جامعة دمشق

كلية الطب البشري

علاقة عوز حمض الفوليك في الدم مع التبدلات قبل السرطانية في عنق الرحم

بحث علمي أعد لنيل درجة الدراسات العليا التخصصية في التوليد وأمراض النساء

رئاسة

الأستاذ الدكتور

كنعان السقا

إشراف

الأستاذ الدكتور

جميل طالب

إعداد الدكتورة

ميس ابراهيم

بسم الله الرحمن الرحيم

(اللهم لا علم لنا إلا ماعلمتنا إنك أنت العليم الحكيم)

شكرا لكم .....

قبل انتهاء هذا المشوار يسعدني أن أقدم باقة احترام وتقدير لكل من وقف في جانبي ودعمي وساندني وأسهم في تعليمي . . . . . .

الأستاذ الدكتور جميل طالب الذي تكرم بالإشراف على هذه الرسالة . . .

الأستاذ الدكتور كنعان السقا رئيس القسم . . . . . .

الأساتذة الأفاضل أعضاء لجنة الحكم . . . . . .

الفهرس

المحتويات	الصفحة
القسم الأول–النظري	٥
مقدمة	٦
البنية النسيجية لعنق الرحم	٦
آفات عنق الرحم	٨
حمض الفوليك	١٥
القسم الثاني–العملي	٢٤
منهج البحث	٢٥
عرض نتائج البحث	٢٩
خلاصة النتائج	٤٤
توصيات	٤٦
القسم الثالث–المراجع	٤٧
القسم الرابع–ملاحق	٥٢

القسم الأول

النظري

مقدمة:

يعتبر سرطان عنق الرحم ثاني أشيع السرطانات التي تصيب النساء عالمياً، وهو الأول في البلدان النامية التي يحدث فيها ٨٠% من الحالات الجديدة.

يقدّر أنه مسؤول عن ٨.٥% من وفيات السيدات بسبب السرطان؛ مع عدد وفيات يقارب ٢٠٠ ألف حالة سنوياً (Ferlay J *et al.*, 2001).

تم تحديد الإصابة بالفيروس الحليمومي البشري Human Papilloma Virus (HPV) كعامل مسبب رئيس لسرطان عنق الرحم، والذي يتسبب بالآفات العنقية قبيل السرطانية أيضاً. وتتالت الأبحاث لتحديد عوامل مسببة لتطور التبدلات قبل السرطانية والسرطانية في عنق الرحم، ومنها حول دور الحمية الغذائية والعوز الغذائي (Franco EL *et al.*, 2001).

البنية النسيجية لعنق الرحم:

يتكون عنق الرحم عند المرأة البالغة نسيجياً من مكونين أساسيين: ظهارة ونسيج ضام (Kurman RJ. 1994).

ظهارة عنق الرحم:

تتكون ظهارة عنق الرحم من بشرتين شائكة وغدية، ونشاهد فيها منطقتين مميزتين نسيجياً هما: الوصل الشائك الأسطواني والمنطقة الانتقالية.

أ- البشرة المطبقة الشائكة:

تقيس البشرة الشائكة ٠.٥ مم سماكة، ويتشكل سطحها الداخلي من محاور ضامة تتدخل ضمن البشرة على شكل أصابع. تتركب هذه البشرة من طبقات يتدرج فيها النضج الخلوي من العمق باتجاه السطح، ويكون النضج الخلوي على مستويين: الأول على مستوى نضج النواة (حيث تصبح أصغر)، والثاني على مستوى نضج الهيولى (تصبح أكثر كمية ومحتواها أغنى بالغليكوجين).

ب- البشرة الغدية الأسطوانية:

تتألف هذه البشرة من صف واحد من الخلايا الأسطوانية، ولا تبدو هذه البشرة عيانياً ملساء كما أنها لا تأخذ مظهراً واحداً، ففي ظاهر العنق تأخذ هذه البشرة شكل حليمات بجانب بعضها البعض، بينما تأخذ مظهر أثلام عمودية في باطن العنق وفي عمق هذه الأثلام تنغرس البشرة ضمن النسيج الضام الذي تحتها وتشكّل أقنية غدية متشعّبة. وعلى الرغم من أن فيزيولوجيا باطن العنق ليس غدياً؛ لكن تستعمل كلمة الفوهات الغدية بشكل شائع.

ج- الوصل الشائك الأسطواني:

وهو خط التقاء نمطي البشرة الأسطوانية والشائكة، ويملك هذا الوصل أهمية كبيرة في تنظير عنق الرحم المكبر. ويتغير موقعه تبعاً للحالة الفيزيولوجية للسيدة.

د- المنطقة الانتقالية (Transformation zone):

وتتألف من الظهارة الاسطوانية والشائكة، حيث تُستبدل الظهارة الاسطوانية بالظهارة الشائكة من خلال عملية الحؤول الشائك، وتتضمن تلك العملية سلسلة من فرط تصنع الخلايا الاحتياطية، وحؤول شائك غير ناضج، وحؤول شائك ناضج؛ مع تشكل وصل اسطواني شائك جديد. وبسبب وجود الحؤول المستمر في بنيتها وشكلها الهندسي؛ فإن المنطقة الانتقالية معرّضة بشكل خاص للحث المولّد للورم، وتنشأ أكثر من ٩٠% من التنشؤات العنقية على حسابها.

آفات عنق الرحم:

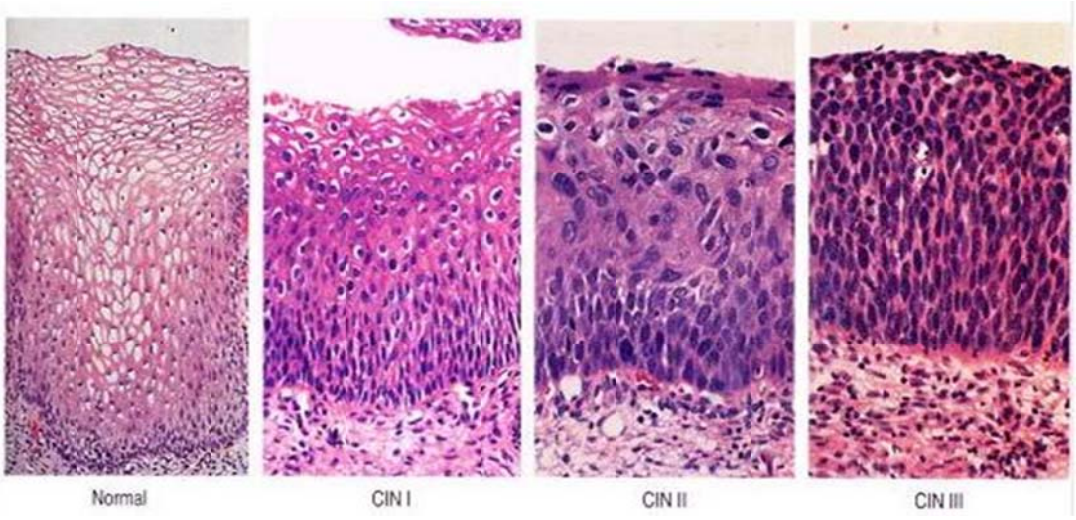
نمط الآفة: تتكون آفات عنق الرحم من: آفات قبيل سرطانية وآفات سرطانية.

- **الآفات قبيل السرطانية:**

إن تطور الإنتان بـ HPV يؤدي لتغيرات نسيجية متتابعة تسمى التنشؤ داخل بشرة عنق الرحم Intraepithilial Neoplasia Cervical (CIN) والذي هو شذوذ نسيجي لبشرة العنق الشائكة والتي ترتبط بالإنتان بـ HPV وتعتبر طليعة منذرة لتطور سرطان عنق الرحم (Wheeler CM. 2008).

يصنف CIN إلى ثلاث درجات (الشكل ١):

- CIN درجة ١ (CIN-1): يحدث عسر تصنع خفيف مع وجود خلايا شاذة تشمل الثلث السفلي من بشرة العنق.
- CIN درجة ٢ (CIN-2) يكون عسر التصنع معتدلاً مع وجود خلايا شاذة تشمل الثلثين السفليين للبشرة.
- CIN درجة ٣ (CIN-3) يكون عسر التصنع شديداً مع وجود خلايا شاذة تشمل كافة السماكة أو تقريباً كامل سماكة بشرة العنق.



الشكل (١): مراحل تطور عسرات التصنع في عنق الرحم (Kurman RJ. 1994).

كشفت المعطيات الحديثة أن ٧٠-٩٠% من آفات CIN-1 تتراجع عفوياً (Wheeler CM. 2008)، وعلى العكس من ذلك فإن نسب الاستمرار أو التطور إلى سرطان غازي في حالات CIN-2 و CIN-3 قُدِّرت بـ ٥٧%، ٧٠% على التوالي (Ostor AG. 1993). ويلخص الجدول (١) نسب تطور عسر التصنع المثبت بالخزعة.

جدول (١): يبين نسب تطور الـCIN **(Ostor AG. 1993)**

CIN	التراجع %	الاستمرار%	التطور إلى CIS %	التطور إلى سرطان غازي %
CIN1	٥٧	٣٢	١١	١
CIN2	٤٣	٣٥	٢٢	٥
CIN3	٣٢	٥٦	–	١٢

ويقصد بالاستمرار عدم تراجع الآفة خلال سنتين من المراقبة، أما التطور فهو تحول الآفة الى درجة أعلى.

- **الآفات السرطانية:**

يشكّل السرطان شائك الخلايا (SCC) ٨٠-٩٠% من كل خباثات عنق الرحم، وتتضمن تحت الأنماط النسيجية للسرطان شائك الخلايا: كبير الخلايا متقرن جيد التمايز، وكبير الخلايا غير المتقرن متوسط التمايز، وصغير الخلايا غير المتمايز (Jemal A *et al.*, 2002).

أما السرطانة الغدية فهي تشكّل ٥-٢٠% من الحالات، وتنشأ على حساب خلايا غدد باطن عنق الرحم ويصنّف إلى جيد التمايز أو غدي حليمي أو رائق الخلايا.

توجد أنماط أخرى نادرة من سرطانات عنق الرحم وتتضمن السرطان صغير الخلايا، والساركوما، واللمفوما، والميلانوما، والنقائل وتكون غالبيتها من بطانة الرحم والمبيض والكولون والثدي (Jemal A *et al.*, 2002).

أعراض وعلامات آفات عنق الرحم:

إن الأعراض المتعلقة بآفات عنق الرحم شائعة وغير نوعية، لكنها يمكن أن تشير إلى دلالة مرضية هامة لذا يجب تحريها بشكل مناسب. وترتبط الأعراض عادة بالمراحل المتأخرة من سرطان عنق الرحم. تشمل الأعراض والعلامات ما يلي:

- نزف بين الطموث.
- نزف عقب الجماع.
- نزف بعد سن الضهي.
- مظهر غير طبيعي لعنق الرحم: وجود عنق رحم ملتهب أو سهل التفتت ونازف باللمس.
- ضائعات مهبلية مدماة.
- ألم حوضي.

إن النزف المهبلي غير الطبيعي أمر شائع، ويصيب النساء في المجتمع بنسبة ٠.٧%-٩%. ولكن يوجد سرطان عنق رحم لدى ٢% فقط من النساء المراجعات لمراكز العناية الثانوية بشكاية النزف عقب الجماع (Shapley M *et al.*, 2006).

في المراحل المتقدمة؛ يمكن لأورام العنق أن تتنخر منتجة ضائعات كريهة الرائحة، أو تحدث أعراضاً تتعلق بالحجم مثل تعدد البيلات والاحتباس البولي، والإمساك، وأعراض عصبية (مثال: ألم وركي)، وألم وانتفاخ في الطرفين السفليين، وعدم استمساك بولي أو غائطي.

تشخيص أفات عنق الرحم:

عندما تبدي لطاخة عنق الرحم (لطاخة بابانيكولا) شذوذاً مثلاً، يجب اجراء تنظير عنق الرحم المكبر (Colposcopy) الذي يستطب لدى النساء اللواتي لديهن لطاخة بابانيكولا شاذة. إن التنظير المكبر هو إجراء غير مؤلم ويمكن للطبيب أن يأخذ خزعات أثناء التنظير (Partridge EE *et al.*, 2008).

عوامل الخطورة:

١. **الإنتان بالفيروس الحليمومي البشري:** إن العدوى التناسلية بفيروس الورم الحليمومي البشري مرتبطة وبائياً بسرطان عنق الرحم. وهو أكثر العداوى المنتقلة بالجنس شيوعاً في الولايات المتحدة الأمريكية. وهي فيروسات تنتقل بالتماس جلد_جلد، وتنتقل العدوى التناسلية بـ HPV بدئياً بالتماس الجنسي (Franco EL *et al.*, 2001). إن وجود هذه الفيروسات لدى العذراوات والأطفال؛ وجّه الانتباه باتجاه الطرق البديلة للانتقال وهي تضم (Sheurer ME *et al.*, 2005): الانتقال عمودياً وهي خمج الوليد أثناء مروره في قناة الولادة أثناء الولادة الطبيعية. والانتقال أفقياً وذلك عن طريق اللعاب والأيدي حيث وجد DNA الفيروس في السائل الأمنيوسي، وخلايا الدم في الحبل السري، والمشيمة. بالمقابل فإن انتقال الفيروس عبر الدم يعتبر مستحيلا لأن الخمج لا يبدو أنه يسبب فيروسيمية.

يصيب الفيروس الظهارات حصرياً ، ويتطلب بدء الخمج بالفيروس مدخل فيروسي إلى الخلايا القرنية Keratocytes في الطبقة القاعدية، وهذا المدخل يتطلب تحطم الظهارة المطبقة كما في سحجة خفيفة أو رض مجهري أو ظهارة شائكة غير ناضجة. وأفضل موقع دخول معروف هو المنطقة الانتقالية والتي هي عبارة عن وصل بين نمطين مختلفين من الظهارة متجاورتين، وهذه المنطقة توجد في عنق الرحم، وقناة الشرج، والطريق التنفسي العلوي، والقصبات (Vaccarella S *et al.*, 2010).

يتضاعف الفيروس داخل خلايا المضيف، وعندما تموت الخلية كجزء من عملية تجديد الخلايا فإن جزيئات الفيروس الجديدة تتحرر ويمكن أن تخمج خلايا أخرى.

أما في مجموعات الـ HPV التي تسبب استحالات خبيثة (الأنماط عالية الخطورة) فإن DNA الفيروس يندمج في مورثات المضيف، وهذا الدخول يعيق تنظيم انتساخ جينات الفيروس؛ وبدون هذا التنظيم فإن جينات الفيروس تنتسخ بمعدل أكثر سرعة.

٢. **إصابة مرافقة بداء منتقل بالجنس:** إن الإصابة بفيروس الحلأ وبالكلاميديا، والسيلان، والمشعرة المهبلية، والزهري؛ تزيد من خطورة الإصابة بسرطان عنق الرحم. وقد أظهرت دراسة في الولايات المتحدة أن انتشار آفات عنق الرحم المرتبطة بالـ HPV بين النساء

المراجعات لعيادة الأمراض المنتقلة بالجنس كان أعلى بـ ٤–١٣ مرة من الناس العاديين (Noller KL. 2007).

٣. **التدخين:** وجدت مواد كيماوية مسرطنة مثل: الـ "Benzyrene" والنيكوتين والكونيكوتين وغيرها ضمن مجروفات عنق الرحم لدى المدخنات، هذه المواد تؤثر أساساً على عمل خلايا لانغرهانس الموجودة في عنق الرحم (Hellberg D *et al*., 1988).

إن المدخنات المصابات بنمط عالي الخطورة من الفيروس الحليمومي البشري هن عرضة أكثر مرتين لوجود تبدلات قبل سرطانية في عنق الرحم، وللإصابة بالسرطان لاحقاً.

٤. **جهاز مناعي مضعف:** إن السيدات اللاتي يتناولن أدوية مثبطة للمناعة معرضات بشكل أعلى للإصابة بسرطان عنق الرحم الشائك في حال إصابتهن بالفيروس الحليمومي البشري. أما السيدات المصابات بمتلازمة نقص المناعة المكتسبة (AIDS) فإنهن يملكن خطورة أعلى بـ ٦ أمثال للإصابة بسرطان عنق الرحم (Palefsky J. 2006).

٥. **قصة عائلية لسرطان عنق الرحم:** يوجد لدى السيدات اللاتي لديهن قصة عائلية للإصابة بسرطان عنق الرحم "الأم أو الأخت" خطراً مضاعفاً للإصابة به (Negri E *et al.*, 2005).

٦. **العمر:** تشخص نصف حالات سرطان عنق الرحم لدى سيدات بأعمار بين ٣٥–٥٥ سنة، مع انخفاض خطر الإصابة خارج هذا المجال، ولكن تحدث ٢٠% من الحالات لدى سيدات فوق ٦٠ سنة (Jemal A *et al*., 2002). وإن النساء فوق ٣٠ سنة من العمر اللاتي أصبن بنمط عالي الخطورة من HPV يكن أكثر ميلاً لتطوير عسر تصنع شديد من النساء الشاهدة. هذا التوزع العمري يعود لعاملين أساسيين: أولاً: تغيرات السلوك الجنسي، وثانياً: ميل الطفرات الوراثية للتراكم مع مرور الوقت (Wiley D *and* Masengong E. 2006).

٧. **القصة الجنسية والإنجابية:** إن الإصابة بالفيروس الحليمومي البشري هي عدوى منتقلة بالجنس لذلك فإن الحالات التي تزيد من التماسّات الجنسية تعتبر عوامل خطورة؛ كالنساء اللواتي بدأن بممارسة الجنس باكراً، أو اللواتي لديهن عدة شركاء جنسيين، أو النساء اللواتي لديهن شريك واحد متعدد العلاقات الجنسية؛ هن تحت خطورة أكبر للإصابة بسرطان عنق الرحم لأن هذا يعطي فرصة أكبر لالتقاط الفيروس. كذلك فإن النساء اللواتي لديهن حمول متعددة، أو أنجبن الطفل الأول باكراً يزداد خطر الإصابة لديهن (Khalifah S. 2007).

٨. **تناول الحبوب الفموية المانعة للحمل:** إن دور حبوب منع الحمل في زيادة خطر الإصابة بسرطان عنق الرحم شائك الخلايا ليس واضحاً بالضبط، ويعتقد أن هذا يعود إلى زيادة الفعالية الجنسية للسيدات مستخدمات هذه الحبوب، وعدم استخدامهن واقيات حاجزية يمكن أن تحميهن من التقاط العدوى الفيروسية. ويعتقد أن من تناولن حبوب منع الحمل لـ ٥ سنوات أو أكثر لديهن خطر مضاعف للإصابة بالسرطان، وأن استخدامها لأكثر من ١٠ سنوات يؤدي لحدوث سرطان أكثر بـ ٤ مرات مقارنة مع اللواتي لم يتناولن مانعات الحمل الفموية (Appleby P *et al.*, 2007)، بينما ذكرت دراسة أخرى انخفاض الخطر (Bosch FX *and* de Sanjose SS. 2003).

٩. **الحالة الاقتصادية والاجتماعية:** ارتبطت الحالة الاجتماعية والاقتصادية المنخفضة مع سرطان عنق الرحم الغازي بسبب علاقتها الكبيرة مع سوء التثقيف الصحي وتراجع الموارد الطبية، كما يترافق سوء الحالة الاقتصادية والاجتماعية مع تراجع برامج المسح والكشف المبكر، والفشل في علاج الحالات قبيل السرطانية وعدم المعرفة بطرق الوقاية من الإنتان. كما يزداد خطر الإصابة أيضاً لدى السيدات غير المتعلمات (Noller KL. 2007).

١٠. **عوامل أخرى:** كالعوامل الوراثية والمناعية (Wang SS *et al.*, 2010). وقد درس دور بعض المواد الغذائية، ويمكن للحمية الغذائية الفقيرة ببعض الفيتامينات مثل "الفيتامين A, C, E, والبيتا كاروتين، وحمض الفوليك" أن تؤذي مقاومة خلايا عنق الرحم تجاه الإنتان بفيروس HPV، فيما ذكر أن استهلاك الخضراوات بشكل يومي يزيد من معدلات شفاء الإصابة بالفيروس HPV منخفض الخطورة، وذلك لما تحويه من مضادات أكسدة.

الوقاية والمسح الباكر:

إن المسح من أجل سرطان عنق الرحم ومعالجته في مراحل باكرة هو أقل كلفة من التدخل في المراحل المتقدمة من تطور المرض (Chesson HW *et al.*, 2004).

تهدف اختبارات المسح للكشف عن سرطان عنق الرحم إلى:

أولاً: تقليل خطر سرطان عنق الرحم بتحديد النساء اللواتي لديهن حالات ما قبل سرطانية، والتي يمكن معالجتها قبل أن تتطور إلى سرطان.

ثانياً: تحديد النساء المصابات بسرطان عنق رحم قبل ظهور الأعراض، ويسمح هذا الكشف المبكر بالمعالجة الباكرة ويؤدي إلى نتائج أفضل.

إن فوائد اختبارات المسح للكشف عن سرطان عنق الرحم ضخمة وجوهرية، فقد خفض المسح نسبة حدوث سرطان عنق الرحم ونسبة الوفيات، فقد ترافق إدخال برامج المسح في الولايات المتحدة وأوروبا مع انخفاض الوفيات من سرطان عنق الرحم بين ٢٠%-٦٠% (Berg AO *and* Atkins D. 2004).

توصي الجمعية الأمريكية للسرطان بإجراء اللطاخة كل سنة للنساء فوق عمر ٢١ سنة أو خلال ٣ سنوات من بدء النشاط الجنسي حتى الحصول على ٣ لطاخات سلبية، أما اللطاخات اللاحقة فيتم إجراؤها حسب رأي الطبيب، ويجب أن يستمر المسح حتى عمر ٧٠ سنة (ACS. 2002).

إن طريقة المسح المتعارف عليها من أجل سرطان عنق الرحم هي لطاخة بابا نيكولا التقليدية، ولكن هناك طرق أخرى متوفرة أكثر حداثة مثل اللطاخة السائلة (Thin Prip)، واختبارات الكشف البيولوجية الجزيئية عن HPV مثل Hybrid Capture ll وتفاعل PCR.

حمض الفوليك

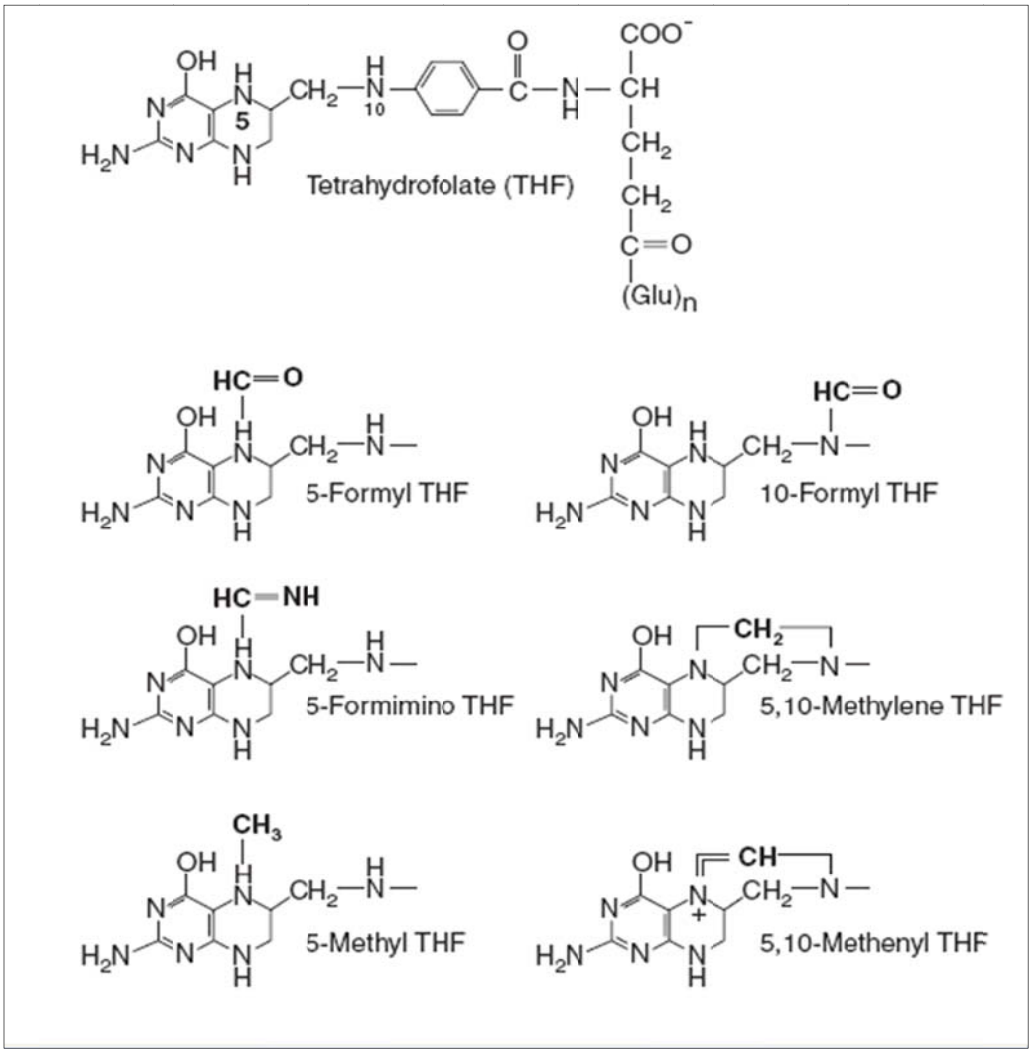
مقدمة:

وهوفيتامين B9 الذواب في الماء، ويشتق اسمه من كلمة folium اللاتينية التي تعني ورقة لأن الخضار الورقية هي مصدره الرئيسي، بالإضافة لعصير البرتقال.

إن عوز الفولات تكون دائماً بسبب نقص الوارد الغذائي، وهو أشيع عوز فيتاميني في الولايات المتحدة (Almadori G *et al.*, 2005).

يعتبر هذا الفيتامين غير نشط بيولوجياً بحد ذاته، وتأتي أهميته من مشتقاته، حيث يتواجد بأشكال متنوعة لنظائر أنزيمية ذات وظيفة حيوية هامة في نظام الثدييات في تواسط نقل وحدات وحيدة الكربون في مواقع متعددة من الأكسدة، وهي تتواجد في اصطناع السيرين Serine من الغليسين Glycine، واصطناع أساسات البورين purine والبريميدين pirimidine، وكواهب للميثيل لإنتاج ميتل كوبالامين methylcobalamin (Scott JM *and* Weir DG. 1998).

تعد تتراهيدروفولات tetrahydrofolate "الشكل ٢" من أهم هذه المشتقات وهي تعتبر أساسية لإنتاج خلايا جديدة ومنع حدوث تغيرات على الحمض النووي DNA وبالتالي الوقاية من السرطان. لذا فإن عوز حمض الفوليك يعيق تركيب الـ DNA ويؤثر على انقسام الخلايا.



الشكل (٢) الصيغة الكيميائية لحمض الفوليك ومشتقاته (Scott JM and Weir DG. 1998).

علاقة حمض الفوليك مع السرطان:

إن الارتباط بين حمض الفوليك والسرطان مازال معقداً بتداخله على حلقة الميثيونين Methionine cycle "الشكل ٣"، وقد يكون لحمض الفوليك دوراً مزدوجاً في تطور الإصابة بالسرطان.

إن أكثر الأمور الاستقلابية دراسة في الترافق مع بدء حدثية التسرطن هي حلقة الميثيونين، حيث يؤثر استقلاب الحمض الأميني الميثيونين في اصطناع البروتينات بعدة مسارات كيماحيوية.

إن الهوموسيستئين Homocysteine هو منتج وسيط في استقلاب الميثيونين، ويستقلب بدوره في أحد مسارين: مسار إعادة التمتيل remethylation والذي يعيد تشكيل الميثيونين، ومسار عبر السلفرة trans-sulphuration والذي يقلب الهوموسيستئين إلى سيستين Cysteine وبالنهاية إلى تورين Taurine. وبالخلاصة فإن المستقلب الوسيط الهوموسيستئين يقع في تقاطع استقلابي أساسي (Scott JM *and* Weir DG. 1998).

تلعب الفولات دوراً هاماً في نقل وحيد الكربون بما فيه إعادة تمتيل الهوموسيستئين إلى ميثيونين والذي يعد طليعة S– أدينوزيل ميثيونين S-adenosylmethionine وهو الواهب الأول لمجموعة الميثيل في العديد من عمليات التمتيل البيولوجية، يحدث التمتيل على جذر السيتوزين Cytosine في تتالي سيتوزين–غوانين cytosine-guanine، ويعد تمتيل الـ DNA هو عامل هام في التعبير الوراثي، وفي الشذوذات والتعديلات الصبغية (Scott JM *and* Weir DG. 1998).

ما تزال الآلية التي تساهم فيها الفولات في بدء التسرطن غير واضحة، وافترضت الدراسات على الحيوانات عدة نظريات منها فرط التكاثر، وازدياد تشكل الطفرات، وتمتيل شاذ مورثي، وشذوذ في الموت الخلوي المبرمج، وأذية الـ DNA وعيب إصلاحه (Ames BN. 2001; Esteller M *et al.*, 2001)، تم في الأورام الانسانية وصف الشذوذات في تمتيل الـ DNA وبالتحديد انخفاض التمتيل العام وفرط التمتيل المجزأ وخاصة في معززات المورثات الكابتة للورم (Warnecke PM *and* Bestor TH. 2000). أما النظرية الأكثر شعبية فهي تعزيز الفولات للتمتيل في مورثات تثبيط الورم الأساسية (Sanchez-Cespedes M *et al.*, 2000).

إن المستويات الطبيعية للنكليوتيدات الطليعية لاصطناع DNA/RNA (٢–دي أوكسي نكليوتيد –S ثلاثي الفوسفات 2_deoxynucleotide-S triphosphates [dNTPs]، ونكليوتيد –S ثلاثي الفوسفات nucleotide-S triphosphates [NTPs]) تعتمد بشكل مباشر على توافر الفولات ضمن الخلية، ويبدو أن عدم توازن كمية dNTP لها صلة وثيقة بالتأثيرات المسرطنة لعوز الفولات (Melnyk S *et al.*, 1999)، إن الشذوذ الحيوي النوعي والهام الثانوي لعيب انتاج دي أوكسي النكليوتيدات (dNTP) هو عيب اشتمال اليوراسيل في الـ DNA وهو هام لتحديد الطفرات، والشذوذات الصبغية (Duthie SJ *and* Hawdon A. 1998).

بشكل عام فإن عدم توازن كمية dNTP ينقص فعالية كل من الأنزيمات المصنّعة للـ DNA مع زيادة معدل الطفرات القاعدي، وينقص فعالية الأنزيمات المرمّمة للـ DNA مع تعزيز آلية التسرطن المحرّضة بتكوّن الطفرات (Choi SW *and* Mason JB. 2000). ويوجد دليل مقنع من الدراسات السريرية بأن عوز الفولات المعتدل لا يسبب بشكل مستقل طفرات في الأحياء ولكن من المحتمل أن يتداخل مع عوامل الخطر الأخرى المعزّزة لتطور الورم مما يجعل الخلايا أكثر تأهباً لتشكيل طفرات وازدياد معدل نمو الورم، فقد وجد بالنسبة لسرطان الرئة وعنق الرحم أن عوز الفولات يدعم التأهب الموجود لعوامل بيئية كالتدخين الشديد وخمج HPV (Kim YI. 1999).

أشارت دراسات وبائية إلى أن المستويات الجيدة من حمض الفوليك ترتبط مع احتمالات منخفضة لتطور سرطان الثدي (Zhang SM *et al.*, 2003)، وسرطان الرئة (Bandera E *et al.*, 1997)، وسرطان الكولون والمستقيم (Lamprecht SA *and* Lipkin M. 2003; Ahuja N *et al.*, 1998)، وسرطان الرأس والعنق (Eleftheriadou A *et al.*, 2006; Almadori G *et al.*, 2005)، وسرطان عنق الرحم (Powers HJ. 2005).

وتبين في دراسة أن وجبات عالية المحتوى من حمض الفوليك قد ترافقت مع انخفاض خطر الإصابة بسرطان البنكرياس (Choi SW *and* Mason JB. 2000).

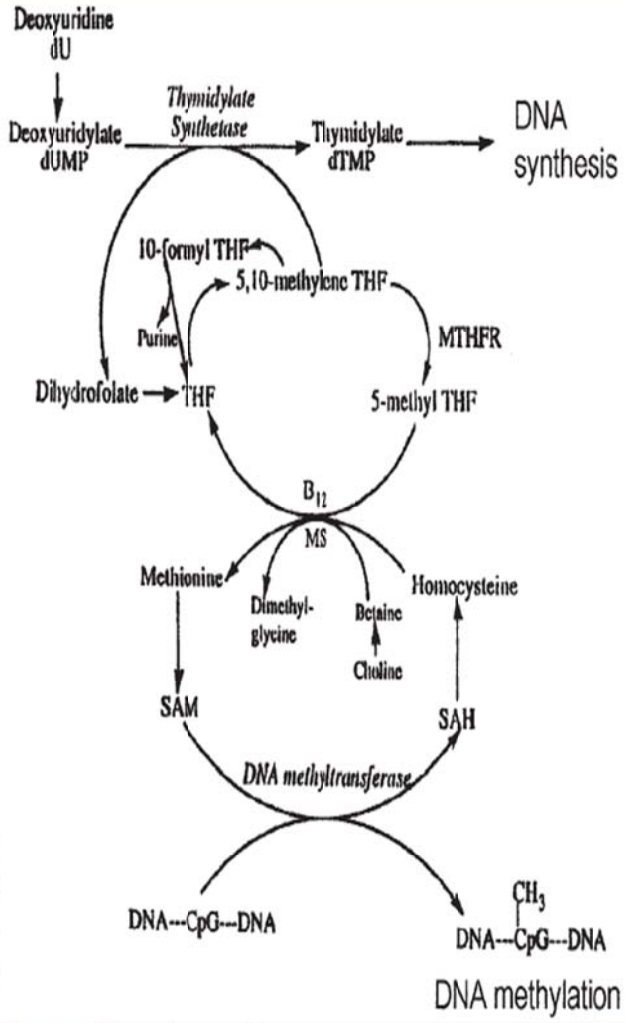


FIGURE 1. The methionine cycle and its metabolic links with nucleotide synthesis and DNA methylation pathways. THF: tetrahydrofolic acid; MTHFR: methylenetetrahydrofolate reductase; MS: methionine synthase; SAM: S-adenosylmethionine; SAH: S-adenosylhomocysteine.

الشكل (٣) حلقة الميثيونين وروابطها الاستقلابية (Scott JM and Weir DG. 1998)

العلاقة بين حمض الفوليك وتسرطن عنق الرحم:

تعتبر عملية التمتيل "مَثْيَلَة" (methylation) الشاذ للـ DNA ملمحاً ملاحظاً في السرطانات البشرية، وإن الفولات يتدخل بشكل مباشر في عملية تمتيل الـ DNA عبر استقلاب وحيدات الكربون (_ CH3) ولذا اقترح أن عوز حمض الفوليك يلعب دوراً في حدثية تسرطن عنق الرحم من خلال دوره في استمرار خمج الـ HPV وبالتالي تأثيرها في تقدم الآفات ما قبل سرطانية الباكرة إلى سرطان غازي (Powers HJ. 2005).

إن التغيرات في تمتيل الـ DNA ترتبط بالتسرطن على الرغم من صعوبة تحديد فيما إذا كانت سبب أم نتيجة، وأجريت دراسة لاكتشاف حالة تعزيز تمتيل المورثات الكابحة للورم في حالة سرطان العنق والآفات قبل سرطانية ووجد أنه بالإضافة لفرط التمتيل المعزّز الموضع، فإن نقص تمتيل DNA عام هو ميزة شائعة للتسرطن. يترافق النقص الواسع في السيتوزينات التي تم تمتيلها مع عدم ثباتية الـ DNA وتفعيل طلائع مولدات الأورام (Widschwendter A *et al.*, 2004).

أجريت دراسة في تركيا بين عامي ٢٠٠٧–٢٠٠٨ على ١٢٢ مريضة يبدين تبدلات قبل سرطانية بلطاخة عنق الرحم، وقد وجد أن المستويات المصلية للفولات في جميع هؤلاء المريضات أخفض من مجموعة النساء السويات، وهذا يقترح أن عوز حمض الفوليك قد يكون مسؤولاً عن التأهب لحدوث عسر تصنع عنق الرحم (Abike F *et al.*, 2011)

وفي دراسة أخرى أجريت في الهند بهدف تقييم أهمية عملية استقلاب وحيدات الكربون (التي يتدخل فيها حمض الفوليك بشكل مباشر عبر عملية المتلنة) في تطور مولدات سرطان عنق الرحم (carcinogenesis) ضمت مجموعة الدراسة ٣٥ امرأة لديهن لطاخة عنق رحم طبيعية و٢٧ لديهن SIL و ٣٨ مريضة سرطان عنق رحم، وبأعمار تتراوح بين (٢٦-٧٠) سنة. أجريت معايرة مستوى الفولات في البلازما، بالإضافة لتقييم عملية التمتيل للمورثات كابحات الاورام (CDH_1–HIC_1) من خلال PCR. تبين من خلال هذه الدراسة وجود عوز الفولات وما ينتج عنه من تمتيل شاذ للمورثات كابحات الأورام المدروسة في مجموعتي المريضات (سرطان عنق الرحم، SIL) (Pathak S *et al.*, 2012).

وفي دراسة أجريت في الولايات المتحدة عام ٢٠٠٧ على ٣٧٦ مريضة بسن النشاط التناسلي مشخص لديهن CIN. تمت معايرة المستويات البلازمية للفولات لدى هؤلاء المريضات ووجد أن التراكيز البلازمية الأعلى من (١٩.٨ نانوغرام/مل) ترافقت مع درجة CIN أقل وتوصلت هذه الدراسة الى أن المستويات العالية من الفولات مرتبطة بانخفاض ملحوظ للـ CIN. وقد لحظت تلك الدراسة العوامل الاضافية التالية: العمر، والسلوك الجنسي، والتدخين، تناول مانعات الحمل الفموية، عدد الولادات، الوضع الاقتصادي والاجتماعي (Piyathilake CJ *et al.*, 2009).

دراسة أخرى في الولايات المتحدة عام ١٩٩٢ لتقييم دور عوز حمض الفوليك في حدوث عسر تصنع عنق الرحم. وقد ضمت مجموعة الدراسة ٢٩٤ مريضة لديهن عسر تصنع مشخص بلطاخة عنق الرحم و ١٧٠ مريضة كانت اللطاخة لديهن طبيعية. أجريت معايرة مستوى الفولات في كريات الدم الحمراء، ووجد أن مستويات الفولات في كريات الدم الحمراء التي $\geq$ ٦٦٠ نانومول/ل لدى حوالي ٥.١% من مريضات عسر التصنّع مقارنة مع ١.١% من النساء اللواتي لديهن لطاخة طبيعية (Butterworth CE Jr *et al.*,1992).

بما أن الفيروس الحليمومي البشري (HPV) وخاصة بأنماطه عالية الخطورة يعتبر المسؤول الأساسي عن حدوث تبدلات قبل سرطانية في عنق الرحم وبالتالي سرطان عنق رحم. فقد أجريت أبحاث عديدة لدراسة الترافق بين الخمج بـ HPV ومستوى الفولات وتسرطن عنق الرحم، حيث أشارت التقارير إلى أن نقص الكفاءة المناعية المرافق لعوز المغذيات الصغرى بما فيها الفولات يقوم بتعديل السير الطبيعي لأخماج HPV، ولزيادة خطر الخمج بأنماط متعددة، أو حمل فيروسي عالي من HPV عالي الخطورة (Piyathilake CJ *et al.*, 2004). ويكون أميل لزيادة اكتساب الأنماط عالية الخطورة وبقائها واندماجها بمجين genome المضيف، ووجد موقع صبغي هش شائع حساس لعوز الفولات ويترافق هذا الموقع مع موقع اندماج HPV-16 في الأنسجة في السرطانة العنقية، ومع ٣ من ٤ مواقع لاندماج HPV-18 في DNA المضيف (Piyathilake CJ *et al.*, 2004; Wilke CM *et al.*, 1996).

ففي دراسة أجريت في الولايات المتحدة، تم الاستنتاج بأن المستويات الدورانية العالية من الفولات مرتبطة باحتمال أقل للإصابة بالأنماط عالية الخطورة من الفيروس الحليمومي البشري HPVوفي عام ٢٠٠٧ ألحقت دراسة أخرى على نفس مجموعة المريضات لاختبار فيما اذا

كانت المستويات البلازمية الجيدة من الفولات تُعدّل من خطر الاصابة بـ CIN لدى المريضات إيجابيات HPV نمط عالي الخطورة. وقد أشارت نتائج تلك الدراسة إلى أن النساء إيجابيات الـ HPVمع مستوى بلازمي منخفض من الفولات كانوا الأكثر احتمالاً للإصابة بـ CIN مقارنة مع مجموعة المريضات سلبيات الـ HPV واللاتي لديهن مستوى بلازمي كاف من الفولات، واستنتجت هذه الدراسة أن تحسين حالة الفولات لدى النساء المخموجات بالـ HPV عالي الخطورة قد تقلّل من خطر الإصابة بالـ CIN وبالتالي تقلّل خطر سرطان عنق الرحم (Piyathilake CJ *et al.*, 2006; 2007).

دراسة أخرى أجريت في الصين على ١١١ مريضة مشخص لديهن سرطان عنق رحم بالمقارنة مع مجموعة شاهد ١١١ سيدة. تمت معايرة المستوى البلازمي للفولات، بالإضافة الى كشف وجود أو عدم وجود خمج بالـ HPV مع إجراء التنميط المناعي في حال وجوده وكانت النتائج كما يلي: كان معدل الإنتان بالـ HPV لدى مجموعة المصابات بسرطان عنق الرحم ٦١.٢% مقابل ٢٨.٨% في مجموعة الشاهد، وكان المستوى البلازمي للفولات لدى مريضات سرطان عنق الرحم (١.٧٩ ± ١.٤٢ نانوغرام\مل) وهو أخفض بشكل ملحوظ من مجموعة الشاهد التي كانت (٢.٩٥ ± ٢.٥٨ نانوغرام\مل). أي وفق هذه الدراسة وُجد تأثير تآزري بين المستوى البلازمي المنخفض من الفولات والإنتان بالـ HPV في تطوير سرطان عنق الرحم (Wang JT *et al.*, 2006).

وبالنسبة لدور الحمية الغذائية الغنية بالخضار والفواكه فإن دراسات أكدت أهميتها في إنقاص خطر سرطان عنق الرحم وبقية الآفات المزمنة في عنق الرحم (Ghosh C *et al.*, 2008; Powers HJ. 2005)، وإن تراكيز الفولات العالية تحمي بشكل مستقل من تطور CIN 2,3 (Piyathilake CJ *et al.*, 2003).

وبالمقابل فإن آراء أخرى تقول بعدم كفاية المعلومات المتوافرة حول الترافق بين حالة الحمية الغذائية والتحول الورمي لعنق الرحم , وتؤكد على ضرورة القيام بدراسات حشدية كبيرة من أجل تقييم كاف لدور التغذية في عملية التحول الورمي (García-Closas R *et al.*, 2005).

القسم الثاني

العملي

منهج البحث

عنوان البحث:

علاقة عوز حمض الفوليك في الدم مع التبدلات قبل السرطانية في عنق الرحم.

The relationship between serum folic acid deficiency and cervical premalignant changes.

هدف البحث:

دراسة وجود علاقة بين عوز حمض الفوليك في الدم ووجود تبدلات قبل سرطانية بعنق الرحم بالمقارنة مع مجموعة شاهد.

مبررات البحث:

يعد سرطان عنق الرحم ثاني أكثر الخباثات شيوعاً التي تصيب نساء العالم حيث يسبب ما يقارب ٢٠٠ ألف حالة وفاة سنوياً. ويعتبر سرطان عنق الرحم من أهم السرطانات النسائية حيث يمر بمرحلة قبل سرطانية ويلعب الـ HPV الدور الأهم في حدوث الآفات قبل السرطانية وتطورها اللاحق إلى سرطان وبالتالي بالكشف المبكر عن هذه التغيرات والوقاية منها ننقص من حدوث السرطان.

المواد والطرائق:

نموذج البحث:

بحث من نمط حالة – شاهد case-control study.

معايير الإدخال:

- السيدات في سن النشاط التناسلي، بأعمار بين ٢٠-٤٠ سنة.
- بالنسبة لمجموعة الحالات لطاخة عنق الرحم تبدي تبدلات قبل سرطانية.
- لطاخة عنق الرحم في مجموعة الشاهد طبيعية.

معايير الاستبعاد:

☒ مريضات مشخص لديهن سرطان عنق رحم غازٍ.

☒ لطاخة عنق رحم التهابية.

حجم العينة:

اشتمل البحث (٥٤) مريضة توزعن كما يلي:

١- (٢٤) مريضة لديهن تبدلات مرضية قبل سرطانية في لطاخة عنق الرحم.

٢- (٣٠) مريضة ليس لديهن أي تغيرات مرضية في اللطاخة.

عينة البحث:

توزعت عينة البحث على مجموعتين فرعيتين:

ضمت **المجموعة الأولى:** سيدات مراجعات للعيادة النسائية وعيادة تنظيم الأسرة في مشفى التوليد الجامعي دون أن يكون لديهن شكاية واضحة متعلقة بعنق الرحم (مراجعة روتينية) واللواتي كان الفحص الخلوي للطاخة عنق الرحم لديهن طبيعياً **(المجموعة الشاهد)**.

ضمت **المجموعة الثانية:** السيدات المراجعات للعيادة النسائية في مشفى التوليد الجامعي ولديهن شكاية نسائية تتعلق بعنق الرحم (ضائعات مصلية، أو قيحية، أو مدماة، أو نزف بعد الجماع)، وكانت نتائج الفحص الخلوي لعينات لطاخات عنق الرحم تبدي تبدلات قبل سرطانية **(مجموعة الحالات)**.

مكان البحث:

عيادة تنظيم الأسرة والعيادة النسائية في مستشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي. وقسم التشريح المرضي في المشفى، وبالتعاون مع مخبر مشفى الأسد الجامعي.

مدة البحث:

١-١٢-٢٠١٢ حتى ١-١٢-٢٠١٣ م.

مراحل البحث:

أولاً: تم أخذ الموافقات اللازمة لإجراء البحث من المجالس المختصة.

ثانياً: أخذ موافقة المريضات قبل الإدخال في البحث وفق نموذج الموافقة المطلعة المرفق "راجع قسم الملاحق".

ثالثاً: جمع المعلومات والبيانات المطلوبة للبحث وفق استمارة خاصة بالبحث "راجع الملحق".

رابعاً: أخذ العينات: أُخذت عينات من عنق الرحم للمريضات بفرشاة عنقية خاصة يسمح شكلها بأن تشمل العينة باطن وظاهر العنق ومنطقة التحول، ومُسحت على شريحة أُرسلت لمخبر التشريح المرضي للدراسة.

بعد معرفة نتيجة اللطاخة وضبطها وفق معايير الإدخال والاستبعاد، تم سحب عينة دم للسيدات وإرسالها إلى المخبر لمعايرة حمض الفوليك.

تم تحديد نتيجة قراءة لطاخة عنق الرحم في مخبر التشريح المرضي وفق نظام بيتسدا "راجع الملحق".

كان عيار حمض الفوليك في المصل يتم وفقاً لطريقة Sandwish test principle، واعتمدت القيم المرجعية للجهاز الموجود في مخبر مشفى الأسد الجامعي لتحديد المجال الطبيعي للقيم.

خامساً: بعد جمع البيانات كاملة؛ تم تبويبها حاسوبياً باستخدام برنامج إكسل Microsoft Office Excel 2000، ثم أجري التحليل الإحصائي باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية (SPSS، الإصدار ١٥، Chicago، IL، USA).

سادساً: مقارنة النتائج بنتائج أبحاث عالمية سابقة منشورة في الدوريات الطبية.

اعتبارات أخلاقية:

لا تحمل طريقة العمل خطراً على صحة السيدة مع اتباع طرق السلامة المهنية والعقامة.

لن يتم الإشارة إلى اسم المريضة أو إلى ما يكشف هويتها مع الحفاظ على سرية البيانات.

عرض نتائــج البحث

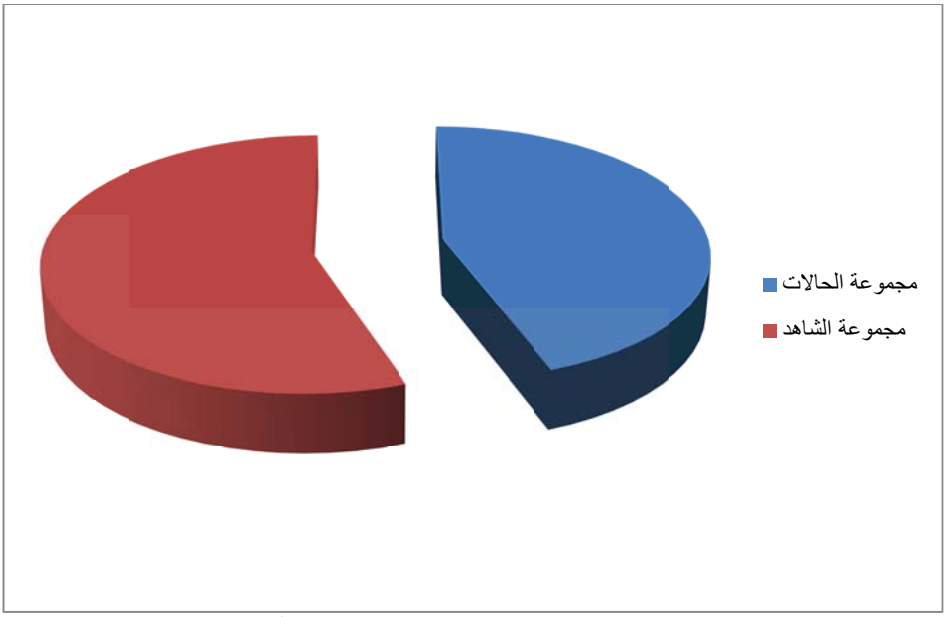
أولاً – وصف عينة البحث:

تألفت عينة البحث من ٥٤ مريضةً من مراجعات مشفى التوليد الجامعي بدمشق تراوحت أعمارهنّ بين ٢٠ و٤٠ عاماً وكنّ مقسمات إلى مجموعتين رئيستين وفقاً لآفات عنق الرحم المدروسة: مجموعة المصابات بتبدلات قبل سرطانية في عنق الرحم وهي مجموعة الحالات، والمجموعة الشاهدة والتي كانت لطاخة عنق الرحم سليمة لديهن، وقد كان توزع المريضات في عينة البحث وفقاً للمتغيرات المستقلة المختلفة كما يلي:

❖ توزع المريضات في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة:

جدول رقم (2) توزع مريضات عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة

المجموعة المدروسة	عدد المريضات	النسبة المئوية
مجموعة المصابات بتبدلات قبل سرطانية في عنق الرحم	**24**	**44.44%**
المجموعة الشاهدة	**30**	**55.56%**
المجموع	**54**	**100%**



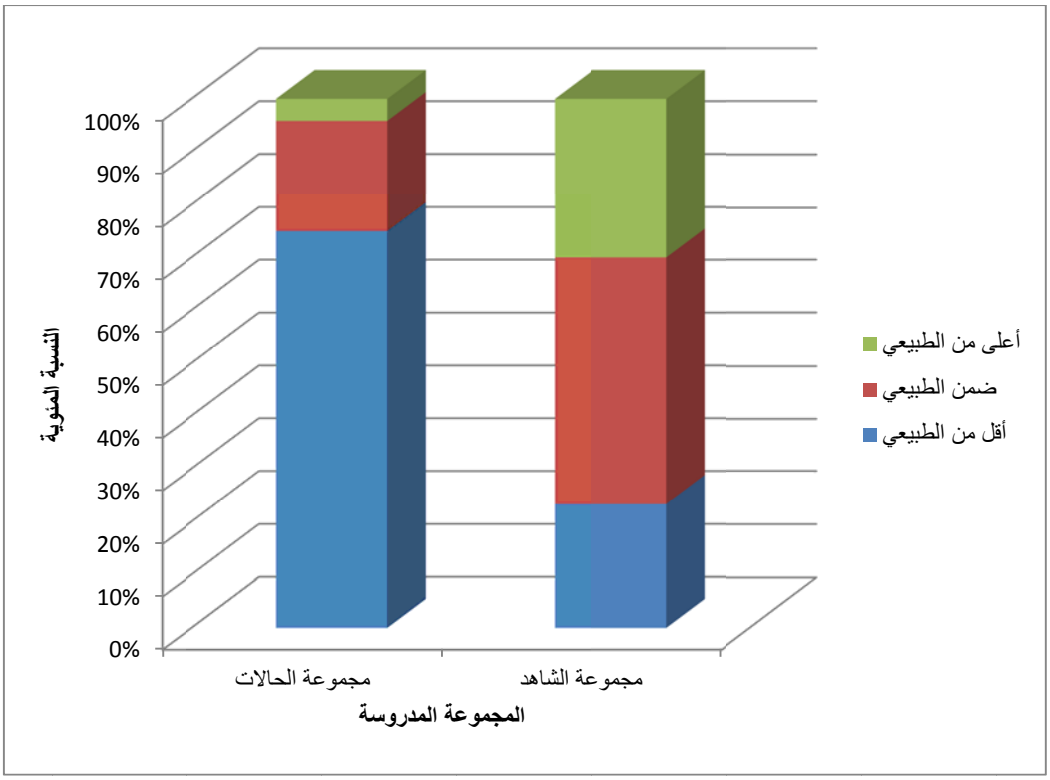
مخطط رقم (1) النسبة المئوية لتوزع مريضات عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة

دراسة نتائج قيم حمض الفوليك في عينة البحث:

تم اعتماد القيم المرجعية لمخبر مشفى الأسد الجامعي حيث يبلغ مجال القيم الطبيعية لعيار حمض الفوليك في المصل ٣.٧-٥.٣ نانوغرام/مل؛ واعتماداً على ذلك تم تقسيم المريضات حسب القيم وفق الجدول (٣).

جدول رقم (3) نتائج مراقبة قيم حمض الفوليك في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة

	مجموعة الحالات عدد (%)	**مجموعة الشاهد** عدد (%)
القيمة أقل من الطبيعي (عوز)	١٨ (٧٥%)	٧ (٢٣.٣٣%)
ضمن المجال الطبيعي	٥ (٢٠.٨٣%)	١٤ (٤٦.٦٧%)
أعلى من المجال الطبيعي	١ (٤.١٧%)	٩ (٣٠%)
المجموع	٢٤ (١٠٠%)	٣٠ (١٠٠%)



مخطط رقم (2) النسبة المئوية لنتائج مراقبة قيم حمض الفوليك لدى المريضات في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة

أما بالنسبة لخصائص القيم المسجلة فيوضحها الجدول (٤).

جدول رقم (4) المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لقيم حمض الفوليك في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة

المجموعة المدروسة	عدد المريضات	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الحد الأدنى	الحد الأعلى
مجموعة المصابات بتبدلات قبل سرطانية	٢٤	٣.٣٨	٠.٩٤	١.٩٩	٥.٦٢
مجموعة الشاهد	٣٠	٥.٣٨	٢.١٢	٢.٠٣	١٢.٤٧

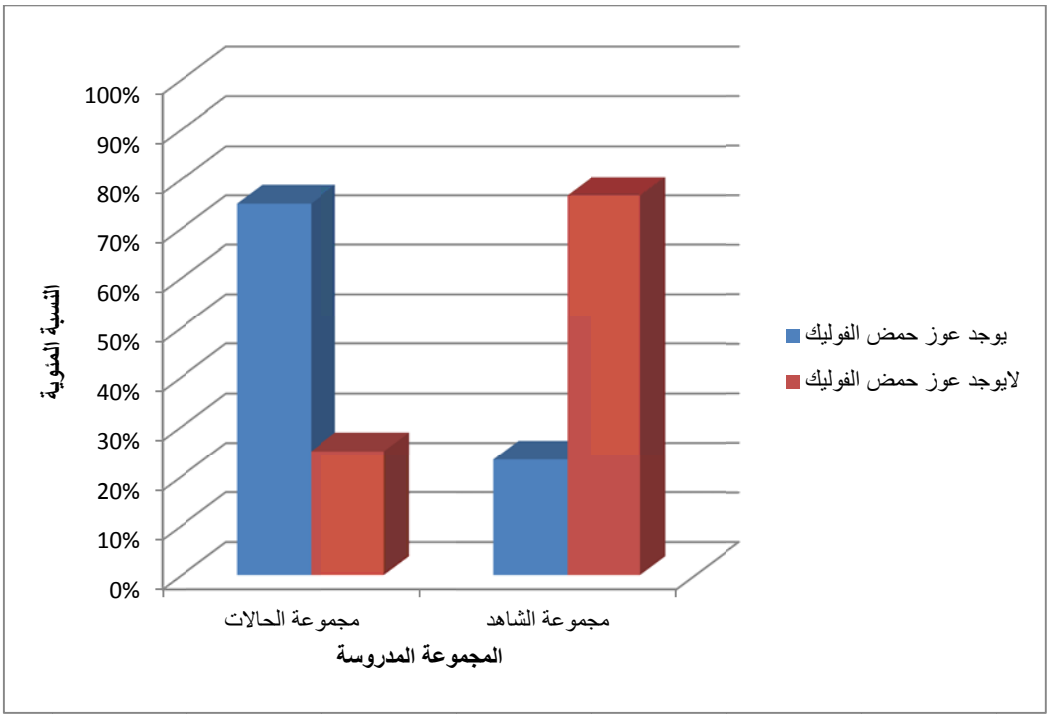
دراسة وجود عوز في حمض الفوليك:

➢ نتائج مراقبة وجود عوز في حمض الفوليك في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة:

جدول رقم (5) نتائج مراقبة وجود عوز حمض الفوليك في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة

المجموعة المدروسة	عدد المريضات			النسبة المئوية		
	يوجد عوز	لايوجد	المجموع	يوجد عوز	لايوجد	المجموع
مجموعة المصابات بتبدلات قبل سرطانية	١٨	6	24	75.00%	25.00%	100
المجموعة الشاهدة	7	23	30	23.33%	76.67%	100

من الجدول رقم (٥) نلاحظ أن ١٨ مريضة من أصل ٢٤ مريضة مصابة بتبدلات قبل سرطانية كان لديها عوز في حمض الفوليك بنسبة مئوية ٧٥%، و ٧ مريضات لديهن عوز حمض الفوليك من أصل ٣٠ مريضة في المجموعة الشاهدة.



مخطط رقم (3) النسبة المئوية لنتائج مراقبة وجود عوز حمض الفوليك في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة

➢ دراسة تأثير المجموعة المدروسة على تكرارات وجود عوز في حمض الفوليك في عينة البحث:

تم إجراء اختبار كاي مربع لدراسة دلالة الفروق في تكرارات وجود عوز في حمض الفوليك بين مجموعة المصابات بتبدلات قبل سرطانية والمجموعة الشاهدة في عينة البحث كما في الجدول (٦).

جدول رقم (6) نتائج اختبار كاي مربع لدراسة دلالة الفروق في تكرارات وجود عوز حمض الفوليك بين مجموعة المصابات بتبدلات قبل سرطانية والمجموعة الشاهدة في عينة البحث.

المتغيران المدروسان = وجود عوز في حمض الفوليك × المجموعة المدروسة				
عدد المريضات	**قيمة كاي مربع**	**درجات الحرية**	**قيمة مستوى الدلالة المقدرة**	**دلالة الفروق**
54	14.3156	1	< 0.05	**توجد فروق دالة**

يُلاحظ في الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر من القيمة ٠.٠٥، أي أنه توجد فروق ذات دلالة إحصائية في تكرارات وجود عوز في حمض الفوليك بين مجموعة المصابات بتبدلات قبل سرطانية في عنق الرحم والمجموعة الشاهدة، وبدراسة جدول التكرارات والنسب المئوية الموافق يُلاحظ أن نسبة وجود عوز في حمض الفوليك في مجموعة المصابات بتبدلات قبل سرطانية كانت أكبر منها في المجموعة الشاهدة في عينة البحث.

ثانياً: الدراسة الإحصائية التحليلية:

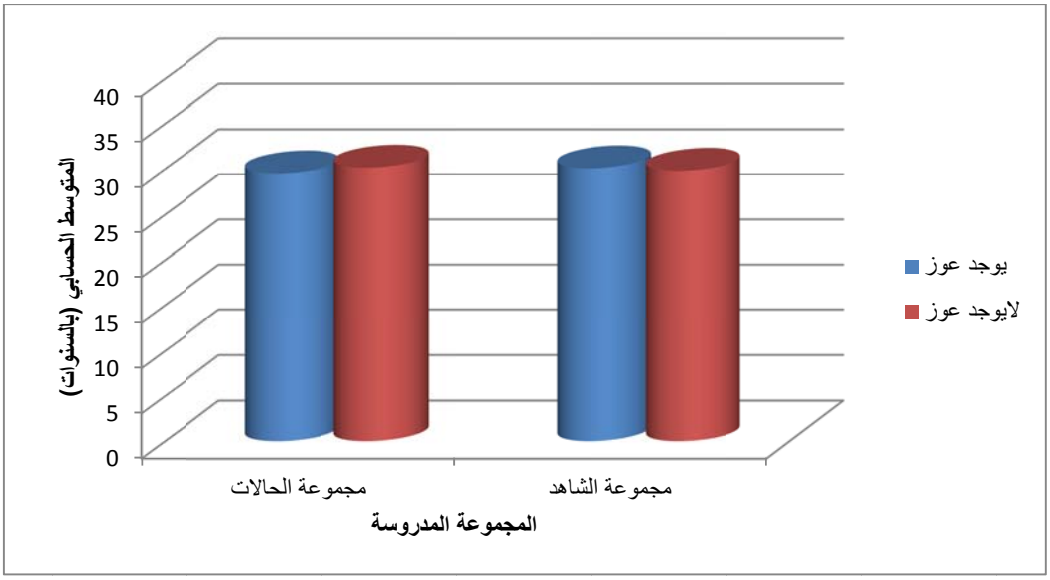
تمت دراسة تأثير المجموعة المدروسة والمتغيرات المختلفة المدروسة على تكرارات وجود عوز حمض الفوليك في عينة البحث وكانت نتائج التحليل كما يلي:

دراسة العلاقة بين عمر المريضة (بالسنوات) ووجود عوز حمض الفوليك في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة:

كانت أعمار المريضات بين ٢٠-٤٠ سنة حسب شروط البحث، ويبين الجدول (٧) والمخطط (٤) خصائص عمر المريضات في عينة البحث وفق المجموعة المدروسة.

جدول رقم (7) المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لعمر المريضة (بالسنوات) في عينة البحث وفقاً لوجود عوز حمض الفوليك والمجموعة المدروسة

المتغير المدروس	المجموعة المدروسة	وجود عوز حمض الفوليك	عدد المريضات	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الحد الأدنى	الحد الأعلى
عمر المريضة (بالسنوات)	مجموعة المصابات بتبدلات قبل سرطانية	يوجد عوز	18	29.58	5.69	20	39
		لايوجد عوز	6	30.22	5.25	25	38
	المجموعة الشاهدة	يوجد عوز	7	30.14	5.87	23	40
		لايوجد عوز	23	29.87	5.42	21	٣٩



مخطط رقم (4) المتوسط الحسابي لعمر المريضة (بالسنوات) في عينة البحث وفقاً لوجود عوز حمض الفوليك والمجموعة المدروسة

من الجدول السابق (٧) نلاحظ أن متوسط عمر المريضات المصابات بتبدلات قبل سرطانية في عنق الرحم كان أخفض في حالات عوز حمض الفوليك، ولدراسة دلالة الفروق في متوسط عمر المريضة (بالسنوات) بين مجموعة المريضات اللواتي لم يوجد لديهن عوز حمض الفوليك ومجموعة المريضات اللواتي وجد لديهن عوز حمض الفوليك في عينة البحث، وذلك وفقاً للمجموعة المدروسة تم إجراء اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة.

وجد أنه بالنسبة لكل من مجموعة المريضات المصابات بتبدلات قبل سرطانية ومجموعة الشاهد أن قيمة مستوى الدلالة أكبر من القيمة ٠.٠٥، أي أنه عند مستوى الثقة ٩٥% لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط عمر المريضة (بالسنوات) بين مجموعة المريضات اللواتي لم يوجد لديهن عوز حمض الفوليك ومجموعة المريضات اللواتي وجد لديهن عوز حمض الفوليك، وذلك في كل من مجموعة المصابات بتبدلات قبل سرطانية ومجموعة الشاهد على حدى في عينة البحث.

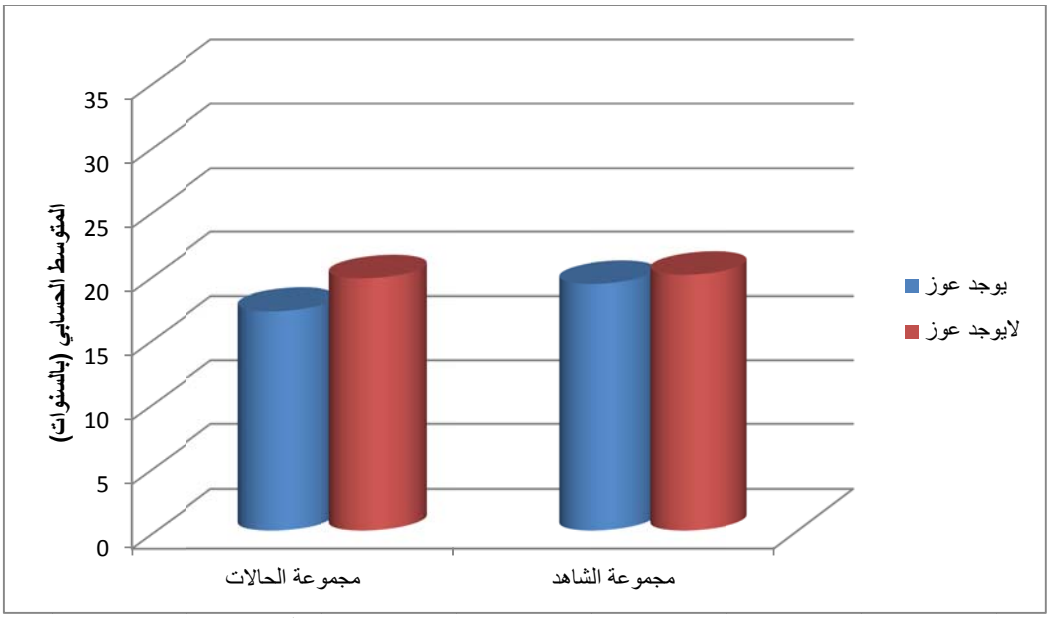
دراسة العلاقة بين سنّ الزواج (بالسنوات) ووجود عوز حمض الفوليك في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة:

تم إجراء اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط سنّ الزواج (بالسنوات) بين مجموعة المريضات اللواتي لم يوجد لديهن عوز حمض الفوليك ومجموعة المريضات اللواتي وجد لديهن عوز حمض الفوليك في عينة البحث، وذلك وفقاً للمجموعة المدروسة ويبينها الجدول (٨) والمخطط (٥) كما يلي:

- **إحصاءات وصفية:**

جدول رقم (8) المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لسنّ الزواج (بالسنوات) في عينة البحث وفقاً لوجود عوز حمض الفوليك والمجموعة المدروسة

المتغير المدروس	المجموعة المدروسة	وجود عوز حمض الفوليك	عدد المريضات	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الحد الأدنى	الحد الأعلى
سنّ الزواج (بالسنوات)	مجموعة المصابات بتبدلات قبل سرطانية	**يوجد عوز**	18	17.05	3.98	13	٣١
		لايوجد عوز	6	19.58	4.٥1	11	٣٧
	المجموعة الشاهدة	**يوجد عوز**	7	19.14	5.75	13	٣٣
		لايوجد عوز	23	19.86	6.44	13	35



مخطط رقم (5) المتوسط الحسابي لسنّ الزواج (بالسنوات) في عينة البحث وفقاً لوجود عوز حمض الفوليك والمجموعة المدروسة

- **نتائج اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة:**

وجد أن قيمة مستوى الدلالة أصغر من القيمة ٠.٠٥ في مجموعة المصابات بتبدلات قبل سرطانية في عنق الرحم، أي أنه عند مستوى الثقة ٩٥% توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط سنّ الزواج (بالسنوات) بين مجموعة المريضات اللواتي لم يوجد لديهن عوز حمض الفوليك ومجموعة المريضات اللواتي وجد لديهن عوز حمض الفوليك، وبملاحظة الجدول (٨) نجد أن سن زواج المريضات اللواتي لم يوجد لديهن عوز حمض الفوليك كان أكبر من سن زواج المريضات اللواتي وجد لديهن عوز حمض الفوليك وذلك لدى مريضات مجموعة المصابات بتبدلات قبل سرطانية من عينة البحث.

أما بالنسبة للمجموعة الشاهدة فقد كانت قيمة مستوى الدلالة أكبر بكثير من القيمة ٠.٠٥، أي أنه عند مستوى الثقة ٩٥% لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط سنّ الزواج (بالسنوات) بين مجموعة المريضات اللواتي لم يوجد لديهن عوز حمض الفوليك ومجموعة المريضات اللواتي وجد لديهن عوز حمض الفوليك.

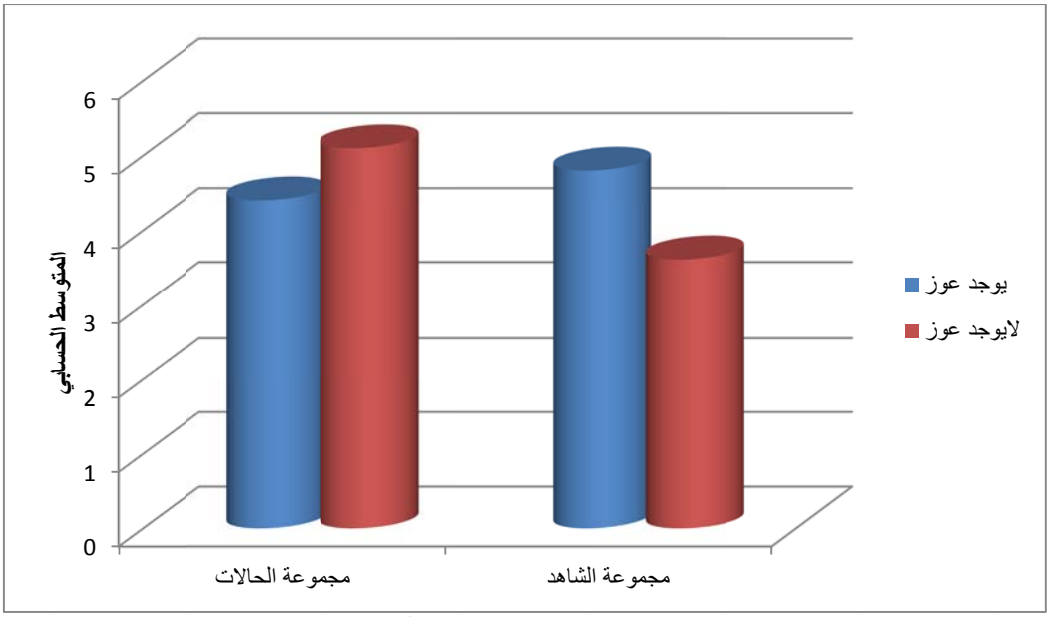
دراسة العلاقة بين عدد الحمول ووجود عوز حمض الفوليك في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة:

تم إجراء التحليل الإحصائي لدراسة دلالة الفروق في متوسط عدد الحمول بين مجموعة المريضات اللواتي لم يوجد لديهن عوز حمض الفوليك ومجموعة المريضات اللواتي وجد لديهن عوز حمض الفوليك في عينة البحث، وذلك وفقاً للمجموعة المدروسة، ودلالة الفروق في تكرارات عدد الحمول السابقة، وتظهر النتائج في الجدولين (٩) (١٠) والمخطط (٦).

- **إحصاءات وصفية:**

جدول رقم (9) المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لعدد الحمول في عينة البحث وفقاً لوجود عوز حمض الفوليك والمجموعة المدروسة

المتغير المدروس	المجموعة المدروسة	وجود عوز حمض الفوليك	عدد المريضات	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الحد الأدنى	الحد الأعلى
عدد الحمول	مجموعة المصابات بتبدلات قبل سرطانية	يوجد عوز	18	4.4	2.4	0	٨
		لايوجد عوز	6	5.1	2.8	0	9
	المجموعة الشاهدة	يوجد عوز	7	4.8	3.1	0	9
		لايوجد عوز	23	3.6	2.2	0	6



مخطط رقم (6) المتوسط الحسابي لعدد الحمول في عينة البحث وفقاً لوجود عوز حمض الفوليك والمجموعة المدروسة

جدول رقم (10) توزع مجموعتي البحث وفق عدد الحمول السابقة

المتغير المدروس	المجموعة المدروسة	وجود عوز حمض الفوليك	خروس	١-٥ حمول	أكبر من ٥ حمول
عدد الحمول	مجموعة المصابات بتبدلات قبل سرطانية	**يوجد عوز**	١ (٤.١٧%)	١٠ (٤١.٦٧%)	٧ (٢٩.١٦%)
		لايوجد عوز	٠	٤ (١٦.٦٧%)	٢ (٨.٣٣%)
	المجموعة الشاهدة	**يوجد عوز**	١ (٣.٣٣%)	٤ (١٣.٣٣%)	٢ (٦.٦٧%)
		لايوجد عوز	١ (٣.٣٣%)	١٣ (٤٣.٣٣%)	٩ (٣٠%)

أظهرت النتائج أن قيمة مستوى الدلالة كانت أكبر من القيمة ٠.٠٥ مهما كانت المجموعة المدروسة، أي أنه عند مستوى الثقة ٩٥% لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط عدد الحمول أو في تكرارات عدد الولادات بين مجموعة المريضات اللواتي لم يوجد لديهن عوز حمض الفوليك ومجموعة المريضات اللواتي وجد لديهن عوز حمض الفوليك، وذلك في كل من مجموعة المصابات بتبدلات قبل سرطانية في عنق الرحم والمجموعة الشاهدة على حدى في عينة البحث.

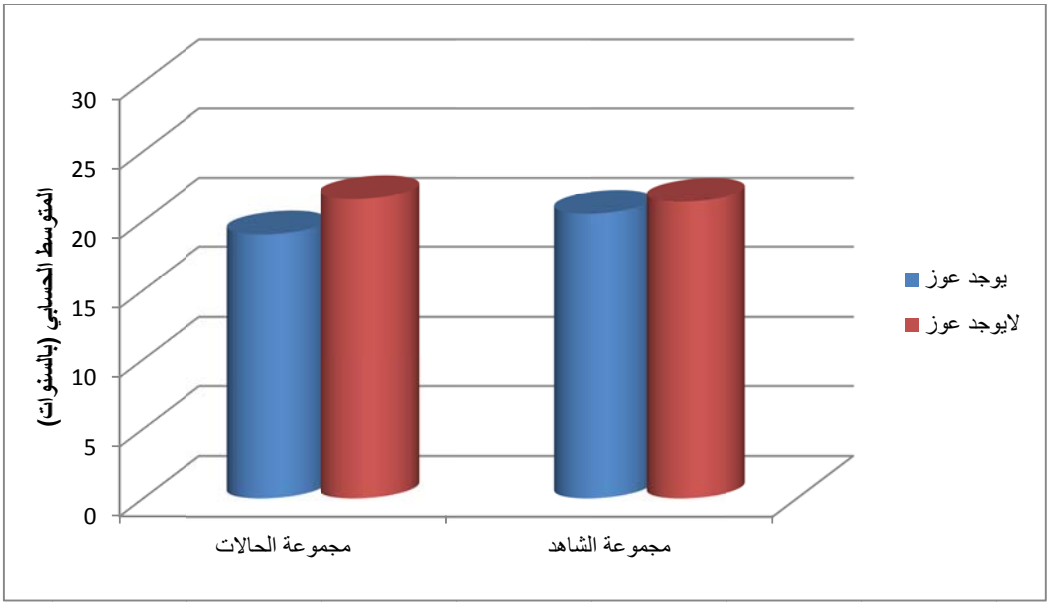
دراسة العلاقة بين سنّ الحمل الأول (بالسنوات) ووجود عوز حمض الفوليك في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة:

تم إجراء اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط سنّ الحمل الأول (بالسنوات) بين مجموعة المريضات اللواتي لم يوجد لديهن عوز حمض الفوليك ومجموعة المريضات اللواتي وجد لديهن عوز حمض الفوليك في عينة البحث، وذلك وفقاً للمجموعة المدروسة كما في الجدول (١١) والمخطط (٧) المرافق له.

- **إحصاءات وصفية:**

جدول رقم (11) المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لسنّ الحمل الأول (بالسنوات) في عينة البحث وفقاً لوجود عوز حمض الفوليك والمجموعة المدروسة

المتغير المدروس	المجموعة المدروسة	وجود عوز حمض الفوليك	عدد المريضات	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الحد الأدنى	الحد الأعلى
سنّ الحمل الأول (بالسنوات)	مجموعة المصابات بتبدلات قبل سرطانية	يوجد عوز	18	١٨.٩٢	3.82	14	31
		لايوجد عوز	6	٢١.٤٩	4.33	13	35
	المجموعة الشاهدة	يوجد عوز	7	20.42	6.11	14	35
		لايوجد عوز	23	21.30	5.46	14	34



مخطط رقم (7) المتوسط الحسابي لسنّ الحمل الأول (بالسنوات) في عينة البحث وفقاً لوجود عوز حمض الفوليك والمجموعة المدروسة

- **نتائج اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة:**

وجد أن قيمة مستوى الدلالة أصغر من القيمة ٠.٠٥ في مجموعة المصابات بتبدلات قبل سرطانية في عنق الرحم، أي أنه عند مستوى الثقة ٩٥% توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط سنّ الحمل الأول (بالسنوات) بين مجموعة المريضات اللواتي لم يوجد لديهن عوز حمض الفوليك ومجموعة المريضات اللواتي وجد لديهن عوز حمض الفوليك، ومن الجدول (١١) نجد أن أعمار المريضات اللواتي لم يوجد لديهن عوز حمض الفوليك كانت أكبر من أعمار المريضات اللواتي وجد لديهن عوز حمض الفوليك وذلك لدى مجموعة المصابات بتبدلات قبل سرطانية من عينة البحث.

أما بالنسبة للمجموعة الشاهدة فيُلاحظ أن قيمة مستوى الدلالة أكبر من القيمة ٠.٠٥، أي أنه عند مستوى الثقة ٩٥% لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط سنّ الحمل الأول (بالسنوات) بين مجموعة المريضات اللواتي لم يوجد لديهن عوز حمض الفوليك ومجموعة المريضات اللواتي وجد لديهن عوز حمض الفوليك.

دراسة العلاقة بين التدخين ووجود عوز حمض الفوليك في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة:

✦ نتائج مراقبة وجود عوز حمض الفوليك في عينة البحث وفقاً لعادة التدخين بالنسبة للمريضة والمجموعة المدروسة:

جدول رقم (12) نتائج مراقبة وجود عوز حمض الفوليك في عينة البحث وفقاً لعادة التدخين بالنسبة للمريضة والمجموعة المدروسة

المجموعة المدروسة	عادة التدخين بالنسبة للمريضة	عدد المريضات			النسبة المئوية		
		يوجد عوز	لايوجد عوز	المجموع	يوجد عوز	لايوجد عوز	المجموع
مجموعة المصابات بتبدلات قبل سرطانية	غير مدخّنة	6	5	11	54.55%	45.45%	100%
	مدخّنة	12	1	13	92.31%	7.69%	100%
المجموعة الشاهدة	غير مدخّنة	5	15	20	25%	75%	100%
	مدخّنة	2	8	10	20%	80%	100%

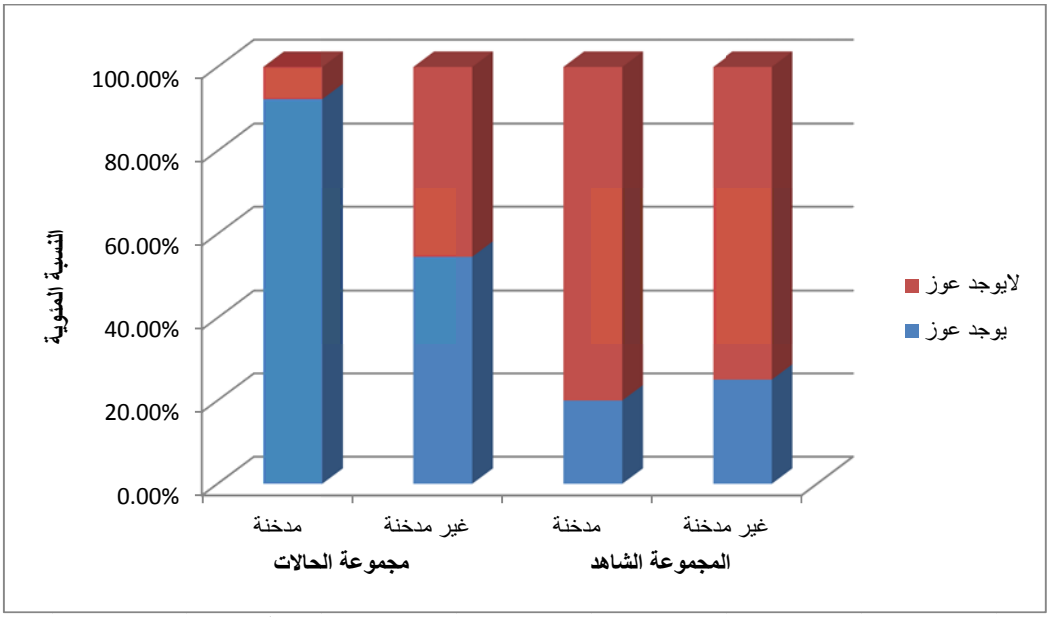
من الجدول (١٢) نلاحظ في مجموعة المصابات بتبدلات قبل سرطانية وجود عوز حمض الفوليك لدى ١٢ سيدة من أصل ١٣ سيدة مدخنة بنسبة ٩٢.٣١%، وفي المجموعة الشاهد وجد عوز حمض الفوليك لدى سيدتين من أصل ١٠ سيدات مدخنات بنسبة ٢٠%، ويوضح المخطط (٨) النتائج المسجلة.

✦ دراسة تأثير عادة التدخين بالنسبة للمريضة على تكرارات وجود عوز حمض الفوليك في عينة البحث والمجموعة المدروسة:

تم إجراء اختبار كاي مربع لدراسة دلالة الفروق في تكرارات وجود عوز حمض الفوليك بين فئة المريضات غير المدخّنات وفئة المريضات المدخّنات في عينة البحث، وذلك وفقاً للمجموعة المدروسة، ووجد أن قيمة مستوى الدلالة أصغر من القيمة ٠.٠٥ في مجموعة المصابات بتبدلات قبل سرطانية، أي أنه عند مستوى الثقة ٩٥% توجد فروق ذات دلالة إحصائية في تكرارات وجود عوز حمض الفوليك بين فئة المريضات غير المدخّنات وفئة المريضات المدخّنات، وذلك في مجموعة المصابات بتبدلات قبل سرطانية من عينة البحث، وبدراسة جدول

التكرارات والنسب المئوية الموافق يُلاحظ أن نسبة وجود عوز حمض الفوليك في فئة المريضات غير المدخّنات كانت أقل منها في فئة المريضات المدخّنات، وذلك في مجموعة المصابات بتبدلات قبل سرطانية من عينة البحث.

أما بالنسبة للمجموعة الشاهدة فيُلاحظ أن قيمة مستوى الدلالة أكبر بكثير من القيمة ٠.٠٥، أي أنه عند مستوى الثقة ٩٥% لاتوجد فروق ذات دلالة إحصائية في تكرارات وجود عوز حمض الفوليك بين فئة المريضات غير المدخّنات وفئة المريضات المدخّنات، ولا تأثير لعادة التدخين بالنسبة للمريضة على تكرارات وجود عوز حمض الفوليك في المجموعة الشاهدة.



مخطط رقم (8) النسبة المئوية لوجود عوز حمض الفوليك في عينة البحث وفقاً لعادة التدخين بالنسبة للمريضة والمجموعة المدروسة

خلاصــة النتائج

اتجهت الدراسات بهدف تحسين ناتج السرطان لتحديد الواسمات الجزيئية المرافقة لبدء السلوك البيولوجي للأورام والتي يمكن الاستفادة منها في الناحية التشخيصية والإنذارية ودرست لذلك الشذوذات الجزيئية، ووضعت الشذوذات الوراثية كعامل خطر مساهم.

إن أكثر الأمور الاستقلابية دراسة في الترافق مع بدء حدثية التسرطن هي حلقة الميثيونين، والتي تلعب الفولات دوراً محورياً في عملية التمتيل methylation، وللبحث عن وجود ترافق بين عوز حمض الفوليك ووجود تبدلات ما قبل سرطانية في عنق الرحم لدى عينة من السيدات في المجتمع المحلي تم إجراء هذا البحث.

ضم البحث ٥٤ سيدة، وفق مجموعتين: مجموعة الحالات، ومجموعة الشاهد. وجد عوز في حمض الفوليك في ٧٥% من السيدات في مجموعة الحالات، مقابل ٢٣.٣٣% في مجموعة الشاهد، مع متوسط حسابي للقيم يبلغ (٣.٣٨ ± ٠.٩٤ نانوغرام/مل مقابل ٥.٣٨ ± ٢.١٢ نانوغرام/مل)، وبإجراء التحليل الإحصائي للفروق المسجلة نجد أنها كانت ذات دلالة إحصائية هامة ($P<0.05$)، وهذه النتيجة تتوافق مع نتيجة دراسة Abike ورفاقه (2011) والتي سجلت أن مستويات الفولات في المصل كانت أخفض بشكل هام ($P<0.05$) من مستويات المجموعة الشاهدة، ونفس النتيجة توصلت إليها دراسة Flatley ورفاقه (٢٠٠٩).

لم نجد علاقة هامة بين عمر المريضات ووجود عوز في حمض الفوليك في كلا المجموعتين.

لم يظهر البحث وجود فارق هام بين عدد الحمول ووجود عوز حمض الفوليك في المجموعتين، ووجد بحث سابق ترافق عوز حمض الفوليك مع ازدياد عدد الحمول ولكن دون أهمية إحصائية لذلك (Butterworth CE *et al.*, 1992).

أما بالنسبة للعلاقة بين سن الزواج ووجود عوز حمض الفوليك فقد ظهرت هذه العلاقة في مجموعة المريضات المصابات بتبدلات قبل سرطانية ($P<0.05$) حيث كانت في هذه المجموعة أعمار السيدات مع عوز حمض الفوليك أقل من أعمار السيدات بدون عوز حمض الفوليك

(المتوسط الحسابي: ١٧.٠٥، ١٩.٥٨ على الترتيب)، وهذا الفارق كان موجوداً أيضاً عند دراسة العلاقة بين سن السيدة عند الحمل الأول ووجود عوز حمض الفوليك.

أما العلاقة بين التدخين ووجود عوز حمض الفوليك فكانت أكثر وضوحاً في مجموعة المصابات بتبدلات قبل سرطانية وبنسبة مئوية بلغت ٩٢.٣١% وبفارق هام مقارنة بمجموعة الشاهد ($P<0.05$)، وذكر Butterworth ورفاقه (١٩٩٢) وجود هذه العلاقة أيضاً في بحثهم، أما Flatley ورفاقه (٢٠٠٩) فقد وجدوا أن مستوى الفولات كان أخفض لدى السيدات المدخنات مما يقترح أن التدخين يتداخل مع استقلاب الفولات.

إن العوامل السابقة المدروسة هي من العوامل التي وضعت كعوامل خطر للإصابة بخمج HPV وتطور آفات عنق الرحم، وإن ترافقها مع عوز حمض الفوليك يطرح فكرة التآزر فيما بينها لبدء آلية التسرطن، هذا الترافق مع الآفات قبل السرطانية تم تسجيله سابقاً (Pathak S *et al.*, 2012; Abike F *et al.*, 2011; Khalifah S. 2007).

التوصيات

- ✓ **إعطاء حمض الفوليك كجزء من خطة تدبير الآفات قبل السرطانية في عنق الرحم، مع تقديم النصح الغذائي حول تواجده.**

- ✓ **النصح بتناول حمض الفوليك كوقاية لدى السيدات عاليات الخطورة لتطوير آفات عنقية.**

- ✓ **استكمال هذه الدراسة مستقبلاً بشكل أوسع لتشمل شريحة أكبر من السيدات، وعدد أكبر من عوامل الخطر**

القسم الثالث

المراجع

Abike F, Engin AB, Dunder I, Tapisiz OL, Aslan C, Kutluay L. Human (2011) papilloma virus persistence and neopterin, folate and homocysteine levels in cervical dysplasias. Arch Gynecol Obstet. 284(1):209-214.

ACS (2002) American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. CA Cancer J Clin. 52;342-362.

Ahuja N, Li Q, Mohan AL, Baylin SB and Issa JP (1998) Aging and DNA methylation in colorectal mucosa and cancer. Cancer Res 58: 5489-94.

Almadori G, Bussu F, Galli J, et al,. (2005) Serum levels of folate, homocysteine, and vitamin B12 in head and neck squamous cell carcinoma and laryngeal leukoplakia. Cancer 103(2): 284-292.

Ames BN (2000) DNA damage from micronutrient deficiencies is likely to be a major cause of cancer. Mutat Res 475: 7-20.

Appleby P, Beral V, Berrington de González A, et al. (2007) "Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer." Lancet. 10;370(9599):1609-1621.

Bandera E, Freudenheim J and Marshall J (1997) Diet and alcohol consumption and lung cancer risk in New York State Cohort (United States). Cancer Causes Control 8: 828-840.

Berg AO. Atkins D. (2004) Screening for cervical cancer. Recommendations and rationale. Guide to Clinical Preventive Services.2nd Ed. US Preventive Services Task Force. Rockville, MD: Agency for Health Care Research and Quality; 2004.

Bosch FX, de Sanjosé SS. (2003) Human papillomavirus and cervical cancer—burden and assessment of causality. J Natl Cancer InstMonogr;31:3–13.

Butterworth CE Jr, Hatch KD, Macaluso M, Cole P, et al., (1992) Folate deficiency and cervical dysplasia. JAMA. 267(4):528-533.

Chesson HW, Blanford JM, Gift TL, et al. (2004) The estimated direct medical cost of sexually transmitted diseases among American youth, 2000. Perspect Sex Reprod Health; 36(1):11-19.

Choi SW, Mason JB. (2000) Folate and carcinogenesis: an integrated scheme. J Nutr. 130:129–132.

Duthie SJ, Hawdon A. (1998) DNA instability (strand breakage, uracil misincorporation, and defective repair) is increased by folic acid depletion in human lymphocytes in vitro. FASEB J. 12:1491–1497.

Eleftheriadou A, Chalastras T, Ferekidou E (2006) Association between Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck and Serum Folate and Homocysteine. Anticancer Research 26: 2345-2348

Esteller M, Corn PG, Baylin SB and Herman JG (2001) A gene hypermethylation profile of human cancer. Cancer Res 61: 3225- 3229

Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. (2001) Globocan 2000: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, version 1.0. IARC Cancer Base no.5.Lyons, France :IARC Press, 2001

Flatley JE, McNeir K, Balasubramani L, et al. (2009) Folate Status and Aberrant DNA Methylation Are Associated With HPV Infection and Cervical Pathogenesis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev; 18:2782-9.

Franco EL, Duarte-Franco E, Ferenczy A. (2001) Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. CMAJ; 164 (7):1017-1025.

García-Closas R, Castellsagué X, Bosch X, González CA. (2005) The role of diet and nutrition in cervical carcinogenesis: a review of recent evidence. Int J Cancer. 117(4):629-637.

Ghosh C, Baker JA, Moysich KB, et al. (2008) Dietary intakes of selected nutrients and food groups and risk of cervical cancer. Nutr Cancer. 60 (3): 331-341

Hellberg D, Nilsson S, Haley NJ, et al. (1988) Smoking and cervical intraepithelial neoplasia: nicotine and cotinine in serum and cervical mucus in smokers and nonsmokers. Am J Obstet Gynecol;158(4):910-3.

Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. (2002) Cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin. 52(1):23-47.

Kang S, Kim JW, Kang GH, et al. (2005) Polymorphism in folate- and methionine-metabolizing enzyme and aberrant CpG island hyper-methylation in uterine cervical cancer. Gynecol Oncol. 96 (1):173-180.

Khalifah S. (2007) The prevalence of abnormal cervical smear test among women attending to outpatients clinic at The Academy Teaching Hospital. The Academy of Medical Sciences & Technology, Sudan.

Kim YI. (1999) Folate and carcinogenesis: evidence, mechanisms, and implications. J Nutr Biochem.10:66–88.

Kurman R J. (1994) Blaustion's Pathology of the female genital tract . 4thed . New York. Spring erverlag:1994.

Lamprecht SA, Lipkin M.(2003) Chemoprevention of colon cancer by calcium, vitamin D and folate: molecular mechanisms. Natl Rev Cancer.3:601–14

Melnyk S, Pogribna M, Miller BJ, et al. (1999) Uracil misincorporation, DNA strand breaks, and gene amplification are associated with tumorigenic cell transformation in folate deficient/repleted Chinese hamster ovary cells. Cancer Lett.146:35–44.

Negri E, La Vecchia C, Bosetti C, et al (2005) Risk of cervical cancer in women with a family history of breast and female genital tract neoplasms, National Cancer Institute. Cervical Cancer Prevention. Int J Cancer. 117(5):880-881.

Noller KL.(2007) Intraepithelial neoplasia of the lower genital tract (cervix, vulva): Etiology, screening, diagnostic techniques, management. In: Katz VL, Lentz GM, *et al* (eds). Comprehensive Gynecology. 5th ed. Philadelphia, Mosby Elsevier

Ostor AG. (1993) Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. Int J GynecolPathol;12(2):186-192.

Palefsky J(2006) Biology of HPV in HIV infection.Adv Dent Res;19(1):99-105

Partridge EE, Abu-Rustum N, Campos S, et al, National Comprehensive Cancer Network. (2008) Cervical cancer screening. J NatlComprCanc Netw; 6(1):58-82.

Pathak S, Bhatla N, Singh N. (2012) Cervical cancer pathogenesis is associated with one-carbon metabolism. Mol Cell Biochem. 369(1-2):1-7

Piyathilake CJ, Macaluso M, Alvarez RD, Bell WC, Heimburger DC, Partridge EE. (2009) Lower risk of cervical intraepithelial neoplasia in women with high plasma folate and sufficient vitamin B12 in the post-folic acid fortification era. Cancer Prev Res (Phila). 2(7):658-664.

Piyathilake CJ, Macaluso M, Brill I, Heimburger DC, Partridge EE.(2007) Lower red blood cell folate enhances the HPV-16-associated risk of cervical intraepithelial neoplasia. Nutrition. 23(3):203-210

Piyathilake CJ, Azrad M, Jhala D, et al. (2006) Mandatory fortification with folic acid in the United States is not associated with changes in the degree or the pattern of global DNA methylation in cells involved in cervical carcinogenesis. Cancer Biomark. 2(6):259-266

Piyathilake CJ, Henao OL, Meleth S, Partridge E, Heimburger D. (2003) Folate is associated with the acquisition, persistence and clearance of high-risk (HR) human papillomavirus (HPV). FASEB J 17:A373.

Powers HJ. (2005) Interaction among Folate, Riboflavin, Genotype, and Cancer, with Reference to Colorectal and Cervical Cancer. J. Nutr. 135: 2960S – 2966S.

Sanchez-Cespedes M, Esteller M, Wu L (2000) Gene promoter hypermethylation in tumors and serum of head and neck cancer patients. Cancer Res 60: 892-895.

Scott JM, Weir DG (1998) Folic acid, homocysteine and one-carbon metabolism: a review of the essential biochemistry. J Cardiovasc Risk 5: 223-7

Shapley M, Jordan J, Croft PR. (2006) A systematic review of post coital bleeding and risk of cervical cancer. Br J Gen Pract 56(527):453-460.

Sheurer ME, Tortolero .et al (2005) Human Papilloma Virus Infection. biology, epidemiology & prevention. International Jornal Of Gynaecological cancer, 15, 727– 746.

Vaccarella S, Franceschi S, Snijders PJ, et al; (2010) IARC HPV Prevalence Surveys Study Group. Concurrent infection with multiple human papillomavirus types: pooled analysis of the IARC HPV Prevalence Surveys. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 19(2):503-510.

Wang JT, Ma XC, Cheng YY, Ding L, Zhou Q. (2006) A case-control study on the association between folate and cervical cancer. Zhonghua Liu Xing Bing XueZaZhi. 27(5):424-427.

Wang SS, Gonzalez P, Yu K, Porras C, Li Q, et al. (2010) Common genetic variants and risk for HPV persistence and progression to cervical cancer. PLoS One.5(1):e8667.

Wheeler CM. (2008) Natural history of human papillomavirus infections, cytologic and histologic abnormalities, and cancer. Obstet Gynecol Clin North Am; 35:519-536

Widschwendter A, Gattringer C, Ivarsson L, et al. (2004) Analysis of aberrant DNA methylation and human papillomavirus DNA in cervicovaginal specimens to detect invasive cervical cancer and its precursors. Clin Cancer Res 10:3396–400.

Wiley D, Masengong E(2006) Human Papilloma virus: the burden of infection. Obstetrical and Gynaecological survey , 61 (6) supplement 1, S3– S14

Wilke CM, Hall BK, Hoge A, Paradee W, Smith DI, Glover TW. (1996) FRA3B extends over a broad region and contains a spontaneous HPV 16 integration site: direct evidence for the coincidence of viral integration sites and fragile sites. Hum Mol Genet 5:187–95.

Zhang SM, Willett WC, Selhub J (2003) Plasma folate, vitamin B6, vitamin B12, homocysteine, and risk of breast cancer. J Natl Cancer Inst 95:373-80

القسم الرابع

الملاحق

ملحق رقم (١)

The 2001 Bethesda System

SPECIMEN ADEQUACY

- Satisfactory for evaluation (*notation made of presence/absence of endocervical/transformation zone component*)
- Unsatisfactory for evaluation (*because of* …)
- Specimen rejected/not processed (*because of* …)
- Specimen processed and examined, but unsatisfactory for evaluation of epithelial abnormality (*because of*…)

GENERAL CATEGORIZATION

- Negative for intraepithelial lesion or malignancy
- Epithelial cell abnormality
- Other

INTERPRETATION/RESULT

Negative for Intraepithelial Lesion of Malignancy

- Organisms (such as *Trichomonasvaginalis*, fungal organisms, shift in flora suggestive of bacterial vaginosis, *Actinomyces* spp., cellular changes consistent with herpes simplex virus)
- Other non-neoplastic findings (such as reactive cellular changes associated with inflammation, radiation, intrauterine contraceptive device, glandular cells status posthysterectomy, atrophy)

Epithelial Cell Abnormalities

Squamous

- Atypical squamous cells (ASC) of undetermined significance (ASC-US) cannot exclude HSIL (ASC-H)
- LSIL (encompassing HPV/mild dysplasia/CIN; CIN 1)
- HSIL (encompassing moderate and severe dysplasia, carcinoma in situ; CIN 2 and CIN 3)
- Squamous cell carcinoma

Glandular

- Atypical glandular cells (AGCs) (indicate endocervical, endometrial, or NOS)
- AGCs, favor neoplastic (indicate endocervical or NOS)
- Endocervical adenocarcinoma *in situ* (AIS)
- Adenocarcinoma

Other

- Endometrial cells in a woman >40 years of age

AUTOMATED REVIEW AND ANCILLARY TESTING

EDUCATIONAL NOTES AND SUGGESTIONS

LSIL, low-grade squamous intraepithelial lesion; HPV, human papillomavirus; CIN, cervical intraepithelial neoplasia; HSIL, high-grade squamous intraepithelial lesion; AGCs, atypical glandular cells; NOS, not otherwise specified; ACIS, adenocarcinoma in situ.

Modified from Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. The 2001 Bethesda system. Terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002;287:214-219.

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم التوليد وأمراض النساء

ملحق رقم (٢)

موافقة مطلعة مسبقة للدخول في بحث بعنوان: (علاقة عوز حمض الفوليك في الدم مع التبدلات قبل السرطانية في عنق الرحم).

للدكتورة ميس ابراهيم

أرجو منك قراءة المعلومات التالية حول البحث:

- ✓ طبيعة المشاركة: إعطاء عينة من عنق الرحم بفرشاة عنقية خاصة، وسحب عينة من الدم. وملء استبيان خاص بالبحث.
- ✓ هدف البحث: كشف وجود آفة عنقية باللطاخة. وكشف وجود عوز حمض الفوليك في الدم.
- ✓ المخاطر: لا يوجد.
- ✓ الفوائد: معالجة الآفات الحالية، ونمط المتابعة اللازمة فيما بعد.
- ✓ الكلفة : لا توجد كلفة على المريضة.
- ✓ السرية: إن البيانات والنتائج التي سوف تظهر تتمتع بالسرية ولن يتم استخدام ما يشير إلى هوية المريضة بأي صورة كانت.

أقر أن هذه الموافقة تمت بعد الاطلاع على تفاصيل البحث العلمي، وبعد أن تم شرح مبررات البحث والفوائد المتوقعة منه، والإجابة على كل أسئلتي واستفساراتي حول الموضوع، وأنه لن يتم استخدام اسمي أو ما يدل على هويتي بأي شكل كان، وأنه ستتم الإجابة عن أي استفسار أرغب به من قبل الباحثة، وأنه يمكنني الانسحاب من البحث في أي وقت دون أن يؤثر ذلك على نوعية الخدمة الصحية المقدمة لي.

اسم وتوقيع السيدة

ملحق رقم (٣)

الاستمارة الخاصة ببحث "علاقة عوز حمض الفوليك في الدم مع التبدلات قبل السرطانية في عنق الرحم".

مجموعة المريضة: **رقم المريضة** **:التاريخ:**

اسم السيدة: **العمر:** **مكان السكن:** **هاتف:**

الوضع العائلي: متزوجة **مطلقة**

عدد مرات الزواج :

سن الزواج الأول أو سن بدء النشاط التناسلي:

اسم الزوج: **عمل الزوج:**

مدخنة: نعم **لا**

السوابق الولادية:

عدد الحمول:

سن الحمل الأول:

الشكاية الرئيسية:

القصة المرضية: وجود ضائعات: مصلية – قيحية – مدماة.

نزف بعد الجماع **نزف طمثي شاذ** **أعراض بولية** **ألم حوضي**

الفحص السريري:

الفحص الحوضي:

العينات: نتيجة اللطاخة:

قيمة حمض الفوليك:

ملاحظات:.....

.....

.....

النهايــة E.H