحديداً لقابلية عنق الرحم للتسرطن ؟ أهو عمل التبغ بحد ذاته، أو السلوك، أو نمط الحياة لدى النساء المترافق مع عادات التدخين ؟ حتى الآن، لا يوجد جواب دقيق وعلمي في هذا الموضوع. ونحن بحاجة لبحوث وبائية

المراجع References

- 1 – Globocan 2008, cancer facts sheet. <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/cervix.asp>.
- 2– Bosch F.X., Lorincz A., Munoz N., Meijer C.J., Shah K.V. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *Journal of Clinical Pathology*. 2002, 55 (4): 244 – 265.
- 3– Munoz N., Bosch F.X., Desanjose S., *et al.* The causal link between human papillomavirus and invasive cervical cancer: a population-based case-control study in Colombia and Spain. *International Journal of Cancer*. 1992, 52 (5): 743 – 749.
- 4– Schiffman M.H., Bauer H.M., Hoover R.N. *et al.* Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *Journal of the National Cancer Institute*. 1993, 85 (12): 958 – 964 .
- 5 – Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, *et al.* Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *Journal of Pathology*. 1999, 189 (1): 12 – 19.
- 6 – Castellsague X, Munoz N. Chapter 3: cofactors in human papillomavirus carcinogenesis-role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003, (31): 20 – 28.
- 7 – Winkelstein W., Jr. Smoking and cancer of the uterine cervix: hypothesis. *American Journal of Epidemiology*. 1977, 106 (4): 257 – 259.
- 8 – Zhou Y., Liu T, Jia C. Joint effects of serum ferritin and body mass index on the risk of coronary artery disease: a case-control study. *BMJ Open*. 2013, 3: e003695. 10.1136/bmjopen-2013-003695.
- 9 – Hassan MM, Spitz MR, Thomas MB, El-Deep AS, Glover KY, Nguyen NT, *et al.* Effect of different types of smoking and synergism with hepatitis C virus on risk of hepatocellular carcinoma in American men and women: case-control study. *Int J Cancer*. 2008, 123: 1883 – 91.
- 10 – Poppe W.A., Ide P.S., Drijkoningen M.P., Lauweryns J.M., Van Assche F.A. Tobacco smoking impairs the local immunosurveillance in the uterine cervix. An immunohistochemical study. *Gynecol Obstet Invest*. 1995,39: 34-8.
- 11 – Poppe W.A., Peeters R., Drijkoningen M., Ide P.S., Daenens P., Lauweryns J.M., *et al.* Cervical cotinine and macrophage-Langerhans cell density in the normal human uterine cervix. *Gynecol Obstet Invest*. 1996, 41: 253-9
- 12 – Gadducci A., Barsotti C., Cosio S., Domenici L., Riccardo Genazzani A. Smoking habit, immune suppression, oral contraceptive use, and hormone replacement therapy use and cervical carcinogenesis: a review of the literature. *Gynecol Endocrinol*. 2011, 27: 597 – 604.
- 13 – Kim J., Kim B.K., Lee C.H., Seo S.S., Park S.Y., Roh J.W.. Human papillomavirus genotypes and cofactors causing cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer in Korean women. *Int J Gynecol Cancer*. 2012, 22: 1570 – 6.
- 14 – Kim J.W., Song S.H., Jin C.H., Lee N.W., Lee K.W.. Factors affecting the clearance of high-risk human papillomavirus infection and the progression of cervical intraepithelial neoplasia. *J Int Med Res*. 2012,40:486-96
- 15 – Ministry of Health and Welfare, Korea Centers for Disease Control and prevention. Korea Health Statistics 2011: Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES V-2). 2011
- 16 – Hea Y. Oh, Mi Kyung K., and Jae-Kwan L.. Association of Combined Tobacco Smoking and Oral Contraceptive Use With Cervical Intraepithelial Neoplasia 2 or 3 in Korean Women. *Journal of Epidemiology*. 2016, 26 (1): 22 – 29.
- 17 – Simons A.M., Phillips D.H., Coleman D.V.. Damage to DNA in cervical epithelium related to smoking tobacco. *British Medical Journal*. 1993, 306 (6890): 1444 – 1448.
- 18 – Hellberg D., Nilsson S., Haley N.J., Hoffman D., Wynder E. Smoking and cervical intraepithelial neoplasia: nicotine and cotinine in serum and cervical mucus in smokers and nonsmokers. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1988, 158 (4): 910 – 913.
- 19 – Melikian A.A., Sun P., Prokopczyk B., *et al.* Identification of benzo [a] pyrene metabolites in cervical mucus and DNA adducts in cervical tissues in humans by gas chromatography-mass spectrometry. *Cancer Letters*. 1999, 146 (2): 127 – 134.
- 20 – Prokopczyk B., Cox J.E., Hoffman D., Waggoner S.E.. Identification of tobacco-specific carcinogen in the cervical mucus of smokers and nonsmokers. *Journal of the National Cancer Institute*. 1997, 89 (12): 868 – 873.
- 21 – Alam S., Conway M.J., Chen H.S., Meyers C.. The cigarette smoke carcinogen benzo [a] pyrene enhances human papillomavirus synthesis. *Journal of Virology*. 2008, 82 (2): 1053 – 1058.

- 22 – Gritz E.R., Dresler C., Sarna L.. Smoking, the missing drug interaction in clinical trials: ignoring the obvious. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2005, 14 (10): 2287 – 2293.
- 23 – Zeidel A., Beilin B., Yardeni I., Mayburd E., Smirnov G., Bessler H.. Immune response in asymptomatic smokers. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2002, 46 (8): 959 – 964.
- 24 – Johnson J.D., Houchens D., Kluwe W.M., Craig D.K., Fisher G.L.. Effects of mainstream and environmental tobacco smoke on the immune system in animals and humans: a review. *Critical Reviews in Toxicology*. 1990, 20 (5): 369 – 395.
- 25 – Poppe W.A., Drijkoningen M., Ide P.S., Lauweryns J.M., Van Assche F.A.. Langerhans' cell and L1 antigen expression in normal and abnormal squamous epithelium of the cervical transformation zone. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 1996, 41 (3): 207 – 213.
- 26 – Barton S.E., Maddox P.H., Jenkins D., Edwards R., Cuzick J., Singer A.. Effect of cigarette smoking on cervical epithelial immunity: a mechanism for neoplastic change? *Lancet*. 1988, 2 (8612): 652 – 654.
- 27 – Lea J.S., Coleman R., Kurien A., *et al.* Aberrant p16 methylation is a biomarker for tobacco exposure in cervical squamous cell carcinogenesis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2004, 190 (3): 674-679.
- 28 – Matsumoto K., Oki A, Furuta R., *et al.* Tobacco smoking and regression of low-grade cervical abnormalities. *Cancer Science*. 2010, 101 (9): 2065 – 2073.
- 29 – Collins S., Rollason T.P., Young L.S., Woodman C.B.J. Cigarette smoking is an independent risk factor for cervical intraepithelial neoplasia in young women: a longitudinal study. *European Journal of Cancer*. 2010, 46 (2): 405 – 411.
- 30 – Giuliano A.R., Sedjo R.L., Roe DJ, *et al.* Clearance of oncogenic human papillomavirus (HPV) infection: effect of smoking (United States) *Cancer Causes and Control*. 2002, 13 (9): 839 – 846.
- 31 – Koshiol J., Schroeder J., Jamieson D.J, *et al.* Smoking and time to clearance of human papillomavirus infection in HIV-seropositive and HIV-seronegative women. *American Journal of Epidemiology*. 2006, 164 (2): 176 – 183.
- 32 – Prokoczyk B., Cox J.E., Hoffman D., Waggoner S.E.. Identification of tobacco specific carcinogen in the cervical mucus of smokers and nonsmokers. *Journal of the National Cancer Institute*. 1997, 89 (12): 868 – 873.
- 33 – Hussain S.K., Mdeleine M.M., Johnson L.G., *et al.* Cervical and vulvar cancer risk in relation to the joint effects of cigarette smoking and genetic variation in interleukin 2. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2008, 17 (7): 1790 – 1799.
- 34 – Park S.L., Chang S.C., Cai L., *et al.* Association between variants of the 8q24 chromosome and nine smoking-related cancer sites. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2008, 17 (11): 3193 – 3202.
- 35 – Samir R., Asplund A., Tot T., Pekar G., Hellberg D.. Tissue tumor marker expression in smokers, including serum cotinine concentrations, in women with cervical intraepithelial neoplasia or normal squamous cervical epithelium. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2010, 202 (6): 579. E1-579. E7.
- 36 – Oh D.L., Heck J.E., Dresler C, *et al.* Determinants of smoking initiation among women in five European countries: a cross-sectional survey. *Public Health*. 2010, 10: 74 – 85.
- 37 – Marteau T.M., Hankins M., Collins B.. Perceptions of risk of cervical cancer and attitudes towards cervical screening: a comparison of smokers and non-smokers. *Family Practice*. 2002, 19 (1): 18 – 22.
- 38 – Byrne M.M., Davila E.P., Zhao W., *et al.* Cancer screening behaviors among smokers and non-smokers. *Cancer Epidemiology*. 2010, 34 (5): 611 – 617.
- 39 – Tiersma E.S., van der Lee M.L., Garssen B., *et al.* Psychosocial factors and the course of cervical intra-epithelial neoplasia: a prospective study. *Gynecologic Oncology*. 2005, 97 (3): 879 – 886.
- 40 – Tiersma E.S., van der Lee M.L., Peters A.A., *et al.* Psychosocial factors and the grade of cervical intra-epithelial neoplasia: a semi-prospective study. *Gynecologic Oncology*. 2004, 92 (2): 603 – 610.
- 41 – Coker AL, Hopenhayn C, de Simone CP, Bush HM, Crofford L. Violence against women raises risk of cervical cancer. *Journal of Women's Health*. 2009, 18 (8): 1179 – 1185.
- 42 – Wilkerson J.E., Bailey J.M., Mary E., Bieniasz M.E., Ruffin M.T.. Psychosocial factors in risk of cervical intraepithelial lesions. *Journal of Women's Health*. 2009, 18 (4): 513 – 518.
- 43 – Franceschi S., Plummer M., Clifford G., *et al.* for the International Agency for Research on Cancer Multicentric Cervical Cancer study groups and the International Agency for Research on Cancer Human Papillomavirus Prevalence Surveys study group: differences in the risk of cervical cancer and human papillomavirus infection by education level. *British Journal of Cancer*. 2009, 101 (5): 865 – 870.

- 44 – Appleby P., Beral V., de Gonzalez B.A., Colin D.. Cervical cancer prevention and hormonal contraception. *Lancet*. 2007, 370 (9599): 1591 – 1592.
- 45 – Perluigi M, Giorgi A, Blarmino C, *et al*. Proteomics analysis of protein expression and specific protein oxidation in human papillomavirus transformed keratinocytes upon UVB irradiation. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2008, 13 (8B): 1809 – 1822.
- 46 – Chandra S., Chandra R.K.. Nutrition, immune response, and outcome. *Progress in Food and Nutrition Science*. 1986, 10 (1-2): 1 – 65.
- 47 – Dhur A., Galan P., Hercberg S.. Folate status and the immune system. *Progress in Food and Nutrition Science*. 1991, 15 (1-2): 43 – 60.
- 48 – Piyathilake C.J., Badiga S., Paul P., *et al*. Indian women with higher serum concentrations of folate and vitamin B12 are significantly less likely to be infected with carcinogenic or high-risk (HR) types of human papillomaviruses (HPVs) *International Journal of Women's Health*. 2010, 2 (1): 7 – 12.
- 49 – Johnson J.C., Burnett A.F., Willet G.D., Young M.A., Doniger J.. High frequency of latent and clinical human papillomavirus cervical infections in immunocompromised human immunodeficiency virus-infected women. *Obstetrics and Gynecology*. 1992, 79 (3): 321 – 327.
- 50 – Vermund S.H., Kelley K.F., Klein R.S., *et al*. High risk of human papillomavirus infection and cervical squamous intraepithelial lesions among women with symptomatic human immunodeficiency virus infection. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1991, 165 (2): 392 – 400.
- 51 – Tweddell G., Heller P., Cunnane M., Mulhaupt H., Roth K.. The correlation between HIV seropositivity, cervical dysplasia, and HPV subtypes 6/11, 16/18, 31/33/35. *Gynecologic Oncology*. 1994, 52 (2): 161 – 164.
- 52 – Furchter R.G., Maiman M., Sedlis A., Bartley L., Camilien L., Arrastia C.D.. Multiple recurrences of cervical intraepithelial neoplasia in women with the human immunodeficiency virus. *Obstetrics and Gynecology*. 1996, 87 (3): 338 – 344.
- 53 – Johnson J.C., Burnett A.F., Willet G.D., Young M.A., Doniger J.. High frequency of latent and clinical human papillomavirus cervical infections in immunocompromised human immunodeficiency virus-infected women. *Obstetrics and Gynecology*. 1992, 79 (3): 321 – 327.
- 54 – Kast WM, Feltkamp MCW, Rensing ME, Vierboom MPM, Brandt RMP, Melief CJM. Cellular immunity against human papillomavirus associated cervical cancer. *Seminars in Virology*. 1996, 7 (2): 117 – 123.
- 55 – Wallace JM, Oishi JS, Barbers RG, Simmons MS, Tashkin DP. Lymphocytic subpopulation profiles in bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood form tobacco and marijuana smokers. *Chest*. 1994, 105 (3): 847 – 852.
- 56 – Coker A.L., de Simone C., Eggleston K.S., Hopenhayn C., Nee J., Tucker T.. Smoking and survival among Kentucky women diagnosed with invasive cervical cancer: 1995-2005. *Gynecologic Oncology*. 2009, 112 (2): 365 – 369.
- 57 – Waggoner S.E., Darcy K.M., Tian C., Lanciano R.. Smoking behavior in women with locally advanced cervical carcinoma: a gynecologic oncology group study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2010, 202 (3): 283.e1 – 283.e7.

تاريخ ورود البحث 2016/07/24.

تاريخ قبوله للنشر 2016/09/04.