



الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
جامعة دمشق / كلية الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة

بحسب علميَّ مُعد لنيل درجة الماجستير في الطب الباطنيَّ
لأمراض الغدد الصمّ والاستقلاب والتّغذية

سنّ الإياس وعلاقته بالتّدخين
Age of menopause and its relationship with smoking

إعداد

طالبة الدّراسات العليا
د. شيرين يوسف جلعوم

برئاسة

أ.د. محمد شحادة الأنا
رئيس قسم الأمراض الباطنة

بإشراف

أ.م.د. زينب العرفي
شعبة أمراض الغدد الصمّ والاستقلاب

الكأس راحة النظرية

مقدمة :

يُشكّل انتهاء فترة النشاط التناسليّ و حدوث الإياس أمراً بالغ الأهمية في حياة المرأة، فعلى الرغم من أنّ الإياس بحدّ ذاته ليس حالة مرضيّة إلا أنّ فترة الانتقال للإياس تترافق مع تغيّرات سلبية جسيمة. ومع الزيادة في متوسط العمر المتوقع، أصبح تأثير انقطاع الطمث على صحّة المرأة أكثر أهمية من المنظورات السريريّة والصحيّة. (2-1)

وفقاً للدراسات التي تناولت هذا الموضوع، فإنّ بلوغ سنّ الإياس باكراً يزيد من خطر الوفاة الإجماليّ بنسبة 2% تقريباً في السنّة (3-4)، ويزيد أيضاً من خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية، والداء السكريّ من النمط الثاني، وهشاشة العظم، كما يترافق الإياس أيضاً مع اضطراب الشّحوم (2)، وارتفاع التوتّر الشّرانيّ وبالتالي زيادة حدوث المتلازمة الاستقلابية (5)، والسكّنة الدماغية الإقفاريّة (6)، بالإضافة إلى ذلك، تؤثر متلازمة الإياس بشكل سلبيّ على الصحّة الذهنيّة عند النساء اللواتي حدث لديهنّ الإياس الباكر (حيث قد تؤدي للإصابة بالقلق والاكتئاب على سبيل المثال) (7)، إلى جانب إطالة فترة الحياة غير الوظيفيّة جنسيّاً ونقص فترة الإنجاب وهذا بدوره يؤدّي إلى انخفاض كبير في نوعيّة حياة النساء (8).

ومن هذا المنطلق فإنّ تحسين فهمنا للشيخوخة التناسليّة والبحث في العوامل التي تؤثر سلباً عليها وتجنّبها يلعب دوراً هاماً في الوصول للصحة المثلى للإناث.

يتناول هذا البحث دراسة التّدخين باعتباره أحد هذه العوامل التي تؤدّي المبيض وتؤدّي لتبدّلات في وظائف العديد من أعضاء الجسم والتّناسق بينها وبالتالي التّهديد بحدوث الإياس الباكر وما يترتّب عليه من زيادة نسبة الأمراضيّة والوفيات. وباعتبار التّدخين عاملاً بيئياً وسلوكاً قابلاً للتّعديل فإن نشر التوعية بما يتعلق بمضاره على الصحّة العامّة للمجتمع وللمرأة بشكل خاص سيؤدّي للوقاية من آثاره السلبية.

من المفيد في هذا المنحى معرفة الجهاز التناسليّ الأنثويّ وأصله الجنينيّ وعمله، للوصول لفهم معمّق لفيزيولوجيا تأثير التّدخين على تحديد سنّ الإياس، ولهذا ستشمل الدراسة النظريّة شرح النّقاط التّالية:

- 1- الجهاز التناسليّ الأنثويّ وتطوّره الجنينيّ.
- 2- الدّورة الطّمثيّة ووظائف المبيض.
- 3- فيزيولوجيا الإياس والعوامل المؤثّرة به.
- 4- التّدخين وتحديد سنّ الإياس.

المبحث الأول

الجهاز التناسلي الأنثوي وتطوره الجنيني

مكونات الجهاز التناسلي الأنثوي: الشكل (1) (9)

1- المبيضان Ovaries: (10)

المبيض عند الأنثى البالغة هو جسم بيضوي بطول (2-3) سم وعرض (1.5-3) سم وسماكة (0.5-1.5) سم ويتكوّن من ثلاث مناطق مختلفة بنويًا:

القشر الخارجي Outer cortex: يحوي:

الظهارة المنتشرة السطحية germinal epithelium: هي طبقة وحيدة من ظهارة مكعبة

سطحية تغطي الجزء الأبعد من القشر المدعّو بالغلالة البيضاء tunica albuginea.

الجُريبات follicles: هي تجمّعات خلوية تغلف الخلايا البيضية oocytes وتتوضع في

الجزء الداخلي من القشر منظمرة في النسيج اللحمي stromal tissue .

اللّب المركزي Central medulla: يتكوّن من اللّحمة stroma:

وهي عبارة عن نسيج ضامّ connective tissue، وخلايا خلالية interstitial cells.

التّفير Hilum: يحيط بمنطقة اتصال المبيض بالمسراق المبيضي ويتضمّن الأعصاب والأوعية

الدموية والخلايا النّقرية.

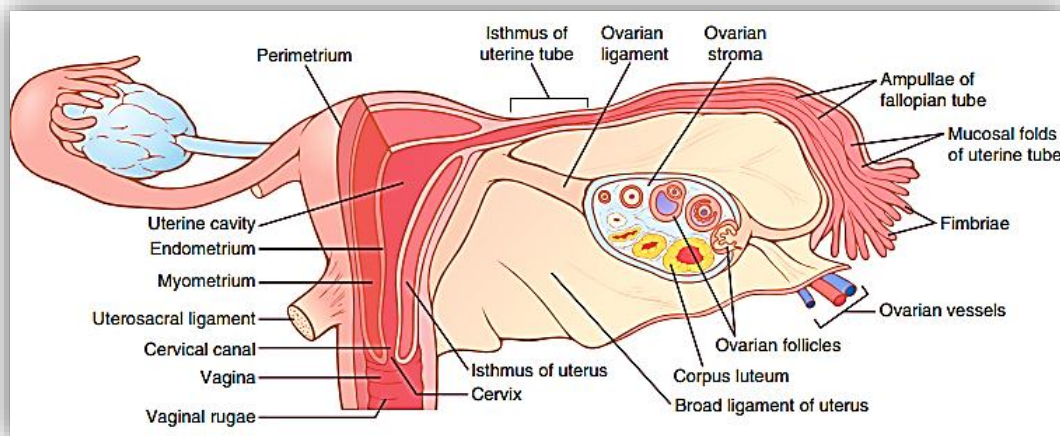
2- قناتي فالوب Fallopian tubes.

3- الرّحم Uterus.

4- المهبل Vagina.

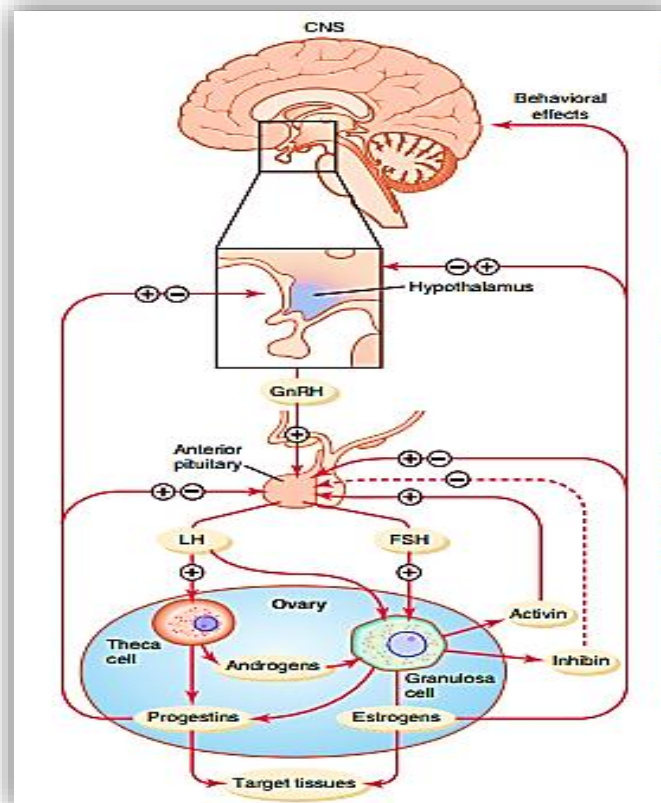
إنّ وظيفة الجهاز التناسلي هي تنظيم التّغيرات الهرمونية المسؤولة عن البلوغ والوظيفة الإنجابية، ويتطلّب ذلك لدى النساء وجود تكامل ديناميكيّ للإشارات الهرمونية لمناطق الوطاء والغدة النّخامية والمبيض، الشكل (2)، مما يؤدي إلى دورات متكرّرة من نموّ الجُريبات والإباضة وإعداد بطانة الرّحم تهيئةً للحمل. (11)

تستمرّ هذه الدورات طيلة فترة النّشاط التناسلي حتّى سنّ الإياس وهو الوقت الذي يفقد فيه المبيض وظيفته ما يُعبّر عنه بشيخوخة المبيض، حيث يحدث تزامن بين نضوب الجُريبات وارتفاع الهرمونات النّخامية الموجهة للأقنَاد وعدم انتظام الطّمث الذي ينتهي بتوقّفه.



الشكل (1) مكونات الجهاز التناسلي الأنثوي

John E. Hall. chapter82. Female physiology before pregnancy and female hormones in Guyton and Hall textbook of medical physiology 13th edition.



الشكل (2) الإشارات الهرمونية بين مناطق الوطاء والغدة النخامية والمبيض

John E. Hall. chapter82. Female Physiology Before Pregnancy and Female Hormones in Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology 13th edition.

الأصل الجنيني للمبيض وتطوره:

يمر تطوّر المبيض بثلاث مراحل متداخلة ومميّزة:

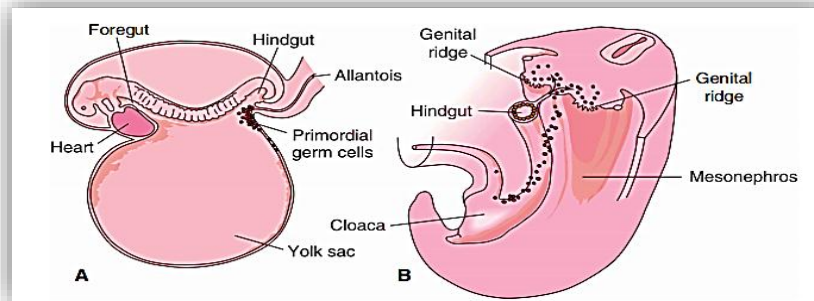
1. تمايز الخلايا المنتشة germ cell differentiation.
2. النّمو الجُريبيّ المستمر continuous follicular growth.
3. الرّتق الجُريبيّ المستمر continuous follicular atresia.

المرحلة الأولى: تمايز الخلايا المنتشة germ cell differentiation:

تعتبر هذه المرحلة إحدى الأحداث المهمة الأولى للتمايز الجنسي التي تحدث باكراً خلال مرحلة الخليتين للأقحة Zygote. حيث يحدث تعطيل عشوائي شبه كامل لأحد الصبغين X في الخلايا الجسميّة somatic cells للأنثى (12) بينما يُحافظ عليهما في الخلايا المنتشة germ cells (13).

ثمّ تُهاجر الخلايا المنتشة غير المتميزة الابتدائية primordial undifferentiated germ cells من الكيس المحي إلى الحافة القنديّة خلال الأسبوع الرابع إلى الأسبوع الثامن من الحمل (14)، الشّكل (3)، وتتمايز هذه الخلايا إلى بذرة بيضيّة بدنيّة primitive oogonia وتبدأ بالانقسام الخيطيّ mitosis في حال غياب عامل التّمايز الخصويّ الناتج عن الصّبغي Y والمسؤول عن إنتاج المادّة المُثبّطة لقناة موللر müllerian-inhibiting substance (MIS) (15).

يصل تعداد هذه الخلايا المنتشة للذروة حوالي سبعة ملايين خلية في الشّهر الحملّي الخامس (16). تترك بعض هذه الخلايا تجمّع الانقسام الخيطيّ Mitotic pool وتبدأ بالانقسام المنصف حوالي الأسبوع العاشر وحتى الأسبوع الثاني عشر حيث تبقى في الطّور الأوّل من الانقسام الخلويّ prophase-I (طور التّشكّك dictyotene stage) وتُدعى حينها خلية بيضيّة أوليّة primary oocytes. تبدأ الجُريبات الابتدائية primordial follicles بالظّهور حوالي الأسبوع السادس عشر حيث يتمايز القند بشكل واضح ليُشكّل المبيض. (17)



الشّكل (3) هجرة الخلايا المنتشة من الكيس المحي إلى الحافة القنديّة

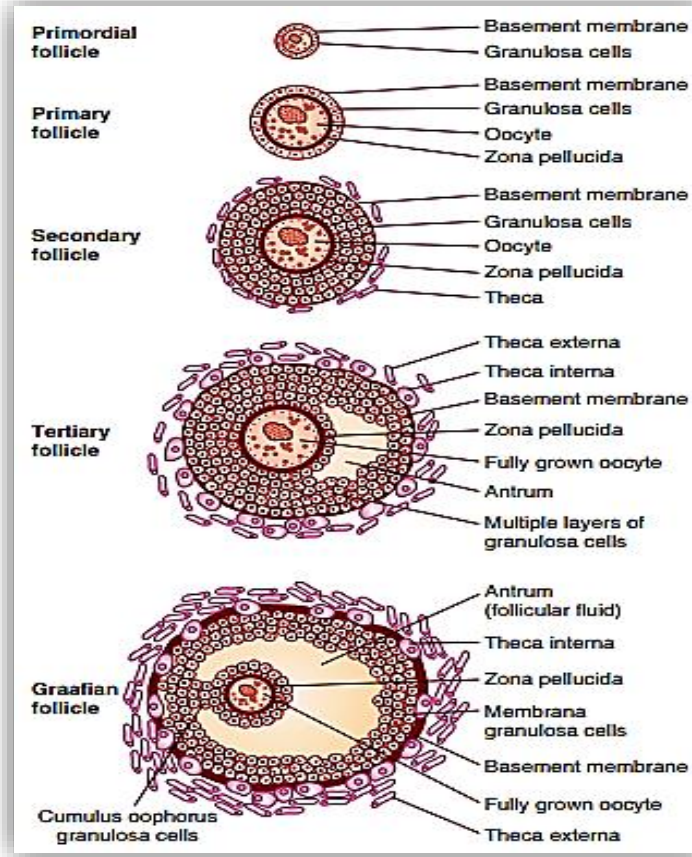
Mitchell P. Rosen, and Marcelle I. Cedars,. Chapter 13. Female reproductive endocrinology and infertility in Greenspan 10th edition.

المرحلة الثانية: نمو الجُريبات المستمر Continuous follicular growth:

تنمو الجُريبات وفق التسلسل التالي: (10) الشكل (4)

1. الجُريب الابتدائي primordial follicle: يتكون الجُريب الابتدائي من طبقة واحدة من الخلايا الحبيبية وخلية بيضية غير ناضجة واحدة تم حصارها في طور التضاعف من الانقسام المنصف الأول. ينفصل الجُريب الابتدائي عن اللُحمة المحيطة به بواسطة صفيحة قاعدية رقيقة basal lamina (أي الغشاء القاعدي). لا تملك الخلايا البيضية والحبيبية تغذية دموية مباشرة.
2. الجُريب الأولي Primary follicle: يتميز الانتقال من الجُريب الابتدائي للجُريب الأولي نسيجياً عن طريق التغير الشكلي للخلايا الحبيبية من خلايا حشوية إلى مكعبة داخل الصفيحة القاعدية وتتضخم الخلية البيضية وتفرز مادة مخاطية تحوي بروتين سكري تُدعى المنطقة الشفافة zona pellucida التي تحيط بالخلية البيضية وتفصلها عن الخلايا الحبيبية.
3. الجُريب الثانوي Secondary follicle: يتكوّن من تكاثر الخلايا الحبيبية لتشكل عدّة طبقات بينما تكون الخلية البيضية في مرحلة نموّها الأخيرة حيث تصل لقطر $120\mu m$ ، ويتزامن ذلك مع تكاثر الطبقات الخلوية الملاصقة للصفيحة القاعدية من الخارج لتُشكل الخلايا الصندوقية. يُسمّى الجزء من الخلايا الصندوقية الملاصق للصفيحة القاعدية بالطبقة الصندوقية الداخلية theca interna أما الجزء المندمج مع اللُحمة المحيطة فيُدعى بالطبقة الصندوقية الخارجية theca externa. يستحوذ الجُريب الثانوي على تروية دموية مستقلة مكونة من واحد أو أكثر من الشُرينات التي تنتهي بسرير شعري عند الصفيحة القاعدية دون أن تخترقها.
4. الجُريب الثالثي (الجُريب الغاري Antral follicle): يتميز بتضخم إضافي للخلية البيضية، وظهور مساحة سائلة بين الخلايا الحبيبية تُدعى الغار antrum، يتكوّن هذا السائل من نتاج النتح البلازمي والمنتجات المفرزة من الخلايا الحبيبية، بعضها استروجينات تتواجد بتراكيز عالية مقارنة بالدم المحيطي بشكل هام.
5. جُريب غريف Graafian follicle (الجُريب ما قبل الإباضي): يزداد حجم الجُريب الثالثي بشكل متسارع تحت تأثير الهرمونات الموجّهة القندية لِيشكّل جُريب غريف. حيث تبقى الخلايا الحبيبية والخلية البيضية مُغطاة بالصفيحة القاعدية ولا تحوي أوعية دموية، يزداد حجم السائل الغاري وتحتلّ الخلية البيضية أحد الأقطاب البعيدة عن المركز ضمن الجُريب ومحاطة بتراكامات الخلايا الحبيبية (التي تدعى الرُكمة المبيضية cumulus oophorus)، وعندها يكون جُريب غريف الناضج جاهزاً لتحرير البويضة من خلال عملية الإباضة.

يبدأ نموّ الجُريب في الجنين الأنثى في نموذج مُستمرّ ومُستقلّ عن الهرمونات الموجّهة القندية، ويرتبط هذا بالكتلة الكلّية للجُريبات وعوامل متحرّرة من الجُريبات الرّتيّة atretic follicle (17)، تتمكّن الجُريبات من النمو لمرحلة الجُريب قبل الغاري preantral (قبل اللمعيّ preluminal) بغياب موجّهات الأقناد، بينما يحتاج تطوّر الجُريبات للمراحل المتقدمة أكثر عند البلوغ إلى تنبيه الهرمون المنبّه الجُريبيّ Follicle-stimulating hormone (FSH) للخلايا الحبيبية وحثّ مُستقبلات الهرمون الملوّثين Luteinizing hormone (LH) وبالتالي استجابتها له (18)، وهذا يؤدي لتكوين الجُريب ما قبل الإباضي ثمّ الإباضة وتُشكّل الجُسم الأصفر.



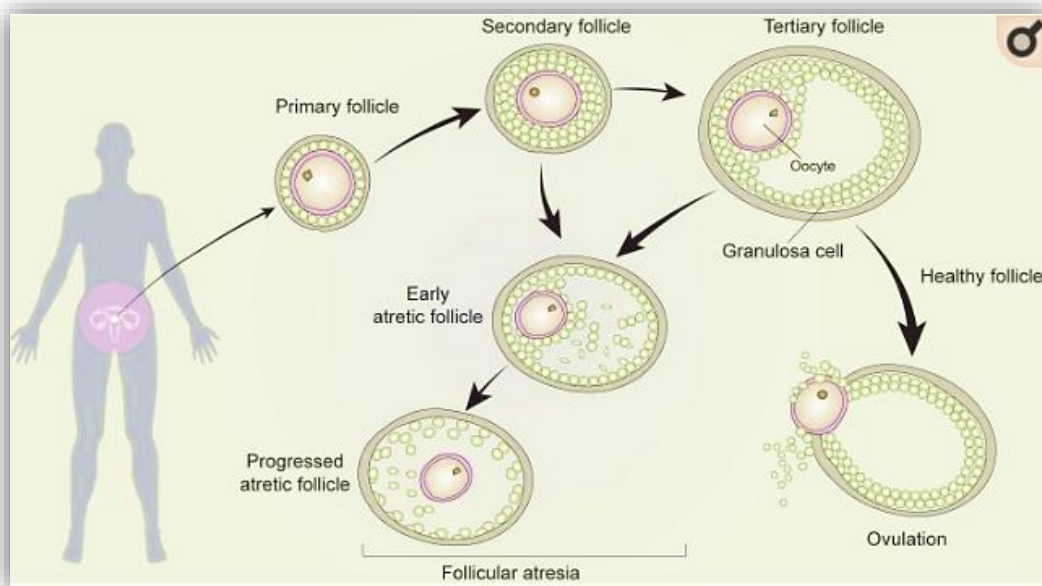
الشكل (4) مراحل تطوّر الجُريبات

Serdar E. Bulun. Chapter 17. Physiology and pathology of the female reproductive axis in Williams textbook of endocrinology 13th edition.

المرحلة الثالثة: رتق الجُريبات المستمرّ Continuous follicular atresia:

خلال النّصف الثّاني للحمل، حالما تتشكّل الجُريبات الإبتدائية في الجنين وقبل كشف استجابتها لـFSH، تبدأ حلقة من نموّ الجُريبات متبوعاً برتقها. حيث يبدأ معدّل الانقسام الخيطيّ بالانخفاض سريعاً بينما يزداد رتق الجُريبات والبذور البيضيّة، وتخضع كامل البذور البيضيّة التي لم تتحوّل إلى خلايا بيضيّة أوليّة للرتق قبل الولادة، وبالتالي ينخفض عدد الخلايا المُنشئة ليُصبح حوالي مليون إلى مليونين خلية عند الولادة، ولا يحدث فيها انقسام خيطيّ بعد الولادة أبداً، بينما تبقى عمليّة رتق الجُريبات مستمرّة، ونتيجة لذلك فإن الفتاة تدخل سنّ البلوغ لديها فقط 300000 - 400000 خلية مُنشئة بشكل وسطيّ.⁽¹⁷⁾

ويتمّ تجنيد حوالي 400 - 500 خلية منها للإباضة خلال فترة النّشاط التّناسلي فقط، بينما يزول حوالي 1000 جريب شهرياً⁽¹⁹⁾ حتى تُستنفذ بشكل كامل حوالي سنّ الخمسين (سنّ الإياس) بسبب استمرار الرّتق غير العكوس للجُريبات والذي يتسارع في السّنوات الأخيرة قبل الإياس.⁽¹⁰⁾ الشكل(5)

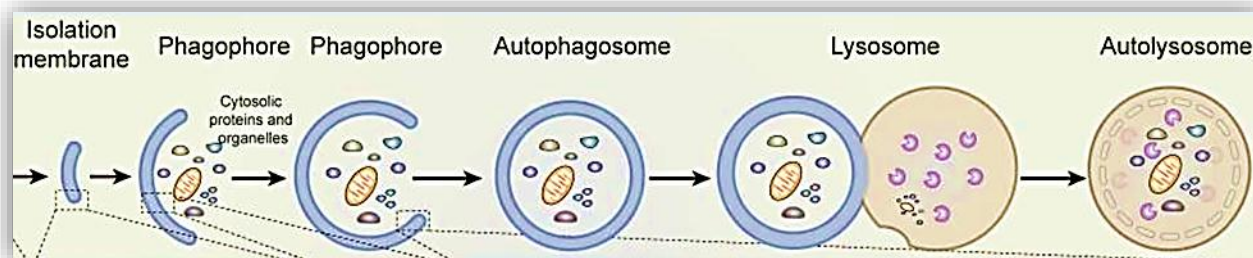


الشكل (5) رتق الجريبات

Zhou J, Peng X, and Mei S. Autophagy in Ovarian Follicular Development and Atresia. *Int J Biol Sci.* 2019; 15(4): 726–737.

الرتق Atresia: هو عملية غير مفهومة جيداً تنتكس فيها الجريبات، وقد تحدث في أي وقت خلال نمو الجريب وتطوره، وقد تترافق مع تكرار الانقسام المنصف. تشير الدراسات التي أجريت على كل من الحيوانات والبشر إلى أن الموت الخلوي المبرمج apoptosis هو الآلية المسؤولة عن نضوب الخلايا البيضية ورتق الجريبات⁽²⁰⁾، كما وُذكر أيضاً دور البلعمة الذاتية autophagy في ذلك.

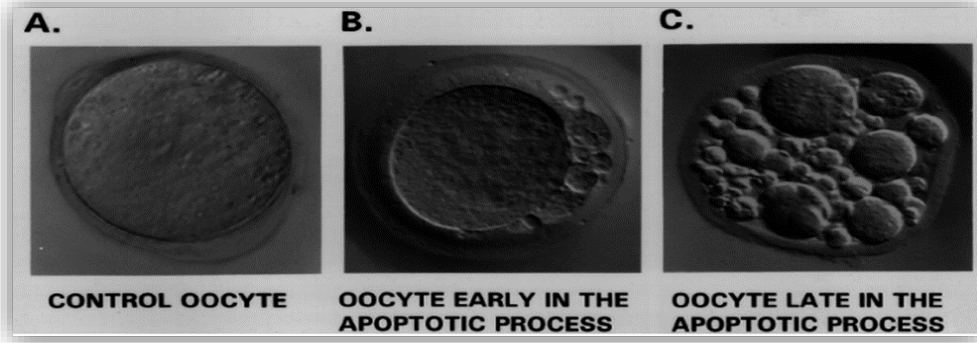
حيث تُعرّف البلعمة الذاتية بأنها الآلية التي تقوم فيها الخلايا بتفكيك المكونات الخلوية غير الضرورية أو غير الوظيفية، حيث يتم عزلها داخل حويصل يدعى الجسيم الذاتي Autophagosome الذي يندمج لاحقاً بالجسيمات الحالة Lysosome وهكذا تتحلل محتوياته ويُعاد تدويرها.⁽²¹⁾ الشكل (6).



الشكل (6) مراحل البلعمة الذاتية

Zhou J, Peng X, and Mei S. Autophagy in Ovarian Follicular Development and Atresia. *Int J Biol Sci.* 2019; 15(4): 726–737.

بينما يُعرَّف الموت الخلوي المبرمج على أنه عملية فاعلة يتم من خلالها تجزئة النواة يتبعها تحطُّم الخلية إلى عدد من جسيمات الموت الخلوي apoptotic bodies، ومن ثَمَّ إزالتها.⁽²²⁾ الشكل (7). ويتكامل دور كلتا الآليتين في إحداث الرتق الجُرَيْبِي.⁽²³⁾



الشكل (7) الموت الخلوي المبرمج

Tilly JL, Tilly KI, and Perez GI. The genes of cell death and cellular susceptibility to apoptosis in the ovary: A hypothesis. *Cell Death and Differentiation*. May 1997.4(3):180-7

واقترحت الآليات التالية في تفسير ظاهرة الرتق :

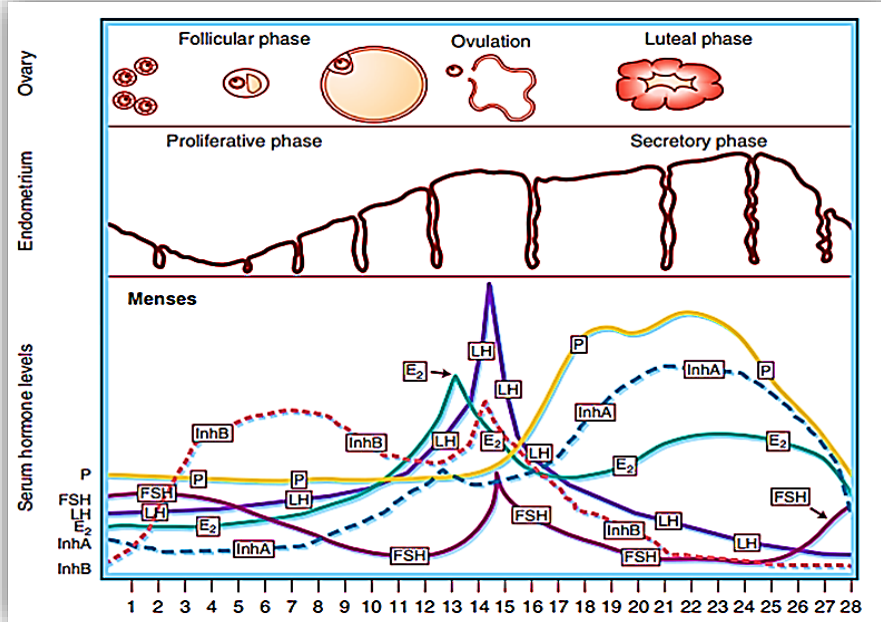
- تثبيط انقسام الخلايا الحبيبية عن طريق نقص تنبيه موجّهات الأقنَاد يمكن أن يُسبب الرتق لها⁽²⁴⁾، سواء تحقّق ذلك عن طريق نقص إفراز FSH أو حصار عمله.
- تثبيط وظيفة الخلايا الصندوقية عند وصول الجُرَيْب لمرحلة الجُرَيْب قبل الإباضي قد يسبب الرتق له عن طريق حصار إنتاج طلائع الأندروجينات الضرورية والتي تتحوّل للاستروجين اللازم للمرحلة الأخيرة من التمايز الجُرَيْبِي بواسطة الأروماتاز⁽²⁵⁾.
- عند الفتيات الصغيرات، معظم الجُرَيْبات التي تصل إلى مرحلة ما قبل الجُرَيْب الغاري (1 مم)، إن لم يكن جميعها، يحدث فيها الرتق مسبقاً، ويزداد معدّل الرتق في الجُرَيْبات الأكبر⁽¹⁸⁾.
- هناك أدلة على أنّ الخلايا الجُرَيْبية للبشر والخنازير تُنتج عاملاً مثبطاً للانقسام المُنصف الذي قد يكبح حدوث الرتق عن طريق تثبيط تطوّر الانقسام المُنصف في الخلايا البيضية⁽²⁶⁾. يتم إنتاج MIS من المبيض الجنيني وقد يكون له دور في تنظيم الانقسام المُنصف⁽²⁷⁾.
- في نموذج الفأر، قد تلعب الجينات Bax (Bcl2-associated X protein) و bcl-2 المُعبّر عنها في كلّ من الخلايا البيضية والخلايا الحبيبية، دوراً رئيسياً في الرتق الجُرَيْبي. في الفئران عديمة Bax، يطول عمر المبيض مقارنة بالفئران الطبيعية. بالمقابل، فإن الفئران عديمة bcl-2 ينخفض فيها عدد الجُرَيْبات الابتدائية⁽²⁸⁾.
- يُعتبر الموت الخلوي المبرمج للخلية البيضية السبب المسؤول عن انخفاض عدد الجُرَيْبات في الأجنة البشرية، بينما يُعزى زوال الجُرَيْبات عند البالغات للموت الخلوي المبرمج للخلايا الحبيبية.⁽²¹⁾
- يُعزى رتق الجُرَيْبات الغارية والجُرَيْبات الأكثر تطوراً للموت الخلوي المبرمج للخلايا الجُرَيْبية أما رتق الجُرَيْبات ما قبل الغارية فيُعزى للبلعمة الذاتية للخلايا الجُرَيْبية.⁽²⁹⁾

البَحْثُ الثَّانِي

الدَّوْرَةُ الطَّمْنِيَّةُ وَوُضَائِعُ الْمَبِيضِ

تتميّز سنوات النّشاط التّناسليّ الطّبيعيّة للمرأة بتبدّلات شهريّة منتظمة في معدّلات إفراز الهرمونات الجنسيّة الأنثويّة والتّغيرات الموافقة لها في المبيضين والأعضاء الجنسيّة الأخرى. يُسمّى هذا النّظم بالدّورة الشهريّة أو الطّمْنِيّة التي تتراوح مدّتها بين 20 وحتى 45 يوماً وبشكلٍ وسطيٍّ 28 يوماً⁽⁹⁾.

تُقسم الدّورة الطّمْنِيّة لطورين مبيضيّين متميّزين وهما الطّور الجُريبي والطّور اللّوتيني (الأصفر) يفصل بينهما الإباضة. الشّكل (8)



الشّكل (8) الدّورة الطّمْنِيّة

Serdar E. Bulun. Chapter 17. Physiology and pathology of the female reproductive axis in Williams textbook of endocrinology 13th edition.

1. الطور الجريبوي Follicular phase :

يبدأ عند بدء الحيض وينتهي في اليوم السابق لدفقة الـ LH.

• المرحلة الجريبية المبكرة (30) :

هو الوقت الذي يكون فيه المبيض أقل نشاطاً هرمونياً حيث تكون تراكيز الاستراديول والبروجسترون في المصل منخفضة. يبدأ التحرر من آثار التلقيم الراجع السلبي لهذه الهرمونات والإنهيبين A Inhibin المرتفع في الطور اللوتيني (الإنهيبينات هي ببتيدات من عائلة عامل النمو التحويلية transforming growth factor (TGF)- β superfamily تُفرز من المبيض وتعمل على التلقيم الراجع السلبي للمراكز العليا)، فيزداد تكرار نبضات الهرمون المحرر لموجّهات الأقناد Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) المُفرز من الوطاء، يتبعه زيادة في التركيز المصلي للهرمون المنبه الجريبوي (FSH) المُفرز من الغدة النخامية، وبهذا يتم تجديد مجموعة من الجريبات النامية التي سيصبح أحدها الجريب الإباضي المسيطر (جريب غريف) في تلك الدورة.

يصل التركيز المصلي للـ Inhibin B الذي يفرزه تجمع الجريبات الصغيرة المجنّدة إلى حدّه الأقصى ويلعب دوراً في قمع ارتفاع FSH في هذا الوقت من الدورة، ويحدث أيضاً زيادة سريعة في تكرار نبضات الهرمون الملوتن (LH) luteinizing hormone من نبضة واحدة كلّ أربع ساعات في الطور الأصفر المتأخر إلى نبضة واحدة كلّ ساعة إلى ساعتين في الطور الجريبوي المبكر. (31)

تُستخدم معايرة تركيز الهرمون المضادّ لقناة موللر Antimüllerian hormone (AMH) كمؤشر مُحتمل على صحة المبيض وشيخوخته لأنه يُفرز من الجريبات الغارية الصغيرة ويرتبط تركيزه بالعدد الإجمالي للجريبات الغارية في المبيض وتكون تبدلاته خلال الدورة الطمثية بالحد الأدنى. (32)

تبدلات المبيضين وبطانة الرحم في هذه المرحلة:

لا يُشاهد نشاط للمبيض في هذه المرحلة باستثناء شفاء الجسم اللوتيني (الأصفر) من الدورة السابقة ليُشكّل الجسم الأبيض ومن الطبيعي رؤية جريبات صغيرة قطرها 3 إلى 8 مم في هذا الوقت. أما بطانة الرحم فهي غير واضحة نسبياً أثناء الحيض ثم تصبح خطأً رقيقاً بمجرد اكتمال الحيض.

• المرحلة المتوسطة من الطور الجريبوي :

إنّ الزيادة الصغيرة في إفراز الهرمون المنبه الجريبوي (FSH) في المرحلة الجريبية المبكرة يُحفّز تكوين الجريبات وإنتاج الاستراديول بشكل تدريجيّ، مما يؤدي إلى نمو مجموعة من الجريبات المُختارة حوالي 5 - 11 جريب تقريباً في تلك الدورة (9).

وعند بدء نموّ عدّة جريبات للمرحلة الغارية تتضخّم خلاياها الحُبيبيّة وتنقسم منتجة تراكيزاً أعلى من الاستراديول عن طريق تحفيز FSH لأنزيم الأروماتاز (المسؤول عن تحويل الأندروجين إلى استروجين) ومن ثم الـ Inhibin A، وتؤدي هذه الزيادة في إنتاج الاستراديول إلى تلقيم راجع سلبي لمنطقة الوطاء والغدة النخامية مما يُخفّض التركيز الوسطي لـ FSH و LH وكذلك سعة نبضة الـ LH.

وبالمقارنة، فإن مُوَلَّد نبض الهرمون GnRH في الوطاء يتسارع قليلاً إلى متوسط تكرار نبض الـ LH حوالي نبضة كل 60 دقيقة (مقابل نبضة كل 90 دقيقة في المرحلة الجريبية المبكرة) (33). ينجم تنبيه GnRH عن التحرر من التلقيم الرجاعي السلبي للبروجسترون في الطور الأصفر السابق.

تبدلات المبيضين وبطانة الرحم في هذه المرحلة:

يمكن رؤية العديد من الجريبات الغارية 9-10 مم في غضون سبعة أيام تقريباً من بداية الحيض. أما بطانة الرحم فتتكاثر بتأثير ارتفاع الاستراديول في المصل وتصبح أكثر سماكة مع زيادة عدد الغدد. (30)

• المرحلة الجريبية المتأخرة:

يزداد التركيز المصلي للاستراديول و Inhibin A المتحررين من الجريب المتنامي خلال الأسبوع السابق للإباضة بينما تتناقص تراكيز FSH و LH بتأثير التلقيم الرجاعي السلبي للاستراديول والهرمونات المنتجة من المبيض (33). عند اختيار الجريب المسيطر، يُحفز الـ FSH مستقبلات الـ LH في المبيض ويزداد إفراز المبيض لعوامل النمو داخل الرحم مثل عامل النمو الشبيه بالأنسولين-1 (Insulin-like growth factor-1) (IGF-1) (34).

تبدلات المبيضين وبطانة الرحم ومخاط عنق الرحم في هذه المرحلة:

يتم اختيار جريب سائد واحد بينما تتوقف بقية الجريبات المتنامية عن التطور بشكل تدريجي وتخضع للارتق. السبب في حدوث الارتق غير معروف تماماً لكن يُفترض أن ارتفاع تركيز الاستروجين من الجريب المسيطر والتلقيم الرجاعي السلبي الذي يؤثر فيه على الوطاء سيؤدي لانخفاض إفراز FSH من الغدة النخامية وبالتالي توقف نمو الجريبات الأقل تطوراً وموت خلاياها (9). يزداد حجم الجريب المسيطر حوالي 2 مم في اليوم حتى يصل إلى حجم ناضج من 20 إلى 26 مم.

هذا وإن ارتفاع تركيز استراديول المصل سيؤدي إلى زيادة سماكة بطانة الرحم تدريجياً وزيادة كمية مخاط عنق الرحم وتطاوله. (30)

2. الطور اللوتيني Luteal phase:

يبدأ في يوم دفقة الـ LH وينتهي عند بدء الحيض التالي.

• دفقة منتصف الدورة Mid-cycle surge والإباضة Ovulation :

تستمر تراكيز استراديول المصل بالارتفاع حتى تصل إلى الذروة قبل يوم واحد تقريباً من الإباضة. ثم تحدث ظاهرة غدية صماوية فريدة وهي دفقة منتصف الدورة. وهي تحول التلقيم الرجاعي السلبي لهرمون الـ LH إلى تلقيم راجع إيجابي حيث تلعب هرمونات المبيض دوراً وسيطاً في ذلك (مثل الاستراديول والبروجسترون والعوامل المبيضية الأخرى) (35)، مما يؤدي إلى زيادة تركيز الـ LH في المصل حوالي 10 أضعاف وزيادة أقل في تركيز الـ FSH.

في هذا الوقت، يستمرّ تكرار نبضات LH تقريباً بنفس المعدّل أي نبضة واحدة في السّاعة لكن تزداد سعة نبضات LH بشكل كبير، وذلك بسبب ازدياد حساسيّة الغدّة النّخاميّة لـ GnRH المتوسّط بالاستراديول والعوامل النّظيميّة الأخرى.⁽¹⁷⁾

تغيّرات المبيض في هذه المرحلة:

تؤدي دفقة الـ LH إلى تغيّرات كبيرة في المبيض، حيث تُكَمّل الخلية البويضيّة في الجُريب المُسيطر انقسامها المنصف الأول بالإضافة إلى زيادة الأنزيمات الحالة البروتينية داخل الجريبية اللازمة لعملية الإباضة⁽³⁵⁾. يتمّ تحرير البويضة من الجُريب على سطح المبيض بعد 36 ساعة تقريباً من ارتفاع الهرمون اللوتيني. ثم تنتقل عبر قناة فالوب إلى تجويف الرّحم.

تبدأ الخلايا الحبيبيّة المحيطة بالبويضة بالإصفرار وإنتاج البروجسترون حتّى بالفترة قبل إطلاق البويضة لتتشكّل فيما بعد الجّسم الأصفر⁽³⁵⁾. حيث يعمل البروجسترون المُفرز بسرعة لإبطاء مولّد النّبضات بحيث تصبح نبضات LH أقلّ تكراراً عند إنتهاء الدفقة.

تغيّرات بطانة الرّحم في هذه المرحلة:

تؤدي التّراكيز المرتفعة من بروجسترون المصل إلى توقّف الانقسامات وتنظيم الغدد في بطانة الرّحم للتحوّل من طور التّكاثر لطور الإفراز تهيئةً للتّعشيش⁽³⁶⁾.

• المرحلة المتوسطة إلى المتأخّرة من الطّور اللوتيني:

يؤدي إفراز البروجسترون من الجّسم الأصفر إلى ارتفاع تركيزه المصليّ تدريجياً في هذه المرحلة، وهذا يؤدي إلى تباطؤ تدريجيّ لنبضات الهرمون الملوتن (LH) إلى نبضة واحدة كل أربع ساعات. يتمّ إنتاج Inhibin A أيضاً بواسطة الجّسم الأصفر ويصل تركيزه للذروة في منتصف الطّور اللوتيني، بينما لا يُكشَف عن إفراز الـ Inhibin B خلال هذا الطّور⁽³⁷⁾.

في المرحلة اللوتينية المتأخّرة: يؤدي انخفاض إفراز الـ LH إلى انخفاض تدريجيّ في إنتاج البروجسترون والإسترايول بواسطة الجّسم الأصفر في غياب البويضة الملقّحة ويتراجع الجّسم الأصفر ليترك تندياً ويدعى الجّسم الأبيض، أما في حال حدوث الإلقاح فيتمّ تعشيش البويضة الملقّحة في بطانة الرّحم بعد تسعة أيّام من الإباضة تقريباً ويبدأ الجنين في إنتاج موجهة الأفتاد المشيميّة chorionic gonadotropin التي تُحافظ على إنتاج الجّسم الأصفر والبروجسترون⁽³⁸⁾.

تغيّرات بطانة الرّحم في هذه المرحلة:

يؤدي انخفاض إفراز الاستراديول والبروجسترون من الجّسم الأصفر المتحلّل إلى فقدان إمدادات الدم في بطانة الرّحم، وتقلّص بطانة الرّحم، وظهور الحيض بعد 14 يوماً تقريباً من دفقة الـ LH.⁽³⁸⁾

واستجابةً لانخفاض إنتاج ستيروئيدات الجّسم الأصفر، يتمّ تحرير محور الوطاء-الغدّة النخاميّة من التّلقيم الرّاجع السّلبّي وارتفاع مستويات الـ FSH، وبالتالي بدء الدّورة التّالية.

وهكذا نجد التّكامل في وظائف المحور الوطائي- النّخامي- القندي والدّقة في إفراز الهرمونات وتراكيّزها وحساسيّة آليّات التّلقيم الرّاجع السّلبّي والإيجابّي ودورها البالغ الأهميّة في نموّ الجُريبات وعلميّة الإباضة، ولذا فإن وجود أي عامل مؤثر على هذه الأعضاء بشكل مباشر أو على تناسق عملها قد يقود لزيادة تنكّس الجُريبات وسوء وظيفة المبيض وبالتالي تسريع الوصول لشيخوخته فتتوقّف الدّورة الطّمثيّة ويحدث الإياس.

الباحث الثالث

فيزيولوجيا الإياس و العوامل المؤثرة به

تعريف الإياس:

يُعرّف الإياس الطبيعي Natural menopause: بانقطاع الطمث الدائم عند النساء، ويتمّ تحديده بشكل راجع بحدوث انقطاع طمث لمدة اثني عشر شهراً متتالياً دون سبب مرضي واضح، ويحدث عادة بمتوسط عمر حوالي 52.54 سنة⁽³⁹⁾، وهو يعكس نضوباً كاملاً أو شبه كامل لجريبات المبيضين مع حدوث نقص إستروجين الدم وارتفاع التراكيز الدّمويّة للهرمون المنبّه الجُريبيّ FSH.

وقد يحدث الإياس الباكر Early menopause بعمر 40-50 سنة عند حوالي 5% من النساء⁽⁴⁰⁻⁴¹⁾.

بينما يحدث الإياس السابق لأوانه Premature menopause والذي يُدعى أيضاً بالقصور المبيضيّ الباكر Premature ovarian failure or insufficiency (POF/POI) عند حوالي 1% من النساء بعمر أقلّ من 40 سنة⁽⁴²⁾.

فيزيولوجيا الإياس:

يُحرّض الإياس بشيخوخة المبيض، فكما لوحظ في البحثين السابقين أنّ بدء الإياس يتعلّق بالعتبة الحرجة من تعداد الخلايا البيضيّة، ونقص حساسيّة المبيض لتنبيه الهرمونات موجّهات الأَقناد المُرتبط بشكل مباشر بنضوب الجُريبات، وقد دُعِمَت هذه النظرية بملاحظة التّزامن بين نضوب الجُريبات وارتفاع موجّهات الأَقناد وعدم انتظام الطمث الذي ينتهي بتوقّفه.

وكما ذُكر سابقاً فإنّ فقدان الجُريبات (الرّتق) هو عمليّة مستمرة تبدأ في الرّحم منذ تكوّن المبيض وتستمر طوال الحياة الانجابيّة مع كل دورة طمثيّة وحتى أثناء الحمل وغياب الإباضة حتى يبقى حوالي 1000 جريب ويحدث الإياس⁽¹⁷⁾.

تتميّز هذه الفترة بتغيّرات مترقيّة تدريجيّاً وفق مايلي:

1) مرحلة الانتقال للإياس:

تبدأ مرحلة الانتقال للإياس بمجرد أن يودّي الانخفاض التدريجيّ بوظيفة المبيض إلى اضطراب الدّورات الطمثيّة وقد تستمرّ هذه المرحلة لعدّة سنوات وتُعرّف بمرحلة ماحول سنّ الإياس Perimenopause وفيها يحدث زوال وانحسار وظيفة المبيض.

في الفترة الباكورة من هذه المرحلة يبدأ عدم انتظام الدورات الطمثية حيث تنخفض التراكيز المصلية لـ inhibin B و AMH الناتج عن انخفاض عدد الجريبات وهو ما يُمثل المنعطف الأساسي الذي يحدد توقيت الانتقال لسنّ الإياس (43-44)، ونتيجة لذلك تبدأ التراكيز المصلية لـ FSH بالارتفاع مع الحفاظ النسبي على تراكيز الاستراديول التي تكون طبيعية أو مرتفعة ولكن مع انخفاض في مستوى البروجسترون في الطور اللوتيني للدورة الطمثية (45).

في الفترة الأخيرة يزداد اضطراب الدورات الطمثية بالإضافة إلى التقلبات الشديدة في التراكيز المصلية لـ FSH والاستراديول (46)، حيث توحى مستويات الـ FSH المرتفعة ومستويات الاستراديول المنخفضة إلى حدوث الإياس، لكن بعد فترة وجيزة قد تعود تراكيزهما إلى المجال الطبيعي قبل سنّ الإياس.

بالإضافة إلى دور انخفاض عدد الجريبات وقصور المبيض تُشير بعض الأدلة الجديدة إلى وجود تغييرات محتملة في نظام التلقيح الرّاجع للغدة النّخامية كمُسبّب لبدء الإياس (17). هذا ما تمّ توضيحه في دراسة شملت 160 امرأة في فترة ما حول سنّ الإياس ممّن لديهنّ دورات طمثية لا إباضية حيث تمّ جمع عينات بول يومية منهنّ خلال دورة واحدة لقياس مستويات الهرمونات الجنسية وموجّهات الأفتاد (47). اتّصفت بعض الدورات في هذه الدراسة بمستويات طبيعية لهرمون الاستروجين في فترة ما قبل الإباضة ولكن لا يوجد دفقة LH مما يُشير لفشل التلقيح الرّاجع الإيجابي للاستروجين، بينما في حالات أخرى لم تُنبط المستويات الطبيعية للاستروجين في الطور الجريبي إفراز LH وهذا يشير إلى فشل التلقيح الرّاجع السّلي للاستروجين.

2) الإياس النّهائي وانقطاع الطمث الدائم:

مع تقدّم العمر تصبح الجريبات أكثر مقاومة لتنبيه موجّهات الأفتاد، وترتفع التراكيز الدّموية للهرمون المنبّه الجريبي FSH والهرمون الملوتن LH التي تنبّه بدورها لحمة المبيض من أجل إنتاج الإسترون فيرتفع تركيزه الدّموي مقابل انخفاض تركيز 17β estradiol الذي يُشكّل الاستروجين الرئيسي للفتيات في سنّ النّشاط التّناسلي، يَنُتج الاسترون من التّحول المحيطي للأندروستيديون androstenedione عن طريق أنزيم الأروماتاز ويملك تأثيراً بيولوجياً يقارب ثلث فعالية الاستراديول (17).

العوامل المُحدّدة لسنّ الإياس :

تُشير الدلائل إلى تأثير العوامل الوراثية والبيئية في تحديد سنّ الإياس، على الرّغم من أنّ السّبب المُحدّد لهذه العلاقة لم يوصف بشكل جيّد. هناك دراسات عن حدوث الإياس السّابق لأوانه بسبب فشل في إحراز أعداد كافية من الجريبات داخل الحياة الرّحمية أو نضوبها المتسارع لاحقاً، يمكن أن يتأثر أيّ من هذين السّببين بالعوامل الوراثية والبيئية (17)، بالإضافة للعديد من الهرمونات التي تلعب دوراً هاماً في نموّ الجريبات وتطوّرهما ورَتقها وذلك من خلال تناسق وظائفها في الجسم وهذه الهرمونات هي FSH و LH والاستروجين والأندروجين والأكتيفينات والانهيبينات والهرمون المضادّ لقناة مولر (AMH)، فمثلاً يُحافظ هرمون الـ FSH على بُقيا الجريبات ويمنع رتق الجريبات النامية، ومع ذلك يتمّ فقد تسعة خلايا بيضية مقابل كلّ خلية بيضية نامية ضمن الجريب (48).

نذكر من هذه العوامل المؤثرة في تحديد سنّ الإياس:

1- العوامل الوراثية:

النسبة المقدّرة لتأثير الوراثة في تحديد سنّ الإياس تتراوح من 30 % إلى 85%⁽⁴⁹⁾. فغالباً ما نجد قصة عائلية لإياس باكراً، وقد تمت دراسة بعض المواقع الجينية المساهمة في ذلك⁽⁵⁰⁻⁵¹⁾، عُرف منها بعض تشوهات الصبغي X والطفرات في الجينات المشاركة في تكوين الجُريبات وعمل الهرمونات، وكمثال على ذلك متلازمة تورنر ومتلازمة الصبغي X الهش وأيضاً حاملات جين BRCA اللواتي يحدث لديهنّ الإياس قبل 3 سنوات من النساء الطبيعيات اللواتي لا يحملن هذا الجين⁽⁵²⁾ (وجود هذا الجين يزيد خطر حدوث سرطان الثدي والمبيض).

2- العرق والجنس:

يبلغ متوسط عمر الإياس عند النساء في كوريا 49.4 سنة، والنساء من لبنان وسنغافورة واليونان والمغرب وتايوان والمكسيك وتركيا فيكون حوالي 47-50 سنة⁽⁵³⁾، أما النساء في الولايات المتحدة الأمريكية فيتأخّر لديهنّ سنّ الإياس ليبلغ المتوسط حوالي 50-51 سنة⁽⁵³⁻⁵⁴⁾.

3- التدخين:

يمثّل التدخين نسبة 5% من خطر حدوث الإياس الباكر، وقد تمّ احتساب ذلك ليكون مشابهاً للتأثيرات المجمعة لأهم 17 متغيراً جينياً⁽⁵⁵⁾. تبلغ المدخّنات الإياس أبكر بحوالي سنتين مقارنة بغير المدخّنات وقد يُنْهَم بذلك التدخين السلبي أيضاً⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾.

4- أسباب مرضية :

- الداء السكري: في دراسة مستعرضة لنساء من أمريكا اللاتينية، ارتبط مرض السكري من النمط الثاني بارتفاع نسبة حدوث الإياس قبل عمر 45 سنة أكثر بثلاثة أضعاف خطر حدوثه عند النساء غير المصابات بالداء السكري⁽⁵⁹⁾، و أظهرت دراسة أخرى حدوث الإياس الباكر عند مريضات الداء السكري من النمط الأول⁽⁶⁰⁾، ومع تزايد الإصابة بمرض السكري، فإنّ هذا التأثير على وظيفة المبيض والتغيرات المتعلقة بسلامة الجهاز القلبي الوعائي تُثير القلق.
- متلازمة المبيض متعدّد الكيسات (PCOS) Polycystic ovary syndrome: هي حالة شائعة تصيب النساء من جميع الأعراق. تُشير البيانات إلى أنّ هذه المتلازمة مرتبطة بتأخّر سنّ الإياس لمدة عامين تقريباً، مما يجعلها أحد الأمور القليلة التي تطيل فترة النشاط التناسلي للمرأة⁽⁶¹⁾. فقد تبيّن لدى النساء المصابات وجود مجموعة أكبر من الجُريبات وانخفاض أبطأ في AMH مع مرور الوقت، ومستويات أعلى لل-LH، بالإضافة إلى الدور الذي تلعبه العوامل الوراثية في النساء المصابات بمتلازمة المبيض متعدّد الكيسات حيث تترافق المتغيرات الجينية المُشاهدة عند هؤلاء النساء والمُرتبطة بتأخّر سنّ الإياس مع التغيرات المميزة لهذه المتلازمة صدوياً عبر الأمواج فوق الصوتية ومخبرياً بتغيرات تراكيز الهرمونات الموجهة للأقناده.

- يحدث الإياس باكراً عند النساء المصابات بمرض الغالاكتوزيميا Galactosemia⁽⁶²⁾.

5- أسباب طبيّة:

- أسباب دوائية: يرتبط استخدام حبوب منع الحمل بتأخر سن الإياس⁽⁵⁴⁾ ولكن هذا التأثير لايزال مثاراً للجدل، بينما تُعتبر عوامل العلاج الكيميائيّ لعلاج السرطان أو أمراض المناعة الذاتية، وخاصةً عوامل الألكلة، مرتبطة بشكل واضح مع حدوث القصور المبيضيّ المبكر.
- أسباب جراحية: غالباً ما تخضع حاملات طفرة الجين BRCA لجراحة تلطيفية وقائية باستئصال مبيض ثنائي الجانب وهذا ما يساهم بحدوث الإياس الباكر. كما وقد لوحظ أيضاً حدوث الإياس بشكل مبكر حتى في جراحة استئصال الرحم وجراحة استئصال البوقين وجراحات المبيض البسيطة مثل التثقيب، ولذلك فقد يكون للإجراءات الطبيّة الحميدة نسبياً تأثير ضارّ في مجموعة من النساء المهيّئة بالفعل للإياس الباكر. (61-63)

6- ظروف الحمل والطفولة البكرة:

ارتبط التعرض داخل الرحم لثنائي إيثيل ستيلبسترويل (DES) ⁽⁶⁴⁾، ووزن الولادة المنخفض جداً (>2.5 كغ)⁽⁶⁵⁾ أو المرتفع (<4 كغ) بسنّ إياس أبكر، ولكن لم يُثبت وجود أيّ تأثير للرضاعة الطبيعيّة أو الوزن في عمر السنتين.⁽⁶⁶⁾

7- عوامل أخرى مجتمعيّة ومتعلقة بنمط الحياة:

أظهرت بعض الدراسات أنّ العوامل الاجتماعيّة السكانيّة، ومستوى التعليم، والبدانة، والنشاط البدني، ونمط التغذية⁽⁶⁷⁾، واستهلاك الكحول⁽⁶⁸⁾ تلعب دوراً في تحديد سنّ الإياس بينما نفّضت دراسات أخرى تأثير هذه العوامل⁽⁶⁶⁾، وأظهرت بعض الدراسات دور التعرض المهنيّ لبعض العناصر مثل الرصاص⁽⁶⁹⁾ والزرنيخ والكاديوم⁽⁷⁰⁾ في الإياس الباكر.

8- عمر بدء الطمث وعدد الولادات: ارتبط العمر المتأخر لبدء الطمث⁽⁷¹⁾ وعدد الولادات الأكثر⁽⁷²⁾ بتأخر سنّ الإياس.

رغم الدور الكبير للعوامل الوراثيّة بتحديد سنّ الإياس إلا أنّ معرفة دور عوامل الخطر الأخرى وخاصةً العوامل البيئيّة والعلاجيّة تعطينا الفرصة للتدخل والوقاية. حيث يرتبط تأخر سنّ الإياس- بالنسبة للعديد من النساء- بانخفاض كبير في معدّل الوفيات لجميع الأسباب، بينما يُنذر الإياس الباكر بمخاطر صحيّة كبيرة على المدى البعيد.

ومن هنا ركّز هذا البحث على التدخين باعتباره سلوكاً اجتماعياً ذو انتشار واسع وقابل للتعديل وهو من الأسباب الهامّة المُهدّدة بإحداث الإياس الباكر.

البحث الرابع

التدخين وتحديد سنّ الإياس

وبائيات التدخين:

يُعدّ تعاطي التبغ والتّعرض له أحد عوامل الخطر الرئيسيّة للأمراض غير المُعدية، ويُشكّل تهديداً هاماً للصّحة العامة على مستوى العالم وسبباً للمراضة والوفيات يمكن الوقاية منه (74-73).

يوجد أكثر من 1.1 بليون شخص يُدخّنون التبغ حسب إحصائيات منظمة الصّحة العالميّة World Health Organization (WHO) لعام 2015، وهو ما يمثّل حوالي 15 ٪ من سكّان العالم (75).

وقد بيّنت دراسة عالميّة سنة 2015 أُقيمت في 195 دولة وإقليم، وجود عدم تجانس كبير في معدّل انتشار التدخين بين البلدان المختلفة فنجدّه عند الرّجال يتراوح من 4 ٪ إلى 47 ٪، وعند النّساء من 1 ٪ إلى 44 ٪ (74) حيث يزداد الانتشار في الدّول النّامية (76).

كما أظهرت الدّراسات مؤخّراً وجود ما يقارب من 250 مليون امرأة مدخّنة بشكل يوميّ وبلغت نسبة المدخّنات في سنّ النّشاط التّناسليّ حوالي 30 ٪ و 17 ٪ من النّساء في الولايات المتّحدة الأمريكيّة وكندا على التّوالي (77).

وقدّرت إحصاءات أُجريت في الولايات المتّحدة الأمريكيّة في عام 2009 أنّ نسبة المدخّنين 20.6 ٪ من جميع البالغين الأمريكيين الذين تُبلّغ أعمارهم أكثر من 18 عاماً (78)، وفي كل يوم يبدأ 850 شخصاً ممّن تتراوح أعمارهم بين 12 و 17 عاماً بالتّدخين بشكل يوميّ (79).

يقتل استخدام منتجات التبغ والتّعرض لدخّان التبغ حوالي 6 إلى 7 ملايين شخص كلّ عام (73-75-80)، منها أكثر من 5 ملايين وفاة بسبب تعاطي التبغ بشكل مباشر و600000 حالة وفاة أخرى بسبب تعرّض غير المدخّنين لدخّان التبغ بشكل غير مباشر (التّدخين السّليبي) (73-81)، بمقابل كلّ شخص يموت بسبب التدخين، هناك 30 آخرون يعانون من مرض خطير واحد على الأقل مرتبط بالتّبغ (82).

وقد أبلغت الإحصائيات المجراة في الولايات المتّحدة الأمريكيّة أنّ الوفيات السنويّة النّاجمة عن التدخين تزيد عن مجموع الوفيات النّاجمة عن مرض الإيدز وتعاطي المخدّرات والكحول وأذيات حوادث سير المركبات النّاريّة والانتحار والقتل مجتمعة (83-84).

وبائيات التدخين في سورية:

سورية دولة عربية متوسّطيّة يبلغ عدد سكانها أكثر من 18 مليون نسمة. ابتداءً من عام 2000، بدأت تظهر بيانات عن تعاطي التبغ فيها، بناءً على عينات ملائمة مُستَمَدّة من العديد من الفئات السكانية الفرعيّة (على سبيل المثال، المُدرّسون ومرضى الرّعاية الأوليّة والأطباء). أبرزت هذه الدّراسات خطورة تعاطي التبغ في

سورية، مشيرة إلى أن نسبة انتشار تدخين السجائر بين الرجال تبلغ 56.9% وبين النساء 17% بينما يبلغ انتشار تدخين الترجيلة 20.2% بين الرجال و4.8% بين النساء.⁽⁸⁵⁾

إمراضيات التدخين :

يوجد في دخان التبغ أكثر من 7000 مادة كيميائية، من المعروف منها حوالي 250 مادة ضارة على الأقل و69 مادة مسببة للسرطان.

درس التدخين كمُسبب للعديد من الأمراض منها السرطان، وأمراض القلب، والسكتة الدماغية، والسكري، وأمراض الرئة كالداء الرئوي الانسدادي المزمن الذي يشمل النفاخ الرئوي والتهاب القصبات المزمن، ويزيد التدخين أيضاً من خطر الإصابة بالسل، وبعض أمراض العيون، ومشاكل الجهاز المناعي بما في ذلك التهاب المفاصل الرثياني، كما أنه سبب معروف للعنانة لدى الذكور⁽⁸¹⁾ ونقص الخصوبة عند النساء⁽⁸⁶⁾.

وقد وصف Bernhard لأول مرة العلاقة السلبية بين التدخين وسن الإياس عند النساء الأمريكيات عام 1949⁽⁸⁷⁾. وبعد هذه الدراسة الباكورة، تم الإبلاغ عن هذه العلاقة باستخدام منهجيات مختلفة تناولتها العديد من الدراسات (54-58-88).

وباعتبار أن الإياس الباكر أحد الأسباب الهامة للمراضة والوفيات ومع الانتشار الواسع والمتزايد للتدخين، يظهر خطره الإضافي على صحة الأنثى سواء بشكل مباشر أو غير مباشر.

الفيزيولوجيا المرضية لتأثير التدخين على سن الإياس :

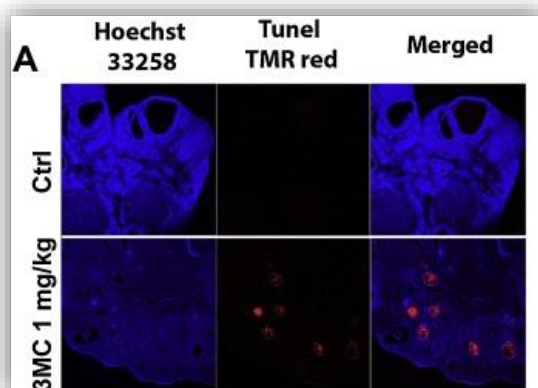
النظرية الأولى : السمية المباشرة للمركبات المكونة للتبغ على الجريبات في المبيض.

بما أن انقطاع الطمث يحدث عندما ينخفض عدد الجريبات في المبيض دون حد معين⁽⁸⁹⁻⁹⁰⁾ فإن إحدى التفسيرات المحتملة هو أن المنتجات الثانوية للتدخين تقلل من كمية أو نوعية الجريبات المبيضية⁽⁹¹⁻⁹²⁾، ويمكن استنتاج ذلك بملاحظة علاقة التدخين الحالي بارتفاع مستويات الـ FSH⁽⁹³⁾ وانخفاض مستويات الهرمون المضاد لقناة مولر (AMH)⁽⁹⁴⁾ عند النساء المدخنات مقارنة بغير المدخنات.

دعمت بعض الدراسات هذه النظرية وتحدثت عن وجود سمية مباشرة للخلايا الجريبية والمنتشرة في المبيض بالتعرض لمركبات الهيدروكربونات العطرية متعددة الحلقات Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) الموجودة في دخان السجائر وخاصة 3-ميثيل كولانثرين (3MC) 3-methylcholanthrene التي تأتي من الاحتراق غير الكامل للمواد العضوية الطبيعية المختلفة، وهذا يؤدي لفقدان الجريبات وانخفاض مستويات الإستروجين والإنهيبين B Inhibin(B) B وحدث الإياس المبكر⁽⁹⁵⁻⁹⁶⁻⁹⁷⁾.

في دراسة لتأثير التعرض اليومي وغير اليومي للـ 3MC على شكل الخلايا البيضية وسلامتها وعملية الانقسام المنصف تم ملاحظة النقاط التالية: ⁽⁹⁸⁾

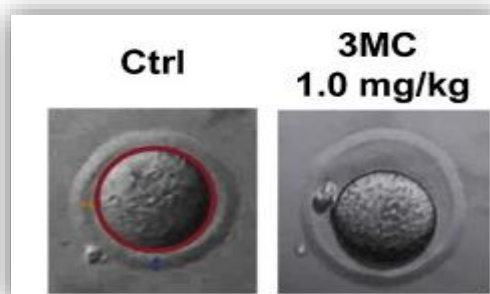
1- زيادة حدوث الموت الخلوي المبرمج في خلايا الجرّيات الغاريّة المعرّضة لـ 3MC مع نقص نسبة الخلايا الببيضيّة السليمة، حيث وُجِدَت زيادة في التعبير عن المؤشّرات الحيويّة للموت الخلوي المبرمج مثل p53 و caspase-2 وأظهر التحليل النسيجي أنّ جميع الفئران التي تمّ تعريضها لـ 3MC قد أبدت عدداً أكبر من الخلايا إيجابية TUNEL (ومضان أعلى بمقايسة TUNEL) مقارنة بالشاهد، الشكّل (9). هذه النتائج تُشير إلى أنّ فقدان الجرّيات النامية يرجع إلى زيادة في رتق الجرّيات.



الشكّل (9) مقارنة في الومضان بمقايسة TUNEL للنسيج المبيضي بين مجموعة الفئران الطّبيعيّة ومجموعة الفئران المعرّضة لـ 3MC

Rhon Calderón EA, Galarza RA, Faletti AG. 3-Methylcholanthrene impacts on the female germ cells of rats without causing systemic toxicity. *Toxicology*. 2020 Jan 15;429:152328.

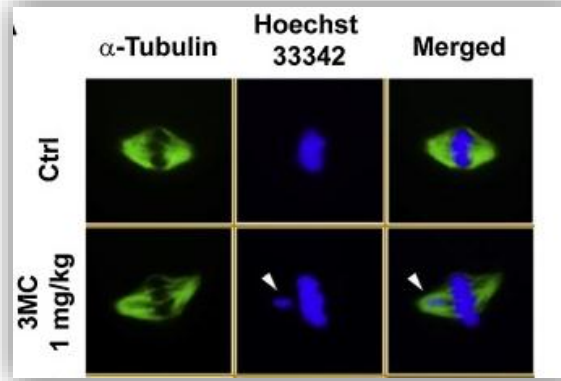
2- تغيّرات شكل الخلية الببيضيّة: حيث حدثت زيادة في منطقة الخلية الببيضيّة oocyte area وزيادة محيطها perimeter والحيز المحيط بالمُحّ perivitelline space ونقص سماكة المنطقة الشفيفة zona pellucida في الخلايا المعرّضة لـ 3MC مقارنة بالشاهد، الشكّل (10).



الشكّل (10) المقارنة في شكل الخلية الببيضيّة بين مجموعة الفئران الطّبيعيّة ومجموعة الفئران المعرّضة لـ 3MC

Rhon Calderón EA, Galarza RA, Faletti AG. 3-Methylcholanthrene impacts on the female germ cells of rats without causing systemic toxicity. *Toxicology*. 2020 Jan 15;429:152328.

3- زيادة نسبة الخلايا الببيضيّة ذات المغزل المشبكيّ الشاذ بحالة التّعريض لـ 3MC، الشكّل (11). وبالإضافة إلى ذلك يؤدّي التعرّض لهذه المادّة إلى تلف الحمض النوويّ DNA في الخلايا الببيضيّة.



الشكل (11) مقارنة انقسام الخلية البويضات بين مجموعة الفئران الطبيعية ومجموعة الفئران المعرضة لـ 3MC
Rhon Calderón EA, Galarza RA, Faletti AG. 3-Methylcholanthrene impacts on the female germ cells of rats without causing systemic toxicity. Toxicology. 2020 Jan 15;429:152328.

تُشير هذه النتائج إلى أنّ الجرعات المنخفضة من 3MC تُعطل وظيفة المبيض بشدة.

وتفسير ذلك أظهرته إحدى الدراسات التي بيّنت أنّ مركّبات PAH ترتبط بمستقبلات تُسمّى Aryl hydrocarbon receptor (AHR) داخل الخلايا البويضات في المبيض ويؤدي هذا الارتباط إلى التعبير عن جين Bax داخل نواة الخلية البويضات، حيث تُحرّض زيادة التعبير عنه في الخلية إلى إعطاء أمر بالموت الخلوي المبرمج لها. وقد وَجَدَت الدراسة باستخدام نماذج الفئران، أنّ الخلايا البويضات ذات الجينات غير المُفعّلة لـ AHR و Bax كانت مقاومة للموت الخلوي المُسبّب بمادة PAH، ممّا يُشير إلى الأهمية الوظيفية لهذه الجينات في حدوث الإياس الباكر لدى المدخّنات المتعرّضات لهذه المادة الكيميائية السامة، ولإثبات ذلك عند البشر قام فريق الدراسة بزرع نسيج مبيض بشريّ تحت جلد الفئران ولوحظ حدوث نفس التبدلات. هذه البيانات تدعم بقوة الفرضية القائلة أنّ الإياس الباكر لدى المدخّنات يعود جزئياً إلى موت الخلايا البويضات المُسبّب بمركّبات PAH (99).

وبيّنت دراسة أخرى أنّ التعرّض لدخان السجائر يتسبّب في إحداث خلل في وظيفة الميتوكوندريا مما يؤدي لحدوث شدة تأكسدية في المبيض وتنشيط البلعمة الذاتية، حيث ارتفعت العلامات الدالة على البلعمة الذاتية كزيادة التعبير عن Beclin-I والأنبيبات الدقيقة المترافقة مع السلسلة الخفيفة 3 للبروتين 1 microtubule-associated protein-I light chain 3 (LC3) وزيادة أعداد جسيمات البلعمة الذاتية في الخلايا الحبيبية للجريبات في الفئران المعرضة لدخان السجائر، وهذا بدوره يؤدي لرتق الجريبات ونضوبها. (100)

إلا أنّ دراسات أخرى نقضت هذه النظرية، ففي حال كان التأثير السميّ المُفترَض للتدخين على وظيفة المبيض غير عكوس فذلك يعني أنّه حتى المدخّنات السابقات قد يتعرّضن لإياس مبكّر، إلا أنّ الدراسات لم تُبيّن هذا الارتباط، وَجَدَت عودة سنّ الإياس لما يُقارب سنّ الإياس الطبيعي بالانقطاع عن التدخين (101). قد تُشير هذه النتائج إلى أنّ تأثير التدخين على شيخوخة المبيض يقتصر فقط على التدخين الفعّال في فترة الانتقال للإياس (102).

النظرية الثانية : انخفاض مستويات الاستروجين وتنشيط أنزيم الأروماتاز CYP19.

أظهرت إحدى الدراسات وجود ارتباط بين الجين CYP19 المُرمّز لأنزيم الأروماتاز وتحديد سنّ الإياس⁽¹⁰³⁾، هذا وقد تبيّن أنّ المكوّنات القلويّة للسجائر وهي النيكوتين Nicotine وكوتينين Cotinine (المستقلب الأكبر للنيكوتين) و Anabesine (مكوّن صغير لدخان السجائر) تُنشط تحوّل الأندروستييديون Androstenedione إلى إستروجين Estrogen في المخبر (in vitro) وفي الجسم (in vivo) عن طريق تنشيط فعالية الأروماتاز بشكل مباشر⁽¹⁰⁴⁾.

ويرتبط التدخين أيضاً بالتغيرات في مستويات هرمونات الأفتاد خلال سنوات النشاط التناسلي وفي السنوات التي تسبق الإياس⁽¹⁰⁵⁾، حيث يؤدي مركب الهيدروكربونات العطرية متعددة الحلقات PAH أيضاً إلى زيادة انتساخ العديد من الجينات بما في ذلك عائلة السيتوكروم (CYP) P540 وبشكل خاص CYP1A1 و CYP1B1 وهي من الأنزيمات الأولية عند البشر التي تُحفّز 2-hydroxylation للإستراديول وبالتالي تحويل الإستروجين لإنتاج الكاتيكول إستروجين 2-4-hydroxyestradiol بشكل رئيسي والتقليل من الشكل الأكثر تأثير إستروجيني المتواسط بـ 16- α -hydroxylation⁽¹⁰⁶⁾.

هذا وإنّ الاستروجينات الجوّالة في الدوران ترتبط بشدّة بالغلوبيولين الرّابط للهرمونات الجنسية sex hormone binding globulin (SHBG) (38%) وبالألبومين بشكل أضعف (60%) والباقي يكون بالشكل الحرّ وهو الشكل الفعّال بيولوجياً، وقد وُجد لدى المدخّنات تراكيز أعلى من SHBG وبالتالي تراكيز أقلّ من الاستروجين الحرّ⁽¹⁰⁷⁾.

بالإضافة إلى أنّ التدخين يُسرّع من الاستقلاب الكبديّ للاسترجين بتحفيز الأنزيمات الكبديّة monooxygenases و transferases وبالتالي ينخفض تركيزه في الدم⁽¹⁰⁷⁾.

قد تعكس هذه الارتباطات تغيّرات في أنماط تطوّر الجُريب، والتي يمكن أن تتجلّى بعد ذلك في التغيّرات في مستويات الهرمون المنبّه للجُريب (FSH) أو الهرمونات الأخرى، أو قد تعكس تأثيراً أساسياً على الغدّة النخاميّة.

وللتدخين أيضاً تأثير مضادّ إستروجينيّ⁽⁹⁵⁾ حيث يزيد من إنتاج الأندروجينات الكظرية التي تساهم في مقاومة الأنسجة للإستروجين وإضعاف وظائفه⁽¹⁰⁸⁾.

بعض هذه الآليات لها تأثير مؤقت وعكوسة وهذا ما يُفسّر الأذية الأكبر التي تحدث عند المدخّنات المستمرّات بالتدخين مقارنة بالمتوقّفات عنه.

الجدل حول علاقة التدخين بسنّ الإياس :

أُثبت تأثير التدخين في تحديد سنّ الإياس في الكثير من الدراسات، وبيّنت معظمها حدوث الإياس بشكل أبكر بحوالي عام أو عامين لدى النساء المدخّنات مقارنة بغير المدخّنات⁽¹⁰⁹⁻¹¹⁰⁻¹¹¹⁻¹¹²⁻¹¹³⁻¹¹⁴⁾. بعض الدراسات تحدّثت عن ارتفاع خطر حدوث الإياس الباكر للضعف تقريباً عند المدخّنات مقارنة بغير المدخّنات⁽¹¹⁵⁾،

وعلى الرغم من ذلك ماتزال العلاقة مع كميّة التدخين ومدّته وتاريخه غير واضحة (116-117)، والنتائج حول خطر الإيلاس الباكر لدى المدخنات سابقاً والمتوقّفات عن التدخين محدودة، فقد لاحظ البعض ارتفاع الخطر بين المدخنات السابقات (110) بينما لم يجد آخرون أيّ ارتباط (118-119-120-121)، واقترح البعض عدم وجود علاقة بين مدّة التدخين وشدّته بخطر الإيلاس الباكر (121) بينما بيّن آخرون وجود هذه العلاقة حيث كان خطر الإيلاس الباكر أكبر بين المدخنات الحاليّات المستمرّات بالتدخين لأكثر من 20 عاماً وحتى بين المدخنات لأكثر من 10 سنوات سابقاً بينما كان الخطر أقلّ لدى المدخنات بشكل خفيف ومدّة قليلة وأيضاً كان الخطر أقلّ عند المتوقّفات عن التدخين حوالي عمر الثلاثين سنة مقارنة بالمتوقّفات بعد عمر الأربعين سنة، فالخطر أكثر وضوحاً لدى النساء اللواتي يواصلن التدخين حتى وقت متأخر من سنوات النشاط التناسلي. (115)

علاوة على ذلك ، يبدو أنّ استئصال الرّحم قبل انقطاع الطّمث عند المدخنات أكثر من غير المدخنات (122) وهذه الفئة لا يتمّ احتسابها عادة بالتّقييم الإحصائيّ مما قد يجعل النتائج غير دقيقة.

أمّا بالنسبة لتأثير التدخين السّلبيّ فلا يُعرّف عنه سوى القليل (123)، فمن بين الدّراسات القليلة في هذا المجال بيّن بعضها أنّ النساء غير المدخنات المتعرّضات للتدخين السّلبيّ في المنزل يُقارب سنّ الإيلاس لديهنّ سنّ الإيلاس لدى المدخنات (124)، بينما لم تُظهر هذه العلاقة في دراسات أخرى. (125-126)

شملت الدراسة العمليّة لهذا البحث هذه الجوانب لتدعم الأبحاث في هذه المجال وتلقي الضوء على علاقة التدخين بسنّ الإيلاس من حيث سنّ البدء بالتدخين ومدّته وشدّته والجرعة التراكميّة منه بالإضافة إلى الدور الذي يلعبه التوقّف عن التدخين والتدخين السّلبيّ في التأثير على سنّ الإيلاس.

الدَّ رَاسَةُ الْعَمَلِيَّةِ

ملخص البحث:

يتناول البحث دراسة العوامل المؤثرة في تحديد سنّ الإياس ودراسة دور التدخين كعامل خطر مساهم في حدوث الإياس بسنّ مبكر.

أجري البحث على عينة عشوائية من نساء سورية. حيث استبعد من الدراسة النساء اللواتي حدث لديهنّ انقطاع الطمث بأسباب مرضية معروفة (كالإياس الجراحيّ أو بسبب العلاج الكيماويّ أو الشعاعيّ أو انقطاع الطمث الوظيفيّ أو بأسباب مركزية) والنساء اللواتي تناولن موانع حمل فمويّة أو معيصات هرمونيّة في الفترة ما حول سنّ الإياس أو اللواتي لم تستكملن المعلومات المطلوبة للدراسة.

تركّز هذه الدراسة على أهميّة التدخين بإحداث الإياس الباكر ودراسة تأثير سنّ الإياس بعمر بدء التدخين وشدّته ومدّته والجرعة التراكميّة الكلّية منه مقاسة بـ (باكيت / سنة) والانقطاع عنه وتأثير التدخين السلبيّ، وذلك باعتبار التدخين أحد العوامل البيئيّة القابلة للتّعديل والتي يمكن السيطرة عليها لتلافي حدوث الإياس الباكر وما ينتج عنه من إمراضيات واختلاطات على المدى البعيد.

خلفية البحث:

يُعتبر الإياس فترة هامّة في حياة المرأة تترافق مع العديد من التّبدلات الجّهازيّة والوظيفيّة المؤثرة في الصّحة الجسديّة والنفسية لها، وقد بيّنت الدّراسات زيادة نسبة الإمراضيات والوفيات المرتبطة بحدوث الإياس الباكر (3).

يتحدد سنّ الإياس الخاصّ بكل أنثى على حدة بتفاعل بين العوامل الوراثيّة والبيئيّة حيث تلعب العوامل الوراثيّة دوراً كبيراً في ذلك (49)، ومع هذا فقد أكّدت العديد من الدّراسات على تأثير العوامل البيئيّة في زيادة خطر الإياس الباكر، ويُعتبر التدخين من أهمّها بكونه أحد العوامل التي يمكن تعديلها والوقاية منها، حيث وُجد البعض تأثيراً سميّاً مباشراً لمكوّنات دخان التّبغ على المبيض (98) وتحدّث بعضهم الآخر عن تداخلها بفيزيولوجيا الجسم الطّبيعيّة وتأثيرها على وظيفة وتناسق عمل الجهاز التّناسليّ الأنثويّ (105). ورغم الكثير من الأبحاث التي طرحت في هذا المجال والتي ذكرت العلاقة بين التدخين وحدوث الإياس بسنّ أبكر إلا أن العلاقة مع شدّة التدخين ومدّته وكميته وعمر البدء به ماتزال مثار جدل (116)، بالإضافة إلى قلة الدّراسات التي تناولت تأثير التدخين السلبيّ وإيقاف التدخين على تحديد سنّ الإياس (123).

وهذا ما سيتمّ مناقشته في هذا البحث بالإضافة لدراسة تأثير باقي العوامل الوراثيّة منها والبيئيّة.

تصميم البحث وطرائقه:

تصميم الدراسة:

نمط الدراسة هو: cross sectional and case control study

مكان الدراسة:

مدينة دمشق.

المخطط الزمني للبحث:

منذ تاريخ الموافقة على الدراسة في 2019/5/15 وحتى استكمال حجم العينة المحدد بتاريخ 2020/3/15.

مجموعة الدراسة :

- أجريت الدراسة على عينة عشوائية من نساء سورية .
- حجم العينة : 300 امرأة بعد سنّ الإياس وقد تمّ تحديدها باستخدام معادلة ريتشارد جيجر حيث **N** تمثل حجم المجتمع و **z** تمثل الدرجة المعيارية المقابلة لمستوى الدلالة 0.95 و **d** تمثل نسبة الخطأ بحيث يتم أخذ عينة لا تقلّ عن 100 مريض (حالة) مع 120 (شاهد) بفاصلة ثقة 55%.

$$n = \frac{\left(\frac{z}{d}\right)^2 \times (0.50)^2}{1 + \frac{1}{N} \left[\left(\frac{z}{d}\right)^2 \times (0.50)^2 - 1\right]}$$

- يُستبعد من الدراسة :
 - ✓ النساء اللواتي حدث لديهنّ الإياس البدنيّ لسبب معروف جراحيّ أو بعد العلاج الكيماويّ أو الشعاعيّ.
 - ✓ النساء المستخدمات لموانع الحمل الفمويّة أو المعيصات الهرمونيّة في فترة ما حول سنّ الإياس.
 - ✓ النساء اللواتي حدث لديهنّ انقطاع الطمث لأسباب ثانويّة (انقطاع الطمث الوطائيّ أو النّخاميّ).
 - ✓ النساء اللواتي لم تستكملن المعلومات المطلوبة للدراسة.
- معايير الاشتمال :
 - ✓ كل النساء اللواتي حدث لديهنّ الإياس بشكل عفويّ بعد سنة من انقطاع الطمث بأعمار أكبر من 45 سنة.
 - ✓ النساء بأعمار أصغر من 45 سنة بعد إثبات الإياس البدنيّ العفويّ مخبريّاً ونفي وجود أسباب ثانوية.

طريقة الدراسة :

تمّ جمع البيانات من 300 امرأة بعد سنّ الإياس بعد شرح الدراسة وأخذ الموافقة المُستتيرة منهنّ حيث سُئِلت المشاركات عن حالة التعرّض للتدخين، فقد اعتُبرت النساء المستمّرات بالتدخين حتى سنّ الإياس والمتوقّفات عنه قبل سنّ الإياس والمدخّئات بشكل سلبيّ من فئة النساء المعرّضات للتدخين أما فئة غير المعرّضات للتدخين فضمّت اللواتي لم يحققن أيّ مما سبق.

وأخذت المعلومات من المدخّات عن نوع التدخين وعمر البدء به و شدّته مقدّرة بعدد السجائر المدخّنة يومياً وتمّ حساب:

- مدّة التدخين لدى المدخّات : وهي حاصل طرح سنّ البدء بالتدخين من سنّ الإياس مقدّرة بالسنوات.
- الجرعة التراكميّة للتدخين: وهي حاصل ضرب كمّيّة التدخين باليوم مقدّرة بالباكيت في مدّة التدخين مقدّرة بالسنوات.

أما عند النساء المتوقّفات عن التدخين قبل سنّ الإياس فتمّ حساب:

- عدد سنوات التوقّف عن التدخين: وهي حاصل طرح سنّ التوقّف عن التدخين من سنّ الإياس.

تمّ سؤال المشاركات عن العمر الذي حدث فيه الإياس بحسب تعريف الإياس الطّبيعيّ الذي يُعبّر عنه بعد مرور اثني عشر شهراً متتالياً من انقطاع الطّمث دون سبب مرضيّ واضح.

أخذت المعلومات حول العمر والسكن بحسب توزّع المحافظات السوريّة وحالة العمل سواء كانت موظّفة أم ربّة منزل مع قياس الوزن والطّول لكلّ مشاركة لتقدير مشعر كتلة الجسم وذلك بحسب المعادلة التّالية:

➤ مشعر كتلة الجسم BMI = Body mass index = الوزن مقدّراً بالكيلو غرام / مربّع الطّول مقدّراً بالمتّر.

وتمّ تصنيف البدانة بحسب مشعر كتلة الجسم إلى أربع درجات وفق معايير منظمة الصّحة العالميّة (WHO) World Health Organization مبيّنة بالجدول التّالي:

الفئة	BMI مقدّراً بـ كغ/م ²
تحت الوزن الطّبيعي Underweight	$18.5 >$
الوزن الطّبيعي Normal	المجال بين 18.5 و $25 >$
زيادة الوزن Overweight	المجال بين $25 \leq$ و $30 >$
البدانة Obese	المجال بين $30 \leq$ و $40 >$
البدانة الشّديدة Sever obesity	$40 \leq$

وتمّ تقسيم المستوى التّعليميّ للمشاركات إلى أربعة مستويات: المستوى الأمّي (غير متعلّمة)، والتّعليم الاساسيّ، والتّعليم الثّانوي، واعتُبرت كلّ المستكمالات للتّعليم بعد التّعليم الثّانويّ من فئة التّعليم الجامعيّ.

تمّ تصنيف الحالة العائليّة إلى متزوّجة أو عازبة ، مع سؤال المتزوّجات عن عدد مرات الحمل وعدد الولادات الحيّة لتقريب نسبّي لفترات انقطاع الطّمث وعدم الإباضة في أثناء الحمل.

وسُئِلت المشاركات عن سن بدء الطّمث، و سنّ الإياس عند قريباتهنّ من الدّرجة الأولى، وعن قصة استخدام سابق لموانع الحمل الفمويّة وتقدير عدد سنوات الاستخدام، وأيضاً تمّ السؤال عن الامراضيّات المزمنة التي شخّصت قبل سنّ الإياس وعدد سنوات الإصابة بدءاً من سنة الكشف عن المرض وانتهاءً بسنّ الإياس.

وتَمَّ العمل على مرحلتين وفق ما يلي:

في المرحلة الأولى :

دُرِسَتْ صفات عَيِّنة البحث ومتوسّط سنّ الإيَّاس عند النِّساء المشاركات ومعرفة نسبة انتشار التّدخين.

في المرحلة الثانية :

دُرِسَ تأثير التّدخين على سنّ الإيَّاس وذلك بتقسيم العَيِّنة إلى قسمين :

• المجموعة الأولى : النِّساء المدخّئات.

• المجموعة الثانية : النِّساء غير المدخّئات.

والمقارنة بين متوسّط سنّ الإيَّاس بين المجموعتين وتأثير سنّ البدء بالتّدخين وعدد سنوات التّدخين وشِدَّتَه والجرعة التراكميّة منه على سنّ الإيَّاس وكذلك تأثير التّدخين السّلبيّ والتوقّف عن التّدخين وعوامل الخطر الإضافيّة.

وتَمَّ ملء الاستبيان التّالي:

الاسم:	العمر :	رقم الهاتف :
السّكن:	العمل :	التّحصيل العلميّ:
الطّول :	الوزن :	مشعر كتلة الجسم BMI :

✚ سنّ الإيَّاس :

✚ الحالة العائليّة :

متزوجة	عازبة
عدد مرات الحمل:	
عدد الأولاد:	

✚ سن بدء الطّمث:

✚ سنّ الإيَّاس عند الأمّ وقريبات الدرجة الأولى:

✚ تناول الكحول:

■ نعم الكمية والتواتر:

■ لا

✚ استخدام سابق لموانع الحمل الفمويّة:

■ نعم: عدد سنوات استخدام موانع الحمل الفمويّة:.....

■ لا

✚ الإمراضيّات المُكتشفة قبل سنّ الإيَّاس :

■ لا يوجد

■ يوجد : ارتفاع التّوتر الشّرْيانِيّ.

الداء السّكريّ.

الأمراض القلبيّة (نقص التّروية القلبيّة ، قصور القلب ...)

القصور الكلوي.
أمراض الرئة المزمنة.
قصور الدرق.
أخرى:

عدد سنوات الإصابة بالأمراض قبل سنّ الإياس :.....

التدخين :

غير مدخنة	مدخنة		
	تدخين سلبي	موقف سابقاً	مستمر حالياً
	■ في المنزل ■ في العمل	عدد سنوات ايقاف التدخين قبل الإياس:	
		نوع التدخين:	
		سجائر، نرجيلة، سيجار، سجائر الكترونية	
		عمر بدء التدخين:	
		عدد سنوات التدخين:	
		عدد السجائر باليوم:	
		مشعر شدة التدخين مقدراً بالباكيت / السنة:	

تحليل البيانات:

تم إجراء الدراسة الإحصائية من خلال برنامج SPSS الإصدار 22 وذلك باعتبار جميع قيم P الأقل من 0.05 ذات أهمية إحصائية.

بالنسبة للمتغيرات الكمية، تم حساب المتوسط الحسابي والانحراف المعياري، ثم استخدام اختبار (T-test) لدراسة دلالة الفروق بين مجموعتين اثنتين في المتغيرات من النوع الفئوي المتدرج أو في المتغيرات من النوع الرقمي الذي نستطيع فيه حساب متوسط حسابي ذو معنى، أو باستخدام الاختبار البديل (Mann-Whitney U) إن كانت هذه المتغيرات لا تتبع التوزيع الطبيعي.

أما بالنسبة للمتغيرات الكيفية فقد تم حساب النسبة المئوية واستخدام اختبار كاي مربع Chi-square، أو الاختبار البديل (Kruskal-Wallis) في حال لم تتبع المتغيرات التوزيع الطبيعي.

وتم استخدام معامل الارتباط سبيرمان spearman مع المتغيرات البارامترية ذات التوزيع غير الطبيعي، وهو ذو قيمة تتراوح بين (-1) و(1+)، إذ أن قيمة الصفر تُعبّر عن عدم وجود علاقة وكذلك القيم القريبة منها، والإشارة الجبرية لمعامل الارتباط تُعبّر عن نوع العلاقة (أو جهتها) فإذا كانت الإشارة الجبرية موجبة فهذا يعني أنّ العلاقة طردية (أي أنّ ارتفاعاً ما في درجة المتغير الأول يوافق ارتفاعه في درجة أو قيمة المتغير الثاني)، أما إذا كانت الإشارة الجبرية سالبة فذلك يعني أنّ العلاقة عكسية (أي أنّ ارتفاعاً ما في درجة المتغير الأول يوافق انخفاضه في درجة أو قيمة المتغير الثاني). القيمة المطلقة لمعامل الارتباط تُعبّر عن قوة أو شدة العلاقة بين المتغيرين، ويمكن اعتبار العلاقة دالة إحصائياً إذا كانت قيمة مستوى الدلالة أصغر من 0.05 عند مستوى الثقة 95%.

وتَمَّ استخدام مقياس Odds ratio (OR) لقياس الترابط بين التدخين وحدوث الإيلاس الباكر، حيث يُظهرُ أرجحية حدوث الإيلاس الباكر عند المتعرّضات للتدخين مقارنة بحدوثه عند غير المدخّات: حيث قيمة $OR < 1$ تشير لزيادة الخطر لحدوث المرض بالتّعرض للعامل المؤثّر. قيمة $OR > 1$ تشير لنقص الخطر لحدوث المرض بالتّعرض للعامل المؤثّر. قيمة $OR = 1$ تشير لعدم وجود علاقة بين المرض والتّعرض للعامل المؤثّر. وأيضاً تم قياس قيمة الخطر النسبي (Relative Risk (RR لهذه العلاقات.

الإعتبارات الأخلاقية:

تَمَّ شرح كامل الدّراسة للمشاركات ، مع أخذ موافقة مستنيرة خطيّة مكتوبة، كما تَمَّ احترام خصوصيّات المشاركة واحترام سرّيّة كل مايتعلّق بالمعلومات الخاصّة بهويّتها.

الموافقة المستنيرة على إجراء الدّراسة الإحصائية:

موضوع الدّراسة : سنّ الإيلاس وعلاقته بالتدخين

نحن بصدد إجراء بحث علمي عن سنّ الإيلاس وعلاقته بالتدخين ندعوكم للمشاركة في هذا البحث ولكنّ مطلق الحرية بالقبول أو رفض ذلك.... قبل الموافقة والتّوقيع نرجو منك قراءة ما يلي :

سوف يتم أخذ المعلومات من قبل الأطباء المشاركين في البحث بسريّة ولن يتم نشر أي معلومات ذات طابع شخصي. في حال الموافقة على الدّخول في هذه الدّراسة سيتمّ متابعة حالتكم وإجراء بعض التّحاليل والاستقصاءات اللازمة .

لقد قرأت هذه المعلومات الواردة أعلاه، وكانت لديّ الفرصة لأطرح الأسئلة وحصلت على إجابات مقنعة لذلك أعلن موافقتي على الدّخول في هذه الدّراسة.

اسم المشتركة

توقيع المشتركة

الدراسة الإحصائية لبحث سنّ الإياس وعلاقته بالتدخين

أولاً – وصف عيّنة البحث:

تألفت عيّنة البحث من 300 مشاركة تراوحت أعمارهنّ بين 46 و 84 عاماً، وقد كان التوزيع وفقاً للمتغيرات المدروسة كما يلي:

1. المتوسط الحسابي لأعمار السيّدات في عيّنة البحث:
تراوحت الأعمار في عيّنة البحث بين 46 و 84 سنة بمتوسط حسابي 59.48 سنة، كما هو موضح بالجدول رقم (1)

المتغير المدروس	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
العمر (بالسنوات)	46	84	59.48	7.490220

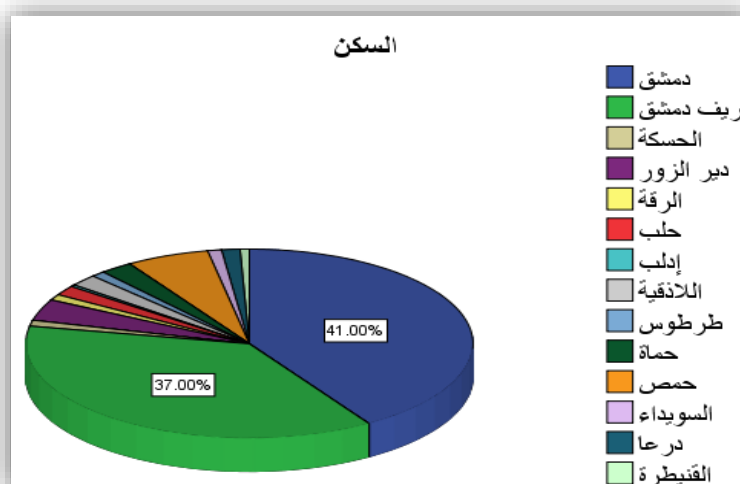
جدول رقم (1) يبين الحد الأدنى والحد الأعلى والمتوسط الحسابي والانحراف المعياري لأعمار المشاركات (بالسنوات) في عيّنة البحث.

2. توزع عيّنة البحث وفقاً لمكان السكن حسب المحافظات في سورية:
معظم النساء المشاركات من محافظة دمشق بنسبة 41% يليها محافظة ريف دمشق بنسبة 37%، ويتوزع الباقي بنسب أقل للمحافظات الأخرى، يتوضّح ذلك في الجدول رقم (2) والشكل رقم (12).

المحافظة	عدد المشاركات	النسبة المئوية (%)
دمشق	123	41.0
ريف دمشق	111	37.0
الحسكة	3	1.0
دير الزور	11	3.7
الرقّة	3	1.0
حلب	5	1.7
إدلب	1	0.3
اللاذقية	6	2.0
طرطوس	3	1.0
حماة	7	2.3

المحافظة	عدد المشاركات	النسبة المئوية (%)
حمص	18	6.0
السويداء	3	1.0
درعا	4	1.3
القنيطرة	2	0.7
العدد الإجمالي	300	100.0

الجدول رقم (2) يبين توزع عينة البحث بحسب المنطقة السكنية وفق المحافظات السورية.



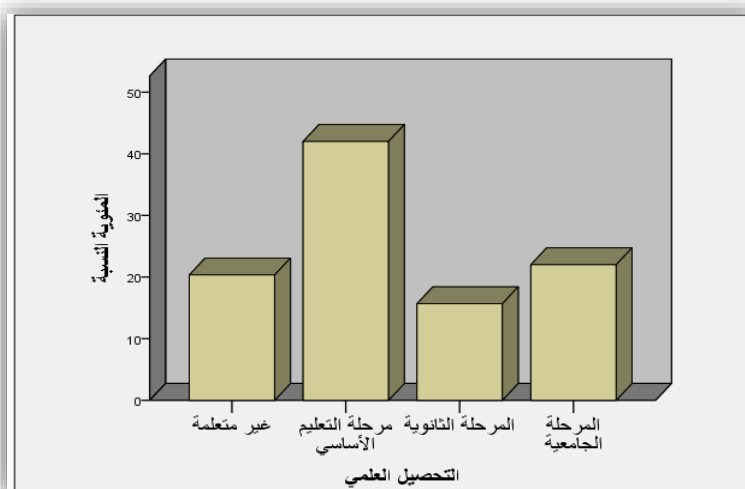
الشكل رقم (12) يبين توزع عينة البحث بحسب المنطقة السكنية وفق المحافظات السورية.

3. توزع عينة البحث بالنسبة للتّحصيل العلمي:

كان العدد الأكبر من المشاركات من فئة مرحلة التّعليم الأساسي بنسبة 42%، وهذا ما يوضّحه الجدول رقم (3) والشكل رقم (13).

درجة التّحصيل العلمي	العدد	النسبة المئوية (%)
غير متعلمة	61	20.3
مرحلة التّعليم الأساسي	126	42.0
المرحلة الثانوية	47	15.7
المرحلة الجامعية	66	22.0
العدد الإجمالي	300	100.0

الجدول رقم (3) توزع عينة البحث بالنسبة للتّحصيل العلمي.



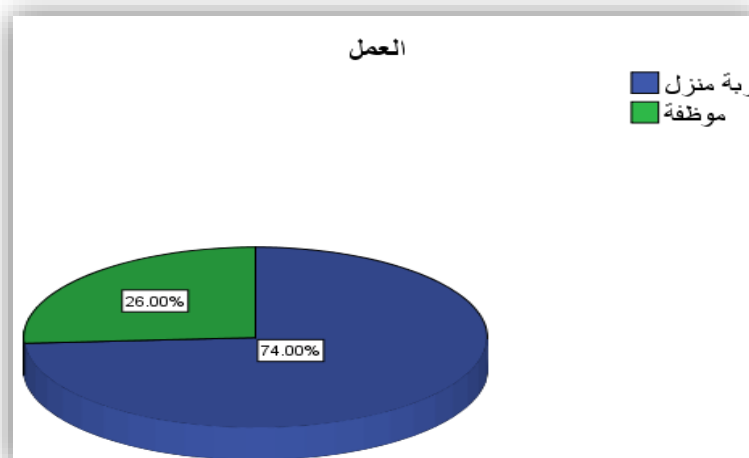
الشكل رقم (13) توزع عينة البحث بالنسبة للتحصيل العلمي.

4. توزع عينة البحث بالنسبة للعمل:

تم تقسيم عينة البحث بحسب العمل إلى فئتين: فئة ربّات المنزل وفئة الموظّفات، ولم يتم تحديد نوع العمل لأن كل المشاركات في البحث يمارسن أعمالاً إدارية. يوضّح الجدول رقم (4) والشكل رقم (14) العدد والنسبة المئوية لكل فئة.

العمل	العدد	النسبة المئوية (%)
ربة منزل	222	74
موظفة	78	26
العدد الإجمالي	300	100

الجدول رقم (4) يبين توزع عينة البحث نسبة للعمل.



الشكل رقم (14) يبين نسبة توزع عينة البحث بحسب العمل.

5. توزّع عيّنة البحث بحسب الطّول والوزن ومشعر كتلة الجسم:

❖ تراوحت أطوال المشاركات بالبحث بين 135 سم و 170 سم بمتوسط حسابي حوالي 153 سم، والأوزان بين 47 كغ و 113 كغ بمتوسط حسابي 77.2 كغ. وتمّ حساب مشعر كتلة الجسم وتراوح المشعر بين 22.35 كغ/م² و 48.24 كغ/م² بمتوسط حسابي 33.07 كغ/م²، وهذا ما يبيّنه الجدول (5).

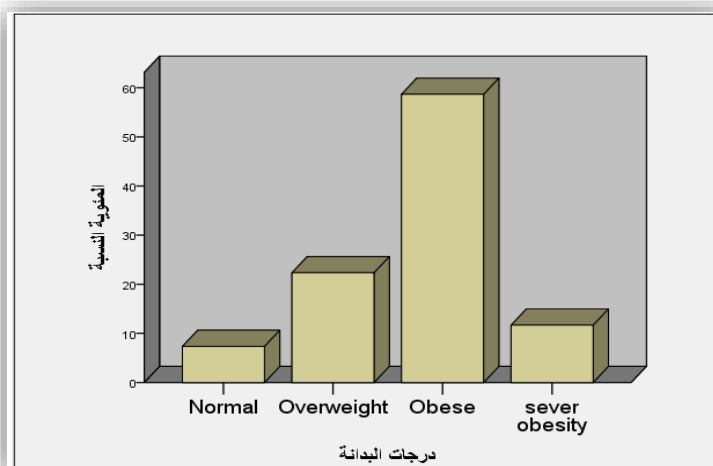
المتغير المدروس	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
الطول	135 سم	170 سم	152.9983 سم	5.77787 سم
الوزن	47 كغ	113 كغ	77.2183 كغ	12.40191 كغ
BMI	22.35 كغ/م ²	48.24 كغ/م ²	33.0711 كغ/م ²	5.43776 كغ/م ²

الجدول رقم (5) يبيّن توزّع عيّنة البحث بحسب الطول والوزن ومشعر كتلة الجسم.

❖ أما توزّع عيّنة البحث بحسب درجات البدانة فموضّحة بالجدول رقم (6) والشكل (15).

درجات البدانة	العدد	النسبة المئوية (%)
تحت الوزن الطبيعيّ	0	0
الوزن الطبيعيّ	22	7.3
الوزن الزائد	67	22.3
البدانة	176	58.7
البدانة الشديدة	35	11.7
العدد الإجماليّ	300	100.0

الجدول رقم (6) توزّع عيّنة البحث حسب درجة البدانة.



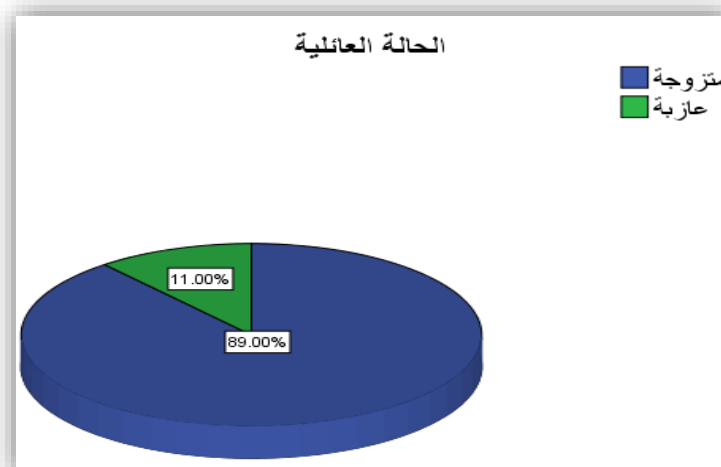
الشكل (15) النسب المئوية لتوزّع عيّنة البحث بحسب درجات البدانة.

6. توزع عينة البحث حسب الحالة العائلية:

❖ يشكل المتزوجات نسبة 89% من المشاركات في البحث، وهذا ما يوضحه الجدول رقم (7) والشكل رقم (16).

الحالة العائلية	العدد	النسبة المئوية
متزوجة	267	89.0
عازبة	33	11.0
العدد الإجمالي	300	100.0

الجدول رقم (7) توزع عينة البحث حسب الحالة العائلية.



الشكل رقم (16) توزع عينة البحث حسب الحالة العائلية.

❖ تراوحت عدد مرّات الحمل للمتزوجات في عينة البحث بين 0 إلى 17 حملاً بمتوسط حوالي ستة حمل لكل امرأة متزوجة بينما تراوح عدد الولادات بين 0 إلى 12 ولادة بمتوسط خمسة أولاد لكل امرأة متزوجة، وهذا ما يوضحه الجدول رقم (8).

المتغير المدروس	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
عدد مرّات الحمل	0	17	6	4
عدد الولادات	0	12	5	3

الجدول رقم (8) يبيّن عدد مرّات الحمل وعدد الولادات للمتزوجات في عينة البحث.

7. سنّ بدء الطمث عند المشاركات في البحث:

❖ يتراوح سنّ بدء الطمث لدى المشاركات بين 8 سنوات و 17 سنة بمتوسط حسابي 13.22، وهذا ما يوضّحه الجدول رقم (9).

المتغير المدروس	الحدّ الأدنى	الحدّ الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
سنّ بدء الطمث	8	17	13.22	1.252

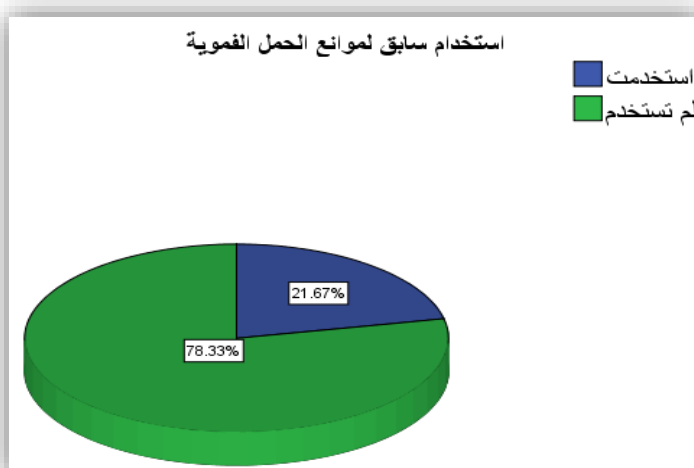
الجدول رقم (9) سنّ بدء الطمث لدى المشاركات في عيّنة البحث.

8. توزّع عيّنة البحث حسب استخدام موانع الحمل الفمويّة:

❖ يتراوح عدد المستخدمات لموانع الحمل الفمويّة 65 مشاركة بنسبة 21.7%، وهذا ما يوضّحه الجدول رقم (10) والشكل رقم (17).

الاستخدام لموانع الحمل الفموية	العدد	النسبة المئوية (%)
استخدمت	65	21.7
لم تستخدم	235	78.3
العدد الإجمالي	300	100

الجدول رقم (10) توزّع عيّنة البحث حسب استخدام موانع الحمل الفمويّة.



الشكل رقم (17) النسبة المئوية لتوزّع عيّنة البحث حسب استخدام موانع الحمل الفمويّة.

❖ يبلغ متوسط عدد سنوات استخدام موانع الحمل الفموية 4.4 سنة، وهذا ما يوضحه الجدول رقم (11).

المتغير المدروس	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
فترة استخدام موانع الحمل الفموية (سنة)	1	15	4.40	3.879

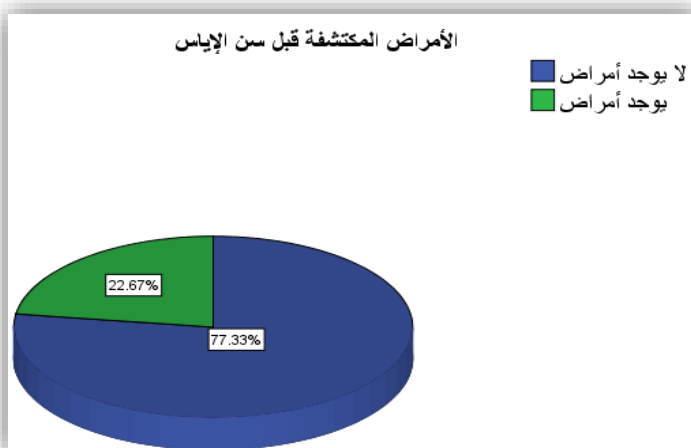
الجدول رقم (11) عدد سنوات استخدام موانع الحمل الفموية لدى المشاركات في عينة البحث.

9. توزع عينة البحث حسب وجود أمراض مرافقة وأنواعها وعدد سنوات الإصابة:

❖ أصيبت 22.7 % من المشاركات في عينة البحث بأمراض في الفترة ما قبل سنّ الإياس، وهذا ما يوضحه الجدول رقم (12) والشكل رقم (18).

وجود أمراض مرافقة في الفترة ما قبل سنّ الإياس	العدد	النسبة المئوية (%)
يوجد أمراض	68	22.7
لا يوجد أمراض	232	77.3
العدد الإجمالي	300	100.0

الجدول رقم (12) توزع عينة البحث حسب وجود أمراض مرافقة في الفترة ما قبل سنّ الإياس عند المشاركات في عينة البحث.

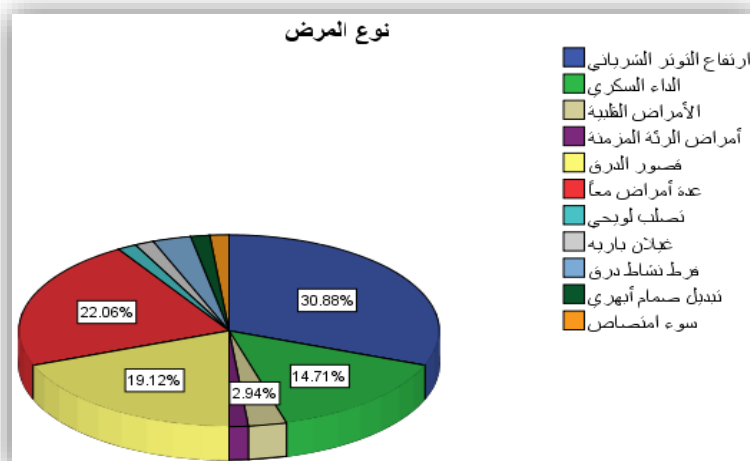


الشكل رقم (18) النسبة المئوية لتوزع عينة البحث حسب وجود أمراض مرافقة في الفترة ما قبل سنّ الإياس عند المشاركات في عينة البحث.

❖ أنواع الأمراض المرافقة المكتشفة لدى المشاركات في عينة البحث مرتبة تنازلياً حسب نسبة انتشارها بين المصابات موضحة بالجدول رقم (13). حيث وجد عند 22.1% من العينة عدة أمراض معاً من الأمراض التالية: ارتفاع التوتر الشرياني والسكري وقصور الدرق وأمراض الرئة المزمنة.

نوع المرض	العدد	النسبة المئوية من المجموع العام	النسبة المئوية من المصابات بالأمراض
ارتفاع التوتر الشرياني	21	7.0	30.9
عدة أمراض معا	15	5.0	22.1
قصور الدرق	13	4.3	19.1
الداء السكري	10	3.3	14.7
الأمراض القلبية	2	0.7	2.9
فرط نشاط درق	2	0.7	2.9
أمراض الرئة المزمنة	1	0.3	1.5
تصلب لوحي	1	0.3	1.5
غيلان باريه	1	0.3	1.5
تبدل صمام أبهري	1	0.3	1.5
سوء امتصاص	1	0.3	1.5
العدد الإجمالي	68	22.7	100.0

الجدول رقم (13) أنواع الأمراض المرافقة المكتشفة قبل سنّ الإياس لدى المشاركات في عينة البحث.



الشكل رقم (19) النسبة المئوية لتوزع أنواع الأمراض المرافقة المكتشفة قبل سنّ الإياس لدى المشاركات في عينة البحث.

❖ تراوح عدد سنوات الإصابة بالأمراض قبل سنّ الإياس لدى المشاركات في البحث بشكل وسطيّ حوالي 7 سنوات بمجال يتراوح بين سنة وحتى 30 سنة، وهذا ما يوضّحه الجدول رقم (14).

الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	الحدّ الأدنى	الحدّ الأعلى	المتغيّر المدروس
6.479	7.07	1	30	عدد سنوات الإصابة بالمرض قبل سنّ الإياس (سنة)

الجدول رقم (14) عدد سنوات الإصابة بالمرض قبل سنّ الإياس مقدراً بالسنوات لدى المصابات بالأمراض من المشاركات في البحث.

10. دراسة الكحولية في عينة البحث:

لا تتناول أي من النساء المشاركات في البحث الكحول، ولذلك تم حذف هذا العامل من الدراسة الإحصائية.

11. متوسط سن الإياس لدى المشاركات في عينة البحث وأقربائهن من الدرجة الأولى:

نلاحظ أن متوسط سن الإياس في عينة البحث 50.17 سنة وهو قريب لسن الإياس عند قريبات الدرجة الأولى (50.43) سنة بمجال يتراوح بين 40 و 57 أو 58 سنة على التوالي، وهذا ما يوضحه الجدول رقم (15).

المتغير المدروس	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
سن الإياس لدى المشاركات في البحث مقدراً بالسنة	40	57	50.17	2.873
سن الإياس عند الأم وقريبات الدرجة الأولى مقدراً بالسنة	40	58	50.43	2.586

الجدول رقم (15) سن الإياس لدى المشاركات في عينة البحث وقريباتهن من الدرجة الأولى .

12. نسبة الإياس الباكر:

باعتبار سن الإياس الطبيعي $50 \leq$ سنة والإياس الباكر في مجال 40 حتى $50 >$ سنة والإياس السابق لأوانه $40 >$ سنة، تمت دراسة نسب انتشار كل منها حيث حدث الإياس الباكر عند 98 امرأة من المشاركات في البحث بنسبة 32.7%، ولم يحدث الإياس السابق لأوانه عند أي من المشاركات وهذا موضح بالجدول رقم (16) والشكل رقم (20).

المتغير المدروس	العدد	النسبة المئوية
إياس طبيعي	202	67.3
إياس باكر	98	32.7
العدد الإجمالي	300	100.0

الجدول رقم (16) نسبة حدوث الإياس الباكر في عينة البحث.



الشكل رقم (20) نسبة حدوث الإياس الباكر في عينة البحث.

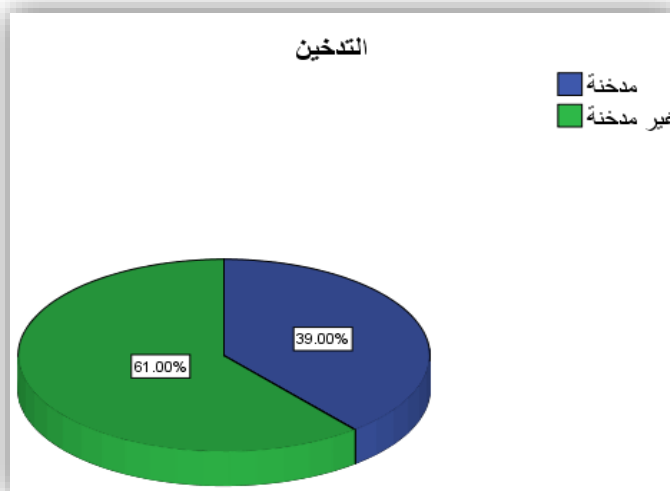
ثانياً – الدراسة الإحصائية الوصفية للتدخين في عينة البحث

13. نسبة انتشار التدخين :

تبلغ نسبة المتعرضات للتدخين 39% (أي المدخنات المستمرات بالتدخين حتى سن الإياس والمدخنات المتوقفات عن التدخين قبل سن الإياس والمدخنات السليبات في عينة البحث)، وهذا ما يوضحه الجدول رقم (17) والشكل (21).

التعرض للتدخين	العدد	النسبة المئوية (%)
المتعرضات للتدخين	117	39.0
غير المتعرضات للتدخين	183	61.0
العدد الإجمالي	300	100.0

الجدول رقم (17) نسبة المتعرضات للتدخين في عينة البحث.



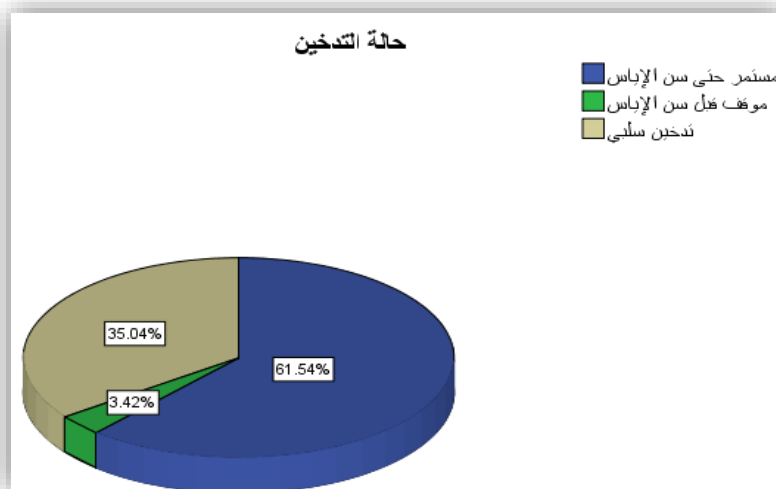
الشكل رقم (21) النسبة المئوية للمتعرضات للتدخين في عينة البحث

14. النسبة التفصيلية للمتعرضات للتدخين من حيث الاستمرارية والتوقف والتعرض السلبي:

النسبة التفصيلية للمتعرضات للتدخين في عينة البحث يوضحها الجدول رقم (18) والشكل رقم (22).

حالة التدخين	العدد	النسبة المئوية من المجموع العام (%)	النسبة المئوية من المتعرضات للتدخين (%)
مستمر حتى سن الإياس	72	24.0	61.5
موقف قبل سن الإياس	4	1.3	3.4
تدخين سلبي	41	13.7	35.0
العدد الإجمالي	117	39.0	100.0

الجدول رقم (18) توزع عينة البحث حسب حالة التدخين.



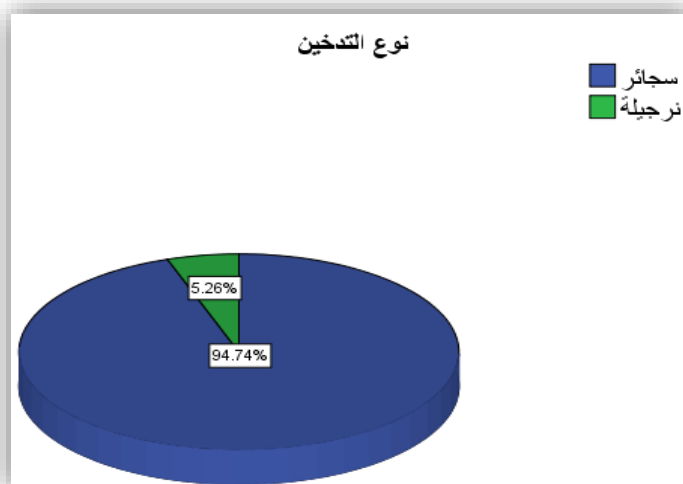
الشكل رقم (22) النسبة المئوية لتوزع عينة البحث حسب حالة التدخين بالنسبة لمجموعة المتعرضات للتدخين.

15. أنواع التدخين:

يحتل تدخين السجائر النسبة الأكبر بين المدخنات المستمרות بالتدخين والمدخنات السابقات حيث تصل إلى حوالي 95% بينما تدخين النرجيلة بنسبة أقل 5%، ولا يوجد أي مشاركة مدخنة للسيجار أو السجائر الإلكترونية، وهذا ما يوضحه الجدول رقم (19) والشكل رقم (23).

نوع التدخين	العدد	النسبة المئوية من المجموع العام (%)	النسبة المئوية من المدخنات المستمרות بالتدخين و المتوقفات عنه (%)
سجائر	72	24.0	94.7
نرجيلة	4	1.3	5.3
سيجار	0	0	0
السجائر الإلكترونية	0	0	0
المجموع الإجمالي	76	25.3	100.0

الجدول رقم (19) أنواع التدخين المستخدم بين المشاركات في عينة البحث.



الشكل رقم (23) النسبة المئوية لأنواع التدخين المستخدم بين المشاركات في عينة البحث.

16. الخواص المتعلقة بالتدخين من حيث سنّ البدء بالتدخين وعدد سنوات التدخين قبل سنّ الإياس وعدد السجائر باليوم ومشعر شدة التدخين مقدراً بالباكيت/ سنة:

يوضّح الجدول رقم (20) أن العمر الوسطي للبدء بالتدخين هو 24 عاماً تقريباً بمتوسط عدد سنوات التدخين قبل سنّ الإياس حوالي 24 سنة. هذا وعدد السجائر المدخنة يومياً يتراوح بين 3 إلى 60 سيجارة بمتوسط حوالي 17 سيجارة يومياً، حيث متوسط مشعر شدة التدخين 23 باكيت/سنة بشكل تقريبي.

الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	الحدّ الأعلى	الحدّ الأدنى	عدد الحالات	المتغير المدروس
7.911	24.12	45	15	76	عمر بدء التدخين
8.143	24.34	43	5	76	عدد سنوات التدخين قبل الإياس
11	17	60	3	72	عدد السجائر باليوم
18.77607	22.8572	120.00	1.25	72	مشعر شدة التدخين مقدراً بالباكيت/السنة

الجدول رقم (20) الخواص المتعلقة بالتدخين لدى السيدات المدخنات المشاركات في عينة البحث.

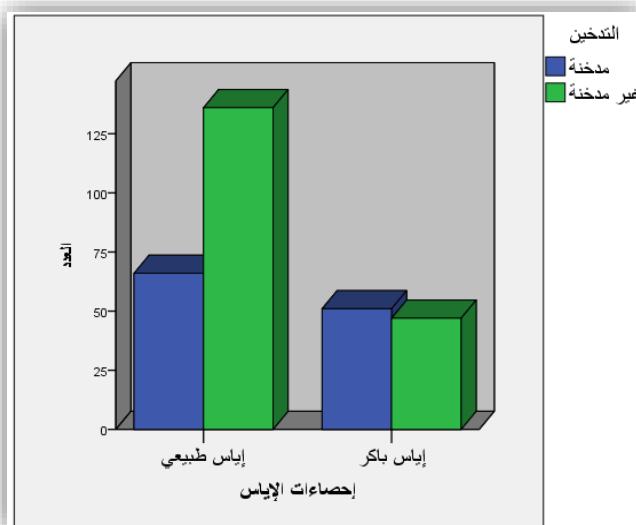
ثالثاً- الدّراسة الإحصائيّة التحليليّة للعلاقة بين سنّ الإياس والتّدخين

17. نتائج الإستقصاء عن تأثير التّدخين في سنّ الإياس:

❖ تمّت دراسة العلاقة بين حدوث الإياس الباكر عند المتعرّضات للتّدخين وغير المتعرّضات له، حيث لا يوجد في عيّنة البحث أي حالة حدث لديها إياس سابق لأوانه، وتمّ الحصول على النتائج التالية: ✓ إحصاءات وصفية:

الإياس	عدد الحالات			النسبة المئوية		
	متعرّضات للتّدخين	غير متعرّضات للتّدخين	المجموع	متعرّضات للتّدخين	غير متعرّضات للتّدخين	المجموع
إياس طبيعيّ	66	136	202	%32.7	%67.3	%100.0
إياس باكر	51	47	98	%52.0	%48.0	%100.0
عيّنة البحث كاملة	117	183	300	%39.0	%61.0	%100.0

الجدول رقم (21) حدوث الإياس الباكر في عيّنة البحث وفقاً للتعرّض للتّدخين.



الشّكل رقم (24) حدوث الإياس الباكر في عيّنة البحث وفقاً للتعرّض للتّدخين

➤ دراسة تأثير التّدخين في تكرارات حدوث الإيلاس الباكر في عيّنة البحث:

تم إجراء اختبار كاي مربع لدراسة دلالة الفروق في تكرارات حدوث الإيلاس الباكر بين مجموعة المتعرّضات للتّدخين ومجموعة غير المتعرّضات للتّدخين في عيّنة البحث كما يلي:

✓ نتائج اختبار كاي مربع:

المتغيران المدروسان = التعرّض للتّدخين × حدوث الإيلاس الباكر				
عدد الحالات	قيمة كاي مربع	درجات الحرية	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
300	10.404	1	0.0010	توجد فروق دالة

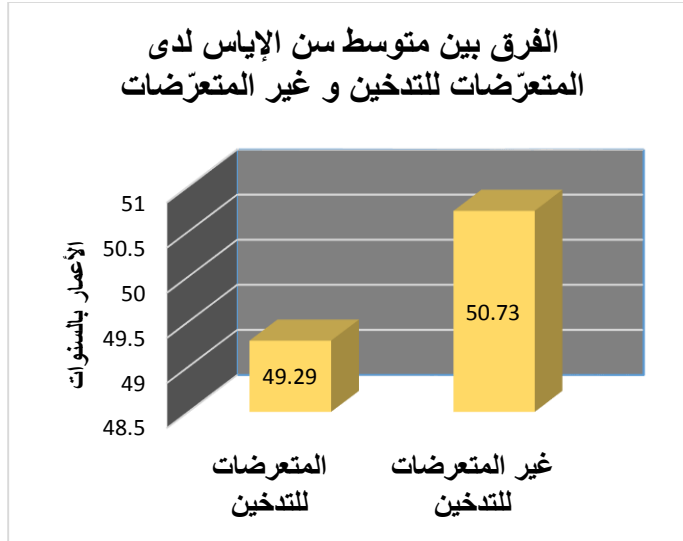
جدول رقم (22) يبين نتائج اختبار كاي مربع لدراسة دلالة الفروق في تكرارات حدوث الإيلاس الباكر بين مجموعة المتعرّضات للتّدخين ومجموعة غير المتعرّضات للتّدخين في عيّنة البحث.

يبين الجدول (22) أنّ قيمة مستوى الدلالة أقلّ من القيمة 0.05، أي أنّه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ذات دلالة إحصائية في تكرارات حدوث الإيلاس الباكر بين مجموعة المتعرّضات للتّدخين ومجموعة غير المتعرّضات للتّدخين في عيّنة البحث. حيث حدث الإيلاس الباكر لدى المتعرّضات للتّدخين بنسبة أكبر .

❖ متوسط سنّ الإيلاس لدى المتعرّضات للتّدخين مقارنة بغير المتعرّضات للتّدخين:
تم إجراء اختبار Mann-Whitney U لدراسة دلالة الفروق في متوسط سنّ الإيلاس لدى المتعرّضات للتّدخين مقارنة بغير المتعرّضات للتّدخين :
✓ إحصاءات وصفية:

المتغير المدروس	التعرّض للتّدخين	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الحد الأدنى	الحد الأعلى
سنّ الإيلاس لدى المشاركات بالبحث	متعرّضة للتّدخين	117	49.29	2.577	40	55
	غير متعرّضة للتّدخين	183	50.73	2.919	42	57

الجدول رقم (23) المتوسط الحسابي و الانحراف المعياري و الحد الأدنى و الأعلى لسنّ الإيلاس لدى المشاركات بالبحث نسبة للتعرض للتّدخين.



الشكل رقم (25) المتوسط الحسابي لسن الإيلاس لدى المشاركات بالبحث نسبة للتعرض للتدخين.

✓ نتائج اختبار **Mann-Whitney U** لدراسة دلالة الفروق في متوسط سن الإيلاس بين مجموعة المتعرضات للتدخين ومجموعة غير المتعرضات للتدخين:

المتغير المدروس = سن الإيلاس		
قيمة U	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
7335.000	0.000	توجد فروق دالة

جدول رقم (24) يبين نتائج اختبار **Mann-Whitney U** لدراسة دلالة الفروق في متوسط سن الإيلاس (بالسنوات) بين مجموعة المتعرضات للتدخين وغير المتعرضات للتدخين في عينة البحث.

يبين الجدول (24) أن قيمة مستوى الدلالة أقل من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط سن الإيلاس (بالسنوات) بين مجموعة المتعرضات للتدخين وغير المتعرضات للتدخين في عينة البحث. حيث كان متوسط سن الإيلاس لدى المتعرضات للتدخين 49.29 سنة وهو أقل من غير المتعرضات للتدخين بحوالي 1.43 سنة.

❖ حساب (OR) Odds Ratio و (RR) Relative Risk:

تم حساب الـ Odds Ratio و Relative Risk عند مستوى الثقة 95% لخطر حدوث الإيلاس الباكر عند التعرض للتدخين كما هو موضح في الجدول رقم (25).

95% Confidence Interval		القيمة	خطر حدوث الإيلاس الباكر بالتعرض للتدخين
الحد الأدنى	الحد الأعلى		
1.365	3.662	2.236	Odds ratio
1.231	2.340	1.697	Relative Risk

الجدول رقم (25) حساب Odds Ratio و Relative Risk عند مستوى الثقة 95% لخطر حدوث الإيلاس الباكر عند التعرض للتدخين.

يبين الجدول (25) أن قيمة Odds ratio تساوي 2.24 مع Relative Risk يساوي 1.7 أي أن وجود التدخين يؤدي لزيادة نسبة حدوث الإياس الباكر، فخطر حدوث الإياس الباكر عند المتعرضات للتدخين تزداد أكثر بـ 1.7 مرة عن غير المتعرضات.

18. نتائج الإستقصاء عن تأثير سن الإياس بحالة التدخين:

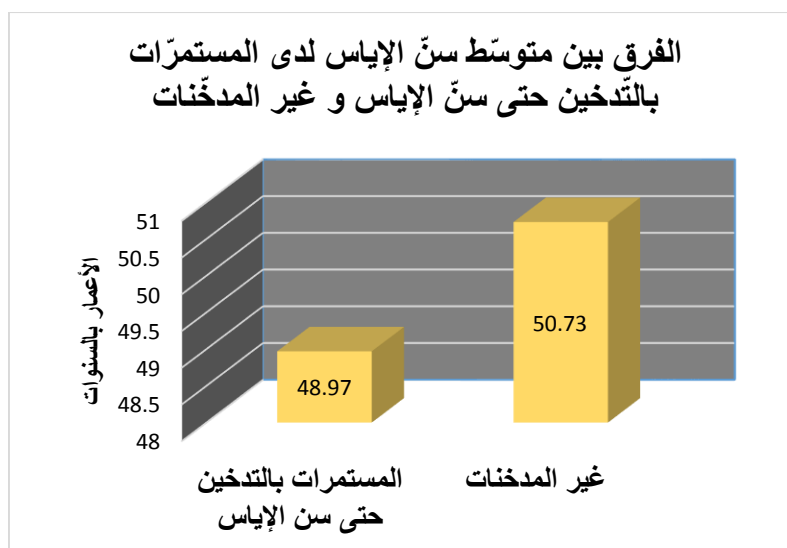
تم إجراء اختبار Mann-Whitney U لدراسة دلالة الفروق في متوسط سن الإياس لدى المتعرضات للتدخين من حيث حالة التدخين: التدخين المستمر حتى سن الإياس والتدخين المتوقف قبل سن الإياس والتدخين السلبي مقارنة بغير المتعرضات للتدخين وتبين ما يلي:

1-18 تأثير سن الإياس بالتدخين المستمر:

✓ إحصاءات وصفية:

المتغير المدروس	نمط التدخين	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الحد الأدنى	الحد الأعلى
سن الإياس لدى المشاركات بالبحث	المستمرات بالتدخين حتى سن الإياس	72	48.97	2.878	40	55
	غير المدخنات	183	50.73	2.919	42	57

الجدول رقم (26) المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لسن الإياس لدى المشاركات بالبحث عند المستمرات بالتدخين حتى سن الإياس مقارنة بغير المدخنات.



الشكل رقم (26) المتوسط الحسابي لسن الإياس لدى المستمرات بالتدخين حتى سن الإياس مقارنة بغير المدخنات في عينة البحث.

❖ نتائج اختبار Mann-Whitney U لدراسة دلالة الفروق في متوسط سنّ الإياس بين مجموعة النساء المستمرّات بالتّدخين حتّى سنّ الإياس ومجموعة غير المدخّنات:

المتغير المدروس = سنّ الإياس		
قيمة U	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
4264.500	0.000	توجد فروق دالة

الجدول رقم (27) نتائج اختبار Mann-Whitney U لدراسة دلالة الفروق في متوسط سنّ الإياس بين مجموعة النساء المستمرّات بالتّدخين حتّى سنّ الإياس ومجموعة غير المدخّنات.

يبين الجدول (27) أنّ قيمة مستوى الدلالة أقلّ من القيمة 0.05، أي أنّه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط سنّ الإياس (بالسنوات) بين مجموعة المستمرّات بالتّدخين حتّى سنّ الإياس وغير المدخّنات في عيّنة البحث. حيث كان متوسط سنّ الإياس لدى المستمرّات بالتّدخين حتّى سنّ الإياس 48.97 سنة وهو أقلّ من غير المتعرّضات للتّدخين بحوالي 1.76 سنة.

❖ حساب Odds Ratio و Relative Risk:

تمّ حساب الـ Odds Ratio و Relative Risk عند مستوى الثقة 95% لخطر حدوث الإياس الباكر عند المستمرّات بالتّدخين حتّى سنّ الإياس كما هو موضّح في الجدول رقم (28).

%95Confidence Interval		القيمة	خطر حدوث الإياس الباكر بالتعرّض للتّدخين
الحدّ الأدنى	الحدّ الأعلى		
1.639	5.110	2.894	Odds ratio
1.389	2.729	1.947	Relative Risk

الجدول رقم (28) حساب Odds Ratio و Relative Risk عند مستوى الثقة 95% لخطر حدوث الإياس الباكر عند الاستمرار بالتّدخين.

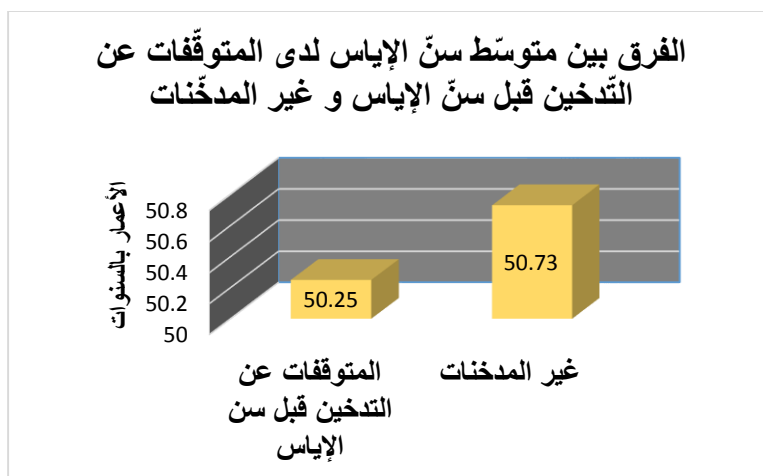
يبين الجدول (28) أنّ قيمة Odds ratio تساوي 2.894 مع Relative Risk يساوي 1.94 أي أنّ الاستمرار بالتّدخين يؤدي لزيادة نسبة حدوث الإياس الباكر، فخطر حدوث الإياس الباكر يزداد حوالي الضّعين عند المستمرّات بالتّدخين مقارنة بغير المدخّنات.

2-18 تأثير سنّ الإياس بالتّوقف عن التّدخين قبل حدوثه:

✓ إحصاءات وصفية:

المتغير المدروس	حالة التدخين	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الحدّ الأدنى	الحدّ الأعلى
سنّ الإياس لدى المشاركات بالبحث	المتوقّفات عن التّدخين قبل سنّ الإياس	4	50.25	1.708	48	52
	غير المدخّنات	183	50.73	2.919	42	57

الجدول رقم (29) المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والحدّ الأدنى والأعلى لسنّ الإياس لدى المشاركات بالبحث عند المتوقّفات عن التّدخين قبل سنّ الإياس مقارنة بغير المدخّنات.



الشكل رقم (27) المتوسط الحسابي لسنّ الإيلاس لدى المتوقّفات عن التدخين قبل سنّ الإيلاس مقارنة بغير المدخنات في عينة البحث.

❖ نتائج اختبار Mann-Whitney U لدراسة دلالة الفروق في متوسط سنّ الإيلاس بين مجموعة المتوقّفات عن التدخين قبل سنّ الإيلاس ومجموعة غير المدخنات:

المتغير المدروس = سنّ الإيلاس		
قيمة U	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
303.500	0.556	لا توجد فروق دالة

الجدول رقم (30) نتائج اختبار Mann-Whitney U لدراسة دلالة الفروق في متوسط سنّ الإيلاس بين مجموعة المتوقّفات عن التدخين قبل سنّ الإيلاس ومجموعة غير المدخنات.

يبين الجدول (30) أنّ قيمة مستوى الدلالة أكبر من القيمة 0.05، أي أنّه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط سنّ الإيلاس (بالسنوات) بين مجموعة المتوقّفات عن التدخين قبل سنّ الإيلاس و غير المدخنات في عينة البحث. حيث كان متوسط سنّ الإيلاس لدى المتوقّفات عن التدخين قبل سنّ الإيلاس 50.25 سنة يقارب سنّ الإيلاس لدى غير المدخنات، لكن وبسبب الحجم الصغير للعينة لا يمكن اعتماد الأهمية الإحصائية.

❖ تمّ إجراء اختبار سبيرمان لمعرفة العلاقة بين سنّ الإيلاس وعدد سنوات التوقّف عن التدخين حيث يوضّح الجدول رقم (31) النتائج.

قيمة معامل الارتباط سبيرمان	مستوى الدلالة
0.800	0.200

الجدول رقم (31) قيمة معامل سبيرمان ومستوى الدلالة للعلاقة بين سنّ الإيلاس وعدد سنوات التوقّف عن التدخين.

يُلاحظ من الجدول (31) أنّ قيمة معامل سبيرمان إيجابية > 0.5 و مستوى الدلالة < 0.05 وهذا يعني أنّ العلاقة بين سنّ الإيلاس وعدد سنوات إيقاف التدخين طردية قوية أي يزداد سنّ الإيلاس بازدياد عدد سنوات إيقاف التدخين ومنه يعود سنّ الإيلاس للطبيعيّ كلما حدث التوقّف عن التدخين

باكراً ما أمكن بعد البدء به، لكن هذه العلاقة ليست ذات أهمية إحصائية نظراً لصغر العينة التي أجري عليها الاختبار.

❖ تم إجراء اختبار سبيرمان لمعرفة العلاقة بين سن الإياس ومشعر شدة التدخين لدى المدخنات المتوقفات عن التدخين قبل الإياس حيث يوضح الجدول رقم (32) النتائج.

قيمة معامل الارتباط سبيرمان	مستوى الدلالة
- 0.200	0.800

الجدول رقم (32) قيمة معامل سبيرمان و مستوى الدلالة للعلاقة بين سن الإياس و مشعر شدة التدخين لدى المدخنات المتوقفات عن التدخين قبل الإياس.

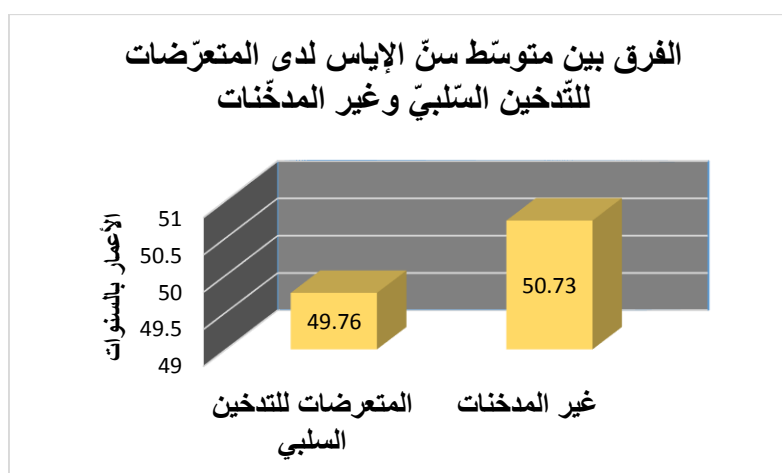
يُلاحظ من الجدول (32) أن قيمة معامل سبيرمان سلبية ومستوى الدلالة $0.05 <$ ، وهذا يعني أن العلاقة بين سن الإياس ومشعر شدة التدخين عكسية أي ينقص سن الإياس بازدياد مشعر شدة التدخين، لكن هذه العلاقة ليست ذات أهمية إحصائية نظراً لصغر العينة التي أجري عليها الاختبار.

3-18 تأثير سن الإياس بالتدخين السلبي:

✓ إحصاءات وصفية:

المتغير المدروس	حالة التدخين	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الحد الأدنى	الحد الأعلى
سن الإياس لدى المشاركات بالبحث	المتعرضات للتدخين السلبي	41	49.76	1.959	45	53
	غير المدخنات	183	50.73	2.919	42	57

الجدول رقم (33) المتوسط الحسابي و الانحراف المعياري و الحد الأدنى و الأعلى لسن الإياس لدى المشاركات بالبحث عند المتعرضات للتدخين السلبي مقارنة بغير المدخنات.



الشكل رقم (28) المتوسط الحسابي لسن الإياس لدى المتعرضات للتدخين السلبي مقارنة بغير المدخنات في عينة البحث.

❖ نتائج اختبار Mann-Whitney U لدراسة دلالة الفروق في متوسط سنّ الإياس بين مجموعة المتعرّضات للتدخين السلبي ومجموعة غير المدخنات:

المتغير المدروس = سنّ الإياس		
قيمة U	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
2767.000	0.008	توجد فروق دالة

الجدول رقم (34) نتائج اختبار Mann-Whitney U لدراسة دلالة الفروق في متوسط سنّ الإياس بين مجموعة المتعرّضات للتدخين السلبي ومجموعة غير المدخنات.

يبين الجدول (34) أنّ قيمة مستوى الدلالة أقلّ من القيمة 0.05، أي أنّه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط سنّ الإياس (بالسنوات) بين مجموعة المتعرّضات للتدخين السلبي وغير المدخنات في عينة البحث. حيث كان متوسط سنّ الإياس لدى المتعرّضات للتدخين السلبي 49.76 سنة وهو أقلّ بفارق 0.97 سنة من متوسط سنّ الإياس عند المدخنات.

❖ حساب Odds Ratio و Relative Risk:

تمّ حساب الـ Odds Ratio و Relative Risk عند مستوى الثقة 95% لخطر حدوث الإياس الباكر عند المتعرّضات للتدخين السلبي كما هو موضّح في الجدول رقم (35).

Confidence Interval 95%		القيمة	خطر حدوث الإياس الباكر بالتعرّض للتدخين
الحدّ الأدنى	الحدّ الأعلى		
0.726	3.100	1.5	Odds ratio
0.813	2.173	1.33	Relative Risk

الجدول رقم (35) حساب Odds Ratio و Relative Risk عند مستوى الثقة 95% لخطر حدوث الإياس الباكر عند المتعرّضات للتدخين السلبي.

يبين الجدول (35) أنّ قيمة Odds ratio تساوي 1.5 مع Relative Risk يساوي 1.33 أي أنّ التعرّض للتدخين السلبي يؤدي لزيادة نسبة حدوث الإياس الباكر، فخطر حدوث الإياس الباكر تزداد حوالي 1.3 ضعف عند المدخنات السليبيات مقارنة بغير المدخنات.

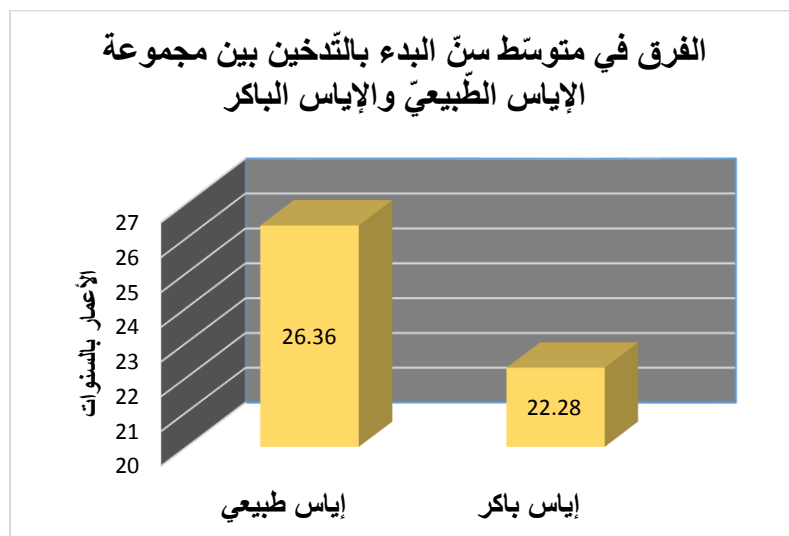
19. علاقة سنّ الإياس لدى المدخنات بسنّ البدء بالتدخين:

✓ إحصاءات وصفية:

تمّت مقارنة متوسط سنّ البدء بالتدخين بين مجموعة الإياس الباكر ومجموعة الإياس الطبيعي لدى النساء المستمرّات بالتدخين حتّى سنّ الإياس، حيث وُجِدَ أنّ متوسط سنّ البدء بالتدخين في مجموعة النساء اللواتي حدث لديهنّ الإياس بشكل باكر هي حوالي 22 سنة وهي أقلّ من مجموعة المدخنات اللواتي حدث لديهنّ الإياس بعمر طبيعي بحوالي 4 سنوات. وهذا ما يوضّحه الجدول رقم (36) والشكل (29).

الحد الأدنى	الحد الأعلى	الانحراف المعياري	العدد	المتوسط الحسابي لسن البدء بالتدخين	الإياس عند المدخّنات المستمّرات بالتدخين
15	45	9.012	36	26.36	إياس طبيعي
15	40	6.246	36	22.28	إياس باكر
15	45	7.968	72	24.32	العدد الإجمالي

الجدول رقم (36) المقارنة بين متوسط سن البدء بالتدخين بين مجموعة الإياس الباكر ومجموعة الإياس الطبيعي لدى النساء المستمّرات بالتدخين حتى سن الإياس.



الشكل رقم (29) المتوسط الحسابي لسن البدء بالتدخين بين مجموعة الإياس الباكر ومجموعة الإياس الطبيعي لدى النساء المستمّرات بالتدخين حتى سن الإياس.

✓ العلاقة بين سن البدء بالتدخين و سنّ الإياس:

تمّ استخدام معامل الارتباط سبيرمان Spearman Correlation Coefficient لإظهار العلاقة بين سنّ البدء بالتدخين و سنّ الإياس وتمّ الحصول على النتائج التالية:

مستوى الدلالة	قيمة معامل الارتباط سبيرمان
0.009	0.305

الجدول رقم (37) قيمة معامل الارتباط سبيرمان و مستوى الدلالة في العلاقة بين سنّ البدء بالتدخين و سنّ الإياس.

يبين الجدول (37) أنّ معامل الارتباط سبيرمان ذو قيمة إيجابية ومستوى الدلالة أقلّ من 0.05، وهذا يعني أنّ العلاقة بين سنّ البدء بالتدخين و سنّ الإياس طردية أيّ كلّما كان عمر البدء بالتدخين أقلّ كلّما كان سنّ الإياس أبكر، وهذه العلاقة ذات قيمة إحصائية هامة عند مستوى الثقة 95%.

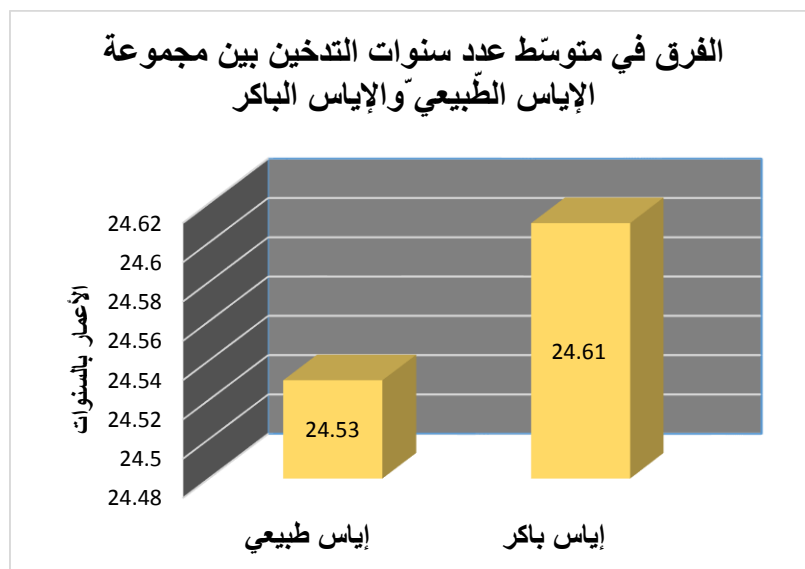
20. علاقة سنّ الإياس لدى المدخنات بعدد سنوات التدخين:

✓ إحصاءات وصفية:

تمّت مقارنة متوسط عدد سنوات التدخين بين مجموعة الإياس الباكر ومجموعة الإياس الطبيعيّ لدى النساء المستمّرات بالتدخين حتّى سنّ الإياس. حيث وُجِدَ أنّ عدد سنوات التدخين هي حوالي 25 سنة في كلا المجموعتين. وهذا ما يوضّحه الجدول رقم (38) والشكل (30).

الإياس عند المدخنات المستمّرات بالتدخين	المتوسط الحسابي لعدد سنوات التدخين	العدد	الانحراف المعياريّ	الحد الأدنى	الحد الأعلى
إياس طبيعيّ	24.53	36	8.994	5	40
إياس باكر	24.61	36	6.253	9	35
العدد الإجمالي	24.57	72	7.691	5	40

الجدول رقم (38) المقارنة بين متوسط عدد سنوات التدخين بين مجموعة الإياس الباكر ومجموعة الإياس الطبيعيّ لدى النساء المستمّرات بالتدخين حتّى سنّ الإياس.



الشكل رقم (30) متوسط عدد سنوات التدخين بين مجموعة الإياس الباكر ومجموعة الإياس الطبيعيّ لدى النساء المستمّرات بالتدخين حتّى سنّ الإياس.

✓ العلاقة بين عدد سنوات التدخين وسنّ الإياس:

تمّ استخدام معامل الارتباط سبيرمان Spearman Correlation Coefficient لإظهار العلاقة بين عدد سنوات التدخين وسنّ الإياس وتمّ الحصول على النتائج التالية:

قيمة معامل الارتباط سبيرمان	مستوى الدلالة
0.119	0.321

الجدول رقم (39) قيمة معامل الارتباط سبيرمان و مستوى الدلالة في العلاقة بين عدد سنوات التدخين وسنّ الإياس.

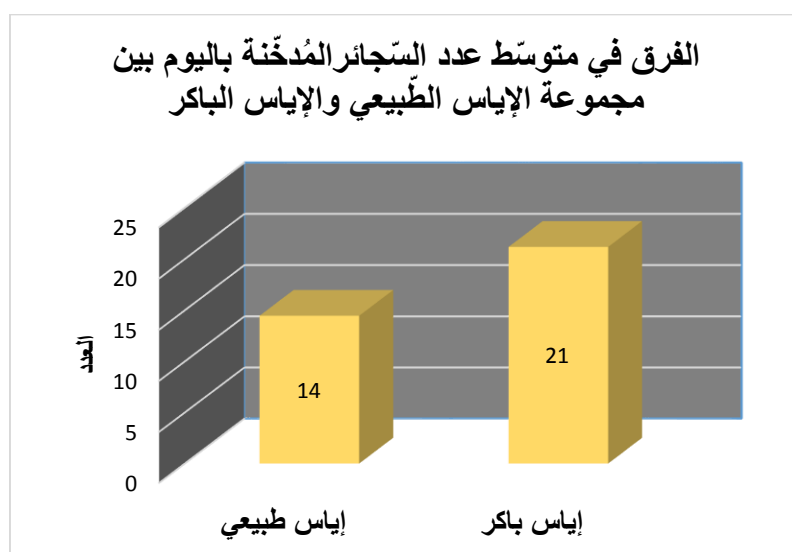
يبين الجدول (39) أن معامل الارتباط سبيرمان ذو قيمة إيجابية صغيرة ومستوى الدلالة أكبر من 0.05 وهذا يعني أن العلاقة بين عدد سنوات التدخين وسن الإياس طردية خفيفة أي كلما كان عدد سنوات التدخين أقل كلما كان سن الإياس أبكر وهذه العلاقة ليست ذات قيمة إحصائية عند مستوى الثقة 95%.

21. علاقة سن الإياس لدى المدخنات بعدد السجائر المدخنة باليوم: ✓ إحصاءات وصفية:

تمت مقارنة متوسط عدد السجائر المدخنة باليوم بين مجموعة الإياس الباكر ومجموعة الإياس الطبيعي لدى النساء المستمرات بالتدخين حتى سن الإياس، حيث وجد أن متوسط عدد السجائر المدخنة باليوم في مجموعة النساء اللواتي حدث لديهن الإياس بشكل باكر هي حوالي 21 سجائر. وهذا ما يوضحه الجدول رقم (40) والشكل (31).

الإياس عند المدخنات المستمرات بالتدخين	المتوسط الحسابي لعدد السجائر باليوم	العدد	الانحراف المعياري	الحد الأدنى	الحد الأعلى
إياس طبيعي	14	35	11	3	60
إياس باكر	21	33	9	7	40
العدد الإجمالي	18	68	10	3	60

الجدول رقم (40) المقارنة بين متوسط عدد السجائر المدخنة باليوم بين مجموعة الإياس الباكر ومجموعة الإياس الطبيعي لدى النساء المستمرات بالتدخين حتى سن الإياس.



الشكل رقم (31) متوسط عدد السجائر المدخنة باليوم بين مجموعة الإياس الباكر ومجموعة الإياس الطبيعي لدى النساء المستمرات بالتدخين حتى سن الإياس.

✓ العلاقة بين عدد السجائر المدخنة باليوم وسنّ الإياس:

تمّ استخدام معامل الارتباط سبيرمان Spearman Correlation Coefficient لإظهار العلاقة بين عدد السجائر المدخنة باليوم وسنّ الإياس وتمّ الحصول على النتائج التالية:

قيمة معامل الارتباط سبيرمان	مستوى الدلالة
- 0.304	0.012

الجدول رقم (41) قيمة معامل الارتباط سبيرمان ومستوى الدلالة في العلاقة بين عدد السجائر باليوم وسنّ الإياس.

يبين الجدول (41) أنّ معامل الارتباط سبيرمان ذو قيمة سلبية ومستوى الدلالة أقلّ من 0.05، وهذا يعني أنّ العلاقة بين عدد السجائر المدخنة باليوم وسنّ الإياس عكسية، أي كلما كان عدد السجائر المدخنة باليوم أكبر كلما كان سنّ الإياس أبكر، وهذه العلاقة ذات قيمة إحصائية هامة عند مستوى الثقة 95%.

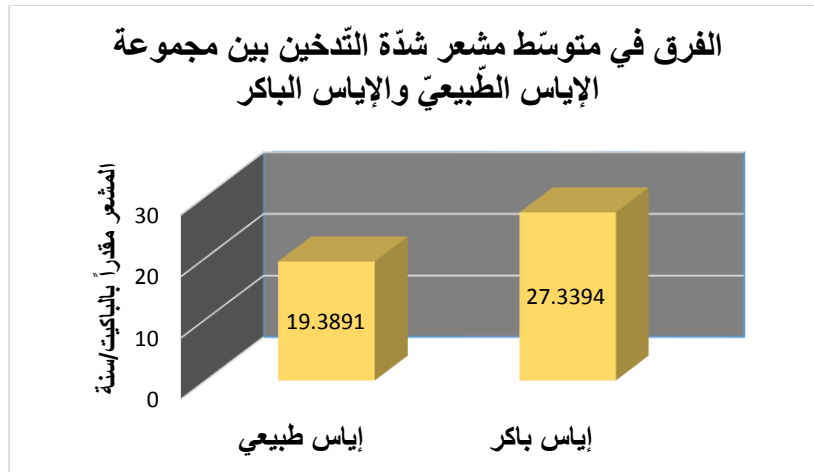
22. علاقة سنّ الإياس لدى المدخنات بمشعر شدة التدخين مقدراً بالباكيت/ سنة:

✓ إحصاءات وصفية:

تمّت مقارنة متوسط مشعر شدة التدخين بين مجموعة الإياس الباكر ومجموعة الإياس الطبيعيّ لدى النساء المستمرّات بالتدخين حتّى سنّ الإياس، حيث وُجد أنّ متوسط مشعر شدة التدخين في مجموعة النساء اللواتي حدث لديهنّ الإياس بشكل باكر هي حوالي 27.3 باكيت/سنة وهي أكبر من مجموعة المدخنات اللواتي حدث لديهنّ الإياس بعمر طبيعيّ بفارق 8 باكيت /سنة. وهذا ما يوضّحه الجدول رقم (42) والشكل (32).

الإياس عند المدخنات المستمرّات بالتدخين	المتوسط الحسابي لمشعر شدة التدخين مقدراً بالباكيت/ سنة	العدد	الانحراف المعياري	الحد الأدنى	الحد الأعلى
إياس طبيعيّ	19.3891	35	21.75627	1.25	120.00
إياس باكر	27.3394	33	14.41995	5.60	62.00
العدد الإجمالي	23.2474	68	18.85566	1.25	120.00

الجدول رقم (42) المقارنة بين متوسط مشعر شدة التدخين بين مجموعة الإياس الباكر ومجموعة الإياس الطبيعيّ لدى النساء المستمرّات بالتدخين حتّى سنّ الإياس.



الشكل رقم (32) متوسط مشعر شدة التدخين بين مجموعة الإياس الباكر ومجموعة الإياس الطبيعي لدى النساء المستمرات بالتدخين حتى سن الإياس.

✓ العلاقة بين مشعر شدة التدخين وسن الإياس:

تم استخدام معامل الارتباط سبيرمان Spearman Correlation Coefficient لإظهار العلاقة بين مشعر شدة التدخين وسن الإياس وتم الحصول على النتائج التالية:

قيمة معامل الارتباط سبيرمان	مستوى الدلالة
- 0.294	0.015

الجدول رقم (43) قيمة معامل الارتباط سبيرمان و مستوى الدلالة في العلاقة بين مشعر شدة التدخين وسن الإياس.

يبين الجدول (43) أن معامل الارتباط سبيرمان ذو قيمة سلبية ومستوى الدلالة أقل من 0.05، وهذا يعني أن العلاقة بين مشعر شدة التدخين وسن الإياس عكسية أي كلما كان مشعر شدة التدخين أكبر كلما كان سن الإياس أبكر، وهذه العلاقة ذات قيمة إحصائية هامة عند مستوى الثقة 95%.

رابعاً- الدّراسة الإحصائية التحليلية للعلاقة بين سنّ الإياس وكلّ من المتغيّرات المستقلّة الأخرى المدرّوسة في عيّنة البحث

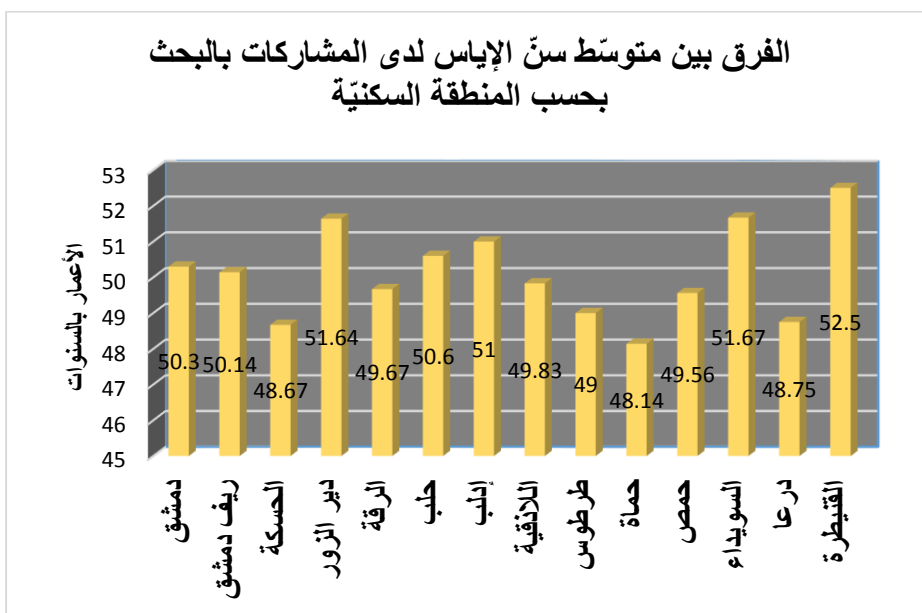
(السّكن، العمل، التّحصيل العلميّ، مشعر كتلة الجسم، عدد الحمل، عدد الولادات، القصّة الطّميّة من حيث سنّ البدء بالطّمث، سنّ الإياس عند قريبات الدّرجة الأولى، الاستخدام السّابق لموانع الحمل الفمويّة، الإمبراضيّات المرافقة)

23. تأثّر سنّ الإياس بالمنطقة السّكنيّة حسب المحافظات السّوريّة:

✓ إحصاءات وصفية:

المتغير المدرّوس	المنطقة السّكنيّة	العدد	المتوسّط الحسابيّ	الانحراف المعياريّ	الحدّ الأدنى	الحدّ الأعلى	نسبة الإياس الباكر في المحافظة
سنّ الإياس لدى المشاركات بالبحث	دمشق	123	50.30	2.489	43	56	33.3%
	ريف دمشق	111	50.14	3.286	40	57	31.5%
	الحسكة	3	48.67	2.887	47	52	66.7%
	دير الزّور	11	51.64	1.362	50	54	0.0%
	الرّقة	3	49.67	2.517	47	52	33.3%
	حلب	5	50.60	1.673	48	52	20.0%
	إدلب	1	51.00	0.0	51	51	0.0%
	اللاذقية	6	49.83	1.941	47	52	33.3%
	طرطوس	3	49.00	2.646	47	52	66.7%
	حماة	7	48.14	3.891	42	52	57.1%
	حمص	18	49.56	2.479	45	55	38.9%
	السويداء	3	51.67	3.512	48	55	33.3%
	درعا	4	48.75	5.737	41	54	50.0%
	القنيطرة	2	52.50	3.536	50	55	0.0%
	العدد الإجمالي	300	50.17	2.873	40	57	32.7%

الجدول رقم (49) المتوسّط الحسابيّ و الانحراف المعياريّ و الحدّ الأدنى والأعلى لسنّ الإياس لدى المشاركات بالبحث نسبة لتوزّع السّكن ضمن المحافظات السّوريّة.



الشكل رقم (33) المتوسط الحسابي لسنّ الإيَّاس لدى المشاركات بالبحث نسبة لتوزّع السكّن ضمن المحافظات السوريّة.

❖ نتائج اختبار Kruskal-Wallis لدراسة دلالة الفروق في متوسط سنّ الإيَّاس لدى المشاركات بالبحث نسبة لتوزّع السكّن ضمن المحافظات السورية:

المتغير المدروس = سنّ الإيَّاس			
قيمة كاي مربع	درجات الحرية	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
10.773	13	0.630	لا توجد فروق دالة

الجدول رقم (45) نتائج اختبار Kruskal-Wallis لدراسة دلالة الفروق في متوسط سنّ الإيَّاس لدى المشاركات بالبحث نسبة لتوزّع السكّن ضمن المحافظات السوريّة.

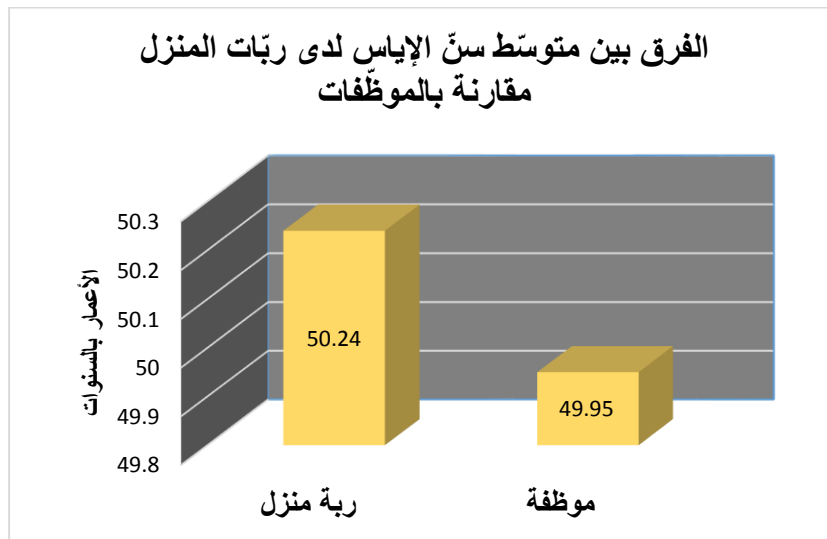
يبين الجدول (45) أنّ قيمة مستوى الدلالة أكبر من القيمة 0.05، أي أنّه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط سنّ الإيَّاس (بالسنّات) بين مجموعات المناطق السكّنية بحسب المحافظات السوريّة في عيّنة البحث.

24. تأثير سنّ الإيَّاس بالعمل: ✓ إحصاءات وصفية:

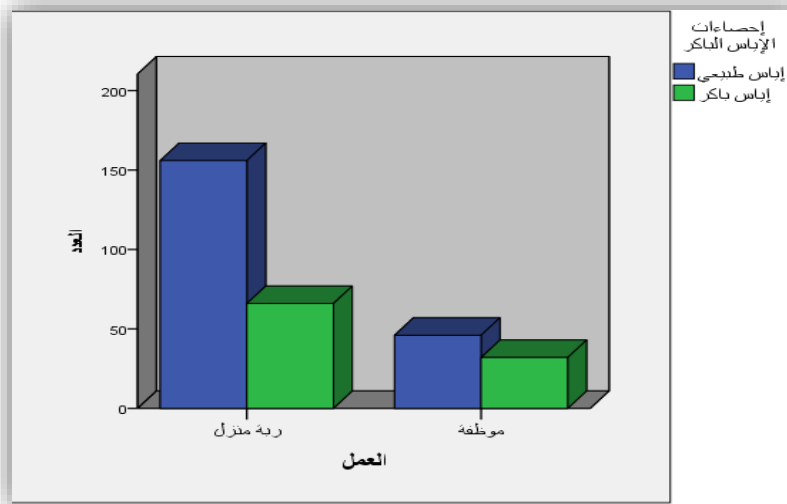
تمّت مقارنة متوسط سنّ الإيَّاس لدى مجموعتي الموظّفات وربّات المنزل كما هو موضّح بالجدول رقم (46)، حيث متوسط عمر الإيَّاس لدى ربّات المنزل 50.24 سنة يزيد بنسبة قليلة عن متوسط سنّ الإيَّاس لدى الموظّفات البالغ 49.95 سنة.

المتغير المدروس	العمل	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الحد الأدنى	الحد الأعلى	نسبة الإيأس الباكر من المجموعة المذكورة
سنّ الإيأس لدى المشاركات بالبحث	رَبّة منزل	222	50.24	2.755	40	56	29.7%
	موظّفة	78	49.95	3.195	40	57	41.0%

الجدول رقم (46) المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والحد الأدنى والأعلى لسنّ الإيأس ونسبة حدوث الإيأس الباكر لدى المشاركات بالبحث بحسب نوع العمل.



الشكل رقم (34) المتوسط الحسابي لسنّ الإيأس لدى المشاركات بالبحث نسبة للعمل.



الشكل رقم (35) تكرار حدوث الإيأس الباكر لدى المشاركات بالبحث نسبة للعمل.

✓ نتائج اختبار Mann-Whitney U لدراسة دلالة الفروق في متوسط سنّ الإيلاس بين مجموعة ربّات المنزل ومجموعة الموظّفات:

المتغيّر المدروس = سنّ الإيلاس		
قيمة U	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
8196.000	0.480	لا توجد فروق دالة

جدول رقم (47) يبيّن نتائج اختبار Mann-Whitney U لدراسة دلالة الفروق في متوسط سنّ الإيلاس (بالسّنات) بين مجموعة ربّات المنزل ومجموعة الموظّفات في عيّنة البحث.

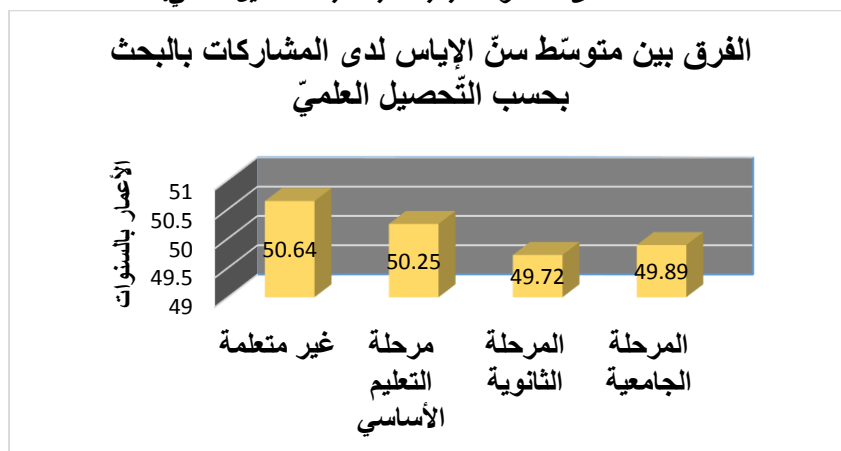
يبيّن الجدول (47) أن قيمة مستوى الدلالة أكبر من القيمة 0.05، أي أنّه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط سنّ الإيلاس (بالسّنات) بين مجموعة ربّات المنزل ومجموعة الموظّفات في عيّنة البحث.

25. تأثر سنّ الإيلاس بالتحصيل العلمي:

✓ إحصاءات وصفية:

المتغيّر المدروس	التحصيل العلمي	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الحد الأدنى	الحد الأعلى	نسبة الإيلاس الباكر حسب المرحلة
سنّ الإيلاس لدى المشاركات بالبحث	غير متعلّمة	61	50.64	3.276	43	56	27.9%
	مرحلة التّعليم الأساسي	126	50.25	2.526	40	55	29.4%
	المرحلة الثانوية	47	49.72	2.233	45	54	36.8%
	المرحلة الجامعية	66	49.89	3.438	40	57	40.9%
	العدد الإجمالي	300	50.17	2.873	40	57	32.7%

الجدول رقم (48) المتوسط الحسابي و الانحراف المعياري والحد الأدنى والأعلى لسنّ الإيلاس ونسبة الإيلاس الباكر لدى المشاركات بالبحث بحسب التحصيل العلمي.



الشكل رقم (36) المتوسط الحسابي لسنّ الإيلاس لدى المشاركات بالبحث نسبة للتحصيل العلمي.

❖ نتائج اختبار Kruskal-Wallis لدراسة دلالة الفروق في متوسط سن الإياس لدى المشاركات بالبحث نسبة لمرحلة التحصيل العلمي:

المتغير المدروس = سن الإياس			
قيمة كاي مربع	درجات الحرية	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
4.435	3	0.218	لا توجد فروق دالة

الجدول رقم (49) نتائج اختبار Kruskal-Wallis لدراسة دلالة الفروق في متوسط سن الإياس لدى المشاركات بالبحث نسبة لمرحلة التحصيل العلمي.

يبين الجدول (49) أن قيمة مستوى الدلالة أكبر من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط سن الإياس (بالسنوات) بين مجموعات مراحل التحصيل العلمي في عينة البحث.

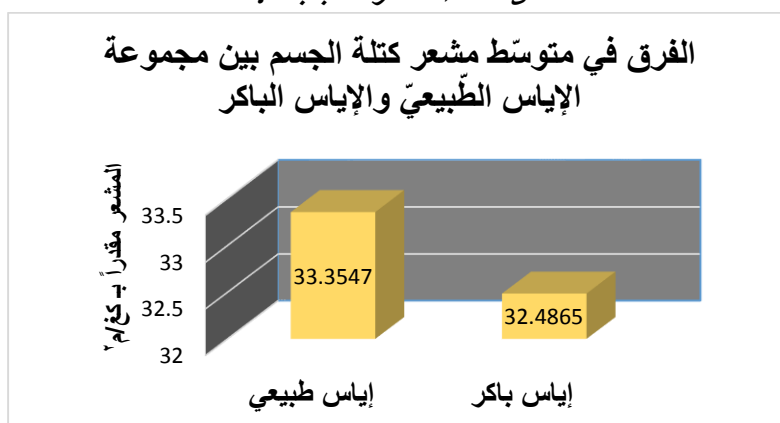
26. علاقة سن الإياس بمشعر كتلة الجسم:

✓ إحصاءات وصفية:

تمت مقارنة متوسط مشعر كتلة الجسم بين مجموعة الإياس الباكر ومجموعة الإياس الطبيعي لدى المشاركات بالبحث، حيث وُجد أن متوسط مشعر كتلة الجسم في مجموعة النساء اللواتي حدث لديهن الإياس بشكل باكر هي حوالي 32.48 وهي أقل من مجموعة النساء اللواتي حدث لديهن الإياس بعمر طبيعي بفارق 0.87. وهذا ما يوضحه الجدول رقم (50).

سن الإياس	المتوسط الحسابي لمشعر كتلة الجسم مقدراً كـ/م ²	العدد	الانحراف المعياري	الحد الأدنى	الحد الأعلى
إياس طبيعي	33.3547	202	5.37259	22.35	48.24
إياس باكر	32.4865	98	5.55170	22.77	43.26
العدد الإجمالي	33.0711	300	5.43776	22.35	48.24

الجدول رقم (50) المقارنة بين متوسط مشعر كتلة الجسم بين مجموعة الإياس الباكر ومجموعة الإياس الطبيعي لدى النساء المشاركات بالبحث.

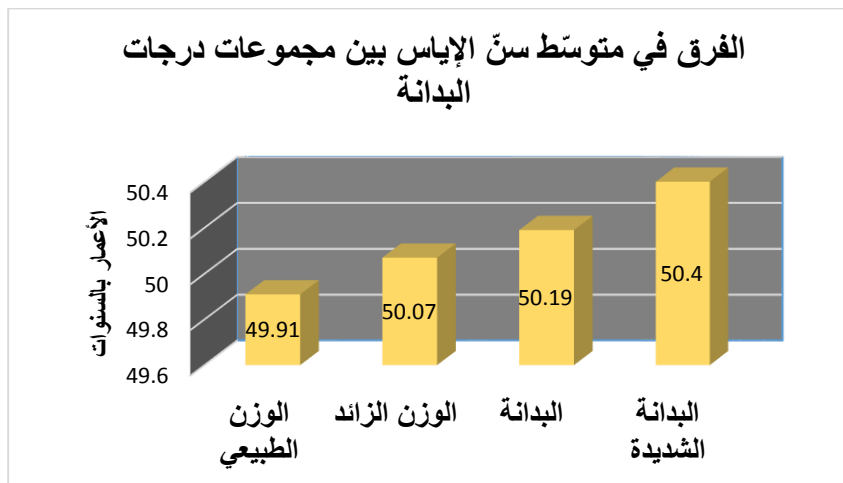


الشكل رقم (37) متوسط مشعر كتلة الجسم بين مجموعة الإياس الباكر ومجموعة الإياس الطبيعي لدى النساء المشاركات بالبحث.

✓ تمّت مقارنة متوسط سنّ الإياس لدى المشاركات بالبحث بحسب درجات البدانة وهذا يتوضّح بالجدول رقم (51) والشكل رقم (38) حيث يظهر التقارب في متوسطات سنّ الإياس لدى المجموعات المذكورة.

درجات البدانة	المتوسط الحسابي لسنّ الإياس	العدد	الانحراف المعياري	الحدّ الأدنى	الحدّ الأعلى
الوزن الطبيعي	49.91	22	2.022	46	55
الوزن الزائد	50.07	67	2.682	43	56
البدانة	50.19	176	3.049	40	56
البدانة الشديدة	50.40	35	2.851	45	57
العدد الإجمالي	50.17	300	2.873	40	57

الجدول رقم (51) المقارنة بين متوسط سنّ الإياس بين مجموعات درجات البدانة لدى النساء المشاركات بالبحث.



الشكل رقم (38) متوسط سنّ الإياس بين مجموعات درجات البدانة لدى النساء المشاركات بالبحث.

✓ العلاقة بين مشعر كتلة الجسم وسنّ الإياس:

تمّ استخدام معامل الارتباط سبيرمان Spearman Correlation Coefficient لإظهار العلاقة بين مشعر كتلة الجسم وسنّ الإياس وتمّ الحصول على النتائج التالية:

قيمة معامل الارتباط سبيرمان	مستوى الدلالة
0.097	0.093

الجدول رقم (52) قيمة معامل الارتباط سبيرمان و مستوى الدلالة في العلاقة بين مشعر كتلة الجسم وسنّ الإياس.

يبين الجدول (52) أنّ معامل الارتباط سبيرمان ذو قيمة إيجابية صغيرة قريبة من الصّفر ومستوى الدلالة أكبر من 0.05 وهذا يعني أنّ العلاقة بين مشعر كتلة الجسم وسنّ الإياس طردية خفيفة يمكن إهمالها و ليست ذات قيمة إحصائية هامة عند مستوى الثقة 95%.

27. علاقة سنّ الإياس بعدد مرّات الحمل وعدد الولادات:

✓ إحصاءات وصفية:

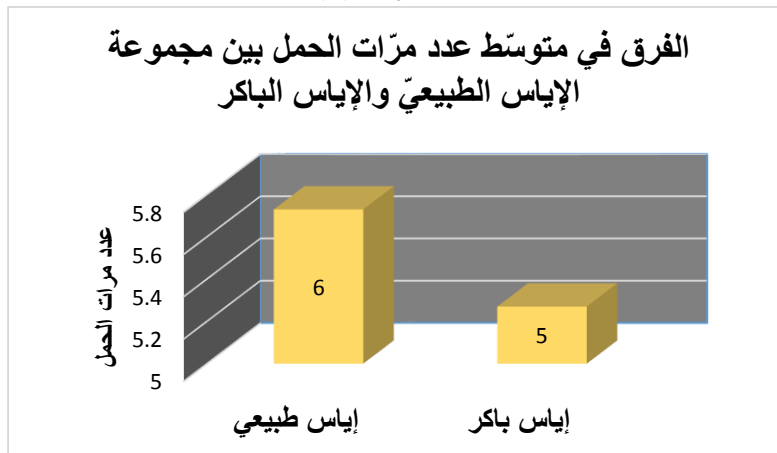
تمّت مقارنة متوسط عدد مرّات الحمل وعدد الولادات بين مجموعة الإياس الباكر ومجموعة الإياس الطبيعيّ لدى المشاركات بالبحث حيث وجد أنّ متوسط عدد مرّات الحمل وعدد الولادات في مجموعة النساء اللّواتي حدث لديهنّ الإياس بشكل باكر هي حوالي 5 حمل و4 ولادات على التوالي وهي أقلّ من مجموعة النساء اللّواتي حدث لديهنّ الإياس بعمر طبيعيّ بفارق صغير. وهذا ما يوضّحه الجدولين رقم (53) ورقم (54) والشكلين (39-40).

سنّ الإياس	المتوسط الحسابي لعدد مرات الحمل	العدد	الانحراف المعياريّ	الحدّ الأدنى	الحدّ الأعلى
إياس طبيعيّ	6	185	3	0	17
إياس باكر	5	82	4	0	14
العدد الإجماليّ	6	267	4	0	17

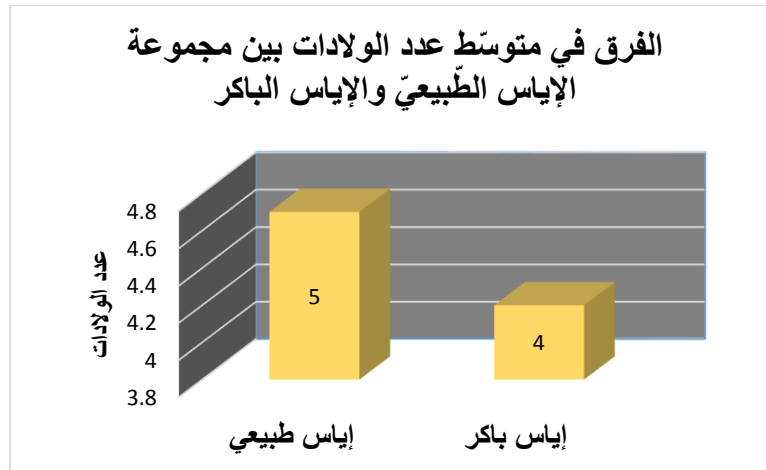
الجدول رقم (53) المقارنة بين متوسط عدد مرّات الحمل بين مجموعة الإياس الباكر ومجموعة الإياس الطبيعيّ لدى النساء المشاركات بالبحث.

سنّ الإياس	المتوسط الحسابي لعدد الولادات	العدد	الانحراف المعياريّ	الحدّ الأدنى	الحدّ الأعلى
إياس طبيعيّ	5	185	3	0	12
إياس باكر	4	82	3	0	12
العدد الإجماليّ	5	267	3	0	12

الجدول رقم (54) المقارنة بين متوسط عدد الولادات بين مجموعة الإياس الباكر ومجموعة الإياس الطبيعيّ لدى النساء المشاركات بالبحث.



الشكل رقم (39) متوسط عدد مرّات الحمل بين مجموعة الإياس الباكر ومجموعة الإياس الطبيعيّ لدى النساء المشاركات بالبحث.



الشكل رقم (40) متوسط عدد الولادات بين مجموعة الإياس الباكر ومجموعة الإياس الطبيعي لدى النساء المشاركات بالبحث.

✓ العلاقة بين عدد مرات الحمل وعدد الولادات مع سنّ الإياس:

تمّ استخدام معامل الارتباط سبيرمان Spearman Correlation Coefficient لإظهار العلاقة بين عدد مرّات الحمل وعدد الولادات كلّ على حدة مع سنّ الإياس وتمّ الحصول على النتائج التالية:

قيمة معامل الارتباط سبيرمان	مستوى الدلالة
0.112	0.069

الجدول رقم (55) قيمة معامل الارتباط سبيرمان و مستوى الدلالة في العلاقة بين عدد مرّات الحمل وسنّ الإياس.

قيمة معامل الارتباط سبيرمان	مستوى الدلالة
0.104	0.090

الجدول رقم (56) قيمة معامل الارتباط سبيرمان و مستوى الدلالة في العلاقة بين عدد الولادات وسنّ الإياس.

بيّن الجدولين (55-56) أنّ معامل الارتباط سبيرمان ذو قيمة إيجابية صغيرة ومستوى الدلالة أكبر من 0.05 وهذا يعني أنّ العلاقة بين عدد مرّات الحمل وعدد الولادات مع سنّ الإياس علاقة طردية خفيفة، أي كلما زاد عدد الحمل والولادات كلما تأخّر سنّ الإياس ولكن هذه العلاقة ليست ذات قيمة إحصائية هامة عند مستوى الثقة 95%.

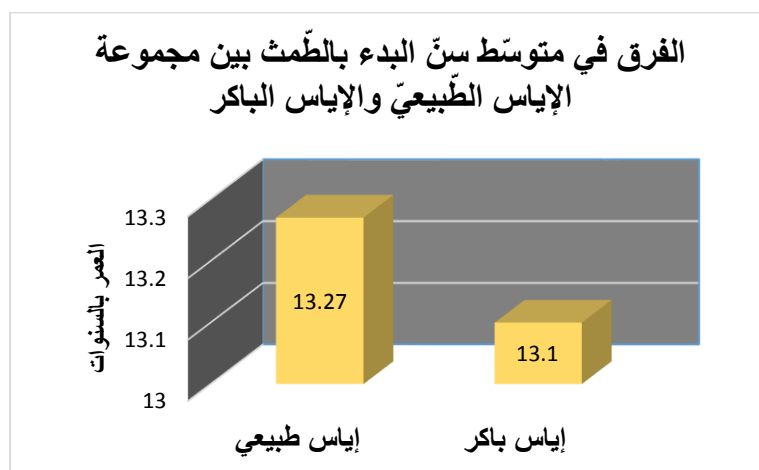
28. علاقة سنّ الإياس بسنّ البدء بالطمث:

✓ إحصاءات وصفية:

تمّت مقارنة متوسط سنّ البدء بالطمث بين مجموعة الإياس الباكر ومجموعة الإياس الطبيعي لدى المشاركات بالبحث، حيث وُجِدَ أنّ متوسط سنّ البدء بالطمث في مجموعة النساء اللواتي حدث لديهنّ الإياس بشكل باكرهي حوالي 13 سنة وهي أقلّ من مجموعة النساء اللواتي حدث لديهنّ الإياس بعمر طبيعي بفارق صغير جداً. وهذا ما يوضّحه الجدول رقم (57) والشكل رقم (41).

سنّ الإياس	المتوسّط الحسابي لسنّ البدء بالطّمث	العدد	الانحراف المعياريّ	الحدّ الأدنى	الحدّ الأعلى
إياس طبيعّي	13.27	202	1.266	11	17
إياس باكر	13.10	98	1.223	8	16
العدد الإجمالي	13.27	202	1.266	11	17

الجدول رقم (57) المقارنة بين متوسّط سنّ البدء بالطّمث بين مجموعة الإياس الباكر ومجموعة الإياس الطبيعيّ لدى النّساء المشاركات بالبحث.



الشّكل رقم (41) متوسّط سنّ البدء بالطّمث بين مجموعة الإياس الباكر ومجموعة الإياس الطبيعيّ لدى النّساء المشاركات بالبحث.

✓ العلاقة بين سنّ البدء بالطّمث وسنّ الإياس:

تمّ استخدام معامل الارتباط سبيرمان Spearman Correlation Coefficient لإظهار العلاقة بين سنّ البدء بالطّمث وسنّ الإياس وتمّ الحصول على النتائج التّالية:

قيمة معامل الارتباط سبيرمان	مستوى الدّلالة
0.063	0.279

الجدول رقم (58) قيمة معامل الارتباط سبيرمان و مستوى الدّلالة في العلاقة بين سنّ البدء بالطّمث وسنّ الإياس.

يبين الجدول (58) أنّ معامل الارتباط سبيرمان ذو قيمة إيجابيّة صغيرة قريبة من الصّفر ومستوى الدّلالة أكبر من 0.05، وهذا يعني أنّ العلاقة بين سنّ البدء بالطّمث وسنّ الإياس علاقة طردية خفيفة يمكن إهمالها وهي ليست ذات قيمة إحصائية هامة عند مستوى الثقة 95%.

29. علاقة سنّ الإياس لدى المشاركات بالبحث بسنّ الإياس لدى قريباتهنّ من الدّرجة الأولى:

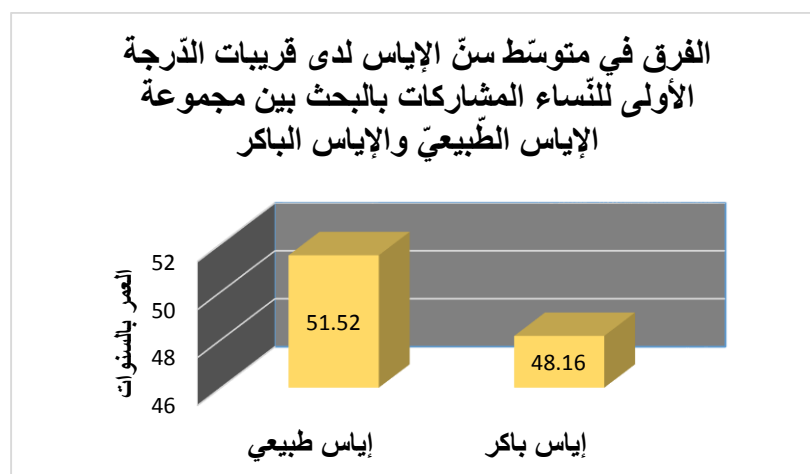
✓ إحصاءات وصفية:

تمّت مقارنة متوسّط سنّ الإياس لدى القريبات من الدّرجة الأولى للنّساء المشاركات في البحث بين مجموعة الإياس الباكر ومجموعة الإياس الطبيعيّ، حيث وُجد حدوث الإياس الباكر لدى

قربيات الدرجة الأولى للنساء المشاركات بالبحث اللواتي حدث لديهنّ الإياس باكراً، وكان متوسط سنّ الإياس لدى قريباتهنّ 48.16 سنة، بينما حدث الإياس متأخراً (طبيعياً) لدى قريبات الدرجة الأولى للنساء المشاركات بالبحث اللواتي حدث لديهنّ الإياس بشكل طبيعيّ وكان متوسط سنّ الإياس لدى قريباتهنّ 51.52 سنة وهذا ما يبيّنه الجدول رقم (59) والشكل (42).

سنّ الإياس	المتوسط الحسابي لسنّ الإياس لدى قريبات الدرجة الأولى	العدد	الانحراف المعياريّ	الحدّ الأدنى	الحدّ الأعلى
إياس طبيعيّ	51.52	202	1.843	45	58
إياس باكر	48.16	98	2.427	40	55
العدد الإجماليّ	50.43	300	2.586	40	58

الجدول رقم (59) مقارنة متوسط سنّ إياس لدى قريبات الدرجة الأولى بين مجموعة الإياس الباكر ومجموعة الإياس الطبيعيّ لدى النساء المشاركات بالبحث.



الشكل رقم (42) متوسط سنّ الإياس لدى قريبات الدرجة الأولى بين مجموعة الإياس الباكر ومجموعة الإياس الطبيعيّ للنساء المشاركات بالبحث.

✓ علاقة سنّ الإياس لدى المشاركات بالبحث بسنّ الإياس لدى قريباتهنّ من الدرجة الأولى:

تمّ استخدام معامل الارتباط سبيرمان Spearman Correlation Coefficient لإظهار علاقة سنّ الإياس لدى المشاركات بالبحث بسنّ الإياس لدى قريباتهنّ من الدرجة الأولى وتمّ الحصول على النتائج التالية:

قيمة معامل الارتباط سبيرمان	مستوى الدلالة
0.764	0.000

الجدول رقم (60) قيمة معامل الارتباط سبيرمان و مستوى الدلالة في علاقة سنّ الإياس لدى المشاركات بالبحث بسنّ الإياس لدى قريباتهنّ من الدرجة الأولى.

يبيّن الجدول (60) أنّ معامل الارتباط سبيرمان ذو قيمة إيجابية > 0.5 ومستوى الدلالة أقلّ من 0.05، وهذا يعني أنّ علاقة سنّ الإياس لدى المشاركات بالبحث بسنّ الإياس لدى قريباتهنّ

من الدرجة الأولى هي علاقة طردية قوية، أي يحدث الإياس باكراً لدى النساء المشاركات بالبحث اللواتي حدث الإياس باكراً لدى قريباتهن من الدرجة الأولى وهذه العلاقة ذات قيمة إحصائية هامة عند مستوى الثقة 95%.

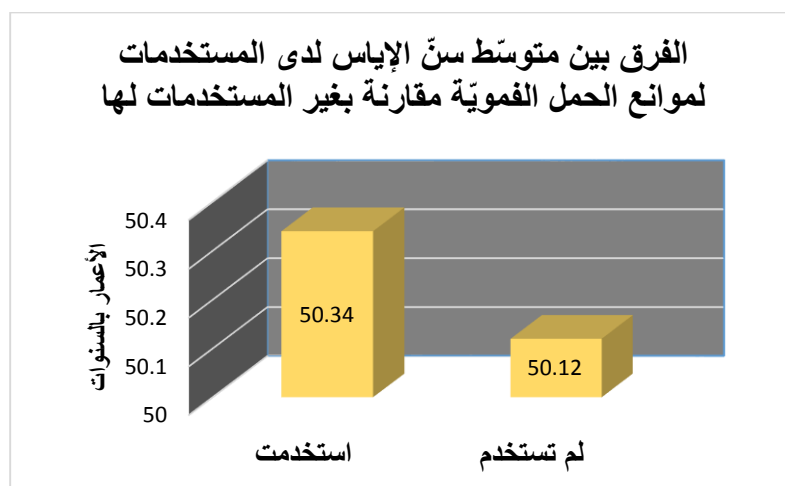
30. تأثير سنّ الإياس باستخدام موانع الحمل الفموية:

✓ إحصاءات وصفية:

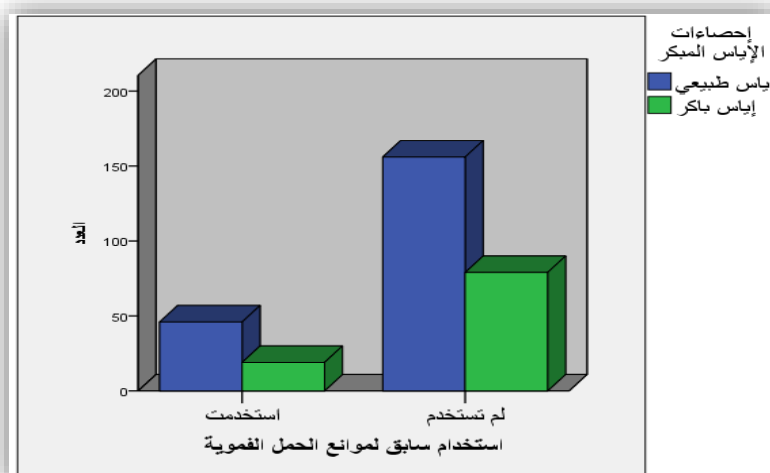
تمّت مقارنة متوسط سنّ الإياس بين مجموعتي المستخدمات لموانع الحمل الفموية وغير المستخدمات كما هو موضح بالجدول رقم (61)، حيث أنّ متوسط سنّ الإياس لدى المستخدمات لموانع الحمل 50.34 سنة وهو أكبر من سنّ الإياس لدى غير المستخدمات لموانع الحمل الفموية بنسبة صغيرة تساوي 0.22 سنة .

المتغير المدروس	استخدام موانع الحمل الفموية	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الحد الأدنى	الحد الأعلى	نسبة الإياس الباكر من المجموعة المذكورة
سنّ الإياس لدى المشاركات بالبحث	استخدمت	65	50.34	3.027	41	55	29.2%
	لم تستخدم	235	50.12	2.833	40	57	33.6%

الجدول رقم (61) المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لسنّ الإياس ونسبة حدوث الإياس الباكر لدى المشاركات بالبحث بحسب استخدامهنّ لموانع الحمل الفموية.



الشكل رقم (43) المتوسط الحسابي لسنّ الإياس لدى المستخدمات لموانع الحمل الفموية مقارنة بغير المستخدمات لها.



الشكل رقم (44) تكرار حدوث الإيأس الباكر لدى المشاركات بالبحث نسبة لاستخدام موانع الحمل الفموية.

✓ نتائج اختبار Mann-Whitney U لدراسة دلالة الفروق في متوسط سنّ الإيأس بين مجموعة المستخدمات لموانع الحمل الفموية وغير المستخدمات لها:

المتغير المدروس = سنّ الإيأس		
قيمة U	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
7176.000	0.452	لا توجد فروق دالة

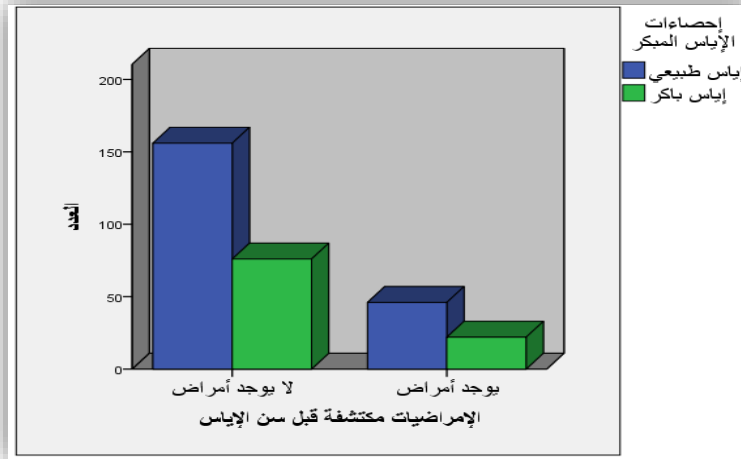
جدول رقم (62) يبين نتائج اختبار Mann-Whitney U لدراسة دلالة الفروق في متوسط سنّ الإيأس (بالسنوات) بين مجموعة المستخدمات لموانع الحمل الفموية وغير المستخدمات لها في عينة البحث.

يبين الجدول (62) أنّ قيمة مستوى الدلالة أكبر من القيمة 0.05، أي أنّه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط سنّ الإيأس (بالسنوات) بين مجموعة المستخدمات لموانع الحمل الفموية وغير المستخدمات لها في عينة البحث. حيث أنّ متوسط سنّ الإيأس لدى المستخدمات لموانع الحمل الفموية 50.34 وهو يزيد بفارق قليل عن متوسط سنّ الإيأس لدى غير المستخدمات لموانع الحمل الفموية 50.12.

3.1. نتائج الإستقصاء عن تأثر سنّ الإيأس بوجود أمراض مرافقة: ✓ إحصاءات وصفية:

وجود الأمراض المرافقة			عدد الحالات			النسبة المئوية	
لا يوجد أمراض	يوجد أمراض	عينة البحث كاملة	المجموع	إيأس باكر	إيأس طبيعي	إيأس طبيعي	إيأس باكر
100.0%	32.8%	67.2%	232	76	156	32.8%	67.2%
100.0%	32.4%	67.6%	68	22	46	32.4%	67.6%
100.0%	32.7%	67.3%	300	98	202	32.7%	67.3%

الجدول رقم (63) حدوث الإيأس الباكر في عينة البحث وفقاً لوجود أمراض مرافقة.



الشكل رقم (45) حدوث الإيأس الباكر في عينة البحث وفقاً لوجود أمراض مرافقة.

➤ دراسة تأثير وجود الأمراض المرافقة في تكرارات حدوث الإيأس الباكر في عينة البحث: تم إجراء اختبار كاي مربع لدراسة دلالة الفروق في تكرارات حدوث الإيأس الباكر بين المجموعة الخالية من الأمراض والمجموعة التي لديها أمراض مرافقة في عينة البحث كما يلي:

✓ نتائج اختبار كاي مربع:

المتغيران المدروسان = وجود أمراض مرافقة × حدوث الإيأس الباكر				
عدد الحالات	قيمة كاي مربع	درجات الحرية	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
300	0.004	1	0.537	لا توجد فروق دالة

جدول رقم (64) يبين نتائج اختبار كاي مربع لدراسة دلالة الفروق في تكرارات حدوث الإيأس الباكر بين المجموعة الخالية من الأمراض و المجموعة التي لديها أمراض مرافقة في عينة البحث.

يبين الجدول (64) أن قيمة مستوى الدلالة أكبر من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في تكرارات حدوث الإيأس الباكر بين المجموعة الخالية من الأمراض والمجموعة التي لديها أمراض مرافقة في عينة البحث.

ملخص النتائج

أولاً: الصفات العامة لعينة البحث:

- ❖ تألفت عينة البحث من 300 سيّدة بعد سنّ الإياس، تراوحت أعمارهنّ بين 46 سنة و 84 سنة، معظمهنّ من محافظة دمشق بنسبة 41% يليها محافظة ريف دمشق بنسبة 37% بينما نسبة المشاركات من باقي المحافظات موزّعة بنسبٍ أقلّ.
- ❖ 42% من المشاركات قد حصلن على درجة التّعليم الأساسي بينما 15.7% وصلن للمرحلة الثّانويّة من التّحصيل العلميّ وتشكّل نسبة الحاصلات على الدّرجة الجامعيّة 22% بينما الباقي 20.3% كنّ غير متعلّقات.
- ❖ تُشكّل الموظّفات نسبة قليلة 26% مقارنة برّبّات المنزل اللّواتي يشكّلن 74% من حجم العينة.
- ❖ تراوحت أطوال المشاركات بالبحث بين 153 سم و 170 سم بمتوسّط حوالي 153 سم وتراوحت الأوزان بين 47 كغ و 113 كغ بمتوسّط 77.2 كغ حيث كان متوسّط مشعر كتلة الجسم 33.07 كغ/م²، فمعظم المشاركات كنّ من فئة البدنيات (Obese) بحسب تصنيف (WHO) و شكّلن حوالي 58.7% من حجم العينة.
- ❖ نسبة المتزوّجات في عيّنة البحث 89% بمتوسّط عدد مرّات الحمل حوالي 6 مرات وعدد الولادات الوسطي 5 ولادات .
- ❖ متوسّط سنّ البدء بالطّمث لدى المشاركات بالبحث حوالي 13 سنة بمجال يتراوح بين 8 سنوات حتّى 17 سنة حيث كانت الدّورة الطّمثيّة منتظمة عند جميعهنّ.
- ❖ 65 امرأة استخدمت موانع الحمل الفمويّة بنسبة 21% من حجم العينة لمدّة حوالي 4 سنوات بشكل وسطيّ.
- ❖ شُخصّ لدى حوالي 22.7% من المشاركات في عيّنة البحث أمراض في فترة النّشاط التّناسلي حيث شكّل ارتفاع التوتّر الشّرّيانيّ النسبة الأكبر من هذه الإمراضيّات (30.9%) و قصور الدرق (19%) و الدّاء السّكري (14.7%) بينما حوالي 22.1 % كان لديهنّ عدة أمراض معاً، حيث كان متوسّط عدد سنوات الإصابة بالأمراض قبل سنّ الإياس حوالي 7 سنوات.
- ❖ لم تتناول أي من المشاركات بالبحث الكحول فتمّ إلغاء هذا العامل من الدّراسة.
- ❖ متوسّط سنّ الإياس لدى المشاركات في عيّنة البحث 50.17 سنة وهو قريب من متوسّط سنّ الإياس لدى قريباتهنّ من الدّرجة الأولى الذي بلغ 50.43 سنة.

ثانياً: المرحلة الأولى للدراسة: الدراسة الخاصة بالتدخين (انتشاره وأنواعه وشدته ومدته والجرعة التراكمية منه):

نسبة انتشار التعرض للتدخين في عينة البحث 39% وهي تشمل المستمرات بالتدخين حتى سن الإياس (24%) من مجمل العينة) والمتوقفات عن التدخين قبل سن الإياس (1.3% من مجمل عينة البحث) والمتعرضات للتدخين السلبي (13.7% من مجمل عينة البحث). حيث شكّل تدخين السجائر النسبة الأكبر من حيث نوع الدخان المستعمل (94%) بينما يحتلّ تدخين النرجيلة الدرجة الثانية بنسبة قليلة (5.3%). وكان متوسط عمر البدء بالتدخين حوالي 24 سنة للمدخنات المستمرات بالتدخين حتى سن الإياس والمتوقفات عنه سابقاً، وبلغ متوسط عدد سنوات التدخين لهذه الفئات 24 سنة. بينما تمّ حساب متوسط عدد السجائر باليوم لمدخنات السجائر المستمرات بالتدخين حتى سن الإياس وبلغ حوالي 18 سيجارة يومياً بمشعر شدة تدخين متوسطه 22.9 باكيت/ سنة.

ثالثاً: المرحلة الثانية للدراسة: دراسة العلاقة بين سن الإياس والتدخين:

- ❖ حدث الإياس الباكر عند 52% من المعرّضات للتدخين و47% من غير المعرّضات للتدخين، حيث كان متوسط سنّ الإياس لدى المعرّضات للتدخين 49.29 سنة مقارنة بغير المعرّضات للتدخين الذي بلغ 50.73 سنة، وهذا يعني أنّ التعرض للتدخين قد خفّض سنّ الإياس حوالي 1.43 سنة أي ما يقارب 17 شهر، وهذا يعكس زيادة احتمال حدوث الإياس الباكر لدى المتعرضات للتدخين إلى 1.7 ضعف عن غير المعرّضات للتدخين.
- ❖ وبصيغة تفصيلية بلغ متوسط سنّ الإياس لدى المدخنات المستمرات بالتدخين 48.97 سنة أي بفارق 1.76 سنة (≈ 21 شهر) عن سنّ الإياس لدى غير المدخنات مما يرفع احتمالية حدوث الإياس الباكر عند هذه الفئة إلى حوالي ضعف خطر حدوثه عند غير المدخنات.
- ❖ وكذلك بلغ متوسط سنّ الإياس لدى المدخنات السليبيات 49.76 سنة أي بفارق 0.97 سنة (≈ 11 شهر) مقارنة بسنّ الإياس لدى غير المدخنات، وبذلك يرتفع احتمال حدوث الإياس الباكر عند هذه الفئة إلى 1.3 ضعف خطر حدوثه عند غير المدخنات.
- ❖ بينما نجد أنّ متوسط سنّ الإياس عند المتوقفات عن التدخين 50.22 سنة وهو قريب من سنّ الإياس لدى غير المدخنات والذي يبلغ 50.73 سنة، حيث لم يؤثر التوقّف عن التدخين في تعديل سنّ الإياس سوى بفارق صغير (6 أشهر) وبقي سنّ الإياس لديهنّ ضمن مجال الإياس الطبيعي، وكانت العلاقة مع عدد سنوات إيقاف التدخين طردية قوية حيث كلما كانت عدد سنوات التوقّف عن التدخين أكبر كلما كان سنّ الإياس أكبر وهذا يعني أنّه كلما كان التوقّف عن التدخين باكراً يعود سنّ الإياس للطبيعي.
- ❖ بالنسبة للمدخنات المستمرات بالتدخين حتى سنّ الإياس تمت دراسة علاقة سنّ البدء بالتدخين ومدّة التدخين وشدّته و الجرعة التراكمية منه بحدوث الإياس الباكر، وتبيّن أنّه كلما كان عمر البدء بالتدخين أصغر وعدد السجائر المدخنة يومياً أكبر ومشعر شدة التدخين أكبر كلما حدث الإياس بعمر أبكر. فقد

حدث الإياس الباكر لدى اللواتي بدأن بالتدخين بمتوسط عمر حوالي 22 سنة والمدخنات لحوالي باكيت يومياً ويحققن مشعر شدة تدخين حوالي 27 باكيت/سنة.

❖ بينما لم ترتبط عدد سنوات التدخين بحدوث الإياس الباكر وذلك لأن حدوثه يقلل من عدد السنوات المحسوبة عموماً.

رابعاً: تأثير باقي العوامل المدروسة في سنّ الإياس:

- ❖ تأثر سنّ الإياس لدى المشاركات بالبحث بشكل أساسي بسنّ الإياس لدى قريباتهنّ من الدرجة الأولى، فالنساء اللواتي حدث لديهنّ إياس باكر كان قد حدث الإياس بشكل باكر لقريباتهنّ أيضاً بمتوسط عمر حوالي 48.16 سنة وكان لذلك دلالة إحصائية هامة.
- ❖ بينما لم يتأثر سنّ الإياس بأيّ من العوامل الأخرى المدروسة أي المنطقة السكنية والعمل والتّحصيل العلميّ وسنّ البدء بالطّمث ومشعر كتلة الجسم وعدد مرّات الحمل والولادة واستخدام موانع الحمل الفموية ووجود أمراض مرافقة، بالرغم من بعض العلاقات التي ظهرت حيث تأخر الإياس بزيادة مشعر كتلة الجسم وزيادة عدد مرّات الحمل والولادة واستخدام موانع الحمل الفموية لكن دون وجود أهمية إحصائية تُذكر.

المناقشة

يبلغ متوسط سنّ الإيلاس في العيّنة المدروسة من مختلف المحافظات السوريّة 50.17 سنة، لكن وبوجود الكثير من العوامل التي تلعب دوراً في التأثير على تحديده وبسبب زيادة الخطر الكامن وراء الإيلاس الباكر من زيادة نسبة الأمراض والوفيات، تنطرح أهمية البحث في تلك العوامل والإشارة إلى الدور الذي تلعبه في التأثير على سنّ الإيلاس.

أشارت الكثير من الدراسات التي تناولت هذا الموضوع إلى دور التدخين في إحداث الإيلاس الباكر، لكن مازال الشكّ مستمراً حول أهمية هذه العلاقة بسبب النقص النسبي في المعلومات المتعلقة بمدّة التدخين والجرعة التراكميّة منه وعادات التدخين السابقة.

وتأكيداً على هذه الناحية تناولت دراستنا هذه الجوانب بشيء من التفصيل مع الأخذ بعين الاعتبار دور التدخين السلبي والتوقف عن التدخين بالإضافة لباقي العوامل الوراثية والبيئية التي أمكن التحري عنها، وتمت مقارنة النتائج مع أربع دراسات عالمية، ملقية الضوء على الأهمية السريرية والتطبيقية لها.

فبالرغم من تأثير العامل الوراثي على سنّ الإيلاس الذي ظهر جلياً في دراستنا إلا أنّه لم يُلغ دور التدخين في التأثير أيضاً، فقد بيّنت الدراسة علاقة حدوث الإيلاس الباكر بالتعرّض للتدخين عموماً سواء كان تدخيناً مباشراً أو سلبياً، حيث زاد خطر الإصابة بالإيلاس الباكر إلى 1.94 و 1.3 ضعف خطر الإصابة عند غير المدخنات على التوالي، وحدث الإيلاس بسنّ أبكر بفارق 21 شهر و 11 شهر على التوالي مقارنة بالسنّ الطبيعيّ للإيلاس عند غير المدخنات وأتت هذه النتائج مقارنة لدراسة Hyland A ورفاقه (الجدول 74). وهكذا نجد مدى الخطر الذي يشكّله التدخين على السيّدة نفسها وعلى من يحيط بها من الإناث.

وكان لخصائص التدخين دوراً في زيادة نسبة خطر حدوث الإيلاس الباكر ومنها البدء بالتدخين بعمر أبكر وزيادة شدّة التدخين سواء عدد السجائر المدخنة يومياً أو المشعر التراكمي لتقدير شدّة التدخين، هذا وقد وجدت العديد من الدراسات المنشورة نتائج متوافقة مع ذلك (مثل دراسة Hyland A ورفاقه في الجدول 74، ودراسة Zhu D ورفاقه في الجدول 77). ورغم أنّ دراسة Yang HG ورفاقه (الجدول 76) لم تُظهر أهمية إحصائية لهذا الارتباط، إلا أنّها أبدت وجود علاقة خطيّة له رغم وجود العديد من العوامل المربكة التي أثّرت على دقّة النتائج. أما بالنسبة لمدّة التدخين فلم تُبدِ الدراسة علاقتها بسنّ الإيلاس، وذلك لأنّ حدوث الإيلاس الباكر لدى المدخنات يقلّ من عدد السنوات المحسوبة منذ بدء التدخين وحتى حدوث الإيلاس، وأتى ذلك مخالفاً لدراسة Zhu D ورفاقه (الجدول 77) التي أظهرت مدّة التدخين كعامل هامّ في الإيلاس الباكر. لذلك وبسبب أهمية خصائص التدخين يمكن إجراء دراسات لاحقة موسّعة للبحث في إمكانيّة اتّخاذها كمشعرات منبئة في تحديد سنّ الإيلاس.

وفي ظلّ هذه التأثيرات السلبية لحالة التدخين نجد التوقّف عن التدخين يلعب دوراً إيجابياً حيث شكّل عاملاً هاماً في إعادة سنّ الإيلاس للحدود الطبيعيّة، وكلّما كان التوقّف أبكر كلما اقترب سنّ الإيلاس من الطبيعيّ، وهذا ما يؤكّد على أهمية الإقلاع الباكر عن التدخين، حيث تمّ إيضاح هذا التأثير أيضاً في دراسة Zhu D ورفاقه

(الجدول 77) وفي دراسة Hayatbakhsh MR ورفاقه الجدول (75)، وهذه الملاحظة تدعم النظرية القائلة أن تأثير التدخين على المبيض عند الأنثى ليس بآلية السمية المباشرة فقط، بل أيضاً بوجود آليات أخرى تحتاج لدراسات مُعمّقة أكثر في هذا المجال.

أما بالنسبة لباقي العوامل المدروسة كسّن بدء الطمث ومشعر كتلة الجسم وعدد مرّات الحمل والولادة التي لم يظهر لتأثيرها أهمية إحصائية في دراستنا كما في دراسة Hayatbakhsh MR ورفاقه (الجدول 75)، رغم ظهور علاقة نسبية مع خطر حدوث الإياس الباكر، فقد تحتاج هذه العوامل إجراء دراسات تشمل أعداداً أكبر من النساء حتّى يظهر بشكل دقيق مدى أهميتها ودورها في التأثير على سنّ الإياس، لكن هذه الموجودات قد دعمت دراستنا حيث بذلك قد تمّ إلغاء الكثير من العوامل المُربكة التي قد تؤثر على النتائج، وظهر دور التدخين كعامل مستقلّ إضافي مع دور العامل الوراثي في تحديد سنّ الإياس.

الدراسات المرجعية للمقارنة

1. الدراسة الأولى:

Associations between lifetime tobacco exposure with infertility and age at natural menopause: the Women's Health Initiative Observational Study.

Hyland A, Piazza K, Hovey KM, Tindle HA, Manson JE, Messina C, Rivard C, Smith D, Wactawski-Wende J.

2016 Nov;25(6):706-714. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2015-052510. Epub 2015 Dec 14.

عملت هذه الدراسة على تحليل البيانات الثانوية لدراسة

Women's Health Initiative Observational Study (WHI OS).

التي أجريت ضمن 40 مركزاً في الولايات المتحدة الأمريكية وشملت 93676 امرأة بعد سنّ الإياس تراوحت أعمارهنّ بين 40 و79 سنة خلال سنة 1993 م وحتى سنة 1998 م. الجدول رقم (65) يوضّح المقارنة.

المقارنة		المتغير المدروس
دراستنا	دراسة Hyland A,etal	
32.7%	45%	نسبة الإياس الباكر (قبل عمر 50 سنة)
1.94=RR و 2.89	1.26	OR عند مجال ثقة 95% لحدوث الإياس الباكر عند النساء المستمرّات بالتدخين مقارنة بغير المدخنات
1.3=RR و 1.5	1.18	OR عند مجال ثقة 95% لحدوث الإياس الباكر عند النساء المتعرّضات للتدخين السلبي مقارنة بغير المدخنات

المقارنة		المتغير المدروس
دراستنا	دراسة Hyland A,etal	
حدث الإياس قبل 21.12 شهر	حدث الإياس قبل 21.7 شهر	الفرق في سنّ الإياس عند المدخنات المستمرّات بالتّدخين مقارنة بغير المدخنات
حدث الإياس قبل 11 شهر	حدث الإياس قبل 13 شهر	الفرق في سنّ الإياس عند المتعرّضات للتّدخين السّلبي مقارنة بغير المدخنات
حدث الإياس الباكر لدى المدخنات اللواتي بدأن التّدخين بمتوسّط عمر 22.28	النساء اللواتي بدأن التّدخين بعمر أقلّ من 15 سنة حدث لديهنّ الإياس قبل 1.8 سنة من غير المدخنات	سنّ البدء بالتّدخين
حدث الإياس الباكر لدى المدخنات لحوالي 21.18 سيجارة يومياً	المدخنات لـ 25 سيجارة يومياً حدث لديهنّ الإياس قبل 1.5 سنة	شدة التدخين

الجدول رقم (65)

2. الدّراسة الثّانية :

Cigarette smoking and age of menopause: A large prospective study

Hayatbakhsh MR, Clavarino A, Williams GM, Sina M, Najman JM.

Maturitas. 2012 Aug;72(4):346-52. doi: 10.1016/j.maturitas.2012.05.004. Epub 2012 Jun 12.

اشْتُقَّت بيانات هذه الدّراسة من دراسة

Mater-University of Queensland Study of Pregnancy (MUSP)

المُجراة في بريسبان في أستراليا وهي دراسة مستقبلية تمت المتابعة فيها لمدة 21 سنة.

المقارنة موضّحة في الجدول رقم (66)

المقارنة		المتغير المدروس
دراستنا	دراسة HayatbakhshMR,etal	
خطر الإياس الباكر لديهنّ يزيد بـ 1.94 ضعف عن غير المدخنات	يزيد خطر الإياس لديهنّ بـ 60% عن غير المدخنات	المستمرّات بالتّدخين
عودة متوسّط سنّ الإياس للحدود الطّبيعية كلّما كان التوقّف عن التّدخين بعمر أبكر	يُقارب سنّ الإياس لدى المتوقّفات لمدة < 14 سنة سنّ الإياس الطّبيعي عند غير المدخنات المتوقّفات لمدة > 14 سنة حدث إياس أبكر من غير المدخنات لكن الفارق صغير ليس ذو أهمية إحصائية	خطر التدخين في حدوث الإياس الباكر
		المتوقّفات عن التّدخين

المقارنة		المتغير المدروس	
دراستنا	دراسة HayatbakhshMR,etal		
حدث الإياس الباكر لدى المدخنات لحوالي 21.18 سيجارة يومياً	حدث الإياس الباكر عند المدخنات لـ 20 سيجارة يومياً	شدة التدخين	خطر التدخين في حدوث الإياس الباكر
لم تتعلّق مدّة التدخين بحدوث الإياس الباكر	حدث الإياس الباكر عند المستمرّات بالتدخين لمدّة < 14 سنة	مدّة التدخين	
تأثّر سنّ الإياس بالعامل الوراثي ولم يتأثّر بأيّ من العوامل المدروسة الأخرى مثل التحصيل العلمي والعمل والسكن ومشعر كتلة الجسم واستخدام موانع الحمل وعدد الولادات والأمراض السابقة	لم يتغيّر تأثير التدخين على سنّ الإياس بوجود العوامل الأخرى مثل الحالة الإجتماعية والاقتصادية والعرق ومشعر كتلة الجسم واستخدام موانع الحمل وعدد الولادات	تأثير العوامل المربكة في الدّراسة	

الجدول رقم(66)

3. الدّراسة الثّالثة :

Effects of Smoking on Menopausal Age: Results From the Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2007 to 2012

Yang HG, Suh PS, Kim SJ, Lee SY.

J Prev Med Public Health 2015;48:216-224 •

أُجريت الدّراسة في كوريا اعتماداً على بيانات مأخوذة من

Korea National Health and Nutrition Examination Survey

ضمّت 11510 امرأة بالفترة بين عامي 2007 م و 2012 م. المقارنة موضّحة بالجدول رقم (67)

اعتبرت هذه الدّراسة حدوث الإياس الباكر بعمر >48 سنة مقارنة بدراستنا التي تمّ اعتبار الإياس الباكر بعمر > 50 سنة . حيث أنّ معدل انتشار التدخين عند النساء الكوريات أقلّ من البلدان الأخرى ومع ذلك اعتبرت الدّراسة وجود الكثير من حالات التدخين غير المُبلغ عنها بسبب استراتيجية الإبلاغ الذاتي المتبعة في أخذ البيانات، هذا و لم يؤخّد التدخين السّلبّي بعين الاعتبار.

نجد أنّ سنّ الإياس عند المتوقّفات عن التدخين أعلى من المتوسط الطّبيعي لسنّ الإياس عند غير المدخنات وقد عُزّي ذلك إلى الجُهود المبذولة من قبل السيّدة في تحسين صحتّها من أجل الإقلاع عن التدخين والتي كانت أكثر فعالية في التأثير بسنّ الإياس من تأثير التدخين السّابق بحدّ ذاته.

ويُلاحظ بشكل مُخالف للعديد من الدّراسات (127-54) حدوث سنّ الإياس بعمر باكر لدى المُستخدمات لموانع الحمل مقارنة بغير المُستخدمات لها وعُزيّ ذلك حسب الباحثين في هذه الدّراسة إلى وجود العديد من العوامل المربكة كمستوى التّعليم وسن البدء بالطّمث الذي قد يساهم بحدوث انحياز في النّتائج.

وقد فُسّر سبب عدم ظهور أهمية احصائيّة للارتباط الخطّي مع كميّة التّدخين وسنّ البدء به بحجم العيّنة المحدود.

المقارنة		المتغيّر المدروس		
دراستنا	دراسة Yang HG,etal			
%24	%6.6	المستمرّات بالتّدخين	نسبة المدخّات	صفات العيّنة
%1.3	%2.2	المتوقّفات عن التّدخين		
%13.7	—	التّدخين السلبي		
%61	%91	غير المدخّات		
%32.7	%20.3 (>48سنة)	نسبة حدوث الإياس الباكر		
48.97 سنة	49.24 سنة	المستمرّات بالتّدخين	متوسط سن الإياس	
50.25 سنة	52.1 سنة	المتوقّفات عن التّدخين		
50.73 سنة	49.99 سنة	غير المدخّات		
17.47 سيجارة /يوم	8.21 سيجارة /يوم	متوسّط شدّة التّدخين		
24.12 سنة	24.5 سنة	متوسّط سنّ البدء بالتّدخين		
حدث الإياس بسنّ أبكر عند المدخّات وارتبط بشكل خطّي هامّ مع بدء التّدخين بعمر باكر وشدّة التّدخين والجرعة التراكميّة منه	حدث الإياس بسنّ أبكر لدى المدخّات منه عند غير المدخّات بأهمية إحصائيّة لكن لا دلالة لعلاقة كميّة التّدخين وعمر البدء به بسنّ الإياس رغم وجود علاقة خطيّة لهذا الارتباط	علاقة التّدخين وصفاته بالإياس الباكر		
لم يتأثر سن الإياس بأي من هذه العوامل	1. المستوى التعليميّ المُتدنيّ 2. سنّ بدء الطّمث الباكر 3. استخدام موانع الحمل	عوامل الخطر الأخرى للإياس الباكر		
لا ارتباط	لا ارتباط	ارتباط الإياس الباكر بالعمل		

الجدول رقم(67)

4. الدراسة الرابعة :

Relationships between intensity, duration, cumulative dose, and timing of smoking with age at menopause: A pooled analysis of individual data from 17 observational studies.

Zhu D, Chung HF, Pandeya N, Dobson AJ, Cade JE, Greenwood DC, Crawford SL, Avis NE, Gold EB, Mitchell ES, Woods NF, Anderson D, Brown DE, Sievert LL, Brunner EJ Kuh D, Hardy R, Hayashi K, Lee JS, Mizunuma H, Giles GG, Bruinsma F, Tillin T Simonsen MK, Adami HO, Weiderpass E, Canonico M, Ancelin ML, Demakakos P, MishraGD.
PLOS Medicine .November 27, 2018.

ضمّ هذا البحث 17 دراسة أُجريت في سبعة بلدان من مختلف المناطق الجغرافية (استراليا والدانيمارك وفرنسا واليابان والسويد والمملكة المتحدة والولايات المتحدة الأمريكية) شملت 207231 امرأة بعد سنّ الإياس، أُخذت منهنّ البيانات بطريقة مقطعية مستعرضة و27580 امرأة بعد سنّ الإياس أُخذت منهنّ البيانات بطريقة مستقبلية. المقارنة موضحة في الجدول رقم (68).

هذه الدراسة لم تأخذ بعين الاعتبار التعرض للتدخين السلبي والذي قد يلعب دوراً في التأثير على دقة النتائج. نلاحظ وجود التوافق بين الدراستين في معظم النتائج عدا تأثير مدة التدخين على سنّ الإياس التي اعتبرت في الدراسة المرجعية كعامل خطر هامّ ومُنْبئ بحدوث الإياس الباكر.

المقارنة		المتغير المدروس	
دراستنا	دراسة Zhu D,etal		
50.17	4.4±50.2	سنّ الإياس الوسطي	صفات العينة
%24	%11.8	المستمرات بالتدخين	
%1.3	%30.7	المتوقّفات عن التدخين	
%13.7	—	التعرض السلبي للتدخين	
%61	%57.5	غير المدخنات	
متوسط سنّ البدء بالتدخين 24.12 سنة	19.5 سنة	متوسط سنّ البدء بالتدخين	
متوسط مدة التدخين 24.34 سنة	29.6 سنة	متوسط مدة التدخين	
متوسط شدة التدخين 17.47 سيجارة/يوم	14 سيجارة/يوم	متوسط شدة التدخين	
متوسط الجرعة التراكمية من التدخين 22.86 باكيت/سنة	22.9 باكيت/سنة	متوسط الجرعة التراكمية من التدخين	
%0	%2.1	تحت الوزن الطبيعي	
%7.3	%44.3	الوزن الطبيعي	BMI
%22.3	%34.4	الوزن الزائد	
%58.7	%19.3	البدانة	
%11.7		البدانة الشديدة	
-	%1.9	premature	
%32.7	%32.3	early	نسبة الإياس
%67.3	%65.9	normal	

المقارنة		المتغير المدروس
دراستنا	دراسة Zhu D,etal	
1.94 للإياس الباكر (>50 سنة)	2.05 للإياس السابق لأوانه. 1.8 للإياس الباكر (>45 سنة)	RR لحدوث الإياس الباكر عند النساء المستمرات بالتدخين مقارنة بغير المدخنات
عودة متوسط سنّ الإياس للحدود الطبيعية كلما كان التوقف عن التدخين بعمر أبكر	1.13 للإياس السابق لأوانه.	RR لحدوث الإياس الباكر عند النساء المتوقّفات عن التدخين سابقاً مقارنة بغير المدخنات
	1.15 للإياس الباكر (>45)	
	النساء المتوقّفات عن التدخين لمدة < 10 سنوات يكون خطر الإياس الباكر لديهن مشابهاً لغير المدخنات 1.04 =RR	
1. زيادة شدة التدخين 2. زيادة الجرعة التراكمية 3. بدء التدخين بسنّ أصغر 4. مدّة التدخين لم تؤثر بحدوث الإياس 5. قصر مدّة التوقف عن التدخين	1. زيادة شدة التدخين 2. زيادة الجرعة التراكمية 3. بدء التدخين بسنّ أصغر 4. زيادة مدّة التدخين 5. قصر مدّة التوقف عن التدخين	العوامل التي زادت من حدوث الإياس الباكر

الجدول رقم(68)

التوصيات

تقترح دراستنا التوصيات التالية:

1. تكثيف البرامج التثقيفية لنشر الوعي حول خطورة التدخين ومضاره على صحة الأنثى من حيث مساهمته بحدوث الإياس الباكر.
2. تقديم النصيحة للمدخنات بالإقلاع عن التدخين بأبكر وقت ممكن، واتخاذ الإجراءات والبرامج المساعدة لذلك.
3. التأكيد على الكادر الطبي من أجل سؤال المريضات عن قصة التدخين السلبي بالإضافة لسؤالهن عن قصة التدخين الحالية والسابقة، لما للتدخين السلبي من آثار ضارة وذلك من أجل أخذ هذه الجوانب بعين الاعتبار في خطورة الأمراض المحدثه.
4. المتابعة الجيدة للنساء اللواتي حدث لدى قريباتهن من الدرجة الأولى إياس باكر، وذلك من أجل التشخيص الباكر والعلاج إن لزم.
5. عدم استخدام موانع الحمل الفموية بشكل وقائي بهدف تأخير سن الإياس .

محددات البحث:

1. أجريت الدراسة بطريقة راجعة ومقطعية مستعرضة تعتمد على الإبلاغ الذاتي في جمع البيانات وليست موضوعية بشكل كامل، ولم تأخذ بعين الاعتبار الفروقات الشهرية لتحديد سن الإياس بالدقة المطلوبة ودون الاعتماد على إثبات مخبري لسن الإياس إلا لحالات خاصة وذلك بسبب التكاليف المادية من جهة وبسبب التصميم الراجع للدراسة من جهة أخرى.
2. لم تأخذ الدراسة بعين الاعتبار تغيرات مشعر كتلة الجسم مع التقدم بالعمر وأدخل هذا المتغير بالدراسة الاحصائية باعتبار عدم وجود فوارق كبيرة بتغيرات الوزن والطول لدى النساء المشاركات في فترة ما حول الإياس وحتى وقت أخذ المعلومات.
3. تم استثناء حالات الإياس بأسباب طبية جراحية وهذا قد يؤثر على البيانات المأخوذة والنتائج المتعلقة بها لتعميمها على المجتمع.
4. عدم القدرة على إجراء مقايسة لتحديد نسبة التعرض للتدخين السلبي مما يجعله أحد العوامل التي لا يمكن تحديد شدتها ومدى تأثير ذلك على سن الإياس.
5. حسبت شدة التدخين في الدراسة لمدخنات السجائر فقط دون مدخنات النرجيلة وذلك لقلة عددهن وعدم القدرة على تحديد شدة التدخين لديهن بشكل دقيق.
6. العدد الصغير للعينة والتفاوت في نسب المشاركات بين المحافظات قد يقود لبعض التحيز في النتائج لصالح إحدى المحافظات دون غيرها.

مقترحات أخرى للدراسات المستقبلية :

- ✓ توسيع الدراسة لتشمل أعداداً أكبر مما قد يزيد من ظهور أهمية العوامل الأخرى في تحديد سنّ الإياس وذلك لوجود بعض العلاقات التي لم يظهر لها أهمية إحصائية.
- ✓ إجراء الدراسة بطريقة مستقبلية للمتابعة الجيدة والموضوعية لحدوث الإياس وتحديد بدقه مما يتيح المجال لدراسة العلاقات السببية والإختلاطات.

المراجع

- 1- Hays J, Hunt JR, Hubbell FA, Anderson GL, Limacher M, Allen C, and Rossouw JE. The Women's Health Initiative recruitment methods and results. *Ann Epidemiol.* 2003;13(9 Suppl):S18–S77.
- 2- Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(6):2404–2411.
- 3- Ossewaarde ME, Bots ML, Verbeek ALM, Peeters PHM, van der Graaf Y, Grobbee DE, and van der Schouw YT. Age at Menopause, Cause-Specific Mortality and Total Life Expectancy. *Epidemiology.* 2005 Jul;16(4):556–62.
- 4- Sun L, Tan L, Yang F, Luo Y, Li X, Deng HW, and Dvornyk V. Meta-analysis suggests that smoking is associated with an increased risk of early natural menopause .*The Journal of The North American Menopaus e Society.* 2012 ;Vol. 19, No. 2, pp. 126 /132.
- 5- Patni R and Mahajan A. The Metabolic Syndrome and Menopause. *J Midlife Health.* 2018 Jul-Sep; 9(3): 111–112.
- 6- Rocca WA, Grossardt BR, Miller VM, Shuster LT and Brown RD. Premature menopause or early menopause and risk of ischemic stroke. *Menopause.* 2012;19(3):272–277.
- 7- Mahmoud Mohammed SF, and Mohammed NS. Effect of menopausal symptoms on psychological problems among middle-aged women. *Egypt Nurs J* 2018;15:292–301.
- 8- Charandabi SM, Rezaei N, Hakimi S, Montazeri A, Taheri S, Taghinejad H, and Sayehmiri K. Research Article Quality of Life of Postmenopausal Women and Their Spouses: A CommunityBased Study. *Iran Red Crescent Med J.* 2015 March; 17(3): e21599.
- 9- John E. Hall, PhD. chapter82. Female physiology before pregnancy and female hormones in Guyton and Hall textbook of medical physiology 13th edition. 2016.
- 10- Serdar E. Bulun. Chapter 17. Physiology and pathology of the female reproductive axis in Williams textbook of endocrinology 13th edition. 2016.
- 11- Janet E. Hall .chapter13.Disorders of the female reproductive system in Harrison's endocrinology 4th edition. 2017.
- 12- Huynh KD, and Lee JT. Inheritance of a pre-inactivated paternal X chromosome in early mouse embryos. *Nature* 2003; 426:857.

- 13- Gartler SM, Liskay RM, Campbell BK, Sparkes R, and Gant N. Evidence for two functional X chromosomes in human oocytes. *Cell Differentiation*, 2003, vol. 1, pages 215–218. (issn: 0045-6039)
- 14- Kozhukhar VG. Mammalian and Human Primordial Germ Cells: Differentiation, Identification, Migration. *Cell and Tissue Biology*, 2011, Vol. 5, No. 3, pp. 203–213.
- 15- Bendtsen E, Byskov AG, Andersen CY, and Westergaard LG. Number of germ cells and somatic cells in human fetal ovaries during the first weeks after sex differentiation. *Human Reproduction*, 2006, Vol. 21, Issue 1, Pages 30–35.
- 16- Stoop H, Honecker F, Cools M, de Krijger R, Bokemeyer C, and Looijenga LHJ. Differentiation and development of human female germ cells during prenatal gonadogenesis: an immunohistochemical study. *Human Reproduction*, 2005, Vol.20, Issue 6, Pages 1466–1476.
- 17- Mitchell P. Rosen, MD and Marcelle I. Cedars, MD. Chapter 13. Female reproductive endocrinology and infertility in *Greenspan* 10th edition. 2018.
- 18- Townson DH, and Combelles CMH. Ovarian Follicular Atresia. *Book-InTech-Basic Gynecology-Chapter 2-CC BY*. 29, February, 2012
- 19- Kumar P and Sait SF. Luteinizing hormone and its dilemma in ovulation induction. *J Hum Reprod Sci*. 2011 Jan–Apr; 4(1): 2–7.
- 20- Tiwari M, Prasad S, Tripathi A, Pandey AN, Ali E, Singh AK, Shrivastav TG, and Chaube SK. Apoptosis in mammalian oocytes: a review. *Apoptosis*. 2015 Aug;20(8):1019–25.
- 21- Zhou J, Peng X, and Mei S. Autophagy in Ovarian Follicular Development and Atresia. *Int J Biol Sci*. 2019; 15(4): 726–737.
- 22- Sun YC, Sun XF, Dyce PW, Shen W, and Chen H. The role of germ cell loss during primordial follicle assembly: a review of current advances. *Int J Biol Sci*. 2017; 13(4): 449–457.
- 23- Yadav PK, Tiwari M, Gupta A, Sharma A, Prasad S, Pandey AN, and Chaube SK. Germ cell depletion from mammalian ovary: possible involvement of apoptosis and autophagy. *J Biomed Sci*. 2018; 25: 36.
- 24- Hussein MR. Apoptosis in the ovary: molecular mechanisms. *Human Reproduction Update*, Vol.11, No.2 pp. 162–178, 2005.

- 25- Celestino JJH, Chaves RN, Matos MHT, Saraiva MVA, Silva JRV, Bruno JB, Maia-Júnior JE, and Figueiredo JR. Mechanisms of atresia in ovarian follicles. *Anim. Reprod.*, v.6, n.4, p.495–508, Oct/Dec. 2009.
- 26- Eimei SATO. Intraovarian control of selective follicular growth and induction of oocyte maturation in mammals. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2015 Mar 11; 91(3): 76–91.
- 27- Visser JA, Durlinger ALL, Peters SJJ, van den Heuvel ER, Rose UM, Kramer P, de Jong FH, Themmen APN. Increased Oocyte Degeneration and Follicular Atresia during the Estrous Cycle in Anti-Müllerian Hormone Null Mice. *Endocrinology*, Volume 148, Issue 5, 1 May 2007, Pages 2301–2308.
- 28- Matsuda F, Inoue N, Manabe N, Ohkura S. Follicular growth and atresia in mammalian ovaries: Regulation by survival and death of granulosa cells. *Journal of reproduction and development.* Vol. 58, No 1, 2012.
- 29- Meng L, Jan SZ, Hamer G, and van Pelt AM. Preantral follicular atresia occurs mainly through autophagy, while antral follicles degenerate mostly through apoptosis. *Biology of Reproduction.* May 2018.
- 30- Monis CN, and Tetrokalashvili M. Menstrual Cycle Proliferative And Follicular Phase. StatPearls Publishing; 2020 Jan.
- 31- Marques P, Skorupskaite K, George JT, and Anderson RA. Physiology of GNRH and Gonadotropin Secretion. *Endotext.* June 19, 2018.
- 32- Kissell KA, Danaher MR, Schisterman EF, Wactawski-Wende J, Ahrens KA, Schliep K, Perkins NJ, Sjaarda L, Weck J, and Mumford SL. Biological variability in serum anti-Müllerian hormone throughout the menstrual cycle in ovulatory and sporadic anovulatory cycles in eumenorrheic women. *Hum Reprod* 2014; 29:1764.
- 33- Hall JE. Chapter 7. Neuroendocrine Control of the Menstrual Cycle in Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology 8th edition, 2019.
- 34- Friedenthal J. The Follicular Phase of Your Menstrual Cycle. Progyny, Inc. review. 2020.
- 35- Holesh JE, Bass AN, and Lord M. Physiology, Ovulation. StatPearls Publishing; 2020 Jan.
- 36- Colgan TJ, and McLachlin CM. Endometrial Lesions, Unusual Tumors, and Extrauterine Cancer in Comprehensive Cytopathology (3th Edition), 2008.

- 37- Cella F, Giordano G, Cordera R. Serum leptin concentrations during the menstrual cycle in normal-weight women: effects of an oral triphasic estrogen-progestin medication. *Eur J Endocrinol* 2000; 142:174.
- 38- Reed PG, and Carr PR. *The Normal Menstrual Cycle and the Control of Ovulation*. Endotext. August 5, 2018.
- 39- Henderson KD, Bernstein L, Henderson B, Kolonel L, Pike MC. Predictors of the timing of natural menopause in the Multiethnic Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 2008; 167(11):1287–94.
- 40- Santoro N. Mechanisms of premature ovarian failure. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2003; 64(2):87–92.
- 41- Shifren JL, Gass ML, NAMS Recommendations for Clinical Care of Midlife Women Working Group. The North American Menopause Society recommendations for clinical care of midlife women. *Menopause (New York, NY)*. 2014; 21(10):1038–62.
- 42- Luborsky JL, Meyer P, Sowers MF, Gold EB, Santoro N. Premature menopause in a multi-ethnic population study of the menopause transition. *Hum Reprod*. 2003; 18(1):199–206.
- 43- La Marca A, Giulini S, Tirelli A, Bertucci E, Marsella T, Xella S, Volpe A. Anti-Müllerian hormone measurement on any day of the menstrual cycle strongly predicts ovarian response in assisted reproductive technology. *Hum Reprod* 2007; 22:766.
- 44- Sowers MR, Eyvazzadeh AD, McConnell D, Yosef M, Jannausch ML, Zhang D, Harlow S, Randolph Jr JF. Anti-mullerian hormone and inhibin B in the definition of ovarian aging and the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:3478.
- 45- Freeman EW, Sammel MD, Gracia CR, Kapoor S, Lin H, Liu L, and Nelson DB. Follicular phase hormone levels and menstrual bleeding status in the approach to menopause. *Fertil Steril* 2005; 83:383.
- 46- Butler L, and Santoro N. The Reproductive Endocrinology of the Menopausal Transition. *Steroids*. 2012 Jun; 76(7): 627–635.
- 47- Weiss G, Skurnick JH, Goldsmith LT, Santoro NF, Park SJ. Menopause and hypothalamic-pituitary sensitivity to estrogen. *JAMA* 2004; 292:2991.
- 48- Fenton A, Panay N. What influences the age of menopause?. *Climacteric*. 2015;18(6):767–8.

- 49- Kok HS, van Asselt KM, van der Schouw YT, Peeters PH, Wijmenga, C. Genetic studies to identify genes underlying menopausal age. *Hum Reprod Update* 2005;11:483–93.
- 50- de Bruin JP, Bovenhuis H, van Noord PA, Pearson PL, van Arendonk JA, te Velde ER, Kuurman WW, Dorland M. The role of genetic factors in age at natural menopause. *Hum Reprod* 2001; 16:2014.
- 51- Voorhuis M, Onland-Moret NC, van der Schouw YT, Fauser BC, Broekmans FJ. Human studies on genetics of the age at natural menopause: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2010;16(4):364–377.
- 52- Lin WT, Beattie M, Chen LM, Oktay K, Crawford SL, Gold EB, Cedars M, Rosen M. Comparison of age at natural menopause in BRCA1/2 mutation carriers with a non-clinicbased sample of women in northern California. *Cancer* 2013;119:1652–9.
- 53- Melby MK, Lock M, Kaufert P. Culture and symptom reporting at menopause. *Hum Reprod Update*. 2005;11(5):495–512.
- 54- Gold EB, Crawford SL, Avis NE, Crandall CJ, Matthews KA, Waetjen LE, Lee JS, Thurston R, Vuga M, Harlow SD. Factors related to age at natural menopause: longitudinal analyses from SWAN. *Am J Epidemiol*. 2013;178(1):70–83.
- 55- Pelosi E, Simonsick E, Forabosco A, Garcia-Ortiz JE, Schlessinger D. Dynamics of the ovarian reserve and impact of genetic and epidemiological factors on age of menopause. *Biol Reprod* 2015;92:130.
- 56- Fleming LE, Levis S, LeBlanc WG, Dietz NA, Arheart KL, Wilkinson JD, Clark J, Serdar B, Davila EP, Lee DJ. Earlier age at menopause, work, and tobacco smoke exposure. *Menopause* 2008; 15:1103.
- 57- Ertunc D, Tok EC, Aytan H, Gozukara YM. Passive smoking is associated with lower age at menopause. *Climacteric* 2015; 18:47.
- 58- Hayatbakhsh MR, Clavarino A, Williams GM, Sina M, Najman JM. Cigarette smoking and age of menopause: a large prospective study. *Maturitas*. 2012;72(4):346–352.
- 59- Monterrosa-Castro A, Blümel JE, Portela-Buelvas K, Mezones-Holguín E, Barón G, Bencosme A, Benítez Z, Bravo LM, Calle A, Chedraui P, Flores D, Espinoza MT, Gómez G, Hernández-Bueno JA, Laribezcoa F, Lima S, Martino M, Mostajo D, Ojeda E, Onatra

- W, Sánchez H, Navarro D, Tserotas K, Vallejo MS, Witis S, Zuñiga MC. Type II diabetes mellitus and menopause: a multinational study. *Climacteric* 2013;16:663–72.
- 60– Dorman JS, Steenkiste AR, Foley TP, Strotmeyer ES, Burke JP, Kuller LH, Kwoh CK. Menopause in type 1 diabetic women: is it premature? *Diabetes* 2001; 50:1857.
- 61– Saxena R, Bjornes AC, Georgopoulos NA, Koika V, Panidis D, Welt CK. Gene variants associated with age at menopause are also associated with polycystic ovary syndrome, gonadotrophins and ovarian volume. *Hum Reprod* 2015;30:1697–703.
- 62– Spencer JB1, Badik JR, Ryan EL, Gleason TJ, Broadaway KA, Epstein MP, Fridovich-Keil JL. Modifiers of ovarian function in girls and women with classic galactosemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jul;98(7):E1257–65.
- 63– Fenton A, Panay N. Does routine gynecological surgery contribute to an early menopause? *Climacteric* 2012;15:1–2
- 64– Reeda CE, and Fentona SE. Exposure to Diethylstilbestrol during Sensitive Life Stages: A legacy of heritable health effects. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2013 Jun; 99(2).
- 65– Bjelland EK, Gran JM, Hofvind S, and Eskild A. The association of birthweight with age at natural menopause: a population study of women in Norway. *Int J Epidemiol.* 2020 Apr; 49(2): 528–536.
- 66– Tom SE, Cooper R, Kuh D, Guralnik JM, Hardy R, Power C. Fetal environment and early age at natural menopause in a British birth cohort (study. *Hum Reprod* 2010;25:791–8.
- 67– Wang M, Gong WW, Hu RY, Wang H, Guo Y, Bian Z, Jun Lv, Chen ZM, Li LM, and Min Yu. Age at natural menopause and associated factors in adult women: Findings from the China Kadoorie Biobank study in Zhejiang rural area. *PLoS One.* 2018; 13(4): e0195658.
- 68– Ruth KS, Perry JRP, Henley WE, Melzer D, Weedon MN, and Murraya A. Events in Early Life are Associated with Female Reproductive Ageing: A UK Biobank Study. *Sci Rep.* 2016; 6: 24710.
- 69– Popovic M, McNeill FE, Chettle DR, Webber CE, Lee CV, Kaye WE. Impact of occupational exposure on lead levels in women. *Environ Health Perspect.* 2005 Apr; 113(4):478–84.

- 70- Tchounwou PB, Yedjou CG, Patlolla AK, Sutton DJ. Heavy metal toxicity and the environment. *Exp Suppl.* 2012; 101():133–64.
- 71- Ding X, Tang R, Zhu L, He M, Huang H, Lin Z, and Zhu J. An Appraisal of the Role of Previously Reported Risk Factors in the Age at Menopause Using Mendelian Randomization. *Front Genet.* 2020; 11: 507.
- 72- Schoenaker DA, Jackson CA, Rowlands JV, Mishra GD. Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents. *Int J Epidemiol.* 2014; 43(5):1542–62.
- 73- GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016 Oct 8; 388(10053):1659–1724.
- 74- GBD 2015 Tobacco Collaborators. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990–2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2017; 389:1885.
- 75- WHO . WHO report on the global tobacco epidemic, 2017: monitoring tobacco use and prevention policies. Geneva: World Health Organization; 2017.
- 76- Shafey O, Erikse M, Ross H, Mackay M. The Tobacco Atlas. Third Edition. 2009.
- 77- Schmidt CW. Age at Menopause: Do Chemical Exposures Play a Role?. *Environ Health Perspect.* 2017 Jun; 125(6): 062001.
- 78- Centers for Disease Control and Prevention. Vital signs: current cigarette smoking among adults aged ≥ 18 years—United States, 2009. *MMWR.* 2010;59(35):1135–1140.
- 79- Substance Abuse and Mental Health Services Administration, U.S. Department of Health and Human Services. Results From the 2009 National Survey on Drug Use and Health: National Findings. Rockville, MD: 2010.
- 80- World Health Organization . WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2008: The MPOWER Package. Geneva: World Health Organization; 2008.
- 81- WHO . WHO global report on trends in prevalence of tobacco smoking 2015. Geneva: World Health Organization; 2015.
- 82- U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta: U.S.

Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2014 [accessed 2018 Feb 22].

- 83- Centers for Disease Control and Prevention. Annual smoking—attributable mortality, years of potential life lost, and productivity losses—United States, 2000–2004. *MMWR*. 2008;57(45):1226–1228.
- 84- Mokdad AH, Marks JS, Stroup DF, Gerberding JL. Actual causes of death in the United States. *JAMA*. 2004;291(10):1238–1245.
- 85- K D Ward, T Eissenberg, S Rastam, T Asfar, F Mzayek, M F Fouad, F Hammal, and J Mock, W Maziak .The tobacco epidemic in Syria. *Tob Control*. 2006 Jun; 15(Suppl 1): i24–i29.
- 86- Angelis A, Nardone A, Garifalos F, Pivonello C, Sansone A, Conforti A, Dato CD, Sirico F, Alviggi C, Isidori A, Colao A, and Pivonello R. Smoke, alcohol and drug addiction and female fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2020; 18: 21.
- 87- Bernhard P. Certain injurious effects of cigarette smoking on women. *Med Monatsschr* 1949;3(1):58–60 (German).
- 88- Mikkelsen TF, Graff-Iversen S, Sundby J, Bjertness E. Early menopause, association with tobacco smoking, coffee consumption and other lifestyle factors: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2007;7:149.
- 89- Westhoff C, Murphy P, Heller D. Predictors of ovarian follicle number. *Fertility and sterility*. 2000;74(4):624–628.
- 90- Coxworth JE, Hawkes K. Ovarian follicle loss in humans and mice: lessons from statistical model comparison. *Human reproduction*. 2010;25(7):1796–1805.
- 91- Paszkowski T, Clarke RN, Hornstein MD. Smoking induces oxidative stress inside the Graafian follicle. *Human reproduction*. 2002;17(4):921–925.
- 92- Zenzes MT. Smoking and reproduction: gene damage to human gametes and embryos. *Hum Reprod Update*. 2000;6(2):122–131.
- 93- Kinney A1, Kline J, Kelly A, Reuss ML, Levin B. Smoking, alcohol and caffeine in relation to ovarian age during the reproductive years. *Hum Reprod*. 2007 Apr;22(4):1175–85. Epub 2007 Jan 29.

- 94- Plante BJ, Cooper GS, Baird DD, Steiner AZ. The impact of smoking on anti-Müllerian hormone levels in women aged 38 to 50 years. *Menopause*. 2010;17(3):571–576.
- 95- Gold, PhD Department of Public Health Sciences and Division of Epidemiology, School of Medicine, University of California, Davis, One Shields Avenue, Med Sci 1C, Davis, CA 95616 USA. The Timing of the Age at Which Natural Menopause Occurs Ellen. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2011 September ; 38(3): 425–440.
- 96- Jurisicova A, Taniuchi A, Li H, Shang Y, Antenos M, Detmar J, Xu J, Matikainen T, Benito Hernández A, Nunez G, Casper RF. Maternal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons diminishes murine ovarian reserve via induction of Harakiri. *J Clin Invest*. 2007 Dec; 117(12):3971–8.
- 97- Lambert-Messerlian GM1, Harlow BL. The influence of depression, body mass index, and smoking on serum inhibin B levels in late reproductive-aged women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Apr;91(4):1496–500. Epub 2006 Jan.
- 98- Rhon Calderón EA, Galarza RA, Faletti AG. 3-Methylcholanthrene impacts on the female germ cells of rats without causing systemic toxicity. *Toxicology*. 2020 Jan 15;429:152328.
- 99- Massachusetts General Hospital. "New Study Tightens The Link Between Smoking And Early Menopause ."ScienceDaily. (accessed January 14, 2019).
- 100- Furlong HC, Stämpfli MR, Gannon AM, and Foster WG. Cigarette Smoke Exposure Triggers the Autophagic Cascade via Activation of the AMPK Pathway in Mice. *Biol Reprod*. 2015 Oct; 93(4): 93.
- 101- Tziomalos K, Charsoulis F. Endocrine effects of tobacco smoking. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;61(6):664–74. pmid:15579179.
- 102- Cooper GS, Sandler DP, Bohlig M. Active and passive smoking and the occurrence of natural menopause. *Epidemiology*. 1999;10(6):771–773.
- 103- Guo Y1, Xiong DH, Yang TL, Guo YF, Recker RR, Deng HW. Polymorphisms of estrogen-biosynthesis genes CYP17 and CYP19 may influence age at menarche: a genetic association study in Caucasian females. *Hum Mol Genet*. 2006 Aug 15;15(16):2401–8. Epub 2006 Jun 16.

- 104- Biegon A, Alia-Klein N, and Fowler J. Potential Contribution of Aromatase Inhibition to the Effects of Nicotine and Related Compounds on the Brain. *Front Pharmacol.* 2012; 3: 185.
- 105- Kinney A, Kline J, Kelly A, Reuss ML, Levin B. Smoking, alcohol and caffeine in relation to ovarian age during the reproductive years. *Human reproduction.* 2007;22(4):1175–1185.
- 106- Marom-Haham L, Shulman A. Cigarette smoking and hormones. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2016 Aug;28(4):230–5.(Abstract).
- 107- Al-Bashaireh AM, Haddad LG, Weaver M, Chengguo X, Kelly DL, and Yoon S. The Effect of Tobacco Smoking on Bone Mass: An Overview of Pathophysiologic Mechanisms. *Journal of Osteoporosis*, vol. 2018 , Article ID 1206235, 17 pages, 2018.
- 108- Zhu D, Chung HF, Pandeya N, Dobson AJ, Cade JE, Greenwood DC, Crawford SL, Avis NE, Gold EB, Mitchell ES, Woods NF, Anderson D, Brown DE, Sievert LL, Brunner EJ, Kuh D, Hardy R, Hayashi K, Lee JS, Mizunuma H, Giles GG, Bruinsma F, Tillin T, Simonsen MK, Adami HO, Weiderpass E, Canonico M, Ancelin ML, Demakakos P, MishraGD. Relationships between intensity, duration, cumulative dose, and timing of smoking with age at menopause: A pooled analysis of individual data from 17 observational studies. *PLOS Medicine* .November 27, 2018.
- 109- Rodstrom K, Bengtsson C, Milsom I, Lissner L, Sundh V, Bjoürkelund C. Evidence for a secular trend in menopausal age: a population study of women in Gothenburg. *Menopause.* 2003;10:538–43.
- 110- Palmer JR, Rosenberg L, Wise LA, Horton NJ, Adams-Campbell LL. Onset of natural menopause in African American women. *Am J Public Health.* 2003;93:299–306.
- 111- Santoro N, Brockwell S, Johnston J, Crawford SL, Gold EB, Harlow SD, Matthews KA, Sutton-Tyrrell K. Helping midlife women predict the onset of the final menses. *SWAN, the Study of Women's Health Across the Nation. Menopause.* 2007;14:415–24.
- 112- Reynolds RF, Obermeyer CM. Age at natural menopause in Spain and the United States: results from the DAMES project. *Am J Hum Biol.* 2005;17:331–40.
- 113- Kinney A, Kline J, Levin B. Alcohol, caffeine and smoking in relation to age at menopause. *Maturitas.* 2006;54:27–38.

- 114- Rumianowski B, Rotter I, Brodowska A, Adler G, Kowalski J, Karakiewicz B, and Laszczyńska M. Influence of Selected Reproductive Factors and Smoking on Age at Menopause. *Gesundheitswesen*. 2016 Nov;78(11):749–751. Epub 2015 Jan 26.
- 115- Whitcomb BW, Purdue-Smithe AC, Szegda KL, Boutot ME, Hankinson SE, Manson JE, Rosner B, Willett WC, A Heather Eliassen, and Elizabeth R Bertone-Johnson. Cigarette Smoking and Risk of Early Natural Menopause. *American journal of epidemiology*. 2018 Apr; 187(4): 696–704.
- 116- Parente RC, Faerstein E, Celeste RK, and Werneck GL. The relationship between smoking and age at the menopause: a systematic review. *Maturitas*. 2008;61(4):287–298.
- 117- Sun L, Tan L, Yang F, Xi Li YL, Wen Deng H, Dvornyk V. Meta-analysis suggests that smoking is associated with an increased risk of early natural menopause. *Menopause*. 2012;19(2):126–132.
- 118- Nagel G, Altenburg HP, Nieters A, Boffetta P, Linseisen J. Reproductive and dietary determinants of the age at menopause in EPIC-Heidelberg. *Maturitas*. 2005;52(3–4):337–347.
- 119- Gold EB, Bromberger J, Crawford S, Samuels S, Greendale GA, Harlow SD, Skurnick J. Factors associated with age at natural menopause in a multiethnic sample of midlife women. *Am J Epidemiol*. 2001;153(9):865–874.
- 120- Blanck HM, Marcus M, Tolbert PE, Schuch C, Rubin C, Henderson AK, Zhang RH, Hertzberg VS. Time to menopause in relation to PBBs, PCBs, and smoking. *Maturitas*. 2004;49(2):97–106.
- 121- van Asselt KM, Kok HS, van Der Schouw YT, Grobbee DE, te Velde ER, Pearson PL, Peeters PHM. Current smoking at menopause rather than duration determines the onset of natural menopause. *Epidemiology*. 2004;15(5):634–639.
- 122- Gold EB. The Timing of the Age at Which Natural Menopause Occurs. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2011 Sep; 38(3): 425–440.
- 123- Hyland A, Piazza K, Hovey KM, Tindle HA, Manson JE, Messina C, Rivard C, Smith D, Wactawski-Wende J. Associations between lifetime tobacco exposure with infertility and age at natural menopause: the Women’s Health Initiative Observational Study. *Tob Control*. 2016; 25(6):706–14.

- 124- Ertunc D, Tok E C, Aytan H, and Gozukara Y M. Passive smoking is associated with lower age at menopause. *Climacteric*. 2015 Feb;18(1):47–52.
- 125- Mikkelsen TF, Graff-Iversen S, Sundby J, and Bjertness E. Early menopause, association with tobacco smoking, coffee consumption and other lifestyle factors: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2007; 7: 149.
- 126- Koukouliata A, Nena E, Koutlaki N, Liberis V, and Constantinidis TC. Correlation of age at natural menopause with occupational status and other epidemiologic factors in women from Prefecture of Kavala, Greece. *Hippokratia*, 01 Jan 2017, 21(1):32–37.
- 127- Ceylan B, and Özerdoğan N. Factors affecting age of onset of menopause and determination of quality of life in menopause. *Turk J Obstet Gynecol*. 2015 Mar; 12(1): 43–49.

فهرس المحتويات

الموضوع	رقم الصّفحة
الدراسة النظرية	
مقدمة	3
البحث الأول: الجهاز التناسلي الأنثوي وتطوره الجنيني	4
البحث الثاني: الدورة الطمثية ووظائف المبيض	11
البحث الثالث: فيزيولوجيا الإياس والعوامل المؤثرة به	16
البحث الرابع: التدخين وتحديد سنّ الإياس	20
الدراسة العملية	
ملخص البحث/ خلفية البحث/ تصميم البحث وطرائقه	27
الاستبيان	30
تحليل البيانات	31
الاعتبارات الأخلاقية	32
الدراسة الإحصائية	
أولاً: وصف عينة البحث	33
ثانياً: الدراسة الإحصائية الوصفية للتدخين في عينة البحث	42
ثالثاً: الدراسة الإحصائية التحليلية للعلاقة بين سن الإياس والتدخين	45
رابعاً: الدراسة الإحصائية التحليلية للعلاقة بين سن الإياس وكل من المتغيرات المستقلة	
الأخرى المدروسة في عينة البحث	58
ملخص النتائج	71
المناقشة	74
جداول الدراسات المرجعية للمقارنة	75
التوصيات ومحددات البحث	81
اقتراحات لدراسات مستقبلية	82
المراجع	83

جدول الاختصارات حسب الترتيب الأبجدي

AMH	Anti müllerian hormone
AHR	Aryl hydrocarbon receptor
Bax	protein X associated-Bcl2
DES	diethylstilbestrol
FSH	follicle-stimulating hormone
GnRH	Gonadotropin- releasing hormone
IGF-1	Insulin-like growth factor-1
LH	luteinizing hormone
LC3	light chain 3
MIS	müllerian-inhibiting substance
3MC	3-methylcholanthrene
POF	Premature ovarian failure
POI	Premature ovarian insufficiency
PCOS	Polycystic ovary syndrome
PAH	Polycyclic aromatic hydrocarbons
SHBG	sex hormone binding globulin
TGF	transforming growth factor
WHO	World Health Organization

فهرس الأشكال

رقم الشكل	الصفحة	العنوان
1	5	مكوّنات الجهاز التناسليّ الأنثويّ
2	5	الإشارات الهرمونيّة بين مناطق الوطاء والغدة النخاميّة والمبيض
3	6	هجرة الخلايا المنتشرة من الكيس المحيّ إلى الحافّة القنديّة
4	8	مراحل تطوّر الجُريبات
5	9	رتق الجُريبات
6	9	مراحل البلعمة الذاتيّة
7	10	الموت الخلويّ المبرمج
8	11	الدّورة الطمثيّة
9	22	مقارنة في الومضان بمقايسة TUNEL للنّسيج المبيضيّ بين مجموعة الفئران الطّبيعيّة ومجموعة الفئران المعرّضة لـMC3
10	22	المقارنة في شكل الخلية البيضيّة بين مجموعة الفئران الطّبيعيّة ومجموعة الفئران المعرّضة لـMC3
11	23	مقارنة انقسام الخلية البيضيّة بين مجموعة الفئران الطّبيعيّة ومجموعة الفئران المعرّضة لـMC3
12	34	توزّع عيّنة البحث بحسب المنطقة السّكنية وفق المحافظات السوريّة
13	35	توزّع عيّنة البحث بالنّسبة للتّحصيل العلميّ
14	35	نسبة توزّع عيّنة البحث بحسب العمل.
15	36	النّسب المئويّة لتوزّع عيّنة البحث بحسب درجات البدانة
16	37	توزّع عيّنة البحث حسب الحالة العائليّة
17	38	النّسبة المئويّة لتوزّع عيّنة البحث حسب استخدام موانع الحمل الفمويّة
18	39	النّسبة المئويّة لتوزّع عيّنة البحث حسب وجود أمراض مرافقة في الفترة ما قبل سنّ الإياس عند المشاركات في عيّنة البحث
19	40	النّسبة المئويّة لتوزّع أنواع الأمراض المرافقة المكتشفة قبل سنّ الإياس لدى المشاركات في عيّنة البحث
20	41	نسبة حدوث الإياس الباكر في عينة البحث
21	42	النّسبة المئويّة للمتعرّضات للتّدخين في عيّنة البحث
22	43	النّسبة المئويّة لتوزّع عيّنة البحث حسب حالة التّدخين بالنّسبة لمجموعة المتعرّضات للتّدخين
23	44	النّسبة المئويّة لأنواع التّدخين المستخدم بين المشاركات في عيّنة البحث
24	45	حدوث الإياس الباكر في عيّنة البحث وفقاً للتّعرّض للتّدخين
25	47	المتوسّط الحسابيّ لسنّ الإياس لدى المشاركات بالبحث نسبةً للتّعرّض للتّدخين.

المتوسط الحسابي لسنّ الإياس لدى المستمرّات بالتّدخين حتى سنّ الإياس مقارنة بغير المدخّنات في عيّنة البحث.	48	26
المتوسط الحسابي لسنّ الإياس لدى المتوقّفات عن التّدخين قبل سنّ الإياس مقارنة بغير المدخّنات في عيّنة البحث.	50	27
المتوسط الحسابي لسنّ الإياس لدى المتعرّضات للتّدخين السلبيّ مقارنة بغير المدخّنات في عيّنة البحث.	51	28
المتوسط الحسابي لسنّ البدء بالتّدخين بين مجموعة الإياس الباكر ومجموعة الإياس الطّبيعيّ لدى النّساء المستمرّات بالتّدخين حتى سنّ الإياس.	53	29
متوسط عدد سنوات التّدخين بين مجموعة الإياس الباكر ومجموعة الطّبيعيّ لدى النّساء المستمرّات بالتّدخين حتى سنّ الإياس.	54	30
متوسط عدد السّجائر المُدخّنة باليوم بين مجموعة الإياس الباكر ومجموعة الإياس الطّبيعيّ لدى النّساء المستمرّات بالتّدخين حتى سنّ الإياس.	55	31
متوسط مشعر شدّة التّدخين بين مجموعة الإياس الباكر ومجموعة الطّبيعيّ لدى النّساء المستمرّات بالتّدخين حتى سنّ الإياس.	57	32
المتوسط الحسابي لسنّ الإياس لدى المشاركات بالبحث نسبة لتوزّع السّكن ضمن المحافظات السّورية.	59	33
المتوسط الحسابي لسنّ الإياس لدى المشاركات بالبحث نسبة للعمل	60	34
تكرار حدوث الإياس الباكر لدى المشاركات بالبحث نسبة للعمل.	60	35
المتوسط الحسابي لسنّ الإياس لدى المشاركات بالبحث نسبة للتّحصيل العلميّ	61	36
متوسط مشعر كتلة الجسم بين مجموعة الإياس الباكر ومجموعة الإياس الطّبيعيّ لدى النّساء المشاركات بالبحث.	62	37
متوسط سنّ الإياس بين مجموعات درجات البدانة لدى النّساء المشاركات بالبحث.	63	38
متوسط عدد مرّات الحمل بين مجموعة الإياس الباكر ومجموعة الإياس الطّبيعيّ لدى النّساء المشاركات بالبحث.	64	39
متوسط عدد الولادات بين مجموعة الإياس الباكر ومجموعة الإياس الطّبيعيّ لدى النّساء المشاركات بالبحث.	65	40
متوسط سنّ البدء بالطّمث بين مجموعة الإياس الباكر ومجموعة الإياس الطّبيعيّ لدى النّساء المشاركات بالبحث.	66	41
متوسط سنّ الإياس لدى قريبات الدّرجة الأولى بين مجموعة الإياس الباكر ومجموعة الإياس الطّبيعيّ للنّساء المشاركات بالبحث.	67	42
المتوسط الحسابي لسنّ الإياس لدى المستخدمات لموانع الحمل الفمويّة مقارنة بغير المستخدمات لها.	68	43
تكرار حدوث الإياس الباكر لدى المشاركات بالبحث نسبة لاستخدام موانع الحمل الفمويّة.	69	44
حدوث الإياس الباكر في عيّنة البحث وفقاً لوجود أمراض مرافقة.	70	45

فهرس الجداول

رقم الجدول	الصفحة	العنوان
أولاً – الجداول الخاصة بوصف عينة البحث		
1	33	الحد الأدنى والحد الأعلى والمتوسط الحسابي والانحراف المعياري لأعمار المشاركين (بالسنوات) في عينة البحث.
2	34	توزع عينة البحث بحسب المنطقة السكنية وفق المحافظات السورية.
3	34	توزع عينة البحث بالنسبة للتأصيل العلمي.
4	35	توزع عينة البحث نسبة للعمل.
5	36	توزع عينة البحث بحسب الطول و الوزن ومشعر كتلة الجسم.
6	36	توزع عينة البحث حسب درجة البدانة.
7	37	توزع عينة البحث حسب الحالة العائلية.
8	37	عدد مرات الحمل وعدد الولادات للمتزوجات في عينة البحث.
9	38	سن بدء الطمث لدى المشاركات في عينة البحث.
10	38	توزع عينة البحث حسب استخدام موانع الحمل الفموية.
11	39	عدد سنوات استخدام موانع الحمل الفموية لدى المشاركات في عينة البحث.
12	39	توزع عينة البحث حسب وجود أمراض مرافقة في الفترة ما قبل سن الإياس عند المشاركات في عينة البحث.
13	40	أنواع الأمراض المرافقة المكتشفة قبل سن الإياس لدى المشاركات في عينة البحث.
14	40	عدد سنوات الإصابة بالمرض قبل سن الإياس مقدراً بالسنوات لدى المصابات بالأمراض من المشاركات في البحث.
15	41	سن الإياس لدى المشاركات في عينة البحث وقريباتهن من الدرجة الأولى
16	41	نسبة حدوث الإياس الباكر في عينة البحث.
ثانياً – الجداول الخاصة بالدراسة الإحصائية الوصفية للتدخين في عينة البحث		
17	42	نسبة المتعرضات للتدخين في عينة البحث.
18	43	توزع عينة البحث حسب حالة التدخين.
19	43	أنواع التدخين المستخدم بين المشاركات في عينة البحث.
20	44	الخواص المتعلقة بالتدخين لدى السيدات المدخنات المشاركات في عينة البحث.
ثالثاً – الجداول الخاصة بالدراسة الإحصائية التحليلية للعلاقة بين سن الإياس والتدخين		
21	45	حدوث الإياس الباكر في عينة البحث وفقاً للتعرض للتدخين.
22	46	نتائج اختبار كاي مربع لدراسة دلالة الفروق في تكرارات حدوث الإياس الباكر بين مجموعة المتعرضات للتدخين ومجموعة غير المتعرضات للتدخين في عينة البحث.

23	46	المتوسط الحسابي و الانحراف المعياري و الحد الأدنى و الأعلى لسن الإيلاس لدى المشاركات بالبحث نسبة للتعرض للتدخين.
24	47	نتائج اختبار Mann-Whitney U لدراسة دلالة الفروق في متوسط سنّ الإيلاس (بالسنوات) بين مجموعة المتعرّضات للتدخين و غير المتعرّضات للتدخين في عيّنة البحث.
25	47	حساب Odds Ratio و Relative Risk عند مستوى الثقة 95% لخطر حدوث الإيلاس الباكر عند التّعرّض للتدخين.
26	48	المتوسط الحسابي و الانحراف المعياري و الحد الأدنى و الأعلى لسنّ الإيلاس لدى المشاركات بالبحث عند المستمرّات بالتدخين حتّى سنّ الإيلاس مقارنة بغير المدخّنات.
27	49	نتائج اختبار Mann-Whitney U لدراسة دلالة الفروق في متوسط سنّ الإيلاس بين مجموعة النّساء المستمرّات بالتدخين حتّى سنّ الإيلاس ومجموعة غير المدخّنات.
28	49	حساب Odds Ratio و Relative Risk عند مستوى الثقة 95% لخطر حدوث الإيلاس الباكر عند الاستمرار بالتدخين.
29	49	المتوسط الحسابي و الانحراف المعياري و الحد الأدنى و الأعلى لسنّ الإيلاس لدى المشاركات بالبحث عند المتوقّفات عن التدخين قبل سنّ الإيلاس مقارنة بغير المدخّنات.
30	50	نتائج اختبار Mann-Whitney U لدراسة دلالة الفروق في متوسط سنّ الإيلاس بين مجموعة المتوقّفات عن التدخين قبل سنّ الإيلاس ومجموعة غير المدخّنات.
31	50	قيمة معامل سبيرمان و مستوى الدلالة للعلاقة بين سنّ الإيلاس و عدد سنوات التوقّف عن التدخين.
32	51	قيمة معامل سبيرمان و مستوى الدلالة للعلاقة بين سنّ الإيلاس و مشعر شدّة التدخين لدى المدخّنات المتوقّفات عن التدخين قبل الإيلاس.
33	51	المتوسط الحسابي و الانحراف المعياري و الحد الأدنى و الأعلى لسنّ الإيلاس لدى المشاركات بالبحث عند المتعرّضات للتدخين السّلبّي مقارنة بغير المدخّنات.
34	52	نتائج اختبار Mann-Whitney U لدراسة دلالة الفروق في متوسط سنّ الإيلاس بين مجموعة المتعرّضات للتدخين السّلبّي ومجموعة غير المدخّنات.
35	52	حساب Odds Ratio و Relative Risk عند مستوى الثقة 95% لخطر حدوث الإيلاس الباكر عند المتعرّضات للتدخين السّلبّي.
36	53	المقارنة بين متوسط سنّ البدء بالتدخين بين مجموعة الإيلاس الباكر ومجموعة الإيلاس الطّبيعيّ لدى النّساء المستمرّات بالتدخين حتّى سنّ الإيلاس.
37	53	قيمة معامل الارتباط سبيرمان و مستوى الدلالة في العلاقة بين سنّ البدء بالتدخين و سنّ الإيلاس.

38	54	المقارنة بين متوسط عدد سنوات التدخين بين مجموعة الإياس الباكر ومجموعة الإياس الطبيعي لدى النساء المستمرات بالتدخين حتى سن الإياس.
39	54	قيمة معامل الارتباط سبيرمان و مستوى الدلالة في العلاقة بين عدد سنوات التدخين و سن الإياس.
40	55	المقارنة بين متوسط عدد السجائر المدخنة باليوم بين مجموعة الإياس الباكر ومجموعة الإياس الطبيعي لدى النساء المستمرات بالتدخين حتى سن الإياس.
41	56	قيمة معامل الارتباط سبيرمان و مستوى الدلالة في العلاقة بين عدد السجائر باليوم و سن الإياس.
42	56	المقارنة بين متوسط مشعر شدة التدخين بين مجموعة الإياس الباكر ومجموعة الإياس الطبيعي لدى النساء المستمرات بالتدخين حتى سن الإياس.
43	57	قيمة معامل الارتباط سبيرمان و مستوى الدلالة في العلاقة بين مشعر شدة التدخين و سن الإياس.
رابعاً- الدراسة الإحصائية التحليلية للعلاقة بين سن الإياس وكل من المتغيرات المستقلة الأخرى المدروسة في عينة البحث		
44	58	المتوسط الحسابي و الانحراف المعياري و الحد الأدنى والأعلى لسن الإياس لدى المشاركات بالبحث نسبة لتوزع السكن ضمن المحافظات السورية.
45	59	نتائج اختبار Kruskal-Wallis لدراسة دلالة الفروق في متوسط سن الإياس لدى المشاركات بالبحث نسبة لتوزع السكن ضمن المحافظات السورية.
46	60	المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والحد الأدنى والأعلى لسن الإياس ونسبة حدوث الإياس الباكر لدى المشاركات بالبحث بحسب نوع العمل.
47	61	نتائج اختبار Mann-Whitney U لدراسة دلالة الفروق في متوسط سن الإياس (بالسنوات) بين مجموعة ربّات المنزل ومجموعة الموظفات في عينة البحث.
48	61	المتوسط الحسابي و الانحراف المعياري و الحد الأدنى والأعلى لسن الإياس ونسبة الإياس الباكر لدى المشاركات بالبحث بحسب التحصيل العلمي.
49	62	نتائج اختبار Kruskal-Wallis لدراسة دلالة الفروق في متوسط سن الإياس لدى المشاركات بالبحث نسبة لمراحل التحصيل العلمي.
50	62	المقارنة بين متوسط مشعر كتلة الجسم بين مجموعة الإياس الباكر ومجموعة الإياس الطبيعي لدى النساء المشاركات بالبحث.
51	63	المقارنة بين متوسط سن الإياس بين مجموعات درجات البدانة لدى النساء المشاركات بالبحث.

52	63	قيمة معامل الارتباط سبيرمان و مستوى الدلالة في العلاقة بين مشعر كتلة الجسم وسنّ الإياس.
53	64	المقارنة بين متوسط عدد مرّات الحمل بين مجموعة الإياس الباكر ومجموعة الإياس الطبيعيّ لدى النساء المشاركات بالبحث.
54	64	المقارنة بين متوسط عدد الولادات بين مجموعة الإياس الباكر ومجموعة الإياس الطبيعيّ لدى النساء المشاركات بالبحث.
55	65	قيمة معامل الارتباط سبيرمان و مستوى الدلالة في العلاقة بين عدد مرّات الحمل وسنّ الإياس.
56	65	قيمة معامل الارتباط سبيرمان و مستوى الدلالة في العلاقة بين عدد الولادات وسنّ الإياس.
57	66	المقارنة بين متوسط سنّ البدء بالطمث بين مجموعة الإياس الباكر ومجموعة الإياس الطبيعيّ لدى النساء المشاركات بالبحث.
58	66	قيمة معامل الارتباط سبيرمان و مستوى الدلالة في العلاقة بين سنّ البدء بالطمث وسنّ الإياس.
59	67	مقارنة متوسط سنّ إياس لدى قريبات الدرجة الأولى بين مجموعة الإياس الباكر ومجموعة الإياس الطبيعيّ لدى النساء المشاركات بالبحث.
60	67	قيمة معامل الارتباط سبيرمان و مستوى الدلالة في علاقة سنّ الإياس لدى المشاركات بالبحث بسنّ الإياس لدى قريباتهنّ من الدرجة الأولى.
61	68	المتوسط الحسابي و الانحراف المعياريّ والحدّ الأدنى والأعلى لسنّ الإياس ونسبة حدوث الإياس الباكر لدى المشاركات بالبحث بحسب استخدامهنّ لموانع الحمل الفمويّة.
62	69	نتائج اختبار Mann-Whitney U لدراسة دلالة الفروق في متوسط سنّ الإياس (بالسنوات) بين مجموعة المستخدمات لموانع الحمل الفمويّة وغير المستخدمات لها في عيّنة البحث.
63	69	حدوث الإياس الباكر في عيّنة البحث وفقاً لوجود أمراض مرافقة.
64	70	نتائج اختبار كاي مربع لدراسة دلالة الفروق في تكرارات حدوث الإياس الباكر بين المجموعة الخالية من الأمراض و المجموعة التي لديها أمراض مرافقة في عيّنة البحث.
جداول الدراسات المرجعية للمقارنة		
65	76	الدراسة المرجعية الأولى في المقارنة.
66	77	الدراسة المرجعية الثانية في المقارنة.
67	78	الدراسة المرجعية الثالثة في المقارنة.
68	80	الدراسة المرجعية الرابعة في المقارنة.