الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كلية طب الأسنان
قسم النسج والتشريح المرضي

دور التغذية في الآلية الامراضية للسرطانات البشروية المخاطية

The Role of Nutrition in the Etiology of Mucosal Carcinomas

أطروحة قدمت إلى جامعة دمشق لنيل درجة الماجستير في علوم طب الأسنان

اختصاص النسج والتشريح المرضي الفموي

إعداد الباحثة أميرة النور

إشراف
الأستاذ الدكتور: أحمد المنديلي

المشرف المشارك
المدرسة الدكتورة: استير جوري

2012

قرار لجنة الحكم

تصريح

"لا يوجد أي جزء من هذه الأطروحة تم أخذه بالكامل من عمل آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في هذه الجامعة أو في أي جامعة أخرى أو معهد تعليمي"

Dedication الإهداء

.....

Acknowledgment الشكر

الشكر الجزيل للأستاذ الدكتور **أحمد المناديلي** الأستاذ في قسم النسج والتشريح المرضي في كلية طب الأسنان – جامعة دمشق الذي ساعدني منذ بداية البحث ولم يأل جهداً في تقديم النصح والدعم العلمي فكان خير أستاذ وله مني كل الشكر والعرفان.

كما أشكر المدرّسة الدكتورة **استير جوري** في قسم طب الفم في كلية طب الأسنان – جامعة دمشق التي تفضلت بالإشراف أيضاً على هذا البحث، ولم تدخر جهداً ولا وقتاً في متابعتي، فلها جزيل الشكر والعرفان.

و فائق الاحترام للدكتور وائل حتاحت والدكتور رشاد مراد لتفضلهما في تحكيم البحث.

والشكر الجزيل للأستاذة الدكتورة **فرح نجا**– في قسم التغذية في الجامعة الأمريكية في بيروت والدكتور وائل حتاحت لمساعدتهما الخاصة لي في تطوير الجزء المتعلق باستبيان تكرار الطعام من هذا البحث.

الشكر كل الشكر للأستاذ الدكتور **نبيل القوشجي** – رئيس قسم النسج والتشريح المرضي – جامعة دمشق ولجميع أساتذة القسم (الدكتور قصي عزيز– الدكتور شريف بركات والدكتور ممدوح المحارب) وذلك لمساعدتهم ودعمهم الدائم لنا خلال سني الدراسة والبحث.

والشكر الجزيل لإدارة كلية طب الأسنان الممثلة بالأستاذة الدكتورة رزان خطاب عميد الكلية، ونواب العميدة لشؤون البحث العلمي والطلاب.

كما وأتقدم بالشكر إلى المشافي الأساسية التي تم فيها البحث متمثلة بإدارتها (البيروني، المجتهد والمواساة) وأخص مشفى البيروني والأساتذة في وحدة أورام الرأس والعنق لرعايتهم الكريمة لي.

مع خالص الشكر والتقدير للسيد ناصر كاتبي لما قدمه من خبرة عملية في هذا البحث.

والشكر الجزيل لجميع طلاب الدراسات العليا في قسم النسج والتشريح المرضي.

قائمة المحتويات List of Contents

قائمة بالجداول التوضيحية List of Tables 10

قائمة بالمخططات والأشكال التوضيحية List of Illustration 11

قائمة بالاختصارات List of Abbreviation 13

المقدمة Introduction 14

أهداف وفرضيات البحث Aims and Hypotheses 18

الباب الأول:المراجعة النظرية Literature Review 20

1-السرطان : Cancer 21

1-1 تعريف السرطان Cancer definition 21

1-2 تصنيف أورام الرأس والعنق حسب منظمة الصحة العالمية WHO Classification of Head and Neck Tumor 22

1-3 عوامل الخطورة للسرطانات شائكة الخلايا : Risk Factors of Squamous Cell Carcinomas 25

1-4 تصنيف السرطانات شائكة الخلايا Classification of Squamous Cell Carcinomas 25

2- التغذية : 26

2-1 المجموعات الغذائية الأساسية : 26

2-2 الربط بين التغذية والسرطان: 29

2-3 طرق مقاربة النظام الغذائي : Methods For Diet Assessment 40

2-3-1 استذكار 24- ساعة 24-hour Recall 41

2-3-2 المفكرة الغذائية : Diatry Record 41

2-3-3 القصة الغذائية Diatry History 43

2-3-4 استبيان تكرار الطعام Food Frequency Questionnaire 44

3-العوامل الوسيطة بين التغذية والسرطان : 46

3-1 مشعر الانقسام الخلوي : 47

3-2 المناعة : 50

الباب الثاني المواد والطرق Materials & Methods 57
مواد وطرق الجزء الأول : 58
1-1 تصميم الدراسة Study Design: 58
1-2 حجم العينة : Sample Size Calculation 59
1-3 الموافقة الأخلاقية وسرية البيانات : Ethical Approval and Confidentiality 59
1-4 التدريب: Training and Calibration 60
1-5 الدراسة الاستطلاعية : Pilolt Study 60
1-6 مرافق الدراسة : The Research Setting 61
1-7 اختيار الحالات والشواهد : Selection of Cases and Controls 61
1-1-7 معايير التضمين في الدراسة : Inclusion Criteria 61
1-2-7- معايير الإقصاء من الدراسة : Exclusion Criteria 62
1-8- دعوة الأفراد للمشاركة في الدراسة : Invitation to Participate in the Study 62
1-9- جمع البيانات : Data Collection 62
1-10- أدوات جمع البيانات : Data Collection Instrument 63
توزيع وحدات الطعام : 65
1-11- عملية تحليل البيانات : Data Processing and Analysis 68
1- اختبار مان وتني (Mann-Whitney): 68
2- اختبار كاي مربع: 68
3- منحنى الانكفاء ومعدل الترجيح المتوقع: 69
مواد وطرق الجزء الثاني: 70
2-1 تصميم الدراسة: Study Design 70
2-2 حجم العينة: Sample Size Calculation 71
2-3 الموافقة الأخلاقية وسرية البيانات : Ethical Approval and Confidentiality 72
2-4 التدريب: Training and Calibration 72
2-5 الدراسة الاستطلاعية : Pilolt Study 72

2-6 مرافق الدراسة : The Research Setting 73
2-7 اختيار الحالات والشواهد : Selection of Cases and Controls 73
2-7-1- معايير التضمين في الدراسة : Inclusion Criteria 73
2-7-2- معايير الإقصاء من الدراسة : Exclusion Criteria 73
2-8- دعوة الأفراد للمشاركة في الدراسة : Invitation to Participate in the Study 74
2-9- جمع البيانات : Data Collection 74
2-10- أدوات جمع البيانات : Data Collection Instrument 74
2-11- عملية تحليل البيانات : Data Processing and Analysis 93
النتائج والدراسة الإحصائية Results And Statically Analysis 94
3-1 وصف عينة البحث Sample Description: 94
3-1-1- وصف عينة البحث الكليّة : 94
3-2-1 الدراسة الإحصائية الوصفية للعينة الكليّة : 95
3-3-1 الدراسة الإحصائية التحليلية لعلاقة بين الإصابة والجنس : 101
3-3-2 الدراسة الإحصائية التحليلية لعلاقة التدخين بالإصابة : 102
3-3-3 الدراسة الإحصائية التحليلية للعلاقة بين الإصابة والعمر : 103
3-3-4 الدراسة الإحصائية التحليلية للعلاقة بين المستوى التعليمي ونسبة الإصابة : 104
3-3-5 الدراسة الإحصائية التحليلية لعلاقة السرطان بالنمط الغذائي : 105
3-4-1 نموذج منحنى الانكفاء : 111
3-5-1 وصف عينة البحث الجزئية : 112
3-5-2 النتائج الإحصائية التحليلية لاختلاف تعبيرية مشعر الانقسام الخلوي في العينة: 113
3-5-3 النتائج الإحصائية التحليلية لاختلاف تعبيرية الفحوص المناعية في العينة: 113
المناقشة Discussion 120
مناقشة نتائج العينة الجزئية: 123
مناقشة نتائج العينة الجزئية من حيث دور مشعر الانقسام الخلوي (Ki67) كوسيط في الإصابة السرطانية: 123
مناقشة نتائج العينة الجزئية من حيث دور المناعة كوسيط في الإصابة السرطانية: 124

الاستنتاجات Conclusion 126
المقترحات والتوصيات Recommendations & Suggestions 128
الملخص Abstract 130
Abstract 132
المراجع references 134
الملحق (1) الاستبيانات المستخدمة في البحث (الاستبيان العام واستبيان تكرار الطعام): 141
الملحق (2) الموافقة الأخلاقية من لجنة أخلاقيات البحث العلمي: 142
الملحق (3) الصور النسيجية بالتلوين التقليدي هيماتوكسيلين& ايوزين والتلوين المناعي بالملون Ki67 لخزعات الحالات السرطانية: 143
ملحق (4) الصور النسيجية بالتلوين التقليدي هيماتوكسيلين& ايوزين والتلوين المناعي بالملون Ki67 لخزعات العينة الشاهدة : 153

List of Tables قائمة بالجداول التوضيحية

الجدول 1 تصنيف وحدات الطعام الواردة في استبيان تكرار الطعام إلى مجموعات الطعام الرئيسية 65

الجدول 2 يبين توزع الذكور والإناث في عينة البحث 96

الجدول 3 يبين توزع الحالات المرضية حسب مكان الإصابة السرطانية 96

الجدول 4 يبين توزع الحالات والشواهد حسب التدخين 98

الجدول 5 يبين المستوى التعليمي للعينة 99

الجدول 6 يبين توزع العينة حسب الفئات العمرية 100

الجدول 7 يبين النتائج الإحصائية للعلاقة بين جنس المريض والإصابة 101

الجدول 8 يبين النتائج الإحصائية للعلاقة بين التدخين والإصابة 102

الجدول 9 يبين النتائج الإحصائية للعلاقة بين العمر والإصابة 103

الجدول 10 يبين العلاقة بين المستوى التعليمي والإصابة 104

الجدول 11 يبين نتائج اختبار مان ويتني للعلاقة بيت التغذية والسرطان 105

الجدول 12 يبين ملائمة نموذج منحنى الانكفاء للدراسة 111

الجدول 13 يبين تأثير مختلف المتغيرات على توقع احتمال الإصابة 111

الجدول 14 يبين نتائج تباين مستوى تعبيرية مشعر الإنقسام الخلوي بين الحالات والشواهد 113

الجدول 15 يبين النائج التحليلية الإحصائية للفحوص المناعية تعداد الكريات البيضاء (WBC) 114

الجدول 16 يبين نتائج الدراسة الاحصائية للفحوص المناعية (IGG) 115

الجدول 17 يبين نتائج الدراسة الإحصائية للفحوص المناعية (IGA) 116

الجدول 18يبين النتائج الإحصائية للفحوص المناعية (C_3) 117

الجدول 19 نتائج الدراسة الإحصائية للفحوص المناعية (C_4) 118

قائمة بالمخططات والأشكال التوضيحية List of Illustration

الشكل 1 تصنيف منظمة الصحة العالمية لأورام الرأس والعنق 23

الشكل 2 السائل الدارئ 80

الشكل3 محلول استرجاع المستضد..... 80

الشكل 4 قلم التحديد 81

الشكل 5 الكزيلول 81

الشكل 6 الكحول..... 81

الشكل 7 شمع البارافين 82

الشكل 8 الشرائح الزجاجية المناعية والعادية..... 82

الشكل 9 الملونات التقليدية هيماتوكسيلين & ايوزين 82

الشكل 10 الملون المناعي KI67 83

الشكل 11 مخطط يبين تقسيم عينة البحث 84

الشكل 12 مخطط العمل ومراحل البحث..... 85

الشكل 13 من مراحل العمل المخبري والتلوين المناعي 90

الشكل 14 من مراحل التلوين المناعي (تطبيق الهيماتوكسيلين) 90

الشكل 19 يبين عينات الدم قيد التثفيل وإجراء التحاليل المحددة..... 92

الشكل 20 يبين عينات الدم قيد إجراء التعداد العام والصيغة 92

الشكل 21 يبين نسبة توزع العينة بين حالات وشواهد 95

الشكل 22 يبين توزع العينة حسب الجنس 96

الشكل 23 يبين توزع العينة المرضية حسب مكان الإصابة السرطانية 97

الشكل 24 يبين توزع العينة حسب التدخين..... 98

الشكل 25 يبين توزع العينة حسب المستوى التعليمي..... 99

الشكل 26 يبين توزع العينة حسب الفئات العمرية..... 101

الشكل 27 مخطط يبين نتائج اختبار مان ويتني للعلاقة بين التغذية والسرطان 106

الشكل 28 رسم بياني يوضح نتائج الفحص المناعي (تعداد الكريات البيضاء)..... 114

الشكل 29 رسم بياني يوضح نتائج الفحص المناعي IGG..... 115

الشكل 30 رسم بياني يوضح نتائج الفحص المناعي (IGA) 116
الشكل 31 رسم بياني يوضح نتائج الفحص المناعي C3 117
الشكل 32 رسم بياني يوضح نتائج الفحص المناعي (C4) 118

قائمة بالاختصارات List of Abbreviation

استبيان تكرار الطعام food frequency questionnaire (F.F.Q)

مشعر الانقسام الخلوي Mitotic Index (Ki-67)

الغلوبولينات المناعية Immunoglobulin (Ig)

المقدمة

Introduction

يرتبط مصطلح السرطان في أذهان الناس بالمعاناة الجسدية والنفسية التي يخلفها هذا المرض على المصابين به ناهيك عن نسبة الوفيات المرتفعة التي يحدثها. يعد السرطان السبب الثاني للوفيات في العالم بعد الإصابات الوعائية القلبية حيث تشكل السرطانات حوالي 13% من مجمل أسباب الوفيات. تظهر أغلب الوفيات في الدول ذات الدخل المنخفض أو المتوسط. تعد سرطانات كل من الرئة والمعدة والكبد والكولون والثدي من أكثر السرطانات التي تسبب الوفيات. كما وتختلف نسبة الإصابة بين الذكور والإناث وذلك باختلاف نوع السرطان (Barnes, 2005) . ويبقى السؤال هنا عن إمكانية الوصول لعلاج شافٍ منه، الذي يتطلب الكثير من الدراسات الوبائية والمخبرية والسريرية لرصد الأسباب وعوامل الخطورة الكامنة وراء الإصابة والإنطلاق نحو الخطوة الثانية وهي وضع الخطط العلاجية المحتملة.

تم الربط بين الوفيات الناتجة عن السرطان وخمس عوامل خطورة أساسية هي نقص الخضار والفواكه الطازجة من الغذاء المتناول ونقص النشاط البدني والتدخين و والكحول والبدانة (www.breastcancer.org, 2012).

وتعد السرطانات المخاطية البشروية من سرطانات الرأس والعنق الأكثر شيوعاً وهي سرطانات متفاوتة الخباثة، تنزع للاستعمار المبكر أو المتأخر للعقد اللمفية المجاورة (Kumar, 2007).

كما يعد السرطان شائك الخلايا من أكثر السرطانات البشروية المخاطية شيوعاً، وهو الأكثر مصادفة في الحفرة الفموية حيث يشكل حوالي 90% من تلك السرطانات (Kumar, 2007). تصادف هذه السرطانات أشيع لدى الذكور أكثر مما لدى الإناث بنسبة الضعف تقريباً (Barnes, 2005).

يعد كل من التدخين والكحول من عوامل الخطورة، التي أسهبت الدراسات في تحري دورها في الإصابة بهذه السرطانات، خاصة بالنسبة لأورام الحفرة الفموية والحنجرة والبلعوم الأنفي والفموي. إضافة إلى دور الحمة الراشحة الحليمية البشروية (HPV) كأحد عوامل الخطورة.

ينتج السرطان عن تضافر مجموعة من العوامل المورثية والبيئية، كما وبما أن الغذاء يعتبر واحداُ من العوامل البيئية المرتبطة بحياة الإنسان، ومن المتطلبات الأساسية لنمو العضوية فإن التغذية أو النمط الغذائي يمكن أن تكون عامل خطورة في تشكل بعض الأورام عند الإنسان ومن ضمنها السرطانات البشروية الفموية (Kumar, 2007) (Petridou, 2002).

بقيت التغذية واحدة من أهم عوامل الخطورة للإصابة بالسرطان وتبايت نتائج الدراسات نوعاً ما حول هذا المفهوم، وذلك عند الربط بين التغذية كسبب أو كعامل خطورة من جهة، وبين النتيجة وهي السرطان من جهة أخرى . كان حصيلة ذلك الكم الكبيرمن الأبحاث التي أجريت على كثير من المجتمعات حول العالم.

من المعلوم أن التغذية هي عامل يتفاوت بتفاوت الثقافات والمجتمعات والجغرافية فهناك خصوصية مميزة لدراسة دور التغذية في الآلية الإمراضية للسرطانات عموماً. وعلى الرغم من وجود الكثير من الدراسات التي أجريت لتحري تلك العلاقة في كل مجتمع على حدة وفي منطقة حوض المتوسط خاصةً، حيث أنه يبقى هناك فروق غذائية بين الدول والمجتمعات. وليس هناك دراسة سابقة أجريت على علاقة التغذية في الآلية الإمراضية للسرطانات في منطقة بلاد الشام عموماً وفي سوريا خصوصاً، لذا ظهرت من هنا ضرورة إنجاز هذا البحث على عينة من مجتمعنا السوري ، كون أن

هناك نقصاً سواء في الوبائيات والدراسات التي تعنى في هذا الموضوع على صعيد مجتمعنا. ومن هنا انطلقنا لإنجاز هذا البحث.

أهداف وفرضيات البحث

Aims and Hypotheses

1- أهداف البحث :

يهدف البحث إلى :

1. تحري العلاقة بين التغذية والتنشوء الورمي البشروي في منطقة الرأس والعنق لدى عينة من المجتمع السوري.
2. تحري الفعالية الانقسامية للخلايا السرطانية كوسيط لتفسير العلاقة بين التغذية والتنشوء الورمي لدى عينة من المجتمع السوري.
3. تحري الحالة المناعية كوسيط لتفسير العلاقة بين التغذية والتنشوء الورمي لدى عينة من المجتمع السوري.

2- فرضيات البحث :

- لاتوجد علاقة بين التغذية والتنشوء الورمي في منطقة الرأس والعنق لذى عينة من المجتمع السوري.
- لا تقوم الفعالية الإنقسامية بدور وسيط محتمل يفسر العلاقة بين التغذية والإصابة بالسرطان.
- لا تقوم الحالة المناعية بدور وسيط محتمل تفسر العلاقة بين التغذية والإصابة بالسرطان.

الباب الأول:المراجعة النظرية

Literature Review

1-السرطان : Cancer

1-1 تعريف السرطان Cancer definition

هو مصطلح مورثي يشير إلى مجموعة كبيرة من الأمراض التي تتصف بنمو غير طبيعي لمجموعة من الخلايا. يمكن أن يصيب أي جزء من الجسم. كما يمكن لهذا الخلايا المتكاثرة أن تغزو النسج المجاورة وأن تنتقل أيضاً لتستعمر أماكن أخرى. كما يعرف الورم أو السرطان بأنه تكاثر خلوي غير مسيطر عليه ينمو بشكل دائم دون اتساق مع النسج المجاورة الطبيعية و يستمر بذالك السلوك حتى بعد زوال العامل المسبب (Kumar, 2007).

يعود تشكل هذ السرطانات إلى التفاعل بين المنظومة المورثية للشخص وبين ثلاث مجموعات سببية هي:

1. العوامل المسرطنة الفيزيائية،
2. والعوامل المسرطنة الكيميائية،
3. والعوامل المسرطنة الحيوية أو البيولوجية.

تختلف الأورام الخبيثة عن السليمة عموماً بقدرتها على الغزو والاستعمار و معدل نموها السريع و نقص تمايزها ووجود علائم الخبث الخلوي في خلاياها (Kumar, 2007).

بالنسبة لأورام الرأس والعنق التي تهمنا من ناحية تخصصنا فهي السرطانات التي تصيب منطقة الرأس والعنق وتنشأ غالباً من خلايا البشرة الرصفية المطبقة التي تبطن مخاطية أجواف هذه المنطقة، أضف إلى أنها قد تنشأ على حساب النسيج الغدي نادراً (في الغدد اللعابية). لا تصنف

ضمنها عادة أورام الدماغ والعين والمريء والغدة الدرقية والجلد وفروة الرأس والعضلات والعظام (Barnes, 2005).

يعد كل من التدخين والكحول من عوامل الخطورة التي تسبب الإصابة بهذه السرطانات، خاصة بالنسبة لأورام الحفرة الفموية والحنجرة والبلعوم الأنفي والفموي. حيث يشكل التدخين وتناول الكحول سبباً للإصابة لدى 75% من الحالات تقريباً. إضافة إلى دور الحمة الراشحة الحليمية البشروية (HPV) كأحد عوامل الخطورة. تعتبر أكثر شيوعاً عند الذكور منها عند الإناث بنسبة الضعف تقريباً (Barnes, 2005).

2-1 تصنيف أورام الرأس والعنق حسب منظمة الصحة العالمية WHO Classification of Head and Neck Tumor

تصنف إلى ثمانية مجموعات وفقاً لتصنيف منظمة الصحة العالمية وهي:

الشكل 1 تصنيف منظمة الصحة العالمية لأورام الرأس والعنق

.(Barnes, 2005)

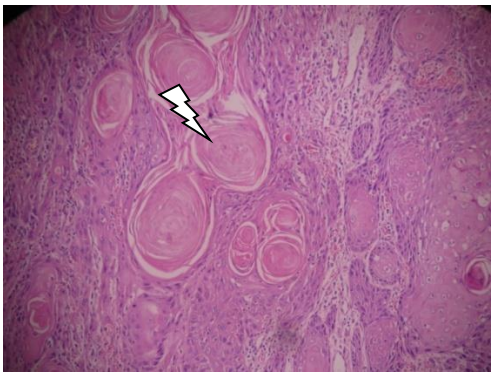
لو تعمقنا أكثر في هذه المجموعة من الأورام لوجدنا أن أكثر أورام هذه المنطقة شيوعاً هي الأورام المخاطية البشروية، وسرطاناتها تكون متفاوتة درجة الخباثة، وتنزع للاستعمار المبكر أول العقد اللمفية المجاورة. يعد السرطان شائك الخلايا من أكثر السرطانات البشروية المخاطية شيوعاً وهو الأكثر مصادفةً في الحفرة الفموية ويشكل حوالي 90% منها (Kumar, 2007).

يصيب هذا السرطان الأشخاص في الأعمار المتقدمة، وخاصة فيما بين العقدين الخامس والسادس . يميل لإصابة الذكور أكثر من الإناث. تعزى الاصابة بهذا السرطان إلى مجموعة من الأسباب والعوامل المؤهبة مثل التدخين وتناول الكحول والإصابة بالحمات الراشحة خاصة الحمة الراشحة الحليمية البشروية ينشأ هذا

السرطان على حساب الخلايا الشائكة في البشرة و يمكن أن يستعمر إلى العقد اللمفية ومنها إلى مناطق بعيدة في الجسم .

يشاهد هذا السرطان في أية منطقة من الحفرة الفموية و لكن المناطق الأكثر شيوعاً له هي : اللسان ثم قاع الفم ، كما أنه قد يصيب المخاطية الدهليزية و اللثة و قبة الحنك . أما خارج الحفرة الفموية فإنه غالباً ما يصيب الشفة السفلية (Barnes, 2005).

نسيجياً : يتظاهر هذا السرطان بتخريب الغشاء القاعدي للبشرة و غزو الخلايا البشروية الشائكة للنسيج الضام المجاور ، يمكن لهذه الخلايا أن تفرز القرنين و تشكل ما يسمى بكرات التقرن المعكوس. (Barnes et al., 2005).



الصورة 1 صورة نسيجية تظهر السرطان شائك الخلايا وكرات

التقرن المعكوس (مكان الاشارة)

1-3 عوامل الخطورة للسرطانات شائكة الخلايا : Risk Factors of Squamous Cell Carcinomas

هناك مجموعة من عوامل الخطورة بالنسبة للإصابة بالسرطانات شائكة الخلايا، ومنها الكحول والتبغ والحمة الراشحة الحليمية البشروية (HPV)، بينت إحدى الدراسات أن هذه الحمة الراشحة لا تلعب دوراً هاماً كعامل خطورة لهذه المجموعة من السرطانات حيث ما زال دورها موضع جدال ويحتاج لمزيد من الدراسات(Adeyemi, 2011) (Andrews, 2009) فيما أوضحت أخرى الدور الهام لهذه الحمة الراشحة (Anaya-Saavedra, 2008). يلعب التدخين بمختلف أنواعه دوراً هاماً بالإصابة (Amarasinghe, 2010) (Akhtar, 2012) إذ يشكل التدخين وتناول الكحول سبباً رئيسياً للإصابة (Almodovar, 1996) (Andisheh-Tadbir, 2010) ويشكل نمط الحياة والعوامل البيئية سبباً رئيسياً للإصابة وتأتي التغذية على رأس تلك العوامل فلها الدور البارز كأحد أهم عوامل الخطورة للإصابات السرطانية (Bertone, 2003) (Boeing, 2006). يبقى للانقسام الخلوي الدور الأبرز والأهم كعامل خطورة كونه الوسيط المباشر في العملية السرطانية، وكذلك الأمر بالنسبة للحالة المناعية.

1-4 تصنيف السرطانات شائكة الخلايا Classification of Squamous Cell Carcinomas

يصنف هذا السرطان نسيجياً إلى :

- **عالي التمايز Well Differentiated**: تشبه الخلايا فيه، التي تغزو النسيج الضام الخلايا الشائكة للبشرة ، و نلاحظ تشكل كرات التقرن المعكوس.

- **متوسط التمايز Moderetly Differentiated** : نلاحظ فيه تعدداً في أشكال النوى مع فعالية انقسامية عالية و انقسامات شاذة و يكون التقرن فيه قليلاً.

- **منخفض التمايز Poorly Differentiated** : لا نشاهد فيه خلايا ناضجة، بل نلاحظ الكثير من الانقسامات الشاذة و ندرة التقرن (Barnes, 2005).

2- التغذية :

هي المواد الناتجة بشكل نهائي عن عملية استقلاب الطعام التي ستستخدمها خلايا العضوية لعملية نموها وانقسامها وأداء وظائفها المختلفة، كما وستخزنها العضوية للاستفادة منها عند اللزوم (Brookover, 2005).

2-1 المجموعات الغذائية الأساسية :

اعتمد عالمياً عام (2005) على النظام الهرمي لتقسيم المجموعات الطعامية وذلك إلى المجموعات الخمسة التالية :

1. الحبوب
2. الخضار والفواكه
3. الألبان ومنتجاتها
4. اللحوم والبقول
5. الزيوت والدهون

هذا ما تم استبداله حالياً بنظام الطبق، حيث وضعت البروتينات بدلاً من مجموعة اللحوم، وحذفت مجموعة الزيوت والدهون من الطبق كون الأغلبية من المجتمع تستهلك النوع الضار منها. وأصبح الطبق الغذائي العالمي مكوّن من :

1. البروتين
2. الحبوب
3. الخضار والفواكه
4. الألبان ومشتقاتها

البروتين :

يعد البروتين من المواد الغذائية الهامة ويشكل وحدة البناء الأساسية في الجسم. يوجد البروتين في اللحوم والبيض والبقوليات، كما يمكن أن نجده في بعض أنواع الخضار والحبوب.

الحبوب :

يستهلك معظم الناس فائضاً عن حاجتها اليومية من الحبوب، ولكن ليس بشكله الصحي. تتم معاملة الحبوب المكررة، التي تتجلى بالطحين الأبيض والقمح المقشور وغيرها، صناعياً لتكسب لوناً ناصعاً وتسوق بشكل أكبر، لكن هذه العمليات تفقدها الكثير من المغذيات، إضافة إلى انها تُسرع من تحول هذه المغذيات إلى سكاكر في مجرى الدم وهذا من شأنه أن يرفع حموضة الدم ويؤهبه بالتالي للكثير من الأمراض. تستهلك الحبوب بشكل خبز أو معكرونة أو رز أو شعير .....الخ.

الخضار :

تعتبر مصدراً ممتازاً للفيتامينات والمعادن ومضادات الأكسدة[1] والألياف، كما أنها منخفضة الدهون والسعرات الحرارية. وأثبتت الخضار فعاليتها في الوقاية من الكثير من الأمراض، مع الحذر من الخضار المعدلة وراثياً والمعرضة للرش بالمبيدات كونها تحمل خطورة عالية للإصابات السرطانية.

الفواكه :

تعد الفواكه كما الخضار، مصدراً هاماً للفيتامينات والمعادن والألياف ومضادات الأكسدة التي تحمي الجسم من الكثير من الأمراض والجذور الحرة[2].

الألبان ومنتجاتها :

تعد الألبان والأجبان والحليب من المصادر الغنية بالمعادن والكالسيوم. كما يحتوي اللبن الباكتريا المفيدة التي تساعد عملية الهضم في الأمعاء (Chu et al, 2010).

الدهون :

[1] مضادات الأكسدة : هي المواد التي وإن وجدت بتراكيز ضئيلة مقارنة بالمواد القابلة للتأكسد فإنها تؤجل أو تمنع عملية تأكسد تلك المواد. قد تكون هذه المواد أنزيمية أو غير أنزيمية. تلعب دوراً وقائياً هاماً ضد الجذور الحرة.{ Sies, 1997 #344}. تفرز خلايا الجهاز المناعي الجذور الحرة (المؤكسدات) وذلك للقضاء على العناصر المعتدية والنسج المتموتة، حيث تعزز هذه المؤكسدات من إنتاج الانترلوكينات الأول والثامن (IL-1 , IL-8) وعامل التنخر الورمي وذلك استجابة للعامل الممرض. وهنا يبرز دور مضادات الأكسدة حيث تخفف هذه العوامل من الأذية النسيجية الناتجة عن المؤكسدات{ Biesalski, 1995 #192}.

[2] الجذور الحرة : هي الذرات أو الجزيئات أو الشوارد التي تملك الكترونات حرة غير مزدوجة على مدارها الأخير وهذا ما يجعلها سريعة التفاعل. تعد مفيدة لو وجدت بكميات ضئيلة حتى أنها تعتبر آلية دفاعية تستخدمها بعض أنواع الكريات البيضاء لقتل الجراثيم. إلا أن الكميات الكبيرة تؤذي الخلية وتعد حينها سبباً أساسياً للعديد من الأمراض مثل السرطان وداء السكري وأمراض القلب.{ Mukherjee, 2004 #345}

لها نوعان رئيسيان: الدهون المشبعة والدهون غير المشبعة. تعد الدهون المشبعة ضارة بالصحة وترفع من مستوى الكوليسترول في الدم، ومن أهم مصادرها الأجبان واللحوم والحليب وبعض الزيوت النباتية مثل زيت جوز الهند وزيت النخيل وكذلك جميع الوجبات السريعة. أما الدهون غير المشبعة فتعد مفيدة وتعمل على خفض الكوليسترول منخفض الكثافة في الدم وهو الكوليسترول الضار بالصحة ومن أهم مصادرها السمك وبعض الخضار والحبوب والزيوت النباتية مثل زيت الكانولا.

إضافة إلى المجموعات الرئيسية السابقة هناك ما يعرف بالمغذيات الزهيدة وهي المغذيات التي نحتاج كميات زهيدة منها يومياً لكنها أساسية وهامة للحفاظ على الصحة. وتتضمن الفيتامينات : (A- C- D- E) وكذلك مجموعة الفيتامينات الثيامين (B1) والريبوفلافين (B2) والنياسين (B3) و (B12) إضافة إلى الفوليك أسيد والكالسيوم والحديد والبوتاسيوم والمغنيزيوم الزنك والسيلينيوم والبيتا كاروتين ...الخ (Huang et al, 2010).

2-2 الربط بين التغذية والسرطان:

يمكن للعوز أو عدم التوازن الغذائي، حسب منظمة الصحة العالمية أن يلعب دوراً في نشوء 35-55% من السرطانات عند الإنسان وتحديداً في حوالي 15% من سرطانات البلعوم الفموي (Kleihues, 2003).

يقوم التقارب بين السرطان والتغذية على النقطتين التاليتيين :

1. التأثير المباشر للعامل المسرطن الموجود في الطعام أو في المحسنات الطعامية (مسرطنات مباشرة).

2. تأثير غير مباشر من خلال التركيب الحيوي للعامل المسرطن الناتج عن التفاعلات الاستقلابية (مسرطنات غير مباشرة) (Key TJ, 2002).

ازدادت في السنوات الأخيرة التغيرات في نمط الحياة والأنماط الغذائية بسبب التطورات المدنية والصناعية والاقتصادية، خاصة في الدول النامية، حيث تسارعت التطورات الاجتماعية والاقتصادية، وترافق هذا مع انتشار نظم غذائية غير صحية ونشاط بدني غير كافٍ لتحقيق الصحة المثالية والتوازن الطاقي (Galli, 2009). حيث ارتفعت مثلاً نسب الإصابة بالسرطانات البشروية الغدية في السبيل الهضمي. أشارت الدراسات إلى ضرورة البحث المستمر لتحديد عوامل الخطورة، التي تكمن وراء مثل هذه الإصابات سواء التدخين أو تناول الكحول أو العوامل الغذائية وغيرها... (Devesa et al, 1998). تفيد الدراسات الحديثة كذلك بارتفاع نسبة الإصابة بالسرطانات عموماً، وبسرطان اللسان والفم عند الذكور الشباب خاصةً. حيث سجلت إصابات بأعمار أقل من 40 عاماً بنسبة 4–6 % ، وكانت الإصابات الحديثة لدى الأفراد غير مستخدمي التبغ أومدمني الكحول، العاملان اللذان يعتبران من أهم عوامل الخطورة للإصابة عند البالغين. وفي سياق تفسير السبب، عزي السبب الرئيسي حسب أغلب الأبحاث إلى عدم الاستقرار المورثي حيث أشير إلى دور الميول العائلية والعيوب المناعية وغيرها من العوامل البيئية المحيطة (C.D Llewellyn, 2001). تعد كل من الشذوذات الإستقلابية والبدانة عواملاً مؤهبة للسرطانات عموماً ولسرطانات بطانة الرحم حسب إحدى الدراسات (Cust, 2007).

تم إجراء العديد من الدراسات لفهم العلاقة بين التغذية والسرطان من حيث المجموعات الغذائية والسرطان، وعن النظام الغذائي المتبع في حوض المتوسط والسرطان، كما أوليت علاقة العناصر الزهيدة والمكملات الغذائية مع السرطان أهمية خاصة.

1. المجموعات الغذائية الرئيسية والإصابة بالسرطان :

تشكل العوامل الغذائية عامل الخطورة لـ 75% من السرطانات الكولونية في الغرب، حيث هناك تأثير سلبي للبدانة وازدياد الوزن وانخفاض النشاط البدني على سرطانات الكولون، كما أن للحوم الحمراء تأثيراً سلبياً بسيطاً على الإصابة. يكمن هنا الدور الوقائي للألياف الغذائية كونها تلعب دور عامل مسهل، وبالتالي فهي تؤمن كمية الماء والوقود اللازمين للجراثيم المتعايشة من خلال التخمر اللاهوائية. تتوالى الأبحاث منذ بداية التسعينيات حول أهمية الخضار والفواكه في النظام الغذائي وكيف يتعرض الأشخاص ذوو الوارد الأقل لخطورة الإصابة بمقدار الضعف بأكثر السرطانات شيوعاً. بينت منظمة الأبحاث السرطانية الدور الوقائي للخضار والفواكه في الوقاية من الإصابة بسرطانات السبيل الهضمي العلوي (I.T.JOHNSON, 2007). تبين دراسة أخرى دور الغذاء النباتي في الحد من خطورة الإصابة السرطانية وذلك لدى عينة من المرضى المصابين بسرطان البلعوم. حيث ترافق تناول الخضار أكثر من مرة في اليوم مع انخفاض معدل الإصابة بالسرطان في أكثر من57% من الحالات، فيتاسب التأثير الوقائي طردياً مع زيادة تكرار التناول اليومي للخضار (Katarzyna Smoliński a, 2010). يرتبط تناول الخضار والفواكه مع انخفاض الإصابة بالسرطانات في السبيل الهضمي والتنفسي العلوي حسب البحوث الوبائية (Boeing,

2006). جرت دراسة في سويسرا لتقييم دور المجموعات الغذائية على السرطانات الفموية والبلعومية عند عينة من المرضى بين عامي 1992 و 1997، وكانت النتيجة هي انخفاض معدل الإصابة بالسرطان بنسبة 50% وذلك عند إدخال وحدات طعامية من الفواكه والخضار يومياً إلى الطعام. بالتالي كانت النتيجة أن النظام الغذائي الأفضل لتجنب خطورة الإصابة بالسرطانات الفموية هو تجنب الإستهلاك المتكرر للحوم والبيض ، والتأكيد على تناول الخضار والفواكه (Levi, 1998). تؤكد الدراسات على الدور الهام للتغذية في سرطانات الفم والبلعوم، حيث خلصت إحداها إلى وجود علاقة طردية بين تناول اللحوم والخضار المغلية (المسلوقة) والإصابة بالسرطانات المخاطية البشروية، فيما تكون هذه العلاقة عكسية في حال تناول الفرد للخضار الطازجة والحمضيات. إذاً، يمكن لتحليل النمط الغذائي أن يكون أداة فعالة للربط بين التغذية والسرطان (De Stefani, 2005). تناولت إحدى الدراسات في ايطاليا العلاقة بين تناول الخضار والفواكه وخطورة الإصابة بالسرطانات الفموية. حيث تمت دراسة تأثير التناول الكمي و اليومي من الخضار والفواكه على خطورة الإصابة بالسرطانات الفموية، وتوصلت إلى تأكيد الأهمية الوقائية لهذه المواد الغذائية لاحتوائها على مضادات الأكسدة والفيتامينات، فيما لم ترَ دراسة أخرى أية علاقة بين تناولها وبين الإصابة بالسرطان. قد يعود هذا التناقض إلى الاختلاف في طريقة تناول هذه المواد، هل تتناول طازجة أم مطبوخة مثلاً. حيث وجدت الباحثة إن هناك علاقة مثبتة ومبرهنة على الدور الوقائي للخضار والفواكه في الوقاية من الإصابات السرطانية (Maria Pavia, 2006). أوضحت الدراسات أثر التغذية على سرطانات الفم والحنجرة، إذ ازدادت خطورة الإصابة في إحدى الدراسات عند تناول كميات كبيرة من البيض واللحوم المعالجة(الصنعية) ولحم الخنزير. في حين

تناقصت الإصابة عند تناول السمك والخضار الطازجة والحمضيات. لوحظ في هذه الدراسة انخفاض الإصابة حوالي 50% عند تناول الخضار الطازجة والفواكه، وكانت تزداد الإصابات عموماً عند زيادة تناول اللحوم (49% من حالات الإصابة) ونقص تناول الخضار الطازجة (65% من الحالات) ونقص تناول الفواكه (54% من الحالات) (Levi, 1998).

كما تبين إحدى الدراسات أن تناول نبات الالوفيرا والعسل يعدل من نمو الورم وذلك من خلال إنقاص التكاثر الخلوي، وزيادة الموت الخلوي المبرمج (Tomasin, 2011).

حتى أن الدراسات القديمة كانت قد أكدت على دور التغذية في الآلية الإمراضية لسرطانات الفم والبلعوم، وأجريت إحدى هذه الدراسات على الإناث في جنوب الولايات المتحدة الامريكية، حيث شملت الدراسة 227 امرأة مصابة و 405 من الشواهد، وجاءت النتائج مؤكدة للدور الوقائي للخضار والفواكه، كما وتبين أن خطورة الإصابة كانت أقل عندما كان الغذاء غنياً بالحبوب ومنتجاتها ، فيما إزدادت خطورة الإصابة لدى البدينات. ترافق تناول اللحوم مع ازدياد خطورة الإصابة ، ولم تبين هذه الدراسة الدور الدقيق للبيض ومنتجات الألبان بالإصابة السرطانية. وأكدت كذلك على دور الفيتامين C والبيتاكاروتين في الوقاية من سرطانات الفم والبلعوم.(Deborah M. Winn, 1984). تؤكد الأبحاث على أهمية الأوميغا 3 والأرجنين والحموض الدسمة غير المشبعة ودورها الهام في تعزيز الوظائف المناعية وكبح التشكل الورمي وتخفيف انتشار السرطان لدى حيوانات التجربة، لذا فهي تعد عوامل وقائية من السرطان لدى الإنسان(Lowell, 1990).

تقوم دراسات حديثة بتقييم المنافع والمضار الناتجة عن تناول الأسماك والمأكولات البحرية. إذ يشكل السمك مصدراً غذائياً هاماً للإنسان، ويعد طعاماً مفيداً ومغذياً في حال لم يكن ملوثاً. فهو غني

بالحموض الدسمة غير المشبعة وفقير بالدسم المشبعة إضافة إلى المغذيات الهامة مثل الاوميغا3 والتي لا يمكن أن يصنعها الجسم، ولا بد من الحصول عليها من الغذاء. تتركزمادة الاوميغا 3 في النسيج العصبي وتعدل من الوظيفة المناعية و تقلل من نسبة الشحوم الثلاثية في المصل وتقلل من خطورة الموت المفاجئ التالي لاحتشاء العضلة القلبية، لكن في حال تلوث هذا المصدر الغذائي الهام، فإنه يعزز من الأمراض والإصابات الوعائية القلبية.(Bedient, 2010 Bushkin-).

من الدراسات الهامة تلك التي أجريت على العائلات الريفية السورية في شمال غرب سوريا وذلك لتقييم دور دقيق القمح المدعم بالليزين lysine-fortified wheat flour في المتغيرات المناعية والإصابات المرضية. كانت النتيجة أن هذا النوع من الدقيق خفف من حالات الإسهال لدى النساء، ويعزى السبب إلى توافر الوارد البروتيني في الغذاء أو التأثير المباشر لليزين على السبيل الهضمي المعوي . كما لوحظ ارتفاع عوامل المتممة مثل C3 لدى الذكور عند تناول هذا الدقيق .(Ghoshet al, 2008)

انتشر في الآونة الأخيرة تناول الأرز الكامل غير المقشور وذلك لقيمته الغذائية العالية، وقامت العديد من البحوث بدراسة أثره على الصحة الذهنية والحالة المناعية، فتبين زيادة نشاط الأميلاز اللعابي وانخفاض الاضطرابات المزاجية ولوحظ ارتفاع ملحوظ في معدل IgA الإفرازي، وذلك لدى تناول هذا النوع من الأرز (Sakamotoet al , 2007).

2. النظام الغذائي لحوض المتوسط والوقاية من السرطان :

كما ذكرنا لوحظ في الفترة الأخيرة ارتفاع نسبة الإصابات السرطانية وذلك بسبب مجموعة من العوامل ،يمكن أن يكون الغذاء أحدها. حيث أن السرطان من الأمراض التي يسببها تراكم العوامل مع التقدم بالعمر. بالتالي تشكل العديد من الأمور عامل خطورة مع التقدم بالعمر، مثل التغذية والتدخين وتناول الكحول والتعرض للعوامل المسرطنة من البيئة المحيطة والأشعة المؤينة والالتهابات المزمنة. يعتقد العديد من الخبراء أن للتغذية الدور الأهم. من أكثر السرطانات التي يمكن أن ترتبط بالتغذية مباشرة، هي سرطانات الثدي والبروستات والكولون والمعدة والمعثكلة والرحم. يتألف غذاء الإنسان كما نعلم من تركيبة معقدة من الأطباق، وهنا يجب ألا نهمل دور الاستقلاب، فكل شخص لديه نظام مورثي خاص ومميز له عن غيره وبالتالي تختلف الجمل الأنزيمية وكيفية تمثيل العضوية للطبق ذاته. في دراسة راجعة لتأثير النمط الغذائي الخاص بحوض المتوسط (المعتمد أساساً على الخضار المطبوخة والطازجة والحبوب وزيت الزيتون) وخطورة الإصابة بالسرطان تبين أن 10 دراسات من أصل 12 دراسة أظهرت انخفاضاً في معدل الإصابة السرطانية والوفيات، وذلك عند متبعي هذا النظام الغذائي. كان هناك إجماع على الدور المحتمل لهذا النظام في الوقاية من الإصابة السرطانية (Lisa Verberneab, 2010). إذ تجمع الدراسات على أن النظام الغذائي الآمن والفعال في الوقاية من السرطان هو الذي يعتمد على الخضار الطازجة والفواكه مع الكميات المناسبة من الفيتامين D والكالسيوم والزيوت النباتية (خاصة زيت الزيتون) وكميات معتدلة من السكريات(الكربوهيدرات). من هنا نجد أن النظام الغذائي لدول حوض المتوسط هو المثالي والأنسب كونه يحقق المعادلة السابقة، وكون سكانه هم الأقل إصابة بالسرطانات تاريخياً (Mazzanti et

al, 2010). وهذا ما جاء في دراسة وبائية استمرت من 1992 وحتى 2000 على النظام الغذائي الخاص بحوض المتوسط، أكدت على أهمية هذا النمط الغذائي في الوقاية من سرطانات السبيل التنفسي الهضمي العلوي (Bosetti et al, 2003). وجد كذلك أن للتغذية أثر هام على ضغط الدم الشرياني والأورام كما دلت الدراسات على انخفاض نسبة الوفيات الناتجة عن الإصابات القلبية والأورام لدى إتباع نظام غذائي كالذي يتبع في حوض المتوسط، لاحتوائه على زيت الزيتون كمكون أساسي، إضافة إلى الخضار. فيما ارتفعت نسب الإصابة عند زيادة الوارد من اللحوم ومشتقاتها.(Psaltopoulou et al, 2004).

3. العناصر الزهيدة والسرطان :

تؤثر التغذية على توازن الطاقة وحدوث السمنة والاستجابات الاستقلابية والهرمونية المرتبطة بتوازن الطاقة. كما تشير الدراسات إلى ارتفاع نسبة الإصابات القلبية والسرطانية والسرطانية الغدية مؤخراً وهذا ما يعزى إلى مجموعة كبيرة من عوامل الخطورة ومنها التغذية. تعد المغذيات الزهيدة مثل الفيتامينات (C,E) والزنك والبيتا–كاروتين والفولات مضادات أكسدة ومن العوامل الهامة للوقاية من السرطانات الفموية، في حين يجب تجنب الأطعمة المقلية أو المسخنة بالمايكروويف لما لها من دور في زيادة خطورة الإصابة بهذه السرطانات .(Taghavi, 2007). كما هو معلوم تلعب الفولات دوراً هاماً في تركيب وإصلاح الـ DNA ، وإن أي خلل يحدث في تركيبه (عمليات المتيلة للـ DNA) تؤدي إلى زوغان المورثات وهذا يعد من أهم مسببات السرطان ، ومن هنا يمكن تفسير دور الفولات في الوقاية من السرطانات (I.T. JOHNSON, 2007). أكدت الدراسات أن تناول

الحبوب والفواكه وزيت الزيتون يلعب دوراً في الوقاية من الإصابة بالسرطانات المخاطية البشروية. يفسر ذلك بزيادة وارد الريبوفلافين والحديد والمغنيزيوم (Petridou et al, 2002). فيما تناولت دراسات أخرى مادة السيلينيوم. تبين أن هذه المادة تخفف من خطورة الإصابة ببعض أنواع السرطانات وخاصة السرطان شائك الخلايا والسرطان قاعدي الخلايا.(Combs et al, 1997). تعزز الفيتامينات (A,C,E) من المنظومة الدفاعية لمضادات الأكسدة، وهذا ما يؤكد دورها في الوقاية من التنشوء السرطاني الفموي لدى المرضى المصابين بالطلاوة والآفات قبيل السرطانية (Khanna, 2005). تعتبر الدراسات أن الحالة الغذائية، إضافة إلى التدخين والكحول، من مسببات السرطان الفموي. حيث تعدل مضادات الأكسدة سواء الطبيعية أو المصنعة (مثل الفيتامينات A,E,C والبتا–كاروتين) من الأثر الضار للجذور الحرة، وتمنع ارتباط المواد المسرطنة بالـ DNA ، وتقاوم تضاعف الخلايا الورمية، والأهم أنها قد تسبب تراجع بعض الحالات قبيل السرطانية مثل الطلاوة البيضاء والطلاوة الحمراء.(Enwonwu, 1995). قامت بحوث أخرى بدراسة أثر التغذية على تطور الأورام، حيث تلعب التغذية والنمط الحياتي دوراً هاماً في التعديل من خطورة التطور الورمي وذلك إما بالتأثير المباشر على الجهاز المناعي، سواء بالتعزيز أو بالكبح، أو من خلال التعديل المورثي أو نشاط مضادات الأكسدة.يمكن تحقيق الفعل الوقائي عبر تناول الفيتامينات A,C والبيتا–كاروتين والسيلينيوم (Valdes-Ramos, 2007).

4. المكملات والغذائية والسرطان :

بات من الشائع حالياً استخدام المكملات الغذائية سواء عند عامة الشعب أو مرضى السرطان، لكن بينت بعض الدراسات وجود أعراض فرط كلسمية الدم عند مرضى السرطان الذين كانوا يحصلون على الفيتامين D من المكملات الغذائية(Lagman, 2003). ينصح بتجنب تناول المكملات الغذائية حسب تقرير منظمة أبحاث السرطان العالمية، إلا في حالات وجود عوز لأحد تلك المكملات، أما التناول العشوائي لها أو تناولها للوقاية من السرطان فهو أمر مشكوك بفعاليته، حيث بينت الأبحاث أن تناول المكملات الغذائية الغنية بالبيتاكاروتين ترافق مع ازدياد الإصابات بسرطان الرئة، ففي حين ترافق تناول المكملات الغنية بالفيتامين E مع ازدياد الإصابة بسرطان البروستات. بالتالي خلص هذا التقرير إلى أنه يمكن لخيارات غذائية معينة أن تزيد الإصابة السرطانية أو تقلل من خطورة تلك الإصابة. انتقلت الدراسات الحديثة إلى مستويات أعمق من البحث حيث انتقلت إلى دراسة علاقة التغذية بالسرطان من خلال دراسة التأثير الغذائي على المورثات ، وبالتالي تتم الدراسات الآن على مستوى المورثات. (Technology, 2009). قام أحد الباحثين بتحري دور الغذاء كعامل خطورة لحدوث السرطانات المخاطية البشروية لدى الشعب اليوناني وذلك لسبب هام وهو أن هذا الشعب يتناول الكثير من الكحول وتنتشر لديه عادة التدخين، ومع ذلك يسجل أقل نسب إصابة بهذه السرطانات في أوروبة. شملت الدراسة عينة مؤلفة من 106 فرداً مصاباً بالسرطان شائك الخلايا و 106 فرداً سليماً كعينة شاهدة، وتوصلت الدراسة إلى أن العوامل الغذائية مثل الخضار والفواكه والحبوب وزيت الزيتون تلعب دوراً وقائياً هاماً في منع الإصابة بهذه السرطانات، وقد يعزى هذا الأثر إلى غنى هذه الأطعمة بالعناصر الغذائية مثل الريبوفلافين والحديد والمغنيزيوم وغيرها من مضادات الأكسدة (Eleni Petridou, 2002). تناولت دراسة أخرى العلاقة بين

التغذية وسرطانات الفم والبلعوم والمريء، فأشارت إلى أن سرطانات السبيل الهضمي العلوي تشكل مشكلة حقيقية عبر العالم، لأنها ترتبط بنسبة إمراضية ووفيات عالية. كما وأجمعت الدراسات على أن السرطان شائك الخلايا في السبيل الهضمي العلوي هو سرطان متعدد الأسباب، بمعنى أن الأسباب تشمل العوامل المورثية، إضافة إلى عوامل الخطورة وعوامل الوقاية. وتتأثر هذه القابلية للإصابة بالعوامل البيئية كذلك، مثلاً ترتبط قدرة الشخص على ترميم أذية DNA الناتجة عن الجذور الحرة بوجود مضادات الأكسدة مثل فيتامين A,E و C . دُرس على مر الأعوام أثر التدخين والكحول كعوامل خطورة للإصابة بالسرطان شائك الخلايا فيما درست العوامل الغذائية كعوامل وقائية (Chainani-Wu, 2002).

قامت بعض الأبحاث بدراسة عناصر غذائية معينة ودورها في تطور التسرطن ومنها دراسة على مادة الكركم خيث بينت إحدى الدراسات أن هذه المادة تكبح التشكل الوعائي في الأورام، إضافة إلى دورها في كبح التكاثر الخلوي (Chen et al, 2011). تعد دراسة تأثير الكركم والشاي الأخضر من الدراسات الهامة على هذا الصعيد، إذ أنها أظهرت أن شرب الشاي الأخضر وتناول الكركم يقلل من حدوث السرطان شائك الخلايا في الفم، كما يقلل الشاي الأخضر من الإصابة بآفات سوء التصنع. حيث وجدت الدراسات ما لشرب الشاي الأخضر سواء وحده أو مع الكركم من أثر هام في زيادة معدل الموت الخلوي المبرمج سواء في آفات سوء التصنع أو في السرطان شائك الخلايا، بينما يكبح الكركم وحده أو مع الشاي الأخضر من التشكل الوعائي في السرطان شائك الخلايا. خلصت هذه الدراسة إلى أن الشاي الأخضر والكركم يقومان بدور كابح لعملية التشكل السرطاني الفموي

وذلك إما عن طريق كبح التكاثر الخلوي أو تحفيز الموت الخلوي المبرمج أو كبح التشكل الوعائي (Li et al, 2002).

كما وأكدت الكثير من الدراسات على أهمية تناول الفواكه والخضروات العضوية غير المسمدة في الوقاية والعلاج من كثير من الأمراض بما فيها السرطانات، بدأت هذه الدراسات منذ عام 1920 ومازالت إلى يومنا هذا. ومن رواد هذه النظرية الطبيب ماكس غيرسون.(et al, 1988 Bishop).

تشير الأبحاث إلى احتواء الطعام العضوي على نسب عالية من المغذيات، ولا يحتوى على المبيدات غير العضوية، المستخدمة في رش الخضار والفواكه، وهذا ما يعود بالكثير من الفائدة على الإنسان. تكون نسب الفيتامين C والمغنيزيوم والحديد والفوسفور في الطعام العضوي أعلى بشكل ملحوظ منها في الطعام غير العضوي. ومحتواها من مضادات الأكسدة كذلك أعلى وهذا ما يعزز أهميتها ودورها في الوقاية من السرطان كما أنها تساهم في كبح تكاثر الخلايا السرطانية (Crinnion et al, 2010).

3-2 طرق مقاربة النظام الغذائي : Methods For Diet Assessment

1- استذكار 24- ساعة

2- المفكرة الغذائية

3- القصة الغذائية

4- استبيان تكرار الطعام

2-3-1 استذكار 24- ساعة 24-hour Recall

يعد من أهم الطرق للحصول على بيانات كمية حول الوارد الغذائي (Bingham SA, 1994 Subar AF, 2003). تُجرى مقابلة يُسأل من خلالها المستجيب عن كل ما تناوله وشربه خلال الـ 24 ساعة السابقة للمقابلة حيث يتم التركيز على كل الأطعمة والمشروبات المتناولة وكيفية إعدادها وكميتها وتحتاج هذه الطريقة لشخص "مقابل" مدّرب جيداً ومتخصص في مجال الصحة أو التغذية، حتى يستطيع الحصول على معلومات مفصلة ودقيقة ويكون بإمكانه تعريف وتحديد الأطعمة بدقة، ويجب أن يلم بالعادات الغذائية لمختلف المجموعات العرقية (Subar AF, 2003). من الممكن أن تتم المقابلة شخصياً أو عبر الهاتف (Holmes B, 2008). أو عن طريق الكمبيوتر باستخدام برنامج خاص بهذا الاستذكار (Slimani N, 2002).

الميزات الأساسية لهذه الطريقة أنها تمكننا من الحصول على معلومات مفصلة عن الوارد اليومي بسبب التواصل المباشر مع المستجيب إضافة لكونها لا تحتاج معرفة المستجيب بالقراءة والكتابة.

أما المساوئ الرئيسية تكمن في أنها لا تمثل الوارد اليومي " الإعتيادي" ويعود هذا للتنوع في طريقة استهلاك الطعام لدى الشخص نفسه بين الأيام (Subar AF, 2003) .إضافة لاعتمادها على ذاكرة المستجيب، وصعوبة تحديده للحجوم المعيارية عدا عن إشارة بعض الدراسات إلى حدوث انحياز في هذه الطريقة والاختلاف بين الأفراد في دقتهم واستجابتهم (Victor Kipnis, 2003).

2-3-2 المفكرة الغذائية : Diatry Record

ويندرج تحت هذه الطريقة ثلاث طرق فرعية :

أ- المفكرة ذات القائمة : هي من أبسط الطرق ويسجل فيها المستجيب فقط الأنماط الطعامية المتناولة وتكرارها دون تدوين الحجوم المعيارية، وبالتالي المساوئ الأساسية لهذه الطريقة أنها لا تمكن الباحث من سبر الكميات أما مزاياها أنها تعكس صورة عن الوارد الغذائي على مدى زمني معين لتقييم الإلتزام بالإرشادات الغذائية في حال وجودها.

ب-المفكرة المعتمدة على التخمين : يسجل المستجيب كل ما تناوله وشربه خلال فترة محددة (1-7 أيام) . حيث يتمكن الباحث الرجوع للجداول الطعامية لتحديد المكون الغذائي للأطعمة المركبة أو إجراء التحاليل المخبرية على الوارد الغذائي. يدون المستجيب في هذه المفكرة الحجوم المعيارية (ملعقة، صحن، كأس ....) أو باستخدام طرق أخرى، وهي الصور التوضيحية بالحجوم (Brunner E, 2001) ويقوم الباحث لاحقاً بتحويل هذه الحجوم إلى أوزان حسب معادلات قياسية خاصة ويحدد بالتالي الوارد الغذائي. من مزاياها أنها دقيقة لا تعتمد على الذاكرة . أما مساوئها أنها تحتاج إلى تعاون كبير من طرف المستجيب الذي يجب أن يكون ملماً بالقراءة والكتابة إضافة إلى عبء آخر على الباحث وهو ترميز الأطعمة والمشروبات والتكاليف المرتفعة (Bingham SA, 1994).

ت- المفكرة المعتمدة على الوزن : يستخدم المستجيب موازيين خاصة لوزن كل مايستهلكه، حيث تعتمد هذه الطريقة على الشرح المفصل للأطعمة ووزنها وهناك كتيب مرفق لارشاد المستخدم حول كيفية الوزن (Bingham SA, 1994) (Holmes B, 2008). يتم تدريب المستجيب من قبل أخصائي تغذية ماهر، حتى يتمكن من تدوين الوارد اليومي ووزنه ووصفه بدقة وذكر طرق الطهي (Bingham SA, 1994). تعتبر الأبحاث هذه الطريقة

" المعيار الذهبي" في تدوين الطعام (Pufulete M, 2002). من مزاياها أنها تعطي الباحث الوصف الدقيق للوارد الغذائي اليومي وكميته لاستخدامها الحجوم المعيارية، ولكن يبقى وزن كل ما يتم تناوله وشربه عبئاً على المستجيب ويتطلب مستوى عالياً من المهارة والتعاون، حتى أن المستجيب قد يضطر إلى تغيير عاداته الغذائية حتى يسهل على نفسه الوزن والتدوين (Bingham SA, 1994) .هذه الطريقة معرضة للانحياز ومن مساوئها الأخرى أنها عالية التكاليف وتتطلب مهارة من الطرفين الباحث والمستجيب (Kolar AS, 2005).

2-3-3 القصة الغذائية Diatry History

تعتمد على أي تقييم يتم من خلاله تدوين المستجيب لنظامه الغذائي الماضي. حيث يتم جمع الوارد الغذائي وتكراره خلال الشهر أو الشهور أو العام الماضي، وتتم على ثلاث مراحل :

أ- مقابلة مفصلة حول النمط الاعتيادي للنظام الغذائي.

ب- ذكر الكميات والتكرارات.

ت-تدوين مفكرة غذائية لـ 3 أيام (Maureen A. Murtaugh, 1990).

تأتي قوتها من أنها تقييم النمط المعتاد للوجبات وتفصيل دقيق حول الوارد وكميته. أما مساوئها في أنها سريعة التأثر بالانحياز والحاجة إلى مهارة المستجيب والباحث، وتحتاج ساعة كاملة على الأقل لإجراء المقابلة وهذا ما يشكل عبء على المستجيب ويتطلب التزاماً عالياً من طرفه وأن يكون الباحث ماهراً ومدرباً جيداً.

2-3-4 استبيان تكرار الطعام Food Frequency Questionnaire

يشمل هذا الاستبيان قائمة بالأطعمة والمشروبات مع خيارات لتدوين تكرار الاستهلاك وذلك خلال فترة زمنية مطولة شهر أو أشهر أو سنة.

تعتمد الدراسات الوبائية على هذا الاستبيان لتقييم الوارد الغذائي سواءً في Cross- sectional study (Kolar AS, 2005) أو في الحالات المقرونة بالشواهد للربط بين التغذية والإصابة بأمراض معينة وفي cohort study عندما يكون حجم العينة كبير (أكثر من 100 فرد) وهناك اختلافات في العادات الغذائية بين الأفراد وامكانية ارتباط هذا بالمرض قيد الدراسة مثلاُ (Bostick RM, 1993) (Taylor A, 1997) وغيرها الكثير في مجالات مختلفة ..

يعد هذا الاستبيان طريقة سهلة لتقييم الوارد الغذائي مقارنةً مع الطرق الأخرى ناهيك عن تكاليفه الزهيدة، وإمكانية التعرف على النمط الاعتيادي للوارد الغذائي، كونه يشمل مدىً زمنياً أوسع عدا عن كونه الوسيلة المختارة في الدراسات الوبائية (Cade J, 2002) .

من هنا اكتسب استبيان تكرار الطعام مجموعة المزايا مثل القدرة على جمع قياسات متكررة خلال فترة زمنية معينة، وأقل تكلفة مادية وعبئاً على المشاركين من جهة أخرى، ويقدم معلومات أكثر من الطرق السابقة وله دور مثبت وموثوق في الدراسات (Shai I,) (Kabagambe EK, 2001 2005) .

يعد استبيان تكرار الطعام واحداً من أكثر الوسائل المستخدمة شيوعاً في الدراسات الوبائية وذلك لتقييم الأثر الغذائي طويل الأمد على الصحة. من هنا قامت الكثير من الدراسات بتطوير استبيان

تكرار طعام لمجتمعاتها ومن تلك الدراسات كانت إحداها خاصة للمجتمع الإماراتي والكويتي. حيث تمت مقابلة البالغين فوق سن 18 من العرب الكويتيين والإماراتيين لتقييم واردهم الغذائي وذلك باستخدام استذكار طعام لمدة 24 ساعة. وتم وضع قائمة أطعمة بناءً على الأطعمة والأحجام المعيارية الأكثر شيوعاً في تلك البلدان واستخلص منها استبيان تكرار طعام معتمد هناك (Mahshid Dehghan, 2005). قامت العديد من الدراسات الأخرى بتطوير وتوثيق استبيان تكرار الطعام. حيث تتضمن إحدى الاستبيانات 69 سؤالاً حول تكرار استهلاك الطعام والمشروبات، إضافة إلى 7 أسئلة حول السلوك الغذائي (Bountziouka et al, 2011). بينما تضمنت دراسات أخرى 135 وحدة طعامية وذلك في سياق تطوير الاستبيان، مع الاستعانة باستذكار 24 ساعة.(Henn et al, 2010). تم تطوير استبيان تكرار طعام خاص لدراسة العلاقة بين التغذية والإصابة السرطانية في كولومبيا، واعتبر هذا الاستبيان مفيداً في الأبحاث الوبائية (Herran et al, 2010). كان هدف دراسة أخرى تطوير استبيان تكرار طعام بغية تقييم النظام الغذائي لمرضى السكري في المجتمع الكوري. شمل الاستبيان 85 وحدة طعامية و12 مجموعة طعامية. كما تم استخدام المفكرات الغذائية التي ترصد الوارد اليومي من الغذاء على مدى ثلاث أيام في الأسبوع بهدف توثيق الاستبيان (Hong et al, 2010). أجريت دراسة في أثينا لتطوير وتوثيق استبيان تكرار طعام مؤلف من 190 وحدة طعامية، خاص بالمجتمع اليوناني، زار المشاركون في البحث المركز المعتمد لملئ الاستبيانات وإجراء مقابلات استذكار الطعام خلال24ساعة وملئ المفكرات الغذائية ، أضافة إلى أنه تم جمع عينات دموية وبولية وذلك لتقييم الواسمات الكيميائية الحيوية فيها.(KLEA KATSOUYANNI, 1997). في دراسة أخرى تم تطوير وتوثيق استبيان تكرار

طعام خاص للمجتمع اللبناني وذلك لتقييم النمط الغذائي لدى البالغين اللبنانيين المقيمين في بيروت. حيث تألفت العينة من 444 شخصاً بالغاً تراوحت أعمارهم بين 25–45 عاماً. شمل الاستبيان النهائي المعتمد 112 وحدة طعامية و 16 مجموعة من المشروبات. وهو يستخدم في حقل الأبحاث الوبائية (Lara Nasreddine , 2005).

3–العوامل الوسيطة بين التغذية والسرطان :

هناك العديد من العوامل التي يمكن أن تلعب دور الوسيط بين التغذية من جهة والسرطان كنتيجة من جهة أخرى. ومن هذه العوامل النشاط البدني والبدانة والوارد العالي من الدهون والدسم و الانقسام الخلوي والحالة المناعية (Reynolds et al, 2011).

تتواسط الدهون المشبعة العلاقة بين التغذية والسرطان كونها تشكل مركبات مسرطنة (Cappellani et al, 2012) وأثبتت الدراسات انخفاض نسب الإصابة مع ازدياد النشاط البدني (Cronin et al, 2001) (Davies et al, 2011) .كانت الأدلة قليلة على العلاقة بين ازدياد الوارد الطاقي من الغذاء وحدوث السرطان عند الإنسان، لكن تبقى الخلاصة أن ازدياد النشاط البدني يترافق مع انخفاض نسبة الإصابة السرطانية في الأماكن المرتبطة بازدياد الوزن (Hill et al, 1999) حيث أن النظام الغذائي المسبب لحدوث السمنة يزيد من خطورة السرطان الهضمي وقد يحفز على تقدم السرطان (Li et al, 2012). تؤدي الحمية الغذائية عالية الدهون إلى ارتفاع التكاثر الخلوي وبالتالي التشكل الورمي (Park et al, 2012).

3-1 مشعر الانقسام الخلوي :

- دورة حياة الخلية :

تمر الخلية بمجموعة مراحل تشكل مايدعى بالتكاثر الخلوي حيث يتم نمو الخلية وتضاعف الـ DNA بهدف تهيئة الخلية للانقسام إلى خليتين بنتين أو التموت بعملية تدعى الموت الخلوي المبرمج.

تقسم دورة حياة الخلية إلى طورين رئيسين :

1. طور الراحة أو الطور البيني interphase

مرحلة طويلة من الزمن تزيد فيها الخلية من حجمها ومن محتوياتها وتضاعف ذخيرتها الوراثية وتتهيأ فيها لدخول طور الانقسام.

2. طور الانقسام mitosis M

مرحلة قصيرة من الزمن تنقسم فيها الخلية معطية خليتين بنتين متماثلتين بالحجم

يستغرق طور الانقسام عادة 30-60 دقيقة، بينما قد يستمر طور الراحة عدة ساعات أو أيام أو أسابيع أو أكثر من ذلك ويعتمد هذا على نوع الخلية والظروف التي توجد فيها (Kumar, 2007).

- مشعر الانقسام الخلوي Ki67

مشعر الانقسام الخلوي: بروتين نووي يظهر في الخلايا أثناء نموها خلال دورة حياة الخلية. يعد Ki67 مستضداً نووياً يعبر عنه خلال الطور G1, S, G2 من دورة حياة الخلية. ويحدد مستوى تعبيرية هذا المستضد حالة الانقسام الخلوي. هناك ترابط بين زيادة تعبيرية Ki67 وزيادة درجة خباثة الورم. ترتبط زيادة التعبيرية في الأورام الخبيثة بالقدرة الانقسامية العالية للخلايا الورمية (Kumar, 2007).

- التغذية ، مشعر الانقسام الخلوي والسرطان :

تبّين في دراسة تمت على نظام التغذية الأوروبية أو الغربية (الغني بالسعرات الحرارية العالية والدسم واللحوم والفقير نسبياً بالخضار الطازجة والفواكه) ومشعر الانقسام الخلوي ازدياد مشعر الانقسام الخلوي لدى فئران التجربة في حال تغذيتها بالنظام الأوروبي، فيما تراجع أو تناقص هذا المشعر عند تدعيم الغذاء بالكالسيوم والفيتامين D. من شأن هذه الدراسة تسليط الضوء على الدور الذي يمكن أن يلعبه النظام الغذائي الغربي في حدوث السرطان، ومن جهة أخرى الدور الوقائي للفيتامين D والكالسيوم في الوقاية من الإصابة بالسرطان.(Kurihara et al, 2008). قامت دراسة أخرى بمعايرة تراكم هذا البروتين (Ki67) في النسج البلعومية السليمة وقبيل السرطانية والخبيثة بغية تحري دوره في المراحل المبكرة من عملية التسرطن، نتج عنها أن الـ Ki67 يعتبر واسماً حيوياً لتحديد التحولات قبيل السرطانية عالية الخطورة (Min Xu, 2002). كما أوضحت دراسة أخرى تأثير الزيوت والكالسيوم على النشاط الانقسامي في البشرات، حيث ترافق تغذية الفئران بطعام غني بالزيوت(زيت القطن) والدهون، مع ارتفاع مشعر الانقسام الخلوي، إلا أن هذا التأثير انحسر عندما

عُدّل النظام الغذائي وترافق مع جرعات أعلى من الكالسيوم. فالخلاصة أن الزيوت والدهون من شأنها أن ترفع مشعر الانقسام الخلوي لكن الكالسيوم يعدل من ذلك التأثير.(Zhang et al, 1987). تناولت دراسة أخرى أثر حمض الاوسكوربيك والشاي الأخضر والبرولين والليزين على الورم الصباغي الخبيث وكانت النتيجة وضوح أثر هذه المغذيات على تراجع النمو الورمي وانخفاض مشعر الانقسام الخلوي وكبح التشكل الوعائي وبالتالي فإن هذه المغذيات تخفف من حدوث الغزو والاستعمار (Roomi, 2006 #106). أجريت دراسة أخرى على الفئران بغية اختبار دور الغليسين الغذائي في الوقاية من السرطان، وبغية التحقق من دوره ككابح للتكاثر الخلوي. كان حجم السرطان أقل ب 65% لدى الفئران التي دعم غذاؤها بالغليسين منه لدى العينة الشاهدة (الفئران المسرطنة دون تدعيم غذائها بالغليسين). خلصت الدراسة إلى أن الغليسين الغذائي يمنع نمو السرطان وذلك من خلال كبحه للتشكل الوعائي وعن طريق كبحه لمشعر الانقسام الخلوي (Rose et al, 1999) . فيما أظهرت دراسة تمت على المخاطية المبطنة للأمعاء لدى الفئران والمعرضة للعوامل المسرطنة وذلك لتحري تأثير الألياف من الوارد الغذائي على هذه المخاطيات، أن الارتشاح اللمفي كان أغزر في مناطق الأمعاء الأقرب إلى مكان التسرطن ، وكان هذا الارتشاح أقل عند الفئران المدعم غذاؤها بالعنب، فيما كان مشعر الانقسام الخلوي مرتفعاً في المخاطية المعوية الأقرب لمكان التسرطن وفي السرطان نفسه ، لكن دون أن يرتبط ذلك بوجود الألياف في النظام الغذائي.(Madar et al, 1998). تناولت دراسة أخرى تأثير الحليب ومنتجاته على التكاثر الخلوي للمخاطية المبطنة للمستقيم، حيث كان هناك الكثير من التضارب في الدراسات السابقة حول تأثير هذه المنتجات على التكاثر الخلوي، أكدت نتيجة هذه الدراسة سلبية العلاقة بين هذه

المجموعة الغذائية وبين معدل الانقسام الخلوي في مخاطية المستقيم (Karagas et al, 1998).

تؤكد بعض الأبحاث أن تناول الفول السوداني يزيد من معدل الانقسام الخلوي في المخاطية المعوية وذلك في حال وجود مستقبل لليستين الموجود في الفول السوداني وذلك على الخلايا البشروية المخاطية المبطنة للأمعاء (Ryder et al , 1998). تحرت دراسة أخرى العلاقة بين التكاثر الخلوي في التشكل السرطاني في المريء وبين عوز الزنك وذلك لدى فئران التجربة، فتوصلت إلى تأكيد العلاقة بين ارتفاع مشعرالانقسام الخلوي وحدوث السرطان من جهة، ومن جهة أخرى أكدت على الدور الذي يلعبه الزنك في الوقاية من السرطان كونه يخفف من معدل الانقسام الخلوي (Fong et al, 1996)

3-2 المناعة :

تلعب المناعة دوراً هاماً في وقاية الجسم وحمايته من العديد من الأمراض. تقوم العضوية بمقاومة السرطانات بالعديد من الآليات الخلطية منها، التي تتمثل بإفراز الأضداد، إضافة إلى آليات أخرى خلوية تتجلى بفاعلية خلايا معينة مثل القتلة الطبيعيين والبالعات الكبيرة والخلايا اللمفية التائية السامة (Kumar, 2007).

- العلاقة بين التغذية والحالة المناعية :

تعتبر التغذية من أهم المعايير المحددة للاستجابة المناعية، ويعد سوء التغذية السبب الأكثر شيوعاً للخلل المناعي حول العالم. حيث يرتبط سوء التغذية (خاصة في المراحل المتقدمة من سوء التغذية الذي ينتهي بنقص الطاقة المتولدة من البروتين) مع المناعة المتواسطة بالخلايا وعمل البالعات

الكبيرة وعوامل المتممة وإفراز الغلوبولينات المناعية(IgA) والسيتوكينات. يجب التأكيد على أن زيادة الغذاء ذات تأثير سلبي على المناعة تماماً كما النقص الغذائي (Chandra, 1997). كما أشارت الدراسات إلى أهمية المغذيات في الحصول على استجابات مناعية مثلى، ولكن ومن جهة أخرى يضعف التناول الفائض للغذاء الحالة المناعية (Chandra, 1994). أكدت أغلب الدراسات على أهمية التوازن الغذائي لتكامل عمل الجهاز المناعي، حيث تعمل الجرعات العالية من المكملات الغذائية على كبح عمل الجهاز المناعي، تماماً كما في حالات سوء التغذية التي تؤدي إلى خلل في عمل الجهاز المناعي (Delafuente, 1991). تحفز التغذية الجيدة والمثالية النمو والتطور النسيجي، أما سوء التغذية فيسبب سوء وظيفة الغدد اللعابية ونقص المناعة وتبدل الفلورا الفموية حيث تغلب عليها العضويات غير الهوائية. تلعب المغذيات دوراً هاماً في الآلية الإمراضية للسرطانات الفموية. حيث تسبب نقص الفولات، نقص متيلة الـDNA وخللاً في تكامله وزيادة أذيته .(Enwonwu, 2001)

تؤثر حالات سوء التغذية على الآليات الدفاعية للجسم، إذ يبرز مثلاً دور الخمائر الموجودة في اللبن في تعزيز القيمة الغذائية للبن وتقوية النشاط المناعي. حيث من شأن هذه الخمائر (خاصة بكتريا حمض اللبن lactic acid bacteria) أن تكيف الجهاز المناعي الملحق بالمخاطيات (كما في الحاجز المناعي في الأمعاء). أكدت إحدى التجارب عند دراسة أثر هذه الخمائر، وجود خلايا مفرزة للغلوبولينات المناعية في الأمعاء الدقيقة، وخلايا بيضاء عابرة للظهارة الهضمية، إضافة إلى خلايا غوبلت والخلايا الأسسة النسيجية. وأكدت هذه الدراسة كذلك قدرة هذه الخلايا على إعادة أو تصحيح الوظيفة المناعية لهذا الحاجز المناعي في حال إصابته بأي خلل.(Gauffin et al, 2002).

افترضت دراسات أخرى أن التقاط الغذاء عبر الأمعاء من شأنه أن يقدح تحرير الببتيدات العصبية من المنظومة المناعية الملحقة بالجهاز الهضمي وهذه الببتيدات هامة جداً للحفاظ على عمل الجهاز المناعي في المخاطية الهضمية (Renegar et al, 2001).

تحرت دراسة أخرى دور زيت السمك والفيتامين E معاً على الوظيفة المناعية المتواسطة بالخلايا التائية، كانت النتيجة ملاحظة تحسن في الوظيفة المناعية. قد يعزى ذلك إلى ارتفاع التركيز المصلي للفيتامين E بوجود زيت السمك، هذا الفيتامين الذي يلعب دوراً هاماً في تعزيز الحالة المناعية حيث أنه يقوم بدور مضادات الأكسدة من حيث منع الأذية الناتجة عن الجذور الحرة، إضافة إلى ازدياد إنتاج الانترلوكين2. تؤكد العديد من الدراسات الوبائية على أهمية دور تناول السمك وزيت السمك في الوقاية من الأمراض الوعائية القلبية والالتهابات المزمنة. لكن الإفراط بتناولها يسبب سوء الوظيفة المناعية المتواسطة بالخلايا (Dayong Wu , 2006).

تحقق التغذية السليمة المتوازنة للإنسان صحةً ونمواً سليمين، وحياة مديدة خالية من الأمراض. تم في إحدى الدراسات تقييم الحالة المناعية بعد التخفيف من الوارد البروتيني ومن السعرات الحرارية في الغذاء لدى فئران التجارب ونتج عن ذلك تحسن في المناعة الخلطية والخلوية (Fernandes et al, 2008).

كما أشارت دراسات أخرى إلى أن سوء التغذية يبدل من الاستجابة أو الارتكاس المناعي الأولي، حيث تفرز خلايا العقد البلغمية في هذه الحالات كميات أكبر من البروستاغلاندين E2، ويقل إفراز الانترلوكين 10. أي يسبب سوء التغذية فشلاً في الحاجز الدفاعي على صعيد العقد البلغمية (Anstead et al, 2001).

يقلل تناول الأطعمة المكررة والمعدلة والمحسنة من المحتوى الغذائي من العناصر المعدنية الزهيدة (الزنك، النحاس والمنغنيز) ، إذ أنه ومن المعلوم حاجة العضوية الحية لهذه العناصر وما يسببه نقصها من مشاكل خطيرة، ويمكن للعوز المديد لهذه العناصر أن يبدل من الوظيفة المناعية، والأمر الأهم أن عوز هذه العناصر يسبب ظهور العديد من السرطانات (Beach et al, 1982).

وجد أن العديد من المكونات الغذائية تعدل من وظائف الجهاز المناعي، وبالتالي يمكن القول أنه يمكن لهذه المكونات أن تملك مفعولاً دوائياً، من هنا درست بعض البحوث الدور الدوائي للغذاء في تجاربها، حيث ركزت هذه الأبحاث على دراسة تأثير كل من الفيتامينات (A,C,E) والاوميغا 3 والاوميغا 6 الزنك والحديد والأرجنين والغلوتامين (Alexander et al, 1990).

تقوم أغلب الدراسات إما بدراسة التغذية وتأثير إحدى العوامل الغذائية على الخلايا التائية والخلايا القتلة الطبيعيين أو دراسة تأثير تلك العوامل على عمل الأضداد وجهاز المتممة. وكانت حصيلة تلك الأبحاث التالي:

1. العلاقة بين التغذية والخلايا القتلة الطبيعيون والخلايا التائية :

في دراسة تمت على الأطفال للربط بين سوء التغذية والمناعة المتواسطة بالخلايا تبين وجود انخفاض في تعداد الخلايا اللمفاوية عموماً والخلايا اللمفاوية التائية لدى الأطفال المصابين بسوء

التغذية (Fakhir et al, 1989). في حين وجدت دراسات أخرى أن الغلوتامين يلعب دوراً هاما في تعزيز إفراز السيتوكينات لكن لا دور ملحوظ له في نشاط الخلايا القتلة الطبيعيون أو الخلايا التائية السامة (Kircher et al, 2002). ووجدت دراسة أخرى أن التغذية تعزز من الحالة المناعية ومن الفعالية الخلوية للقتلة الطبيعيين والخلايا التائية (Maruyama et al, 2011).

تعد الدراسة التي أجريت عام 1998 بهدف تحري عوز الزنك والمناعة المتواسطة بالخلايا وتأثير البروتينات والزنك على الحالة المرضية السريرية لمرضى السرطان شائك الخلايا في الفم والبلعوم والحنجرة، من الدراسات الهامة في مجال السرطانات المخاطية البشروية الفموية(شائك الخلايا)، وخلصت هذه الدراسة إلى أن عوز البروتين والزنك ترافق مع انخفاض إفراز السيتوكينات من الخلايا اللمفاوية التائية المساعدة النمط الأول إضافة إلى انخفاض النشاط الحال للخلايا القتلة الطبيعيين، وانخفاض نسبة اللمفاويات في الدم المحيطي كما وترافق عوز الزنك مع خلل في وظيفة الخلايا المساعدة من النمطيين الأول والثاني (Prasad et al, 1998).

أكدت الدراسات على التأثير السلبي لكل من سوء التغذية والتدخين والكحول على الوظيفة المناعية في المخاطية الفموية ووظيفة الغدد اللعابية كذلك ، ويتضمن هذا انخفاض عدد الخلايا اللمفية المساعدة CD4 في الدم المحيطي، كما ويؤثر بشكل أقل على الخلايا التائية الكابحة ونشاط الخلايا القتلة الطبيعيين (Enwonwu, 1995).

أوضحت الدراسات الحديثة أهمية مواد معينة مثل الليبتين (هرمون تفرزه الخلايا الشحمية)، في تحقيق الوزن المثالي للجسم إضافة إلى دوره الهام في المناعة المتواسطة بالخلايا وزيادة عدد الخلايا القتلة الطبيعين والكريات البيضاء المحببة ووحيدات النوى (Haas et al, 2008).

2. العلاقة بين التغذية والأضداد والمتممة :

لوحظ أن النظام الغذائي المدعم بالسيلينيوم لمرضى السرطان شائك الخلايا يعزز المناعة المتواسطة بالخلايا ويفعل الخلايا اللمفاوية ويسهل قتل الخلايا السرطانية (Kiremidjian-Schumacher, 2000).

تبين دراسة أخرى أن التغذية السيئة تؤدي إلى المرض بسبب خفضها للسوية المناعية، حيث تحرت تأثير التغذية (ثلاث مغذيات بالخاصة: البروتين و الدسم والفيتامين E)على عامل المتممة C3. وخلصت الدراسة إلى أهمية التغذية السليمة في ارتفاع تركيز عامل المتممة C3 لحدوده الطبيعية (Messiha et al, 1989).

مازال هناك نقص في الدراسات حول تأثير تكرار الوجبات الطعامية على مستوى الغلوبولينات المناعية في المصل، وذلك في البحوث التي أجريت على حيوانات التجربة، وكذلك هناك معلومات متضاربة حول تأثير هذا التكرار على مستوى الأنسولين في المصل حيث أنها لم تدرس في التجارب المخبرية لا على حيوانات التجربة ولا عند الإنسان.لذلك قامت إحدى الدراسات بتحري أثر تكرار الوجبات على مستوى الغلوبولينات المناعية في المصل عند فئران التجربة. كما تم في الدراسة نفسها تحري أثر التكرار على مستوى الأنسولين في المصل وعلى وزن الفئران. وتوصلت الدراسة إلى نتيجة مفادها أن لا أثر لتكرار الوجبات على المستويات المصلية لكل من IgM, IgG, IgA ولا على وزن الفئران كذلك (M. Shahraki, 2005).

من المعلوم ومنذ قرون أن هناك علاقة بين التغذية والحالة المناعية. يمكن القول ومن خلال الدراسات التي أجريت في السنوات الأربعين الأخيرة أن العوز الغذائي يؤثر سلبياً في الحالة المناعية ويؤدي بالتالي لظهور العديد من الأمراض ولارتفاع نسبة الوفيات. حيث يؤدي العوز الغذائي للبروتين مثلاً إلى سوء وظيفة البالعات الكبيرة والخلايا اللمفاوية التائية وإفراز الأضداد IgA ،وإلى انخفاض عوامل المتممة كذلك (Chandra, 1999).

تشير الدراسات إلى أهمية الفيتامينات والعناصر الزهيدة في تعزيز المناعة وخاصة المناعة البدئية المتواسطة بالخلايا التائية. هذا ما يزيد تعرض الشخص للإصابات الإنتانية والإمراضيات والوفيات. يحدث النقص الغذائي عند المدخنين ومدمني الكحول وفي حالات مرضية أخرى والحمل والإرضاع وعند التقدم بالعمر. يكمن دور هذه العناصر الزهيدة (الفيتامين C و E والسيلينيوم والزنك والنحاس) بأنها تعاكس الفعل المؤذي للجذور الحرة، وتعدل من وظيفة الخلايا المناعية وتعزز من إفراز السيتوكينات. يلعب الوارد الكافي من كل B1 و B6 و الفولات والسيلينيوم والنحاس والزنك دوراً في الاستجابة المناعية المتواسطة بالسيتوكين المفرز من الخلايا التائية المساعدة النمط الأول.فيما يلعب كل من الفيتامين A و D دوراً هاماً في كل من المناعة الخلطية والخلوية (Eva S. Wintergersta, 2007).

Materials & Methods

الباب الثاني المواد والطرق

تضمنت الدراسة الحالية جزئين، جزء رئيسي لتحري العلاقة بين التغذية والسرطانات البشروية المخاطية، وجزء ثانوي أردنا من خلاله تسليط الضوء على بعض العوامل التي من المحتمل أن تلعب دوراً وسيطاً في العلاقة السابقة حيث سلطنا الضوء على مشعر الانقسام الخلوي كأحد تلك العوامل والحالة المناعية كعامل آخر. ومن هنا كانت المواد والطرق على جزئين جزء خاص بالقسم الأول وجزء آخر للقسم الثاني.

مواد وطرق الجزء الأول :

1-1 تصميم الدراسة Study Design:

نعتمد في هذه الدراسة تصميم الدراسات (case – control). حيث تُعرّف مجموعة الحالات (cases) في دراستنا على أنها مجموعة الأفراد الذين شُخصت لديهم إصابة حديثة بأي سرطان بشروي مخاطي وذلك من أية درجة، على أن يتم التشخيص باستخدام تقنية التلوين هيماتوكسيلين – ايوزين. بينما تُعرّف مجموعة الشواهد (controls) على أنها مجموعة الأفراد غير المصابين بالسرطان والمراجعين للمرافق الصحية نفسها التي يراجعها الأفراد في مجموعة الحالات، وذلك لتجنب الانحياز الذي من الممكن أن يحدث في مثل هذه الدراسات (Petridou et al, 2002b; De Stefani et al, 2005; Uzcudun et al, 2002).

1-2 حجم العينة : Sample Size Calculation

تألفت عينة البحث من 246 شخصاً موزعين على مجموعتين، 123 عينة حالة، و 123 عينة شاهدة. وذلك لتحقيق النسبة 2,5 (2,5 fold) أو أكثر كفرق في محددات السرطان في هذه الدراسة (التغذية) بين مجموعة الحالات ومجموعة الشواهد.

واعتمد الحساب على قوة إحصائية قدرها 80% ومستوى دلالة 5% . وتم ترك 15% كنسبة لإقصاء الأفراد المشاركين من الدراسة وذلك في حال عدم اكتمال ملئ بياناتهم المطلوبة.

تم لاحقاً استبعاد 15 شخصاً من مجموعة الحالات و 17 شخصاً من مجموعة الشواهد، وذلك لعدم اكتمال البيانات المتعلقة بالبحث. وبالتالي تألفت العينة النهائية للبحث من 108 حالة، و105 شاهدة.

1-3 الموافقة الأخلاقية وسرية البيانات : Ethical Approval and Confidentiality

حصلنا على الموافقة اللازمة حول أماكن إجراء البحث والموافقة الأخلاقية للمشاركين في البحث. حيث حصلنا على الموافقة على إجراء البحث في قسم جامعة دمشق كلية طب الأسنان بوجود الأطباء المختصين في كل من قسمي النسج والتشريح المرضي وقسم جراحة الوجه والفكين إضافة إلى المشافي الرئيسية في مدينة دمشق التي تعنى بالحالات السرطانية وهي : البيروني والمجتهد والمواساة، ووجود الكادر الطبي فيها ممثلاً بالأطباء والاستشاريين وذلك في شعبة جراحة الوجه

والفكين وقسم التشريح المرضي في مشفى المجتهد وقسم التشريح المرضي في مشفى المواساة ووحدة أوارم الرأس والعنق وقسم التشريح المرضي في مشفى البيروني.

أما بالنسبة للموافقات الأخلاقية فتمت صياغة موافقات للمشاركين في الاستبيان وذلك للحصول على الموافقة الخطية ممهورة بالتوقيع (الملحق 1).

1-4 التدريب: Training and Calibration

تلقت الباحثة (أميرة النور) تدريباً خاصاً على إجراء الاستبيان العام وذلك في عيادات كلية طب الأسنان بإشراف المدرسة الدكتورة استير جوري. إضافة إلى التدريب الخاص بطرق وتقنيات إجراء استبيان تكرار الطعام وذلك في الجامعة الأمريكية في بيروت، قسم علوم التغذية تحت إشراف الأستاذة الدكتورة فرح نجا.

1-5 الدراسة الاستطلاعية : Pilolt Study

اختبرنا الاستبيانات المستخدمة في البحث عن طريق دراسة استطلاعية قمنا بها على 20 فرداً من المشاركين. أجابوا عن الأسئلة الواردة وعلقوا على التخطيط المتبع للاستبيانات واختبرنا مدى وضوح الأسئلة وفهمها بالنسبة إليهم وتم تصحيح الأخطاء. كما دوّنا مدة استكمال ملء الاستبيانات والتي كانت 30 –40 دقيقة.

1-6 مرافق الدراسة : The Research Setting

تمت الدراسة بوجود الأطباء والاستشاريين الصحيين في وحدة أورام الرأس والعنق ومخابر التشريح المرضي في مشفى البيروني، (أخص الدكتور أشرف شريتح والدكتور محمد جمعة والدكتور غسان السبع والدكتور فريز أحمد) ، وقسم التشريح المرضي في مشفى المواساة وقسم التشريح المرضي وشعبة جراحة الوجه والفكين في مشفى المجتهد، (الأستاذ الدكتور معتز الخن والدكتور مهند حداد)، ومخابر التشريح المرضي وعيادات الجراحة الفكية والنسج حول السنية في جامعة دمشق كلية طب الأسنان.

1-7 اختيار الحالات والشواهد : Selection of Cases and Controls

تمت عملية الاختيار من قبل شخص واحد وهو الباحث، حيث جُمع منذ الزيارة الأولى للفرد جميع المعلومات المتعلقة بإمكانية مشاركته بالبحث وقبوله سواء كحالة أو كشاهد في الدراسة. بالنسبة للحالات، شملت الدراسة الأفراد المراجعين للمرافق الطبية لأول مرة أو المحولين من استشاريين صحين لمتابعة سجلهم الطبي من قبل الإختصاصين في المرافق المذكورة. أما الشواهد فكانوا من الأفراد المرافقين للمرضى ممن لا يشكون من أية أعراض طبية تتعلق بالتغذية كالسكري وأمراض القلب ولا يشكون من أية حالة سرطانية.

1-1-7 معايير التضمين في الدراسة : Inclusion Criteria

1. زيارة الفرد إلى مرافق الدراسة هي الزيارة الأولى .
2. الحالة التي يراجع الفرد من أجلها محولة من طبيب أو استشاري صحة.

3. يتراوح عمر الفرد بين 40 إلى 70 عاماً.
4. الفرد من قاطني مدينة دمشق أو ريفها.
5. الأفراد في كلتا المجموعتين غير مصابين بالتناذرات أو أياً من الأمراض العامة كالسكري أو أمراض القلب والشرايين أو الأمراض الدموية. وبالنسبة للإناث المتزوجات عدم وجود حالة حمل.

7-2-1- معايير الإقصاء من الدراسة : Exclusion Criteria

1. الأفراد ممن يستخدمون الأجهزة الصناعية المتحركة (المفروض وجود 20 سناً على الأقل).
2. الأفراد في مجموعة الشواهد مصابين بأية حالة سرطانية.

8-1- دعوة الأفراد للمشاركة في الدراسة : Invitation to Participate in the Study

بعد أن تتوافق البيانات الأولية للأفراد مع معايير التضمين في البحث تمت الدعوة للمشاركة حيث استفسرنا عن اهتمام الأفراد في المشاركة بالبحث، وفي حالة الإيجاب تم إطلاعهم على طبيعة الاستبيانات، وبعد الموافقة النهائية على المشاركة حصلنا على الموافقة الخطية وتمت عملية ملئ الاستبيانات بعدها.

9-1- جمع البيانات : Data Collection

جمع البيانات شخص واحد وهو الباحث، وكانت البيانات عبارة عن استبيانات استغرق إتمامها 30-40 دقيقة (الملحق 2)، حيث طُلب من كل مشارك الإجابة على كل الأسئلة بشكل واضح ودقيق،

وإلا يتم استبعاده من الدراسة. واستمر جمع العينة من تاريخ 15-10-2011 حتى تاريخ 30-4-2012.

10-1- أدوات جمع البيانات : Data Collection Instrument

استخدمنا في هذا البحث الاستبيانات التالية :

1- استبيان عام : يجمع بيانات ومعلومات عامة للمراجعين من تغيرات ديموغرافية : اسم وعمر وجنس المشارك ووضعه الإجتماعي. ومجموعة أسئلة تعنى بالحالة الإجتماعية الإقتصادية وفيها مجموعة من الأسئلة حول عمل الفرد المشارك وعمل الأب إن وجد وعمل الأم إن وجد. والسؤال كذلك عن المستوى التعليمي وكانت الإجابات محصورة بـ 6 إجابات : أمي، ابتدائي، إعدادي، ثانوي، جامعي، معهد. إضافة إلى أسئلة حول التدخين وتناول الكحول (Petridou et al, 2002a ;Ekramuddaula et al, 2011).

2- استبيان تكرار الطعام :

استغرق إعداد هذا الاستبيان قرابة ثلاث أشهر من تاريخ 1-5-2011 ولغاية 15-9-2011 جرى خلالها مراجعة المراكز الاحصائية وبعض إختصاصي التغذية ومعاهد التدريب الفندقي في دمشق في محاولة لحصر الوجبات ومفردات الطعام الخاصة بالمجتمع السوري عموماً ومدينة دمشق وريفها خصوصاً. وفي سياق متصل قمنا بزيارة الجامعة الأمريكية في بيروت كونهم يعدون دراسات وأبحاثاً مستمرة في إعداد وتوثيق استبيانات تكرار طعام للمجتمع اللبناني، حيث أفادونا من خبرتهم في هذا

المجال (Naja et al, 2011) (Lara Nasreddine et al , 2005) (Yahia et al, 2008) (Gannage-Yared et al, 2005).[3]

وتوصلنا نهايةً لصيغة استبيان شمل 125 وحدة طعامية و11 صنفاً من المشروبات، ومن بنود الاستبيان السؤال عن التكرار وصنفت إجابات هذا البند على النحو التالي: (يوم– اسبوع– شهر– سنة–نادرا أو أبدا) حيث كان يذكر المراجع تكرار تناوله للوجبة الطعامية (مثلاً السؤال عن تناول الخبز، يكون الجواب 3 مرات باليوم). علاوةً على ذلك هناك بند آخر يخص معلومات إضافية حول المواد الواردة في الاستبيان لو أراد المراجع ذكرها، مثل الاسم التجاري للسلعة أو المادة المستهلكة ومكوناتها الغذائية...الخ. وشمل بنداً آخر هاماً وهو الحجوم المعيارية. حيث تمكنا من الحصول على خرائط تحوي رسوماً وأشكالاً لمقادير الطعام يُمكن المراجع من تحديد الكمية التي يتناولها. لكن تم حذف هذه الفقرة من البحث لعدم توافر البرنامج الإحصائي الذي يحول هذه المقادير إلى المغذيات الأساسية الموجودة في كل وحدة طعامية وكميتها وذلك لأسباب مادية تتعلق بتكلفة البحث.

الرمز	وحدة الطعام	المقدارالمرجعي المثالي	الكمية المعيارية	الكمية المستهلكة		التكرار				
				عدد الحصص	الثخانة B	يوم	اسبوع	شهر	سنة	نادراًأأبداً

[3] حيث كان للدكتورة فرح نجا من قسم العلوم الغذائية في الجامعة الأمريكية في بيروت دور داعم للجزء المتعلق باستبيان تكرار الطعام من البحث.

توزيع وحدات الطعام :

تم توزيع وحدات الطعام الواردة في الاستبيان على 9 مجموعات طعام أساسية مبينة في الجدول رقم (1)، وذلك بعد تفنيد الاستبيانات والإبقاء على وحدات الطعام التي حظيت بإجابات العينة.

1- مجموعة الحليب والألبان ومشتقاتها.

2- مجموعة اللحوم والدواجن ومشتقاتها.

3- مجموعة الخضار.

4- مجموعة الفواكه.

5- مجموعة الحبوب ومشتقاتها.

6- مجموعة الدهون والزيوت.

7- مجموعة المشروبات عالية الكافيين.

8- مجموعة المشروبات منخفضة الكافيين.

9- مجموعة السكر والحلويات.

وفي حالة الأطباق المركبة ذكر الطبق ضمن المجموعات التي تركب منها، ووزعت الحصة بشكل مماثل. مثلاً، لو كان الطبق يتركب من مجموعتين طعاميتين كالحبوب واللحوم، يُذكر الطبق في كلتا المجموعتين على أن يأخذ إحصائياً نسبة النصف في كل مجموعة من حيث التكرار.

الجدول 1 تصنيف وحدات الطعام الواردة في استبيان تكرار الطعام إلى مجموعات الطعام الرئيسية

المجموعة الطعامية	وحدات الطعام

1- الحليب، الألبان ومشتقاتها	الحليب واللبن واللبنة والجبن البلدي والجبن الصناعي واللبن المطبوخ* والبوظة* والبيتزا* وفطاير الجبنة*
2- اللحوم والدواجن ومشتقاتها	لحم الغنم ولحم العجل ولحم الخنزير والكبد وأحشاء الذبيحة والدجاج والفروج المشوي والبيض والسمك والسردين والتونة و البقوليات والمجدرة* والكبسة* والفريكة* والمحاشي* والمناسف* والكبة* والملوخية* واللبن المطبوخ*،
3- الخضار	الخضار الطازجة (البندورة والخيار والخس والجزر والملفوف)، الخضار المطبوخة (الجزر والبندورة والبازلاء والفاصوليا الخضراء والباميا والملوخية والأرضي شوكي والهندباء و البطاطا والباذنجان والسبانخ والمحاشي واليبرق* والملوخية*)، التبولة*، السلطة
4- الفواكه	الفواكه الطازجة (التفاح والبرتقال والكرز والفريز والدراق و البطيخ والمنانا والعنب) و عصائر الفواكه الطازجة
5- الحبوب ومشتقاتها	الخبز العادي و الخبز الأبيض والخبز الأسمر والبرغل والفريكة* والكبسة* و المجدرة* والمناسف* والمعكرونة والرز والرز الأسمر، البيتزا* و الفطاير* و المحاشي واليبرق* و التبولة* و الكبة*
6- الدهون والزيوت	زيت الزيتون والزيوت النباتية والسمنة والزبدة والزيتون
7- المشروبات عالية الكافيين والغازية	الشاي الأحمر والقهوة والمشروبات الغازية

8- المشروبات منخفضة الكافيين	الشاي الأخضر والزهورات
9- السكر والحلويات	السكر والكاتو والبسكويت والمربى والحلاوة والعسل والدبس و البوظة*
* وتشير إلى الوجبات التي تتكون من أكثر من مجموعة	

اخترنا توزيع المجموعات الطعامية هذا بالواقع لقربه الشديد من المعايير الدولية (MYPyramid). حيث أن كافة الأبحاث الوبائية التي عنيت بدراسة موضوع التغذية والأمراض كانت تصنف المجمعات الطعامية وفق مجتمع الدراسة وكان هناك تبايناً في المجموعات الطعامية بين الدراسات ولم يكن هناك مرجع ثابت أو تصنيف عالمي معتمد في هذا السياق. اعتمدت إحدى الدراسات 131 وحدة طعامية في الاستبيان ووزعتها على 11 مجموعة طعامية (Jeffrey A. Meyerhardt, 2007). فيما اعتمدت دراسة أخرى المجموعات الطعامية فقط في الاستبيان وكان تعدادها 11 (BrennanP. Boffetta M. Hashibe, 2008). وهناك دراسة اعتمدت التصنيف العالمي الذي يصنف الطعام ضمن خمس مجموعات طعامية، وأدرجت فقرة خاصة بالمغذيات الزهيدة (Ersilia Lucenteforte a, 2009). ضم استبيان دراسة أخرى 110 وحدات طعامية، وزعت إلى 11 مجموعة طعامية وجاءت مشابهة لدراستنا خاصة من ناحية توزيع الطبق الطعامي المركب على المجموعات الطعامية المكونة له مع تقسيم نسبة التكرار بالتساوي لكل مجموعة من المجموعات (Eleni Petridou, 2002).

11-1- عملية تحليل البيانات : Data Processing and Analysis

استخدمنا برنامج SPSS v.19 لإدخال البيانات التي حصلنا عليها وتحليلها إحصائياً، كما استعنا ببرنامج (MC Excel) لإنجاز الرسوم البيانية .

كانت الطرائق الإحصائية التي تم استخدامها في تحليل البيانات:

1- اختبار مان وتني (Mann-Whitney):

وهو اختبار لا وسيطي ، يستخدم لدراسة الفروق بين عدة عينات مستقلة ، ويستخدم في حساباته رتب المتوسطات ، وإحصاء اختبار يتبع توزيع كاي مربع .

يعد هذا الاختبار مناسباً جداً خاصةً عندما تكون العينات صغيرة ، أو في حال كون البيانات اسمية أو ترتيبية . إن الهدف الأساسي لهذا الاختبار هو التحقق من فرضيات حول مجموعتين من البيانات المستقلة ، ويمكن صياغة الفرضيات التي يختبرها بالشكل التالي :

فرضية العدم H0 : العينتان المدروستان تعودان إلى المجتمع نفسه ، أي لا يوجد فرق معنوي بينهما .

الفرضية البديلة H1 : العينتان تعودان إلى مجتمعين مختلفين ، أي يوجد فرق معنوي بينهما .

2- اختبار كاي مربع:

هو عبارة عن اختبار من الاختبارات اللامعلمية وله أنواع عديدة، منها اختبار يستخدم لمعرفة إن كان هناك استقلالية ما بين المتغيرين المدروسين، وهو يعتمد على حساب نسبة تكرار ظهور حالة

ما من متغير أول بالتزامن مع حالة أخرى من متغير آخر، ويظهر في الجدول الخاص بهذا الاختبار قيمة كاي مربع وقيمة مقدرة لمستوى الدلالة، وتستخدم هذه الأخيرة للإقرار فيما إذا كان المتغيران مستقلين أو مرتبطين، فعند مستوى الثقة 95% نقارن قيمة مستوى الدلالة المقدرة مع القيمة 0.05، فإذا كانت أصغر منها يكون المتغيران مرتبطين ببعضهما (أي توجد فروق دالة إحصائياً بين المجموعات المدروسة في تكرار ظهور الفئات المدروسة) والعكس بالعكس.

3- منحنى الانكفاء ومعدل الترجيح المتوقع:

يمكن عن طريق حساب معاملات معادلة الانحدار الخطي المنطقي Logistic Regression Model إيجاد علاقة بين المتغير التابع (احتمال الإصابة بالسرطان) والمتغيرات المستقلة (العوامل المؤثرة في الدراسة الحالية).

يظهر في الجدول الخاص بمعاملات معادلة الانحدار الخطي المنطقي حقل قيمة B ،الذي يحتوي على قيم معاملات المعادلة المحسوبة ، تستخدم قيمة المعامل المذكور لحساب قيمة مستوى الدلالة الموافق (Value-P)، فإذا كانت قيمة مستوى الدلالة المحسوبة أقل من 0.05 (عندما يكون مستوى الثقة 95%)، فذلك يعني أن المتغير الموافق يمكن أن يدخل كأحد المتغيرات المستقلة في معادلة الانحدار المنطقي ، وبالتالي فهناك تأثير للمتغير الموافق على المتغير التابع، أما إذا كانت قيمة مستوى الدلالة أكبر من 0.05 فإننا نقرر أن المتغير الموافق ليس له تأثير على المتغير التابع المدروس

يتم أيضاً في معادلة الانحدار الخطي المنطقي حساب ما يسمى بمعدل الترجيح المتوقع [Exp. (B)]، وهو يعبر عن مقدار التغير الحاصل للمتغير التابع في حال تغير المتغير المستقل بمقدار وحدة واحدة، ويمكن الاعتماد على قيم معدل الترجيح المتوقع للمقارنة بين شدة تأثير المتغيرات المختلفة على المتغير التابع، أي أنه إذا كانت قيمة معدل الترجيح المتوقعة لمتغير ما أكبر من قيمة معدل الترجيح المتوقعة لمتغير آخر فذلك يعني أن المتغير الأول يؤثر في المتغير التابع أكثر من تأثير المتغير الثاني فيه، وهكذا.

يتم تحديد طبيعة العلاقة بين المتغير المستقل المعني والمتغير التابع بدراسة قيمة معدل الترجيح المتوقع، فإذا كانت القيمة الموافقة أكبر من الواحد الصحيح فذلك يعني أن العلاقة موجبة، أما إذا كانت القيمة أصغر من الواحد الصحيح فذلك يعني أن العلاقة سالبة.

مواد وطرق الجزء الثاني:

2-1 تصميم الدراسة: Study Design

اتبعنا التصميم المذكور في الجزء الأول .أجرينا دراسة مصغرة على عينة جزئية في سياق دراسة التغذية كعامل خطورة للإصابات السرطانية لاختبار الوسيط في هذه العملية ولمحاولة فهم تأثير

التغذية على الصعيد المناعي للمريض بمعنى هل تؤثر التغذية بأنها تخفض من مناعة الشخص؟ أو أنها تعمل على صعيد الانقسام الخلوي؟ ولهذا السبب قمنا خلال عملية استكمال ملئ الاستبيانات بسحب عينة مصغرة عشوائياً من الحالات والشواهد وذلك تزامناً مع جمع عينة البحث الكليّة. تألفت من 15 عينة حالة قمنا بسحب 5 مم من الدم المحيطي لإجراء الفحوص المناعية وتحديد الحالة المناعية وكذلك أخذ الخزعة النسيجية لإجراء التلوين المناعي وتحري مشعر الانقسام الخلوي.

أما فيما يتعلق بالعينات الشواهد استعنا بقسمي الجراحة الفكية والنسج حول السنية في جامعة دمشق وذلك لانتقاء المرضى المناسبين لأخذ الخزعة من النسج الفموية السليمة وذلك في سياق إجراء العمل الجراحي لهم وأخذ العينات الدموية منهم كذلك وبالتأكيد كانت الإجراءات كلها بعد توضيح مراحل العمل للأفراد المشاركين وأخذ الموافقة الأخلاقية منهم ممهورة بتوقيعهم.

تمت إجراءات التلوين المناعي باستخدام مشعر الانقسام الخلوي Ki67 على الخزعات. كما وتم إجراء فحص دم عام وتحري كل من IgG, IgA, C3, C4 .

2-2 حجم العينة: Sample Size Calculation

بما أن هذا الجزء من البحث هو جزء ثانوي ويهدف كما أشرنا سابقاً إلى مجرد تسليط الضوء على بعض عوامل الخطورة لتمهيد الطريق أمام الدراسات المستقبلية، فإن حجم العينة اقتصر على 30 فرداً كانوا جزءاً من العينة الكليّة، وتوزعوا بين 15 حالة و15 شاهداً.

2-3 الموافقة الأخلاقية وسرية البيانات : Ethical Approval and Confidentiality

بعد أخذ الموافقة اللفظية على الاشتراك في الدراسة تم الحصول على الموافقة الخطية. وعاملنا كافة البيانات بسرية تامة. كان لا بد هنا من الحصول على الموافقة الأخلاقية من قبل لجنة أخلاقيات البحث العلمي، طالما أنه سيتم سحب عينات دموية وأخذ عينات نسيجية من أشخاص سليمين، وبالفعل شُكلت لجنة في كلية طب الأسنان جامعة دمشق وحصلنا على الموافقة المطلوبة (ملحق 2). حيث تم إطلاع المشاركين على أهداف البحث وما ينطوي عليه مشاركتهم فيه، وحصلنا على الموافقة اللفظية ممهورة بالموافقة الخطية.

2-4 التدريب: Training and Calibration

تمت الاستعانة بالممرضات القائمات على العمل في مخابر مرافق البحث سابقة الذكر وذلك للقيام بعملية سحب الدم من الأفراد المشاركين، أما الجزء المخبري من عملية إعداد الخزعات النسيجية وتلوينها فقد قامت به الباحثة بناء على خبرتها كطالبة ماجستير في قسم التشريح المرضي، كلية طب الأسنان، جامعة دمشق، وذلك بمساعدة الفنيين والزملاء في القسم.

2-5 الدراسة الاستطلاعية : Pilolt Study

تم إجراء دراسة استطلاعية مخبرية وذلك في مخابر التشريح المرضي في كلية طب الأسنان، جامعة دمشق وذلك لاختبار الملون المناعي المستخدم في البحث (Ki67) ، وهو ملون مشعر الانقسام

الخلوي، حيث كانت هذه الدراسة الاستطلاعية على 10 سلايدات، 5 منهم لحالات سرطانية و 5 لحالات شاهدة تم الحصول عليها من مخابر قسم التشريح المرضي.

2-6 مرافق الدراسة : The Research Setting

تم إجراء هذا الجزء في أماكن جمع العينة المستخدمة نفسها في الجزء الأول، مع إضافة قسم جراحة الوجه والفكين وقسم النسج حول السنية في كلية طب الأسنان، جامعة دمشق وذلك للحصول على أفراد العينة الشاهدة، الذين تم انتقاءهم من الأفراد المراجعين للقسمين السابقين في الجامعة والمراجعين لأسباب تتعلق بقلع أرحاء منطمرة. ذلك في سياق سعينا للحصول على الخزعات النسيجية والعينات الدموية منهم وذلك بعد إطلاعهم على البحث وأهدافه وعلامَ ينضوي انضمامهم للبحث والحصول على الموافقة الأخلاقية المطلوبة.

2-7 اختيار الحالات والشواهد : Selection of Cases and Controls

هي نفسها المذكورة في الجزء الأول.

2-7-1- معايير التضمين في الدراسة : Inclusion Criteria

هي نفسها المذكورة في الجزء الأول.

2-7-2- معايير الإقصاء من الدراسة : Exclusion Criteria

نفس المذكورة في الجزء الأول.

2-8- دعوة الأفراد للمشاركة في الدراسة : Invitation to Participate in the Study

هي نفسها المذكورة في الجزء الأول.

2-9- جمع البيانات : Data Collection

هي نفسها المذكورة في الجزء الأول وذلك فيما يتعلق في شق ملئ الاستبيانات. إضافة إلى جمع العينات الدموية حيث تم سحب 5 مم دم من الأفراد المشاركين لكل من الحالات والشواهد لإجراء الفحوص الدموية ودراسة الحالة المناعية، كما تم أخذ العينات النسيجية من المشاركين وذلك لإجراء الدراسة النسيجية المخبرية بعد التلوين بالملون المناعي الخاص بالبحث (Ki67 مشعر الانقسام الخلوي).

2-10- أدوات جمع البيانات : Data Collection Instrument

- **الأجهزة المستخدمة :**

1- المبشرة النسيجية : Microtome من ماركة Leica

الشكل 1 المبشرة النسيجية

2- محم مائي : من ماركة Leica

الشكل 2 المحم المائي

3- فرن التجفيف : من ماركة Nicht drehen

الشكل 3 فرن التجفيف

4- المايكرويف :

الشكل 4 مايكرويف

5- المجهر الضوئي :

الشكل 5 مجهر ضوئي

6- الممص : Pipet

الشكل6 الممص

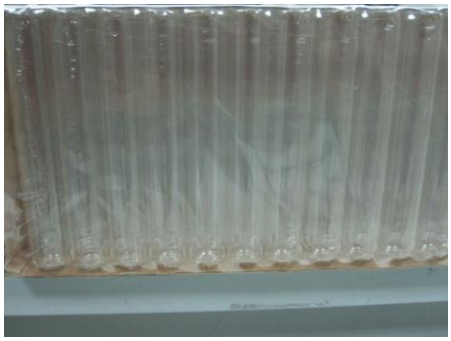
7- جهاز النبذ المركزي (المثفلة)

الشكل 7 جهاز النبذ المركزي (المثفلة)

8- المطياف الضوئي Spectrophotometer من شركة Optima (Japan)

الشكل 8 جهاز المطياف الضوئي

9- أنابيب جافة لحفظ عينات الدم Centrifuge من شركة Hettich (Germany)



الشكل 9 أنابيب حفظ الدم الجافة

10- أنابيب تحوي مضاد تخثر EDTA لحفظ عينات الدم.

الشكل 10 أنابيب حفظ الدم مع مضاد التخثر

- **المواد المستخدمة :**

1- مجموعة التلوين المفرد :

Dako REAL™ EnVision™ Detection System, Peroxidase/DAB+,

Rabbit/Mouse ,Code K5007 ,Dako

الشكل 11 كيت التلوين المفرد

2- أقراص السائل الدارئ : قرص واحد مقابل 100 مل ماء مقطر

Phosphate Buffered Saline (PBS) Tablets, 100ml, Code E404-200TABS, Amresco

الشكل 2 السائل الدارئ

محلول استرجاع المستضد :

Antigen Retrieval Buffer (100×Citrate Buffer, pH 6), 125ml, Code (ab93678), Abcam

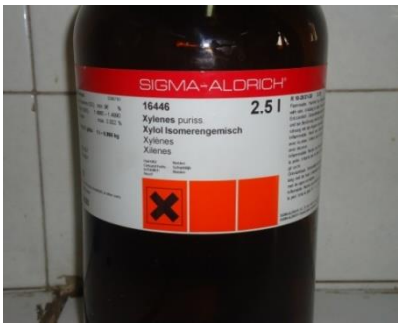
Antigen Retrieval Buffer (100×EDTA Buffer, pH 8), 125ml, Code (ab93680), Abcam

الشكل3 محلول استرجاع المستضد

3- قلم التحديد من شركة Dako

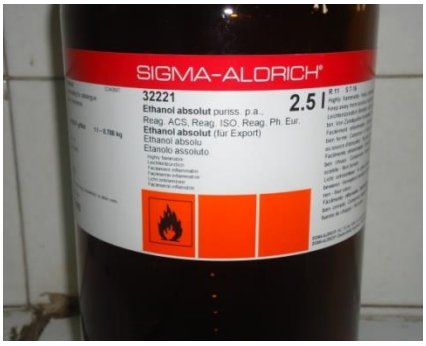
الشكل 4 قلم التحديد

4- الكزيلول :



الشكل 5 الكزيلول

5- الكحول :



الشكل 6 الكحول

6- شمع البارافين :

الشكل 7 شمع البارافين

7- الشرائح الزجاجية المناعية والعادية :

الشكل 8 الشرائح الزجاجية المناعية والعادية

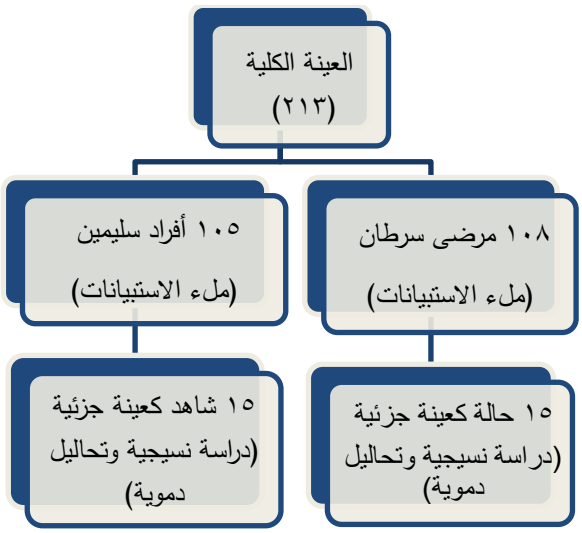
8- الملونات التقليدية : هيماتوكسيلين& ايوزين

الشكل 9 الملونات التقليدية هيماتوكسيلين & ايوزين

9- الواسمات المناعية :

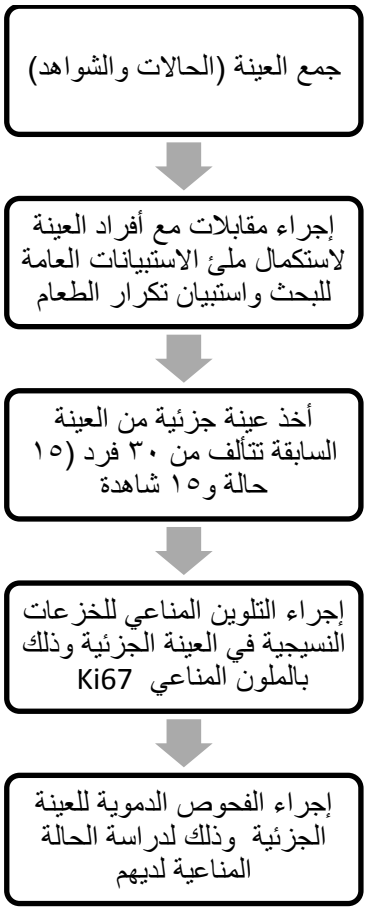
ملون مشعر الانقسام الخلوي Ki67 من شركة Dako

الشكل 10 الملون المناعي Ki67



الشكل 11 مخطط يبين تقسيم عينة البحث

- **مخطط العمل :**



الشكل 12 مخطط العمل ومراحل البحث

- **تحضير العينات للدراسة المجهرية:**

يمر تحضير العينات، بعدد من المراحل كي تكون جاهزة لإجراء التلوين التقليدي والمناعي :

1- مرحلة التثبيت :

بعد استئصال العينة الشاهدة تم وضعها في الفورمول الممدد 10% لمدة 24 ساعة وذلك لتثبيت العينة ومنع التحلل الذاتي للأنسجة.

2- مرحلة التجفيف :

هدفها إزالة الماء من العينة واستخدم لذلك ثلاث حمامات من الكحول يزداد تركيزها تدريجياً:

- الحمام الأول ذو تركيز 70% وتوضع العينة فيه لمدة ساعة

- الحمام الثاني ذو تركيز 85% كذلك لمدة ساعة

- الحمام الثالث ويحوي الكحول المطلق وتوضع فيه العينة لمدة ساعة

3- مرحلة التشفيف :

هي مرحلة هامة لطرد الكحول من العينة وجعلها شافة وقد استخدم لذلك ثلاث حمامات من الكزيلول وضعت العينة في كل منها لمدة ساعة

4- مرحلة إدماج شمع البارافين :

حيث توضع العينة في حمام من البارافين المنصهر بدرجة حرارة 55 درجة مئوية لمدة (1 –2) ساعة ثم توضع ضمن قالب ويصب شمع البارافين فوقها، بحيث نتأكد من توجيه العينة بشكل مناسب ، يترك القالب ليبرد ويتصلب وعندها يصبح جاهزاً للقطع حيث تحفظ القوالب في البراد

وبذلك تكون العينات جميعها (الشاهدة والمرضية) ضمن قوالب شمعية وجاهزة لإجراء التلوين (الهيماتوكسيلين – ايوزين) والتلوين المناعي.

- **طريقة التلوين التقليدي بالهيماتوكسيلين – ايوزين :**

1– يثبت المكعب الشمعي على المبشرة النسيجية Microtome (LEICA RM . المانيا) وتحدد سماكة المقطع ب 4 ميكرونات.

2– تفرش هذه المقاطع البارافينية في محم مائي (LEICA . المانيا) يحتوي ماءً مقطراً بدرجة حرارة حوالي 40 – 45 درجة مئوية لإزالة التجاعيد وتحميلها على الشرائح الزجاجية

3– توضع الشرائح الزجاجية في فرن التجفيف (Nicht drehen . المانيا) بدرجة حرارة 45 – 50 درجة مئوية لتجفيفها من الماء لمدة 10 دقائق

4– ثم تمرير الشرائح في 3 حمامات من الكزيلول لحوالي 15 دقيقة لكل حمام ، لإزالة شمع البارافين

5– وتمرير في الكحول المطلق ثم كحول بنسبة 95% يليها 70% ثم 50% لمدة 15 دقيقة لكل حمام فتتم إزالة الكزيلول

6- تغسل الشرائح بالماء وتوضع في الهيماتوكسيلين لدقيقتين ثم تغسل بالماء عدة مرات لإزالة الهيماتوكسيلين الزائد

7- توضع بعد ذلك في الايوزين لمدة تتراوح بين دقيقة ودقيقة ونصف وتغسل بالماء لإزالة الايوزين الزائد

8- توضع في حمام كحول 70% لمدة دقيقة ثم 95% لمدة دقيقة ثم في حمامين من الكحول المطلق كل حمام دقيقة واحدة ليتم طرد الماء من النسيج

9- تجفف العينة وتوضع في الكزيلول لمرتين متتاليتين لمدة 3 دقائق في كل مرة لطرد الكحول

10- وأخيرا تستر السلايدات الزجاجية بالسواتر باستخدام بلسم كندا لتصبح جاهزة للفحص النسيجي (Martina, 2011;Fischer, 2008).

- **طريقة التلوين المناعي :**

1- إزالة شمع البارافين / إعادة الاماهة :

بعد التقطيع بالمبشرة النسيجية تسخن السلايدات في فرن بدرجة حرارة 65 لمدة ساعة

ثم تمرر السلايدات في سلسلة من الحمامات تتضمن حمامين من الكزيلول (3-5 دقائق لكلٍ منهما) ليتبع بثلاث حمامات من الكحول تبدأ بالكحول المطلق ثم الكحول 95% ومن ثم 70% (3 دقائق لكل حمام) بعدها تغسل السلايدات بالماء الجاري بلطف.

2- عملية استرجاع المستضد :

تحضير محلول استرجاع المستضد : تم تحضيره حسب تعليمات الشركة المصنعة وذلك بتمديده بالماء المقطر بنسبة (100/1) وقد تم هذا التحضير لكل من Citrate Buffer/EDTA Buffer

تم استخدام Citrate Buffer ph 6 لـ Ki67.

حيث وضعت السلايدات ضمن وعاء يحوي كمية كافية من محلول استرجاع المستضد وغمرت السلايدات بشكل كامل.

وضع الوعاء في الميكروويف لمدة 15 دقيقة (حوالي 10 دقائق بعد الغليان) ثم يترك بعدها لحوالي (15 – 20 دقيقة) ليبرد في درجة حرارة الغرفة.

وضعت السلايدات في حوض يحوي السائل الدارئ PBS لمدة 5 دقائق ثم نقلت إلى حوض آخر يحوي PBS لمدة 3 دقائق مع الانتباه لعدم جفاف المقاطع النسيجية خلال مراحل التلوين كافة.

3- تطبيق Peroxidase Block :

تمت إزالة المحلول الدارئ الزائد والمسح حول العينة بلطف. ثم حدد حول المقاطع النسيجية بقلم التحديد (Dako Pen) . وتم تطبيق المادة بواسطة الممص (Eppendorf) بحيث غطيت كامل العينة وتركت 5 دقائق.

غسلت السلايدات بعدها بالمحلول الدارئ PBS ، مع تجنب الغسيل المباشر للعينة النسيجية ثم وضعت في حمام جديد من السائل الدارئ لمدة 5 دقائق.

4- تطبيق Primary Antibody :

تم تحضير الملونات وتمديدها بالسائل الدارئ PBS حسب التراكيز المذكورة سابقاً. وبعدها أزيل المحلول الدارئ الزائد مع المسح حول العينة بلطف. ثم طبق Primary Antibody بواسطة الممص بحيث غطى كامل العينة. حيث كان زمن الحضن 20 دقيقة. غسلت بعدها السلايدات بالمحلول الدارئ ووضعت في حوض من السائل الدارئ لمدة 5 دقائق.

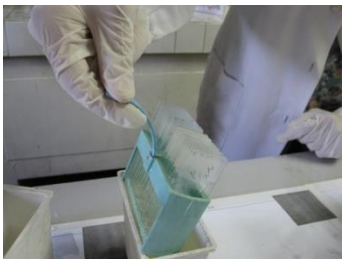
5- تطبيق DAB :

تم تحضيره حسب توصيات الشركة المنتجة : (1مل من SUBSTRATE BUFFER مقابل 20 ميكروناً من DAB+ CHROMOGEN) مع المزج الجيد ضمن عبوة مناسبة.

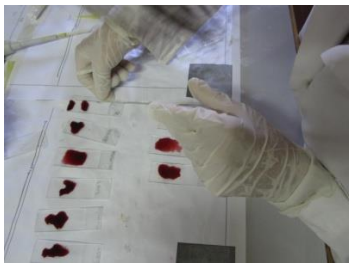
كذلك تمت إزالة المحلول الدارئ الزائد من حول العينة، وطبقت المادة بواسطة الممص بحيث تغطي العينة وتركت هكذا لمدة 5 دقائق. ثم غسلت السلايدات بالماء بلطف.

6- أخيراً تم تطبيق الهيماتوكسيلين على العينات لمدة حوالي 30 ثانية ثم غسلت بالماء.

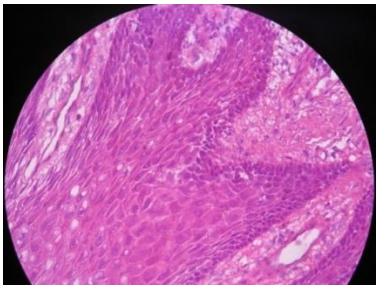
7- بعدها مررت السلايدات بحمامات متتالية من الكحول 70% و95% ثم كحول مطلق (كل حمام لمدة 3 دقائق) ثم حمامين من الكزيلول (3-5 دقائق لكل واحد). ونهايةً سترت العينات ببلسم كندا وأصبحت جاهزة للدراسة المناعية (Wong, 2007;Whiteside, 1998;Wester, 2000).



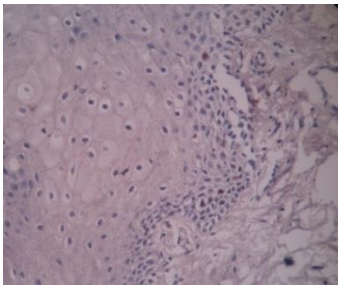
الشكل 13 من مراحل العمل المخبري والتلوين المناعي



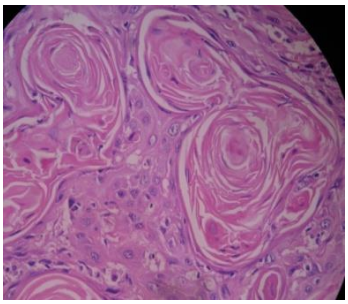
الشكل 14 من مراحل التلوين المناعي (تطبيق الهيماتوكسيلين)



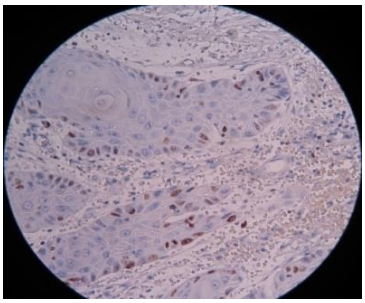
الشكل 15 صورة إحدى الحالات الشاهدة بالتلوين التقليدي



الشكل 16 صورة إحدى الحالات الشاهدة بعد تلوينها مناعياً



الشكل 17 صورة إحدى الخزعات السرطانية بالتلوين التقليدي



الشكل 18 صورة إحدى الخزعات السرطانية بعد تلوينها مناعياً

طريقة عمل جهاز المطياف الضوئي :

- **جمع عينات الدم :**

سُحب الدم بحجم (5 مل) من المرضى والأسوياء صباحاً من الوريد العضدي بواسطة محاقن طبية نبوذة، ثم وضع 2,5 مم من الدم في أنابيب بلاستيكية معقمة دون مادة مانعة للتخثر لتجهيزها لاختبارات معايرة الأضداد وعوامل المتممة.

حفظت العينة المتبقية (2,5 مم) في أنابيب تحوي مضاداً للتخثر EDTA وذلك لدراسة التعداد العام والصيغة.

نقلت العينات إلى المختبر، ثم تركت الأنابيب ليتخثر الدم لمدة **5** دقائق، ثم وضعت الأنابيب في جهاز الطرد المركزي (المثقلة) لمدة **5** دقائق بسرعة **5000** دورة / دقيقة بغرض الحصول على المصل، ثم سحب المصل بواسطة ماصة باستور معقمة ووضع في أنابيب حفظ العينات، وحفظ في الثلاجة لحين الاستخدام.

- **قياس تركيز الغلوبيولينات المناعية والمتممة :**

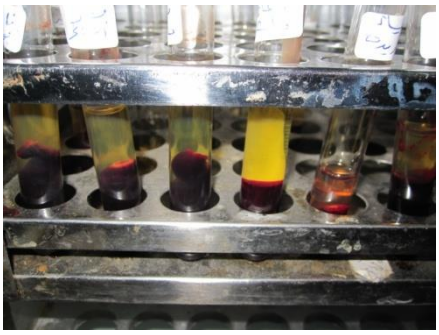
استخدمت طريقة الانتشار المناعي الشعاعي المنفرد Single Radial Immuno diffusion لقياس تركيز الغلوبولينات المناعية المصلية، باستعمال الأدوات المجهزة من شركة LTA S . R. I via milano ، وفق تعليمات الشركة المجهزة وحسب مبدأ Mancini وزملائه (1965) حيث وصفت العلاقة الخطية بين تركيز المستضد ونصف قطر حلقة الترسيب المناعي التي تتكون في الآغار المحتوي على الأضداد النوعية لذلك المستضد وتتلخص هذه الطريقة بما يلي:

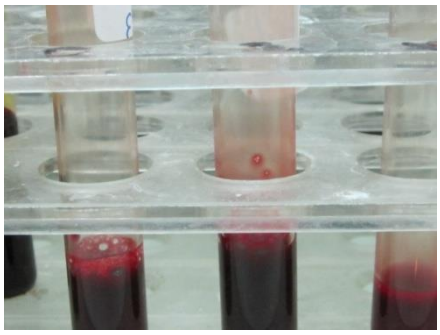
1 – إضافة ميكرولتر من مصول المرضى والأسوياء في الحفر الموجودة في طبق حاوٍ على الآغار وثم يتم تغطية الطبق .

2 – ترك الطبق بدرجة حرارة الغرفة لمدة 48 ساعة عند تقدير مستوى الغلوبيولين IgG, IgA . حيث ينتشر النموذج بصورة شعاعيه خلال الاكاروز ويكوّن المستضد حلقة ترسيب مع الضد النوعي له.

3 – قراءة نصف قطر حلقة الترسيب المناعي المتكونة بواسطة عدسة خاصة تعرف باسم

reader optical بعدها يتم حساب تركيز الغلوبولينات المناعية بالرجوع إلى الجدول القياسي المرفق مع المجموعة التشخيصية.(Mancini G, 1965) (Altman, 2003).





الشكل 15 يبين عينات الدم قيد التثفيل وإجراء التحاليل المحددة

الشكل 16 يبين عينات الدم قيد إجراء التعداد العام والصيغة

11-2- عملية تحليل البيانات : Data Processing and Analysis

هي نفسها المذكورة في الجزء الأول.

النتائج والدراسة الإحصائية
Results And Statically Analysis

3-1 وصف عينة البحث Sample Description:

3-1-1- وصف عينة البحث الكليّة :

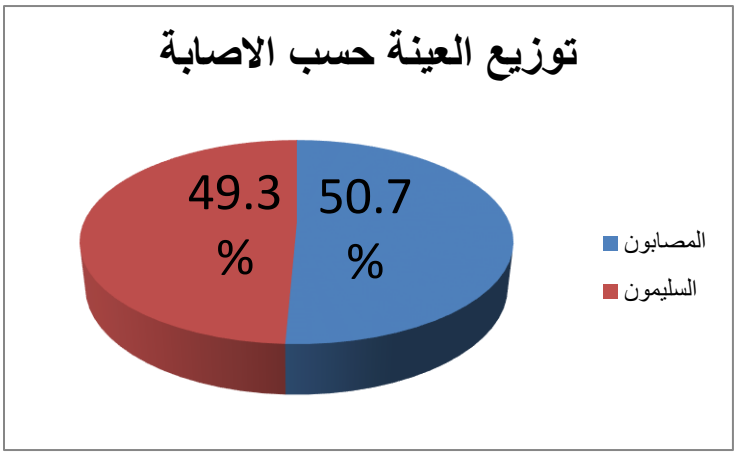
تألفت عينة البحث من 246 شخصاً موزعين على مجموعتين، 123 عينة حالة، و 123 عينة شاهدة. وذلك لتحقيق النسبة 2,5 (2,5 fold) أو أكثر كفرق في محددات السرطان في هذه الدراسة (التغذية) بين مجموعة الحالات ومجموعة الشواهد.

اعتمد الحساب على قوة إحصائية قدرها 80% ومستوى دلالة 5% . وتم ترك 15% كنسبة لإقصاء الأفراد المشاركين من الدراسة وذلك في حال عدم اكتمال ملئ بياناتهم المطلوبة.

بالفعل تم لاحقاً استبعاد 15 شخصاً من مجموعة الحالات 17 شخصاً من مجموعة الشواهد، وذلك لعدم اكتمال البيانات المتعلقة بالبحث. وبالتالي تألفت العينة النهائية للبحث من 108 حالة، و105 شاهدة.

3-2-1 الدراسة الإحصائية الوصفية للعينة الكليّة :

كانت نسبة توزع العينة بين حالات وشواهد كما يلي :

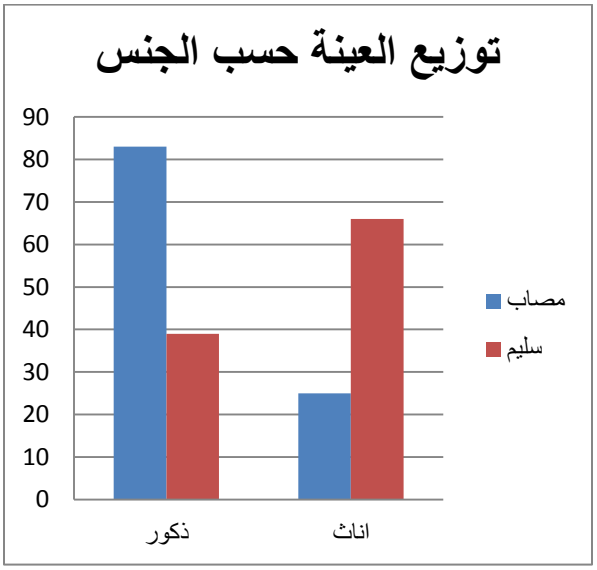


الشكل 17 يبين نسبة توزع العينة بين حالات وشواهد

كما توزعت العينة حسب جنس المريض كما يلي ، حيث كانت تحوي 122 ذكور و 91 إناث.

الجدول 2 يبين توزع الذكور والإناث في عينة البحث

	مصاب	النسبة	سليم	النسبة
ذكور	83	% 76.85	39	% 37.14
إناث	25	% 23.15	66	% 62.86



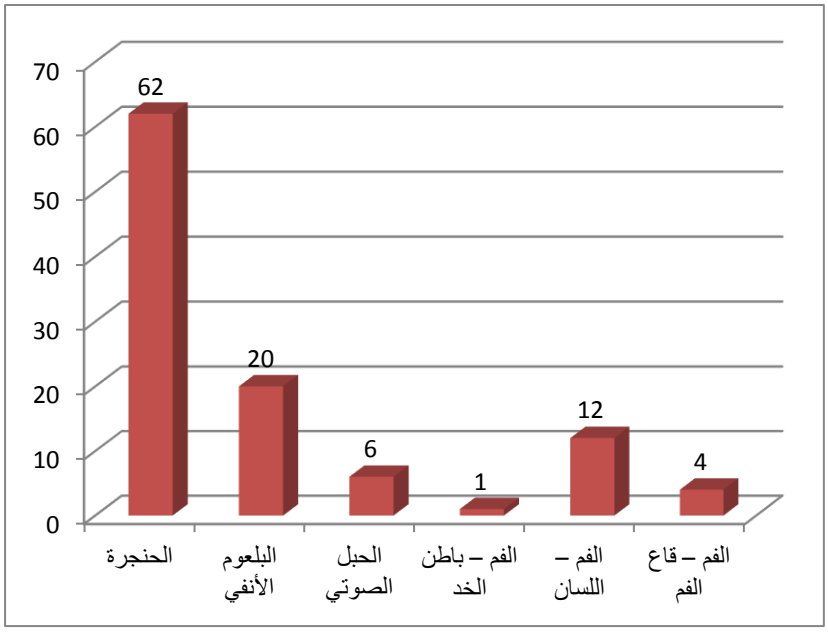
الشكل 18 يبين توزع العينة حسب الجنس

كما وتوزعت العينة المرضية تحديداً حسب مكان الإصابة السرطانية كما يلي :

الجدول 3 يبين توزع الحالات المرضية حسب مكان الإصابة السرطانية

مكان الإصابة	عدد الحالات	النسبة المئوية

الحنجرة	65	% 59.05
البلعوم الأنفي	20	% 19.05
الحبل الصوتي	6	% 5.71
الفم – باطن الخد	1	% 0.95
الفم – اللسان	12	% 11.43
الفم – قاع الفم	4	% 3.81
المجموع	108	% 100

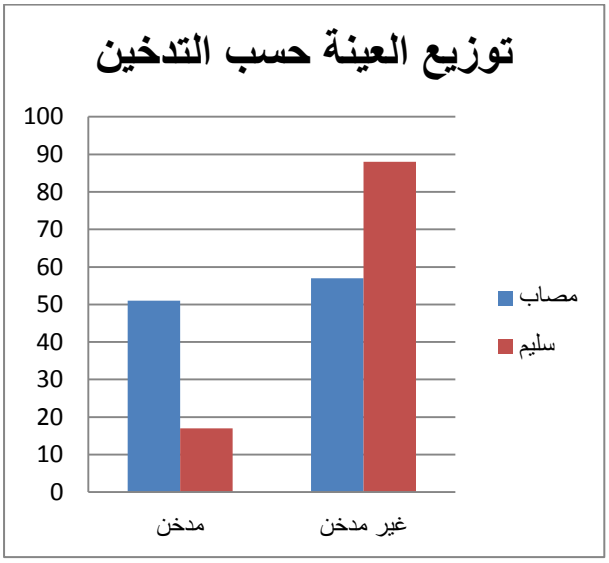


الشكل 19 يبين توزع العينة المرضية حسب مكان الإصابة السرطانية

كما تم تصنيفهم كذلك حسب التدخين ، فكان من بينهم 68 مدخناً و 145 غير مدخنين .

الجدول 4 يبين توزع الحالات والشواهد حسب التدخين

	مصاب	النسبة	سليم	النسبة
مدخن	51	% 47.22	17	% 16.19
غير مدخن	57	% 52.78	88	% 83.81

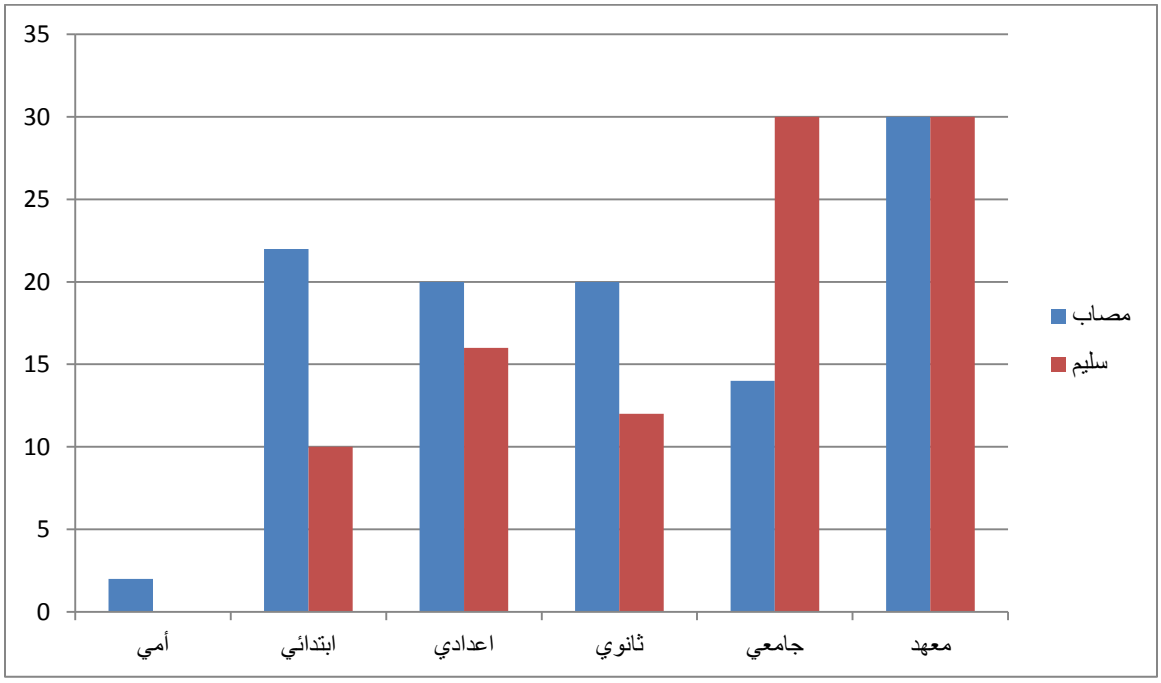


الشكل 20 يبين توزع العينة حسب التدخين

كما كانت المستويات التعليمية متباينة، وموزعة كما يلي :

الجدول 5 يبين المستوى التعليمي للعينة

المستوى التعليمي	عدد المصابين	النسبة	عدد السليمين	النسبة
أمي	2	% 1.85	0	% 0
ابتدائي	22	% 20.37	10	% 9.52
إعدادي	20	% 18.52	16	% 15.24
ثانوي	20	% 18.52	12	% 11.43
جامعي	14	% 12.96	30	% 28.57
معهد	30	% 27.78	30	% 28.57

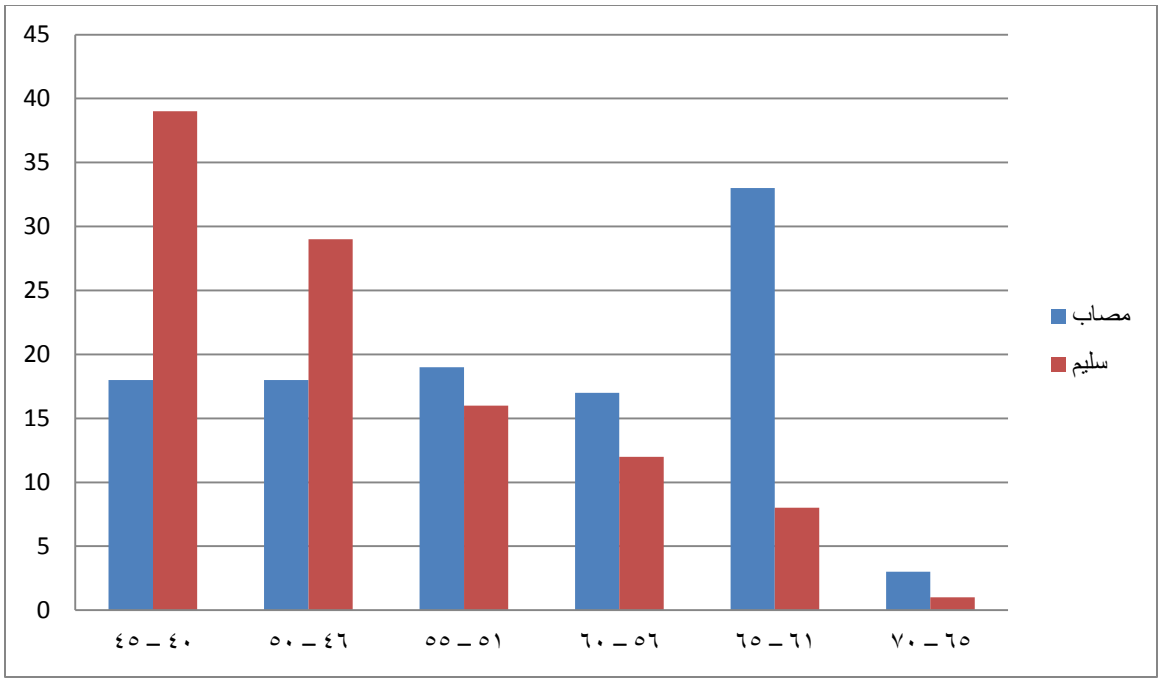


الشكل 21 يبين توزع العينة حسب المستوى التعليمي

كانت أعمار الأشخاص في العينة يتراوح ما بين 40 و 70 عاماً، وقد تم تقسيمهم إلى 6 فئات كما يلي:

الجدول 6 يبين توزع العينة حسب الفئات العمرية

الفئة العمرية	عدد المصابين	النسبة	عدد السليمين	النسبة
45 – 40	18	% 16.67	39	% 37.14
50 – 46	18	% 16.67	29	% 27.62
55 – 51	19	% 17.59	16	% 15.24
60 – 56	17	% 15.74	12	% 11.43
65 – 61	33	% 30.56	8	% 7.62
70 – 66	3	% 2.78	1	% 0.95



الشكل 22 يبين توزع العينة حسب الفئات العمرية

3-3-1 الدراسة الإحصائية التحليلية لعلاقة بين الإصابة والجنس :

نستخدم اختبار كاي مربع للاستقلال لدراسة العلاقة بين الإصابة و جنس المريض .

الجدول 7 يبين النتائج الإحصائية للعلاقة بين جنس المريض والإصابة

		الإصابة			قيمة إحصاء كاي مربع	مستوى المعنوية	الدلالة الإحصائية
		مصاب	غير مصاب	المجموع			
الجنس	ذكر	83	39	122	34.306	0.00	يوجد علاقة
	أنثى	25	66	91			
	المجموع	108	105	213			

نجد أن الاختبار قد وجد علاقة ما بين الجنس و الإصابة و ذلك بثقة إحصائية 95 %، ونلاحظ أن الذكور كانوا أكثر ميلاً للإصابة.

3-3-2 الدراسة الإحصائية التحليلية لعلاقة التدخين بالإصابة :

نستخدم اختبار كاي مربع للاستقلال لدراسة العلاقة بين الإصابة و التدخين.

الجدول 8 يبين النتائج الإحصائية للعلاقة بين التدخين والإصابة

		الإصابة			قيمة إحصاء كاي مربع	مستوى المعنوية	الدلالة الإحصائية
		مصاب	**غير مصاب**	**المجموع**			
التدخين	**مدخن**	51	17	68	23.59	0.00	يوجد علاقة
	غير مدخن	57	88	145			
	المجموع	108	105	213			

نجد أن الاختبار قد وجد علاقة ما بين التدخين و الإصابة و ذلك بثقة إحصائية 95 % ، ونلاحظ أن المدخنين كانوا أكثر ميلا للإصابة .

3-3-3 الدراسة الإحصائية التحليلية للعلاقة بين الإصابة والعمر :

نستخدم اختبار كاي مربع للاستقلال لدراسة العلاقة بين الإصابة و العمر .

الجدول 9 يبين النتائج الإحصائية للعلاقة بين العمر والإصابة

		الإصابة			قيمة إحصاء كاي مربع	مستوى المعنوية	الدلالة الإحصائية
		مصاب	**غير مصاب**	**المجموع**			
الفئة العمرية	**45- 40**	18	39	57	27.638	0.00	يوجد علاقة
	50 – 46	18	29	47			
	55 – 51	19	16	35			
	60 – 56	17	12	29			
	65 – 61	33	8	41			
	70 - 66	3	1	4			

	المجموع	108	105	213			

تبين بالاختبار أن هناك علاقة ما بين العمر و الإصابة و ذلك بثقة إحصائية 95 % .

3-3-4 الدراسة الإحصائية التحليلية للعلاقة بين المستوى التعليمي ونسبة الإصابة :

نستخدم اختبار كاي مربع للاستقلال لدراسة العلاقة بين الإصابة و المستوى التعليمي .

الجدول 10 يبين العلاقة بين المستوى التعليمي والإصابة

		الإصابة			قيمة إحصاء كاي مربع	مستوى المعنوية	الدلالة الإحصائية
		مصاب	**غير مصاب**	**المجموع**			
المستوى التعليمي	**أمي**	2	0	2	15.455	00.0	يوجد علاقة
	ابتدائي	22	10	32			
	إعدادي	20	16	36			
	ثانوي	20	12	32			
	جامعي	14	30	44			
	معهد	30	30	67			
	المجموع	108	105	213			

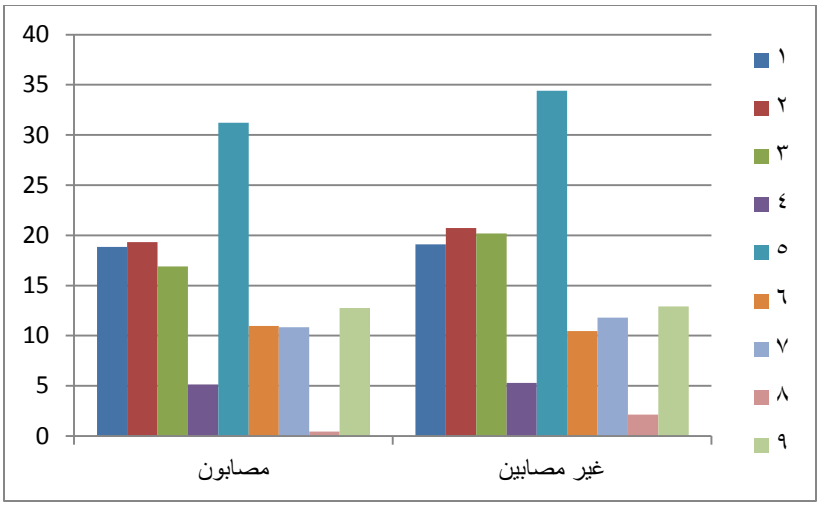
لقد وجد الاختبار علاقة ما بين المستوى التعليمي و الإصابة و ذلك بثقة إحصائية 95 %.

5-3-3 الدراسة الإحصائية التحليلية لعلاقة السرطان بالنمط الغذائي :

بتطبيق اختبار مان وتني للمقارنة بين متوسطي العينة المصابة و العينة غير المصابة لكل مجموعة غذائية على حدة ، ينتج لدينا الجدول التالي :

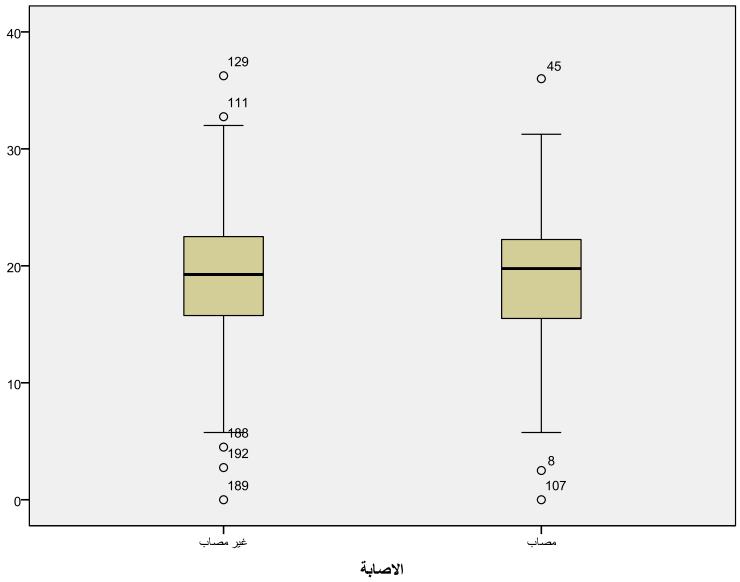
الجدول 11 يبين نتائج اختبار مان ويتني للعلاقة بيت التغذية والسرطان

المجموعة الغذائية	المتوسط لدى المصابين	المتوسط لدى غير المصابين	إحصاء مان وتني (W)	مستوى المعنوية	الدلالة الإحصائية
1-الألبان ومشتقاتها	18.86	19.09	5524.5	0.835	لا يوجد فروق
2-اللحوم والدواجن	19.31	20.74	4634.5	0.028	يوجد فروق
3-الخضار	16.89	20.20	3595.5	0.00	يوجد فروق
4الفواكه	5.14	5.31	5555	0.879	لا يوجد فروق
5-الحبوب ومشتقاتها	31.23	34.41	4683.5	0.036	يوجد فروق
61-لدهون والزيوت	10.98	10.46	4624.5	0.025	يوجد فروق
7-المشروبات عالية الكافيين	10.83	11.8	5033.5	0.184	لا يوجد فروق
8-الشاي الأخضر والزهورات	0.46	2.13	3804.5	0.00	يوجد فروق
9-السكر والحلويات	12.77	12.915	5594.5	0.959	لا يوجد فروق

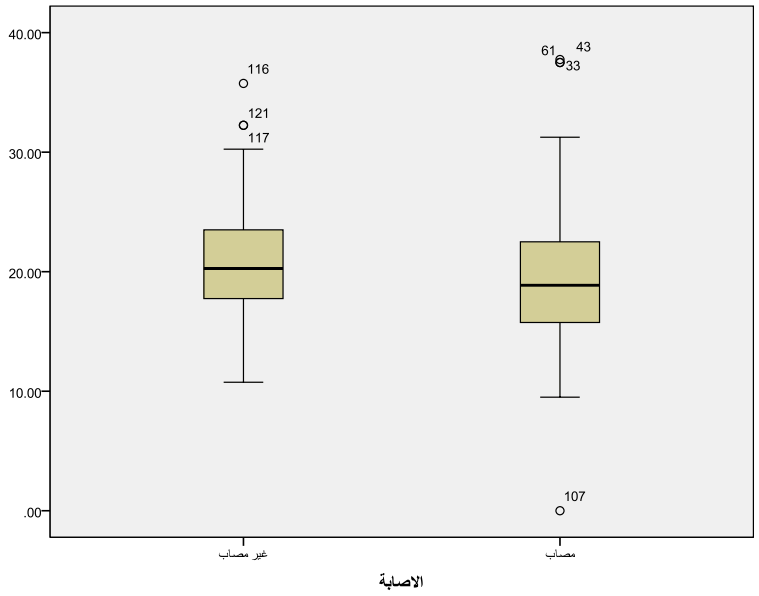


الشكل 23 مخطط يبين نتائج اختبار مان ويتني للعلاقة بين التغذية والسرطان

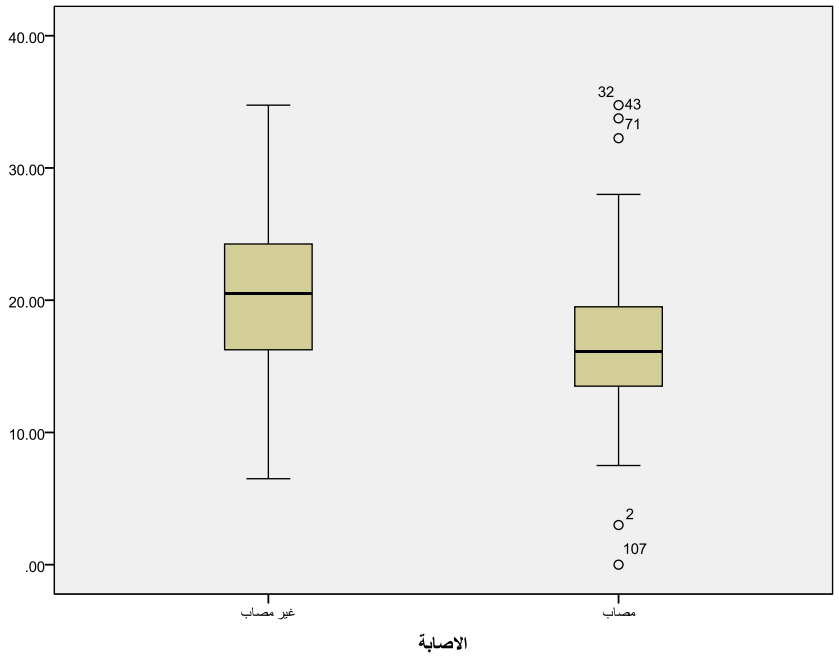
يكشف هذا عن وجود تأثير للكميات المتناولة من المجموعات 2 – 3 – 5 – 6 – 8 على الإصابة، بينما لم يلاحظ تأثير معنوي لبقية المجموعات الغذائية على الإصابة.



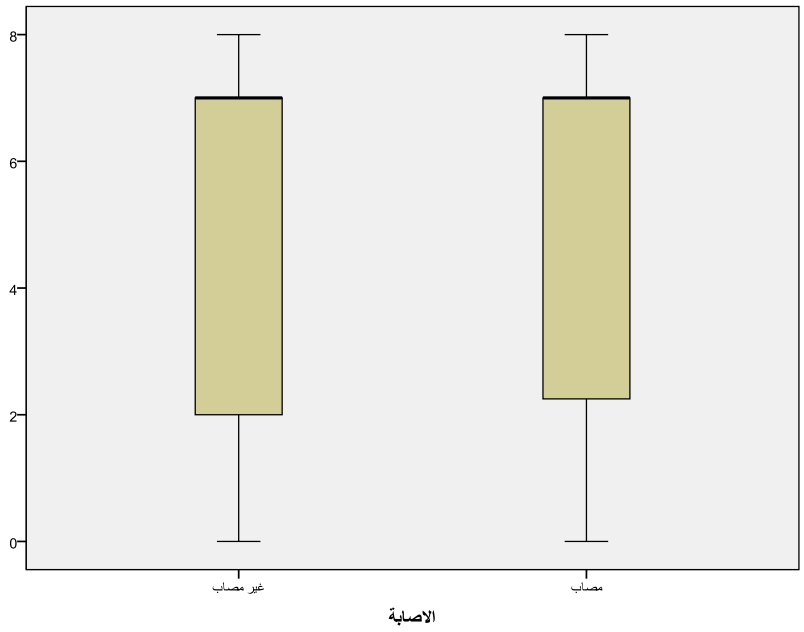
المجموعة الأولى



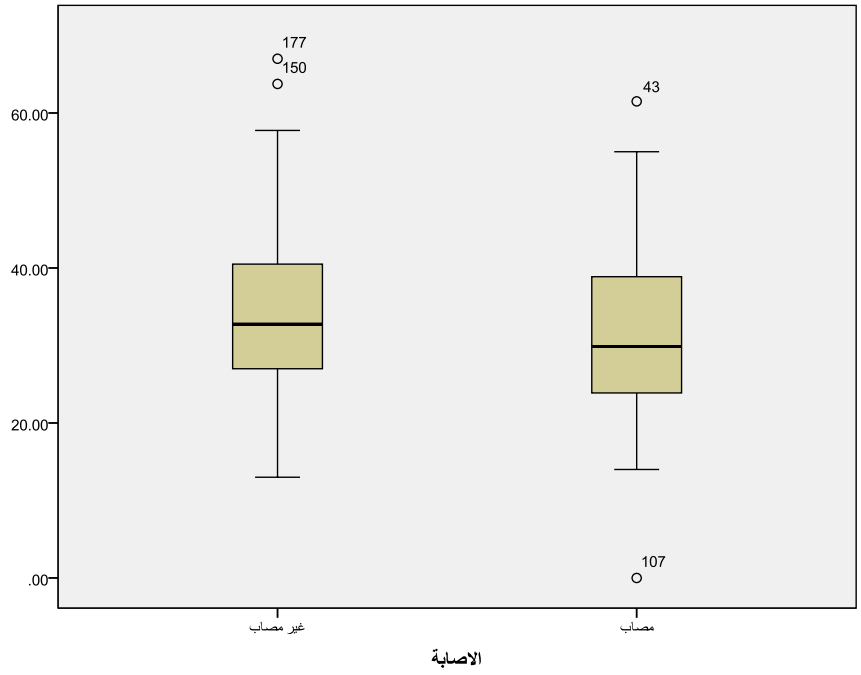
المجموعة الثانية



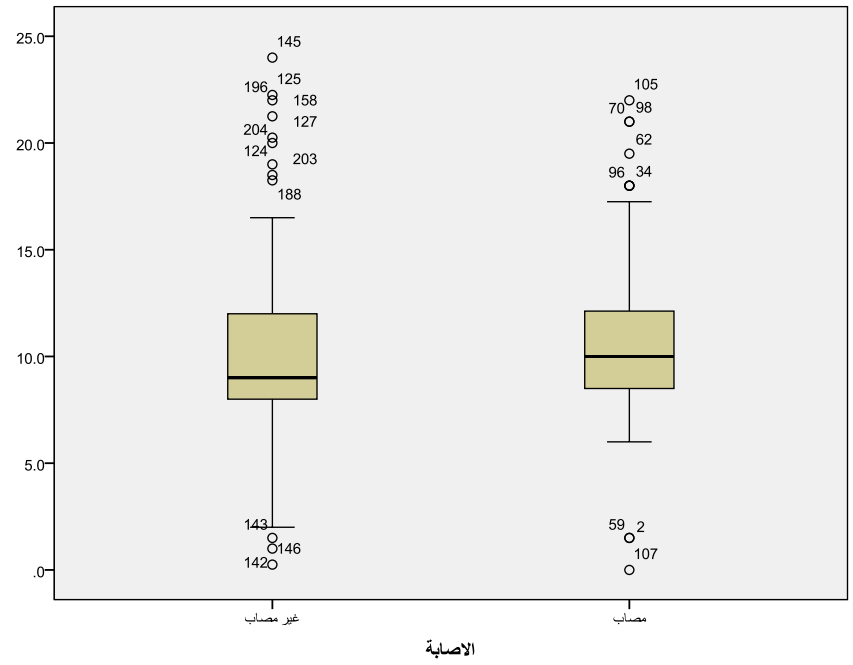
المجموعة الثالثة



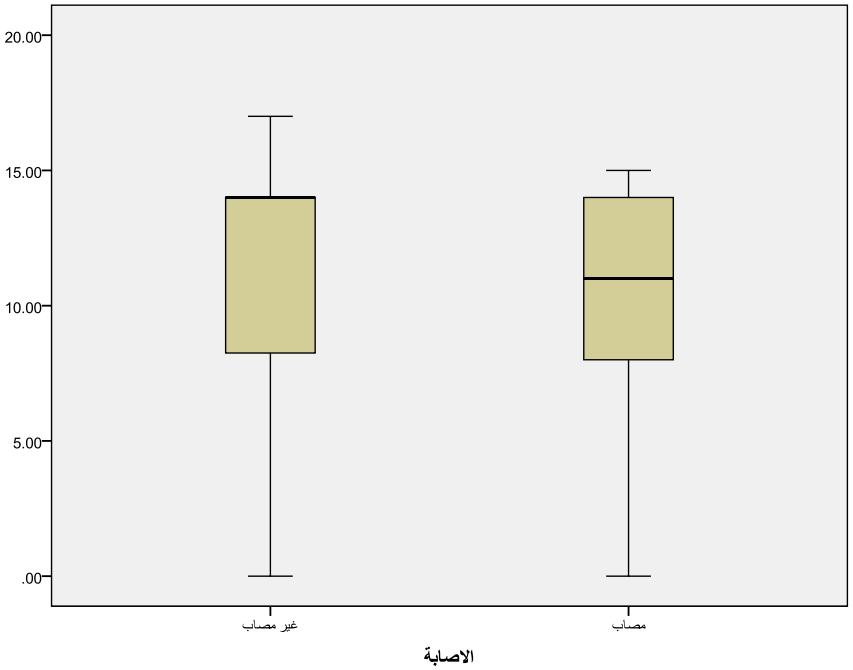
المجموعة الرابعة



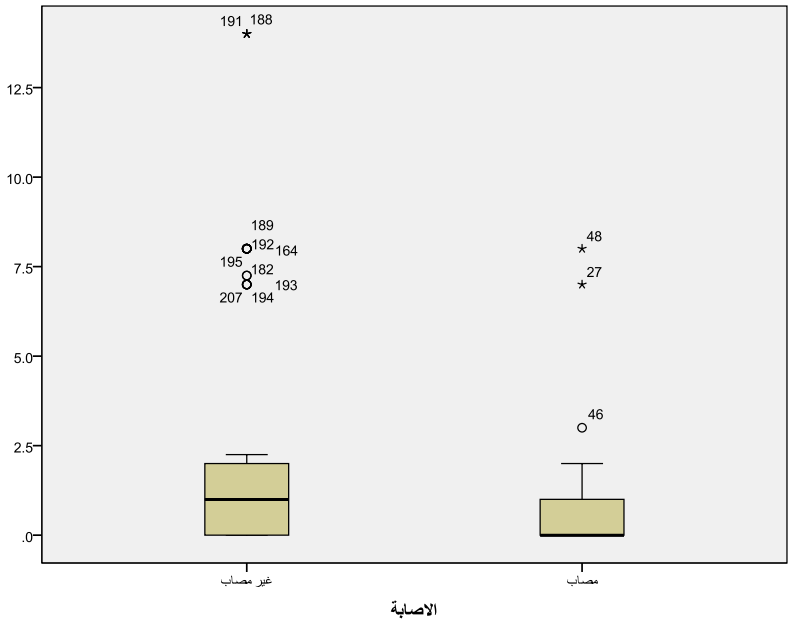
المجموعة الخامسة



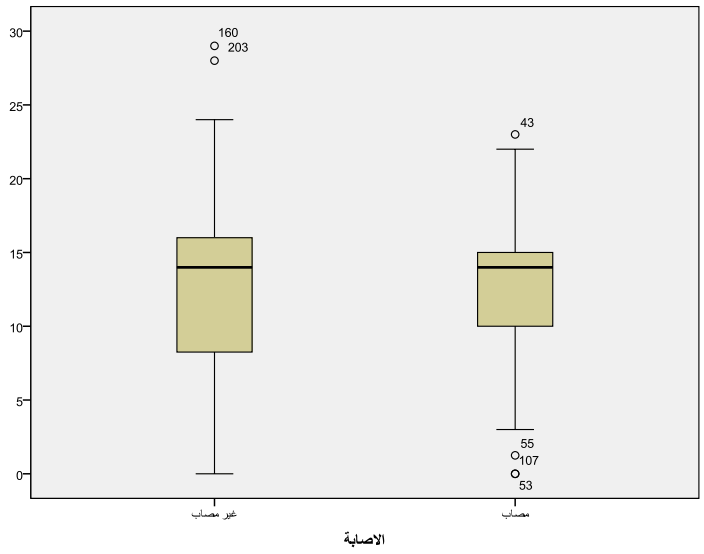
المجموعة السادسة



المجموعة السابعة



المجموعة الثامنة



المجموعة التاسعة

3-4-1 نموذج منحنى الانكفاء :

استخدمنا طريقة backward conditional عند بناء نموذج منحنى الانكفاء، ووجدنا أن النموذج ملائم لتوقع احتمال الإصابة بالسرطان اعتمادا على المتغيرات المدروسة ، وقد استطاع هذا النموذج التنبؤ بـ 74.2 % من الحالات ، كما يلي :

الجدول 12 يبين ملائمة نموذج منحنى الانكفاء للدراسة

		النموذج			نسبة التنبؤات الصحيحة	معنوية النموذج	الدلالة الإحصائية
		مصاب	**غير مصاب**	**المجموع**			
المشاهدات	**مصاب**	83	25	108	% 74.2	0.00	النموذج ملائم
	غير مصاب	30	75	105			
	المجموع	113	100	213			

يوضح الجدول التالي تأثير كل من المتغيرات على توقع احتمال الإصابة:

الجدول 13 يبين تأثير مختلف المتغيرات على توقع احتمال الإصابة

المتغير	قيمة معامل المتغير(B)	مستوى المعنوية	الدلالة الإحصائية	نسبة الارجحية
المجموعة 3	-0.117	0.00	المتغير معنوي	0.89
المجموعة 6	0.079	0.086	المتغير معنوي	1.082
المجموعة 8	-0.277	0.011	المتغير معنوي	0.758
العمر	0.369	0.003	المتغير معنوي	1.447

الجنس	-0.867	0.026	المتغير معنوي	0.420
التدخين	-0.899	0.031	المتغير معنوي	0.407
مستوى التعليم	-0.253	0.04	المتغير معنوي	0.776

نجد أن زيادة تكرار تناول الطعام من المجموعتين الثالثة و الثامنة يقلل من احتمالات الإصابة بالسرطان ، بينما تزيد احتمالية الإصابة عند زيادة تكرار التناول من أطعمة المجموعة السادسة .

كما نجد أن الزيادة في العمر تترافق مع زيادة احتمالية الإصابة ، في حين تتناقص احتمالية الإصابة عند ارتفاع المستوى التعليمي .

كما تزداد احتمالية الإصابة لدى الذكور بالمقارنة مع الإناث ، و تزداد أيضا بالترافق مع كون الشخص مدخناً . وهذا ما يتوافق مع الإحصاءات العالمية.

3-5-1 وصف عينة البحث الجزئية :

تم انتقاء عينة جزئية من العينة الأولى. وتألفت هذه العينة من 20 حالة سرطان و20 حالة شاهدة، تم فيما بعد استبعاد 5 من الشواهد وذلك لفساد عينة الدم، وبالتالي تم استبعاد عدد مماثل من الحالات ليصل العدد النهائي المدروس لهذه العينة الجزئية إلى 30 : 15 حالة و15 شاهدة. حيث تمت دراسة مشعر الانقسام الخلوي على الشرائح المناعية العائدة لخزعاتهم النسيجية وكذلك أجريت الاختبارات المناعية على عيناتهم الدموية.

3-5-2 النتائج الإحصائية التحليلية لاختلاف تعبيرية مشعر الانقسام الخلوي في العينة:

جاءت النتائج بالنسبة لمشعر الانقسام الخلوي كالتالي :

تم عد الخلايا التي تلونت بالمشعر في 4 ساحات لدى كل شخص، و ذلك لدراسة وجود فروق في تعبيرية Ki67 بين الأشخاص المصابين و السليمين .

قمنا باختبار مان وتني لتحري وجود فروق في عدد الخلايا الملونة بين العينة المصابة و العينة الشاهدة .

الجدول 14 يبين نتائج تباين مستوى تعبيرية مشعر الإنقسام الخلوي بين الحالات والشواهد

العينة	المتوسط	إحصاء مان وتني (W	مستوى المعنوية	دلالة المعنوية
سليمين	40.8	24.00	0.00	يوجد فرق
مصابين	323.47			

نلاحظ وجود فرق واضح بين متوسطي التعبيرية بين المصابين و السليمين ، ونلاحظ أن المصابين كانت لديهم تعبيرية أكبر منها لدى السليمين ، وذلك بثقة إحصائية 95 % .

3-5-3 النتائج الإحصائية التحليلية لاختلاف تعبيرية الفحوص المناعية في العينة:

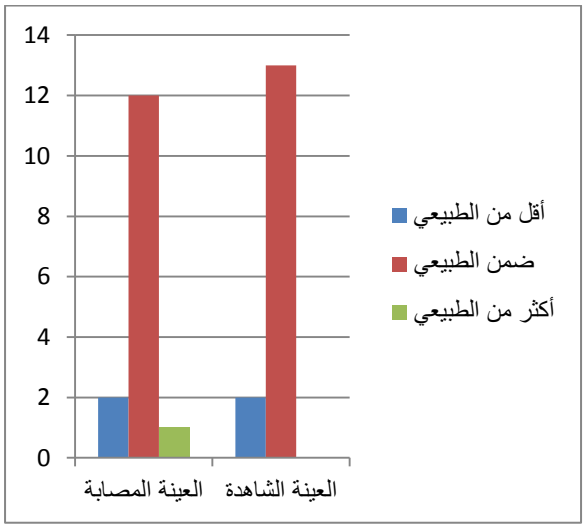
- نتائج الفحوص المناعية كانت كالتالي :

- نتائج تعداد الكريات البيضاء :WBC

الحد الطبيعي :($4.5 - 10.8 \times 10^3 \backslash mm^3$) ، وبالتصنيف نجد العينة موزعة كما يلي :

الجدول 15 يبين النائج التحليلية الإحصائية للفحوص المناعية تعداد الكريات البيضاء (WBC)

	أقل من الطبيعي	ضمن الطبيعي	أكثر من الطبيعي	قيمة إحصاء كاي مربع	مستوى المعنوية	دلالة المعنوية
العينة المصابة	2	12	1	1.040	0.595	لا توجد علاقة
العينة الشاهدة	2	13	0			



الشكل 24 رسم بياني يوضح نتائج الفحص المناعي (تعداد الكريات البيضاء)

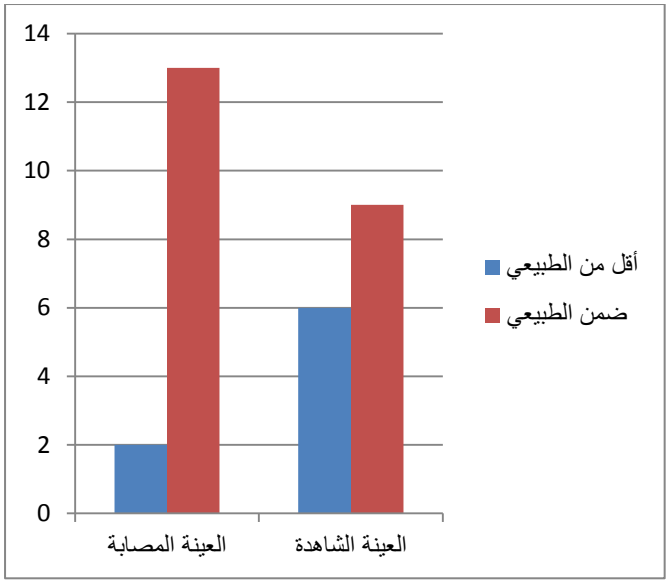
يبين اختبار كاي مربع للاستقلال عدم وجود علاقة بين (مستوى الاستجابة للمشعر WBC) و بين الإصابة . عند مستوى ثقة 95 % .

- نتائج الأضداد المناعية : IgG

الحد الطبيعي:(800 – 1800 mg \dl) ، وبتصنيف الحالات نجد العينة موزعة كما يلي :

الجدول 16 يبين نتائج الدراسة الاحصائية للفحوص المناعية (IgG)

	أقل من الطبيعي	ضمن الطبيعي	قيمة إحصاء كاي مربع	مستوى المعنوية	دلالة المعنوية
العينة المصابة	2	13	2.727	0.215	لا توجد علاقة
العينة الشاهدة	6	9			



الشكل 25 رسم بياني يوضح نتائج الفحص المناعي IgG

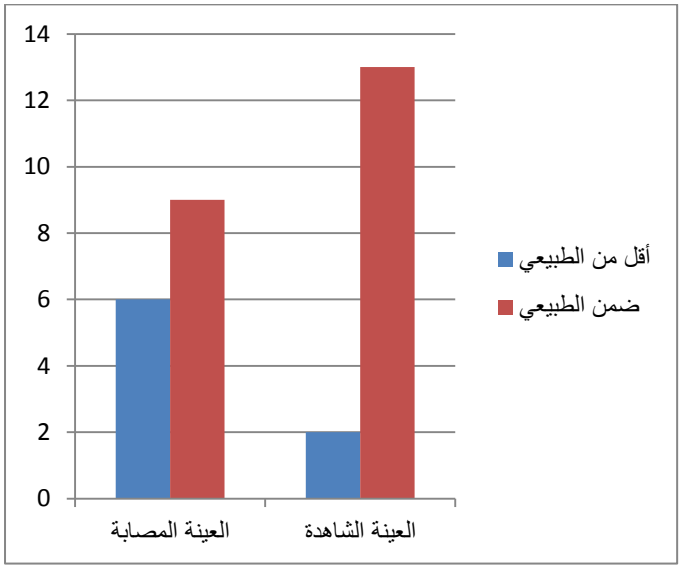
يبين اختبار كاي مربع للاستقلال عدم وجود علاقة بين (مستوى الاستجابة للمشعر IgG) و بين الإصابة . عند مستوى ثقة 95 %

- نتائج الأضداد المناعية : IgA

الحد الطبيعي (110 – 560 mg\dl)، وبتصنيف الحالات نجد العينة موزعة كما يلي :

الجدول 17 يبين نتائج الدراسة الإحصائية للفحوص المناعية (IgA)

	أقل من الطبيعي	ضمن الطبيعي	قيمة إحصاء كاي مربع	مستوى المعنوية	دلالة المعنوية
العينة المصابة	6	9	2.727	0.215	لا توجد علاقة
العينة الشاهدة	2	13			



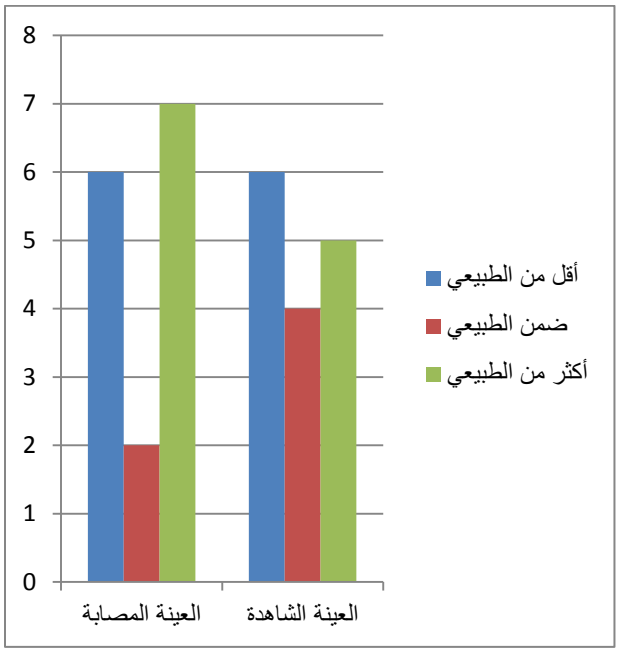
الشكل 26 رسم بياني يوضح نتائج الفحص المناعي (IgA)

يبين اختبار كاي مربع للاستقلال عدم وجود علاقة بين (مستوى الاستجابة للمشعر IgA) و بين الإصابة . عند مستوى ثقة 95 % .

- نتائج تحليل عناصر المتممة: C3
- الحد الطبيعي (90 mg\dl – 120)، وبتصنيف الحالات نجد العينة موزعة كما يلي

الجدول 18يبين النتائج الإحصائية للفحوص المناعية (C3)

	أقل من الطبيعي	ضمن الطبيعي	أكثر من الطبيعي	قيمة إحصاء كاي مربع	مستوى المعنوية	دلالة المعنوية
العينة المصابة	6	2	7	1.00	0.607	لا توجد علاقة
العينة الشاهدة	6	4	5			



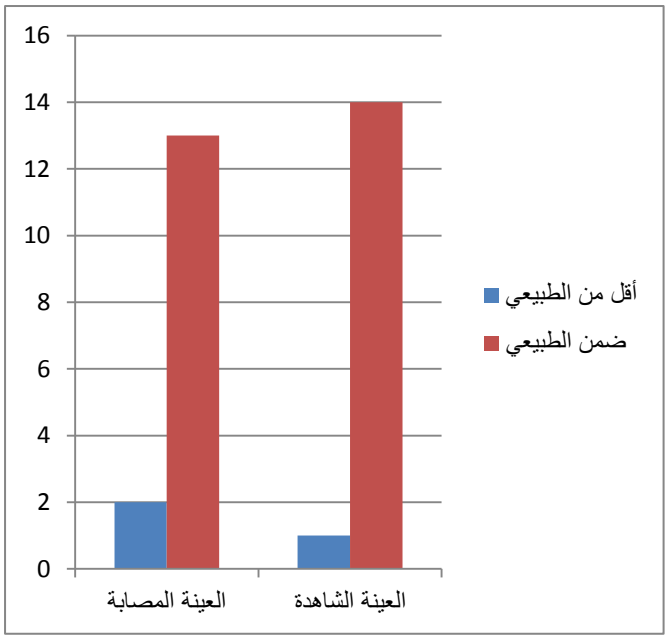
الشكل 27 رسم بياني يوضح نتائج الفحص المناعي C3

- نتائج تحليل عناصر المتممة: C4

الحد الطبيعي:(20 – 50 mg\dl)، وبتصنيف الحالات نجد العينة موزعة كما يلي :

الجدول 19 نتائج الدراسة الإحصائية للفحوص المناعية (C4)

	أقل من الطبيعي	ضمن الطبيعي	قيمة إحصاء كاي مربع	مستوى المعنوية	دلالة المعنوية
العينة المصابة	2	13	0.370	1.00	لا توجد علاقة
العينة الشاهدة	1	14			



الشكل 28 رسم بياني يوضح نتائج الفحص المناعي (C4)

يبين اختبار كاي مربع للاستقلال عدم وجود علاقة بين (مستوى الاستجابة للمشعر C4) و بين الإصابة . عند مستوى ثقة 95 % .

المناقشة

Discussion

لوحظ في الآونة الأخيرة ارتفاع نسبة حدوث السرطان بسبب الكثير من العوامل والأسباب الأخرى أهمها التقدم بالعمر أو بمعنى آخر، أصبحت فترة الحياة للفرد مطولة وبالتالي تزداد نسبة تعرضه للعوامل البيئية وتزداد خطورة تناوله للكحول أو التبغ ويزداد خطورة العامل الغذائي والأشعة المؤينة والإنتانات والالتهابات المزمنة وغيرها من عوامل الخطورة. يبقى العامل الغذائي في المقدمة كعامل خطورة كما هو عامل وقاية في الوقت نفسه (Mazzanti et al, 2010). تشكل التغذية واحداً من أهم عوامل الخطورة المسببة لحدوث السرطان، إذ أنها تعتبر سبباً لحدوث 40% من السرطانات حول العالم، حسب منظمة الصحة العالمية، وترتفع هذه النسبة حتى حدود 70-80% في سرطانات الثدي والبروستات والكولون (Go VL, 2001). ولم تعنَ الأبحاث بدراسة مشعر الانقسام كوسيط للعلاقة بين التغذية والسرطان أو دراسة التعبير المناعي كعامل وسيط آخر محتمل لتلك العلاقة، لهذه الأسباب أنجز هذا البحث لدراسة العلاقة بين التغذية والسرطان على عينة من مجتمعنا السوري ولمحاولة الربط أو إيجاد الوسيط في تلك العلاقة، المشعر الانقسامي، أم الحالة المناعية.

تألفت عينة البحث من 213 فرداً تم توزيعهم إلى 108 حالات مرضية و105 شواهد. وعرفت مجموعة الحالات على أنهم مرضى مشخص لديهم حديثاً الإصابة السرطانية المخاطية البشروية وذلك في البشرات المخاطية في منطقة الرأس والعنق (الحفرة الفموية أو البلعوم الأنفي والفموي أو الحبال الصوتية أو الحنجرة).

تم استخدام استتبيان تكرار طعام كأداة للربط بين التغذية والسرطان وتعد هذه الوسيلة الأكثر شيوعاً التي تستخدمها الكثير من البحوث الوبائية، مع مراعاة وجود تعديلات بالاستبيان حتى تتوافق مع المجتمع قيد الدراسة.

مناقشة علاقة التغذية بالإصابة السرطانية لدى عينة البحث :

تمت مقارنة حدوث الإصابة نسبةً لـ 9 مجموعات طعامية، الحليب والألبان، اللحوم والدواجن ومشتقاتها، الخضار والفواكه والحبوب والزيوت والدهون والمشروبات عالية الكافيين والمشروبات منخفضة الكافيين والسكر والحلويات. وبينت نتائج اختبار مان وتني وجود علاقة بين الإصابات السرطانية وتكرار الطعام وذلك في المجموعة الثانية والثالثة والخامسة والسادسة والثامنة (أي مع مجموعة اللحوم والخضار والحبوي والدهون والشاي الأخضر والزهورات) فيما لم تظهر أية فروق بين الحالات السرطانية والشواهد السليمة بالنسبة لتكرار الطعام في بقية المجموعات.

تماثلت نتائج المجموعة الثالثة (الخضار) من حيث انخفاض تكرار الإصابة مع زيادة تكرار تناول الوحدات الطعامية في هذه المجموعة مع نتائج (Notani PN, Jayant K, 1987) في التأكيد على الدور الهام للخضار في الوقاية من السرطان. وكذلك مع الكثيرمن الدراسات الأخرى الموافقة من حيث الدور الوقائي للخضار من حدوث السرطانات الفموية. (Zheng T, 1993) (La

(Chen YK, 2009) (Franceschi S, 1991) (Vecchia C, 1991 Katarzyna Smolińsk a,) (S Franceschi, 1999) (Lucenteforte E, 2008) .(2010

نفسر هذه النتيجة بالأهمية الوقائية لمضادات الأكسدة الموجودة في كل من الخضار (Ogden 1998) وكذلك بما تحتويه من ألياف تقلل من خطورة ارتفاع السعرات الحرارية والوارد من الدهون (William 1999) ولاحتوائها حسب دراسة (Steinmetz 1991) على مضادات الأكسدة والفيتامينات مثل فيتامين (A) و (C) (Steinmetz KA, 1991) (GM., 1999) (Ogden GR, 1998).

جاءت نتائج مجموعة اللحوم والدهون وترافق تكرارها مع ازدياد نسبة الإصابة موافقة لنتائج أبحاث أخرى (Actis AB, 2000) (Itsiopoulos C, 2009) (Sofi F, 2008)

من الممكن تفسير ذلك لاحتواء اللحوم على نسبة عالية من المواد المسرطنة مثل الأمينات الضارة وهذا ما جاء في إحدى الدراسات (Tatiana N, 2004).

نفسر تراجع الإصابة في مجموعة الشاي الأخضر في دراستنا لدروه كمضاد تأكسد وتحريضه لعملية الموت الخلوي المبرمج (Hibasami 1998)، ومن حيث أهميته ككابح لعمل الليبواوكسيجيناز والسيكلواوكسيجيناز وبالتالي منع عملية التشكل الوعائي في السرطانات(Yang 2001) هذا ما جاء موافقاً لنتائج دراسات أخرى تمت على فئران التجربة (Yang CS, 2001) (Hibasami H, 1998). وهذا ما أكدته كذلك نتائج أبحاث أخرى (Weisburg JH, 2002) (Yang C, 2002) (Tsao AS, 2009).

بينما اختلفنا مع دراسات أخرى (Johnson 2007) لم تولِ أهمية كبيرة لدور الخضار في الوقاية من السرطان. في حين اتفقنا معها من حيث دور السمنة والدهون واللحوم الحمراء والمعالجة في إحداث سرطانات الجهاز الهضمي. (Johnson IT, 2007).

اتفقت نتائج دراستنا مع (Eduardo de stefani, 2005) من حيث ارتفاع خطورة تناول الدهون واللحم المشوي والأرز بالنسبة لسرطانات الحفرة الفموية، وخاصةً أنه أظهر دوراً متوسطاً للحوم والبيض لكنه غير هام إحصائيا. في حين أنه أكد على أهمية الخضار الطازجة النيئة في الوقاية من السرطان ولم تبدِ الخضار المطبوخة في دراسته أي دور. لكننا اختلفنا مع دراسته من حيث أنه ركز على الدور الهام للحمضيات وتفوقها على بقية المجموعات الطعامية من حيث دورها الوقائي في حدوث السرطانات الفموية في حين لم تظهر دراستنا ذلك الدور البارز للفواكه .(Eduardo De Stefani et al, 2005)

مناقشة نتائج العينة الجزئية:

مناقشة نتائج العينة الجزئية من حيث دور مشعر الانقسام الخلوي (Ki67) كوسيط في الإصابة السرطانية:

لم نجد أبحاثاً درست دور مشعر الانقسام الخلوي كوسيط بين التغذية كعامل خطورة للإصابة السرطانية وبين السرطان كنتيجة. اقتصرت الدراسات والأبحاث المتعلقة بهذا المجال على دراسة عنصر غذائي معين واستجابة مشعر الانقسام الخلوي لهذا العنصر. علماً أن تلك الأبحاث كانت تتم على حيوانات التجربة.

يمكن الربط بين تكرار تناول اللحوم وبالتالي زيادة الوارد البروتيني و حدوث السرطان من خلال إحداثها ارتفاعاً في تعبيرية مشعر الانقسام الخلوي وهذا ما جاء في أبحاث أخرى على حيوانات التجربة، التي اتفقنا مع نتائجها من حيث أثر اللحوم وخصوصاً اللحوم المعالجة في الإصابة السرطانية (Nahas 2011) (El-Nahas, 2011) ودراسة أخرى (McMichael 1998) تناولت زيادة الوارد البروتيني فقط وأثره على مشعر الانقسام الخلوي وذلك في سرطان الثدي المحدث لدى فئران التجربة (McMichael-Phillips, 1998).

يمكن تفسير نتائج بحثنا من حيث الترابط بين مجموعة الدهون وحدوث الإصابة السرطانية من خلال دور النظام الغذائي الغني بالدهون في رفع تعبيرية مشعر الانقسام الخلوي ونمو الورم والتشكل الوعائي توافقاً مع الدراسات (Gniuli 2010) و (Park 2011) التي تمت على فئران التجارب(Park et al, 2011) (Gniuli et al, 2010).

مناقشة نتائج العينة الجزئية من حيث دور المناعة كوسيط في الإصابة السرطانية:

لم نجد أبحاثاً مشابهة لبحثنا من حيث دراسة دور المناعة كوسيط بين التغذية كعامل خطورة وبين السرطان كنتيجة. حيث توجهت الأبحاث لدراسة أثر عناصر غذائية أو أنماط غذائية معينة في الاستجابة المناعية للمرضى في سياق الوقاية أو كخطوة داعمة لعلاج جراحي أو كيماوي. أو دراسة أحد العناصر الغذائية وأثره على الارتكاس المناعي لدى حيوانات التجربة.

وجدت إحدى الدراسات (Cano 2002) تحسناً في الحالة المناعية تجلى بارتفاع التعداد العام للأضداد IgA, IgM وذلك على مجموعة من فئران التجربة تم إدخال اللبن على غذائهم، مقارنة بعينة شاهدة تم اجتزاء اللبن من غذائها(Cano et al, 2002).

في حين وجد (Ahmad 1990) أن نقص التغذية عند فئران التجربة يؤدي إلى نقص مستويات الأضداد على أن يكون النقص شديداً لفترة طويلة. وهذا ما أكد عليه (Bull 1975) في دراسته على أن العوز الغذائي يؤدي إلى انخفاض القدرة على تركيب الأضداد.{(Ahmed et al, 1990) .(Bull, 1975)

وقد وجد (Celya 1989) أن التغذية السوية من شأنها أن تؤدي إلى تحسن في مستويات الC4, IgA وتحسن في تعداد اللمفاويات التائية المساعدة. فيما لم يؤثر وجود الدسم والدهون في الغذاء على الحالة المناعية (Celaya Perez et al, 1989).

لم تشر نتائجنا إلى فروق هامة في الفحوص المناعية بين العينات والشواهد والحالات المرضية حيث كانت حول معدلاتها الطبيعية، وهذا ما يفسر بأننا قد تحرينا الكم وليس النوع. أي بمعنى آخر أن الأضداد والخلايا بقيت على كمياتها وأعدادها ولكنها قد تكون غير وظيفية وهذا مالم نتطرق إليه في دراستنا.

الاستنتاجات

Conclusion

ضمن حدود وإمكانيات هذا البحث:

1- تبين وجود علاقة بين التغذية والسرطان لدى عينة من المجتمع السوري.

2- استطعنا الوصول للطرق الأساسية في مقاربة النظام الغذائي (استبيان تكرار الطعام وخريطة الحجوم المعيارية) وتثبت هذه الوسائل قيمتها وأهميتها البحثية عالمياً، لكننا ضمن إمكانيات بحثنا لم نتمكن من تصديق هذه الوسائل.

3- يعتبر استبيان تكرار الطعام طريقة مثبتة عالمياً كما أسلفنا إلا أنها تعتمد على ذاكرة المريض ومدى تعاونه.

4- يلعب تكامل البيانات دورا هاما في عكس الصورة النهائية لدور التغذية في إحداث السرطان، وهذا ما كان عبئاً على البحث، فكان لابد من دراسة حالة النشاط البدني والحالة العاطفية أو النفسية للمريض وربط المتغيرات جملة واحدة مع التغذية.

5- تبين من خلال الدراسة على العينة الجزئية أن مشعر الانقسام الخلوي مؤهل لأن يلعب دور الوسيط بين التغذية كعامل خطورة والنتيجة وهي السرطان. حيث من الممكن أن القول أن أنماط غذائية معينة من شأنها أن تؤدي إلى ارتفاع تعبيرية هذا المشعر.

6- لم نتوصل خلال دراستنا إلى الربط بين الحالة المناعية كوسيط للإصابة السرطانية. حيث لم نجد فروقاً هامة في الفحوص المناعية بين العينة الشاهدة والحالات. حيث كانت أغلب النتائج حول المعدلات الطبيعية لدى العينة ككل.

المقترحات والتوصيات

Recommendations & Suggestions

1- إجراء دراسات مماثلة لكن على شريحة أوسع من المرضى ومراقبة المرضى على فترات زمنية أطول.

2- الانتقال للشق السريري لهذا البحث وهو أخذ عينات دم من المرضى والبحث عن عوامل غذائية معينة وربط أثرها بعملية السرطان : مثل حمض الفوليك أو المعادن الزهيدة كالسيلينيوم والزنك وغيرها، ومعرفة أثرها الحقيقي على مرضانا وحقنها لاحقا في حيوانات التجربة للتأكد من فعاليتها الوقائية من السرطان.

3- تحتاج هكذا أبحاث لفريق عمل متكامل، وليس عملاً فردياً حيث لابد من الدراسة الدقيقة لكل مريض سواء من حيث الغذاء أو الناحية النفسية ولاحقا مرحلة الخزعات والتحليل المخبري لعينات الدم.

4- الخطو نحو تغيير منحى الدراسة من حيز ملء استبيانات إلى تطبيق أساليب غذائية عالمية معتمدة وربط أثرها في الشفاء من السرطان أو الإصابة به. وإجراء دراسات تقوم على تغير نمط الغذاء لمجموعة من مرضى السرطان ومراقبتها على مدى فترات زمنية أطول بحيث نتمكن من الربط الدقيق بين أنماط غذائية وأثرها الصحيح في إحداث السرطان أو الوقاية منه.

5- توسيع عينة البحث الجزئية فيما يخص الربط بين الغذاء ومشعر الانقسام الخلوي بحيث نتمكن من الإجابة بدقة عن هذا التساؤل.

6- توسيع عينة البحث فيما يخص الربط بين الحالة المناعية والغذاء في سياق الإصابة السرطانية للوصول إلى نتائج أكثر مصداقية في هذا الصدد.

Abstract الملخص

تزداد معدلات الإصابات السرطانية في مجتمعنا يومياً ومن هنا تنبع الحاجة للإحاطة بالأسباب واتخاذ سبل الوقاية المناسبة. ومن هنا لا ب من معرفة وحصر عوامل الخطورة الأساسية المرتبطة بهذه الأوبئة والسرطانات، ومن هنا دعت الحاجة لإجراء هذا البحث لسبر التغذية كأحد عوامل الخطورة المحتملة للإصابات السرطانية.

الهدف من البحث: معرفة دور التغذية في الآلية الإمراضية للسرطانات المخاطية البشروية. ومعرفة دور الانقسام الخلوي كوسيط في هذه العملية وكذلك دور الحالة المناعية وذلك كوسيط آخر.

مواد وطرائق البحث:تألفت عينة البحث من 108 مرضى سرطانات بشروية في مخاطيات الرأس والعنق و105 حالة شاهدة. تم إجراء استبيانات للعينة شملت استبيان عام حول الوضع الاجتماعي والتعليمي واستبيان تكرار الطعام إضافة لتوقيع المشاركين على موفقتهم على الاشتراك بالبحث. أدخلت البيانات على برنامج إحصائي SPSS وذلك لإجراء الراسة الإحصائية والاختبارات اللازمة. حيث صنفنا الوحدات الطعامية ضمن 9 مجموعات أساسية تابعة للتصنيف العالمي (Mypyramid) وهي: 1- مجموعة الحليب والألبان ومشتقاتها، 2- مجموعة اللحوم والدواجن، 3- مجموعة الخضار، 4- مجموعة الفواكه، 5- مجموعة الحبوب ومنتجاتها، 6- مجموعة الزيوت والدهون، 7- مجموعة المشروبات عالية الكافيين، 8- مجموعة المشروبات منخفضة الكافيين، 9- مجموعة السكر والحلويات.

استخدمنا اختبار مان وتني لدراسة الفروق بين المجموعات الطعامية من حيث تأثيرها في الإصابة واختبار Ki مربع لدراسة العلاقة بين المتغير التابع وهو السرطان ومجموعة من المتغيرات المستقلة

(مثل الجنس والعمر والتدخين ولمستوى التعليمي) ولاحقاً درسنا من خلال معامل الإنكفاء أثر المتغيرات ككل، وتم استبعاد المتغيرات غير ذات القيمة الإحصائية.

قمنا بسحب عينة عشوائية من العينة الأولى وتألفت من 15 حالة سرطان و15 حالة شاهدة. تم أخذ العينة النسيجية للمرضى لدراسة أثر مشعر الانقسام الخلوي كوسيط بالإصابة وذلك بعد تلوين الخزعات بال ki67 وسحب عينة من الدم لدراسة المناعة كوسيط آخر في هذه الإصابة حيث تم معايرة الأضداد المناعية IgA-IgG وعوامل المتممة C3 – C4 إضافة إلى التعداد العام للكريات البيضاء.

النتائج: جاءت النتائج متوافقة مع أغلب البحوث العالمية من حيث التأكيد على بالغ الدور للغذاء في إحداث الإصابات السرطانية أو الوقاية منها. والتركيز على دور عوامل معينة في هذه الأغذية من مضادات أكسدة وفيتامينات وربطها بالحد من التكاثر الخلوي للخلايا السرطانية ورفع الحالة المناعية العامة للمرضى.

الخلاصة: تعد التغذية من أهم عوامل الخطورة في إحداث الإصابات السرطانية وذلك في منطقة الرأس والعنق نظراً لكونها تجدد الحالة المناعية وتعدل من الاستجابة الخلوية لعوامل النمو والموت الخلوي المبرمج للخلايا السرطانية.

Abstract

Squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC) is the malignant tumor arising most frequently in non-keratinized epithelial tissue of the upper part of the respiratory or gastrointestinal tracts. Head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC) comprise about 6% of all malignant neoplasms. The major risk factors of -HNSCC are smoking and alcohol consumption.These tumors develop most commonly in the sixth or seventh decade of life and significantly less frequently in patients younger than 45 years defined as young adults. There is a study in the association between dietary folate intake and survival in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) patients. It showed potential association with a reduced risk of death, and that dietary folate intake was identified as an independent prognostic factor associated with improved clinical outcomes in HNSCC patients.

Aim of Study: The aim of this study was to test the association between diet and the occurrence of mucosal carcinoma in the head and neck region amongst Syrian subjects.

Materials &Methods: Data was collected by an interview using questionnaire**.** This questionnaire include demographic, socioeconomic, family medical history and health risk behaviours (smoking and alcohol consumption) data. The intake of nutrients and food groups was assessed with a food frequency questionnaire.

Results: there was an impact of the diet on the carcinomas, as to the food groups: fat, vegetables, meat and green tea ($p< 0,05$). But not with other food groups ($p>0,05$). No relation connects immune state as a mediator in this process. While there was an important one

between mitotic index as a mediator between nutrition and carcinomas.

Conclusion: nutrition has an important effect on the etiology of mucosal carcinomas in Syrian patients. Especially vegetable group and green tea, which may play a preventive role. While meat group and high fat group could play a causative factor in these tumors. There was a relation between mitotic index as a mediator and nutrition, where as there was not any relation between immune state and nutrition.

المراجع

references

http://www.breastcancer.org2012. Available: [Accessed 17-9 2012].

ACTIS AB, E. A. 2000. Influence of environmental andnutritional factors on salivary gland tumorigenesis with a special reference to dietary lipids. *Eur J Nutr*.

AHMED, F., JONES, D. B. & JACKSON, A. A. 1990. Effect of undernutrition on the immune response to rotavirus infection in mice. *Ann Nutr Metab,* 34, 21-31.

ALEXANDER, J. W. & PECK, M. D. 1990. Future prospects for adjunctive therapy: pharmacologic and nutritional approaches to immune system modulation. *Crit Care Med,* 18, S159-64.

ANSTEAD, G. M., CHANDRASEKAR, B., ZHAO, W., YANG, J., PEREZ, L. E. & MELBY, P. C. 2001. Malnutrition alters the innate immune response and increases early visceralization following Leishmania donovani infection. *Infect Immun,* 69, 4709-18.

BAGAN, J. V. & SCULLY, C. 2009. Recent advances in Oral Oncology 2008; squamous cell carcinoma aetiopathogenesis and experimental studies. *Oral Oncol,* 45, e45-8.

BARNES, L., UNIVERSIT©ÞTS-SPITAL ZURICH. DEPT. PATHOLOGIE., INTERNATIONAL ACADEMY OF PATHOLOGY., WORLD HEALTH ORGANIZATION. & INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. 2005. *Pathology and genetics of head and neck tumours,* Lyon, IARC Press.

BEACH, R. S., GERSHWIN, M. E. & HURLEY, L. S. 1982. Zinc, copper, and manganese in immune function and experimental oncogenesis. *Nutr Cancer,* 3, 172-91.

BIESALSKI, H. K. & FRANK, J. 1995. [Antioxidants in nutrition and their importance in the anti-/oxidative balance in the immune system]. *Immun Infekt,* 23, 166-73.

BISHOP, B. 1988. Organic food in cancer therapy. *Nutr Health,* 6, 105-9.

BOEING, H., DIETRICH, T., HOFFMANN, K., PISCHON, T., et al . 2006. Intake of fruits and vegetables and risk of cancer of the upper aero-digestive tract: the prospective EPIC-study. *Cancer Causes Control,* 17, 957-69.

BOSETTI, C., GALLUS, S., TRICHOPOULOU, A., TALAMINI, R., FRANCESCHI, S., NEGRI, E. & LA VECCHIA, C. 2003. Influence of the Mediterranean diet on the risk of cancers of the upper aerodigestive tract. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev,* 12, 1091-4.

BOUNTZIOUKA, V., BATHRELLOU, E., GIOTOPOULOU, A., et al. D. B. 2011. Development, repeatability and validity regarding energy and macronutrient intake of a semi-quantitative food frequency questionnaire: Methodological considerations. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*.

BRENNANP. BOFFETTA M. HASHIBE, P. 2008. Dietary risk factors for squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract in central and eastern Europe. *Cancer Causes Control,* 19, 1161-1170.

BROOKOVER, A. 2005. *Dietary Guidelines for Americans* [Online]. Available: www.health.org.

BULL, D. M. 1975. Nutrition and tumor immunity: divergent effects of antitumor antibody. *Cancer Res,* 35, 3317-9.

BUSHKIN-BEDIENT, S. & CARPENTER, D. O. 2010. Benefits versus risks associated with consumption of fish and other seafood. *Rev Environ Health,* 25, 161-91.

C.D LLEWELLYN, N. W. J., K.A.A.S WARNAKULASURIYA 2001. Risk factors for squamous cell carcinoma of the oral cavity in young people - a comprehensive literature review

CANO, P. G., AGUERO, G. & PERDIGON, G. 2002. Immunological effects of yogurt addition to a re-nutrition diet in a malnutrition experimental model. *J Dairy Res,* 69, 303-16.

CELAYA PEREZ, S., NAVARRO, M., ROMAN, A.,et al. 1989. [The effect of preoperative parenteral nutrition on the capacity of the immune response in malnourished patients (preoperative parenteral nutrition and immunity)]. *Nutr Hosp,* 4, 145-8.

CHAINANI-WU, N. 2002. Diet and Oral, Pharyngeal, and Esophageal Cancer. *NUTRITION AND CANCER*.

CHANDRA, R. K. 1997. Nutrition and the immune system: an introduction. *Am J Clin Nutr,* 66, 460S-463S.

CHANDRA, R. K. 1999. Nutrition and immunology: from the clinic to cellular biology and back again. *Proc Nutr Soc,* 58, 681-3.

CHANDRA, R. K. & KUMARI, S. 1994. Nutrition and immunity: an overview. *J Nutr,* 124, 1433S-1435S.

CHEN, W., LU, Y., GAO, M., WU, J., WANG, A. & SHI, R. 2011. Anti-angiogenesis effect of essential oil from Curcuma zedoaria in vitro and in vivo. *J Ethnopharmacol,* 133, 220-6.

CHEN YK, L. C., WU IC ET AL.: 2009. Food intake and the occurrence of squamous cell carcinoma in different sections of the esophagus in Taiwanese men. *Nutrition and Cancer,* 25: 753-61.

CHU, P. Y., CHANG, S. Y., HUANG, J. L. & TAI, S. K. 2010. Different patterns of second primary malignancy in patients with squamous cell carcinoma of larynx and hypopharynx. *Am J Otolaryngol,* 31, 168-74.

COMBS, G. F., JR., CLARK, L. C. & TURNBULL, B. W. 1997. Reduction of cancer mortality and incidence by selenium supplementation. *Med Klin (Munich),* 92 Suppl 3, 42-5.

CRINNION, W. J. 2010. Organic foods contain higher levels of certain nutrients, lower levels of pesticides, and may provide health benefits for the consumer. *Altern Med Rev,* 15, 4-12.

CUST, A. E., KAAKS, R., et al . 2007. Metabolic syndrome, plasma lipid, lipoprotein and glucose levels, and endometrial cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Endocr Relat Cancer,* 14, 755-67.

DAYONG WU , S. N. H., MOHSEN MEYDANI, AND SIMIN NIKBIN MEYDANI 2006. Effect of Concomitant Consumption of Fish Oil and Vitamin E on T Cell Mediated Function in the Elderly: A Randomized Double-Blind Trial. *American College of Nutrition*.

DE STEFANI, E., BOFFETTA, P., RONCO, A. L., et al. 2005. Dietary patterns and risk of cancer of the oral cavity and pharynx in Uruguay. *Nutr Cancer,* 51, 132-9.

DEBORAH M. WINN, R. G. Z., LINDA W. PICKLE, GLORIA GRIDLEY, WILLIAM J. BLOT, AND ROBERT N. HOOVER 1984. Diet in the Etiology of Oral and Pharyngeal Cancer among Women from the Southern United States. *CANCER RESEARCH*.

DELAFUENTE, J. C. 1991. Nutrients and immune responses. *Rheum Dis Clin North Am,* 17, 203-12.

DEVESA, S. S., BLOT, W. J. & FRAUMENI, J. F., JR. 1998. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer,* 83, 2049-53.

EDUARDO DE STEFANI, P. B., et al. 2005. Dietary Patterns and Risk of Cancer of the Oral Cavity and Pharynx in Uruguay. *NUTRITION AND CANCER,* 51(2), 132–139.

EKRAMUDDAULA, F. M., SIDDIQUE, B. H., ISLAM, M. R., KABIR, M. S. & ALAM, M. S. 2011. Evaluation of risk factors of oral cancer. *Mymensingh Med J,* 20, 412-8.

EL-NAHAS, A. F., MOHAMED, A. A. A, ZWEEL, H.H AND EL-ASHMAWY, I.M. 2011. Hepatorenal and genotoxic effects of genetically modified quail meat in a 90-day dietary toxicity study in mice. *International Food Research Journal*.

ELENI PETRIDOU, A. I. Z., DIMITRIOS LEFATZIS, et al. 2002. The Role of Diet and Specific Micronutrients in the Etiology of Oral Carcinoma. *American Cancer Society,* 94, 2981-2988.

ELENI PETRIDOU, M. D., ATHANASIOS I. ZAVRAS,et al . 2002. The Role of Diet and Specific Micronutrients in the Etiology of Oral Carcinoma. *American Cancer Society*.

ENWONWU, C. O. & MEEKS, V. I. 1995. Bionutrition and oral cancer in humans. *Crit Rev Oral Biol Med,* 6, 5-17.

ENWONWU, C. O. & SANDERS, C. 2001. Nutrition: impact on oral and systemic health. *Compend Contin Educ Dent,* 22, 12-8.

ERSILIA LUCENTEFORTE A, W. G. A., B, CRISTINA BOSETTI A, CARLO LA VECCHIA 2009. Dietary factors and oral and pharyngeal cancer risk. *Oral Oncology,* 45 461-467.

EVA S. WINTERGERSTA, S. M., DIETRICH H. HORNIG 2007. Contribution of Selected Vitamins and Trace Elements to Immune Function.

FAKHIR, S., AHMAD, P., FARIDI, M. A. & RATTAN, A. 1989. Cell-mediated immune responses in malnourished host. *J Trop Pediatr,* 35, 175-8.

FERNANDES, G. 2008. Progress in nutritional immunology. *Immunol Res,* 40, 244-61.

FISCHER, A. H., JACOBSON, K. A., ROSE, J. & ZELLER, R. 2008. Hematoxylin and eosin staining of tissue and cell sections. *CSH Protoc,* 2008, pdb prot4986.

FONG, L. Y., LI, J. X., FARBER, J. L. & MAGEE, P. N. 1996. Cell proliferation and esophageal carcinogenesis in the zinc-deficient rat. *Carcinogenesis,* 17, 1841-8.

FRANCESCHI S, B. E., BARON AE, ET AL. 1991. Nutrition and cancer of the oral cavity and pharynx in north-east Italy. *Int J Cancer*.

GALLI, C. & CALDER, P. C. 2009. Effects of fat and fatty acid intake on inflammatory and immune responses: a critical review. *Ann Nutr Metab,* 55, 123-39.

GANNAGE-YARED, M. H., CHEMALI, R., SFEIR, C., MAALOUF, G. & HALABY, G. 2005. Dietary calcium and vitamin D intake in an adult Middle Eastern population: food sources and relation to lifestyle and PTH. *Int J Vitam Nutr Res,* 75, 281-9.

GAUFFIN, C. P., AGUERO, G. & PERDIGON, G. 2002. Adjuvant effects of Lactobacillus casei added to a renutrition diet in a malnourished mouse model. *Biocell,* 26, 35-48.

GHOSH, S., PELLETT, P. L., AW-HASSAN, A., MOUNEIME, Y., SMRIGA, M. & SCRIMSHAW, N. S. 2008. Impact of lysine-fortified wheat flour on morbidity and immunologic variables among members of rural families in northwest Syria. *Food Nutr Bull,* 29, 163-71.

GM., W. 1999. Diet and cancer prevention: the fiber first diet. *Toxicol Sci*.

GNIULI, D., CALCAGNO, A., DALLA LIBERA, L., CALVANI, R., LECCESI, L., CARISTO, M. E., VETTOR, R., CASTAGNETO, M., GHIRLANDA, G. & MINGRONE, G. 2010. High-fat feeding stimulates endocrine, glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP)-expressing cell hyperplasia in the duodenum of Wistar rats. *Diabetologia,* 53, 2233-40.

GO VL, W. D., BUTRUM R. 2001. Diet, nutrition and cancer prevention. *journal of nutrition*.

HAAS, P., STRAUB, R. H., BEDOUI, S. & NAVE, H. 2008. Peripheral but not central leptin treatment increases numbers of circulating NK cells, granulocytes and specific

monocyte subpopulations in non-endotoxaemic lean and obese LEW-rats. *Regul Pept,* 151, 26-34.

HENN, R. L., FUCHS, S. C., MOREIRA, L. B. & FUCHS, F. D. 2010. Development and validation of a food frequency questionnaire (FFQ-Porto Alegre) for adolescent, adult and elderly populations from Southern Brazil. *Cad Saude Publica,* 26, 2068-79.

HERRAN, O. F., ARDILA, M. F., ROJAS, M. P. & HERNANDEZ, G. A. 2010. [Design of dietary questionnaires to study the relationships between diet and cancer prevalence in Colombia]. *Biomedica,* 30, 116-25.

HIBASAMI H, K. T., ACHIWA Y, ET AL 1998. Induction of apoptosis in human stomach cancer cells by green tea catechins. *Oncol Rep* 5:527-529.

HONG, S., CHOI, Y., LEE, H. J., KIM, S. H., OE, Y., LEE, S. Y., NAM, M. & KIM, Y. S. 2010. Development and validation of a semi-quantitative food frequency questionnaire to assess diets of korean type 2 diabetic patients. *Korean Diabetes J,* 34, 32-9.

HUANG, T. Y., HSU, L. P., WEN, Y. H., HUANG, T. T., CHOU, Y. F., LEE, C. F., YANG, M. C., CHANG, Y. K. & CHEN, P. R. 2010. Predictors of locoregional recurrence in early stage oral cavity cancer with free surgical margins. *Oral Oncol,* 46, 49-55.

I. T. JOHNSON, E. K. L. 2007. Review article: nutrition, obesity and colorectal cancer.

ITSIOPOULOS C, H. A., KAIMAKAMIS M 2009. Can the Mediterranean diet prevent prostate cancer? *Mol Nutr Food Res* 53: 227-39.

JEFFREY A. MEYERHARDT, D. N., et al. 2007. Association of Dietary Patterns With Cancer Recurrence and Survival in Patients With Stage III Colon Cancer. *American Medical Association,* 298.

JOHNSON IT, L. E. 2007. Review article: nutrition, obesity and colorectal cancer.". *Alimentary Pharmacology & Therapeutics,* volume 26, Issue 2.

KARAGAS, M. R., TOSTESON, T. D., et al . 1998. Effects of milk and milk products on rectal mucosal cell proliferation in humans. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev,* 7, 757-66.

KATARZYNA SMOLIŃSK A, I. D. A., PIOTR PALUSZKIEWICZ 2010a. Vegetables enriched diet and oesophageal cancer risk.Systematic review and meta-analysis of case-control studies.

KATARZYNA SMOLIŃSK A, I. D. A., PIOTR PALUSZKIEWICZ 2010b. Vegetables enriched diet and oesophageal cancer risk.Systematic review and meta-analysis of case-control studies. *PRZEGLĄD CHIRURGICZNY*.

KEY TJ, A. N. 2002. The effect of direction risk of cancer.. *Lancet.,* 360: , 861 – 868.

KHANNA, R., THAPA, P. B., 2005. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme status in oral carcinoma patients. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ),* 3, 334-9.

KIRCHER, B., EIBL, G., et al. 2002. The role of L-alanyl-L-glutamine in the immune response in vitro. *Wien Klin Wochenschr,* 114, 702-8.

KIREMIDJIAN-SCHUMACHER, L., ROY, M., GLICKMAN, R., et al. 2000. Selenium and immunocompetence in patients with head and neck cancer. *Biol Trace Elem Res,* 73, 97-111.

KLEA KATSOUYANNI, E. B. R., CHARALAMBOS GNARDELLIS, DIMITRIOS TRICHOPOULOS, & TRICHOPOULOU, E. P. A. A. 1997. Reproducibility and Relative Validity of an Extensive Semi-Quantitative Food Frequency Questionnaire using Dietary Records and Biochemical Markers among Greek Schoolteachers.

KLEIHUES, S. 2003. World Cancer Report. ***International Agency for Research on Cancer*****.**

KUMAR, V. & ROBBINS, S. L. 2007. ***Robbins basic pathology,*** **Philadelphia, PA, Saunders/Elsevier.**

KURIHARA, N., FAN, K., THALER, H. T., YANG, K. & LIPKIN, M. 2008. Effect of a Western-style diet fortified with increased calcium and vitamin D on mammary gland of C57BL/6 mice. ***J Med Food,*** **11, 201-6.**

LA VECCHIA C, N. E., D'AVANZO B, BOYLE P. FRANCESCHI S. 1991. Dietary indicators of oral and pharyngeal cancer. ***Int J Epidemiology*****.**

LAGMAN, R. & WALSH, D. 2003. Dangerous nutrition? Calcium, vitamin D, and shark cartilage nutritional supplements and cancer-related hypercalcemia. ***Support Care Cancer,*** **11, 232-5.**

LARA NASREDDINE , N. H., ABLA SIBAI, MOUı¨N HAMZE AND DOMINIQUE PARENT-MASSIN 2005. Food consumption patterns in an adult urban population in Beirut,Lebanon.

LEVI, F., PASCHE, C., LA VECCHIA, et al. 1998. Food groups and risk of oral and pharyngeal cancer. ***Int J Cancer,*** **77, 705-9.**

LI, N., CHEN, X., HAN, C. & CHEN, J. 2002. [Chemopreventive effect of tea and curcumin on DMBA-induced oral carcinogenesis in hamsters]. ***Wei Sheng Yan Jiu,*** **31, 354-7.**

LISA VERBERNEAB, A. B.-F., GENEVIEVE BUCKLANDD & LLUíS SERRA-MAJEMAC 2010. Association Between the Mediterranean Diet and Cancer Risk: A Review of Observational Studies.

LOWELL, J. A., PARNES, H. L. & BLACKBURN, G. L. 1990. Dietary immunomodulation: beneficial effects on oncogenesis and tumor growth. ***Crit Care Med,*** **18, S145-8.**

LUCENTEFORTE E, G. W., BOSETTI C ET AL 2008. Diet diversity and the risk of squamous cell esophageal cancer. ***Int J Cancer,*** **123: 2397-400.**

M. SHAHRAKI, J. M., M.R. RASHIDI, et al. 2005. The Effect of Meal Frequency on Serum Immunoglobulins Profile, Insulin and Weight in Rat.

MADAR, Z., GUREVICH, P., BEN-HUR, et al. 1998. Effects of dietary fiber on the rat intestinal mucosa exposed to low doses of a carcinogen. ***Anticancer Res,*** **18, 3521-6.**

MAHSHID DEHGHAN, N. A. H., AFZALHUSSEIN YUSUFALI, & FATHIMUNISSA NUSRATH, S. Y. A. A. T. M. 2005. Development of a semi-quantitative food frequency questionnaire for use in United Arab Emirates and Kuwait based on local foods.

MANCINI G, C. A. O., HEREMSANS JF 1965. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. ***Immunochemistry***

MARIA PAVIA, C. P., CARMELO GA NOBILE AND ITALO F ANGELILLO 2006. Association between fruit and vegetable consumption and oral cancer: a meta-analysis of observational studies

MARTINA, J. D., SIMMONS, C. & JUKIC, D. M. 2011. High-definition hematoxylin and eosin staining in a transition to digital pathology. ***J Pathol Inform,*** **2, 45.**

MARUYAMA, T., MIMURA, et al . 2011. Immunonutritional diet modulates natural killer cell activation and Th17 cell distribution in patients with gastric and esophageal cancer. ***Nutrition,*** **27, 146-52.**

MAZZANTI, R. 2010. Diet and cancer today: an update. ***Nutritional Therapy & Metabolism*****.**

MCMICHAEL-PHILLIPS, D. F., HARDING, C., MORTON, M., ROBERTS, S. A., HOWELL, A., POTTEN, C. S. & BUNDRED, N. J. 1998. Effects of soy-protein supplementation on epithelial proliferation in the histologically normal human breast. ***Am J Clin Nutr,*** **68, 1431S-1435S.**

MESSIHA, N. & WATSON, R. R. 1989. The effects on complement component 3 of dietary variation of protein, fat and vitamin E during growth of young mice. ***Life Sci,*** **44, 49-55.**

MIN XU, Y.-L. J., JUN FU, HONG HUANG, SHENG-ZU CHEN, PING QU, HAI-MEI TIAN, ZHAO-YANG LIU, WEI ZHANG 2002. The abnormal expression of retinoic acid receptor-β,p53 and Ki67 protein in normal, premalignant and malignant esophageal tissues. ***World Journal of Gastroenterology*****.**

MUKHERJEE, P. K., MARCHESELLI, V. L., SERHAN, C. N. & BAZAN, N. G. 2004. Neuroprotectin D1: A docosahexaenoic acid-derived docosatriene protects human retinal pigment epithelial cells from oxidative stress. ***Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America*****.**

NOTANI PN, J. K. 1987. Role of diet in upper aerodigestive tract cancer. ***Nutr Cancer*****.**

OGDEN GR, W. A. 1998. Aetiology of oral cancer. ***Oral Maxillofac Surg*****.**

PARK, H., KIM, M., et al. 2011. A high-fat diet increases angiogenesis, solid tumor growth, and lung metastasis of CT26 colon cancer cells in obesity-resistant BALB/c mice. ***Mol Carcinog*****.**

PETRIDOU, E., ZAVRAS, A. I., LEFATZIS, D., et al 2002a. The Role of Diet and Specific Micronutrients in the Etiology of Oral Carcinoma. ***American Cancer Society,*** **94.**

PETRIDOU, E., ZAVRAS, A. I., LEFATZIS, D., et al. 2002b. The role of diet and specific micronutrients in the etiology of oral carcinoma. ***Cancer,*** **94, 2981-8.**

PRASAD, A. S., BECK, F. W., DOERR, T. D., et al. 1998. Nutritional and zinc status of head and neck cancer patients: an interpretive review. ***J Am Coll Nutr,*** **17, 409-18.**

PSALTOPOULOU, T., NASKA, A., ORFANOS, P.,et al. 2004. Olive oil, the Mediterranean diet, and arterial blood pressure: the Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. ***Am J Clin Nutr,*** **80, 1012-8.**

RENEGAR, K. B., JOHNSON, C. D., et al. 2001. Impairment of mucosal immunity by total parenteral nutrition: requirement for IgA in murine nasotracheal anti-influenza immunity. ***J Immunol,*** **166, 819-25.**

ROOMI, M. W., IVANOV, V., NETKE, S., et al . 2006. In vivo and in vitro antitumor effect of ascorbic acid, lysine, proline and green tea extract on human melanoma cell line A2058. ***In Vivo,*** **20, 25-32.**

ROSE, M. L., MADREN, J., BUNZENDAHL, H. & THURMAN, R. G. 1999. Dietary glycine inhibits the growth of B16 melanoma tumors in mice. ***Carcinogenesis,*** **20, 793-8.**

RYDER, S. D., JACYNA, M. R., LEVI, A. J., RIZZI, P. M. & RHODES, J. M. 1998. Peanut ingestion increases rectal proliferation in individuals with mucosal expression of peanut lectin receptor. ***Gastroenterology,*** **114, 44-9.**

S FRANCESCHI, A. F., E CONTI , R TALAMINI , R VOLPE , E NEGRI , L BARZAN AND C LA VECCHIA 1999. Food groups, oils and butter, and cancer of the oral cavity and pharynx. ***British Journal of Cancer*** **80(3/4), 614–620.**

SAKAMOTO, S., HAYASHI, T., HAYASHI, K., et al. 2007. Pre-germinated brown rice could enhance maternal mental health and immunity during lactation. ***Eur J Nutr,*** **46, 391-6.**

SIES, H. 1997. OXIDATIVE STRESS: OXIDANTS AND ANTIOXIDANTS. ***expeimental physiology***

SOFI F, C. F., ABBATE R, GENSINI GF, CASINI A 2008. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ,* 337: a1344.

SOLER MARIN, A. & XANDRI GRAUPERA, J. M. 2011. Nutritional status of intellectual disabled persons with Down syndrome. *Nutr Hosp,* 26, 1059-66.

STEINMETZ KA, P. J. 1991. Vegetables, fruit, and cancer. . *Cancer Causes Control*.

TAGHAVI, N. & YAZDI, I. 2007. Type of food and risk of oral cancer. *Arch Iran Med,* 10, 227-32.

TATIANA N, J. L. 2004. Fat food habitual intake and risk of oral cancer. *Oral Oncology*.

TECHNOLOGY, T. P. O. O. S. A. 2009. DIET AND CANCER. *postnote*.

TOMASIN, R. & GOMES-MARCONDES, M. C. 2011. Oral administration of Aloe vera and honey reduces Walker tumour growth by decreasing cell proliferation and increasing apoptosis in tumour tissue. *Phytother Res,* 25, 619-23.

TSAO AS, L. D., MARTIN J, et al. 2009. Phase II randomized, placebo-controlled trial of green tea extract in patients with high-risk oral premalignant lesions. *Cancer Prev Res,* Nov;2(11):931-41.

UZCUDUN, A. E., RETOLAZA, I. R., et al. 2002. Nutrition and pharyngeal cancer: results from a case-control study in Spain. *Head Neck,* 24, 830-40.

VALDES-RAMOS, R. & BENITEZ-ARCINIEGA, A. D. 2007. Nutrition and immunity in cancer. *Br J Nutr,* 98 Suppl 1, S127-32.

WEISBURG JH, C. F. 2002. Mechanism of chronic disease caution by nutrition by nutritional factors and tobacco products and their prevention by tea phenols. *Food ChemToxicol*.

WESTER, K., WAHLUND, E., SUNDSTROM, C., et al. 2000. Paraffin section storage and immunohistochemistry. Effects of time, temperature, fixation, and retrieval protocol with emphasis on p53 protein and MIB1 antigen. *Appl Immunohistochem Mol Morphol,* 8, 61-70.

WHITESIDE, G. & MUNGLANI, R. 1998. TUNEL, Hoechst and immunohistochemistry triple-labelling: an improved method for detection of apoptosis in tissue sections--an update. *Brain Res Brain Res Protoc,* 3, 52-3.

WONG, S. C., CHAN, J. K., LO, E. S., et al. 2007. The contribution of bifunctional SkipDewax pretreatment solution, rabbit monoclonal antibodies, and polymer detection systems in immunohistochemistry. *Arch Pathol Lab Med,* 131, 1047-55.

YAHIA, N., ACHKAR, A., ABDALLAH, A. & RIZK, S. 2008. Eating habits and obesity among Lebanese university students. *Nutr J,* 7, 32.

YANG C, M. P. 2002. Inhibiton of carcinogenesis by tea. *Annu Rev Pharmacol*.

YANG CS, Y. G.-Y., CHUNG JY, LEE M-J, AND LI C 2001. Tea and tea polyphenols in cancer prevention. *Advances in Experimental Medicine and Biology,* 492, 39-53.

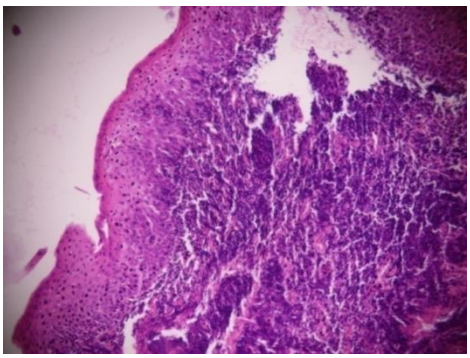
ZHANG, L., BIRD, R. P. & BRUCE, W. R. 1987. Proliferative activity of murine mammary epithelium as affected by dietary fat and calcium. *Cancer Res,* 47, 4905-8.

ZHENG T, B. P., WILLETT WC, ET AL. 1993. A case-control study of oral cancer in Beijing, People's Republic of China. Associations with nutrient intakes, foods, and food groups. *Oral Oncology*.

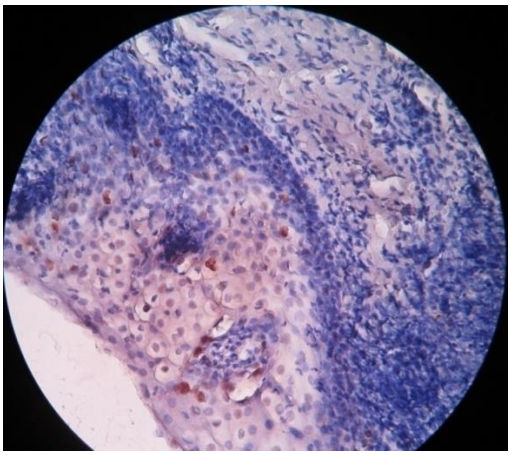
الملحق (1) الاستبيانات المستخدمة في البحث (الاستبيان العام واستبيان تكرار الطعام):

الملحق (2) الموافقة الأخلاقية من لجنة أخلاقيات البحث العلمي:

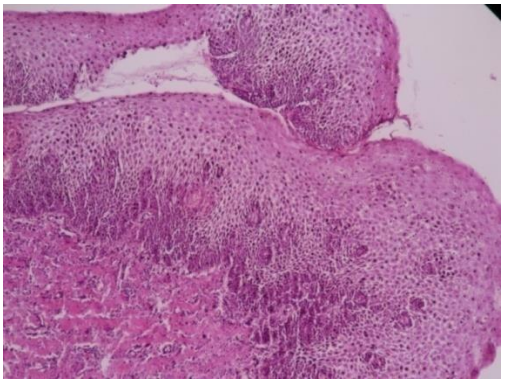
الملحق (3) الصور النسيجية بالتلوين التقليدي هيماتوكسيلين& ايوزين والتلوين المناعي بالملون Ki67 لخزعات الحالات السرطانية:



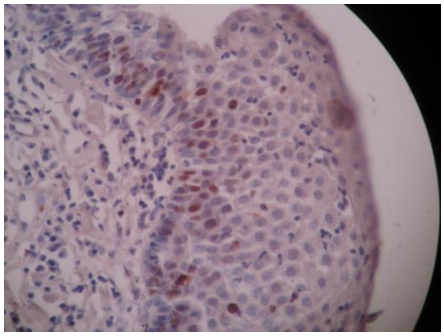
الصورة 2 : الحالة رقم (1) التكبير: ×10 – التلوين : هيماتوكسيلين & ايوزين



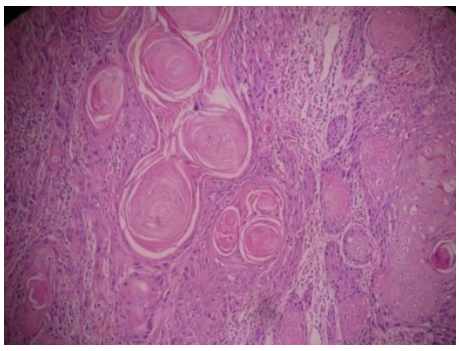
الصورة 3 الحالة رقم (1) التكبير: ×10 – التلوين : مناعي Ki67



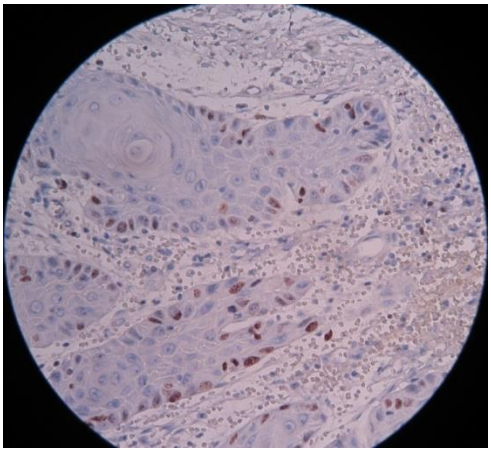
الصورة 4 الحالة رقم (2) التكبير: ×10 – التلوين: هيماتوكسيلين & ايوزين



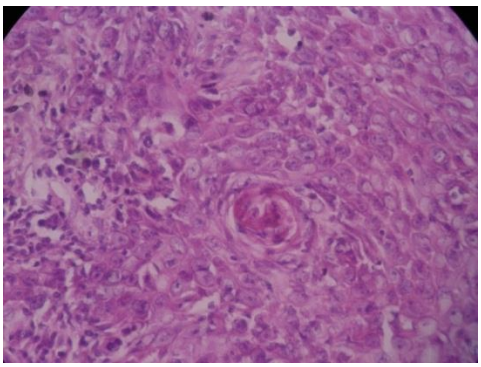
الصورة 5 الحالة رقم (2) التكبير: ×40 – التلوين: مناعي Ki67



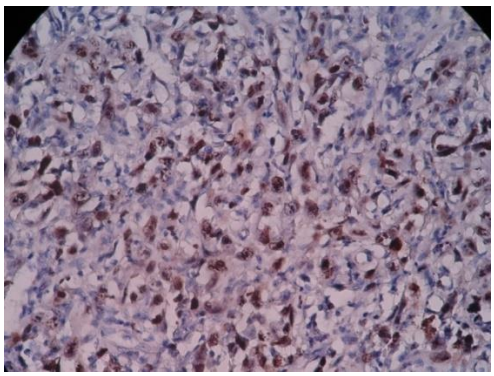
الصورة 6 الحالة رقم (3) التكبير: ×10 – التلوين: هيماتوكسيلين & ايوزين



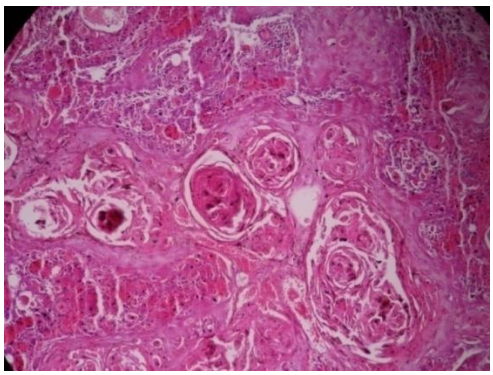
الصورة 7 الحالة رقم (3) التكبير: ×40 – التلوين: مناعي Ki67



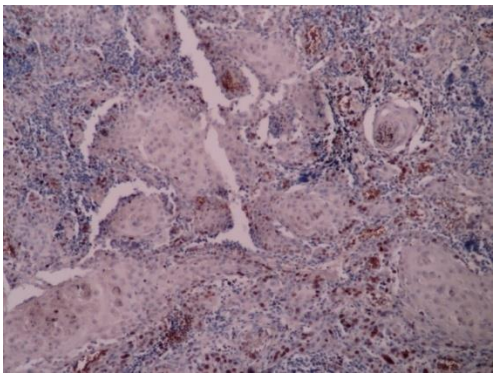
الصورة 8 الحالة رقم (4) التكبير:×40 – التلوين: هيماتوكسيلين & ايوزين



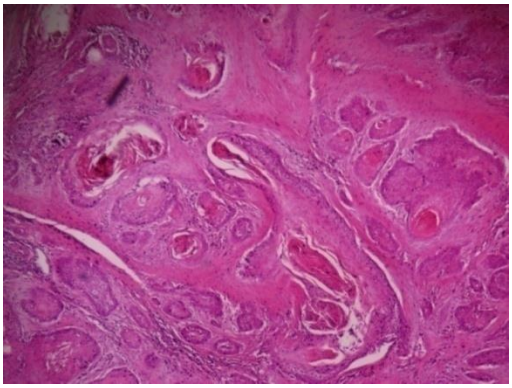
الصورة 9 الحالة رقم (4) التكبير: ×40 – التلوين : مناعي Ki67



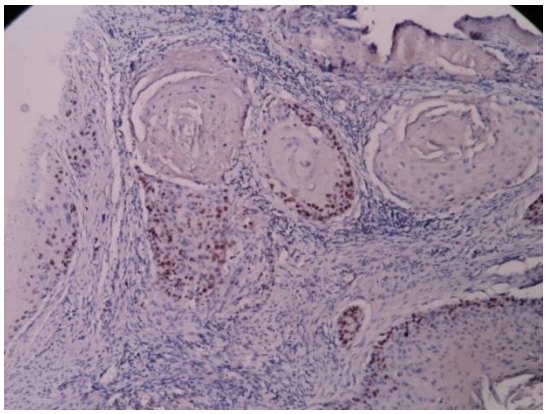
الصورة 10 الحالة رقم (5) التكبير : ×10 – التلوين: هيماتوكسيلين & ايوزين



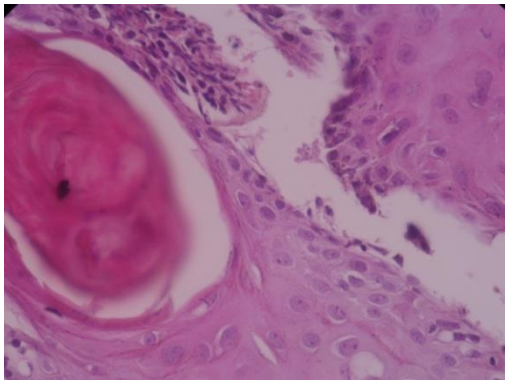
الصورة 11 الحالة رقم (5) التكبير :×10 – التلوين: مناعي Ki67



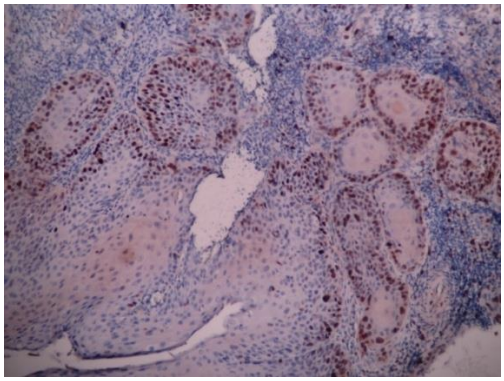
الصورة 12 الحالة رقم (6) التكبير: ×10 – التلوين: هيماتوكسيلين & ايوزين



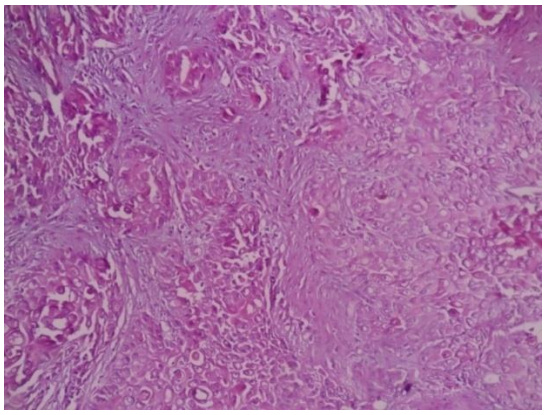
الصورة 13 الحالة رقم (6) التكبير: ×10 – التلوين: مناعي Ki67



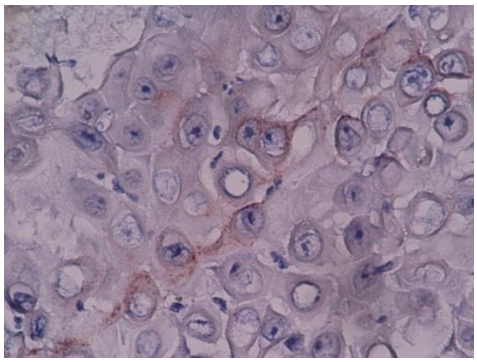
الصورة 14 الحالة رقم (7) التكبير: ×40 – التلوين : هيماتوكسيلين & ايوزين



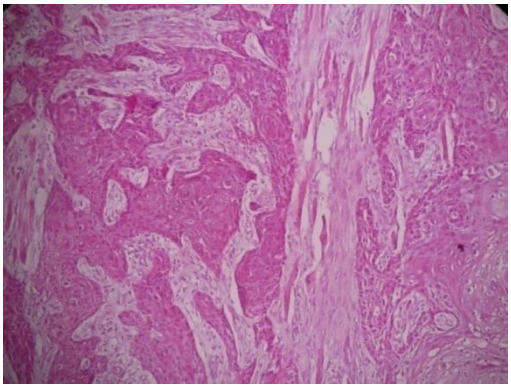
الصورة 15 الحالة رقم (7) التكبير: ×10 – التلوين: مناعي Ki67



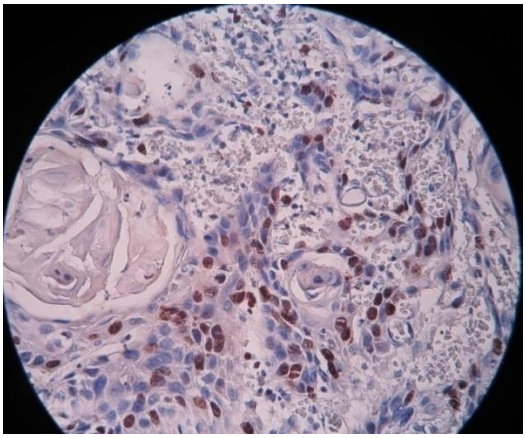
الصورة 16 الحالة رقم (8) التكبير: ×10 – التلوين: هيماتوكسيلين & ايوزين



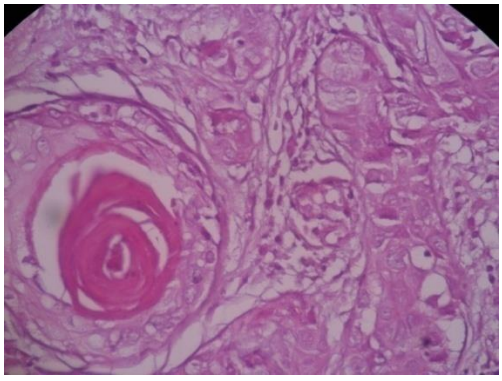
الصورة 17 الحالة رقم (8) التكبير: ×40 – التلوين: مناعي Ki67



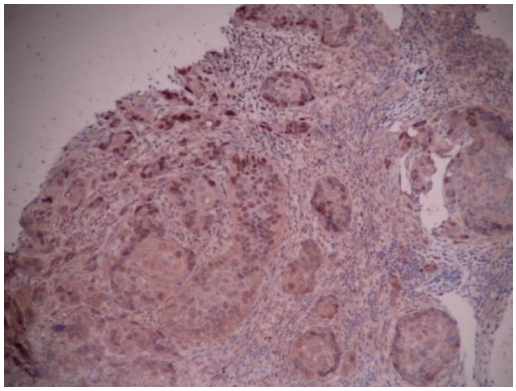
الصورة 18 الحالة رقم (9) التكبير: ×10 – التلوين: هيماتوكسيلين & ايوزين



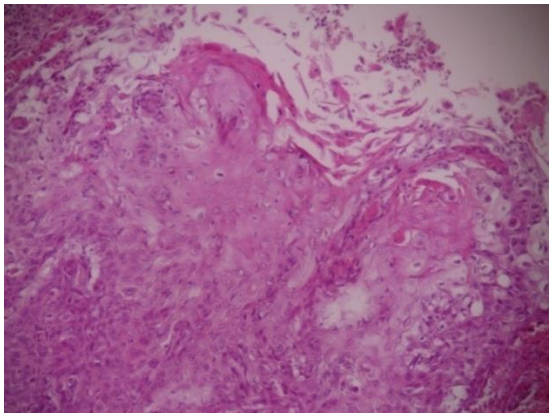
الصورة 19 الحالة رقم (9) مناعياً التكبير: ×10 – التلوين : مناعي Ki67



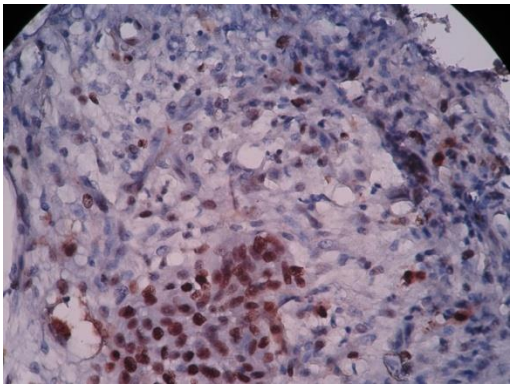
الصورة 20 الحالة رقم (10) التكبير: ×40 – التلوين: هيماتوكسيلن & ايوزين



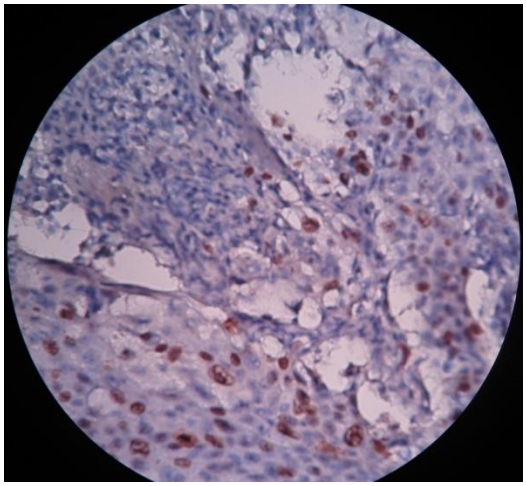
الصورة 21 الحالة رقم (10) التكبير: ×10 – التلوين: مناعي Ki67



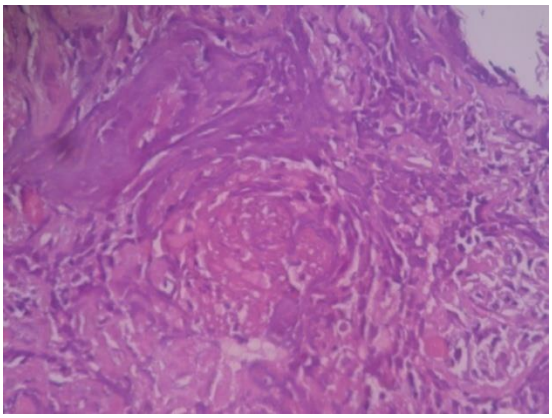
الصورة 22 الحالة رقم (11) التكبير: ×40 – التلوين: هيماتوكسيلين & ايوزين



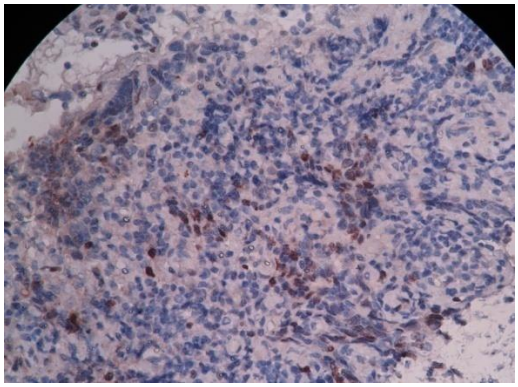
الصورة 23 الحالة رقم (11) التكبير: ×40 – التلوين: مناعي Ki67



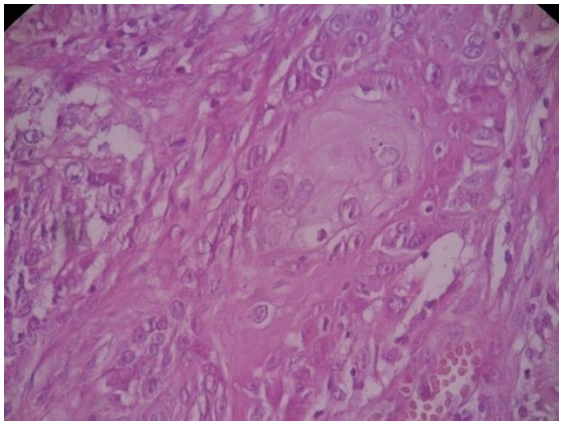
الصورة 24 الحالة رقم (11) التكبير: ×40 – التلوين: مناعي Ki67



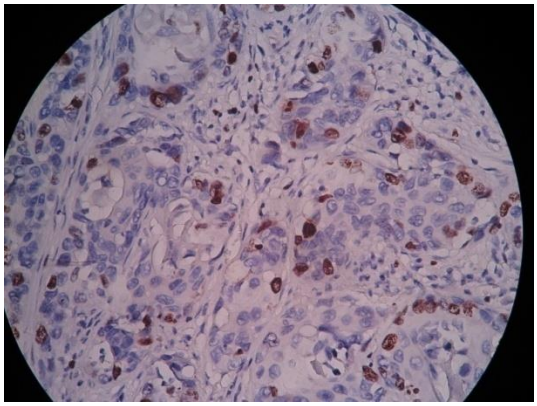
الصورة 25 الحالة رقم (12) التكبير: ×40 – التلوين: هيماتوكسيلين & ايوزين



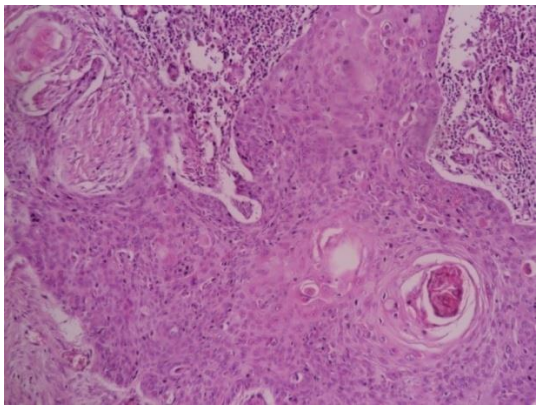
الصورة 26 الحالة رقم (12) التكبير: ×10 – التلوين: مناعي Ki67



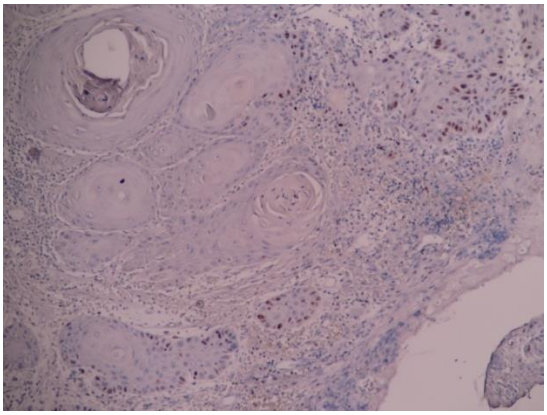
الصورة 27 الحالة رقم (13) التكبير : ×40 – التلوين: هيماتوكسيلين & ايوزين



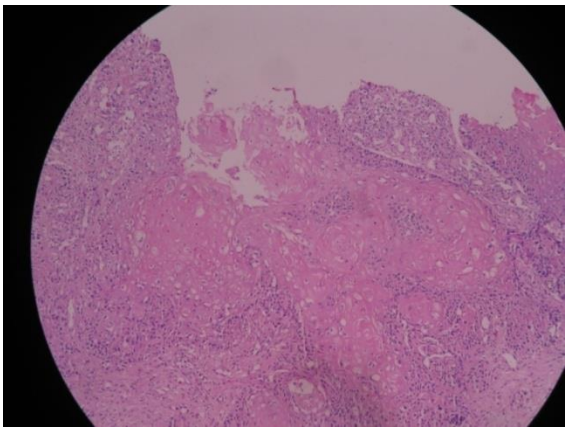
الصورة 28 الحالة رقم (13) التكبير : ×40 – التلوين: مناعي Ki67



الصورة 29 الحالة رقم (14) الكبير : ×10 – التلوين: ةهيماتوكسيلين & ايوزين

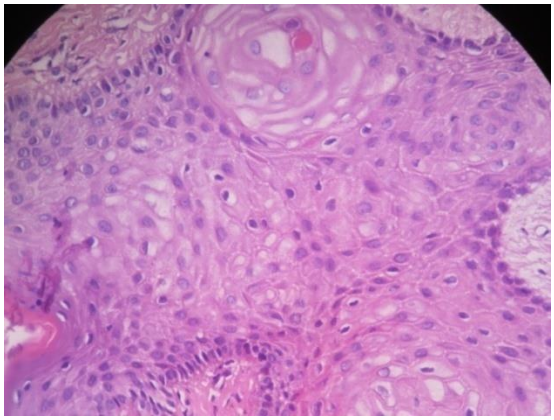


الصورة 30 الحالة رقم (14) التكبير: ×10 – التلوين: مناعي Ki67

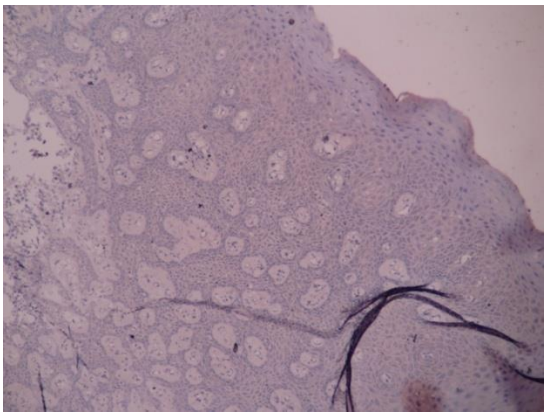


الصورة 31 الحالة رقم (15) التكبير: ×10 – التلوين: هيماتوكسيلين & ايوزين

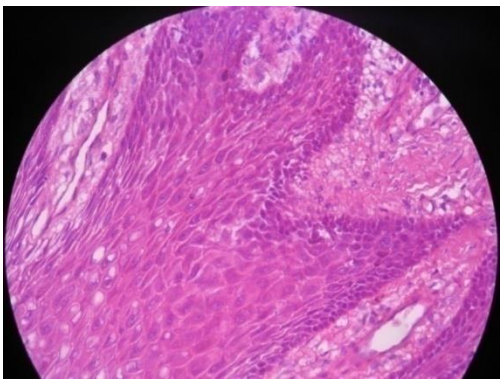
ملحق (4) الصور النسيجية بالتلوين التقليدي هيماتوكسيلين& ايوزين والتلوين المناعي بالملون Ki67 لخزعات العينة الشاهدة :



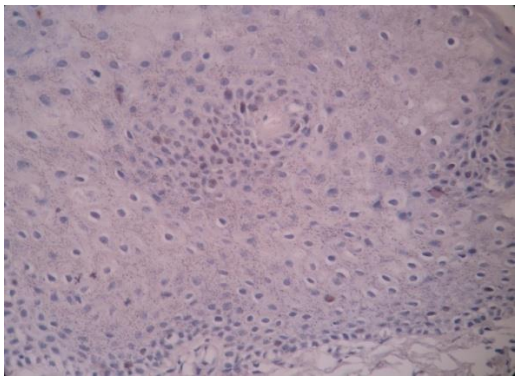
الصورة 32 الشاهدة رقم (1) الكبير: ×40 – التلوين: هيماتوكسيلين & ايوزين



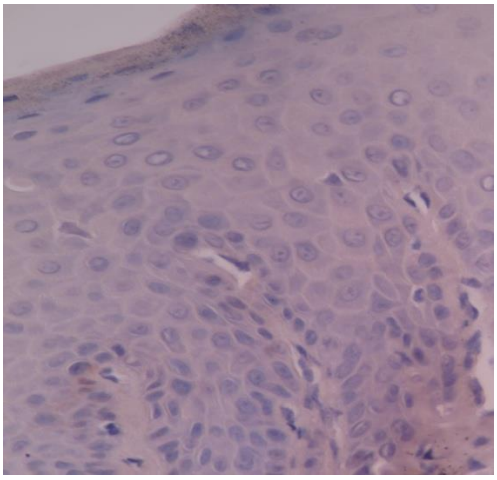
الصورة 33 الشاهدة (1) التكبير: ×10 – التلوين: مناعي Ki67



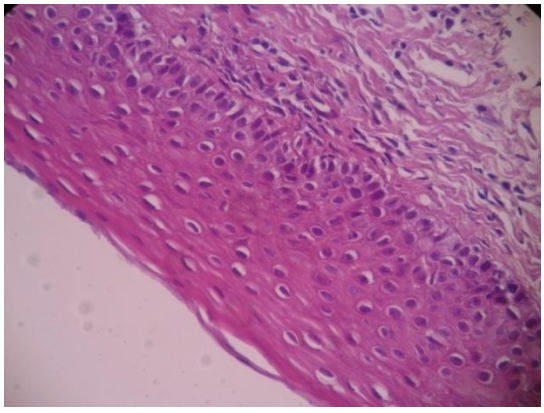
الصورة 34 الشاهدة رقم (2) التكبير: ×40 – التلوين: هيماتوكسيلين & ايوزين



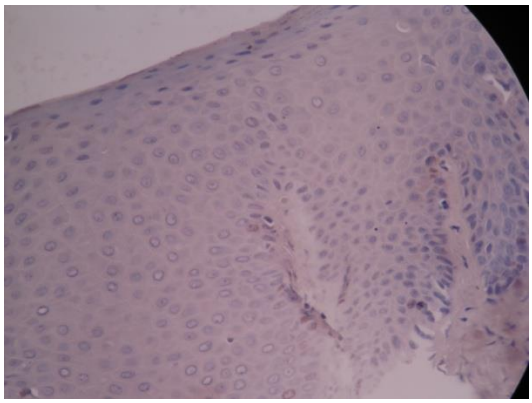
الصورة 35 الشاهدة رقم (2) التكبير: ×40 – التلوين: مناعي Ki67



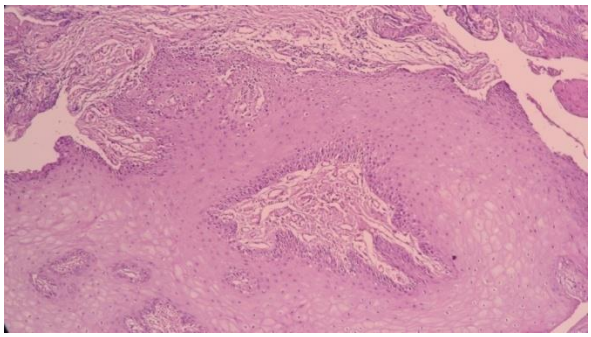
الصورة 36 الشاهدة رقم (3) التكبير: ×40 – التلوين: مناعي Ki67



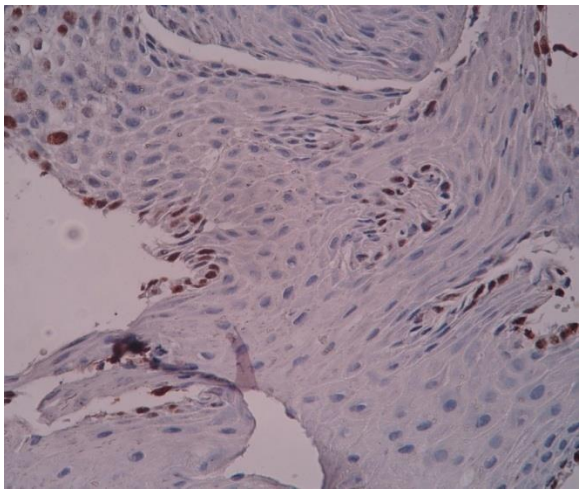
الصورة 37 الشاهدة رقم (4) التكبير×40 – التوين: هيماتوكسيلين & ايوزين



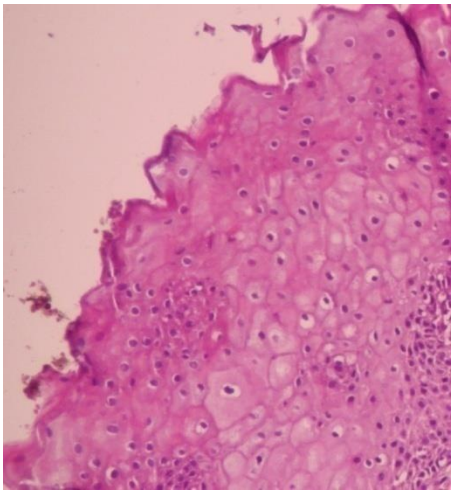
الصورة 38 الشاهدة رقم (4) التكبير: ×10 – التلوين : مناعي Ki67



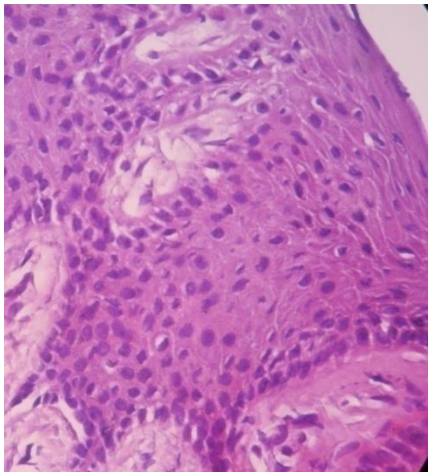
الصورة 39 الشاهدة رقم (5) التكبير: ×10 – التلوين: هيماتوكسيلين & ايوزين



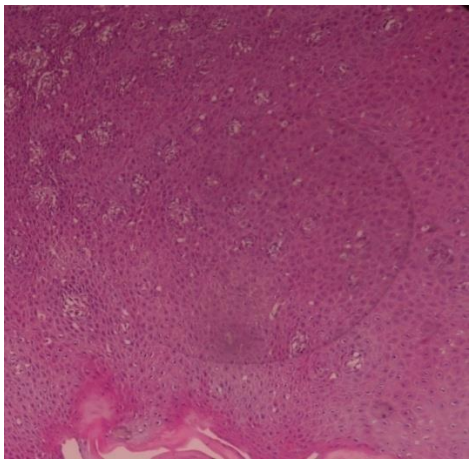
الصورة 40 الشاهدة رقم (5) التكبير: ×40 – التلوين: مناعي Ki67



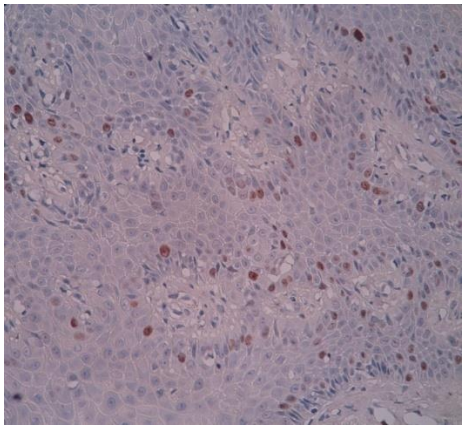
الصورة 41 الشاهدة رقم (6) التكبير× 40 – التلوين: هيماتوكسيلين & ايوزين



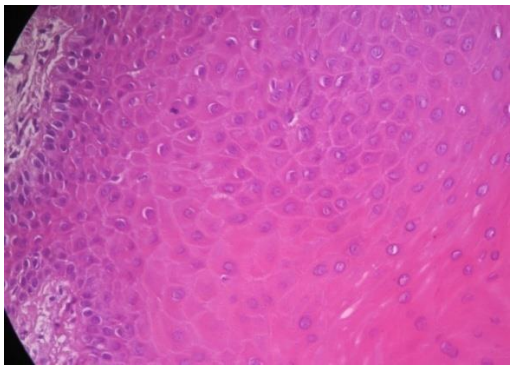
الصورة 42 الشاهدة رقم (7) التكبير: ×40 – التلوين: هيماتوكسيلين & ايوزين



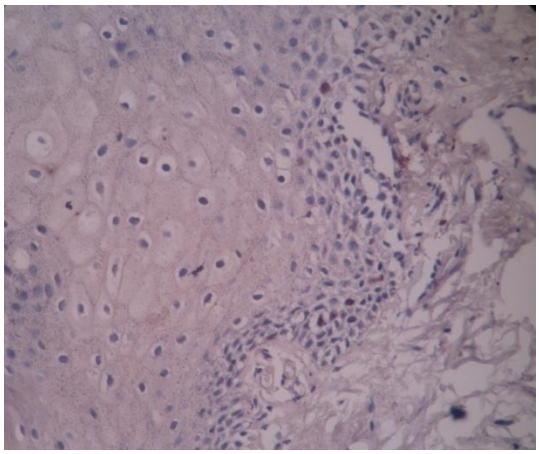
الصورة 43 الشاهدة رقم (8) التكبير: ×10 – التلوين: هيماتوكسيلين & ايوزين



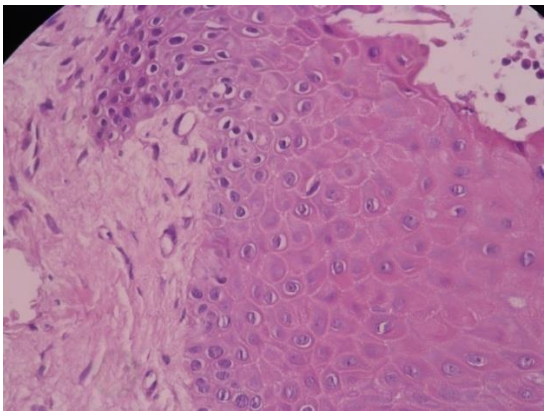
الصورة 44 الشاهدة رقم (8) التكبير: ×10 – التلوين: مناعي Ki67



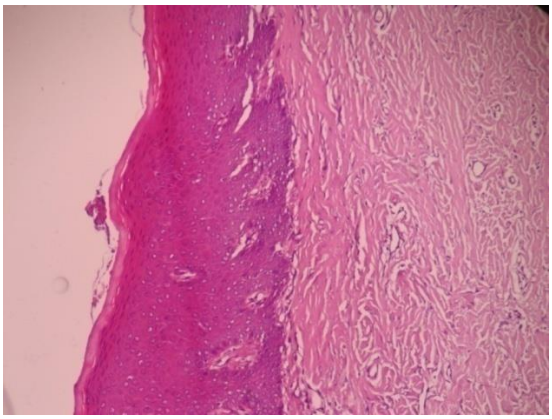
الصورة 45 الشاهدة رقم (9) التكبير: ×40 – التلوين: هيماتوكسيلين & ايوزين



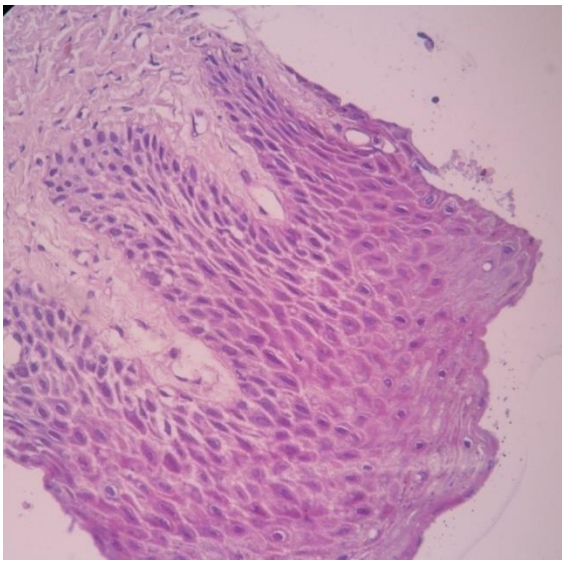
الصورة 46 الشاهدة رقم (9) التكبير: ×40 – التلوين: مناعي Ki67



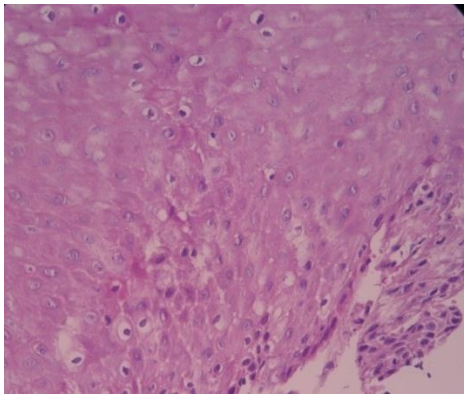
الصورة 47 الشاهدة رقم (10) التكبير: ×40 – التلوين: هيماتوكسيلين & ايوزين



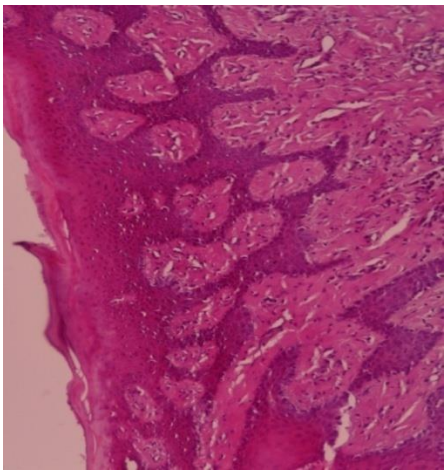
الصورة 48 الشاهدة رقم (11) التكبير: ×10 – التلوين: هيماتوكسيلين & ايوزين



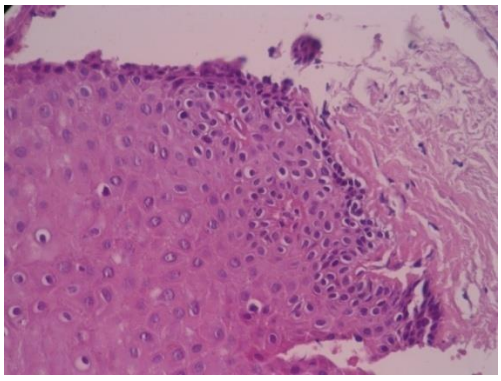
الصورة 49 الشاهدة رقم (12) التكبير: ×40 – التلوين: هيماتوكسيلين & ايوزين



الصورة 50 الشاهدة رقم (13) التكبير: ×40 – التلوين: هيماتوكسيلين & ايوزين



الصورة 51 الشاهدة رقم (14) التكبير: ×10 – التلوين: هيماتوكسيلين & ايوزين



الصورة 52 الشاهدة رقم (15) التكبير: ×40 – التلوين : هيماتوكسيلين & ايوزين