دراسات وراثية لحالات سرطان عنق الرحم في النساء

اطروحة مقدمة الى
مجلس كلية العلوم/ جامعة بابل
وهي جزء من متطلبات نيل درجة الدكتوراه
فلسفة
في علوم الحياة/ علم الحيوان

من قبل
سعد مرزا حسين الاعرجي

ربيع الثاني 1423 هـ تموز 2002 م

Genetic studies of the cervical carcinomas in women

A thesis

Submitted To The Council Of The College Of Science, University Of Babylon In Partial Fulfillment Of The Requirements For The Degree Of Doctor Of Philosophy Of Science In Biology – Zoology

By

Saad Merza Hussain Al- aragi

2002

بسم الله الرحمن الرحيم

فَلْيَنْظُرِ الإِنسانُ مِمَّ خُلِق

صدق الله العلي العظيم

(5)الطارق

شكر وتقدير

الحمد والشكر لله عز وجل رب السموات والارض، خالق كل شيء على ما اسبغ علينا من النعم والايمان والصلاة والسلام على خير واشرف خلق الله سيد الانبياء والمرسلين نبينا محمد وآله الطيبين الطاهرين.

والشكر الجزيل الى جامعة بابل والى كلية العلوم عميداً واساتذةً وادارةً لجهودهم في تقديم يد العون والتسهيلات العلمية والادارية طوال فترة الدراسة. وشكري وتقديري الفائقين لاساتذتي المشرفين الاستاذ الدكتور اسماعيل كاظم عجام والاستاذ الدكتور ناهي يوسف ياسين لاقتراحهم موضوع البحث وتوفير كافة مستلزمات اجراء البحث والآراء السديدة ومتابعتهم لي طول فترة البحث. كما اود ان اتقدم بشكري الجزيل الى العاملين في المركز العراقي لبحوث السرطان والوراثة الطبية بدءاً بالمدير العام الاستاذ الدكتور ناهي يوسف ياسين وكافة الكادر العلمي كذلك اقدم شكري وتقديري الى عمادة كلية الطب/ جامعة بابل لجهودهم في تقديم كافة التسهيلات الادارية والعلمية وفائق الشكر والتقدير الى كل من قدم يد العون والمساعدة طوال فترة البحث.

سعد

توصية الاستاذين المشرفين

نشهد ان اعداد هذه الاطروحة جرى تحت اشرافنا في قسم علوم الحياة/ كلية العلوم/ جامعة بابل، وهي جزء من متطلبات نيل دكتوراه فلسفة في علوم الحياة.

الاستاذ الدكتور
اسماعيل كاظم عجام
كلية العلوم/ جامعة بابل
المشرف

الاستاذ الدكتور
ناهي يوسف ياسين
المركز العراقي لبحوث السرطان والوراثة الطبية

توصية رئيس قسم علوم الحياة

اشارة الى التوصية اعلاه المقدمة من قبل الاستاذين المشرفين احيل هذه الاطروحة الى لجنة المناقشة لدراستها وبيان الرأي فيها.

الاستاذ المساعد الدكتور
فكرت مجيد حسن
رئيس قسم علوم الحياة/ كلية العلوم/ جامعة بابل

الخلاصة:

تم دراسة نمط توارث الاصابة بسرطان عنق الرحم وعوامل الخطورة المشتركة في إحداث المرض في عينة عشوائية مكونة من 156 مريضة بسرطان عنق الرحم بالاضافة الى دراسة الخطوط الجلدية من خلال تحليل طرز بصمات الأصابع وعدد خطوطها الجلدية و الخطوط الجلدية في الفسح بين الأصابع لراحة اليد في عينة عشوائية مكونة من 81 مريضة بسرطان عنق الرحم و 81 امرأة من النساء غير المصابات بالسرطان. كما اجري فحص الكروموسومات في خلايا سرطان عنق الرحم والخلايا اللمفاوية في الدم في عينة عشوائية مكونة من 55 مريضة مصابة بسرطان عنق الرحم، إضافة إلى تحليل طرز ونسبة تواجد الأجسام الكروماتينية الجنسية في خلايا الدم البيض العدلة لتلك المريضات والمقارنة مع عدد مماثل من النساء السليمات غير المصابات بهذا المرض.

لقد بينت الدراسات وجود علاقة عائلية وراثية في سرطان عنق الرحم إذ بلغت نسبة الحالات ذات التاريخ العائلي الموجب للإصابة بسرطان عنق الرحم ، 7.06% من الحالات من خلال دراسة سجل تحليل النسب لعوائل المصابات. أما عوامل الخطورة المشاركة في استحثاث سرطان عنق الرحم، فقد ظهر ان اكثر من نصف عدد الحالات كانت في الأعمار الخصبة من حياة النساء وهناك علاقة طردية بين سرطان عنق الرحم والبلوغ المبكر والزواج وخصوصاً إذا كان بأعمار صغيرة والحمل المبكر وتعدد الولادات، استعمال حبوب منع الحمل والتدخين وتدخين الأزواج. فيما بين التحليل الوصفي لأنماط بصمات الأصابع ارتفاعاً في نمط الدوامات وانخفاضاً في نمط العروات في المصابات بسرطان عنق الرحم عما هي عليه نسب هذه الأنماط في مجموعة السيطرة، وكانت هذه الاختلافات معنوية، كما بين التحليل الكمي لأنماط بصمات الأصابع من خلال عدد الخطوط الكلي وعدد الخطوط المطلق. إن إعداد هذه الخطوط في المصابات بسرطان عنق الرحم تكون اعلى مما هي عليه في مجموعة السيطرة رغم ان هذا

الارتفاع لم يصل لمستوى المعنوية. وبدراسة الخطوط الجلدية في الفسح بين الأصابع لراحة اليد لم تظهر فروق معنوية.

ومن تحليلات الوراثة الخلوية التي اجريت على العينات الورمية باستخدام طريقة الزرع المباشرة وكذلك على الدم المحيطي لنفس المريضات باستعمال طريقة الزرع لفترة قصيرة، اذ بين تحليل الكروموسومات للخلايا الورمية وجود تغيرات عددية وتركيبية مختلفة وكانت هناك زيادة في عدد الكروموسومات التي تراوحت اعدادها بينت 78-90 كروموسوم وشملت كل من كروموسوم 1#، 2#، 3#، 4#، 5#، 11#، 16# . فيما لم تظهر تغيرات كرومسومية في الخلايا اللمفاوية للدم المحيطي.

وبينت دراسة الكروماتين الجنسي في خلايا الدم البيض العدلة ان هناك ارتفاعاً معنوياً في نسبة تواجد الكروماتين الجنسي في خلايا الدم البيض العدلة للمصابات بسرطان عنق الرحم بشكل معنوي عما هو عليه في مجموعة السيطرة.

يتضح مما سبق أهمية العوامل الوراثية في سرطان عنق الرحم ومشاركة عوامل الخطورة المختلفة في استحثاثه وأهمية الطرز المدروسة لبصمات الأصابع والخطوط الجلدية والتغيرات الكروموسومية العددية والتركيبية في الخلايا الورمية ونسبة تواجد الكروماتين الجنسي في الخلايا العدلة في الكشف عن التباين الوراثي بين المصابات بسرطان عنق الرحم وغير المصابات.

المحتويات

ت	الموضوع	الصفحة
	الخلاصة	
1	الفصل الاول /المقدمة	1
1.1	مقدمة عامة	1
2.1	السرطان	5
1.2.1	نشوء السرطان	5
1.1.2.1	الاشعاع	7
2.1.2.1	المواد الكميائية	8
3.1.2.1	الفايروسات	8
4.1.2.1	العوامل الوراثية	9
1.4.1.2.1	الجينات والسرطان	10
1.1.4.1.2.1	الجينات الورمية	10
2.1.4.1.2.1	الجينات الكابتة للسرطان	11
3.1.4.1.2.1	جينات اصلاح الـ **DNA**	11
2.4.1.2.1	الكروموسوم والسرطان	12
3.1	سرطان عنق الرحم	14
1.3.1	الاصابة ونسبة الوفيات	14
2.3.1	التكوين النسجي والتشريحي لعنق الرحم	15
3.3.1	فسلجة عنق الرحم	18
4.3.1	التغيرات المرضية لسرطان عنق الرحم	19
1.4.3.1	الافات قبل الغازية	19
2.4.3.1	الغزو الدقيق والافات الغازية	20
5.3.1	الانواع النسجية المرضية وتصنيف سرطان عنق الرحم	21
6.3.1	المظاهر السريرية لسرطان عنق الرحم	23
7.3.1	مسوحات سرطان عنق الرحم	23
1.7.3.1	المسحات غير الطبيعية لعنق الرحم	25
8.3.1	علاج سرطان عنق الرحم	25
9.3.1	المسببات المشتركة مع سرطان عنق الرحم	27
1.9.3.1	العوامل المعدية	29
1.1.9.3.1	فايروس الورم الحليمي البشري	29
2.1.9.3.1	الفايروسات الاخرى	30
2.9.3.1	الكيمياويات	31
3.9.3.1	العوامل الهرمونية	32
4.9.3.1	الوهن المناعي	33
10.3.1	الجينات وسرطان عنق الرحم	33
1.10.3.1	الجينات الكابتة للسرطان	34
1.1.10.3.1	جين P53	34
2.1.10.3.1	جين الارومة الشبكية Rb	34

3.1.10.3.1	جين FHIT	35
2.10.3.1	الجينات الورمية	35
1.2.10.3.1	جين مستقبل عامل النمو البشروي EGF-receptor	35
2.2.10.3.1	جين ابيضاض الدم بارومة الحمر c-erbB-2/neu	35
3.2.10.3.1	جين c-myc	36
4.2.10.3.1	جين MDM-2	36
5.2.10.3.1	جين ras	36
3.10.3.1	جينات اصلاح عدم التطابق في الـDNA	36
11.3.1	العوامل الوراثية للسرطان العائلي	37
1.11.3.1	الابطال الموروث للجينات الكابتة للسرطان	38
2.11.3.1	التنشيط الموروث للجينات الورمية	38
3.11.3.1	العيوب والاخطاء في اصلاح الـ DNA	38
4.11.3.1	الخصائص البيئية الوراثية	39
5.11.3.1	الصفات الرئيسية للسرطان العائلي	39
4.1	الخطوط الجلدية	40
1.4.1	لمحة تاريخية	40
2.4.1	وظائف الخطوط الجلدية	41
3.4.1	التكوين الجنيني للخطوط الجلدية	41
4.4.1	العوامل المؤثرة في تشكيل الخطوط الجلدية	42
5.4.1	انماط الخطوط الجلدية لأطراف الاصابع	42
1.5.4.1	الاقواس	42
2.5.4.1	العروات	43
3.5.4.1	الدوامات	43
6.4.1	صفات خطوط راحة اليد	44
7.4.1	الخطوط الجلدية وعلاقتها بالامراض	47
5.1	الوراثة الخلوية والسرطان	48
1.5.1	دراسات الوراثة الخلوية لسرطان عنق الرحم	50
6.1	الكروموسومات الجنسية والكروماتين الجنسي	53
1.6.1	موقع الكروماتين الجنسي واشكاله	53
2.6.1	الكروماتين الجنسي وعلاقته بالحالة الصحية	53
2	الفصل الثاني /المواد وطرائق العمل	54
1.2	المواد	54
1.1.2	الاجهزة والادوات المستخدمة	54
2.1.2	المواد الكيمياوية	55
3.1.2	المحاليل	56
2.2	طرائق العمل	59
1.2.2	طرائق عمل دراسة توارث الاصابة بسرطان عنق الرحم	59
1.1.2.2	العينات	59
2.1.2.2	طريقة العمل	59
2.2.2	طرائق عمل دراسة عوامل الخطورة للاصابة بسرطان عنق الرحم	62
1.2.2.2	العينات	62

2.2.2.2	طريقة العمل	62
3.2.2	طرائق العمل في دراسة الخطوط الجلدية	62
1.3.2.2	المواد المستخدمة في اخذ بصمات الاصابع وراحة اليد	62
2.3.2.2	طريقة اخذ البصمات	64
3.3.2.2	العينات	64
4.3.2.2	الطرق المستخدمة في تحليل الانماط المظهرية وخطوطها الجلدية	64
1.4.3.2.2	طريقة التحليل الوصفي لانماط بصمات الاصابع	64
2.4.3.2.2	طريقة التحليل الكمي لانماط بصمات الاصابع	64
3.4.3.2.2	طريقة التحليل الكمي للخطوط الجلدية في راحة اليد	65
4.2.2	طرائق العمل في الوراثة الخلوية	65
1.4.2.2	التعقيم بالحرارة الجافة	65
2.4.2.2	جمع العينات	65
3.4.2.2	نقل العينات	65
4.4.2.2	تحضير كروموسومات نسيج سرطان عنق الرحم	66
5.4.2.2	تحضير الكروموسومات من الدم المحيطي	68
5.2.2	طرائق العمل في دراسة الكروماتين الجنسي	70
1.5.2.2	جمع نماذج الدم	70
2.5.2.2	تحضير المسحات الدموية	70
3.5.2.2	صبغ المسحات الدموية	70
4.5.2.2	فحص المسحات الدموية	70
3.2	التحليل الاحصائي	71
3	الفصل الثالث /النتائج	72
1.3	دراسة نمط توارث الاصابة بسرطان عنق الرحم	72
2.3	دراسة عوامل الخطورة في سرطان عنق الرحم	81
3.3	الخطوط الجلدية	92
1.3.3	التحليل الوصفي لانماط بصمات الاصابع	92
2.3.3	التحليل الكمي لانماط بصمات الاصابع	97
1.2.3.3	خطوط انماط البصمات	97
2.2.3.3	توزيع عدد الخطوط على الاصابع	99
1.2.2.3.3	التحليل الاحادي	99
2.2.2.3.3	التحليل الثنائي	100
3.2.2.3.3	الخطوط الجلدية في الفسح بين الاصابع لراحة اليد	101
4.3	الوراثة الخلوية	103
5.3	الكروماتين الجنسي	117
4	الفصل الرابع/المناقشة	118
1.4	دراسة نمط توارث الاصابة بسرطان عنق الرحم	118
2.4	دراسة عوامل الخطورة المشاركة في استحثاث سرطان عنق الرحم	123
3.4	دراسة الخطوط الجلدية في سرطان عنق الرحم	134
1.3.4	التحليل الوصفي للخطوط الجلدية في البنان	134
2.3.4	التحليل الكمي للخطوط الجلدية في البنان	135
3.3.4	التحليل الكمي للخطوط الجلدية في راحة اليد	135

4.4	تحليلات الوراثة الخلوية	137
5.4	دراسة الكروماتين الجنسي	139
5	الفصل الخامس /الاستنتاجات والتوصيات	155
1.5	الاستنتاجات	155
2.5	التوصيات	157
6	المصادر	158

الفصل الاول

1. المقدمة Introduction:

1.1. مقدمة عامة:

يعد سرطان عنق الرحم، الاهم في الاورام النسائية والمسبب الثاني للوفيات الناتجة عن الاورام الخبيثة عند النساء بعد سرطان الثدي في كل انحاء العالم (Allen *etal.*,2000;Lizano&Gercia,1997) يصيب هذا المرض عادةً الفئات العمرية المتقدمة (اكثر من 50 سنة)، ولكن لوحظ في الآونة الاخيرة زحف المرض نحو الفئات العمرية الاصغر ليشمل فئات العشرينات والثلاثينات من العمر وزيادة نسبة اصابة النساء في مقتبل العمر (Stockton *et*al.,1997; Hunter,1995; Serur *et al.*, 1995; Peters *et al.*, 1986). من هنا اكتسب سرطان عنق الرحم اهمية كبرى كونه مؤثراً على المرأة في الفترات الانجابية والخصبة في الحياة التناسلية. ينشأ سرطان عنق الرحم عادةً في النطاق المتحول (Transformation Zone) بين الظهارة العمودية والحرشفية لعنق الرحم، وتبدأ الادوار الممهدة لسرطان عنق الرحم كتكون ورمي داخل ظهارة العنق الرحمية (CIN) (Cervical Intraepithelial Neoplasia) وتتدرج هذه الآفة من CIN1،CIN2،CIN3 حتى السرطان (Nold,1998 ;Platz & Bendo,1995; Park *et al*., 1995; Peel, 1995) .

لقد اثمرت جهود الباحثين في الوراثة، في اثبات توارث بعض انواع السرطان عند بعض العوائل (جعفر، 1999 ; Hemminki, 2001;Hemminki & Vaittinen,1999,1998 Hemminki *et al.*, 1998)، ويمكن ان تستخدم دراسة نمط توارث الاصابة بالسرطان كوسيلة للتعرف المسبق لاستعداد بعض الاشخاص للاصابة مما يفيد في الوقاية واجراء الفحوصات الدورية لهؤلاء لاجل التشخيص المبكر للمرض. وبما ان سرطان عنق الرحم يحدث نتيجة تغيرات في المادة الوراثية، فان لدى بعض النساء استعداد وراثي للاصابة تحت تاثير عوامل وراثية معينة تنتقل من جيل الى آخر (Vaittinen & Hemminiki, 1999Kari *etal.*,1998; Ahlbom *et al.*, 1997).

وهناك العديد من العوامل التي تشارك في استحثاث نشوء سرطان عنق الرحم، تتعرض لها النساء في الحياة اليومية، بدءاً من الحالة الاجتماعية والاقتصادية،الحالة الزوجية، العمر عند الزواج (، العمر عند الحمل الاول او الولادة الاولى، علاقات الزوج وتعددها، التدخين، تدخين الزوج (Eppel *et al.*, 2000; Cerueira *et al.*, 1998 Burger *et al.*, 1993; Simons *et al.*, 1993; Herrero *et al.*, 1989; La Vecchia *et al.*, 1986; Lijinnsky & Taylow, 1977)، بعض العادات الغذائية بالاضافة الى العوامل الهرمونية والتي تتجلى بتناول حبوب منع الحمل (La Vecchia *et al.*, 1996; Ursin *et al.*, 1994; Auborn *et al.*, 1991; Stubbefield, 1984)، اذ ان بحوثاً عديدة اشارت الى وجود علاقة بين هذه العوامل ونشوء سرطان عنق الرحم (Thomas *et al.*,2001;Henderson *et al.*,1997 ;Trichopoulous *et al.*,1997 ; Yuspa *et al.*, 1997; Yoo *et al.*, 1997) وكانت محاولة دراسة دور عوامل الخطورة في نشوء سرطان عنق الرحم لدى المريضات على امل التنبيه لها وتسليط الضوء عليها والارشاد لمحاولة التقليل من التعرض لهذه العوامل مما يساعد في تقليل نسب الاصابة.

وكانت الخطوط الجلدية في الانسان قد اثارت الانتباه منذ عصور ما قبل التاريخ، اذ لوحظ اختلاف سطح سطح الجلد لاصابع وباطن الكف عن بقية انحاء الجسم. واعتمدت الخطوط الجلدية وسيلة في تحقيق الشخصية. ومن خلال الدراسات العديدة للباحثين الذين اكدوا ان ترتيب وتوزيع اشكال هذه الخطوط وانتقال صفاتها عبر الاجيال تكون ضمن نظام وراثي دقيق (Harrey & Suter; Holt, 1968; Abdulla & Jawad, 1984; Kamali *et al.*, 1986; Kloepfer, 1982; 1983 Abdullah,1978). لذا ساهم علم الخطوط الجلدية في ابحاث الوراثة البشرية، الوراثة الطبية وعلم وصف الانسان Anthropology ،وقد شهدت بحوث الخطوط الجلدية اتجاهات عديدة نتيجة للاتساع والتطور واستعمال برامجيات الحاسوب (Plato *et al.*,1991)، كما اثبت اهميته في اعطاء بعض المعلومات عن الخلل الوراثي (Gomor & Petrou,1994). وبينت دراسات تحليل الخطوط الجلدية في الاشخاص المصابين بمرض معين وجود زيادة او انخفاض في صفة معينة من صفات الخطوط

الجلدية مقارنةً بالأشخاص الأصحاء (العاني، 2000، المهناوي، 2001، Floris, 1992; Garruto *et al*., 1991; Floris,*et al*., 1990; Schaumann & Alter, 1976)، بالإضافة الى ذلك فقد وجد ان هناك علاقة بين التغيرات الكروموسومية المرافقة لبعض الامراض الوراثية واشكال الخطوط الجلدية (Fuller, 1973)، اذ لوحظ ان معظم حالات الاضطرابات الكروموسومية تكون مترافقة مع انماط مظهرية معينة من الخطوط الجلدية (Astasu & Teletar, 1968; Penrose, 1967; Holt, 1964). ومن هنا فان تبيين العلاقة بين سرطان عنق الرحم والتغيرات في هيئة الخطوط الجلدية وامكانية استخدامها وسيلة للتشخيص المسبق او لتحديد الاشخاص الذين لديهم استعداد وراثي للاصابة من خلال دراسة هيئة الخطوط الجلدية قد يفيد في الوقاية باجراء الفحوصات الدورية والكشف المبكر للمرض.

اكدت البحوث الحديثة على ان السرطان مرض وراثي يحدث نتيجة خلل في المادة الوراثية للخلية، حيث كان لعلم وراثة السرطان دوراً رائداً في بيان فسلجة السرطان واصل نشوءه وبايولوجيته. وكانت دراسات الوراثة الخلوية والربط بين صفات الكروموسومات او الخلل الذي يصيبها وبين العديد من الاعتلالات الوراثية والامراض السرطانية، ادوات مهمة وادلة تفسر التغيرات الوراثية في الخلايا السرطانية، اذ وجد الباحثون ان الهيئة الكروموسومية لها تختلف عن الخلايا الطبيعية (Roulston & LeBeau,1997; Bonthorn *et al*., 1998; Bodmer, 1994; Brown, 1989) كما تساعد في تحديد مرحلة الاصابة ومستوى المرض بالاضافة الى مراقبة تقدم السرطان في المرضى والتنبؤ بامكانية عودة الاصابة بعد العلاج (العلاج الجراحي، الكيمياوي او الاشعاعي). بالاضافة الى استخدام المؤشرات الكروموسومية (Chromosome Markers) كأدلة مساعدة في التشخيص.

وحيث ان سرطان عنق الرحم يحدث نتيجة تغيرات وراثية متعددة منها ابطال الجينات المثبطة للسرطان (Inactivation of tumour suppressor genes)، تضخيم الجينات الورمية (Oncogene Amplification) والطفرات النقطية (Point Mutation)، والتي يتطلبها نشوء سرطان عنق الرحم (Bonthorn *et al*.,1998; Grendys *et al*., 1997; Costa *et al*., 1995; Cavenne & White, 1995; Crook *et al*., 1991)، وبما ان هذه التغيرات الوراثية الخلوية هي المسبب للتحول الخبيث فان ذلك يقود الى ان تغيرات وراثية معينة تؤدي الى سرطانات وعلامات وسلوكيات سريرية معينة.

ان اكتشاف وجود مواد كروماتينية في بعض الخلايا الجسمية للاناث السليمات وعدم العثور عليها في الذكور قد نبّه الى امكانية استخدام هذه الصفة والتي اطلق عليها الكروماتين الجنسي (Sex Chromatin) او اجسام بار (Barr`s Bodeis) للتعرف على الجنس Sex واستخدامها كوسيلة تشخيصية للتعرف على الاعتلالات الوراثية (Ganong,1997). ان تواجد الكروماتين الجنسي في العديد من الخلايا الجسمية ومنها خلايا الدم البيض العدلة Neutrophils ساعد واوضح الامكانات التطبيقية التي يمكن الوصول اليها عن طريق دراسة التغيرات في الكروماتين الجنسي، اذ استطاع الباحثون التعرف على جنس جنين الانسان اثناء الحمل من خلال فحص السائل الامنيوتي (Nagamori,1989)، كما لاحظ بعض الباحثين ان هناك علاقة بين اعداد الكروماتين الجنسي والمراحل المختلفة للدورة الحيضية (Schmidt *et al*.,1996; Blanko & Ramirez,1965)، وعلى امل التعرف على التغيرات في الكروماتين الجنسي المرافقة لسرطان عنق الرحم وامكانية الاستفادة من معطياتها في تاشير الاستعداد الوراثي للاصابة.

نظراً لعدم وجود دراسات سابقة حول نمط توارث الاصابة بسرطان عنق الرحم، عوامل الخطورة ذات العلاقة بسرطان عنق الرحم، الخطوط الجلدية، التغيرات الكروموسومية والاجسام الكروماتينية الجنسية في حالات سرطان عنق الرحم في قطرنا. ولأهمية هذا المرض وانتشاره في قطرنا لاسيما في السنوات الاخيرة نتيجة العدوان الثلاثي الحاقد والحصار الجائر المفروض على بلدنا وما تراكم من تلوث كبير في بيئتنا اذ تأتي هذه الافه ضمن السرطانات العشرة الاولى التي تصيب النساء في العراق (Minstry of Health ,1990 –1999)، ولآثاره الاجتماعية والاقتصادية والنفسية والصحية، جاء البحث في امكانية دراسة الجانب الوراثي لهذا المرض ولهذا جاءت الاهداف في هذه الدراسة لتشمل:

- دراسة نمط توارث الاصابة بسرطان عنق الرحم ومحاولة ان تكون وسيلة للتوقع المسبق للاشخاص المعرضين للاصابة بهذا المرض.
- التعرف الى التغيرات الكروموسومية التي تحدث في سرطان عنق الرحم لدى النساء للوصول الى التغيرات الاولية فيه.

- معرفة التغيرات في الكروماتين الجنسي المرافقة لسرطان عنق الرحم وامكانية الاستفادة من معطياتها في تأشير الاستعداد الوراثي للإصابة.

- محاولة معرفة الدور الحقيقي والعلاقة بين عوامل الخطورة المشاركة في سرطان عنق الرحم ونسبة تواجد هذه العوامل في حياة المصابات في العراق.

- تحديد اوجه التشابه والاختلاف في انماط الخطوط الجلدية لدى المصابات بسرطان عنق الرحم وغير المصابات بهذا المرض، وتأشير أوجه الاختلاف وامكانية استخدامها في التنبؤ المسبق والتشخيص لهذا المرض.

2.1 السرطان Cancer:

يعتبر الطبيب والجراح العربي الزهراوي اول من اطلق اسم السرطان على الاورام الخبيثة في انحاء الجسم، كما وصف الطبيب العربي الرازي الأورام المختلفة. اذ أن السرطان من الأمراض الغابرة التي أصابت أسلافنا منذ بدايات التاريخ البشري ووصفت المخطوطات الطبية المصريه القديمه

منذ أكثر من 3500 سنه الأورام السرطانيه (Davidson, 1967) . ومن الأدلة على قدم هذا المرض ما لوحظ على الهياكل العظميه ومومياءات ضحايا السرطان الأوائل في مصر وكولومبيا وكان العالم أبوقراط (Hippocrates) قد وضع النظريه الخلطيه لتفسير حدوث السرطان وقد أيد الطبيب الشهير جالينوس هذه النظريه. وساهمت ظروف العالم المتقدم بما تحويه من ملوثات مختلفة ومتعددة في التزايد الملحوظ في نسب الأصابه حيث أصبح السرطان المسبب الرئيسي للوفاة بعد امراض القلب والاوعية الدموية (Trichopoulos *et al*., 1997; Whelan *et al*., 1996) وان شخصا" واحدا" على الاقل من كل ثلاثة اشخاص سيصبح ضحية لاحد انواع السرطان (Bonthorn *et al*., 1998) وشخصا" واحدا" من كل خمسة اشخاص سيقتله السرطان . ويصيب السرطان الانسان في كل الاعمار ولمختلف اعضاء الجسم وتزداد نسبة حدوث بعض السرطانات مع تقدم العمر ولهذا من يعيش عمرا" اطول تزداد احتمالية نشوء المرض لديه .

ان اغلب الامراض السرطانية تنشا نتيجة العوامل المسببة للسرطان في البيئة المحيطة لنا ، وتشمل هذه المواد المسرطنة ،الكيمياويات المختلفة المتواجدة في الطعام الذي نتناوله ,الهواء الذي نستنشقه، الماء الذي نشربه، الملابس التي نرتدي، الادوية التي نتعاطى، وفي اماكن عملنا وكذلك مصادر الاشعاع المختلفة وبعض الفايروسات وبالاضافة الى اهم العوامل وهي العوامل الوراثية (Prescott & Flexer 1986 ; Yaseen *et al*., 1999) .

1.2.1 نشوء السرطان Cancer Development:

ينشا السرطان اساساً من تراكم طفرات وراثية مكتسبة او مورثة تؤدي الى تنشيط غير طبيعي او تضخيم للجينات الخلوية المسيطرة على نمو وانقسام الخلية (Miller & Therman, 2001)، ويتولد السرطان عند تحول خلية سوية مفردة الى خلية سرطانية نتيجة لتلك الطفرات ، اذ من المعلوم ان الانسان البالغ الذي يحوي على اكثر من 75-100 ترليون خلية ، تحدث فيه الملايين من الانقسامات الخلوية في الثانية الواحدة (Prescott & Flexer, 1986)، وفي كل انقسام خلوي هناك فرصة لحدوث طفرات جينية بسبب الاخطاء التي تحدث خلال تضاعف الـ DNA وهذه الاخطاء تختفي نتيجة انظمة اصلاح DNA المختلفة، بالاضافة الى ان هناك عدد من الطفرات التي تكون صامتة Silent Mutations (Chambers, 1997; Gardner & Snusted, 1984) وهذه الطفرات الصامتة لاتغير الناتج الذي يشفر له الجين المعين وغالبا" ما تكون الطفرة الصامتة في الموقع الثالث للشفرة الوراثية (Murray, 1996; Fraser & Mayo, 1983).

ان زيادة عدد الطفرات نتيجة المؤثرات المختلفة يزيد من احتمالية بقاء هذه الطفرات الوراثية بسبب فشل انظمة الاصلاح في اصلاح الكم المتزايد من الطفرات والذي يفوق امكانية هذه الانظمة ، وبتراكم الطفرات الوراثية تزداد احتمالية نشوء السرطان ، وهذا مايفسر زيادة نسبة الاصابة بالسرطان بتقدم العمر (Muller & Young, 1998) ، هذا بالاضافة الى الطفرات الجينية التي يرثها الشخص من اسلافه ضمن تركيبته الوراثية والتي تزيد من الاستعداد الوراثي للاصابة بالسرطان (Bonthorn *et al*., 1998) .

ان التغيرات التي تحدث في الجينات التي يتضمنها تنظيم النمو الخلوي تشارك في نشوء السرطان اذ ان التغيرات في المادة الوراثية للخلايا الجسمية الطبيعية تؤدي الى تحولها الى خلايا سرطانية ذات انقسام خلوي غير مسيطر عليه (Bonthorn *et al*.,1998; Guyton ,1996) ولايسبب توليد السرطان في الجسم الا جزء يسير من الخلايا ولهذا عدة اسباب:

أولاً: يكون لمعظم الخلايا الطافرة قدرة بقاء Survival اقل من الخلايا السوية ولذلك فانها لا تعيش طويلاً وتموت بسهولة (Guyton,1996)

ثانياً: ان قسماً فقط من الخلايا الطافرة التي تبقى حية تصبح سرطاناً لانه حتى الخلايا الطافرة يكون بعضها خاضعاً للموت المبرمج للخلايا Opoptosis ولها تحكمات سوية تمنع النمو المفرط لها .

ثالثاً: عادة ما تدمر الخلايا التي يحتمل ان تكون سرطانية بواسطة الجهاز المناعي للجسم قبل ان تنمو وتصبح سرطاناً، اذ تكوّن معظم الخلايا الطافرة بروتينات شاذة بسبب جيناتها الطافرة والمتغيرة ، وتنبه هذه البروتينات الجهاز المناعي للجسم محفزة اياه على توليد اجسام مضادة او زيادة تحسس

الخلايا اللمفاوية ضد هذه الخلايا السرطانية ، فتحطمها ، والذي يعزز هذا الراي زيادة احتمالية تكون السرطان في اجسام الاشخاص الذين يتناولون الادوية الكابته للمناعة لكبت مناعتهم بعد غرس كليه او قلب لهم الى 5 اضعاف (Alloub *et al.*, 1989).

رابعاً: وجود انظمة اصلاح الـ DNA والتي تشمل جينات متعددة تقوم بتمييز واصلاح التعقبات المتضررة والطافرة للـ DNA.

خامساً: يحتاج نشوء السرطان إلى حصول طفرتين في الجين المعين على زوج الكروموسومات وهذه الطفرة المتنحية بخطوتين ضرورية لنشوء السرطان ، ومن هنا يمكن تفسير نشوء السرطانات المتوارثة ، اذ انها تحتاج إلى طفرة واحدة في الجين المعين نتيجة وجود طفرة مسبقة انتقلت عبر الاجيال (Bonthorn *et al.*, 1998;Knudson,1971).

يزداد معدل حدوث الطفرات التلقائية Spontaneous Mutations والتي قد تؤدي لحدوث السرطان ، أضعافا عديدة عند التعرض للعوامل البيئية المطفرة Mutagens اذ ان معظم المسرطنات Carcinogens المعرفة هي مواد مطفرة وهذه تشمل الاشعاع الطبيعي ، الاشعاع الصناعي ، العوامل الكيمياوية ،العوامل الفيزياوية والعوامل البايولوجية (Miller & Therman, 2001).

1.1.2.1 الاشعاع Radiation:

يتعرض الجسم الى مختلف الانواع من الاشعاعات ابتداءاً من الاشعاعات الطبيعية مثل الاشعة الكونية Cosmic Ray من الفضاء الخارجي، الاشعة فوق البنفسجية من الشمس ، والعناصر المشعة وكذلك اشعة اكس والامواج القصيرة المستخدمة للاغراض الطبية، والمواد المشعة ذات الاغراض الصناعية او العسكرية. ان الاشعة المؤينة Ionizing Radiation التي تشمل الموجات الكهرومغناطيسية ذات الاطوال الموجية القصيرة جداً مثل اشعة اكس X-Ray ، اشعة كاما Gamma Ray ،والجزيئات عالية الطاقة High Energy Particles (جزيئات الفا وبيتا α & β Particles والنيوترونات Neutrons) تختلف في قابليتها لاختراق الجسم اذ ان اشعة اكس، اشعة كاما، والنيترونات لها قابلية كبيرة للنفاذ عبر الجسم بينما تخترق جزيئات بيتا الجسم لعدد قليل من المليمترات فقط اما جزيئات الفا فانها لا تخترق الجسم سوى لأجزاء من المليمترات (Mueller & Young,1998)، ولهذا فان الاشعاع الآيوني كأشعة اكس، اشعة كاما، الاشعاعات الذرية من المواد المشعة ذات الاستخدامات المختلفة، يمكنها كلها ان تكون عوامل مؤهبة Predisposing Factors للسرطان، وتؤثر هذه الاشعاعات المختلفة على الـ DNA بطرق متعددة مؤدية إلى تولد العديد من الطفرات الوراثية. ان هذه الانواع من الاشعاع تنتج الجذور الحرة Free Radicals والمؤكسدات مثل الـ (Hydroxyl Radicals, Hydrogen Peroxide, Superoxide) والتي تعتبر من العوامل الكاسرة للكروموسومات Powerful Clastogens مؤدية الى حدوث آفات Lesions في الـ DNA ومن هذه الآفات: كسور الحلزون المزدوج Double-Strand Breaks (DSBs) في الـ DNA وتخضع هذه الآفات لانظمة اصلاح الـ DNA المختلفة وعند فشل الاصلاح تبقى هذه الآفات في الـ DNA. (Friedberg *et al.*, 1995)

ويمكن ان تنتج الاضطرابات الكروموسومية عند الخطأ او الفشل في اصلاح Misrepair الـ DNA حيث يتصل احد كسور الحلزون المزدوج DSBs مع DSBs آخر اذ ان مواقع الـ DSBs تكون Sticky End وميلها القوي للاتصال مع قطع مماثلة اخرى. ويمكن حدوث الآفة في القواعد النيتروجينية Base Damage على شكل Pyrimidine Dimer اذ يحصل اتحاد بين الازواج المتجاورة للثايميدين (TT) او الثايميدين و السايتوسين (TC) او السايتوسين والسايتوسين (CC)(Miller & Therman, 2001). والجرع العالية من الاشعاع تؤدي الى الكسور الكروماتينية والكسور الكروموسومية وما ينتج عن ذلك من اضطرابات كروموسومية تؤدي الى السرطان.

2.1.2.1 المواد الكيميائية:

هناك العديد من المواد الكيميائية التي قد تكون سبب لحدوث الطفرات الوراثية وتساعد في نشوء السرطان في الانسان. وقد تكون المطفرات الكيميائية اكثر اهمية من الاشعاع من حيث تأثيرها واحداثها للتلف الوراثي اذ تمتلك بعض المواد الكيميائية نزعة شديدة لتوليد الطفرات (Muller & Young, 1998). وقد اكتشف منذ تأريخ بعيد بأن مختلف مشتقات صبغة الانلين Aneline تسبب السرطان، ولذلك فان لدى العمال العاملين في المعامل الكيميائية التي تنتج مثل هذه المواد استعداد للاصابة بالسرطان.

ان التعرض للمواد الكيميائية قد يكون اثناء العمل او في الحياة اليومية مثل التعرض للبنزين، الاصباغ، الاسبستوس المستخدم في الصناعات المختلفة والعزل الحراري وموقفات الحركة في السيارة، او الغازات المنبعثة من المركبات، او بسبب النمط الحياتي للمجتمعات الحديثة مثل دخان السجائر الذي يعد المسبب لربع وفيات السرطان او استخدام اصباغ الشعر ومواد التجميل المختلفة (Ursin *et al*.,1994; Prescot & Flexer, 1986). او يكون التعرض بواسطة الغذاء مثل التلوث بالافلاتوكسين Aflatoxin -B1- الذي تنتجه عتر من الفطر *Aspergillus flavus* الذي ينمو في ظروف رطبة على مختلف انواع الحبوب وفستق الحقل (Peers *et al*., 1976)، وكذلك كثرة استعمال الشاي والقهوة (Henderson *et al*.,1997;Mac Mahon *et al*., 1981; Timpson, 1977; Kapadia, 1976; Segi, 1975). اذ وجد ان التايين والكافايين الموجودين فيهما لهما قابلية تطفيرية وعلاقة اكيدة مع بعض انواع السرطان. وكذلك تسخين الدهون سواء كانت حيوانية او نباتية الى درجات حرارية عالية (150م°) يؤدي الى تكوين مواد مطفرة ومسرطنة، والاطعمة المعدة بهذه الدهون تكون حاوية على هذه المواد (Commoner *et al*., 1978). والعديد من هذه المواد المطفرة تتواجد في منتجات زراعية، صناعية ودوائية مختلفة وتستعمل بشكل شائع في حياتنا اليومية. وكذلك التعرض لدرجات الحرارة العالية يزيد من نسبة حدوث الطفرات(Muller & Young, 1998 Trichopoulo *et al*.,1997; Henderson *et al*.,1997;Ursin *et al*.,1994).

3.1.2.1 الفايروسات Viruses:

تسبب بعض انواع الفايروسات انواع مختلفة من السرطان، اذ تتولد بعض انواع السرطان بعد الاصابة بفايروس DNA او فايروس RNA . لقد اوضح الباحثون ان مورثات الفايروسات من نوع DNA تتداخل او تنغرز Insert ضمن كروموسومات الخلية بينما الفايروسات من نوع RNA فان بعضها يحمل انزيم الاستنساخ العكسي Reverse Transcriptase الذي يتيح استنساخ الـ DNA من الـ RNA. و هذا الـ DNA الناتج يغرز ضمن كروموسومات الخلية ويسبب تنشيط الجينات الورمية او ابطال الجينات الكابتة للسرطان (Zur Hausen, 1996, 1997). يعمل موروث الفايروس كبادىء لنشوء السرطان او قد تسبب الفايروسات تغيرات في المادة الوراثية للخلية مثل الكسور الكروموسومية او تلف في منطقة او اكثر من الكروموسومات، بالاضافة الى حدوث انقسامات خلوية شاذة قد تنتج خلايا احادية او ثلاثية المجموعة الكروموسومية (Herrington, 1994). وهناك بعض الفايروسات التي تحوي ضمن موروثها على واحد او اكثر من الجينات الورمية الفايروسية والتي عند انغرازها ضمن DNA الخلية تؤدي الى نشوء السرطان(Park,*et al*., 1995; Herrington, 1995; Munoz *et al*., 1995; Howley *et al*., 1997; Couturier *et al*., 1991; Cullen *et al*., 1991; Matsukura *et al*., 1989).

4.1.2.1 العوامل الوراثية:

اثبتت الدراسات والبحوث ان هناك علاقة وثيقة بين الاصابة بالسرطان والمحتوى الوراثي وخاصة الاستعداد الوراثي والتركيبة الوراثية للعائلة والمجموعة الحاملة للمتلازمات الموروثة والمرتبطة بزيادة نسب الاصابة بالسرطان وسريانه عائلياً (جعفر ,1999; Vaittinen & Hemminki ,1999, Yaseen, 2001) والتي تعطي دليلاً مهماً للدور الذي يؤديه العامل الوراثي في حدوث المرض، اذ ينشأ السرطان نتيجة حدوث تغيرات في المادة الوراثية للخلايا الجسمية الطبيعية فتتحول إلى خلايا

سرطانية ذات انقسام خلوي غير مسيطر عليه، لذلك فان الرأي الحالي هو ان السرطان مرض وراثي وهناك العديد من الادلة التي تؤيد هذا الرأي (Yaseen, 1999, 1990) وهي:
اولاً: ان معظم المسرطنات المعروفة هي مطفرات (Mutagenes) للمادة الوراثية.
ثانياً: وجود تغيرات غير طبيعية في كروموسومات الخلايا السرطانية.
ثالثاً: الاستعداد الوراثي للاصابة بالسرطان يمكن ان يرافقه خلل في جينات اصلاح الـ DNA، ابطال الجينات الكابتة للسرطان Tumour Suppressor Genes او تنشيط وتضخيم الجينات الورمية Oncogenes.
رابعاً: وجود سرطانات متوارثة في عوائل معينة بنمط توارث مندلي (وحيد العامل) سائد او متنحي Mendelian (Unifactorial) Dominant or Recessive Inheritance ومن امثلة السرطانات المتوارثة سرطان الارومة الشبكية وبعض حالات سرطان الثدي.
خامساً: ان معظم علاجات السرطان تستهدف الـ DNA بصورة مباشرة.
سادساً: العلاج الجيني Gene Therapy اثبت بعض الفاعلية في القضاء على السرطان.

1.4.1.2.1 الجينات والسرطان:

1.1.4.1.2.1 الجينات الورمية Oncogenes:

هي الجينات التي تكون نواتجها قادرة على احداث السرطان وكان لاكتشافها تأثير كبير في بحث الآليات الاساسية لنشوء السرطان. عرفت الجينات الورمية في الرواشح كجينات مسببة للسرطان ومسؤولة عن عمليات التحول السرطاني واطلق عليها اسم الجينات الورمية الفايروسية Viral Oncogenes (V-Oncogenes) ثم اكتشف العديد منها داخل خلايا اللبائن وعرفت بالجينات الورمية الخلوية Cellular Oncogenes (C-Oncogenes)، والتي توجد طبيعياً بشكل جينات ورمية اولية Proto-oncogenes. وتلعب هذه الجينات دوراً فعالاً في الوظائف الطبيعية للخلية مثل النمو، الانقسام، التمايز والموت المبرمج للخلايا وهناك ما يناهز 100 من الجينات الورمية المكتشفة لحد الآن (Yaseen, 1999; 1990; Murray, 1996; De Potter, 1994; Bonthorn *et al*., 1998; Benjamin, 2000). تشتق الجينات الورمية من الجينات الورمية الاولية التي تشكل تتابعات طبيعية في التركيبة الوراثية (الجينوم Genome) وتكون عادة عوامل نمو Growth Factors ، مستقبلات عامل النمو Growth Factor Receptors ، Signal Transducer ومنظمات الاستنساخ Transcription Regulators. والعديد من هذه الجينات تشفر لانتاج البروتينات التي تحفز التضاعف الخلوي والتي تشارك في تنظيم دورة الخلية.

ان تنشيط هذه الجينات يزيد التكاثر الخلوي غير المنظم Unregulated Poliferation والذي من خصائصه الاساسية القابلية على التحول الخلوي. ولهذا فان للجينات الورمية دور مهم جداً في التطور والسلوك اللاحق للسرطان من خلال تعطيل العناصر التنظيمية الطبيعية Impairment of Normal Regulatory Element التوسع والزيادة في نواتج البروتينات الورمية oncoproteins انتاج بروتينات متغيرة نتيجة الطفرة الجينية لها القدرة على استحثاث التحول الخلوي وتصبح هذه الجينات فعالة بالطرق الآتية:

أولاً: الطفرات Mutations:

من العوامل المنشطة للجينات الورمية حصول طفرات وراثية في مواقع التشفير الحرجة او مواقع التنظيم المهمة لهذه الجينات. فقد وجد بعض الباحثين ان بعض الجينات الورمية الاولية في الخلايا السوية، تختلف بقاعدة نايتروجينية مفردة عن الجينات الورمية المنشطة في اخلايا السرطانية نتيجة طفرة نقطية Point Mutation (Cavenee *et al*., 1995; Grendys *et al*., 1997).

ثانياً: تضخيم الجين Gene Amplification:

يحدث تضخيم الجينات الورمية في العديد من السرطانات، ويعد من اكثر التغيرات الوراثية في جينات الاورام اذ ينتج عن هذا التضخيم زيادة في عدد النسخ لجين ورمي معين والذي يمكن ملاحظته ضمن الهيئة الكروموسومية كمناطق متجانسة الصبغة Homogenious Staining Regions (HSR) او الكروموسومات الدقيقة المزدوجة Double Minute Chromosomes (D.M) والتي هي عبارة عن كروموسوم صغير Minichromosomes لا تحتوي على اجسام مركزية Centromeres.

ثالثاً: الانتقال Translocation

انتقالات المواد الوراثية المختلفة ضمن الكروموسومات الحاصل فيها تغيرات تركيبية مثل الانتقال Translocation، الانقلاب Inversion، الحشر Insertion (Cavenee *et al*., 1995) يؤدي الى تغيير مواقع الجينات مما يؤدي الى تغيير طبيعة عملها .

ويصاحب الزيادة في عدد الجينات الورمية المنشطة باحدى طرق التنشيط المختلفة، زيادة في التعبير الجيني وزيادة في نتاج Products هذه الجينات الورمية وهذا ما يقود الخلية ويدفعها باتجاه التسرطن الخبيث Malignancy (Cavenee *et al*., 1995).

2.1.4.1.2.1 الجينات الكابتة للسرطان Tumour Suppressor Genes:

ان تنشيط الجينات الورمية لا يشكل الطريق الوحيد نحو نشوء السرطان اذ وجد ان تعطيل الجينات الكابتة للسرطان يؤدي ايضا الى حدوث الامراض السرطانية. وعرفت هذه الجينات في الاصل كمضادات الجينات الورمية Anti-oncogenes، تعمل على ايقاف انقسام الخلايا عندما تصل الى حد معين وتحفزها على التمايز وان ابطال هذه الجينات يؤدي الى التكاثر الخلوي غير الطبيعي.وتوجد هذه الجينات الكابتة بصورة طبيعية ضمن المادة الوراثية للخلية مشفرة لانتاج بروتينات لها علاقة في تنظيم دورة الخلية وتكاثرها. ولتلعب هذه الجينات دورها في توليد السرطان فان كلا النسختين للجين الكابت للسرطان ينبغي ان تكونان غير فعالتين استناداً الى فرضية Knudson في 1971 الذي يتضمن الطفرة بضربتين Knudson's Two hit Model وان فقدان او ابطال كلا الآليتين للجينات الكابتة (الابطال نتيجة الطفرة او الفقدان Deletion) للسرطان سوف يؤدي الى فقدان الخلية لسيطرتها على الانقسام مما قد يؤدي الى حدوث السرطان (Kaiser, 1996; Bonthorn Bodmer, 1994; Giordano & *et al*., 1998; Myeller & Young, 1998).

3.1.4.1.2.1 جينات اصلاح الـ DNA DNA Repair Genes:

تلعب جينات اصلاح الـ DNA دوراً كبيراً في عملية التسرطن، وهي المسؤولة عن تمييز الاخطاء واصلاح التعاقبات المتضررة للـ DNA عند حدوث طفرة فيها اثناء الانقسام الخلوي. وان اي خلل يحدث لجينات الاصلاح او حدوث طفرات في هذه الجينات يسبب عدم كفاءة الاصلاح وبقاء الطفرات وما يقود اليه من الاستعداد للاصابة بالسرطان او الاهبة السرطانية ومن ثم نشوء السرطان. ومن اكثر هذه الجينات التي تلعب دوراً في التسرطن، جينات اصلاح عدم التناظر (Mismiatch Repair Genes. Leach *et al*., 1996; Bonthorn *et al*., 1998).

2.4.1.2.1 الكروموسوم و السرطان Chromosome & Cancer:

لقد بدأت دراسة كروموسومات الاورام الخبيثة منذ اواخر القرن التاسع عشر ولم يعرف بالتحديد الشخص الاول الذي درسها، اذ يعتقد البعض ان اول من درس كروموسومات الاورام الخبيثة

هو العالم Arnold سنة 1879 ووصف كروموسومات العديد من السرطانات، في حين يعتقد آخرون ان اول من درسها هو العالم Hansmann سنة 1890 ، ومع هذا فان اول من اطلق مصطلح كروموسوم هو العالم Waldeyer سنة 1888 ليشير الى الاجسام المصبوغة في النواة (Fraser & Mayo, 1983). وفي الخمسينات من القرن العشرين بدء استخدام السائل المصلي للاورام الخبيثة بشكل واسع في التشخيصات الخلوية. وكذلك في دراسة التغيرات الكروموسومية للخلايا السرطانية، وحاولت دراسات عديدة ايجاد نمط للتغيرات الكروموسومية المحددة المرافقة للامراض السرطانية المختلفة التي تصيب الانسان. وفي عام 1960 سجل Nowell & Hungerford التغيرات الكروموسومية الاولى في السرطان البشري، اذ تم اكتشاف ما يسمى الآن كروموسوم فيلادلفيا Philadelphia Chromosome في خلايا مرضى ابيضاض الدم الحبيبي المزمن (CML) Chronic Myelogenous Leukemia وقد اوضحت طبيعة هذه التغيرات الكروموسومية في سنة 1973 عندما بين Rowley ان هناك انتقال بين الكروموسوم 9 و 22 (9:22) **t** .

ان أي انحراف في شكل وعدد الكروموسومات يدعى بالشذوذ الكروموسومي Chromosomal Abnormality ويمكن ان يكون هذا الشذوذ في عدد الكروموسومات ويدعى بالتغير العددي Numerical اويحدث في شكل وتركيب الكروموسوم ويطلق عليه اسم التغير التركيبي Structural. ويشمل التغير العددي، الزيادة Gain،او النقصان Loss في عدد الكروموسومات. اما التغير التركيبي فيظهر بتغيرات تحدث في تركيب وشكل الكروموسوم نفسه او اجزائه مثل النقصان Deletion ، الانقلاب Inversion، الانتقال Translocation، الحشر Insertion، التضاعف او التماثل Isochromosome بالاضافة الى التراكيب التي تتشكل ضمن الكروموسوم مثل المناطق متجانسة الصبغة Homogenous Stain Regions (HSR) و الكروموسومات الدقيقة المزدوجة Double Minute Chromosome (DM) (Sandberg, 1992).

تظهر العديد من الخلايا السرطانية تغيرات كروموسومية معينة مثل، النقصان Deletion ، الانقلاب Inversion او الانتقال Translocation. وهذه التغيرات الكروموسومية تسبب تنشيط الجينات الورمية او فقدان الجينات الكابتة للسرطان او تعطيلها، ففي الانتقال Translocation يحدث انتقال قطعة من كروموسوم معين الى كروموسم آخر. واذا اعطى هذا الكروموسوم قطعة الى الكروموسوم السابق يسمى الانتقال المتبادل Reciprocal Translocation. والانتقال قد يضع الجينات الورمية الاولية الساكنة عند انتقالها الى مواقع كروموسومية اخرى تحت سيطرة مسرعات الاستنساخ Transcriptional Enhancer. ومن امثلة الانتقال المهمة كروموسوم فيلادلفيا Philadelphia Chromosome في خلايا مرض ابيضاض الدم المزمن Chronic Myloid Leukaemia (CML) الذي يعتبر من الاكتشافات المهمة في مجال دراسة كروموسومات الخلايا السرطانية اذ يحدث الانتقال من كروموسوم 9 الى كروموسوم 22 (934:911)(9:22)t.ويتنشط الجين الورمي abl بانتقاله من الكروموسوم 9 الى الكروموسوم 22 مجاورا الى محرض الـ(Break – point cluster region(BCR مما يؤدي الى تكون جين مندمج جديد Novel fusion gene وقد قاد اكتشاف كروموسوم فيلادفيا إلى البحث عن تغيرات مشابهة في الانواع الاخرى من امراض الدم والجسم الخبيثة (Roulston & Le Beau,1997).

وقد حصل تقدم كبير في الدراسات الجينية والكروموسومية لامراض ابيضاض الدم مقارنة بالدراسات الكروموسومية للاورام الصلدة بسبب ارتفاع معامل الانقسام الخيطي High Mitotic Index ويُسر الحصول على نسبة عالية من الطور الاستوائي Metaphase خلال الانقسام الخلوي للخلايا السرطانية في ابيضاض الدم في دراسة الاورام الصلدة ظلت صعبة وذلك لعدم التمكن من الحصول على عدد كافي من الخلايا القابلة للتحليل في الطور الاستوائي وكذلك لقلة معامل الانقسام Low Mitotic Index هذه الخلايا (منهوب، 2001 Sandberg & Turc-Carel; 1987; Sandberg & Bridge, 1992; Yaseen,1990; Sandberg, 1992). اذ ان الاورام السرطانية لها تغيرات كروموسومية اولية ذات دور اساسي لبداية حدوث الآفة وتولد السرطان, حيث يحتوي الورم على نوع واحد من التغيرات الكروموسومية غير العشوائية بالاضافة الى التغيرات الثانوية والتي تمتاز بتعددها وعشوائيتها وتاثيرها على السلوك الحيوي للورم السرطاني مثل انتشاره وحساسيته واستجابته للعلاج الكيميائي او الاشعاعي(Sandberg, 1992; Yaseen, 1990,1999,2001) والتي تنتج عن عدم الاستقرار

الوراثي Genetic Instability التي تتصف بها الاورام الصلدة. ولهذه التغيرات تأثير على سير وانتشار المرض السرطاني (Atkin *et al*., 1990 ;Atkin, 1997;Danso&Tobani, 1994; Thompson, 1997). وقد وجد ان هناك علاقة وثيقة بين بعض التغيرات الكروموسومية غير العشوائية Nonrandom مع انواع معينة من السرطان. وتتباين هذه التغيرات الكروموسومية باختلاف المواقع الجغرافية والمجاميع العرقية والظروف البيئية والتعرض للمطفرات والمسرطنات المختلفة وطبيعة العادات الغذائية. ولهذا فقد لوحظ ان نتائج دراسات الوراثة الخلوية تختلف بين مختبر علمي وآخر عند دراسة نفس النوع من الاورام (Yaseen,1990 ; Danso&Tobani, 1994; Thompson, 1997).

وتعد تحليلات الوراثة الخلوية للسرطانات البشرية من اكثر حقول البحث للعلوم الطبية والاساسية للامراض السرطانية استنفاراً وتقدماً، وخلال العقدين الآخرين من القرن العشرين اوضحت التحليلات الكروموسومية والمزارع الخلوية للانسجة السرطانية الكثير من الغموض الذي كان يلف عملية التسرطن (Thompson,1997). وهناك دراسات عديدة تحاول ايجاد نمط التغيرات الكروموسومية غير العشوائية والمرافقة لانواع مختلفة من الامراض السرطانية التي تصيب الانسان، وقد وجدت علاقات وثيقة بين التغيرات غير العشوائية مع انواع معينة من السرطانات، مثل الغرنSarcoma وبيركت لمفوما Burkitt`s Lymphoma (Miller & Therman, 2001) وتختلف هذه التغيرات وتتنوع من الانتقال البسيط او التغيرات العددية البسيطة إلى التغيرات المعقدة . ويشير الاعتقاد الحالي إلى ان أي ورم سرطاني يتميز بتغيرات كروموسومية اولية في الهيئة الكروموسومية لها دور في نشوء الورم وسبباً في حدوثه وتكون هذه التغيرات غير عشوائية بالاضافة إلى التغيرات الثانوية التي تمتاز بتعددها .

3.1 سرطان عنق الرحم Cervical Cancers:

1.3.1 الاصابة ونسبة الوفيات Incidence & Mortality:

يعتبر سرطان عنق الرحم احد الاسباب الرئيسية للوفيات بسبب السرطان عند النساء في كل انحاء العالم وهناك اكثر من نصف مليون حالة جديدة لهذا المرض سنوياً(Shanta *et al*., 2000)، ولهذا يعد من المشاكل الصحية الكبيرة في العالم وتزداد نسبة الاصابة والوفاة بسببه في امريكا وامريكا اللاتينية، افريقيا، آسيا واوربا الشرقية(Hemminki, 2001; Li *et al*.2, 2000;Parkin & Muir, 1992; Whelan *et al*., 1990) ففي المكسيك مثلاً تكون 25% من الوفيات السرطانية للنساء بسبب سرطان عنق الرحم (Lizano & Garcia,1997).

ان سرطان عنق الرحم وممهداته داخل الظهارية Intraepithelial Precursors ترافق الشكل النموذجي للامراض المنتقلة جنسياً Sexually Transmitted Disease اذ تزداد عوامل الخطورة للاصابة بسرطان عنق الرحم (جدول 1-1) في النساء النشطة جنسياً، وكذلك اللواتي يبدأن حياتهن الجنسية في سن مبكرة. او عند تعدد الشركاء، او الاصابة بالامراض المنتقلة جنسياً، وعلاقة الزوج المختلطة او تعدد زوجاته تعتبر من عوامل الخطورة المهمة جداً بالاضافة الى الحمل بعمر مبكر وكثرة الانسال (الولادات)(Skegg *et al*.,1982; Thomas *et al*.1, 2001) وهناك عوامل خطورة مشاركة في سرطان عنق الرحم وتشمل، التدخين، حالات نقص المناعة، النقص الغذائي (Weiderpass *et al*., 2001)، نقص فيتامين A و C ،استخدام حبوب منع الحمل (Perez, 2001; Ursin *et al*., 1994) وكذلك تزداد هذه الحالات بشكل مضطرد بانخفاض الحالتين الاجتماعية والاقتصادية (المستوى التعليمي والدخل)، مما دفع بالباحثين للاعتقاد بان الاسلوب الغذائي الضعيف والوضع الصحي السيئ لهما دور مهم في نسب حدوث الاصابة (Goodman *et al*.2, 2001; Shanta *et al*., 2000; Savage & Parham, 1992) .

جدول(1.1) عوامل الخطورة في سرطان عنق الرحم

ت	عوامل الخطورة
.1	الزواج المبكر. (اقل من 20 سنة)
.2	تعدد الشركاء.
.3	الحمل في أعمار صغيرة.
.4	زيادة الانسال (الحمل المتكرر وزيادة عدد الولادات بضمنها حالات الاجهاض)
.5	استعمال حبوب منع الحمل.
.6	الحالة الاجتماعية والاقتصادية الواطئة.
.7	التدخين.
.8	تعدد علاقات الازواج او الشركاء

كان سرطان عنق الرحم قليل الحدوث في الاعمار التي تقل عن 40 سنة، وان اعلى نسب الاصابة كانت تلاحظ في الاعمار من 50-60 سنة، ومنذ ما ينوف عن عقد من الزمان بدأ سرطان عنق الرحم يزحف ليشمل الاعمار الاصغر وازدادت معدلات الإصابة في النساء عند الاعمار بين 25 و 40 سنة واستبدلت الذروة التي كانت تطغي في زيادة نسب الاصابة عند عمر 55 سنة بهضبة Plateau تمتد من عمر 35 سنة الى 55 سنة (Li *et al.*2, 2000; Patricia *et al.*, 1997; Peel, 1995; Dillner, 2000; Parazzini & LaVecchia, 1990; Peters *et al.*, 1986; Dallenbach-Hellweg, 1984). وهذه الحالات تكون مؤلمة ومؤثرة لانها تحدث في اعمار تكون المرأة فيها مؤثرة واساسية للاسرة وهي في مقتبل حياتها. وتأتي هذه الآفة ضمن العشر سرطانات الاولى الاكثر شيوعاً التي تصيب النساء في العراق اذ ان 18,1% من الحالات تحدث في عمر 40الى 44 سنة و64.2% من الحالات تحدث بعد سن انقطاع الحيض ، اضافة الى ان نسبة حدوثها في تزايد مستمر اسوة ببقية الاورام (Minstry of Health , 1990, 1999).

2.3.1 التكوين التشريحي والنسجي لعنق الرحم Anatomy & Histology Of The Cervix:

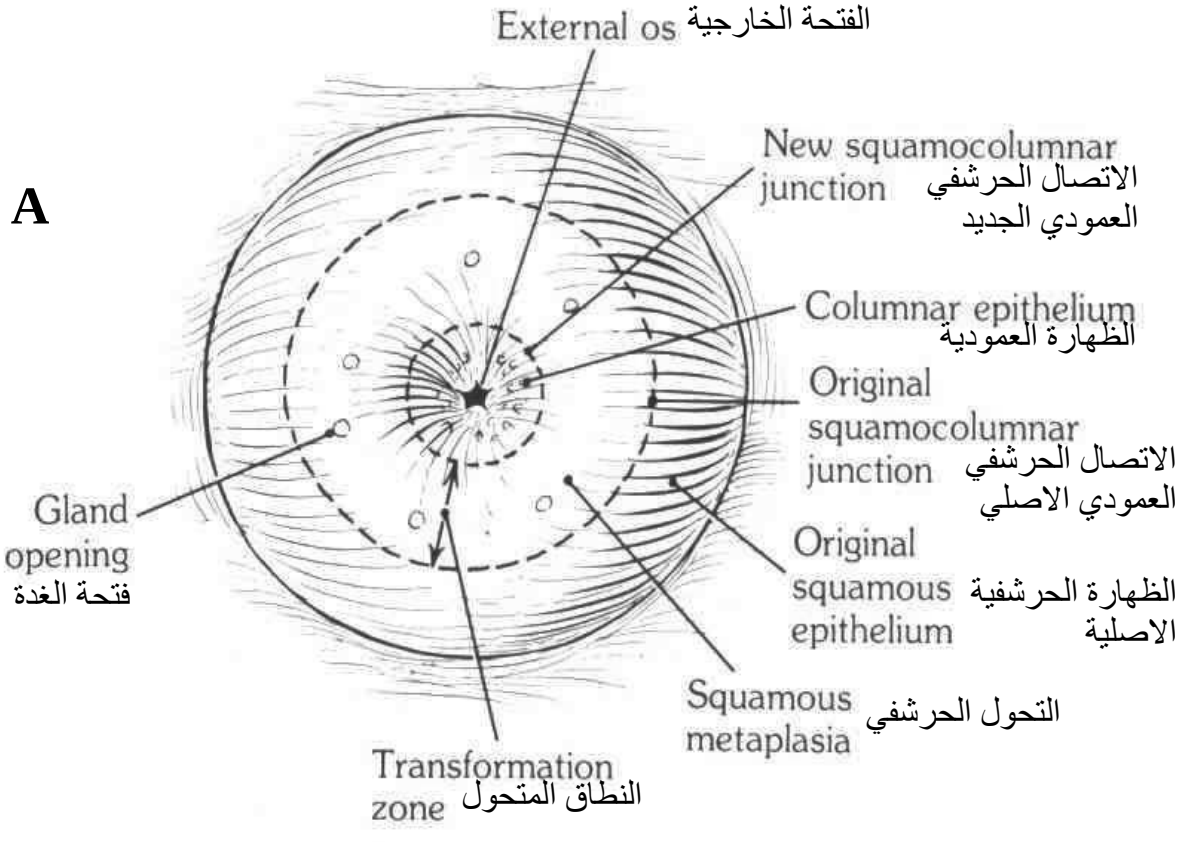
يشكل عنق الرحم الجزء الاسفل من الرحم Uterus الذي يتكون من البرزخ Isthmus الذي يتحد مع الجسم الرحمي Uterine Corpus بالاضافة الى عنق الرحم. ويشكل البرزخ الرحمي Uterine Isthmus المنطقة الانتقالية Transitional Area التي تتغير تدريجياً فيها ظهارة عنق الرحم الداخلي Endocervical Epithelium (الظهارة الغدية Adenomatous) الى بطانة الرحم Endomatrium (Moore, 1992). وفي المرأة البالغة يكون على شكل تركيب بسيط يتكون من قناة عضلية تسيطر على مدخل التجويف الرحمي. ويختلف سمك العضلات الملساء لعنق الرحم خلال مراحل حياة المرأة المختلفة وأثناء الحمل، وجزء عنق الرحم الذي يمكن رؤيته اثناء الفحص السريري الداخلي Gynaecological Examination يدعى بعنق الرحم الخارجي Ectocervix ويكون اعلى تركيب جدار المهبل العلوي الامامي An Upper Anterior Vaginal Wall Structure. والناحية المرئية لمدخل التجويف الرحمي تكوّن عنق الرحم الداخلي Endocervix والذي يؤدي الى التجويف الرحمي. ويبلغ طول عنق الرحم 2-3 سم عند النساء البالغات (Hunter,1995).

ينشأ سرطان عنق الرحم من الانسجة الظهارية لعنق الرحم (Oliver *et al.*, 1998; Savage & Parham,1992)، وهذه هي الخلايا الاصل في الطبقات القاعدية للبشرة Epidermis التي تغطي عنق الرحم الداخلي، بضمنها فتحات غدد عنق الرحم الداخلي Endocervical Glands (والتي تفرز افرازات مخاطية قاعدية تساعد في دخول الحيامن) وتمتد لسطح عنق الرحم الخارجي Ectocervix مندمجاً مع الظهارة المهبلية. وهناك اتفاق عام بين الباحثين على ان المنطقة المتصلة Junction بين الظهارة الحرشفية Sqamous Epithelium لعنق الرحم الخارجي والظهارة الغدية Adenomatous Epithelium لعنق الرحم الداخلي والتي تدعى منطقة التحول Transformation Zone وهي الموقع الشائع لنشوء التغيرات السرطانية (Savage & Parham,1992; Nold, 1998; Jaworski *et al.*, 1998) . اذ ان الاتصال بين بداية الظهارة العمودية لعنق الرحم الداخلي والظهارة الحرشفية لعنق الرحم الخارجي يشكل موقع التغيرات الحؤولية Metaplastic Changes المستمرة. وهذه التغيرات

تكون فعّالة عند البلوغ والحمل الاول وتنخفض بعد سن انقطاع الحيض. ففي الشابات بعد البلوغ تكون منطقة التحول في اسفل عنق الرحم الداخلي او في الفتحة الخارجية لعنق الرحم أما في النساء الأكبر سناً وبعد الولادات فيمكن ملاحظة منطقة التحول في عنق الرحم الخارجي (Moore, 1992).

يُغطى عنق الرحم والمهبل بالظهارة العمودية Columnar Epithelium خلال النمو الجنيني المبكر. واثناء تزايد النمو الجنيني تستبدل الظهارة العمودية للمهبل بالظهارة الحرشفية متقدمة باتجاه عنق الرحم. اما بعد الولادة فيكون المهبل مغطى بالظهارة الحرشفية وتكون الظهارة العمودية محددة بعنق الرحم الداخلي والاجزاء المركزية لعنق الرحم الخارجي Central Portion Of Ectocervix . وهناك نسبة بحدود 4% من البنات صغيرات السن الطبيعيات تمتد الظهارة العمودية لديهن حتى الاقواس المهبلية Vaginal Fornics وهذه الحالة تلاحظ بشكل ملفت للنظر في 30% من اللواتي يتعرضن للهرمونات الاستروجينية مثل Diethylstilbestrol في الحياة الجنينية (Moore,1992; Savage & Parham,1992).

تبدو الظهارة العمودية لعنق الرحم حمراء اللون عيانياً Macroscopically لأنها مكونة من طبقة احادية الخلايا Single Cell Layer مما يسمح للاوعية الدموية في السّدى Underling Stroma بالظهور خلالها. وتدعى المنطقة الواصلة بين الظهارة الحرشفية والظهارة العمودية الموجودة طبيعياً لدى الأطفال بالاتصال الحرشفي العمودي الاصلي (الاساسي) Original Squamocolumnar Junction ، وبتقدم العمر وخصوصاً اثناء اليفع (المراهقة) Adolescense حتى الحمل الاول تغطي الظهارة الحرشفية الحؤولة (المتحولة) Metaplastic Squamous Epithelium وتطغي على الظهارة العمودية ولهذا يتكون اتصال حرشفي عمودي جديد اقرب الى مركز عنق الرحم، ويزحف هذا الاتصال بشكل متجدد باتجاه عنق الرحم الداخلي، ولهذا فان منطقة التحول Transformation Zone هي منطقة تحول الظهارة الحرشفية الواقعة بين الاتصال الحرشفي العمودي الاصلي Original Squamocolumnar Junction والاتصال الحرشفي العمودي الجديد New Squamocolumnar Junction شكل(1-1) (Savage & Parham,1992).



شكل (1.1)A. مخطط يوضح النطاق المتحول Transformation Zone لعنق الرحم.B موقع عنق الرحم من الجهاز التناسلي الانثوي تشريحياً (Savag & Parham, 1992)

3.3.1 فسلجة عنق الرحم Physiology of The Cervix:

ان المبايض هي مصدر الخلايا الجرثومية الانثوية (البويضات Ova) وهرمونات الاستروجين والبروجسترون . تنتج البويضات عند نمو الحويصلات الاولية Primordil follicles تحت تاثير هرمون محفز الاباضة Follicle stimulating hormone (FSH) الذي تفرزه الغدة النخامية خلال النصف الاول من الدورة , وتحدث الاباضة Ovulation في منتصف الدورة تقريبا نتيجة تاثير الهرمون اللوتيني Luteinising hormone(LH) والذي تنتجه الغدة النخامية ايضا . ويعمل الاستروجين بالية التغذية الاسترجاعية السالبة Negative feedback mechanisn على تثبيط هرمون محفز الاباضة (FSH) النخامي .

تحوي مبايض المراة عند الولادة بحدود 1.5 مليون بويضة ويصل عددها الى 400000الف عند البلوغ .واغلب النساء تحيض 400مراة تقريبا خلال حياتها , ولهذا لاتحدث الاباضة لاكثر من 400 بويضة في الفترة بين اول دورة حيضية حتى سن انقطاع الحيض . وان المبايض بعد انقطاع الحيض لاتزال تحوي العديد من الحويصلات الاولية ولكن لايحصل نضوج واباضة لها بسبب عدم تحسس المبايض لهرمونات الغدة النخامية FSH وLH نتيجة تصلب الاوعية الدموية المبيضية Atherosclerosis , ومن ثم انخفاض انتاج الهرمونات الجنسية المبيضية .

تحدث الدورة الحيضية نتيجة التغيرات الدورية في افراز الهرمونات . ولاتنتج المبايض قبل البلوغ Pubert هرمونات الاستروجين والبروجسترون بسبب كبت محور تحت المهاد – النخامية – الاقناد Hypothalamic – pituitary – gonadal axis وعدم الاستجابة لالية التغذية الاسترجاعية السالبة , وتثبيط الجهاز العصبي المركزي لتحرر هرمون Gonadotropin releasing hormone(GnRH) وما يتبعه من مستويات منخفضة لهرمونات FSH وLH في الدورة الدموية . اما في بداية البلوغ , يبدا تحت المهاد بافراز هرمون GnRH على شكل نبضات كل 90-120 دقيقة ويكون افراز الهرمونين النخاميين FSH وLH انعكاسا لهذه النبضات . وهذه الزيادة في افراز محرضات القند Gonadotropins تحرض نضوج الحويصلات المبيضية وانتاج الهرمونات

الجنسية التي تحدث نمو وتطور الصفات الجنسية الثانوية (نمو الثدي وشعر العانة وسرعة الزيادة في الطول) ومن ثم الدورات الحيضية التي ترافقها الاباضة .

ولما كان عنق الرحم يشكل الجزء الاسفل من الرحم باتصاله التشريحي والنسجي معه فانه يخضع للتغيرات الدورية التي يتعرض لها الرحم خلال الدورة الحيضية Menstrual Cycle (Moore, 1992). اذ يزداد سمك بطانة الرحم بما فيه عنق الرحم من اليوم الخامس حتى اليوم الرابع عشر من الدورة الحيضية (الطور التكاثري او الحويصلي Proliferative or Follicular Phase) بتأثير الاستروجينات التي تزيد النشاط الانقسامي لخلايا عنق الرحم. وهذه الهرمونات الاستروجينية تزيد من افرازات مخاط عنق الرحم والتي تكون اكثر سيولة مع ميلها الى القاعدية ميسرة بذلك نقل Transport وبقاء Survival النطفة. وتزداد سيولة هذه الافرازات الى اعلى حد في وقت الاباضة Ovulation (Ganong, 1997). بعد حدوث الاباضة وفي منتصف الدورة الحيضية تقريباً وبدء افراز هرمون البروجسترون Progesteron تقل سيولة مخاط عنق الرحم ويقل افراز الغدد العنق رحمية لهذا المخاط (Ganong, 1997; Campbell,*et al*., 1984).

4.3.1 التغيرات المرضية لسرطان عنق الرحم Pathological Changes Of The Uterine Cervix:

يعد التهاب عنق الرحم غير المتخصص المزمن Nonspecific Chronic Cervicitis من اكثر امراض عنق الرحم شيوعاً. والذي يمكن ان يتسبب نتيجة الخمج باي من الكائنات الحية Organisms التي تتواجد في المهبل Vagina وعلى الخصوص المكورات العنقودية *Staphylococci* ، المكورات السبحية *Streptococci* والكلاميديا Chlamydia. وكذلك الشتر العمودي Columnar Eversion الذي يعد من الآفات Lesions الشائعة الحدوث في عنق الرحم والذي يسمى خطأً بالتآكل Erosion ،والتي تتمثل ببروز نسيج الغدد العنق رحمية الداخلية Endocervical Glandular Tissue. وتترافق هذه الحالة مع التغيرات الهرمونية التي تسبب التضخم Hypertrophy وفرط التنسج Hyperplasia لهذه الغدد. ولهذا فان هذه الحالة تلاحظ عند النساء اللواتي يستخدمن حبوب منع الحمل الفموية وخلال الحمل وعند الولادة (Lebherz, 1992).

اما سرطان عنق الرحم فانه يتولد عادةً في منطقة التحول Transformation Zone ،بين الظهارة العمودية والظهارة الحرشفية، اما بقية التراكيب الظهارية والغدد والظهارة المهبلية فانهما يمكن ان تعاني من نفس التغيرات السرطانية لعنق الرحم. قد يكون سرطان عنق الرحم ذا اصل حرشفي Squamous او اصل غدي Glandular ،مؤدياً للسرطان الحرشفي، الغدي الحرشفي Adenosquamous او السرطانة الغدية Adenocarcinoma. وتبلغ نسبة السرطانة الغدية بحدود 10% من سرطانات عنق الرحم وان نسب حدوث هذا النوع من سرطان عنق الرحم (السرطانة الغدية) في ازدياد مستمر وخصوصاً لدى النساء الشابات (Jaworski,*et al*., 1998; Savag & Parham, 1992).

1.4.3.1 الآفات قبل الغازية Preinvasive Lesion:

ان الآفات الغازية Invasive Lesions ووجود مرحلة ما قبل الغزو Preinvasive Stage في تطور ونشوء سرطان عنق الرحم قد عرفت لاول مرة من قبل Sir John Williams في عام 1888 ، اذ عرض حالة لسرطان عنق الرحم بدون اعراض مرضية Symptomless وكذلك وصف Rubin في عام 1910 التغيرات غير الغازية في حافات السرطان الغازية (Peel,1995). وان فكرة الحثل Dysplasia وهي مرحلة من مراحل الآفات قبل الغازية قبل نشوء السرطان قد وضعت من قبل Walters & Reagan في عام 1965 وخلال العقدين الاخيرين استبدل مصطلح الحثل Dysplasia بانواعه الحثل الخفيف Mild Dysplasia ،الحثل المتوسط Moderate Dysplasia والحثل الشديد Sever Dysplasia بمصطلح الورم داخل الظهاري لعنق الرحم (CIN) (Cervical Intraepithelial Neoplasia) لوصف المراحل المختلفة لـ اللانمطية الخلوية والنووية Cellular & Neuclear Atypia (Whitefield, 1995)، والذي يصنف حسب الاسس النسجية المرضية بدرجة اضطراب النضوج الخلوي ووجود الخلايا غير الناضجة وكذلك التفاصيل الظهارية Epithelial Archituctures والانوية اللانوعية وزيادة الفعاليات الانقسامية. وتقسم آفة الورم داخل الظهاري لعنق الرحم (CIN) الى:

-الدرجة الاولى من الورم داخل الظهاري لعنق الرحم (CIN1) Grade I Cervical Intraepithelial Neoplasia والذي يعادل الحثل الخفيف Mild Dysplasia .
-الدرجة الثانية من الورم داخل الظهاري لعنق الرحم (CIN2) Grade II Cervical Intraepithelial Neoplasia والذي يعادل الحثل المتوسط Moderate Dysplasia.
-الدرجة الثالثة من الورم داخل الظهاري لعنق الرحم (CIN3) Grade III Cervical Intraepithelial Neoplasia والذي يعادل الحثل الشديد Sever Dysplasia والسرطانة في موضعه Carcinoma In-Situ (Nold, 1998; Platz & Bendo, 1995).

2.4.3.1 الغزو الدقيق والآفات الغازية Microinvasion & Invasive Lesion:

يحدث الغزو الدقيق عندما يخترق المرض الاغشية القاعدية Basement Membrane ويمكن تقسيمه الى الغزو السدوي المبكر Early Stromal Invasion والسرطانة الدقيقة Microcarcinoma. ففي الغزو السدوي المبكر، تمتد بروزات اصبعية الشكل خلال السدى وتسمى الآفة بالسرطانة الدقيقة عندما تصبح بحجم يمكن قياسه وبابعاد جانبية اقل من 7 ملم وعمق (عمق الغزو) اقل من 5 ملم تحت الغشاء القاعدي، وعند حدوث غزو وعائي Vascular Invasion بالمشاركة مع السرطانة الدقيقة فان ذلك يؤدي الى ازدياد خطورة حدوث النقيلة Metastases (Burghardt,1984) وعند تجاوز امتداد الغزو هذه الحدود ورغم عدم ظهور آفة سريرية في هذه المرحلة فان الورم يوصف بالسرطانة الغازية المستترة Loccult Invasive Carcinoma ومن ثم تظهر سرطانات عنق الرحم السريرية باشكال متعددة وقد يمتد الانتشار الى بطانة الرحم Endometrium وجانبياً الى جنيب الرحم Parametrium وقد يمتد امامياً الى المثانة او خلفياً الى المستقيم . وقد يحدث الانسداد الحالبي ويتبعه الفشل الكلوي .اما الامتداد المباشر فإنه يصل للأقواس المهبلية Vaginal Fornices والثلث الأسفل للمهبل . وعادة ما يحدث الانتشار اللمفاوي بشكل مبكر في هذا المرض الى العقد اللمفاوية الحرقفية الداخلية والخارجية Internal & External Iliac Nodes. أما الإنتشار عن طريق الدم فغالباً ما يلاحظ في الرئتين، الكبد والعظام (Chambers,1997).

4.3.1 الانواع النسجية المرضية وتصنيف سرطان عنق الرحم:

تشمل الانواع النسجية المرضية الرئيسة لسرطان عنق الرحم، سرطانة الخلايا الحرشفية (SCC) Squamous Cell Carcinoma والسرطانة الغدية Adenocarcinoma (Berek *et al*.,1981).

وتقسم سرطانة الخلايا الحرشفية (SCC) Squamous Cell Carcinoma التي تتميز بوجود خلايا ظهارية حرشفية Squamous Epithelial Cells ضمن منطقة الورم الى انواع ثانوية (استناداً الى نموذج وشكل النمو، انواع الخلايا ودرجة التمايز الخلوي) مثل Large cell keratinising carcinoma، Large cell non-keratinising carcinoma ، Small cell carcinoma والسرطانة الثاؤولية Verrucous carcinoma (Young & Scully,1989; Platz & Pendo,1995).

اما السرطانة الغدية Adenocarcinoma in-situ (AIS) فانها تحدث عند تغير غدد عنق الرحم الداخلي بخلايا عمودية طويلة غير منتظمة Tall irregular columnar ووجود انوية مطبقة مفرط الكروماتين Stratified hyperchromatic nuclei مع زيادة الانقسامات الخلوية (Chambers,1997). وان اكثر من نصف النساء المصابات بالسرطانة الغدية (AIS) لديهن سرطانة الخلايا الحرشفية (SCC) (Jaworski,etal.,1998). وهناك انواع نسجية اخرى لسرطان عنق الرحم ولكنها قليلة الانتشار وتشمل Mucinous carcinoma ، Papillary carcinoma و Clear cell carcinoma (Young & Scully,1989; Platz & Pendo,1995).

وقد قسم الاتحاد العالمي للامراض النسائية والولادة (FIGO) International Federation of Gynaecology & Obstetrics (عام 1995) سرطان عنق الرحم بمراحله السريرية المختلفة والذي يسمى تصنيف FIGO (جدول 1-2) (Creasman,1995) وهذا التصنيف هو الاكثر قبولاً لمراحل سرطان عنق الرحم ويفضل على بقية انظمة التصنيف مثل (TNM) (Tumour, Node, Metastasis) الذي يكون اقل دقة. ومن المعايير السريرية المرضية التي لها اهمية مآلية او انذارية Prognostic

Value في سرطان عنق الرحم، النقيلة، الانتشار الى العقد اللمفاوية، عمق الغزو، شمول الاوعية الدموية واللمفاوية، حجم الورم وشمول الرحم او اعضاء اخرى بالاصابة (Sevin,etal.,1995; Kamura,etal.,1992). ففي تصنيف FIGO لمراحل سرطان عنق الرحم، يكون السرطان محصور ومحدد بدقة في عنق الرحم في المرحلة الاولى (FIGO 1) ويتسع السرطان وينتشر الى الانسجة المجاورة لعنق الرحم من غير ان يصل الى جدار الحوض في المرحلة الثانية (FIGO 2)، و في المرحلة الثالثة (FIGO 3) ينتشر السرطان ليشمل كل اعضاء واجزاء جدران الحوض. اما في المرحلة الرابعة (FIGO 4) فينتشر السرطان الى الاعضاء المجاورة للحوض ويتسع ليشمل الاعضاء القريبة والبعيدة عن عنق الرحم Adjacent & Distant (Creasman,1995).

جدول(1-2) تصنيف (FIGO) الا تحاد العالمي للامراض النسائية والولا دة لمراحل سرطان عنق الرحم (Creasman,1995)

المرحلة		خصائصها
المرحلة الاولى	I IA IA1 IA2 IB IB1 IB2	تكون السرطانة محددة بشكل اكيد بعنق الرحم السرطانات قبل السريرية ويشخص الغزو السرطاني مجهرياً غزو السدى Invasion of Stroma الذي يمكن قياسه والذي يكون عمقه اقل من 3 ملم. غزو السدى بعمق 3-5 ملم وعرض لا يتجاوز 7 ملم. تكون الآفة اكبر مما هي عليه في مرحلة IA2 وتكون الآفات السريرية محددة بعنق الرحم. يكون حجم الآفة اقل من 4 سم. يكون حجم الآفة اكبر من 4 سم.
المرحلة الثانية	II IIA IIB	امتداد السرطان الى ما يجاور عمق الرحم والمهبل ما عدا الثلث الاسفل ولكن لا تمتد الآفة الى جدران الحوض. لا يوجد اشتراك واضح لجنيب الرحم No Parametrial Involvement . شمول جنيب الرحم بالسرطان.

المرحلة الثالثة	III IIIA IIIB	امتداد السرطان الى جدران الحوض ولا توجد منطقة خالية من السرطان بين عنق الرحم وجدار الحوض ويتضمن الورم الثلث الاسفل من المهبل. وتشمل هذه المرحلة كل الحالات التي يحدث فيها موه كلوي Hydronephrosis او فشل كلوي Renal Failure (الا اذا كان ذلك نتيجة اسباب اخرى) لايوجد امتداد للآفة السرطانية الى جدار الحوض ولكن الآفة تشمل الثلث الاسفل للمهبل بالسرطان. يمتد السرطان الى جدران الحوض، موه الكلية والفشل الكلوي.
المرحلة الرابعة	IV IVA IVB	يشمل السرطان اضافة الى الحوض، الى ما يجاور الحوض وتمتد الاصابة لتتضمن المثانة والمستقيم. امتداد الاصابة الى الاعضاء المجاورة. انتشار الاصابة الى الاعضاء البعيدة.

6.3.1 **المظاهر السريرية لسرطان عنق الرحم Clinical Manifestation:**

لا تظهر النساء في الأدوار المبكرة من غزو سرطان عنق الرحم اعراض مرضية اذ تكون الحالة لا اعراضية Asymptotic ، وتبدأ الأعراض عادةً بعد تطور غزو سرطان عنق الرحم بنزف مهبلي غير منتظم خارج فترات الطمث، وغالباً ما يكون بعد المعاشرة او الغسل والدوش المهبلي او قد يكون تلقائياً، يرافقه تنخر نسيجي وطرح افرازات مهبلية رائقة او بنية احياناً ذات رائحة كريهة (Hunter, 1995; Platz & Bendo, 1995; Savag & Parham, 1992).

وتحدث في سرطان عنق الرحم آلام في منطقة الحوض، الخاصرة، الارداف والافخاذ اضافة الى فقدان الشهية ونقصان الوزن. وترافق ثلاثية الالم الوركي Sciatic Pain ، خزب الساق Leg Edema وموه الكلية Hydronephrosis ، بشكل شائع ينتشر الورم الى الحوض وجداره كما يحدث غزو للمثانة Bladder Invasion عند تقدم الحالة السرطانية والذي يؤدي الى عسر البول Dysuria او البيلة الدموية Hematuria بالاضافة الى الضغط الخارجي لكتلة الورم الاولي الكبيرة Massive Primary Tumour على المستقيم مما يؤدي الى الامساك Constipation ، اما النزف المتزايد فانه يؤدي الى فقر الدم Anaemia بالاضافة الى آلام شديدة جداً في العظام عند استقرار النقيلة.

هذه المظاهر السريرية (النزف غير السوي والافرازات المهبلية) يجب ان تؤخذ بنظر الاعتبار في التشخيص التفريقي Differential Diagnosis ، اذ ان هناك اسباب اخرى تؤدي لهذه الاعراض اضافة لسرطان عنق الرحم، ومنها، تآكل عنق الرحم Cervical Erosion ، الليفانيات الرحمية Uterine Fibroids ، الحبوب واللوالب المستخدمة لمنع الحمل Intrauterine Contraceptive Devices ، هذا في النساء اثناء الفترة الخصبة من حياتهن. اما بعد سن انقطاع الحيض Postmenopause ، فهناك التهاب المهبل الضامر Atrophic Vaginitis ، فرط تنسج بطانة الرحم Endometrial Hyperplasia وسرطان بطانة الرحمEndometrial Carcinoma (Whitefield, 1995).

7.3.1 مسوحات سرطان عنق الرحم Screening Of The Uterine Cervix Carcinoma:

من التوصيات المستمرة للمؤسسات الصحية بصورة عامة هو ان جميع النساء، يجب ان يبدأن بفحوص طبية داخلية لعنق الرحم حالما تبدا حياتهن الجنسية وتشمل هذه الفحوصات مسحة باب (Papanicolaou or Pap.smear) بشكل دوري سنوياً، اذ ان فحص المسحات المهبلية يتيح تشخيص السرطانة قبل الغازية لعنق الرحم في النساء اللواتي لا تظهر لديهن اعراض مرضية وان العلاج في

هذه الاطوار سيمنع من هجوم المرض ومن ثم يقلل نسبة الوفيات. وباستخدام مِلْوَق خشبي Wooden Spatula بشكل يسمح بالتقاط الخلايا من الاتصال الحرشفي العمودي لعنق الرحم Squamocolumnar Junction of the Cervix ، عنق الرحم الداخلي وعنق الرحم الخارجي. ثم تنشر هذه الخلايا مباشرةً على شريحة زجاجية وتثبت بالكحول ثم تفحص هذه الشرائح بعد صبغها بالـ Haematoxylin & Eosin او بصبغة .Pap وهذه المسحات قد تكون طبيعية او تحتوي على خلايا ذات تغيرات التهابية وهذه تقود الى نتيجة سالبة. اما المسحات التي تحتوي على خلايا ذات انوية غير طبيعية فانها تتدرج الى خفيفة، متوسطة او شديدة. وفي هذا الفحص نجد ان هناك ارتفاع في نسبة النتائج السالبة الكاذبة False Negative قد تصل الى 40%، وهذا يعود لعوامل عديدة منها، الخطأ في اخذ العينة المناسبة اما بسبب صغر الآفة، عدم الوصول للآفة او عدم كفاية الخلايا المتواجدة في العينة بالاضافة الى الاخطاء التقنية نتيجة سوء التقاط الخلايا، الانتشار غير المناسب على الشريحة الزجاجية او الخطأ في صبغ الشرائح. اما النتائج الموجبة الكاذبة فانها لا تصل الى 1% وهذه نتيجة الالتهابات الحادة والاصابات البكتيرية او الفيروسية وكذلك حالات ضمور الظهارة نتيجة نقص الاستروجينات (Snider & Beavais, 1998; Nold, 1998; Ponten,*et al*., 1995).

ويجب متابعة اجراء الفحوص الخلوية ومسحات عنق الرحم سنوياً حتى الحصول على ثلاث فحوصات متتالية سالبة النتيجة، حينئذٍ يجرى الفحص كل ثلاث سنوات. للنساء المعرضات الى مستوى عالي من الخطورة (الفئات ذات المستويات الاجتماعية والاقتصادية المتدنية، اللواتي بدأن الفعالية الجنسية بأعمار مبكرة، المراجعات لعيادات الامراض الزهرية والسجينات،.....) (Singer & McCance, 1985).

اما الفئات التي لا تشملها فحوصات عنق الرحم فهي النساء اللواتي ليس لديهن أي نشاط جنسي على الاطلاق، اللواتي استؤصلت ارحامهن بسبب امراض غير سرطانية والنساء اللواتي تكون نتائج الفحوصات السابقة لهن سالبة طوال حياتهن حتى عمر 60 سنة (Savag & Parham, 1992;Devsa *et al*., 1989; Van Nagell *et al*., 1983).

ورغم ان العديد من الباحثين قد اشار الى امكانية مسوحات عنق الرحم في خفض نسبة حدوث السرطان الغازي ونسبة الوفيات نتيجة هذا المرض الا ان عدد آخر من الباحثين، اشار الى انه رغم برامج المسح وكلفها العالية فان نسبة الوفيات نتيجة سرطان عنق الرحم في الولايات المتحدة الامريكية لم تنخفض منذ عام 1970 (Devsa *et al*.,1989) وفي دراسة اجريت في المملكة المتحدة وجد ان نسبة الوفيات لسرطان عنق الرحم قد ازدادت الى الضعف في النساء باعمار اقل من 35 سنة للفترة من 1970-1976 بالرغم من برامج المسح (Yule,1978). ولكي تكون برامج مسوحات عنق الرحم مؤثرة فانها يجب ان تقلل من نسبة حدوث الآفات السريرية ونسبة الوفيات نتيجة المرض (Perez & Thomas, 1999)، ومن هنا تبرز اهمية التركيز في الوقاية من هذا المرض وتقليل نسب حدوثه بتجنب او تقليل التعرض لعوامل الخطورة المختلفة بالاضافة الى المسوحات، اذ ان المسوحات ليست ذات فائدة ما دامت عوامل الخطورة قائمة وتتعرض لها النساء بشكل مستمر.

1.7.3.1 المسحات غير الطبيعية لعنق الرحم :

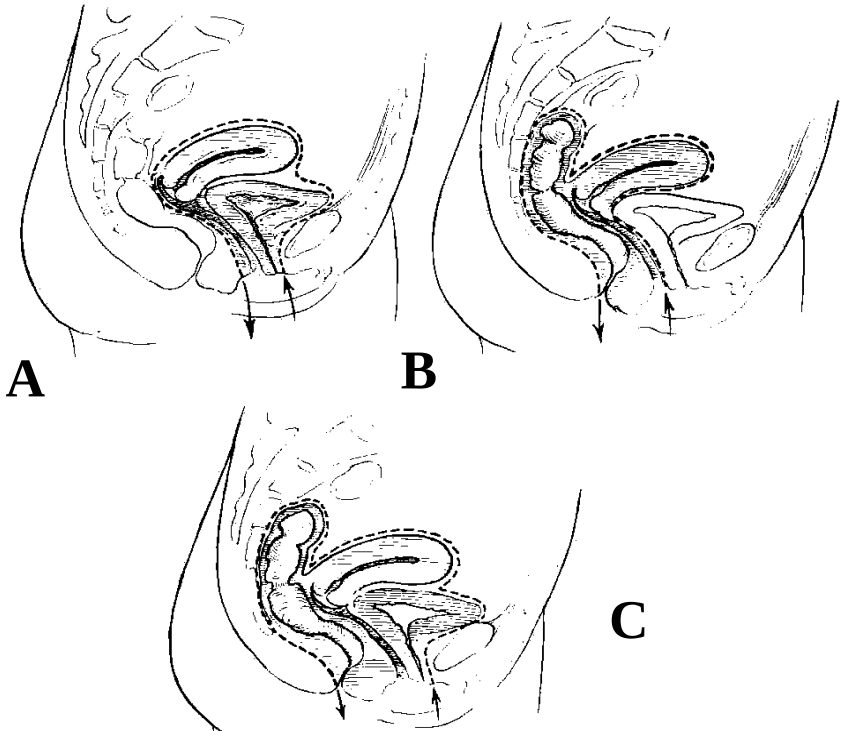
عندما تكون المسحة غير الطبيعية لعنق الرحم نتيجة الالتهابات او الاخماج فيجب معالجة هذه الحالات ومن ثم تؤخذ مسحة اخرى بعد الشفاء، اما المسحات الضامرة Atrophic Smear فيجب في هذه الحالة معالجة المريضة بالاستروجينات وتعاد المسحة عند عودة الظهارة للحالة الطبيعية. بقية الحالات غير الطبيعية لعنق الرحم والمسحات التي تبقى غير طبيعية حتى بعد المعالجة فانها تخضع للفحص التنظيري لعنق الرحم Colposcopic Examination وحالما يعرض عنق الرحم لقوة تكبيرية من 6 – X40X يتم التخلص من المخاط Mucus بواسطة قطعة قطن منقوعة بالمحلول الملحي الطبيعي مما يوضح مقدار آفات ظهارة عنق الرحم، وعند اضافة حامض الخليك بنسبة 4% لعنق الرحم فان هذا الحامض يجلّط بروتينات آفات الظهارة وينكّز Dehydrate الخلايا وهنا ستزداد الانعكاسات الضوئية من المناطق عالية الكثافة النووية والتي تظهر باللون الابيض وتسمى آفة الخليك البيضاء Aceto-White Lesion وتؤخذ الخزعات Biopsy من هذه المناطق. كما لوحظ ان السرطانة الحرشفية لعنق

الرحم (SCC) Squamous Cell Carcinoma تفتقر الى الكلايكوجين مما يقلل من اخذها لمحلول اليود Lugol`s Iodine والذي يمسح به عنق الرحم والمهبل فتبدو الظهارة الطبيعية والغنية بالكلايكوجين باللون البني الغامق وتؤخذ الخزعات من المناطق التي لا تصطبغ. ومن المهم جداً عند الفحص التنظيري لعنق الرحم ملاحظة الاتصال الحرشفي العمودي Squamocolumnar Junction لعنق الرحم كاملاً (Van Savag & Parham,1992; Nagell,etal.,1983).

8.3.1 علاج سرطان عنق الرحم Treatment Of The Uterine Cervix Carcinoma:

ان التعامل مع سرطان عنق الرحم يكون مختلفاً من مريضة الى اخرى اعتماداً على، درجة الاصابة، شدتها، الغزو، انتشار الاصابة والاعضاء التي يشملها المرض، فعند تصنيف الآفة ضمن الآفات قبل الغازية كورم داخل الظهاري لعنق الرحم بدرجاته المختلفة (CIN3, CIN2, CIN1) إذ عادةً ما تكون النساء المصابات بهذه الآفات, شابات وفي مقتبل حياتهن ويرغبن بإنجاب الاطفال لذا تعالج هذه الحالات بالتحطيم الموضعي Local Destruction بطرق عديدة منها : المداواة القرّيه Cryotherapy او ما يسمى بالكي القرّي Cryocautery (Richart,*et al.*,1980)، الاستئصال الموضعي، الاستئصال المخروطي Cervical Conization والاجتثاث والازالة بالليزر ثاني اوكسيد الكاربون CO_2 LASER (Light Amplification By Stimulated Emission) (Nold,1998).

وعندما تصنف الآفة ضمن المرحلة الاولى من تصنيف (FIGO) FIGO 1 فما فوق تستخدم عملية استئصال الرحم واستئصال الرحم الجذري Radical Hystrectomy الذي يتضمن استئصال كامل الرحم مع العقد اللمفاوية الحوضية وغالباً ما يترافق استئصال الرحم مع العلاج الاشعاعي Radiotherapy. اما العلاج الكيمياوي Chemotherapy فانه يكون محدود التأثير في معالجة سرطانات عنق الرحم بسبب التليف الذي يحدث عادةً العلاجات السابقة اشعاعياً او جراحياً، كما ان الامداد الدموي للورم يكون قد أُضعف بسبب تأثيرات العلاج الاشعاعي الذي يؤدي الى تقليل وعائية الورم مما يؤدي الى صعوبة وصول تراكيز الادوية الكيمياوية في هذه الانسجة الى التراكيز المؤثرة المثلى بالاضافة الى ان هذه الاورام غالباً ما تكون ذات أصل حرشفي والقليل من العوامل الكيمياوية تكون ذات تأثير ضد هذا النوع من الاورام. وكجزء من التليف فأن وظيفة نخاع العظم قد تضعف ايضاً نتيجة العلاج الاشعاعي السابق وغالباً ماترافق حالات سرطان عنق الرحم حصول الفشل الكلوي Renal Failure ولهذا فلا يستعمل العلاج الكيمياوي في هذه الحلات . وعند تقدم الصابة أوعودتها تستخدم جراحة ازالة احشاء الحوض P elvic Exenteration بضمنها الرحم ،عنق الرحم ،الانابيب الرحمية ، المبايض، المهبل، المثانة، الاحليل و القولون (شكل 2.1) وغالباً ماتستخدم هذه الجراحة عند فشل العلاج الاشعاعي (Nold, 1998; Savag & Parham, 1992).



1

The

نساء

الذي

ال

استخدم بيانات الوفيات في Verona للفترة من 1760 الى 1839 ولاحظ الانتشار العالي لهذا المرض عند النساء المتزوجات وندرته الشديدة في الراهبات والنساء غيرالمتزوجات (Peel,1995) ومنذ ذلك الحين بدأت دراسات متعددة لتحديد مسببات سرطان عنق الرحم ،وربط علم الاوبئة Epidemiology في القرن العشرين بين الحقيقة السابقة وغياب المرض في مجتمع الراهبات والنساء غيرالمتزوجات ... وبهذا ارتبط المرض بشدة اكبر مع الفعالية الجنسية بالاضافة الى تأكيد هذه الدراسات على أهمية الحالة الاجتماعية والاقتصادية الوطئة ،الزواج بأعمار صغيرة ، الحمل المبكر ، تعدد الولادات ، تعدد العلاقات والصور الفاضحة Helped By The Voyeuristic Interest of The Press في توسيع احتمالية الاصابة .وقد وجد ان العمر المبكر للزواج وتعدد العلاقات هما العاملان الاكثر خطورة في احداث المرض (Thomas,*et al.*3, 2001; Rotkin, 1973).

إن اقتران المرض مع الممارسات الجنسية المتعددة باسلوب الخلط وغير الشرعية ، جعل المرضى ،اضافة لمرضهم ، ينوؤن بحمل وصمة عار مرضهم ،الا أنهم سرعان ما انصفوا علمياً بدراسات أكدت دور العوامل الخارجية الاخرى مثل التدخين ،حرفة وعمل الزوج ،العوامل المعدية ،العوامل الهرمونية ،الحالة المناعية والوراثة، وبرز دور الرجل وسلوكياته كعوامل مهيئة لاصابة المرأة بهذا المرض . وظهرت فكرة الرجل عالي الخطورة High-Risk Man ذو العلاقات المتعددة من خلال تسببه بالمرض وليس بسبب المرأة لوحدها (Li Goodman,*et al.*1,2, 2001; Thomas,*et al.*3, 2001; & Thomas, 2000; Li,*et al.*1, 2000).

وقد بُيِّنَت أهمية ختان الرجال Circumcision وعلاقته بهذا المرض اذ اشارت احدى الدراسات (Vineherg,1919) الى ان نسبة الاصابة بسرطان عنق الرحم في نساء نيويورك غير اليهوديات اكثر بعشرين مرة من معدلات الاصابة عند يهوديات نيويورك. وفسّر هذا الانخفاض نتيجة ختان ازواجهن. واشار احد الباحثين (Abou Dauod,1966) بعدم وجود أي اختلاف في معدلات الاصابة بين النساء المسيحيات والنساء المسلمات في لبنان مستنتجاً ان ختان الرجال ليس له علاقة بهذا المرض. وفي دراسة Gajalakshmi & Shanta (1993) الذين بينا ان نسبة الاصابة بسرطان عنق الرحم لدى المسلمات هي نصف نسبة حدوثها لدى المسيحيات بينما كانت اعلى المعدلات لدى النساء الهندوسيات والتي تبلغ ضعفي ونصف معدلاتها لدى المسلمات وفسرا ان سبب انخفاض معدلات الاصابة يعود الى ختان الازواج المسلمين. ولوحظت اهمية الختان من خلال انخفاض نسبة حدوث المرض في بعض المجتمعات الاسلامية واليهودية وقد يكون سبب انخفاض نسب الاصابة يعود للتعاليم الدينية التي تحتم النظافة وتجنب الاتصال الجنسي خلال فترة النفاس والحيض (اذ ان نسبة الانقسام لخلايا عنق الرحم في فترة الطمث تزداد اكثر بـ 1.8 مرة مما هي عليه اعتيادياً) وتماسك العائلة والالتزام الاخلاقي وعدم ممارسة الجنس خارج نطاق الزوجية. وقد اشار بعض الباحثين الى ان ازدياد الحرية الجنسية للرجال اليهود ادى الى زيادة نسب حدوث سرطان عنق الرحم لدى زوجاتهم اذ ان 80% من الذين اصبت بزوجاتهم بسرطان عنق الرحم كانت لديهم علاقات جنسية متعددة مع اكثر من تسع نساء اخريات اضافة لزوجاتهم . ومهما يكن السبب فان زوجات الرجال الذين لديهم علاقات جنسية مع اكثر من 18 شريكة خارج محيط الزوجية، ترتفع خطورة الاصابة بسرطان الرحم لديهن لاكثر من 7.8 ضعفاً بينما تنخفض نسبة الاصابة بسرطان عنق الرحم لدى النساء المتزوجات من رجال تم قطع الاسهر لديهم (Vasectomized men) (Li & Thomas, 2000) بسبب الاختلاف بالسائل المنوي Semen وخلوه من الحيامن Sperms وان الحامض النووي في رأس الحيمن قد يتداخل Integrate في التركيبة الوراثية للخلايا الظهارية مؤدياً الى تغيرات ايضية في الخلية المضيف مسبباً نمواً غير مسيطر عليه (Li,*et al.*, 2000; Reid,*et al.*, 1978)، وتلعب الحيامن هذا الدور بسبب طبيعة المرض المتعدد الاسباب والعوامل Multifactorial والتي لاتشمل الانثى المضيف فقط بل تشمل الذكر والظروف البيئية المحيطة ويؤيد ذلك بعض الملاحظات المسجلة في الدول الاسكندنافية (Kjear *et al.*,1988) والتي تبين ان 22% من نساء كرينلاند Greenland باعمار 20 الى 39 سنة لديهن اكثر من 40 شريك جنسي وتبلغ نسبة الخطورة للاصابة بسرطان عنق الرحم 5.8 مرة اكثر مما هي عليه نسبة الخطورة للاصابة في النساء الدنماركيات اللواتي تبلغ نسبة النساء لنفس الاعمار واللواتي لديهن اكثر من 40 شريك جنسي 0.3% فقط . ان النسب العالية لسرطان عنق الرحم تحدث لدى المومسات

المصابات امراض زهرية والنساء السجينات اذ تزداد نسبة حدوث الاصابة لدى السجينات الى اربعة اضعاف نسب الاصابة لدى غير السجينات ويحدث المرض في ثلث اللواتي مارسن البغاء في دراسة اجريت في سجن لندن على 768 امراة وجد ان نسبة الاصابة المثبتة كورم داخل الظهاري لعنق الرحم قد بلغ 9.2% في النساء بعمر 21 سنة فاكثر و6% عند النساء بعمر اقل من 21 سنة (Singer & Mc Cance,1985).

وبالرغم من ارتباط الفعالية الجنسية مع سرطان عنق الرحم فان هذا المرض ليس من الامراض المنتقلة جنسياً Sexually Transmitted Disease (STD) مثل السفلس Syphilis والسيلانGonorrhoea ، اذ لايوجد عامل واحد يمكن ان ينقل المرض. وهناك العديد من عوامل الخطورة لسرطان عنق الرحم مثل ، العوامل المعدية (Thomas,*et al.*2, 2000)، الكيمياويات (Yuspa & Shields, 1997)، التدخين (Cerqueira,*et al.*, 1998)، العوامل الهرمونية (Henderson,*et al.*, 1997)، الحالة المناعية (Spinillo, 1992;Schwartz,*et al.*, 1991; Schafer,*et al.*, 1991)، والعوامل الوراثية ، بالاضافة الى الحالة الاجتماعية والاقتصادية الواطئة (Reid,*et al.*, 1978) وما يرافقها من استهلاك محدود للفواكه (النقص الغذائي) وخاصة الحاوية على بيتا كاروتينβ- Carotene ، فيتامين C، فيتامين A والفوليت Folate والتي تساعد في الوقاية من سرطان عنق الرحم (Goodman,*et al.*2, 2001)،وعدم الاهتمام بالنظافة الشخصية (Jayant,*et al.*, 1997) وعدم استخدام الموانع العازلة للحمل ولهذا يزداد سرطان عنق الرحم في البلدان النامية(Trichopoulos,etal.,1997).

1.9.3.1 العوامل المعدية Infective Factor:

تشمل هذه العوامل عدة انواع من الفايروسات وهي:-

1.1.9.3.1 فايروس الورم الحليمي البشري Human Papilloma Virus (HPV):

تعد هذه الفايروسات من العوامل المنتقلة جنسياً وتحمل المادة الوراثية (DNA)، وهناك علاقة وثيقة بين هذه الفايروسات والتي بلغت اكثر من 230 نوع Subtype (Perez, 2001; Frish & Goodman, 2000) وسرطان عنق الرحم (Thomas,*et al.*1, 2001; Goodman,*et al.*1, 2001;Herrington, 1994,1995) ان انواع فايروسات الورم الحليمي البشري (HPV) واطئة الخطورة مثل نوع 6 و 11 (HPV6 & HPV11) توجد عادةً في الآفات الحميدة بينما الانواع عالية الخطورة واكثرها اهمية الانواع 16 ، 18، 31 ، 38 فانها غالباً ما تلاحظ في الآفات ما قبل السرطانية والسرطانية ويكون الـ DNA الفايروسي متداخل في المادة الوراثية Viral DNA Integrated In The Genome (Sastre-Garau,*et al.*, 2000; Cullen, *et al.*, 1991; Matsukura, *et al.*,1989) وهذا التداخل Integration او الاندماج لفايروسات الورم الحليمي البشري HPV عادةً ما يلاحظ في المواقع الهشة Fragile Sites للمادة الوراثية البشرية (الجينوم البشري) (Wilk *et al.*,1996) ويبدو تفضلها لمنطقة FRA313 على موقع الكروموسوم 3P14 والناحية المجاورة للجين الورمي *c-myc* على الكروموسوم 8q24 (Durst *et al.*,1987; Laza *et al.*,1989; Couturier *et al.*,1991; Gallego *et al.*,1994). ان اندماج الـ DNA الفايروسي في المادة الوراثية الخلوية للمريضة يمكن ان يولّد الاضطراب لكل الجينوم وفقدان الآلية التنظيمية للجينات الخلوية نتيجة تأثير العناصر التنظيمية الفايروسية Viral Regulatory Elements على الجينات الخلوية المجاورة (Laza *et al.*,1989). والجينات الورمية الفايروسية E5 ، E6 ، E7 تشفر البروتينات التحول الرئيسية Major Transforming Proteinsالقادرة على استحثاث التكاثر الخلوي، البقاء Immorrtalisation والتحول Transformation (Herrington,1994) ، فمثلاً الجينات الورمية E5 لفايروسات الورم الحليمي البشري HPV عالية الخطورة قد تلعب دوراً في التحول الخلوي نتيجة التداخل Interaction مع مستقبلات عوامل النمو في الغشاء الخلوي Cell Membrane Growth Factor Receptors مثل B-2/neu c-e*Rb* & EGF-Receptor (Auvinen *et al.*,1997). اما الجينات الورمية E6 لفايروسات الورم الحليمي البشري HPV عالية الخطورة فانها ترتبط مع الجين الكابت للسرطان *P53* مؤدية الى نكوص Degradation بروتيناته واضطراب سيطرة دورة الخلية Cell Cycle Control

وعدم الاستقرار الجيني (Crook *et al.*,1991; Mansur.*et al.*,1995)، وكذلك الجينات الورمية الفايروسية E7 فانها تسبب اضطراب دورة الخلية نتيجة الارتباط بجين الارومة الشبكية Retinoblastoma Gene(*Rb*) (Dyson *et al.*,1989).

وتعد هذه الفايروسات من العوامل الرئيسية المسببة Essential Etiologic Factor لسرطان عنق الرحم حسب ما اشار اليه عدد كبير من الباحثين (Thomas,*et al*., 2001; Goodman,*et al*.1, 2001; Goodman & Frisch, 2000) حيث وجدت المادة الوراثية DNA الفايروسية في 90% من الحالات المصابة بهذا المرض (Hildesheim *et al*., 2001; Kersemaekers,*et al*., 1999). يمكن الكشف عن المادة الوراثية الفايروسية باستخدام عدة تقنيات مثل تقنية In situ hypridizition وتقنية Polymerase Chain Reaction (PCR) (Kersemaekers,*et al*., 1999).

ولا تكفي الاصابة بفايروسات HPV لحدوث سرطان عنق الرحم، اذ يجب حدوث طفرات جينية اضافية في الخلايا المصابة بهذه الفايروسات ليحدث الورم السرطاني ويعمل التدخين وحبوب منع الحمل تآزرياً Symergistic مع فايروسات HPV في احداث هذا المرض (Howley *et al.*,1997).

2.1.9.3.1 الفايروسات الاخرى Other Viruses:

هناك القليل من الدلائل التي تؤيد مشاركة فايروسات اخرى مع فايروس الورم الحليمي البشري HPV في النشوء الورمي سوى فايروسات الـ(HSV) Herpes simplex virus والـ(EPV) Epstein-Barr Virus والتي يمكن ان تشخص Identified في آفات الاورام داخل الظهارية لعنق الرحم CIN وسرطان عنق الرحم المنتشر ،لكن قدرة هذه الفيروسات على المشاركة مع فايروس الورم الحليمي البشري HPV غير معروفة (Munoz,*et al*., 1995; Landers *et al.*,1993). حيث وجد ان 30% من آفات الاورام الظهارية لعنق الرحم CIN و50% من حالات سرطان عنق الرحم تحتوي على فايروس HSV-2 وهذا يقود الى ان هذا الفايروس قد يكون عامل مساعد محتمل Potential Cofactor في حالات تسرطن عنق الرحم، ففي احدى الدراسات في امريكا اللاتينية لوحظ ان وجود فايروس HSV-2 يقترن مع عوامل الخطورة العليا لسرطان عنق الرحم ، اذ ان النساء ذوات الآفات الموجبة لفايروس HSV-2 وفايروسات HPV 16/18 تتضاعف لديهن خطورة الاصابة بسرطان عنق الرحم مقارنةً بالنساء الموجبة لفايروسات HPV 16/18 فقط (Hildesheim *et al.*,1991) وهذا يوحي الى ان هناك تاثيرات تآزرية Synergistic محتملة بين فايروسات HSV-2 و HPV ولكن دراسات اخرى لم تستطع تحديد هذا الازدياد المعنوي في الخطورة (Park *et al.*,1995;Munoz *et al.*,1995;Hakma *et al.*,1993). ولهذا فان هناك غموض حول دور فايروس HSV لوحده في استحثاث سرطان عنق الرحم ، إلا ان هذه الفايروسات تعد مؤشراً للفعالية الجنسية (Ponten *et al.*,1995).

2.9.3.1 الكيمياويات Chemicals:

لم تشخص لحد الآن مجموعة كيمياوية مفردة ترتبط بسرطان عنق الرحم لكن هناك احتمالية ان رؤوس الحيامن لبعض الرجال تحتوي على مواد تستطيع ان تتلف الخلايا الظهارية لعنق الرحم بشكل مستمر وبهذا فهي تعمل كمسرطن Carcinogen، كما اشارت الدراسات الى ان النساء المدخنات ترتفع لديهن الخطورة لآفات الاورام الظهارية لعنق الرحم CIN (Eppel,*et al*., 2000; Hemminki *et al.*,2000; LaVecchia *et al.*,1986) واقترحت بعض الدراسات ان دخان السجائر يدخل عوامل خطورة اضافية لتطوير آفات الاورام الظهارية لعنق الرحم CIN (Cerqueira *et al.*,1998) اذ ان المدخنات لديهن خطورة اضافية 2-3 مرات اكثر من غير المدخنات اعتماداً على عدد السجائر و مدة التدخين، كما ان النساء ذوات النشاط الجنسي العالي يَمِلْنَ لان يكنّ مدخنات (Trichopoulos *et al.*,1997) حيث لوحظ ان هناك علاقة قوية وبشكل طردي بين انتشار الاصابه بفايروسات HPV وتدخين السجائر Dose Response Reltionship (Burger,*et al*.,1993).علاوةً على ذلك فان النساء المصابات بفايروسات HPV16/18 ترتفع عوامل الخطورة بالاصابة بسرطان عنق الرحم لديهن عندما يكن مدخنات الى ثلاثة اضعاف (Herrero *et al.*,1989) اذ انDNA ظهارة عنق الرحم يعاني

من الطفرات المتكررة بشكل معنوي في النساء المدخنات (Simons *et al.*,1993) وعادةً ماتستهدف المسرطنات الكيمياوية الخلايا الظهارية مسببةً التلف الجيني ويحدث تلف الـ D NA نتيجة الكيمياويات بشكل مباشر نتيجة التعرض البيئي أو بشكل غير مباشر من خلال تنشيط المسالك المولدة للطفرات الداخلية Endogenous Mutagenic Pathways مثل جذور الاوكسجين Oxygen Radicals. واغلب السرطانات المتولدة نتيجة التعرض الكيمياوي تكون ذات اصل نسيجي واحد وتحتاج الى تراكم التغيرات الوراثية وتتقدم بمراحل متعددة من الطبيعية، ماقبل السرطان ثم السرطان (Simons,*et al.*, 1993). وقد وجد مثلاً ان الـ Tobacco-Specific Nitrosamines الموجودة في ادرار المدخنين تسبب انواع متعددة من الطفرات. كما ان دخان التبغ يحتوي على اكثر من 40 مادة مطفرة ومسرطنة وهذه تتراكم وتتجمع في السوائل المهبلية والتي تغسل عنق الرحم بشكل مستمر (Yuspa & Shields,1997) وقد وجد ان النيكوتين يثبط الموت المبرمج للخلايا Apoptosis مما يؤدي الى بقاء الخلايا Immortality ولخطورة التدخين علاقة بالجرعة والتي تتأثر بالإدمان على النيكوتين اذ يستهلك المدخن عدد اكثر من السجائر ليحافظ على مستوى النيكوتين في دمه وعند تدخين أنواع السجائر الحاوية على نسب أقل من النيكوتين تزداد الحاجة الى تدخين عدد اكبر من هذه السجائر للمحافظة على نفس مستوى النيكوتين في الدم مما يزيد من التعرض الى مخاطر المسرطنات الأخرى الموجودة في التبغ، هذا مع العلم ان النساء اكثر تحسساً من الرجال عند نفس المستوى من التدخين (Hemminki & Vaittinen,1998,1999;Cerqueira *et al.*,1998;Yuspa & Shield, 1997).واشار عدد من الباحثين الى ان تناول الدهون الحيوانية والكحول من عوامل الخطورة للأصابة بسرطان عنق الرحم (Dreyer *et al* ., 2001 ; Mori & Sagae ,2001) . ويضيف الكحول عوامل خطورة اضافية للاصابة بسرطان عنق الرحم . وقد بين Weiderpass,*et al*., (2001) ألى أن الكحول يتسبب بزيادة الخطورة للأصابة بهذا المرض , أذ أنه يؤدي الى تحول آفات CIN الى السرطانة الغازية . وقد يكون هذا التحول الخبيث نتيجة نمط الحياة التي ترافق الكحولية Alcoholisn (الخلط الجنسي, الأصابة بفايروسات HPV, أستعمال الهرمونات المانعة للحمل الفموية والنقص الغذائي) (Weiderpass *et al*., 2001; Dreyer *et al* ., 2001 ; Mori & Sagae ,2001).

3.9.3.1 العوامل الهرمونية Hormonal Factors:

يزيد الاستعمال طويل الأمد لحبوب منع الحمل الفمويه Oral Contraceptive عوامل الخطوره للاصابه بسرطان عنق الرحم الى 2-3 اضعاف (LaVechia *et al*., 1996; Ursin *et al*., 1991).وعند وجود فايروسات الورم الحليمي البشري HPV فان الخطوره النسبية لتطور الآفات قبل الغازيه Pre-Invasive Lesions تزداد بشكل كبير جداً (Le Vecchia *et al.*,1996). تلعب الهرمونات دوراً في احداث السرطان من خلال تنشيط الجينات الورميه وابطال الجينات الكابته للسرطان مؤديه للسرطان (Henderson *et al.*,1997). تعمل المستويات العالية للهرمونات الانثويه كمحرض Promoter للتسرطن المتسبب بفيروسات الورم الحليمي البشري H PV حيث ان الاستروجينات تزيد من التعبير Expression لهذه الفايروسات إذ أن فايروسات الورم الحليمي البشري HPV تسبب زيادة في 16α-Hydroxylation للإستراديول Estradiol مما يؤدي إلى إطالة تأثير الاستروجينات على هذه الفايروسات(Bartholomew *et al.*,1997;Auborn *et al.*,1991;Mitrani-Rosenbaum *et al.*,1989) وهذه العلاقة بين موانع الحمل الهرمونية وسرطان عنق الرحم تعود الى ان النشاط الانقسامي لخلايا عنق الرحم خلال الدوره الحيضيه الذي يبدي زياده في نسبة الانقسام تصل الى 1.85 ضعفاً في الطور اللوتيني Luteal Phase عما هي في الطور الحويصلي Follicular Phase من الدورة الرحمية Uterine Cycle وينخفض النشاط الانقسامي لدى النساء بعد سن انقطاع الحيض ليصل الى 33% مما هو عليه خلال حياة النساء الخصبه وان استعمال الادويه الهرمونيه المانعه للحمل وخصوصاً في فترة المراهقه يسبب تغيرات مظهريه في عنق الرحم الداخلي Endocervix يرافقها الخزب المتني Stromal edema ، وزياده في انتاج المخاط وفرط التنسج الغدي Glandular hyperplasia . تزداد التغيرات النسيجيه لعنق الرحم بالاستعمال المستمر والطويل الامد لهذه الهرمونات وقد وجد ان تناول

حبوب منع الحمل الفمويه في فترة المراهقه يزيد من نسب حدوث حالات سرطان عنق الرحم (Ursin *et al.*,1994) وبالاضافه الى ان حبوب منع الحمل الفمويه تزيد من تكاثر الخلايا الظهارية لعنق الرحم، فان النساء اللواتي يستعملن حبوب منع الحمل يكن ذوات نشاط جنسي أعلى ولا يستعملن العوامل القاتلة للحيامن Spermicidal agents أو الحواجز المستعملة لمنع الحمل Barrier methods أو طرق القذف الخارجي (Weiderpass *et al.*, 2001; Mori & Sagae, 2001;Trichopoulos *et al.*,1997).

4.9.3.1 الوهن المناعي Low Immune State :

لوحظ ان النساء المصابات بفايروسات العوز المناعي البشري Human Immunodeficiency Virus (HIV) تزداد لديهن نسبة الاصابة بفايروسات الورم الحليمي البشريHPV وآفات الاورام داخل الظهارية لعنق الرحم CIN لتصل الى 62.5% مقارنة بـ 7.5% في غير المصابات بهذه الفايروسات (Six *et al.*,1998). وتعد هذه الآفات (CIN) شائعة لدى المصابات بفايروسات العوز المناعي البشري (HIV) (Ahr *et al.*, 2000). ان انخفاض المقاومة المناعية الموضعية والعامة يزيد من نسب وتقدم الاصابة، حيث تحدث زيادة في انتشار سرطان عنق الرحم في النساء المثبَّطات مناعياً Immunosuppressed Women بعد عمليات زرع الكلى Renal Allograft (Alloub *et al.*, 1989). واشارت احدى الدراسات التي اجريت على 49 امرأة خضعت لعمليات زرع الكلى ان 49% منهن اصبن بسرطان عنق الرحم (Alloub *et al.*,1989). ولهذا فان العديد من حالات العوز المناعي سواء كانت ولادية Congenital او مكتسبة Acquired او دوائية المنشأ Iatrogenic تؤدي الى الاهبة Predisposition السرطانية. كما وجد ان الشد والاجهاد النفسي يزيد من خطر الاصابة من خلال التأثير على الحالة المناعية (Maiman *et al.*, 1993; Spinillo *et al.*, 1992; Schwartz *et al.*, 1991; Schafer *et al.*, 1991; Castello *et al.*, 1986).وقد أشار العديد من الباحثين الى أن عدم تناول الفواكه والخضر بشكل منتظم والنقص الغذائي يزيد من خطورة الأصابة بسرطان عنق الرحم من خلال التسبب بالوهن المناعي(Mori& Sagae ,2001;Shanta *et al.*,2000;Dreyer *et al.*,2001) .

10.3.1 الجينات وسرطان عنق الرحم Genes & Cervical Cancer:

هناك جينات تلعب دوراً مهماً في نشوء سرطان عنق الرحم ويمكن تقسيمها الى ثلاث مجاميع: الجينات الكابتة للسرطان Tumour Supressor Genes ، الجينات الورمية Oncogenes وجينات اصلاح عدم التناظر Mismatch Repair Genes.

1.10.3.1 الجينات الكابتة للسرطان Anti-oncogenes or Tumour Suppressor Genes:

من الجينات الكابتة للسرطان والتي لها دور في عملية تسرطن عنق الرحم :

1.1.10.3.1 جين *P53* :

يتموضع الجين الكابت للسرطان *P53* البشري على الذراع القصير للكروموسوم 17 في الحزمة 13 (17P 13.1) ،وهو جين متعدد الوظائف Multifunction يلعب دوراً مركزياً في تنظيم واتّساق الاستجابات نتيجة الكرب الخلوي Cellular Stress ،كما ينشط هذا الجين (*P53*) الطبيعي استنساخ الجينات التي تسيطر على دورة الخلية والجينات التي تسبب الموت المبرمج للخلايا Apoptosis عند حدوث تلف للـ DNA ، اذ يقوم هذا الجين عادة بالتحكم والسيطرة على منع حصول أي خلل في تتابعات الـ DNA ويحث على موت الخلية التالفة ويمثل الحارس الامين في الخلية (Harris,1996)،

ولهذا فان ابطال Inactivation الجين الكابت للسرطان *P53*هو الحدث الشائع في نشوء وتطور سرطان عنق الرحم (Werness *et al.*,1990) (Skopelitou *et al* ,1997) ويكون الجين *P53* الطافر ذو نصف عمر طويل Extended Half Life ويلاحظ هذا الجين *P53* الطافر في اكثر من 10% من حالات سرطان عنق الرحم (Kim *et al* ,1997) وتظهر الطفرات في الجين *P53* بشكل رئيسي في سرطانات عنق الرحم التي لا ترافقها اصابات بفايروسات الورم الحليمي البشري HPV (Numa *et al*., 2001; Crook *et al* ,1991). وبالاضافة إلى الطفرات في الجين *P53* فان ابطال هذا الجين (*P53*) يمكن ان يحدث نتيجة الارتباط بين الجين *P53* الطبيعي ومختلف الجينات الورمية لفايروسات HPV مثل HPV16-E6 والتي لها القدرة على الارتباط مع جينات *P53* الخلوية والجين الورمي *MDM-2*. اما الطفرة النقطية للجين *P53* فهي تلاحظ في 10% من الحالات السريرية لسرطانة الخلايا الحرشفية لعنق الرحم Squamous cell carcinoma of the uterine cervix بينما تلاحظ الطفرة النقطية للجين *P53* في اكثر من 30% من حالات السرطانة الغدية Adenocarcinoma لعنق الرحم (Park *et al* ,1995).

2.1.10.3. 1 جين الارومة الشبكية (*Rb*) Retinoblastoma Gene:

يقع الجين الكابت للسرطان *Rb* البشري على الذراع الطويل للكروموسوم 13 في الحزمة14 (13q14) ويلعب هذا الجين (*Rb*) دوراً دائماً في السيطرة Gating على تقدم دورة الخلية وتحريض Promoting التمايز الخلوي. وعند فقدان بروتينات الجين الكابت للسرطان *Rb* فان ذلك يقود بشكل مباشر إلى تحفيز التكاثر الخلوي. ان الطفرات في هذا الجين او فقدانه يحدث في العديد من السرطانات البشرية مثل، اورام الارومة الشبكية Retinoblastoma ، الغَرَن العظمي Osteosarcoma ،سرطانات الرئة، سرطان الثدي، سرطانات المثانة وسرطانات عنق الرحم. ففي سرطان عنق الرحم يضطرب Deregulated الجين (*Rb*) بواسطة الجينات الورمية الفايروسية E7 لفايروسات الورم الحليمي البشري HPV اذ ان هذا الارتباط بين *Rb*,E7 يؤدي إلى تحفيز الجينات التي تزيد تضاعف الـ DNA (Park *et al.*,1995; Giordano & Kaiser,1996)

3.1.10.3.1 جين Fragile Histidine Triad (*FHIT*):

ان جين *FHIT* من الجينات الكابتة للسرطان والذي يقع على الذراع القصير للكروموسوم 3 (3P14) وتحدث تغيرات وراثية مختلفة لهذا الجين مثل الطفرة النقطية، Insertion، فقدان Deletion ،ولوحظ الجين *FHIT* غير الطبيعي في 43% من حالات سرطان عنق الرحم (Su *et al.*, 1998;Yoshino *et al.*, 1998;Hendricks *et al.*, 1997).

2.10.3.1 الجينات الورمية Oncogenes :

ومنها :

1.2.10.3.1 جين مستقبل عامل النمو البشروي

Epidermal Growth Factor receptor(*EGF*) :

ان تحول الخلية من طور السكون Goلتبدأ الدورة الخلوية يحكم بواسطة عوامل النمو المختلفة ومن اهمها عامل النمو البشروي *EGF* البشري الذي يحفز التكاثر الخلوي لأنواع عديدة من الخلايا بضمنها خلايا البشرة. يقع جين مستقبل عامل النمو البشروي البشري *EGF*-receptorعلى الكروموسوم 7.و تُظهر الطبقات القاعدية للظهارة الحرشفية لعنق الرحم تعبيراً معتدلاً Moderate Expression لمستقبل عامل النمو البشروي،والتعبير الجيني العالي لهذه المستقبلات في حالات سرطان عنق الرحم يرتبط بالمآل السيء Poor Prognosis للمرض (Keresmaekers *et al*., 1996 1999; Kristensen *et al*,).

2.2.10.3.1 جين ابيضاض الدم بأرومة الحمر *c-erb B-2/neu*:

يتموضع جين ابيضاض الدم بأرومة الحمر (*c-erb B-2/neu*) Erythroblastic Leukemia Gene على الذراع الطويل للكروموسوم 17 حزمة21 (17q21)(Bacus *et al*,1994;DePotter,1994) وينشط هذا الجين *c-erb B-2/neu* بالطفرة النقطية او التضخيم الجيني(Auvinen *et al*,1997). وعادةً لا يوجد تعبير عن *c-erb B-2/neu* في الظهارة الحرشفية الطبيعية لعنق الرحم،وغالباً مايكون التعبير الفائق لهذا الجين في المرحلتين الثانية والثالثة من مراحل سرطان عنق الرحم ويكون مؤشراً للمآل السيء للمرض(Costa *et al.*, 1995).

3.2.10.3.1 جين *c-myc* :

يقع الجين الورمي الاولي (*c-myc*) Myelocytomatosis Gene على الذراع الطويل للكروموسوم 8 حزمة 24 (8q24). ان التعبير عن جين *c-myc* يترافق مع تحول الخلية من طور السكون G_0 إلى الحالة المحفَّزة عبر السيطرة على تقدم الدورة الخلوية والتضاعف الخلوي. ان التضخيم الجيني او ازدياد التعبير عن هذا الجين لوحظ في العديد من الاورام ومن ضمنها سرطانات عنق الرحم (Sastre-Garau *et al*., 2000; Soini *et al.*, 1994).

4.2.10.3.1 جين *MDM-2*:

يقع جين (*MDM-2*) Murine Double Minute gene البشري على الذراع الطويل للكروموسوم 12 حزمة 13 (12q13) ويشفر لانتاج بروتينات تستطيع الارتباط مع *P53* الطبيعي او *P53* الطافر. اذ ان بروتينات *MDM-2* تتداخل مع الظروف التي يحتاجها *P53* لتثبيط استنساخه بنفس الطريقة التي تعمل بها الجينات الورمية الفايروسية لفايروسات الورم الحليمي البشري HPV-E6 (Chen *et al.*, 1995). ان التعبير العالي عن *MDM-2* يثبط السيطرة الاستنساخية Transcriptional Control التي تتم بواسطة بروتين *P53* بتثبيط وتحطيم Degradation *P53* ، ولا يلاحظ أي تعبير عن هذا الجين في خلايا الظهارة الحرشفية الطبيعية لعنق الرحم بينما هناك تعبير جيني عالي له في سرطانات عنق الرحم (Haupt *et al.*, 1997; Kubbutal *et al.*, 1997)

5.2.10.3.1 جين *ras*:

تلعب عائلة الجينات الورمية الاولية *ras* والتي تشمل *Kirsten-ras* ، *Harvey-ras* و*Neuroblastoma-ras* دوراً مهماً في نشوء وتطور مختلف انواع السرطانات ومنها سرطان عنق الرحم. ان منتجات الجينات الورمية الاولية ras لها دور فعال في تنظيم نمو الخلية، وهناك طفرات نقطية محددة (في الكودونات 61،13،12) تغير نواتج هذه الجينات (*ras*) مؤدية إلى تحفيز مستمر للنمو الخلوي ونشوء السرطان (Enomoto *et al.*, 1991) . يلاحظ التعبير الفائق لجين *ras* في اكثر من 80% من سرطانات عنق الرحم، وغالباً ما تكون مؤشراً للمآل السيئ للمرض. اما الطفرة النقطية في *K-ras* و *H-ras* فقد وجدت في 20% من سرطانات عنق الرحم وخصوصاً في المراحل المتأخرة للمرض (Grendys *et al.*, 1997).

3.9.3.1 جينات اصلاح عدم التطابق في الـ DNA Mismatch Repair Genes:

ان جينات اصلاح عدم التطابق في الـ DNA من الجينات التي تتضمنها عملية نشوء السرطان اذ تشفَّر للبروتينات المسؤولة عن تشخيص واصلاح الاخطاء خلال تضاعف الـ DNA في الخلايا المنقسمة. ويبلغ عدد هذه الجينات المكتشفة ، 6جينات وهي :

- Human mut S homolog (*hMSH2*)..... على الكروموسوم 2P15-16
- Human mut S homolog (*hMSH3*)..... على الكروموسوم 5q11-13
- Human mut S homolog (*hMSH6*)..... على الكروموسوم 2P16
- Human Post Meiotic Segregation Gene (*hPMS1*)..... على الكروموسوم 2P31
- Human Post Meiotic Segregation Gene (*hPMS2*)..... على الكروموسوم 7P22

Human mut L homolog (*hMLH1*)..... على الكروموسوم 3P21

ان حدوث الطفرات في هذه الجينات او فقدانها يؤدي الى الاصابة ببعض انواع السرطانات مثل سرطان عنق الرحم، سرطان بطانة الرحم، سرطان المبيض وسرطان القولون والمستقيم. وهناك تغيرات في اثنين من هذه الجينات على الاقل في سرطانات عنق الرحم (Akiyama *et al.*, 1997; Leach *et al.*, 1996) .

11.3.1 العوامل الوراثية للسرطان العائلي:

تمتلك العديد من العائلات نزعة وراثية Tendency وميل قوي للاصابة بالسرطان (Hemminki & Vaittinen,1998; Hemminki *et al.*,1998; Hemmink & Vaittinen,1999).
ان الضربات Hits، هي طفرات او تغيرات في الجينات المشاركة في تنظيم النمو الخلوي وقد تحدث التعرض باحتمالات عشوائية خلال تضاعف ألـ D NA والتضاعف الخلوي نتيجة التعرض للمسرطنات البيئية المختلفة او تكون طفرات موروثة.و بغض النظر عن مصدر التغيرات الوراثية فان تحول الخلية إلى خلية سرطانية لايحتاج إلى طفرة واحدة فقط، بل إلى حصول طفرتين في جين معين على زوج الكروموسومات وهاتان الطفرتان ضروريتان لنشوء الورم وهذه العملية عادةً ما تحتاج إلى سنين او عقود لدى الإنسان. وفي العوائل التي لديها أستعداد ونزعة خاصة للأصابة بالسرطان، يكون واحد من هذه الجينات او اكثر قد سبق وان حدثت فيه طفرات مسبقة في مورثاتها، لذا يمكن ان يبدأ توالد السرطان لديهم بعدد اقل من الطفرات (Vaittinen & Hemminki, 1999). ان الاستعداد والاهبة الوراثية للسرطان تتضمن آليات والتي من خلالها يمكن للطفرات الموروثة ان تؤدي للأهبة السرطانية:

1.11.3.1 الإبطال الموروث للجينات الكابتة للسرطان
Germline Tumor Suppressor Gene Inactivation

شخصت الجينات الكابتة للسرطان من خلال دورها في الاهبة العائلية للسرطان، ويبدو ان أغلب هذه الاهبة السرطانية تحدث من خلال الطفرات الموروثة في الجينات الكابتة للسرطان ومن اوائل هذه الجينات جين ورم الاروما الشبكية Retinoblastoma Gene(*Rb*) . واعتماداً على الملاحظات التي ترافق هذه الحالة افترض Knudson في 1971 ان الاطفال المصابين بورم الاروما الشبكية العائلي لديهم ضربة جينية اولى موروثة First Genetic Hit والتي تؤثر في كل خلية في اجسامهم وتحدث الاورام عندما تحصل ظربة جسمية ثانية Somatic Second Hit . اما في الحالات الفردية لهذا الورم فان كلا الضربتين يجب ان تحصلان في خلية جسمية مفردة وبنفس الجين. وبما ان جين *Rb* يلعب دوراً في ادامة الخلية في حالة الراحة Resting State فان الابطال متجانس الزيجة Homozygous Inactivation له قد يكون كافياً لتحول الخلية بشكل كامل من الحالة الطبيعية إلى الحالة الخبيثة، اما التغيرات الوراثية الاخرى فانها قد تسرع النمو الخبيث والغزو الورمي. وعادةً ما يحدث ابطال لجين *Rb* في العديد من الاورام بالاضافة إلى ورم الاروما الشبكية مثل سرطانات الثدي ،الرئة، عنق الرحم وسرطانات المجاري البولية، والادلة الحالية تشير إلى ان الابطال لواحد فقط الجينات الكابتة للسرطان المتماثلة Homologous قد تؤدي إلى تغيرات في النمو والتمايز الخلوي.

2.11.3.1 التنشيط الموروث للجينات الورمية Germline Oncogene Activation:

ان التعبير عن الجينات الورمية الاولية Proto-oncogenes في الخلايا الطبيعية يخضع لتنظيم دقيق اذ ان العديد منها يعمل او يتوقف في الخطوات المتعددة لدورة الخلية خلال مراحل مختلفة من

اطوار النمو الجنيني وفي الانواع المختلفة من الخلايا. ويكون عمل الجينات الورمية الاولية بشكل عام كرسل نتيجة المؤثرات الخارجية تؤدي إلى تضاعف الـ DNA والانقسام الخلوي ولهذا فان الطفرات المنشطة لهذه الجينات تؤدي إلى تحفيز غير طبيعي للتكاثر الخلوي .وهذه الطفرات قد تكون موروثة (عائلية) او تحدث في الخلايا الجسمية خلال المراحل المبكرة للتكون الجنيني Embrygenesis (Vaittinen & Hemminki, 1999).

3.11.3.1 العيوب والاخطاء في اصلاح الـ DNA DNA Repair Defects:

تؤدي الاخطاء في اصلاح الـ DNA إلى التسرطن نتيجة الفشل في اصلاح التلف الحاصل للـ DNA والذي يزيد من امكانية حصول الطفرات في الجينات التي لها علاقة بالسرطان Cancer-related Genes ، كما يلاحظ في العديد من الحالات التي تنتقل وراثياً بشكل جسمي متنحي مثل مرض Xeroderma Pigmentosum الذي يتميز بالتحسس العالي للضوء، شيخوخة الجلد وتسرطن الجلد بالاضافة إلى ازدياد احتمالية حدوث سرطانات اخرى، اذ ان هناك فشل في اصلاح التلف الحاصل للـ D NA نتيجة التعرض للاشعة فوق البنفسجية .U.V. او كما يحدث في سرطان القولون العائلي Hereditary Non-Polyposis Colon Cancr(HNPCC) الذي يحدث نتيجة طفرات في جينات اصلاح عدم التطابق Mismatch Repair Genes (مثل MSH2 على الكروموسوم 2 ، MLH1 على الكروموسوم 3 ، PMS1 على الكروموسوم 2 ، PMS2 على الكروموسوم 7) وهذه الجينات مسؤولة عن 10-15% من حالات سرطان القولون كما انها تؤهب للاصابة لسرطانات عنق الرحم، الرحم، المبايض والقناة البولية (Akiyama,*et al*., 1997; Leach,*et al*., 1996).

4.11.3.1 الخصائص البيئية الوراثية Ecogenetic Traits:

تحدد العوامل الوراثية استجابة الجسم للمسرطانات البيئية، كما ان ايض بعض هذه المسرطنات قد يتأثر بالتغاير الوراثي مثل ايض المواد المسرطنة في دخان التبغ الذي يتأثر بالتغاير الوراثي للانزيمات المزيلة للذيفان Detoxifying Enzymes. كما ان العوامل البيئية الوراثية مثل الاضطرابات الوراثية المؤهبة للسرطان من خلال التحسس غير الطبيعي للمسرطانات مثل حالات Epidermodysplasia والتي يعمل فيها فايروس الورم الحليمي البشري (HPV) Human Papilloma Virus مع الاشعة فوق البنفسجية كمسرطانات تؤدي لحدوث سرطانة الخلية الحرشفية Squamous Cell Carcinoma في الجلد عند الاشخاص المؤهبين عائلياً لهذه الحالة الجسمية المتنحية (Hemminiki, 2001).

4.11.3.1 الصفات الرئيسية للسرطان العائلي:

من الصفات الرئيسية للسرطان العائلي, الحدوث المبكر للمرض مقارنةً بالحالات الاخرى، تعدد الاورام. والتاريخ العائلي للاصابة بالسرطان. وبما ان نشوء السرطان تضمن اثنين او اكثر من الاحداث المستقلة فان الخلايا الحاملة للاهبة تتعرض إلى عدد من الضربات الجسمية لكي تتحول إلى خلايا خبيثة، ومن خلال هذه الاحداث فان الشخص الحامل لهذا الجين او لهذه الاهبة السرطانية قد ينجو من كل مظاهر السرطان ويكون حامل غير نافذ Nonpenetrant Carrier. وحيث ان السرطانات التي تبدأ باعمار متقدمة تحدث نتيجة تراكم الضربات Hits فان احتمالية الاصابة بالسرطان تزداد بتقدم العمر ومن هنا فقد ينشأ السرطان لدى الحامل غير النافذ عند عيشه لعمر اطول بما يكفي لحدوث الضربات الكافية لاحداث المرض لديه.

وقد اشار بعض الباحثين (Hemminiki, 2001; Hemminiki & Vaittinen, 1999; Vaittinen & Hemminiki, 1999; Ung *et al*., 1999; Hemminiki *et al*., 1998) الى امكانية توارث سرطان عنق الرحم وزيادة احتمالية حدوث سرطان عنق الرحم في بنات المصابات بهذا المرض. ولكن هذه العلاقة الوراثية لم تكن واضحة جداً بسبب العوامل البيئية والبايولوجية التي تشارك في استحثاث الاصابة بهذا المرض والتي تكون قناعاً يغطي العوامل الوراثية.

4.1 الخطوط الجلد ية Dermatoglyphics:

1.4.1 لمحة تاريخية:

لاحظ الانسان منذ الازمان الغابرة اختلاف سطح الجلد لاصابع وباطن كفيه وقدميه واحتوائه على نقوش وخطوط متنوعة الاشكال. وكانت الخصوصية الفردية لبصمات الاصابع حقيقة مؤكدة منذ بدايات التاريخ، والمعلومات المستقاة من التنقيبات الاثرية تؤكد ذلك، فقد عثر على طبعات اصابع واضحة المعالم على الطين تعود إلى ما قبل الميلاد. وكما ان توزيع وترتيب البصمات لايكون عشوائياً في الافراد اذ لوحظ ان هناك علاقة وراثية في انتقال صفات هذه البصمات من الآباء إلى الابناء. ومن المميزات المهمة للبصمات و الخطوط الجلدية، ثبات أشكالها وصفاتها الكمية والوصفية مدى الحياة، وخصوصيتها في كل اصبع وعدم تطابقها مع الخطوط الجلدية الاخرى عند نفس الفرد او مع بقية الافراد ومن الدلائل التي تؤكد هذه الفرادة ما جاء في كلام ربنا العظيم جل جلاله في كتابه الكريم، **بسم الله الرحمن الرحيم** ***((بلى قادرين على ان نسوّي بَنانه))*** صدق الله العظيم. (4) سورة القيامة، وهذه الآية الكريمة تشير إلى ان اطراف الاصابع من الآيات الكبرى لله ، وله القدرة العظيمة على تسويتها وان تركيب البنان من المعجزات الكبيرة التي ينفرد بها الله سبحانه وتعالى.

وهذه الخطوط الجلدية رغم اختلافها وتنوعها من حيث الشكل او الحجم او الاتجاه فانها تنطوي تحت تقسيمات رئيسية تساعد في دراستها. وقد دخلت دراسة الخطوط الجلدية في التحقيق الجنائي وسيلة اساسية وفعالة جداً في تحقيق الشخصية في مختلف المجالات. وكذلك استخدمت الخطوط الجلدية وسيلة لدراسة الاتجاهات العرقية للشعوب ودراسة تركيبتها الوراثية وطبيعة العلاقات بين افرادها وكذلك يمكن استخدامها في تشخيص انواع التوائم وفي تحديد الابوة (Abdulla,1978; Abdulla & Jawad,1984; Kamali *et al.*,1986). وعلم دراسة الخطوط الجلدية Dermatoglyphics له فروعه واختصاصاته المتعددة ويتألف هذا المصطلح من الكلمتين اليونانيتين، Derma وتعني الجلد و Glyphics تعني النقوش Carvings. ويدرس هذا العلم الصفات الكمية والوصفية للخطوط الجلدية في الانسان، وقد ساهم هذا العلم في الوراثة البشرية و الوراثة الطبية وظهرت دراسات تحاول ربط علاقة بين بعض التشوهات الكروموسومية و الخطوط الجلدية كما لوحظت اختلافات معينة في الخطوط الجلدية تترافق مع الحالات المرضية المختلفة (Schaumann & Alter,1976; Gupta *et al.*, 1981; Floris *et al.*, 1990; Floris,1992).

2.4.1 وظائف الخطوط الجلدية :

بالاضافة إلى فوائد الخطوط الجلدية في التحقيق الجنائي واستعمالها في مجال تحقيق الهوية والدراسات السكانية والعرقية المختلفة وارتباطها مع علم وصف الانسان Anthropology والتشريح المقارن و الوراثة الطبية، فان لها وظائف طبيعية تنصب في خدمة الفرد الحامل لها، اذ تزيد هذه الخطوط من المساحة السطحية للاصابع وباطن الكف مما يساعد في حاسة اللمس، اذ انها تمكن الانسان من الحس بشكل ادق بالاضافة إلى انها تمنع الانزلاق وتقلل من تعرض الجلد للتخرش بترطيبه نتيجة افراز الغدد العرقية عن طريق المسام (Schaumann & Alter,1976).

3.4.1 التكوين الجنيني للخطوط الجلدية Embryogenesis Of Dermatoglyphics:

يبدأ تمايز الخطوط الجلدية في مراحل مبكرة من الحياة الجنينية للفرد. ان الاشكال المختلفة والمتباينة لهذه الخطوط تُحدَد وراثياً وتؤثر فيها العوامل البيئية المختلفة، اذ تبدأ الرفّادات الراحية الجنينية Fetal Volar Pads بالتكوين ويمكن ملاحظتها على اصابع الجنين في الاسبوع السادس من النمو الجنيني. تبرز وتنمو هذه الرفادات خلال الاسابيع اللاحقة ثم تبدأ بالضمور في الشهر الخامس وتختفي بشكل كامل في الشهر السادس من الحياة الجنينية، لتحل محلها الاشكال الكاملة للخطوط الجلدية التي امتزجت واتحدت لتكون الشكل الخاص بالفرد خلال هذه الفترة. ويعتقد ان حجم وموقع

واتساع وامتداد الرفّادات الراحية الجنينية يحدد الشكل النهائي للخطوط. فالرفّادات الصغيرة تنتج النموذج البسيط من الخطوط الجلدية (الاقواس Arches). بينما الرفادات البارزة الضخمة تؤدي إلى ظهور خطوط جلدية اكثر اتساعاً وتعقيداً (العروات والدوامات Loops & Whorls) (Schaumann & Alter, 1976).

ان الفترة الحرجة لتكون الخطوط الجلدية تكون عند الشهر الثالث من النمو الجنيني، عندها تكون الرفادات الراحية في قمة نموها ويظهر التموج Undulation في الطبقة القاعدية للبشرة Basal Layer Of Epidermis في حين ان السطح الخارجي للبشرة ما يزال املساً. ويلاحظ هذا التكاثر Proliferation الضحل وغير العميق في الشهر الرابع كطيات بارزة وواضحة في الطبقة المولدة Stratum Germinativum نامية للاسفل باتجاه الادمة Corium or Dermis ، وهذه الادمة بدورها تكوّن بروزات حلمية Papillae Projection للاعلى باتجاه البشرة مكونة طيات البشرة Epidermal Folds ، وتزداد هذه الطيات شيئاً فشيئاً وتكتمل في الشهر الخامس وتظهر اقنية الغدد العرقية التي تتوزع فتحاتها على طول الخطوط البارزة خلال الشهر السادس، وبعد الشهر السادس يكتمل الشكل النهائي للخطوط الجلدية بعد بدء افراز الغدد العرقية وبدء التقرن Keratinization (Schaumann & Alter, 1976).

4.4.1 العوامل المؤثرة في تشكيل الخطوط الجلدية :

تلعب العوامل الوراثية Genetic Factors دوراً مهماً في تحديد انماط الخطوط الجلدية وقد فُسرت وراثة بعض صفات الخطوط الجلدية على ضوء الاسس المندلية وانتقالها من الآباء إلى الابناء اذ تتحدد انماط هذه الخطوط في الحياة الجنينية ولا تتغير بعد الولادة مدى الحياة عدا تغير حجومها، وان الانماط المختلفة للخطوط الجلدية غالباً ما تكون بين متوسط قيم الاب والام. وقد اختلفت الآراء حول وراثة انماط الخطوط الجلدية اذ اشار بعض الباحثين إلى تأثير الكروموسوم الجنسي على انماط بصمات الاصابع (Penrose,1967). وقد وجد ان هناك جينات معينة مسؤولة عن الانماط المختلفة للخطوط الجلدية، وهذه الجينات المتعددة تتأثر بدرجات متفاوتة بالبيئة، غير ان تداخل البيئة في وراثة نمط الخطوط الجلدية يقتصر على الاشهر الثلاثة الاولى من الحياة الجنينية، كما ان بعض العوامل الاخرى مثل الادوية، والفايروسات تؤثر على هيئة الخطوط الجلدية في الاجنة خلال الفترة الحرجة لتكوينها (Schaumann & Alter,1976). وهناك من اشار إلى ان وراثة الانماط المختلفة للخطوط الجلدية تحت سيطرة جين جسمي متنحي Single Recessive Gene (Astasu & Teletar,1968) بينما اشار البعض الآخر إلى سيطرة جين متغلب مفرد على وراثة انماط بصمات الاصابع (Kloepfer,1982; Harrey & Suter,1983) وبسبب اختلاف انماط الخطوط الجلدية بين اصابع اليد الواحدة جعل فرضية الجين المفرد يشوبها بعض الضعف مما دفع إلى الاعتقاد بفرضية الجينات المتعددة Poly Genes والتي تتحكم بانماط وعدد الخطوط الجلدية ويُعتقد بان هذه الجينات تتوزع على كل الكروموسومات (Arrieta *et al.*,1991 ;Fuller,1973) .

5.4.1 انماط الخطوط الجلدية لاطراف الاصابع Fingertip Pattern Cifiguration:

قسّم Galton في عام 1892 انماط الخطوط الجلدية لاطراف الاصابع في ثلاث مجاميع رئيسية: الاقواس Arches ، العروات Loops ، والدوامات Whorls (شكل 1-4). وهناك تصنيفات ثانوية اخرى، الا ان هذا التصنيف الاساسي وحسب طريقة Cummins & Midlo (1943) بقي شائع الاستعمال في مختلف البحوث المتخصصة حسب ما اشير اليه من عدد من الباحثين مثل Arrieta *,et al.* (1991) ، حيث قسمت انماط بصمات الاصابع إلى ثلاثة اشكال رئيسية:

1.5.4.1 الاقواس Arches :

يمثل هذا النوع ابسط انماط الخطوط الجلدية، وتظهر الخطوط في هذا النمط على شكل امتدادات متموجة (شكل 1-4) وهي على نوعين (Schaumann & Alter,1976):-

أ- اقواس بسيطة Simple Arches: وتكون بشكل خطوط تمر عرضياً عبر الاصبع من جانب إلى الجانب الآخرمع قوس بسيط عند الوسط وبدون اعادة انحناء Recurving ولا تحتوي على أي دلتا Triradius .

ب- الاقواس الخيمية Tented Arches: يحتوي هذا النمط من الخطوط الجلدية على دلتا واحدة في وسط النمط وتتموج الخطوط على جانبيهامكونة شكلاً يشبه وتد الخيمة.

2.5.4.1 العروات Loops:

تكون العروات اكثر انماط الخطوط الجلدية شيوعاً، وتظهر الخطوط الجلدية في هذا النوع بشكل مشابه للحرف C ،اذ تدخل الخطوط من احد جهتي طرف الاصبع ثم تنحني ثانيةً وتترك المنطقة من نفس الجهة. ويحتوي هذا النمط من الخطوط الجلدية على دلتا واحدة جانبية الموقع. ويقسم هذا النوع إلى قسمين رئيسيين حسب اتجاه فتحتها، فاذا كانت الفتحة باتجاه عظم الكعبرة سميت بالعروات الكعبرية Radial Loops (RL) ، واذا كانت الفتحة باتجاه عظم الزند سميت بالعروات الزندية (UL) Ulnar Loops . والعروات تختلف من حيث الشكل والحجم (شكل 1-4) فقد تكون كبيرة، صغيرة، طويلة، قصيرة، عمودية الاتجاه، وأفقية الاتجاه ويمكن قياس حجمها بحساب عدد خطوطها (Schaumann & Alter,1976).

3.5.4.1 الدوامات Whorls:

تظهرالخطوط في هذا النمط على شكل مجموعة دوائر او شبه دوائر حول المركز ويحتوي هذا النمط من الخطوط الجلدية على اثنين من الدلتاوات الجانبية. ويقسم هذا النوع إلى اقسام عديدة حسب اعداد المراكز واشكالها المتعددة (شكل 1-4) (Schaumann & Alter,1976).

أ- الدوامات وحيدة المركز Monocentric Whorls: تتكون من ترابط وتمركز عدد من الخطوط الدائرية المترابطة مع وجود اثنان من الدلتاوات الجانبية، ويسمى هذا النمط بالدوامات المتحدة المركز ومنها الدوامات الحلزونية Spiral Loops التي يكون انسياب الخطوط فيها بشكل حلزوني وهذا التحلزن اما باتجاه حركة عقرب الساعة Clockwise Whorle او بعكس اتجاه حركة عقرب الساعة Counter Clockwise Whorle.

ب- الدوامات ثنائية المركز Dicentric Whorls: ويكون هذا النمط من الخطوط الجلدية حاوياً على اثنين من الدلتاوات ومركزين ويكون مشابه لنمط ثنائي العروة Double Loop.

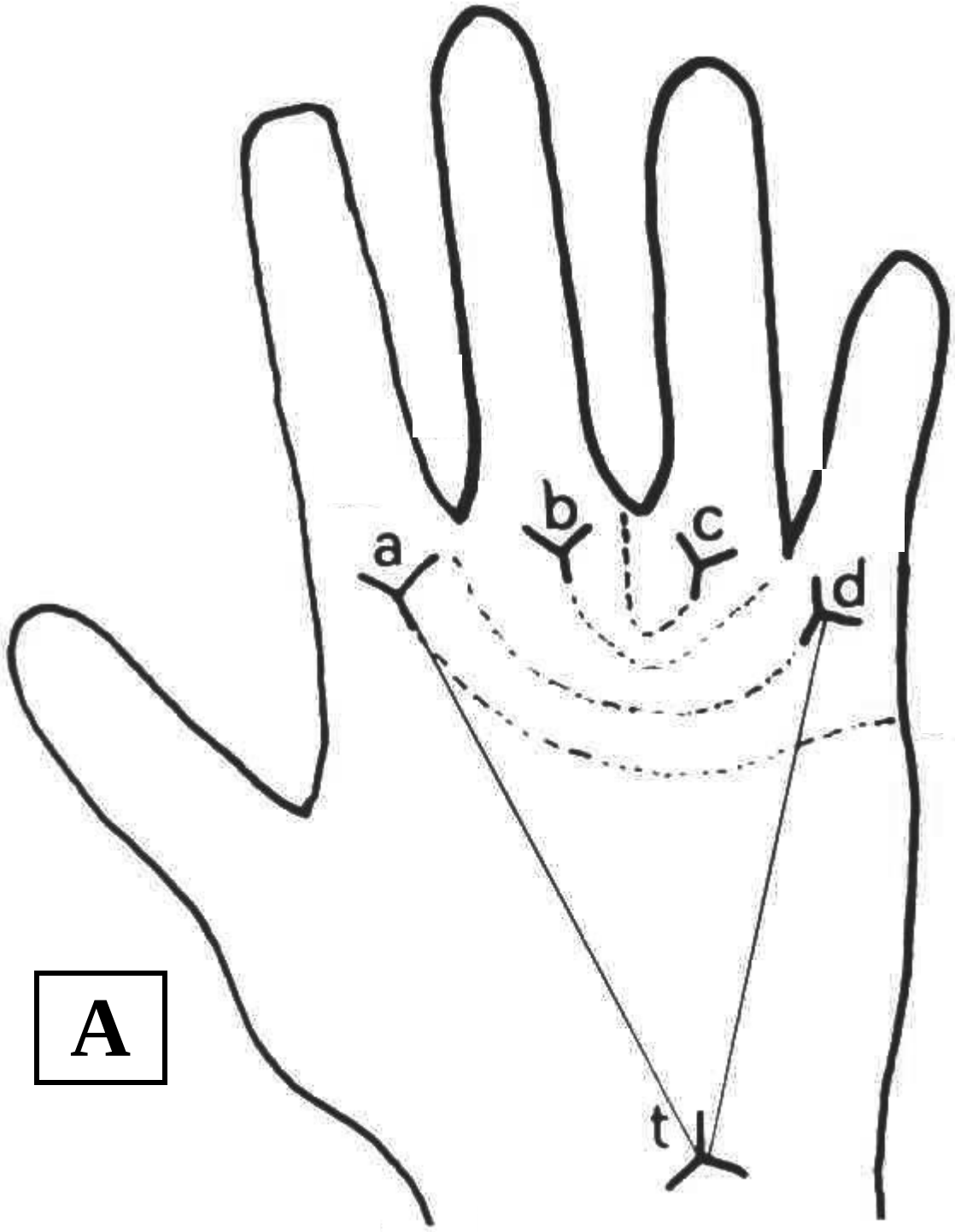
		الاقواس Arches
قوس خيمي Tented Arch	قوس بسيط Simple Arch	
		العروات Loops
عروة كعبرية Radial Loop		

الدوامات Whorls		
	دوامة ذات محور مركزي واحد Central Pocket Whorl	دوامة ذات محورين Double Loop Whorl

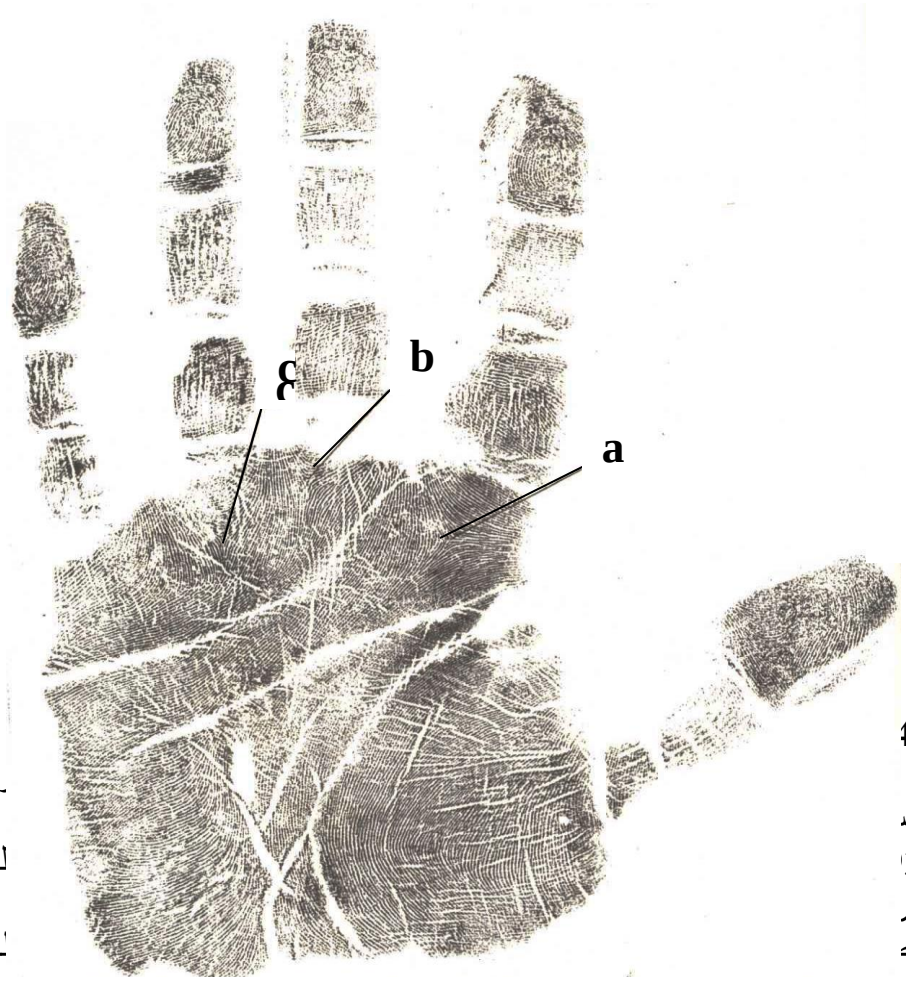
شكل (4.1) انواع انماط بصمات الاصابع

6.4.1 صفات خطوط راحة اليد Palmer Pattern Configuration:

تظهر عند قاعدة كل اصبع من اصابع اليد الاربعة ابتداءاً من الاصبع الثاني Index Finger دلتا Triradius ناتجة من التقاء ثلاثة خطوط جلدية. ويطلق على الدلتا الموجودة في قاعدة الاصبع الثاني **a** ، الدلتا الموجودة في قاعدة الاصبع الثالث **b** ، الدلتا الموجودة في قاعدة الاصبع الرابع **c** ، والدلتا الموجودة في قاعدة الاصبع الخامس **d**. ويعتبر عدد الخطوط الجلدية الواقعة بين هذه الدلتاوات اساساً للدراسة الكمية للخطوط الجلدية لراحة اليد، اذ توجد مجموعة متغيرات باسم الدلتاوين التي تقع هذه الخطوط بينها وهي **a-b**، **b-c** و **c-d** .اما عند غياب او عدم وجود الدلتا **c** يتكون لدينا المتغير **b-d** (شكل 1-5) (Schaumann & Alter,1976).



شكل (5.1) الخطوط الجلدية في راحة اليد والدلتاوات a، b، c و d .
A: مخطط توضيحي لمواقع الدلتاوات. B: الدلتاوات في راحة اليد اليسرى بطريقة الشريط اللاصق والورق الكاربوني.. C: غياب الدلتا c في راحة اليد اليسرى.



4.1

ن من

درس nins ام

39 لدواه ع

المر نسب ط

الا دوامات لدى هؤلاء

زيادة في نسبة

(45: XO)

Turner`s Syndrome وان وجود كروموسوم X اضافي يقلل من العدد الكلي للخطوط الجلدية (TRC) Total Ridge Count (Penrose,1967; Hunter,1968).

لدراسة الخطوط الجلدية دوراً مهماً في مجال الوراثة الطبية، حيث لوحظ ترافق انماط معينة من الخطوط الجلدية مع انواع محددة من الامراض مثل الذبحة الصدرية Angina Pectoris (العاني، 2000) والثالاسيميا (المهناوي، 2001) والذهان Psychosis (Rosa *et al*., 2001, Os *et al*., 1997) والفصام Schizophrenia (Os *et al*., 2001; Fananas *et al*., 2001) وسرطان الثدي Breast Cancer (الاسطل، 1997) وسرطان المثانة (غالي، 1997) والمصابين بامراض ابيضاض الدم Leukemia (الجشعمي، 2000). اما فيما يخص مرض سرطان عنق الرحم وعلاقته بصفات الخطوط الجلدية فلم

يتم العثور في المصادر العلمية ذات العلاقة الا على دراستين في هذا المجال، الاولى دراسة Gupta *et al.* (1981) والتي اشارت إلى ان نسبة تكرار النمط الاصبعي العروات في المصابات بسرطان عنق الرحم هي 62.9% بينما في مجموعة السيطرة 68.8% وتليها الدوامات والتي بلغت نسبتها 32.2% في المصابات بسرطان عنق الرحم و 25.6% في مجموعة السيطرة ثم الاقواس والتي بلغت نسبتها 5.8% في مجوعة السيطرة بينما كانت 5.5% في المصابات بسرطان عنق الرحم (أي ان هناك انخفاض في نسبة تكرار النمط الاصبعي العروات و الاقواس وارتفاع في نسبة تكرار الدوامات). وكان معدل عدد الخطوط من مركز الدلتاوات إلى مركز الانماط الاصبعية لليد اليمنى للمصابات بسرطان عنق الرحم ، اكبر بشكل معنوي من معدلاتها في مجموعة السيطرة. اما في دراسة Floris ,*et al.* (1990) الذين لاحظوا في المصابات بسرطان عنق الرحم ، انخفاض نسبة تكرار العروات (64.19% مقارنة بمجموعة السيطرة 67.66%)، ارتفاع نسبة تكرار الدوامات (31.40% مقارنة بمجموعة السيطرة 28.63%) وارتفاع نسبة تكرار الاقواس (4.41% مقارنة بمجموعة السيطرة 3.71%). كما لاحظوا ان هناك انخفاضاً في معدل عدد الخطوط في المتغاير **a-b** في المصابات بسرطان عنق الرحم اذ بلغ 76.76 ± 1.5 بينما كان في مجموعة السيطرة 82.31 ± 1.48 .

5.1 دراسات الوراثة الخلوية لسرطان عنق الرحم

Cytogenetic Studies on Carcinoma of the Cervix :

يعتبر سرطان عنق الرحم من الامراض ذات التغيرات الكروموسومية المعقدة والمتداخلة والتي يصعب فيها تحديد انماط خاصة من هذه التغيرات التي تميزها عن غيرها من السرطانات. واعتمدت دراسات الوراثة الخلوية للكشف عن التغيرات الكروموسومية العددية والتركيبية والعلامات الكروموسومية غير الطبيعية، ويعد الباحث Atkin وجماعته (1997) رواداً في هذا المجال حيث درسوا حالات من سرطان عنق الرحم وتم تحليل كروموسوماتها، فقد وجد ان اكثر التغيرات التركيبية شيوعاً، وجود كروموسومات صغيرة وسطية الجسم المركزي Small Metacentric والتي يبدو انها كروموسوم 4 المتناظر **i**(4P) او كروموسوم 5 المتناظر **i**(5P) والتي لوحظت في 77% من الحالات. كما ظهرت تغيرات في الكروموسوم 1 في 60% من حالات سرطان عنق الرحم المدروسة وتباينت هذه التغيرات في الكروموسوم 1 لتشمل كروموسوم 1 المتناظر **i**(1q) ، نقصان الذراع القصير $1p^-$ ، نقصان في الذراع الطويل $1q^-$ ،زيادة في الذراع القصير $1p^+$ ، زيادة في الذراع الطويل $1q^+$ ، زيادة في كلا ذراعي الكروموسوم (1) بالاضافة إلى الانتقال لجزء من الذراع الطويل 1q إلى كروموسومات مختلفة منها 3 ،11 ، 15 ، 17 ، 19 و 21.

ولوحظت تغيرات في الكروموسوم 17 في 47% من الحالات وشملت ،نقصان الذراع القصير 17 p^- ، الزيادة في الذراع القصير $17p^+$ وكروموسوم 17 المتناظر **i**(17q) .

وظهرت التغيرات في الكروموسوم 11 في 37% من الحالات اذ يحصل فقدان للذراع القصير $11p^-$ بالاضافة إلى انتقالات كروموسومية إلى الذراع القصير له $11p^+$ ، بينما كانت التغيرات التركيبية في الكروموسوم 3 تشكل 26% من الحالات اذ لوحظ الفقدان للذراع القصير او الذراع الطويل $3p^-$ و $3q^-$ او النقصان في كلا الذراعين $3p^-$و$3q^-$ وكذلك فقد ظهرت تغيرات كروموسومية في الكروموسومات 2 ، 6 ، 9. ولهذا نجد ان الدراسات الوراثية الخلوية لسرطان عنق الرحم اظهرت تغيرات كروموسومية غير عشوائية شملت عدداً من الكروموسومات وعلى الاخص الكروموسومات 1 ، 3 ، 5 ، 11 ، 17 مع كثرة وجود الكروموسوم 5 المتناظر **i**(5p) وغالباً ما تعاني اغلب هذه الكروموسومات من فقدان ونقص في اذرعها القصيرة (Atkin,1997; Sreekanaiah *et al.*, 1991; Atkin *et al.*, 1990) وباستخدام دراسات الوراثية الخلوية مع تقنيات التهجين الموضعي المتألق (Fluorescent In Situ Hybridization (FISH ، التهجين الجيني المقارن Comparative Genomic Hybridization لوحظ ان التغيرات الاكثر شيوعاً في آفات الاورام داخل الظهارية لعنق الرحم CIN كانت في الكروموسومات 1 ، 7 ، 11 و X (Allen *et al.*, 2000;

Bulten *et al.*, 1998). وحيث ان الاصابة بفايروسات الورم الحليمي البشري (HPV) لا تؤدي غالباً إلى سرطان عنق الرحم، فان التغيرات الوراثية الاخرى يجب ان تلعب دوراً في نشوء وتطور السرطان ،فالجينات الكابتة ، تضخم الجينات الورمية والطفرات النقطية تلعب دورا في هذه العملية ولا توجد صورة واضحة وكاملة للعلاقة بين كل من هذه التغيرات الوراثية مع بعضها في سرطان عنق الرحم ،وتلعب الجينات الكابتة دورها في نشوء سرطان Tumourgenesis بابطال كلتا النسختين للجين الكابت للسرطان، وعادة فان هناك اليلاً واحداً يفقد أو يتلف بطفرة مبطلة صغيرة والاليل الآخر بفقدان الاليلات الهجينة Loss of Heterozygosity (LOH) والتي تحدث بشكل متكرر في سرطانات عنق الرحم ،وفقدان الاليلات الهجينة (LOH) يؤشر المواقع المحتملة للجينات الكابتة للسرطان التي تلعب دورا في تطور هذا المرض .وأشارت الدراسات التي اعتمدت تقنية Polymerase Chain Reaction (PCR) إلى كثرة حدوث هذا الفقدان للاليلات الهجينة (LOH) على الكروموسومات 3p ، 11p ، 11q ، 16q ، 17p واشتراك الكروموسوم 11 في هذه السرطانات سجل من قبل العديد من الباحثين (Bethwaite *et al.*,1995; Misra & Srivatsan ,1989) واستخدمت خلايا أحد الخطوط الخلوية الشهيرة لسرطان عنق الرحم (خلايا HELA) الفاقدة لجزء الكروموسوم 11 ومزجت Fuse مع هجائن الأرومة الليفية Fibroblast Hybrid الحاوية على الكروموسوم 11 وعند انتقال النسخة الكاملة للكروموسوم 11 إلى خلايا HELA فان هذه الخلايا تصبح غير سرطانية Non Tumuorgenesis .وهذا ما يوحي بان الكروموسوم 11 يأوي الجينات التي تكبت الفعالية المسرطنة لهذه الخلايا (Misra & Srivatson ,1989) كما أشارت الدراسات إلى الذراع القصير للكروموسوم 17(17P) للبحث حول الجين الكابت للسرطان P53 الذي قد يشترك في نشور سرطان عنق الرحم وتشكل الطفرات النقطية فيه 10% من حالات سرطان الخلايا الحرشفية (SCC) Squamous Cell Carcinoma و30% من حالات السرطانة الغدية Adenocarcinoma لعنق الرحم
(Kaelbling *et al* ., 1992; Mitra *et al*. 1994 ;Havre *et al*., 1995; Hoppe-Seyler & Butz ,1995 ; Mansur *et al* ., 1995; Mullokandov *et al* .,1996)

ومن خلال المنشورات العلمية نلاحظ، قلة دراسات الكروموسومات لسرطان عنق الرحم داخل وخارج العراق نتيجة الصعوبات التقنية التي ترافق التحضيرات الكروموسومية لهذا النوع من الاورام والتي غالباً ما تكون من نوع سرطانة الخلية الحرشفية Squamous Cell Carcinoma (SCC) (Atkin, 1997). بالاضافة الى صعوبة الحصول على العينات المناسبة لهذه الدراسات قبل تعرض المريضات للعلاج الكيمياوي او الاشعاعي.

6.1 الكروموسومات الجنسية والكروماتين الجنسي
Sex Chromosomes & Sex Chromatin :

وضّح علم الوراثة الخلوية العديد من العيوب الفسلجية والخلقية المتعلقة بالجنس وحالات التداخل ما بين الجنس Intersexuality . ورغم ان الجسم يتألف من عدد هائل من الخلايا تبلغ ما يقارب 100 ترليون خلية . إلا ان عملية تكونه تبدأ من خلية مفردة تدعى الزيجة Zygote والتي تنشا من الاتحاد بين خليتين جرثوميتين أحدهما ذكرية والأخرى أنثوية لتكونا الخلية الأساس والتي ينتج عن انقساماتها خلايا جسم الفرد الجديد. تعتمد عملية النمو والتطور المرافقة لتكوين الجسم على ديمومة الانقسامات الخلوية لتكوين الجسم الكامل .وان نقل الصفات الوراثية للأجيال اللاحقة يؤمنها المكنون الوراثي المخزون في الخلايا الجرثومية والتي تعبر عن نفسها بعد الإخصاب على شكل صفات شكلية وتشريحية وفسلجية يتصف بها الفرد الجديد(Fraster & Mayo , 1983 Mittwoch , 1983; Gardner & Snustad, 1984).

ورافقت الاكتشافات في المادة الوراثية الملاحظات التي أشارت إلى وجود كتلة في انوية بعض الخلايا الجسمية وبينت ان هذه الكتلة تشمل تجمع الكروماتين الجنسي Sex Chromatin. ان انقسام الخلية قبل تكوين الأمشاج Gametes ينتج عنه تنصيف عدد الكروموسومات نتيجة الانقسام الاختزالي Reduction Division or Meiosis ولهذا فان البويضة Ovum تحتوي على الكروموسوم Xالمفرد أما الحيمن فانه أما ان يحتوي على الكروموسوم X أو الكروموسوم Y. ويسمى نظام تحديد الجنس في الإنسان بنظام XX-XY لتحديد الجنس ،إذ ان الزيجة Zygote التي تمتلك النمط الوراثي XX تتطور إلى أنثى فيما تتطور الزيجة ذات النمط الوراثي XY إلى ذكر. ويلعب الكروموسوم Y دورا مهما في تحديد الجنس من ناحية الذكر حيث يعمل على تحفيز منطقة لب الاقناد غير المتميزة Undifferentiated Gonadal Medulle لتكوين الخصيتين، اذ يؤدي تواجد الكروموسوم Y مع واحد او اكثر من الكروموسوم X الى تطور الاقناد الى الخصيتين، أما النمط الوراثي XX فانه يحفز منطقة قشرة الاقناد غير المتميزة Undifferentiated Gonadal Cortex وتطورها لتكوين المبايض ،وان وجود كروموسوم X واحد بدون كروموسوم Y يكفي لتطور الاقناد إلى المبايض (Ganong ,1997; Harrison ,1989).

في نهايات القرن العشرين أشير لجين تحديد الخصى Testis – Determining Gene والذي يشفر لعامل التحديد الخصوي (TDF) Testicular – Determining Factor في منطقة تحديد الجنس للكروموسوم Y (SRY) Sex Determining Region of Y Chromosome على الذراع القصير للكروموسوم Y وهذا الجين هو العامل الأول في تحديد صفات الذكورة. ووجدت تتابعات SRY ايضاً في النهاية القاصية لأحد الأذرع القصيرة للكروموسوم X عند الأفراد الذين يحملون صفة الذكورة مظهريا Phynotypic Males ونمطهم الوراثي 46 XX ،وهذا ما يحفز منطقة لب الاقناد غير المتميزة لتتطور إلى الخصى في هؤلاء الأشخاص وكذلك عند الخنثى Hermaphroditism والذين عادة ما يكونون عقيمين. وفي هؤلاء المرضى يكون الكروموسوم X القادم من الأب حاويا على تتابعات SRY نتيجة التبادل غير الطبيعي Illegitimate Crossing Over بين الـ X و Y خلال الانقسام الاختزالي الأول Meiosis 1 في عملية تكون النطف Spermatogenesis.وكذلك وجدت طفرات في تتابعات SRY أو فقدان لهذه التتابعات في العديد من المرضى الذين يكونون إناث مظهريا Phynotypic Females الذين يعانون من العقم ويحملون النمط الوراثي XY (Muller *et al*.,1998) . أكدت العديد من المصادر على ان أحد الكروموسومات XX والممثلة للنمط الوراثي للإناث السوية يكون خاملاً Inactive والآخر يكون فعالا Active فعند انقسام الخلايا الجنينية في حالة الأنوثة تكون سرعة تضاعف الـ DNA لزوج الكروموسومات الجنسية XX غير متماثلة ،فأحدهما يتضاعف بشكل طبيعي والآخر متوان Delayed ويعاني من تأخر في تضاعف الـ DNA ، وهذا الأخير يتكاثف Condense بالقرب من الغشاء النووي ويمكن تشخيصه على شكل كتلة متجمعة تسمى الكروماتين الجنسي Sex Chromatin أو جسم بار Barr`s Body (Lyon, 1961, 2000_2, 2000_1; Jacobs & Migeom,1989) ويحدث هذا الخمول للكروموسوم الجنسي X X– Inactivation في مرحلة مبكرة من النمو بحدود اليوم 15 من بداية الحمل عندما يتألف الجنين المبكر Embryo من ما يقارب الـ 5000 خلية .ان تأكد وجود الكروموسوم الجنسي X غير الفعال جعل الدراسات تتجه إلى معرفة مصدره وماهيته (Muller *et al* .,1998) وقد أشارت بعض الدراسات الى ان هذا الكروموسوم مصدره الكروموسوم القادم من الأب أثناء عملية الإخصاب فيما أشارت بحوث أخرى إلى ان مصدره من الأم (McKee & Handle ,1993; Takagi *et al*.,1988; Wake *et al*.,1976) .

يمكن اعتبار الدراسات التي قامت بها الطبيبة Mary Lyon قد وضعت أسساً واضحة لنظرية الكروسوم غير الفعال مما جعلها اكثر قبولا من قبل الباحثين وعملية خمول الكروموسوم X (X-inactivation) تدعى بالـ (Lyonization) وسميت كذلك بفرضية لايون Lyon Hypothesis(Lyon, 1961, 2000_2, 2000_1; Jacobs & Migeom,1989) وتضمنت هذه النظرية ما يلي :-

1. ان عملية فقدان الفعالية لأحد الكروموسومين الجنسيين XX تحصل في مراحل مبكرة من التطور الجنيني .

2. الكروموسوم الجنسي Xغير الفعال يحدد عشوائيا Randomly Determined إذ يمكن ان يكون مصدره من الأب أو الأم على حد سواء .
3. يورث الكروموسوم الجنسي X غير الفعال في الانقسام الخلوي الأول اللافعالية في الخلايا الناتجة عن هذا الانقسام والانقسامات التي تليه .
4. ان الجينات الموجودة على الكروموسوم الجنسي X غير الفعال تكون غير فعالة .

أما البحوث اللاحقة والتي لم تتفق مع فرضية لايون في فقرتيها الثانية والرابعة (Brown, 2001; Kutsch & Brown, 2000; Muller *et al*., 1998) فقد أشارت إلى ان فقدان فعالية الكروموسوم X لا تكون عشوائية ، فعندما يكون أحد الكروموسومين X حاوياً على بعض التغيرات غير الطبيعية، يبقى الكروموسوم X السوي فعالاً، إذ ان عملية فقدان الفعالية يسيطر عليها جين (XIST) X-Inactivation Specific Transcript والذي يكون ضمن مركز إبطال X(X-inactivation center) في الذراع القصير للكروموسوم X (Xq). كما أشارت هذه البحوث إلى ان فقدان الفعالية لا يشمل كل الكروموسوم X ، بل ان الجينات في المنطقة الجسمية الكاذبة Pseudo Autosomal Region على قمة الذراع القصير P تبقى فعالة وكذلك مناطق جينية أخرى على الذراع القصيرة P والطويلة q مثل XIST تبقى فعالة أيضا (Muller *et al*,1998) .

ان إبطال الفعالية لأحد الكروموسومين الجنسيين XX يعطي تفسيرات مقنعة للعديد من الملاحظات مثل :

1. ان اعداد الكروماتين الجنسي الذي يمكن مشاهدته في الخلايا الجسمية تكون عادة اقل بواحد من العدد الكلي للكروموسومات الجنسية X ، فمثلا لا يوجد هذا الكروماتين الجنسي في الخلايا الجسمية للمصابات بمتلازمة ترنر Turner's Syndrome ذات النمط الوراثي أنثى 45,XO ♀، بينما هناك اثنان من الكروماتينات الجنسية في الخلايا الجسمية للنساء اللواتي يحملن النمط الوراثي 47,XXX♀ ، وكذلك يوجد كروماتين جنسي واحد في الخلايا الجسمية للرجال الذين يحملون النمط الوراثي 47,XXY♂ بينما لا يوجد كروماتين جنسي في الخلايا الجسمية للرجال الذين يحملون النمط الوراثي السوي 46,XY♂ (Muller *et al*, 1998; Guichaoua *et al*, 1996).
2. النساء ذوات النمط الوراثي السوي 46,XX والتي تحمل كروموسومين جنسيين X سويين، تكون مستويات النواتج البروتينية للكروموسوم X في دمائها مثل العامل VIII مساوية لما هي عليه في الرجال ذوي النمط الوراثي السوي 46,XY والذين لديهم كروموسوم X واحد فقط ، (Muller *et al*, 1998).
3. ان تحديد الأفراد الحاملين للأمراض الوراثية المتنحية المرتبطة بالكوموسوم X X-Linked Recessive Disorders تستند على الأعراض السريرية، أو بطرق غير مباشرة لتحديد الفعالية الجينية، وهذا ما يخفي الحاملين لهذه الامراض عندما يكون الكروموسوم X الحامل للحالة المرضية غير فعال، فعلى سبيل المثال فان اعداد قليلة فقط من الأفراد الحاملين لمرض السّغل العضلي نوع دوشين Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) تظهر عليهم أدلة التحطم العضلي والذي يستدل عليه بزيادة مستويات أنزيم Creatine Kanase (CK) في مصل الدم (Muller *et al*, 1998).

1.6.1 موقع الكروماتين الجنسي وأشكاله :-

يكون موقع الكروماتين الجنسي في معظم أنواع الخلايا محيطيا وعلى شكل كتلة متجمعة ممثلا بذلك الكروموسوم X غير الفعال . اما الكروموسوم X الفعال فانه ليست له علاقة بأي من التراكيب المرئية للخلية (Borden & Manuelidis,1988) ويمكن ان يشاهد الكروماتين الجنسي في غير محله المحيطي وذلك كون حقل الرؤية المجهرية يكون ببعدين فقط، لذا فان الموقع الذي يظهر مركزيا يمكن ان يكون معلقا إلى الأسفل أو إلى الأعلى أو مركزيا . وإذا ما أخذنا بنظر الاعتبار صغر حجم الجزء المحيطي من النواة الى مساحتها فان الكروماتين الجنسي غالبا ما يتواجد في موقع محدد على الغلاف النووي وغالبا ما يكون عند قمة النواة (Klinger *et al*, 1976) ويعتبر العالمان Davson

Smith & (1964) أول من أشارا إلى وجود الكروماتين الجنسي في انوية خلايا كريات الدم البيض متعددة أشكال النوى Poly Morpho Nuclear Leukocytes (PMNS) على شكل عصا الطبال Drum Stick ثم بين Eggen في 1974 وجود عدة أشكال منه في نفس هذه الخلايا .

2.6.1 الكروماتين الجنسي وعلاقته بالحالة الصحية :

لما كان التغير في الكروماتين الجنسي ناتج عن تغير في دورة حياة الخلية بسبب التغيرات الجينية أو العوامل الداخلية الأخرى أو العوامل الخارجية التي تؤثر على ايضها، فان دراسة هذه التغيرات يمكن ان يسهم في التعرف على ما يترتب من جراء ذلك من تاثيرات فسلجية في خلايا واجهزة الجسم بالاضافة إلى امكان اعتماده وسيلة تساعد في تشخيص تلك التغيرات .

لقد ربطت بعض الدراسات بين زيادة نسبة تواجد الكروماتين الجنسي في الخلايا العدلة والمراحل المختلفة من الدورة الحيضية (Delcampo & Ramirez ,1965) فيما أشارت بعض الدراسات إلى ان الحمل يؤدي إلى زيادة نسبة تواجد الكروماتين الجنسي في خلايا بطانة الفم للنساء الحوامل خلال الثلث الثاني من الحمل (De-Sampaio *et al* , 1992)، بينما تنخفض نسبة تواجد الكروماتين الجنسي في بداية الحمل والايام الثلاثة الاولى بعد الولادة، أو عند الايام 12,11,10,9 من الدورة الحيضية وهذا بسبب المستويات العالية للاستروجينات في هذه الفترات .وقد تصاحب هذه التغيرات في نسبة الكروماتين الجنسي في الخلايا تغيرات تركيبية إذ ان الخلل في تركيبه قد يؤدي قلة الخصوبة والعقم عند البلوغ وهذا يعود إلى المحتوى غير الطبيعي من الـ DNA وما يصاحب ذلك من تغيرات (Bhatia & Shanker , 1985; Schmidt *et al* ., 1966). وقد لوحظ ان استخدام الادوية المضادة للالتهابات ، الكورتكوستيرويد Corticosteroids ومنها الكورتزون Cortisone يرافقه انخفاض في نسبة تواجد الكروماتين الجنسي في الخلايا (Taylor ,1963) وهذا قد يعود إلى ان هذه المركبات والاستروجينات هي ستيرويدات Steroids وتتشابهان في التاثير ،بينما لم يكن لهرمونات الغدة الدرقية (الثايروكسين Thyroxin) والانسولين تأثيرا في هذه النسب. وقد وجد كروماتين الجنس في بعض مرتكبي الجرائم الجنسية في دراسة اجريت على مرتكبي جرائم القتل والجرائم الجنسية في العراق والذي يشير الى وجود كرموسوم X اضافي عند هؤلاء المجرمين (Ali, 2000). واضهرت دراسة اخرى (المهناوي، 2001) زيادة في نسبة تواجد الكروماتين الجنسي في الخلايا العدلة للمريضات بالثالاسيميا البائية. ويمكن ان يكون الكروماتين الجنسي أحد الوسائل المستخدمة في التحديد المسبق لجنس الجنين قبل الولادة .

الفصل الثاني

2- المواد وطرائق العمل Materials And Methods:

2-1-المواد

2-1-1-الأجهزة والأدوات المستعملة :

استخدمت الأجهزة والأدوات الموضحة في الجدول (2-1) معا لشركة المجهزة ومنشأها.

جدول (2-1) الأجهزة والأدوات المستخدمة والشركة المجهزة لها ومنشأها

ت	الاجهزة والادوات	الشركة المجهزة والمنشأ
1	صندوق مبرد لنقل العينات Coll Box	Japan
2	كابينة معقمة Laminar FLow Hood	France –Meta Lab
3	حاضنة Incubator	England – Gallenkamp
4	جهاز النبذ المركزي Centrifuge	England – Gallenkamp
5	الميزان الحساس Sensitive Balance	U.K.- Stanton
6	حمام مائي Water Bath	Germany- Memmeral
7	المحرك المغناطيسي Magnetic Stirrer	Germany- Retsch
8	الفرن Oven	England- Gallenkamp
9	مقياس الاس الهيدروجيني PH Meter	England- Gallenkamp
10	مجهر ضوئي Light Microscope	Japan- Olympus
11	اطباق بلاستيكية Petri dishes	Denmark- Nunc
12	ماصات بلاستيكية مختلفة Pipettes	Denmark- Nunc
13	انابيب نبيذة Centuifuge Tube	Denmark- Nunc
14	دوارق زرع Culture Flask 25cm^2	Denmark- Nunc
15	مرشحات Fiters	U.S.A.-Nalgene
16	شرائح زجاجية Slides	China- Sail Brand
17	وعاء كوبلن Coplin Jar	
18	ملقط جراحي Thumb Forceps	
19	مشرط جراحي Scalple	
20	مقص جراحي Surgical Scissars	
21	خلاط كهربائي Pench Mixer	

2-1-2المواد الكيمياوية :

استخدمت المواد الكيمياوية الموضحة في الجدول (2-2) :-

جدول (2-2) المواد الكيمياوية والشركة المجهزة ومنشأها :-

ت	المادة	الشركة المجهزة	المنشأ
1	الوسط الزرعيCultre Media RPM1-1640	Flow Laboratories	U.K.
2	بلازما دم الإنسان Human Plasma	مصرف الدم المركزي	Iraq
3	البنسلين Pencilline	الشركة العامة للأدوية /سامراء	Iraq
4	ستربتومايسين Streptomycin	الشركة العامة للأدوية /سامراء	Iraq
5	مانع التخثر (هيبارين) Heparin	Leopharmacentic*al*	Denmark
6	كولجيسين Colchicin	دار الحكمة للأدوية	Jordan
7	تربسين Trypsin	Difico	

8	كلوريد البوتاسيوم KCl	BDH	England
9	كحول الميثانول المطلق *Me*thanol	BDH	England
10	كحول الايثانول *Et*hanol	BDH	England
11	حامض الخليك الثلجي المطلق Glaci*al* Ace*t*ic Acid	BDH	England
12	فوسفات الصوديوم احادي الهيدروجين Na_2HPO_4	BDH	England
13	فوسفات البوتاسيوم ثنائي الهيدروجين KH_2PO_4	BDH	England
14	كلوريد الصوديوم NaCl	Sigma	U.S.A.
15	حامض الكروميك Chromic Acid	Sigma	U.S.A.
16	الكلوتامين L-Glutamine	Sigma	U.S.A.
17	بيكاربونات الصوديوم Sodium Bicabonate	Sigma	U.S.A.
18	Phytohaemagglutinin (PHA)	المركز العراقي لبحوث السرطان والوراثة الطبية	Iraq

3.1.2 المحاليل :

استخدمت الطريقة المعتمدة في المركز العراقي لبحوث السرطان والوراثة الطبية لتحضير جميع المحاليل الكيمياوية .

1. المضادات الحياتية (Antibiotics) :-

أ- محلول البنسلين (Pencillin Solution) :-

لتحضير محلول الخزين البنسلين Stock Solution، تم اضافة 10 مليلتر من الماء المقطر المعقم إلى عبوة واحدة تحوي على i.u. 1000000 وحدة عالمية بنسلين Crystalline Penicillin.ويكون التركيز النهائي 100000 وحدة عالمية/ مليلتر .

ب_ محلول الستربتومايسين (Streptomycine Solution) :-

حضر محلول الستربتومايسين باضافة 5 مليلتر من الماء المقطر المعقم إلى عبوة تحوي 1غم ستربتومايسين ليكون التركيز النهائي 200 ملغم/مليلتر .

2. بلازما دم الإنسان (Human Plasma) :-

حضرت بلازما الدم البشري صنف +AB، باجراء عملية تثبيط المتمم Complement، بوضع البلازما في حمام مائي بدرجة 56°م لمدة 60 دقيقة ثم وزعت بعد ذلك في انابيب معقمة سعة 20مليلتر وحفظت بالمجمدة بدرجة حرارة -20° م لحين الاستعمال .

3. محلول الكلوتامين (L-Glutamine Solution) :-

حضر محلول الخزين للكلوتامين باضافة 2.9غم من الكلوتامين في 10مليلتر من الماء المقطر المعقم ليكون التركيز النهائي 290ملغم/مليلتر. وحفظ في الثلاجة بدرجة حرارة 4° م لحين الاستعمال .

4. محلول بيكاربونات الصوديوم (Sodium Bicarbonate Solution) :-

حضر محلول بيكاربونات الصوديوم الخزين باذابة 4.4غم من بيكاربونات الصوديوم في 100مليلتر من الماء المقطر المعقم ليكون التركيز النهائي 44ملغم/مليلتر وحفظ في الثلاجة بدرجة حرارة 4° م لحين الاستعمال .

5. محلول الوسط الزرعي(Rossel Park Memori*al* Institute 1640 Culture media (RPMI 1640:-

حضر محلول الوسط الزرعي بمزج المواد المدرجة في ادناه في دورق سعة لتر واحد في كابينة معقمة ثم جرى ترشيحه بواسطة 0.2M N*al*gen Filter ذو فتحة قياس 0.2 مايكروميتر وبعد ذلك وزع على انابيب زرع نبيذه سعة 20مليلتر وحفظت الانابيب في المجمدة بدرجة حرارة -20° م لحين الاستعمال، على ان لا تزيد مدة الحفظ على ثلاثة اسابيع:

RPMI 1640	**500 مليلتر**
Pencillin	**1 مليلتر**
Streptomycine	**0.5 مليلتر**
Sodium Bicarbonate	**7.5 مليلتر**
L-glulamin	**7.5 مليلتر**

6. محلول الوسط الزرعي RPMI 1640 الناقل (Transport RPMI 1640 media) :-

حضر محلول الوسط الزرعي RPMI 1640 الناقل بمزج المواد المبينة ادناه في دورق سعة لتر واحد في كابينة معقمة، ثم جرى ترشيحه بواسطة 0.2M Nalgen Filter ثم وزع في انابيب زرع نبيذه سعة 20مليلتر وحفظت في المجمدة بدرجة حرارة -20° م لحين الاستعمال .

RPMI 1640	**500 مليلتر**
Pencillin	**2 مليلتر**
Streptomycin	**1 مليلتر**
Sodium Bicarbonate	**7.5 مليلتر**
L-glutamine	**7.5 مليلتر**

7. محلول الكولجيسين (Colchicin solution) :-

يحضر آنياً باذابة حبة واحدة (تحوي 0.6 غم من المادة الفعالة) في 1 مليلتر ماء مقطر. ليتم استعماله بواقع 0.1 مليلتر لكل 5 مليلتر من الوسط الزرعي.

8. محلول كلوريد البوتاسيوم واطيء التوتر 0.075M KCl(Potassium Chloride Hypotonic Solution):

حضر محلول واطيء التوتر لكلوريد البوتاسيوم باذابة 5.587 من كلوريد البوتاسيوم KCl في 1 لتر من الماء المقطر ومزج جيدا ليكون التركيز النهائي 0.075 مولاري وحفظ في الثلاجة بدرجة حرارة 4°م على ان لا تزيد مدة حفظه على اربعة ايام .

9. محلول دارئ سورنسون (Sorrenson Buffer Solution) :-

حضر هذا المحلول الداريء باذابة 7.08غم من فوسفات الصوديوم احادي الهيدروجين Na_2HPO_4 مع 6.74 غم من فوسفات البوتاسيوم ثنائي الهيدروجين KH_2PO_4 في لتر واحد من الماء المقطر وحفظ في الثلاجة بدرجة حرارة 4°م لحين الاستعمال .

10.محلول داريء الفوسفات .P.B.S (Phosphate Buffer Solution) :_

حضر محلول داريء الفوسفات باذابة 8 غم من كلوريد الصوديوم NaCl و0.2غم من كلوريد البوتاسيوم KCl، و 0.29غم من فوسفات الصوديوم احادية الهيدروجين Na_2HPO_4 مع 0.2غم من فوسفات البوتاسيوم ثنائية الهيدروجين KH_2PO_4 في لتر واحد من الماء المقطر وحفظ في الثلاجة بدرجة حرارة 4°م لحين الاستعمال .

11.محلول التربسين (Trypsin Solution) :-

حُضر هذا المحلول باذابة 0.25غم من التربسين 1:250 في 100مليلتر من محلول داريء الفوسفات PBS ومزج جيدا بواسطة جهاز محرك المغناطيسي ووزع المحلول في انابيب معقمة سعة 2 مليلتر وحفظ في المجمدة بدرجة حرارة -20°م لحين الاستعمال.

12.المحلول المثبت (Fixative Solution) :-

يستخدم هذا المحلول طازجا ويحضر آنياً باضافة ثلاثة حجوم من كحول الميثانول المطلق إلى حجم واحد من حامض الخليك الثلجي.

13.محلول صبغة كمزا (Giemsa Stain Solution) :-

حضر محلول الخزين باذابة 2 غم من مسحوق صبغة كمزا في 100 مليلتر من كحول الميثانول المطلق في قنينة معتمة ومزج جيدا بواسطة جهاز المحراك المغناطيسي لمدة ساعتين على الاقل مع التسخين بدرجة حرارة 40°م. وترك لمدة يومين ليرشح بعدها بورق الترشيح، ثم حفظ في قنينة معتمة محكمة الغلق وعند صبغ الشرائح الزجاجية تخفف الصبغة آنيا بمزج 1مليلتر من المحلول الخزين لصبغة كمزا مع 4 مليلتر من داريء سورنسون في انبوبة اختبار .

14. محلول صبغة رايت كمزا (Wright Giemsa Stain Solution)

حُضر هذا المحلول من مزج المواد المدرجة ادناه في قنينة زجاجية معتمة ومحكمة الغلق .رجّت القنينة بمعدل 5 دقائق يوميا لمدة اسبوع ثم تترك لمدة شهر لتنضج قبل الاستعمال .رشحت كميات صغيرة من الصبغة عند الحاجة باستخدام ورق ترشيح. وعند صبغ الشرائح الزجاجية تخفف الصبغة آنيا بمزج 5 مليلتر من الصبغة مع 5 ميليلتر من داريء الفوسفات PBS في انبوبة اختبار .

Wright Stain	**1.5 غرام**
Giemsa Stain	**0.165 غرام**
Gylecerin	**15 غرام**
Methanol	**485 مليلتر**

15. تهيئة الشرائح الزجاجية :

هيئت الشرائح الزجاجية بوضعها في حامض الكروميك لمدة 2-3 ايام ثم غسلت بالماء الساخن وبعد ذاك بالماء البارد ووضعت في دورق مملوء بالماء المقطر ثم وضعت في المجمدة بدرجة حرارة –20 م لمدة معينة لحين قرب الانجماد ثم تنقل الى الثلاجة بدرجة حرارة 4 م لحين الاستعمال خلال 12 ساعة.

2.2 طرائق العمل :

1.2.2 طرائق عمل دراسة توارث الاصابة بسرطان عنق الرحم :

1.1.2.2 العينات :

جُمعت العينة المكونة من 156 مريضة بسرطان عنق الرحم تراوحت اعمارهن بين 19 سنة إلى 65 سنة من مستشفيات، الولادة والاطفال في الحبيبية ،مستشفى الاشعاع والطب الذري ،مستشفى الولادة والاطفال في بابل .

2.1.2.2 طريقة العمل :

صُممت استمارة الاستبيان لجمع البيانات (شكل 1.2) وقد مُلئت الاستمارة مباشرة أثناء طرح الاسئلة على المرضى وذويهم للتأكد من صحة الاجابة وكذلك بالاعتماد على المعلومات الأخرى المتوفرة في أضبارة المريضة ورسم سجل تحليل النسب للمريضات باستخدام الرموز الوراثية لسجل تحليل النسب(شكل 2.. 2) .

الاسم: العنوان:

التحصيل العلمي:

المهنة: الديانة: القومية: ولادتها : مفردة توأم متماثل توأم غير متماثل

الحالة الزوجية: مهنة الزوج: درجة القرابة مع الزوجة: عدد زوجات الزوج:

العمر: العمر عند البلوغ: العمر عند الزواج

عدد الاولاد: ذكور اناث احياء اموات اجهاض

العمر عند الحمل الاول

طبيعة الولادات طبيعية قيصرية اخرى الرضاعة

وجود الثآليل التناسلية :

وجود الافرازات المهبلية غير الطبيعية :

الوسائل المستخدمة لمنع الحمل ومدة استخدامها:-

العقم بسبب الزوج الزوجة الادوية المضادة للعقم :

التدخين: تدخين الزوج: مجموعة الدم

نوع السرطان :

التشخيص النسيجي المرضي:

مرحلة الاصابة: حجم الورم:

وجود سرطانات اخرى:

العلاجات المستخدمة: اشعاع كيمياوي جراحي

اصابة الام او الجدة بالسرطان:

اصابة الاخوات بالسرطانات:

الاصابة بالامراض الجنسية خلال الحياة:

التاريخ المرضي السابق للمريض:

التاريخ المرضي للعائلة:

الاجداد: احياء اموات قرابة الاب من الام:

الاباء: احياء اموات

عدد الاخوة و الاخوات مع التسلسل: أناث ذكور المصابين بالسرطان مع تحديد نوع السرطان:

شكل (1.2) استمارة معلومات المريضات بسرطان عنق الرحم.

شكل (2.2) الرموز الوراثية المستخدمة في سجل تحليل النسب

ذكر M*a*le

انثى Fem*a*le

زواج Mating

زواج اقارب Consanguineous Mating

زواج سابق Relationship No Longer Exists

توائم غير متماثلة Dizygotic twins

توائم متماثلة Monozygotic twins

الافراد المصابين Affected Individu*a*ls

لايوجد اطفال No Children

زواج عقيم Infertile Mating

ميت Dead

اسقاط Abortion

الشخص الدليل (المريضة) Proband

الاجيال Generations **I, II, III, IV & V**

ارقام الافراد Numbers of the individu*a*ls **1, 2, 3, 4, ……**

2.2.2 طرائق عمل دراسة عوامل الخطورة للاصابة بسرطان عنق الرحم :

1.2.2.2 العينات :

استخدمت نفس مجموعة العينات في 1.1.2.2.

2.2.2.2 طريقة العمل :

تضمنت استمارة الاستبيان المذكورة في 1.1.2.2 (شكل 2-1) بالاضافة إلى المعلومات الوراثية، على معلومات تفصيلية عن المريضات بسرطان عنق الرحم مثل، العمر ،العمر عند البلوغ ،الحالة الزوجية ، العمر عند الزواج ،عدد زوجات الزوج ،العمر عند الحمل الأول ،العمر عند الولادة الاولى ،عدد مرات الحمل وعدد الولادات ،عدد الاجهاضات ،الوسائل المستخدمة لمنع الحمل ،التدخين ،تدخين الزوج ،التشخيص النسجي المرضي للسرطان ،الاصابات السابقة بالامراض الجنسية وجود الثآليل التناسلية ،ومعلومات عن الحالة الاجتماعية والاقتصادية والغذائية من خلال المهنة ،المستوى التعليمي ،مهنة الزوج ومظهر المريضة وعائلتها . أما الختان وتأثيره فكان بالاعتماد على الديانة وبما ان المجموعة كانت من المسلمين ،فلم يمكن تأشير هذا العامل .

3.2.2 طرائق العمل في دراسة الخطوط الجلدية

1.3.2.2 المواد المستخدمة في اخذ بصمات الاصابع وراحة اليد :

1. ورق كاربون .
2. ورق ابيض .
3. شريط لاصق شفاف بعرض 5 سم .
4. ابرة دقيقة .
5. مسطرة .
6. عدسة مكبرة.

شكل (3.2) بصمات الا صابع وقاعدة الا صابع المأخوذة بواسطة الورق الكاربوني والشريط اللا صق لليد اليسرى وفي هذه الطريقة يظهر الكف وكانه يواجه الفاحص

2.3.2.2 طريقة اخذ البصمات :

1. تُدلك الأصابع لكلتا اليدين ابتداءا من اصبع الابهام حتى الاصبع الأخير (مع مراعاة شمول حافات وجوانب الاصابع لبيان الدلتاوات الجانبية في حالة وجودها) بواسطة الورق الكاربوني دلكاً جيداً ،ثم تُدلك قاعدة الاصابع باتجاه راحة الكف بنفس الطريقة .
2. يوضع الشريط اللاصق الشفاف على الاصابع مع ملاحظة مرور الشريط على جوانب الاصابع .توضع قطعة أخرى من الشريط على المنطقة التي تشمل قاعدة الاصابع وبداية راحة الكف بنفس الطريقة .
3. يرفع الشريط اللاصق الشفاف من الاصابع ومنطقة الكف (قاعدة الاصابع)، ويلصق على ورقة بيضاء نظيفة (شكل 3-1).
4. تحسب الخطوط باستعمال العدسة المكبرة وبمساعدة الابرة الدقيقة لتتبع الخطوط .

3.3.2.2 العينات :

جُمعت العينة المكونة من 81 مريضة بسرطان عنق الرحم تراوحت اعمارهن بين 19 سنة إلى 65 سنة من مستشفيات ،الولادة والاطفال في الحبيبية ،مستشفى الاشعاع والطب الذري ومستشفى الولادة والاطفال في بابل ،وتمثل هذه العينة المجموعة المصابة بسرطان عنق الرحم .أما مجموعة السيطرة فأُخذت عيناتها من عدد مماثل من النساء السليمات وغير المصابات بأي من أنواع السرطان وليس لديهن او لدى عوائلهن تاريخ مرضي للاصابة بالسرطان .

4.3.2.2 . الطرق المستخدمة في تحليل الانماط المظهرية وخطوطها الجلدية :

1.4.3.2.2. طريقة التحليل الوصفي لانماط بصمات الاصابع :

استخدمت الطريقة الوصفية في تقسيم بصمات الاصابع إلى اصنافها الرئيسية وهي الاقواس Arches ،العروات Loop، والدوامات Whorls (Schaumann & Alter , 1976) .

2.4.3.2.2. طريقة تحليل الكمي لخطوط انماط بصمات الاصابع :

تم حساب عدد الخطوط وفقا لطريقة Holt (1968) إذ توضع في هذه الطريقة نقطة في مركز الدلتا Triradius (وهي تركيب مكون من التقاء ثلاثة خطوط) ونقطة أخرى في مركز النمط المظهري للبصمة ويتم حساب الخطوط الجلدية التي يقطعها أو يمسها الخط المستقيم الواصل بين نقطتي الدلتا والمركز ،مع استثناء كل من الدلتا والمركز من الحساب .

في حالة الدوامات ،يرسم خط من مركز النمط إلى كل من الدلتاوين الجانبيتين وبهذا فان هذا النمط يمتلك قيمتين احداهما للجهة الزندية والقيمة الأخرى للجهة الكعبرية ،و لا تمتلك الاقواس بنوعيها الخيمية والبسيطة أي حساب .

1.2.4.3.2.2 التحليل الاحادي Unilateral Analysis:

يمثل هذا التحليل حساب العدد الاكبر من الخطوط الجلدية لاحدى جهتي الاصبع في حالة وجود دوامات ولجميع اصابع اليد اضافة إلى عدد الخطوط المسجل للعروات ويطلق عليه أيضا بالعدد الكلي للخطوط (**TRC**) (Total Ridge Count).

2.2.4.3.2.2 التحليل الثنائي Bilateral Analysis:

يمثل حساب عدد الخطوط الموجودة على جهتي الاصبع الكعبرية والزندية ولجميع اصابع اليد ويطلق عليه بالعدد المطلق للخطوط (**ARC**) Abslute Ridge Count.

3.4.3.2.2 طريقة التحليل الكمي للخطوط الجلدية في راحة اليد :

استخدمت طريقة Pons في 1964 (Schaumann & Alter ,1976) بحساب عدد الخطوط للدلتاوات البين-اصبعية بوضع نقطة في مركز كل دلتا من الدلتاوات الواقعة في قاعدة الاصابع إبتداءا من الاصبع الثاني حتى الاصبع الصغير من اليد ،والمسمات **c,b,a** و **d** على التوالي .ثم يرسم خط بين مركز كل دلتا ومركز الدلتا المجاورة لها .وتحسب جميع الخطوط الجلدية التي يقطعها أو يمسها هذا الخط المرسوم وبهذا تتشكل مجموعة من المتغايرات وهي على التوالي: **a-b ,b-c , c-d** وفي حالة عدم وجود الدلتا **c** يختفي المتغايران **b-c , c-d** ويستعاض عنهما بالمتغاير **b-d**.

4.2.2 طرائق العمل في الدراسة الوراثية الخلوية :

تم انجاز جميع خطوات ومتطلبات الجزء الخاص بالتحليلات الوراثية الخلوية للعينات المرضية في مختبرات المركز العراقي لبحوث السرطان والوراثة الطبية.

1.4.2.2 التعقيم بالحرارة الجافة :

عقمت الزجاجيات المستخدمة بواسطة الفرن بدرجة حرارة 200 درجة مئوية ولمدة ساعتين .

2.4.2.2 جمع العينات (Samples Collection) .

تم الحصول على (55) حالة من عينات المصابات بسرطانات عنق الرحم من مستشفى الولادة والاطفال (الحبيبية)،مستشفى الولادة والاطفال في بابل ،مستشفى الحلة الجراحي و مستشفى الشفاء الخاص.

وقد كان الحصول على العينات أما بعد الاستئصال الكامل لعنق الرحم والرحم Radical Hysterectomy لبعض الحالات أو بواسطة الخزعات Punch Biopsy للمريضات المصابات بسرطان عنق الرحم .

3.4.2.2 نقل العينات :

نقلت العينات بعد اخذها من صالة العمليات إلى المختبر مباشرة بوضعها في الوسط الزرعي الناقل وتنقل بالصندوق المبرد على ان تصل العينة إلى المختبر خلال اقل من ساعتين .

4.4.2.2 تحضير كروموسومات نسيج سرطان عنق الرحم

The Preparation of Chromosomes From Cervical Cancer

استخدمت الطريقة المباشرة Direct Method لزراعة خلايا نسيج سرطان عنق الرحم المثبتة من قبل Yaseen (1990) والمتبعة في المركز العراقي لبحوث السرطان والوراثة الطبية باتباع الخطوات التالية :

1.تحضير الوسط الزرعي Preparation of Culture Medium :

يوضع الوسط الزرعي RPMI 1640 المحفوظ في المجمدة بدرجة حرارة –20 م في حمام مائي بدرجة حرارة 37 م ثم تضاف اليه البلازما البشرية صنفAB الدافئة بدرجة حرارة 37 م بنسبة 20%. ثم يضاف 0.1 مليلتر من المحلول الكولجيسين لكل 5 مليلتر من الوسط الزرعي ليصبح التركيز النهائي 0.5 مايكروغرام /مليلتر من الوسط الزرعي .

2. تحضير النسيج السرطاني(Preparation of The Cancer Tissue):

تزال الانسجة المتنخزة والدم من النسيج السرطاني بعد الوصول إلى المختبر مباشرة واخراجه من الوسط الزرعي الناقل ووضعه في طبق بلاستيكي .ثم يغسل النسيج السرطاني بالوسط الزرعي الناقل أو بالمحلول الملحي الطبيعي مرتين .

3.تفريق خلايا النسيج السرطاني (Disaggregation of The Cancer Cell)

يوضع النسيج السرطاني في طبق بلاستيكي Petri Dishe معقم حاوي على 2-3 مليلتر من الوسط الزرعي الدافيء (المحضر في 1). ثم يقطع ويهرس النسيج جيدا بواسطة اثنين من الملاقط الجراحية Thumb Forceps والمشرط الجراحي Scalple ، للحصول على عالق خلوي خالي من القطع النسجية الكبيرة ،ويفضل سحب العالق الخلوي وارجاعه لعدة مرات باستخدام ماصة Pasteur Pipett لغرض زيادة تفريق الخلايا عن بعضها .يوضع العالق في انبوبة زرع معقمة نبيذة من خلال قمع ونسيج مشبك Mesh لضمان عدم نزول القطع النسجية الكبيرة ثم يحقن من خلال هذا النسيج المشبك 3-5 مليلتر من الوسط الزرعي للحصول على المتبقي من الخلايا العالقة فيه وفي القمع .

4 . زرع النسيج (Tissue Culture) :

وضعت ابنوبة الزرع الخاصة في الحاضنة بدرجة حرارة 37° م لمدة 1-1.5 ساعة واستخدمت فترات زمنية مختلفة للحضن وهي 30 دقيقة، 60 دقيقة، 90 دقيقة، 120دقيقة، 150دقيقة، و 180دقيقة لايجاد افضل فترة حضن مناسبة والتي كانت 60-90 دقيقة. وتجرى عملية سحب وارجاع العالق بواسطة ماصة باستور Pasteur Pipette بشكل سريع مرة واحدة كل 15 دقيقة اثناء عملية الحضن.

5 .حصاد الخلايا (Harvesting of Cells) :

بعد انتهاء مدة الحضن، نقلت انبوبة الزرع إلى جهاز النبذ المركزي ونبذت مركزيا بسرعة 1500دورة/دقيقة لمدة عشر دقائق .ثم ازيل الرائق وترك الراسب الحاوي على الخلايا مع كمية قليلة من الوسط الزرعي لا تتجاوز 1مليلتر .

6 .المعاملة بمحلول واطيء التوتر لكلوريد البوتاسيوم Hypotonic treatment with KCl (0.075M) :

ترج انبوبة الزرع جيدا بواسطة الخلاط الكهربائي واضيف محلول واطيء التوتر لكلوريد البوتاسيوم الدافيء بدرجة حرارة 37° م، وكانت الاضافة قطرة فقطرة إلى العالق الخلوي مع التحريك المستمر لانبوبة الزرع بواسطة الخلاط الكهربائي لغرض اشباع الخلايا بالمحلول الواطيء التوتر لتبلغ كمية المحلول المضافة 6-8مليلتر. ثم وضعت الانابيب في حمام مائي بدرجة حرارة 37° م لمدة 25-30دقيقة وتم تحريكها لعدة مرات، وبعد ذلك نقلت الانابيب إلى جهاز النبذ المركزي وبنذت مركزيا بسرعة 1500دورة/دقيقة لمدة 10دقائق، وبعد النبذ ازيل الرائق وترك العالق الخلوي .

7 .التثبيت (Fixation) :

اضيف العالق الخلوي الناتج من الخطوة السابقة 5-10 مليلتر من المثبت الحاوي على كحول الميثانول وحامض الخليك الثلجي بنسبة 1:3 والمحضر آنيا. وكانت الاضافة بعد رج الانبوبة جيدا بواسطة خلاط كهربائي ،وبصورة تدريجية قطرة فقطرة مع التحريك المستمر . ثم نبذت الانبوبة مركزيا بسرعة 1500دورة/دقيقة لمدة 10دقائق و اهمل الراشح، اما العالق الخلوي (الراسب) فاضيف اليه المثبت مرة أخرى مع التحريك المستمر ثم كررت العملية 2-3 مرات لحين الحصول على عالق خلوي شفاف اللون .

8 . تحضير الشرائح الزجاجية (Slide Preparation) :

اجريت عملية التقطير للشرائح الزجاجية بمسك الشريحة (المحفوظة بالماء البارد) المبللة بالماء البارد جيدا بوضع مائل وقطرت 3-5 قطرات من العالق الخلوي المثبت بوضع عمودي وبمسافة مناسبة (من اعلى الراس) . جففت الشريحة المحضرة بتركها معرضة للهواء بدرجة حرارة الغرفة لفترة زمنية مناسبة .

9 . التصبيغ (Staining) :

صبغت الشريحة الزجاجية المحضرة بالخطوة السابقة بواسطة صبغة كيمزا المخففة آنيا، إذ وضعت الشريحة على حامل خاص وغطيت بالصبغة لمدة 2-5 دقائق ثم غسلت بمحلول داريء سورنسون وتركت الشرائح لتجف بالهواء .

10. الفحص المجهري (Microscopic Examination) :

فحصت الشريحة جيدا بواسطة المجهر الضوئي تحت القوة الصغرى (10X) وعندما حدد موقع الخلية فحصت بالعدسة الزيتية (100X) لغرض معرفة العدد الكلي للكروموسومات والتاكد من وجود خلايا في الطور الاستوائي في الشريحة، ومن ثم نحضر شريحة جديدة لاجراء التحزيم أو يمكن ان تزال الصبغة من الشريحة المحضرة وبعدها يتم اجراء التحزيم .

11 .ازالة الصبغة (Destaining) :

تمت ازالة الصبغة بوضع الشريحة الزجاجية في وعاء حاوي على زايلول لمدة 5دقائق للتخلص من الزيت المستعمل للفحص، وغسلت الشريحة بعدها عدة مرات بمحلول التثبيت المحضر آنيا بعدها تركت الشريحة لتجف وغسلت بالماء المقطر ومحلول سورنسون .

12. تقنية التحزيم (Banding Techique) :

تم تعريض الشرائح الزجاجية لحرارة الشمس المباشرة لمدة 30-45دقيقة صيفا، أما في فصل الشتاء فقد وضعت الشرائح الزجاجية في الفرن بدرجة حرارة (65-70°م) لمدة 30دقيقة ثم تركت الشرائح لتبرد وبعد ذلك وضعت على حامل وتم تغطيتها بمحلول التربسين لمدة 10-15 ثانية ثم غسلت مباشرة بمحلول داريء الفوسفات PBS البارد . صبغت الشريحة بصبغة كيمزا وذلك بوضعها على حامل خاص وتغطيتها بصبغة كيمزا المخففة آنيا لمدة 3-5دقائق .غسلت بمحلول داريء سورنسون وتركت لتجف بالهواء في درجة حرارة الغرفة . اجريت عملية فحص الشريحة بواسطة المجهر الضوئي بالعدسة الزيتية (X 100) ، للتعرف على التغيرات الكروموسومية غير الطبيعية كالحذف والاضافات والانقلابات والانتقالات . . .

5.4.2.2 تحضير الكروموسومات من الدم المحيطي Cytogenetic Analysis of Peripheral Blood :

استخدمت طريقة الزرع لفترة قصيرة Short Term Culture لزراعة الدم المحيطي المتبعة في المركز العراقي لبحوث السرطان والوراثة الطبية (Yaseen et al., 1999) واجريت هذه العملية لـ 36 عينة دم من المريضات اللواتي خضعن للتحليلات الوراثية الخلوية للخلايا الورمية. اذ تم اخذ 3-4 مليلتر من الدم الوريدي بواسطة محقنة طبية نبيذة غطي سطحها الداخلي بمانع التخثر الهيبارين وخلط الدم جيداً في المحقنة كي لا يتخثر.

1. تحضير مزرعة الدم :

اجريت عملية زرع الدم تحت ظروف معقمة باضافة 0.3مليلتر أو 5-7 قطرات من الدم(Heparinized Blood) إلى انبوبة الزرع الحاوية على 5مليلتر من الوسط الزرعي RPMI 1640 واضيف اليه 0.3- 0.4 مليلتر

من مادة **PHA** واغلقت الانبوبة باحكام وحركت بهدوء لمزج محتوياتها جيدا ثم حضنت بدرجة حرارة 37° م ولمدة 70ساعة مع مراعاة التحريك الخفيف مرتين يومياً خلال فترة الحضن.

2. الحصاد وتثبيت الخلايا Harvesting & Fixation of cells :

بعد انتهاء مدة الحضن اضيف 0.1مليلتر من محلول الكولجيسين إلى انبوبة الزرع ورجت جيدا ثم اعيدت إلى الحاضنة بدرجة حرارة 37°م لمدة 30دقيقة مع التحريك 3-4 مرات خلال هذه الفترة.

3 .المعاملة بمحلول واطيء التوتر Hypotonic Treatment:

نبذت انبوبة الزرع مركزيا بسرعة 1500دورة/دقيقة لمدة عشر دقائق ثم ازيل الرائق، وبقي الراسب الحاوي على الخلايا مع كمية قليلة من الوسط الزرعي. رجت الانبوبة جيدا بواسطة خلاط كهربائي واضيف 6-8مليلتر من محلول كلوريد البوتاسيوم KCl (0.075 مولاري) الدافيء بدرجة حرارة 37°م قطرة قطرة مع الرج والتحريك المستمر للانبوبة ثم وضعت الانابيب في حمام مائي بدرجة حرارة 37°م لمدة 20-30 دقيقة .

4 . التثبيت Fixation :

نبذت انبوبة الزرع مركزيا بسرعة 1500دورة/دقيقة لمدة 10دقائق ثم ازيل الرائق واضيف لعالق الخلايا 5-6مليلتر من المثبت المحضر آنيا والمكون من الميثانول المطلق وحامض الخليك الثلجي بنسبة 3:1 حجم/حجم وكانت الاضافة قطرة فقطرة مع الرج والتحريك المستمر. حفظت الخلايا بعدها في الثلاجة بدرجة 4°م ولمدة نصف ساعة ثم كررت عملية النبذ المركزي واضافة المثبت 2-3 مرات لحين الحصول على عالق خلايا شفاف اللون .

5. تحضير الشرائح الزجاجية وصبغها Slide Preparation & Staining:

جرت عملية تحضير الشرائح الزجاجية والتصبيغ كما هو موضح في تحضير كروموسومات نسيج سرطان عنق الرحم .

6. التحزيم Banding:

بعد اجراء عملية التقطير حفظت الشرائح الزجاجية في مكان جاف وبدرجة حرارة الغرفة لمدة 2-4 ايام ثم وضعت في فرن بدرجة حرارة 60° م لمدة 30 دقيقة. بعد ذلك عرّضت الشريحة الزجاجية الى محلول التربسين لمدة 5-6 ثانية. ثم غسلت مباشرة بمحلول دارىء الفوسفات PBS البارد (4°م). وصبغت الشريحة بنفس الطريقة الموضحة في تحضير كروموسومات نسيج سرطان عنق الرحم.

5.2.2 طرائق العمل في دراسة الكروماتين الجنسي:

1.5.2.2 جمع نماذج الدم:

جمعت عينات الدم المحيطي لـ81 حالة من النساء المصابات بسرطان عنق الرحم بضمنهن اللواتي اخذت منهن العينات المرضية بالاضافة الى عدد مساوي لهن من النساء الطبيعيات غير المصابات بسرطان عنق الرحم او أي نوع من السرطان وبدون أي تاريخ عائلي للاصابة بالسرطان. اذ تم اخذ 3-4 مليلتر من الدم الوريدي بواسطة محقنة طبية نبيذة غطي سطحها الداخلي بمانع التخثر الهيبارين وخلط الدم جيداً في المحقنة كي لايتخثر. وفي بعض الحالات الاخرى اخذت قطرة دم من الابهام ووضعت بشكل مباشر على الشريحة الزجاجية .

2.5.2.2 تحضير الشرائح الدموية:

حضرت الشرائح الدموية بوضع قطرة من الدم بوساطة انبوبة شعرية على احد طرفي شريحة زجاجية نظيفة، وعُملت المسحة على الشريحة باستعمال شريحة اخرى Spreader وضعت حافتها امام قطرة الدم وبزاوية 30°. تُدفع الشريحة المائلة باتجاه قطرة الدم لتنتشر على طول حافة الشريحة نتيجة الخاصية الشعرية Capillary Attraction. تُدفع الشريحة الزجاجية المائلة Spreader بسرعة ثابتة على طول الشريحة الاصلية لنشر

قطرة الدم، ثم تركت لتجف. ولغرض تثبيت المسحات الدموية، غطست الشرائح الزجاجية في وعاء كوبلن الحاوي على الكحول المثيلي المطلق ولمدة دقيقتين، ثم تركت بعد ذلك لتجف في الهواء في درجة حرارة الغرفة، بعدها حفظت الشرائح الزجاجية في حافظات خاصة محكمة الغلق لمنع الاتربة والغبار من الوصول اليها لحين صبغها .

3.5.2.2 صبغ المسحات الدموية (Staining of the Blood Smears) :

وضعت الشرائح الزجاجية على حامل معدني ثم وضعت قطرات من صبغة رايت والتي خففت آنيا (بمزج 5مليلتر من محلول الصبغة مع 5مليلتر من محلول داريء الفوسفات PBS) وبشكل يؤدي إلى تغطية المسحة الدموية بالكامل. تركت المسحات الدموية بعد ذلك لاكمال الاصطباغ ولمدة 10دقائق، بعدها غسلت الشرائح الزجاجية بالماء وجففت بالهواء .

4.5.22 فحص المسحات الدموية :

فحصت المسحات الدموية باستعمال العدسة الزيتية100 X . استخدم في الفحص طريقة التعرج Meander System وتم اجراء مسح لحساب الكروماتين الجنسي في 100 عدلة Neutrophile لتعيين النسبة المئوية للعثور على الكروماتين الجنسي في هذه الخلايا والنسب المئوية لاشكاله المختلفة وهي عصا الطبال Drum Stick، عقدة بدون عنق (حبة الفاصوليا) Sessile Nodule، دمعة Tear Drop، عصا الطبال المزدوج Double Drum Stick .

3.2 التحليل الاحصائي Statistical Analysis :

تم اجراء التحليلات الاحصائية للمعلومات التي تم الحصول عليها بواسطة الطرق الاتية (Steel & Torrie ,1980) :

1. طريقة مربع كاي

$$X^2 = \sum (O - E)^2 / E$$

إذ ان $\sum$ يشير إلى المجموع — O يشير إلى القيم المشاهدة Observed

E يشير إلى القيم المتوقعة Expected — درجات الحرية = عدد العينات – 1

2. طريقة فحص t :

$$t = \frac{\bar{X}_1 \quad \bar{X}_2}{\sqrt{S_1 \frac{2}{n_1} + S_2 \frac{2}{n_2}}}$$

$$t = \frac{\text{الفرق بين المتوسطين}}{\text{مجموع الخطأ القياسي للعينيتين}}$$

$$SE = \sqrt{\frac{(Y \quad \bar{Y})^2}{\frac{n \quad 1}{n}}} = \frac{S.D.}{\sqrt{N}}$$

الخطأ القياسي S.E. الانحراف القياسي S.D.

الفصل الثالث /النتائج RESULTS

3. النتائج

1.3 دراسة نمط توارث سرطان عنق الرحم:

لغرض دراسة نمط توارث سرطان عنق الرحم .تم تصميم استمارة استبيان خاصة بمريضات سرطان عنق الرحم (شكل 1.2) ورسم سجل تحليل النسب Pedigree Analysis لعوائل المريضات سرطان عنق الرحم ذوات التاريخ المرضي العائلي للإصابة بسرطان عنق الرحم ،او بأي من السرطانات الاخرى.

كان عدد المريضات اللواتي شُملن بالدراسة 156 مريضة بسرطان عنق الرحم وبلغ عدد المصابات اللواتي لديهن تاريخ مرضي عائلي موجب للإصابة بسرطان عنق الرحم 11 مريضة وبلغت نسبتها المئوية 7.06% من مجموع الحالات (جدول 1.1.3).

جدول (1.1.3) عدد ونسبة المريضات اللواتي لديهن تاريخ مرضي عائلي موجب لسرطان عنق الرحم

ت	الحالة	العدد	النسبة المئوية
1	المريضات بسرطان عنق الرحم مع تاريخ عائلي سالب للإصابة بسرطان عنق الرحم	145	%92.94
2	المريضات بسرطان عنق الرحم مع تأريخ عائلي موجب للإصابة بسرطان عنق الرحم	11	%7.06
مجموع عدد المريضات		156	%100

قسمت هذه المريضات إلى ثلاثة مجاميع (جدول 2.1.3) .المجموعة الأولى التي ظهر المرض فيها في جيل المريضات وجيل الأمهات ،المجموعة الثانية .التي ظهر المرض فيها في ثلاثة أجيال (جيل المريضات وجيل الأمهات وجيل الأجداد)والمجموعة الثالثة التي ظهر المرض فيها في جيل المريضات وجيل الأجداد. وكانت أعداد هذه المجاميع ونسبها المئوية على التوالي هي:8 بنسبة 72.7% ،1 بنسبة 9.1 % و2 بنسبة 18.2% .

جدول (**2-1.3**) خلاصة بعوائل المريضات بسرطان عنق الرحم حسب نمط ظهور الإصابة بسرطان عنق الرحم في الأجيال .

المجموعة	نمط التوارث	العدد	النسبة المئوية
الأولى	ظهور المرض في جيل المريضات وجيل الأمهات	8	%72.7
الثانية	ظهور المرض في جيل المريضات وجيل الأمهات وجيل الأجداد	1	%9.1
الثالثة	ظهور المرض في جيل المريضات وجيل الأجداد وعدم ظهور المرض في جيل الأمهات	2	%18.2
مجموع عدد المريضات		11	%100

جدول (**3.1.3**) المريضات بسرطان عنق الرحم حسب نمط ظهور الإصابة

ت	نمط ظهور المرض	العدد	النسبة المئوية
1	ظهور المرض في جيل أو اكثر إضافة إلى جيل المريضات	11	%7.06
2	ظهور المرض في جيل المريضات (اكثر من حالة في نفس الجيل)	10	%6.41

3	الإصابات المفردة بدون علاقة عائلية	135	%86.53
	مجموع عدد المريضات	156	%100

جدول (**4.1.3**) خلاصة بالمريضات بسرطان عنق الرحم ونمط ظهور الإصابة ونسبها المئوية .

ت	الحالة	العدد	النسبة المئوية
1	ظهور المرض في جيل المريضات وجيل الأمهات	8	%5.14
2	ظهور المرض في جيل المريضات وجيل الأمهات وجيل الأجداد	1	%0.64
3	ظهور المرض في جيل المريضات وجيل الأجداد وعدم ظهوره في جيل الأمهات	2	%1.28
4	ظهور المرض لأكثر من حالة في جيل المريضات فقط	10	%6. 41
5	ظهور المرض كإصابات منفردة	135	%86.53
	مجموع عدد المريضات	156	%100

جدول (**5.1.3**) النسب المئوية لنمط ظهور الإصابة بسرطان عنق الرحم للحالات غير الفردية .

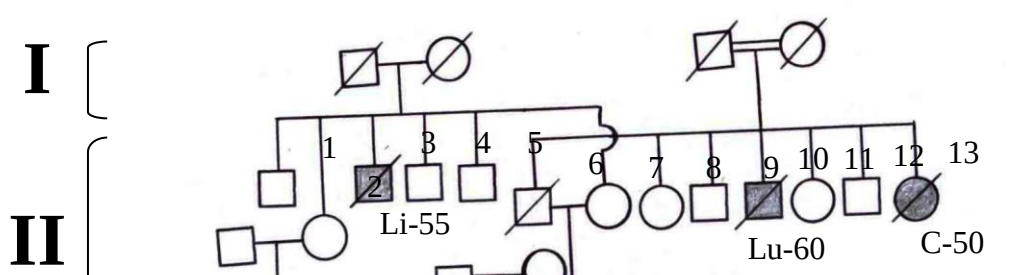
ت	الحالة	العدد	النسبة المئوية

1	ظهور المرض في جيل المريضات (لأكثر من حالة) فقط	10	47.63
2	ظهور المرض في جيل المريضات وجيل الأمهات	8	38.09
3	ظهور المرض في جيل المريضات وجيل الأمهات وجيل الأجداد	1	4.76
4	ظهور المرض في جيل المريضات وجيل الأجداد	2	9.52
	مجموع عدد المريضات	21	%100

المجموعة الأولى: تشمل هذه المجموعة عوائل المريضات اللواتي ظهر المرض في جيلهن وجيل الأمهات، وكان عدد عوائل هذه المجموعة (8) .تبلغ النسبة المئوية لهذه المجموعة نسبة إلى المجموع الكلي للمريضات (5.14%) (جدول 5.1.3)، بينما بلغت نسبة هذه المجموعة الى مجموع حالات سرطان عنق الرحم التي لديها تاريخ عائلي موجب 72.7% (جدول 2.1.3) . وضمت المجموعة الاولى العوائل 6،11،22،26،31،54،63 و91 المستخدمة لدراسة نمط التوارث لهذه المجموعة . وتم اختيار العائلة 22 كمثال لهذه المجموعة .

عائلة 22:

يبلغ عمر المريض (III- 7) في شكل (1.1.3) 37 سنة ،متزوجة ،تعيش في مستوى اجتماعي واقتصادي تحت المتوسط ، بلوغ مبكر (اقل من 13 سنة)، زواج مبكر (14 سنة)، حمل مبكر (16 سنة)، حمل وولادات متعددة (7 ولادات واسقاط واحد). لا تدخن وزوجها مدخن، مصابة بسرطان عنق الرحم وبنت خالتها (III -2) المتزوجة من عم زوج الدليل ،أصيبت بسرطان عنق الرحم وتوفيت في سن 44 سنة. خالها توفي بعمر 55 سنة نتيجة اصابته بسرطان الكبد (II- 3) ولديها عم (II- 10) توفي بسرطان الرئة بعمر 60 سنة. احدى عماتها (II-13) اصيبت بسرطان عنق الرحم ولم تظهر أي اصابة لدى اخواتها لحد الآن اذ انها اكبر الاخوات ومازلن صغيرات بالسن.



شكل (**1.1.3**) سجل تحليل النسب للعائلة **22**

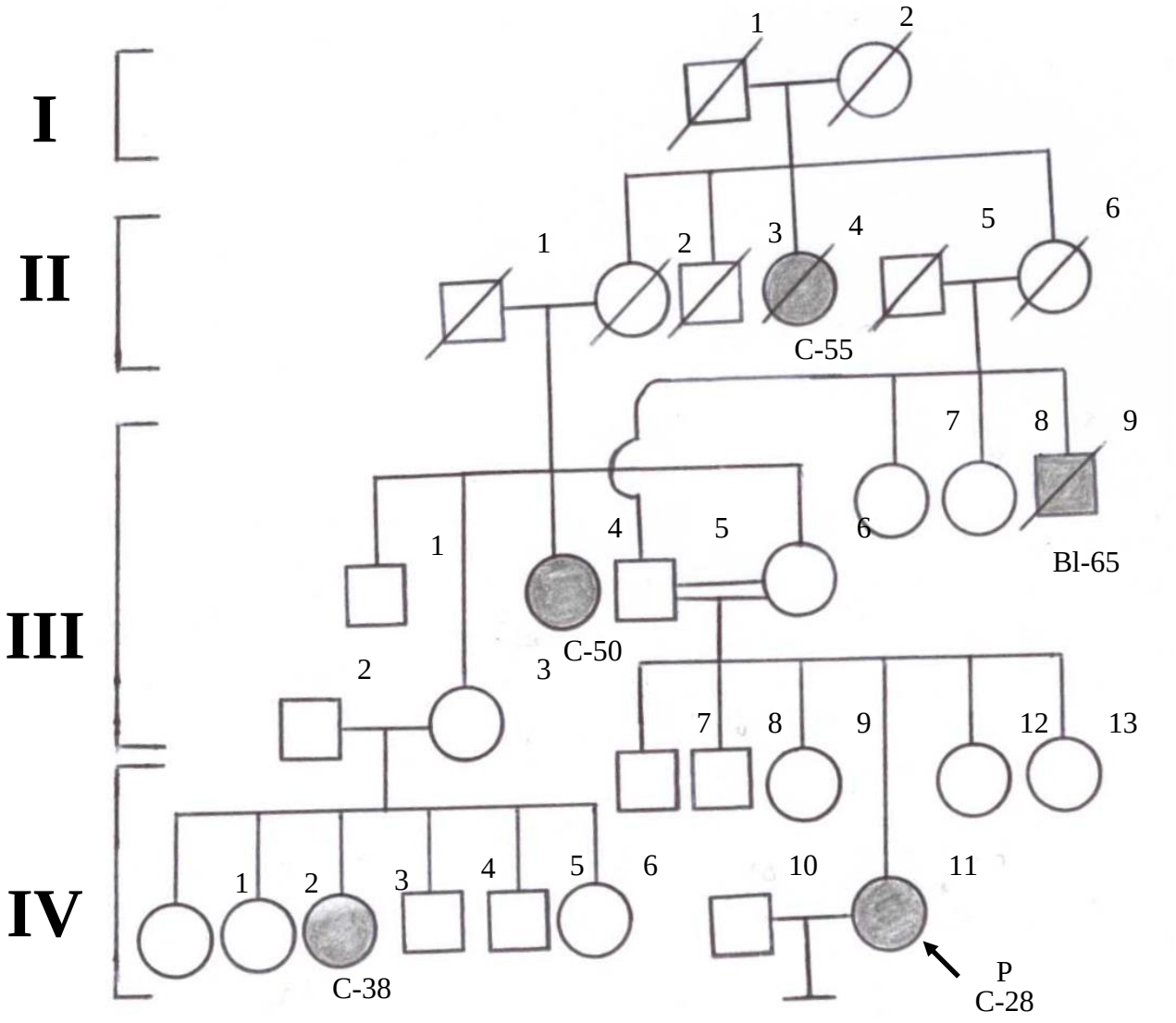
المجموعة الثانية:

تشمل هذه المجموعة عوائل المريضات بسرطان عنق الرحم اللواتي ظهر المرض في جيلهن وجيل الأمهات وجيل الاجداد، وتضمنت هذه المجموعة عائلة واحدة (العائلة 20) والتي شكلت نسبة 0.64% من مجموع الحالات (جدول 4.1.3)، و4.76% استناداً لنمط ظهور الاصابة بسرطان عنق الرحم للحالات غير الفردية و 9.1% من الحالات التي لديها تاريخ عائلي للاصابة بسرطان عنق الرحم (جدول2.1.3).

عائلة 20:

يوضح الشكل (2.1.3) ان المريضة (IV- 11) اصيبت بسرطان عنق الرحم بعمر 28 سنة، تعيش في مستوى اجتماعي واقتصادي واطئ، بلوغ مبكر بعمر 13 سنة، تزوجت في العشرينات من عمرها، لا تدخن، زوجها غير مدخن، استعملت حبوب منع الحمل منذ فترة طويلة، لا يوجد حمل ولا ولادات. بنت خالتعها مصابة بسرطان الرحم وعمرها 38 سنة (IV- 3) احدى خالاتها (III- 4) اصيبت بسرطان عنق

الرحم بعمر 50 سنة، احد اعمامها (III- 9) اصيب بسرطان المثانة وتوفي بعمر اكثر من 60 سنة، اخت جدتها لامها (II- 4) وخالة ابيها (اذ ان امها متزوجة من ابن خالتها) اصيبت بسرطان عنق الرحم بعمر 55 سنة.



شكل (**2.1.3**) سجل تحليل النسب للعائلة **20**.

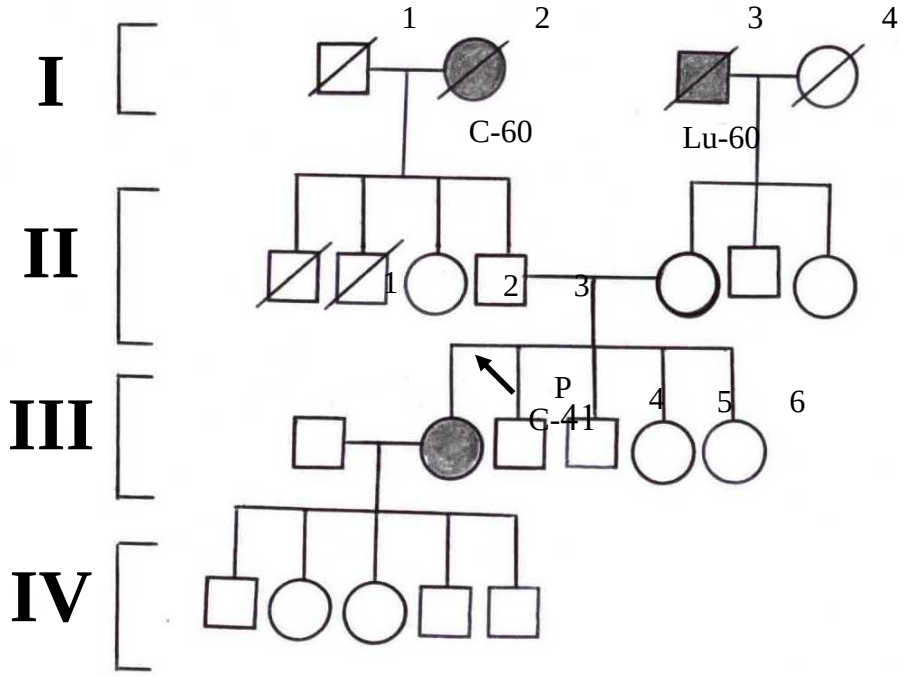
المجموعة الثالثة:

تشمل هذه المجموعة عوائل المريضات بسرطان عنق الرحم اللواتي ظهر امرض في جيلهن وجيل الاجداد ولم يظهر المرض في جيل الأمهات. كان عدد عوائل هذه المجموعة اثنتين فقط (العائلة 15 و

العائلة 17) كانت نسبة هذه المجموعة 1.28% من مجموع الحالات (جدول 4.1.3) و 9.52% استناداً لنمط ظهور الاصابة بسرطان عنق الرحم للحالات غير الفردية (جدول 5.1.3) و 18.2% من الحالات التي لديها تاريخ عائلي موجب للاصابة بسرطان عنق الرحم عبر الاجيال (جدول 2.1.3). وتم اختيار العائلة 15 كنموذج لهذه المجموعة .

عائلة 15:

المريضة (III- 2) في هذه العائلة عمرها 41 سنة (شكل 3.1.3) وصلت سن البلوغ بعمر 14 سنة، تزوجت بعمر 27 سنة، تعيش في مستوى اجتماعي واقتصادي واطئ، لم تستعمل حبوب منع الحمل، حمل متعدد (5 ولادات)، لا تدخن زوجها لا يدخن، جدتها لابيها (I- 2) اصيبت بسرطان عنق الرحم بعمر اكثر من 60 سنة وجدها (I-3) اصيب بسرطان الرئة وتوفي بعمر 60 سنة.



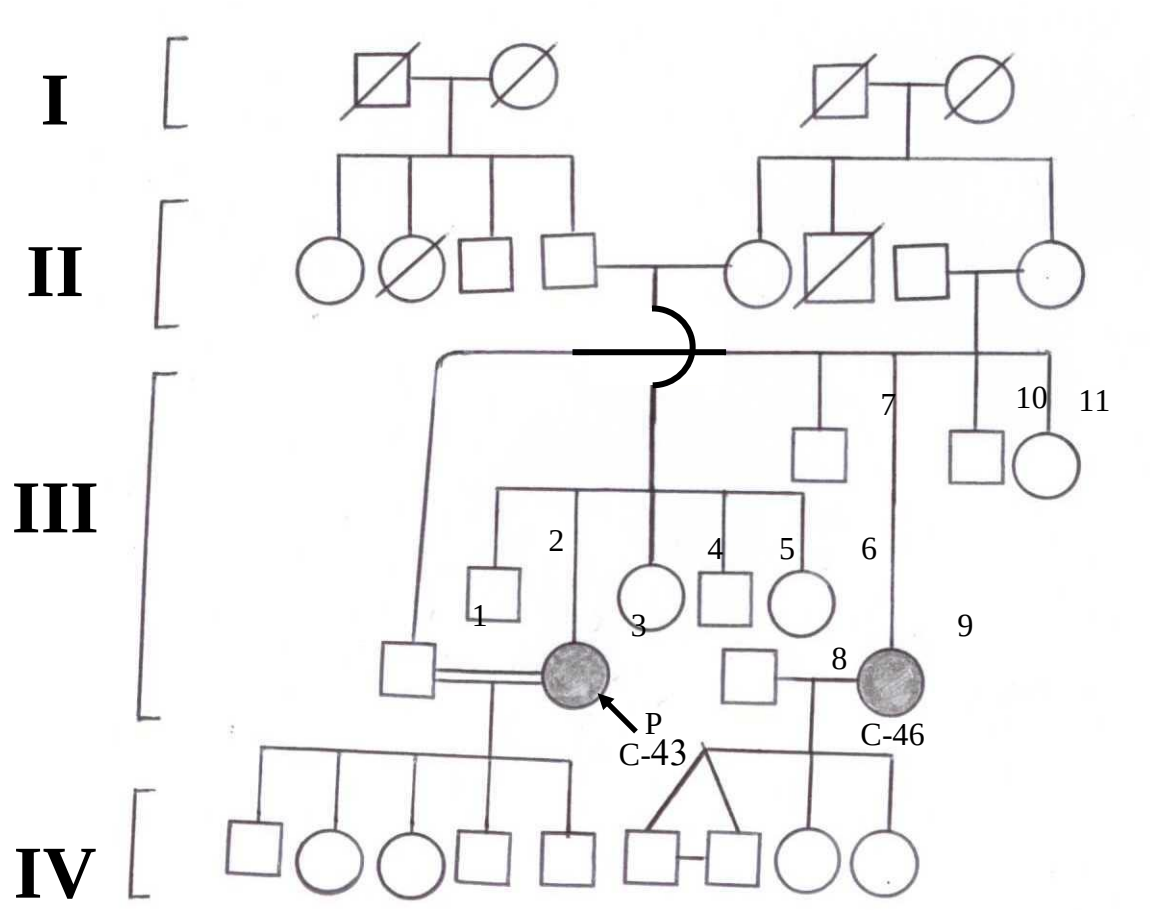
شكل (**3.1.3**) سجل تحليل النسب للعائلة **15**.

اما ظهور المرض لاكثر من حالة في جيل المريضات فقط بدون أي ظهور مسبق للمرض في الاجيال الاخرى فقد بينها الجدول (3.1.3)، اذ بلغ عدد هذه الحالات 10 حالات بنسبة 6.41% من مجموع الحالات. وتشمل هذه المجموعة عوائل المريضات اللواتي ظهر المرض في جيلهن فقط اذ لوحظت اصابة احدى اخوات، بنات خالة، بنات خال، بنات عمة او بنات عم المريضات. وتشكل هذه المجموعة نسبة عالية اذ انها اكثر من المجاميع التي لها علاقات وراثية عبر الاجيال مجتمعة والبالغة 6.41% (جدول 4.1.3).

واذا اعتبرت هذه الحالة ضمن المجاميع التي تنتقل وراثياً فان نسبتها تبلغ 47.63% (جدول 5.1.3). وتم اختيار العائلة 21 كنموذج لهذه المجموعة .

عائلة 21:

يوضح الشكل (4.1.3) سجل تحليل النسب لمريضة بسرطان عنق الرحم بعمر 43 سنة (III- 3)، متزوجة، في مستوى اجتماعي واقتصادي واطئ، بلوغ مبكر، زواج مبكر (17 سنة)، حمل مبكر قبل سن العشرين، ولادات متعددة، استعملت حبوب منع الحمل لفترات متقطعة وغير منتظمة، تدخن، زوجها (ابن خالتها) يدخن، بنت خالتها (III- 9) عمرها 46 سنة مصابة بسرطان عنق الرحم.



3 -2 دراسة تداخل عوامل الخطورة المختلفة مع سرطان عنق الرحم:

من خلال المعلومات المثبتة في الاستمارة الخاصة بالمريضات (شكل 1.2) تم دراسة عوامل الخطورة المختلفة مع سرطان عنق الرحم .

يوضح الجدول (1.2.3) علاقة العمر مع نشوء سرطان عنق الرحم ،إذ تم توزيع المريضات على تسعة مجاميع عمرية مختلفة وهي :لغاية 24 سنة ،ومن ثم قسمت الذى عدة فئات عمرية (5سنوات) ولحد سن 60 سنة فما فوق . لوحظ ان النسب المئوية لحالات سرطان عنق الرحم في هذه المجاميع العمرية على التـــوالي هـــي : 1.92%، 3.84%، 12.18%، 18.59%،21.15%، 19.87%، 13.46%، 7.71%،

و1.28%. وان اكثر من 57.69 % من الحالات تحدث في الفترة الخصبة من حياة المرأة قبل سن انقطاع الحيض. وبلغ عدد الحالات من عمر 30 سنة إلى 49 سنة 112 حالة بنسبة مئوية بلغت 71.79% من مجموع الحالات في هذه الأعمار المهمة من حياة المرأة الأسرية ،إذ ان الحالات تركزت في هذه الفئات العمرية (شكل 1.2.3).

شكل (**1.2.3**) يوضح توزيع مرض سرطان عنق الرحم في الفئات العمرية المختلفة

وعند دراسة علاقة سن البلوغ بسرطان عنق الرحم (جدول 2.3-1) لوحظ ان 76.3% من الحالات قد وصلت سن البلوغ بعمر لا يتجاوز 13 سنة بينما كانت 23.7 % من الحالات بلغت بعمر 14 سنة فما فوق.

جدول (**1.2.3**) يوضح علاقة سن البلوغ بحالات سرطان عنق الرحم .

ت	سن البلوغ	عدد الحالات	النسبة المئوية %
1	14سنة فما فوق	37	%23.7
2	لغاية 13 سنة	119	% 76.3
المجموع		156	%100

اما علاقة العمر عند الزواج بسرطان عنق الرحم فقد ببينها الجدول (2.2.3) ان 37.18 %من الحالات قد تزوجت بعمر 18 سنة فما دون و28.85 %بعمر 19 إلى 22 سنة بينما كانت نسبة اللواتي تزوجت بعمر 23 إلى 26 سنة 19.87 %من الحالات وكانت 13.46%من الحالات تزوجت بعمر اكثر من26 سنة . وظهر ان 85.90% من الحالات كانت من اللواتي تزوجن بعمر اقل من 26 سنة .وهناك حالة واحدة غير متزوجة ونسبتها 0.64% من مجموع الحالات .

جدول (**2.2.3**) يبين علاقة العمر عند الزواج بحالات سرطان عنق الرحم.

ت	العمر عند الزواج	عدد الحالات	النسبة المئوية	عدد الحالات	النسبة المئوية	عدد الحالات	النسبة المئوية

1	إلى 18 سنة	58	37.18	103	66.03	134	85.90
2	من 19 إلى 22 سنة	45	28.85				
3	من 23 إلى 26 سنة	31	19.87	31	19.87		
4	اكثر من 26 سنة	21	13.46	22	14.10	22	14.10
5	غير متزوجة	1	0.64				
المجموع		156	%100	156	%100	156	%100

اما الجدول (3.2.3) فأنه يوضح علاقة العمر عند الحمل الأول بحالات سرطان عنق الرحم، اذ ان نسبة 91.03% من الحالات قد حدث الحمل الأول لديها بعمر 27 سنة فما دون. وان 51.92% من الحالات حصل الحمل الأول لديها لغاية 21 سنة و21.15% من الحالات بعمر 22 إلى 24 سنة و17.95% من الحالات من 25 إلى 27 سنة ،أما الحمل الأول بعمر اكثر من27سنة فقد لوحظ في 5.77% من الحالات بينما كانت نسبة اللواتي لم يحملن3.21% فقط.

جدول (**3.2.3**) يوضح علاقة العمر عند الحمل بحالات سرطان عنق الرحم.

ت	العمر عند الحمل الأول	عدد الحالات	النسبة المئوية	عدد الحالات	النسبة المئوية
1	لغاية 21 سنة	81	51.92	142	91.03
2	من 22 إلى 24 سنة	33	21.15		
3	من 25 إلى 27 سنة	28	17.95		
4	اكثر من 27 سنة	9	5.77	14	9.97
5	لا يوجد حمل	5	3.21		
المجموع		156	% 100	156	%100

علاقة عدد الولادات بسرطان عنق الرحم يوضحها الجدول (4.2.3)اذ ان عدد اللواتي لم يلدن بلغ 6 حالات فقط بنسبة 3.85% واللواتي لديهن 1-3 ولادات بلغ عددهن 37 حالة بنسبة 23.72% أما نسبة اللواتي لديهن 4 أطفال فما فوق فقد بلغ عددهن 113 حالة بنسبة 72.43% مقسومة على مجموعتين ،اللواتي لديهن 4-5 أطفال (60حالة) بنسبة 38.46% واللواتي لديهن 6 أطفال فاكثر (53 حالة) بنسبة 33.97 %.

جدول (**4.2.3**) يوضح علاقة عدد الولادات بحالات سرطان عنق الرحم.

ت	عدد الولادات	عدد الحالات	النسبة المئوية	عدد الحالات	النسبة المئوية
1	لا توجد ولادات (0)	6	3.85	6	3.85
2	1 إلى3 أطفال	37	23.72	37	23.72
3	4 إلى 5 أطفال	60	38.64	113	72.43
4	6 أطفال فاكثر	53			
المجموع		156	%100	156	%100

أما حالات الإجهاض عند المصابات بسرطان عنق الرحم ، فقد لوحظ من خلال الجدول(5.2.3) ان 77.56% من الحالات لم يحدث لديهن إجهاض .والإجهاض لمرة واحدة حدث في 14.1% من الحالات في حين كان الإجهاض لمرتين فاكثر في 8.34% من الحالات .

جدول (**5.2.3**) يبين علاقة عدد الاجهاضات بحالات سرطان عنق الرحم .

ت	عدد مرات الإجهاض	عدد الحالات	النسبة المئوية
1	لا يوجد إجهاض	121	77.56
2	إجهاض لمرة واحدة	22	14.1
3	الإجهاض لمرتين فاكثر	13	8.34
المجموع		156	% 100

يكشف الجدول (6.2.3) ان اللواتي لدى أزواجهن اكثر من زوجة واحدة بلغت نسبتهن 10.26% .في حين بلغت نسبة اللواتي تزوجن لأكثر من مرة واحدة 5.13% (جدول 7.2.3).

جدول (**6.2.3**) نسبة المتزوجات من رجل لديه اكثر من زوجة من المصابات بسرطان عنق الرحم

ت	الحالة	عدد الحالات	النسبة المئوية
1	لدى زوجها اكثر من زوجة	16	10.26
2	هي الزوجة الوحيدة لزوجها	140	89.74

المجموع	156	%100

جدول (7.2.3) نسبة المتزوجات بأكثر من زوج من المصابات بسرطان عنق الرحم

ت	الحالة	عدد الحالات	النسبة المئوية
1	متزوجة لأكثر من مرة	8	5.13
2	متزوجة لمرة واحدة فقط	148	94.87
	المجموع	156	%100

بلغت نسبة المصابات بسرطان عنق الرحم اللواتي استخدمن حبوب منع الحمل 31.41% (جدول 8.2.3) في حين بلغت نسبة اللواتي استخدمن لوالب منع الحمل (I.U.D) 17.31% من الحالات (جدول 9.2.3) .وكانت نسبة اللواتي يستخدمن الكيس الواقي لمنع الحمل 1.28% (جدول 10.2.3).

جدول (8.2.3) نسبة اللواتي يستخدمن حبوب منع الحمل من المصابات بسرطان عنق الرحم

ت	استخدام حبوب منع الحمل	عدد الحالات	النسبة المئوية
1	يوجد استخدام لحبوب منع الحمل	49	31.41
2	لم تستخدم حبوب منع الحمل	107	68.59
	المجموع	156	%100

جدول (9.2.3) يبين نسبة اللواتي يستخدمن لوالب منع الحمل (IUD) Intra Uterine Devices من حالات سرطان عنق الرحم

ت	استخدام IUD	عدد الحالات	النسبة المئوية

1	استخدمت اللوالب منع الحمل	27	17.31
2	لم تستخدم لوالب منع الحمل	129	82.69
	المجموع	156	%100

جدول (**10.2.3**) يبين نسبة اللواتي يستخدمن الكيس الواقي لمنع الحمل **Condom** في حالات سرطان عنق الرحم

ت	استخدام الكيس الواقي	عدد الحالات	النسبة المئوية
1	تستخدم الكيس الواقي	2	1.28
2	لا تستخدم الكيس الواقي	154	98.72
	المجموع	156	%100

يبين الجدول (11.2.3) ان نسبة وجود الثآليل التناسلية (من خلال استمارة الاستبيان) في حالات سرطان عنق الرحم بلغت 14.75% في حين ان نسبة اللواتي تعرضن إلى الالتهابات والأمراض الجنسية سابقا قد بلغت 26.28%من الحالات (جدول 12.2.3). وكانت الإفرازات المهبلية غير الطبيعية السابقة موجودة في 39.10% من الحالات (جدول 13.2.3) .

جدول (**11.2.3**) يوضح نسبة وجود الثآليل التناسلية في حالات سرطان عنق الرحم.

ت	وجود الثآليل التناسلية	عدد الحالات	النسبة المئوية
1	توجد ثآليل تناسلية	23	14.75
2	لا توجد ثآليل تناسلية	133	85.25
	المجموع	156	%100

جدول (**12.2.3**) يوضح نسبة وجود الالتهابات والأمراض الجنسية السابقة في حالات سرطان عنق الرحم.

ت	الالتهابات والأمراض الجنسية السابقة	عدد الحالات	النسبة المئوية
1	توجد التهابات وأمراض جنسية سابقة	41	26.28
2	لا توجد التهابات وأمراض جنسية سابقة	115	73.72
	المجموع	156	%100

جدول (**13.2.3**) يبين وجود الإفرازات المهلبية غير الطبيعية **Abnorm*a*l Vaginal Discharge** عند الحالات قبل الإصابة بسرطان عنق الرحم.

ت	وجود الإفرازات مهبلية غير الطبيعية	عدد الحالات	النسبة المئوية
1	توجد إفرازات مهبلية غير الطبيعية	61	39.10
2	لا توجد إفرازات مهبلية غير طبيعية	95	60.90
	المجموع	156	%100

كانت نسبة المدخنات من الحالات المصابة بسرطان عنق الرحم 23.07% (جدول 14.2.3) بينما كانت نسبة الازدواج المدخنين كما يبينها الجدول (15.2.3) 51.92% من الحالات وكانت نسبة ختان الأزواج 100% .

جدول (**14.2.3**) يبين نسبة المدخنات في حالات سرطان عنق الرحم

ت	حالة التدخين	عدد الحالات	النسبة المئوية
1	المدخنات	36	23.07

2	غير المدخنات	120	76.93
	المجموع	156	%100

جدول (15.2.3) يبين نسبة الأزواج المدخنين في حالات سرطان عنق الرحم

ت	حالة التدخين	عدد الحالات	النسبة المئوية
1	الأزواج المدخنين	81	51.92
2	الأزواج غير المدخنين	75	48.08
	المجموع	156	%100

يوضح الجدول (16.2.3) ان 78.20% من الحالات تعيش في مستوى واطئ من الحالة الاجتماعية والاقتصادية (كنتيجة للظروف الناتجة عن الحصار الظالم المفروض على قطرنا العزيز) و13.46% تعيش في مستوى متوسط من الحالة الاجتماعية والاقتصادية بينما بلغت نسبة اللواتي يعشن في ظروف جيدة 8.34% .

جدول (16.2.3) يبين الحالة الاجتماعية والاقتصادية للمصابات بسرطان عنق الرحم

ت	الحالة	عدد الحالات	النسبة المئوية
1	الحالة الاجتماعية والاقتصادية واطئة	122	78.20
2	الحالة الاجتماعية والاقتصادية متوسطة	21	13.46
3	الحالة الاجتماعية والاقتصادية جيدة	13	8.34
	المجموع	156	%100

أما المستوى التعليمي لمريضات سرطان عنق الرحم والذي يمكن اعتماده كمؤشر غير مباشر للحالة الاجتماعية والتي يمكن ان تبين مستوى العناية الصحية التناسلية فان الجدول (17.2.3) يوضح ان 62.82% من المصابات بسرطان عنق الرحم كُنّ بمستوى تعليمي لا يتجاوز المرحلة الابتدائية (≥ 6 سنوات تعليم) وان 33.33% من المصابات كان مستواهن التعليمي بين الأول المتوسط والسادس الثانوي (<6 الى

≤ 12 سنة تعليم).بينما كانت نسبة المصابات اللواتي تجاوزن المرحلة الثانوية (> 12 سنة تعليم أو التعليم العالي) بلغت 3.85% من الحالات فقط .

جدول (**17.2.3**) يبين المستوى التعليمي لمريضات سرطان عنق الرحم

ت	المستوى التعليمي	عدد الحالات	النسبة المئوية
1	أمية الى 6 سنة تعليم (أمية-ابتدائية)	98	62.82
2	من 7 الى 12 سنة تعليم (بعد الابتدائية-الثانوية)	52	33.33
3	اكثر من 12 سنة تعليم (التعليم العالي)	6	3.85
	المجموع	156	%100

اما التشخيص النسجي المرضي لحالات سرطان عنق الرحم، فقد بلغت نسبة سرطانة الخلايا الحرشفية 72.44%، والسرطانة الغدية 14.74% في حين ان 12.82% من الحالات لم يتم تثبيت التشخيص المرضي النسجي لها (جدول 18.3.2).

جدول (**18.2.3**) يوضح التشخيص النسجي المرضي لحالات سرطان عنق الرحم

ت	التشخيص النسجي المرضي	عدد الحالات	النسبة المئوية
1	سرطانة الخلايا الحرشفية Sequamous Cell Carcinoma	113	72.44
2	السرطانة الغدية Adenocarcinoma	23	14.74
3	لم يتم تثبيت التشخيص المرضي النسيجي	20	12.82
	المجموع	156	%100

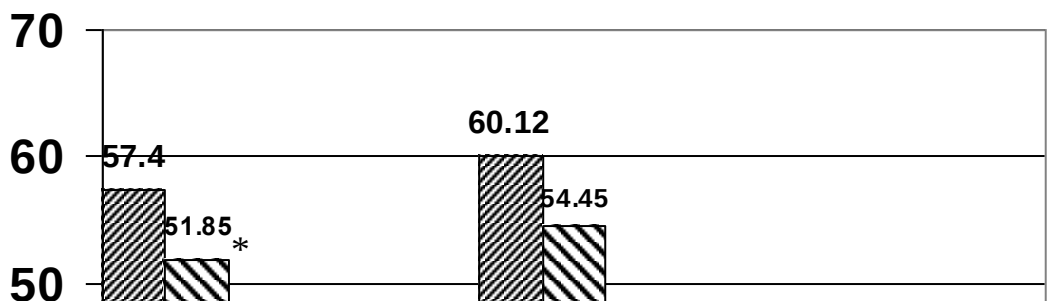
3-3 الخطوط الجلدية :

3-3-1 التحليل الوصفي لأنماط بصمات الأصابع

Qualitative Analysis of Digital Dermatoglyphics:

يوضح جدول (1.3.3) العدد والنسبة المئوية لطرز طبعات الأصابع، العروات (بنوعيها الزندية والكعبرية)، الدوامات والأقواس لكلتا اليدين. إذ بلغت نسبة العروات في المصابات بسرطان عنق الرحم 54.45% بينما كانت 60.12% في مجموعة السيطرة (غير المصابات). أما الدوامات فقد كانت نسبتها المئوية لدى المصابات بسرطان عنق الرحم 42.71% بينما في النساء غير المصابات 38.15%. وفيما يخص الأقواس فقد بلغت نسبتها المئوية في المصابات بسرطان عنق الرحم 84. 2% واعلى مما هي عليه في غير المصابات والبالغة نسبتها 1.71%.

اما الجدول (2.3.3) فأنه يوضح عدد الأنماط المظهرية لبصمات الأصابع لكلتا اليدين ونسبها المئوية في المريضات بسرطان عنق الرحم ومجموعة السيطرة. وكان الانخفاض في العروات والارتفاع في الدوامات لدى المصابات بسرطان عنق الرحم يختلف بشكل معنوي ($P<0.05$) عن ما هو عليه في غير المصابات بسرطان عنق الرحم.



شكل (**1.3.3**) يوضح النسب المئوية لأنماط المظهرية لبصمات الأصابع في المريضات بسرطان عنق الرحم

جدول (**2.3.3**) عدد الأنماط المظهرية لبصمات الأصابع لكلتا اليدين ونسبها المئوية في المريضات بسرطان عنق الرحم ومجموعة السيطرة

الإصبع		العروات (الزندية والكعبرية)		الدوامات		الأقواس	
		السيطرة	المصابات بسرطان عنق الرحم	السيطرة	المصابات بسرطان عنق الرحم	السيطرة	المصابات بسرطان عنق الرحم
1	الإبهام	84	77	78	85	-	-
2	السبابة	90	78	67	73	5	11
3	الوسطى	112	108	43	45	7	9
4	البنصر	80	67	80	94	2	1
5	الخنصر	121	111	41	49	-	2
المجموع		487	441	309	346	14	23
النسبة المئوية		%60.12	%54.45*	%38.15	%42.71*	%1.73	%2.84

* اختلاف معنوي ($P<0.05$) الانخفاض بنسبة العروات والارتفاع بنسبة الدوامات سوية يختلفان بشكل معنوي بين المجموعتين .

جدول (**3.3.3**) عدد أنماط بصمات الأصابع ونسبتها المئوية في كل من مجموعة السيطرة والمصابات بسرطان عنق الرحم

المجموعة	النمط الإصبعي							
	العروات				الدوامات		الأقواس	
	العروات الزندية		العروات الكعبرية					
	العدد	%	العدد	%	العدد	%	العدد	%
المصابات بسرطان عنق الرحم	420	51.85	21	2.6	346	42.72	23	2.84
السيطرة	465	57.3	22	2.71	309	38.15	14	1.73

جدول (**4.3.3**) المقارنة بين عينات مجموعة المريضات بسرطان عنق الرحم ومجموعة السيطرة باستخدام مربع كاي

المجموعة	العروات الزندية		العروات الكعبرية		الدوامات		الأقواس		المجموع
	مشاهد	متوقع	مشاهد	متوقع	مشاهد	متوقع	مشاهد	متوقع	
المريضات بسرطان عنق الرحم	420	442.5	21	21.5	346	327.5	23	18.5	810
السيطرة	465	442.5	22	21.5	309	327.5	14	18.5	810
المجموع	885		43		655		37		1620

2-3.3 التحليل الكمي لأنماط بصمات الأصابع

Quantitative Analysis of Digital Dermatoglyphics

1-2-3.3 خطوط أنماط البصمات Pattern's Ridge Count:

يبين الجدول (5.3.3) متوسط عدد الخطوط وانحرافها القياسي في أنماط البصمات باستثناء الأقواس ويظهر في هذا الجدول ان أعلى متوسط لعدد الخطوط هو في الدوامات تليه العروات الزندية ثم العروات الكعبرية وقد كانت معدلات هذه الخطوط في المصابات بسرطان عنق الرحم للعروات الزندية، العروات الكعبرية، والدوامات تبلغ 13.32، 10.64 و 31.38 على التوالي بينما كانت في غير المصابات بالسرطان 12.09، 10.93 و 29.91 على التوالي. أما الجدول (6.3.3) فانه يبين متوسط عدد الخطوط وانحرافها القياسي في أنماط البصمات لكل إصبع من أصابع اليدين وقد وجد ان الإبهام يحمل أحجاما كبيرة من الدوامات في كلتا المجموعتين ويليه في ذلك كل من إصبعي البنصر والوسطى، في حين يحتوي الخنصر على اقل متوسط لعدد الخطوط في الدوامات. أما بالنسبة للعروات الزندية فان أعلى متوسط لعدد خطوطها كان في إصبع الإبهام ويليه في ذلك إصبع البنصر.

جدول (**5.3.3**) متوسط عدد الخطوط وانحرافها القياسي في انماط بصمات الاصابع باستثناء الاقواس في المريضات بسرطان عنق الرحم وغير المصابات بالسرطان.

المجموعة	العروات الزندية		العروات الكعبرية		الدوامات	
	المتوسط ± الخطأ القياسي	الانحراف القياسي	المتوسط ± الخطأ القياسي	الانحراف القياسي	المتوسط ± الخطأ القياسي	الانحراف القياسي
المصابات بسرطان عنق الرحم	13.32±0.62	5.63	10.64±0.58	5.29	31.38±0.83	7.52
غير المصابات بالسرطان	12.9± 0.52	4.72	10.93±0.45	4.07	29.91±0.79	7.19

جدول (**6.3.3**) متوسط عدد الخطوط وانحرافها القياسي في انماط البصمات لكل اصبع من اصابع اليديدن في المريضات بسرطان عنق الرحم وغير المصابات بالسرطان

اليد		المريضات بسرطان عنق الرحم						غير المصابات بالسرطان					
		العروات				الدوامات		العروات				الدوامات	
		الزندية		الكعبرية				الزندية		الكعبرية			
		المتوسط	الانحراف القياسي	المتوسط	الانحراف القياسي	المتوسط	الانحراف القياسي	المتوسط	الانحراف القياسي	المتوسط	الانحراف القياسي	المتوسط	الانحراف القياسي
اليمنى	الإبهام	17.28	5.81	0.0	0.0	35.46	7.51	14.68	5.21	10.12	4.38	34.31	6.47
	السبابة	11.41	5.42	11.62	6.41	30.45	3.32	11.42	3.89	8.92	4.77	29.45	6.25
	الوسطى	12.32	4.68	0.0	0.0	31.74	8.98	12.24	4.41	14.32	3.12	29.72	8.12

	البنصر	13.97	6.23	14.6	5.32	33.12	6.71	11.96	5.23	0.0	0.0	31.12	6.86
	الخنصر	13.11	5.21	0.0	0.0	25.56	7.31	12.46	4.71	12.26	3.31	24.83	6.37
اليسرى	الإبهام	15.12	5.98	0.0	0.0	36.41	8.11	13.21	4.54	14.14	3.12	33.71	7.43
	السبابة	12.01	5.86	8.45	4.83	29.64	8.93	9.95	5.61	8.31	4.76	29.11	8.56
	الوسطى	12.22	5.43	7.92	4.63	32.21	6.98	10.99	5.13	7.90	4.78	29.62	7.83
	البنصر	13.65	6.36	0.0	0.0	32.56	8.44	11.78	4.46	0.0	0.0	31.71	7.91
	الخنصر	12.15	5.41	0.0	0.0	26.65	5.99	12.24	4.11	11.62	4.38	25.55	6.14
	المعدل	13.32	5.63	10.64	5.29	30.10	7.52	12.09	4.72	10.93	4.07	29.19	7.19

3-3-2-2 توزيع عدد الخطوط على الأصابع:

3-3-2-2-1 التحليل الأحادي:

يبين الجدول (7.3.3) متوسط عدد الخطوط لكل إصبع من الأصابع بالتحليل الأحادي للمصابات بسرطان عنق الرحم وغير المصابات بالسرطان ويتضح من هذا الجدول ان الإبهام يحمل أعلى متوسط لعدد الخطوط ويليه إصبع البنصر. وقد وجد ان عدد الخطوط الكلي (TFRC) للأصابع العشرة في المريضات بسرطان عنق الرحم قد بلغ 151.12±5.01 وهو أعلى مما هو عليه في غير المصابات بالسرطان اللواتي يبلغ معدل عدد الخطوط الكلي لديهن 103.03±5.07 علما ان هذا الارتفاع غير معنوي ($p>0.05$).

جدول (**7.3.3**) متوسط عدد الخطوط الكلي (**TFRC**) **Total Finger Ridge Count** بالتحليل الاحادي للمصابات بسرطان عنق الرحم وغير المصابات بالسرطان.

الاصبع	اليد اليمنى		اليد اليسرى	
	المصابات بسرطان عنق الرحم	غير المصابات بالسرطان	المصابات بسرطان عنق الرحم	غير المصابات بالسرطان
	المتوسط ± الخطأ القياسي	المتوسط ± الخطأ القياسي	المتوسط ± الخطأ القياسي	المتوسط ± الخطأ القياسي
الإبهام	0.56±17.89	0.56±16.42	0.52±17.81	0.59±16.01
السبابة	0.48±13.61	0.50±12.46	0.47±13.42	0.47±11.31
الوسطى	0.52±13.47	0.46±12.62	0.533±13.33	0.49±12.61
البنصر	0.46±16.96	0.48±15.76	0.49±16.81	0.51±15.42
الخنصر	0.47±13.97	0.52±13.31	0.51±13.85	0.48±13.11
معدل عدد الخطوط الكلي	2.49±75.9	2.53±70.57	2.25±75.22	2.54±68.46
معدل عدد الخطوط الكلي لكلتا اليدين	المصابات بسرطان عنق الرحم		غير المصابات بالسرطان	

	5.01±151.12	5.07±139.03

2-2-2-3-3 التحليل الثنائي:

يشير الجدول (8.3.3) إلى توزيع متوسط عدد الخطوط لكل إصبع من الأصابع بالتحليل الثنائي Absolute Finger Ridge Count (AFRC) للمصابات بسرطان عنق الرحم وغير المصابات بالسرطان. وان الإبهام يحمل أعلى متوسط لعدد الخطوط الجلدية يليه في ذلك الخنصر. ويظهر من هذا الجدول ان متوسط عدد هذه الخطوط في المصابات بسرطان عنق الرحم البالغ 11.25±203.97 أعلى مما هو عليه في غير المصابات بالسرطان والذي يبلغ 10.71±184.91 .

جدول (**8.3.3**) مقارنة بين عدد الخطوط لبصمات الأصابع لدى المريضات بسرطان عنق الرحم وغير المصابات بالسرطان بالتحليل الثنائي وحساب عدد الخطوط المطلق

.Absolute Finger Ridge Count (AFRC)

الاصبع	اليد اليمنى		اليد اليسرى	
	المصابات بسرطان عنق الرحم	غير المصابات بالسرطان	المصابات بسرطان عنق الرحم	غير المصابات بالسرطان
	المتوسط ± الخطأ القياسي	المتوسط ± الخطأ القياسي	المتوسط ± الخطأ القياسي	المتوسط ± الخطأ القياسي
الإبهام	1.08±25.23	1.11±22.93	1.23±24.23	1.31±22.35
السبابة	1.07±19.41	1.02±17.82	1.08±19.91	1.06±16.52
الوسطى	1.41±17.88	0.98±15.46	1.34±18.62	1.14±16.34
البنصر	0.96±24.12	1.04±21.81	1.06±23.87	0.91±21.13
الخنصر	0.88±15.11	1.06±15.12	1.17±15.59	1.08±15.43
معدل عدد الخطوط المطلق	5.4±101.75	5.21±93.14	5.85±102.22	5.5±91.77

معدل عدد الخطوط المطلق لكلتا اليدين	المصابات بسرطان عنق الرحم	غير المصابات بالسرطان
	11.25±203.97	10.71±184.91

3-2-3-3 الخطوط الجلدية في الفسح بين الأصابع لراحة اليد(Interdigital Ridge Count (IRC:

يوضح الجدول (9.3.3) متوسط عدد الخطوط الجلدية في الفسح بين الأصابع لراحة اليد في النساء المصابات بسرطان عنق الرحم وغير المصابات بالسرطان، بحساب معدل عدد الخطوط التي تقاطع أو تمس

المستقيم الواصل بين مراكز الدلتاوات الواقعة في قاعدة الأصابع ابتداءا من الإصبع الثاني والتي هي على التوالي **a**، **b**، **c** و **d** حيث تحسب المتغايرات **a-b** ، **b-c** ، **c-d** وكذلك **b-d** عند غياب الدلتا **c** في بعض الحالات.

وكان معدل عدد الخطوط لهذه المتغايرات في النساء المصابات بسرطان عنق الرحم

37.2±0.56, 23.1±0.62, 33.9±0.63 و 37.8±0.78 على التوالي في اليد اليمنى، أما في اليد اليسرى 38.2±0.58, 23.7±0.6, 33.7±0.62 و 36.9±0.87 على التوالي، أما في النساء غير المصابات بسرطان عنق الرحم فكان معدل عدد هذه الخطوط في اليد اليمنى

37.8±0.54, 24.5±0.61, 34.2±0.6 و 38.1±0.95 فيما كانت في اليد اليسرى

39.5±0.56, 23.8±0.64, 33.2±0.65 و 39.4±0.83 للمتغايرات **a-b, b-c, c-d** و **b-d** على التوالي. أما مجموع متوسطات هذه المتغايرات لكلتا اليدين فقد كانت في النساء المصابات بسرطان عنق الرحم 75.4±1.15, 46.8±1.22, 67.6±1.25 و 74.79±1.65 وفي غير المصابات بالسرطان 77.3±1.10, 48.3±1.25, 67.4±1.25 و 77.5±1.78 بالنسبة للمتغايرات **a-b, b-c, c-d, b-d** على التوالي .

جدول (**9.3.3**) متوسط عدد الخطوط الجلدية في الفسح بين الأصابع لراحة اليد (**IRC**) **Interdigital Ridge Count** في النساء المصابات بسرطان عنق الرحم والنساء السليمات .

المجموعة	المتغاير	اليد اليمنى		اليد اليسرى		المجموع	
		المتوسط ± الخطأ القياسي SE	الانحراف القياسي SD	المتوسط ± الخطأ القياسي SE	الانحراف القياسي SD	المتوسط ± الخطأ القياسي SE	الانحراف القياسي SD
النساء المصابات بسرطان عنق الرحم	a-b	37.2±0.56	5.1	38.2±0.58	5.3	75.4±1.15	10.4
	b-c	23.1±0.62	5.6	23.7±0.6	5.4	46.8±1.22	11.0

	c-d	0.63±33.9	5.7	0.62±33.7	5.6	1.25±67.6	11.3
	b-d	0.78±37.8	7.1	0.87±36.9	7.9	1.65±74.7	15.0
النساء غير المصابات بسرطان عنق الرحم	**a-b**	0.54±37.85	4.9	0.56±39.5	5.1	1.10±77.3	10.0
	b-c	0.61±24.5	5.5	0.64±23.8	5.8	1.25±48.3	11.3
	c-d	0.6±34.2	5.4	0.65±33.2	5.9	1.25±67.4	11.3
	b-d	0.95±38.1	8.7	0.83±39.4	7.5	1.78±77.5	16.2

4-3 الوراثة الخلوية:

تتالف العينة المرضية التي تم تحليلها وراثياً من 55 مريضة ،خضعن لعملية جراحية او اخذت منهن الخزعات المرضية.استخدمت الطريقة المباشرة Direct Preparation Culture في دراسة كروموسومات خلايا نسيج سرطان عنق الرحم (وكانت افضل فترة حضن مناسبة هي 60-90 دقيقة) ،وطريقة الزرع لفترة قصيرة Short Term Cultureفي تحليلات كروموسومات الدم المحيطي .

1-4-3 التحليلات الوراثية الخلوية لنسيج سرطان عنق الرحم :

يوضح الجدول (1.4.3) عدد الحالات التي درست في العينة الاصلية ، ومن هذه العينة اعطت ثمانية حالات (14.5%) نتائج جيدة حيث تم تحليل كروموسوماتها .اما بقية الحالات ، فأن 37 حالة (67.3%) لم تعط أي نمو في حين ان عشرة حالات (18.2%) كانت كروموسوماتها غير واضحة .ويوضح الجدول (2.4.3) خلاصة بعدد الحالات التي تم تحليلها وراثياً .

جدول (**1.4.3**) خلاصة بالتحليلات الوراثية الخلوية لمريضات سرطان عنق الرحم

.

ت	عدد الحالات	النسبة المئوية	النتيجة
1	8	%14.5	الكروموسومات جيدة
2	10	%18.2	عدم وضوح الكروموسومات
3	37	%67.3	لم يتم الحصول على خلايا في الطور الاستوائي
4	55	%100	العدد الكلي

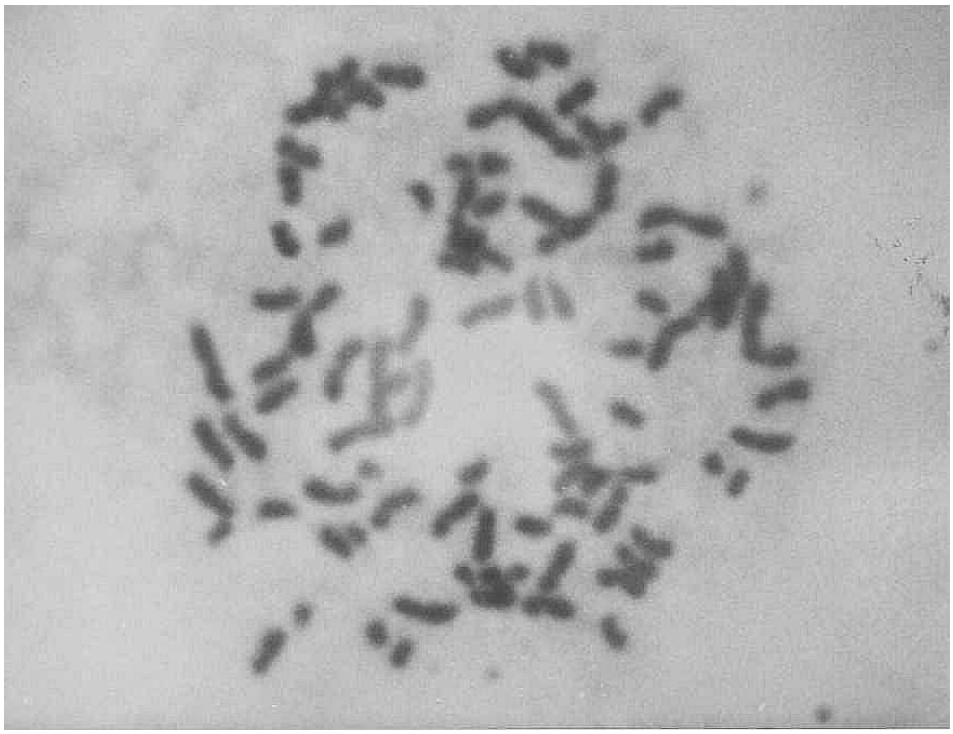
جدول (**2.4.3**) خلاصة حالات سرطان عنق الرحم التي اجريت عليها التحليلات الوراثية الخلوية .

ت	رقم المريضة	العمر (سنة)	الفحص النسجي المرضي	مرحلة الاصابة حسب تصنيف FIGO	نوع العملية الجراحية
1	20	33	Squamous Cell Carcinoma	II	استئصال الرحم وعنق الرحم الجذري
2	23	56	Squamous Cell Carcinoma	I	استئصال الرحم وعنق الرحم الجذري
3	26	41	Adenocarcinoma	I	خزعة
4	31	44	Squamous Cell Carcinoma	II	استئصال الرحم وعنق الرحم الجذري
5	42	64	Adenocarcinoma	II	استئصال الرحم وعنق الرحم الجذري
6	43	49	Squamous Cell Carcinoma	I	خزعة
7	49	39	Adenocarcinoma	I	استئصال الرحم وعنق الرحم الجذري
8	54	43	Adenocarcinoma	I	استئصال الرحم وعنق الرحم الجذري

FIGO: International Federation of Gynaecology & Obstetrics.

UCCP: Uterine Cervix Carcinoma Patient.

وقد اوضحت النتائج ان الحالات التي لم يمكن تحليلها لعدم وضوح كروموسوماتها (جدول 1.4.3) اعطت مؤشراً الى التغيرات العددية الكروموسومية (زيادة في عدد الكروموسومات) كما يتضح من الشكل (1.4.3) والذي يعود الى الحالة (18) ، اذ تعاني هذه المريضة من سرطان عنق الرحم نوع سرطانة الخلية الحرشفية Squamous Cell Carcinoma المرحلة (III) حسب تصنيف (FIGO). واجريت لها عملية الاستئصال الكامل للرحم وعنق الرحم.



<u>الحالة الاولى (20):</u>

المريضة في هذه الحالة تبلغ 33 سنة من العمر، اصيبت بسرطان عنق الرحم نوع سرطانة الخلية الحرشفية Squamous Cell Carcinoma المرحلة (II) حسب تصنيف (FIGO). اجريت لها عملية الاستئصال الجذري للرحم وعنق الرحم، و تم تحليل خلايا هذه المريضة وتميزت الخلايا بوجود تغيرات عددية وتركيبية اذ كانت هناك زيادة في عدد الكروموسومات لتبلغ 90 كروموسوم (شكل 2.4.3).

الحالة الثانية (23):

في هذه الحالة يبلغ عمر المريضة 56 سنة، اصيبت بسرطان عنق الرحم نوع سرطانة الخلية الحرشفية Squamous Cell Carcinoma المرحلة (I) حسب تصنيف (FIGO). اجريت لها عملية جراحية لاستئصال الرحم وعنق الرحم. اجري تحليل خلايا هذه المريضة وكان عدد الكروموسومات 66 كروموسوم (شكل 3.4.3).

الحالة الثالثة (26):

اصيبت المريضة بسرطان عنق الرحم نوع السرطانة الغدية Adenocarcinoma في المرحلة (FIGO-II) بعمر 41 سنة، اخذت خزعة Punch Biopsy من مكان الآفة وعند تحليل خلايا الورم تبين ان هناك زيادة في اعداد كروموسوماتها (51 كروموسوم) (شكل 4.4.3).

الحالة الرابعة (31):

المريضة مصابة بسرطان عنق الرحم نوع نوع سرطانة الخلية الحرشفية Squamous Cell Carcinoma المرحلة (II) حسب تصنيف (FIGO).بعمر 44 سنة، اجريت لها عملية استئصال الرحم وعنق الرحم وعند تحليل الخلايا السرطانية لهذه المريضة كان عدد كروموسوماتها 51 كروموسوم (شكل 5.4.3).

الحالة الخامسة (42):

يبلغ عمر المريضة في هذه الحالة 64 سنة، اصيبت بسرطان عنق الرحم نوع السرطانة الغدية Adenocarcinoma المرحلة (FIGO-II)، خضعت لعملية الاستئصال الجذري للرحم وعنق الرحم واظهرت الخلايا الورمية زيادة في عدد الكروموسومات لتبلغ 48 كروموسوم (شكل6.4.3).

الحالة السادسة (43):

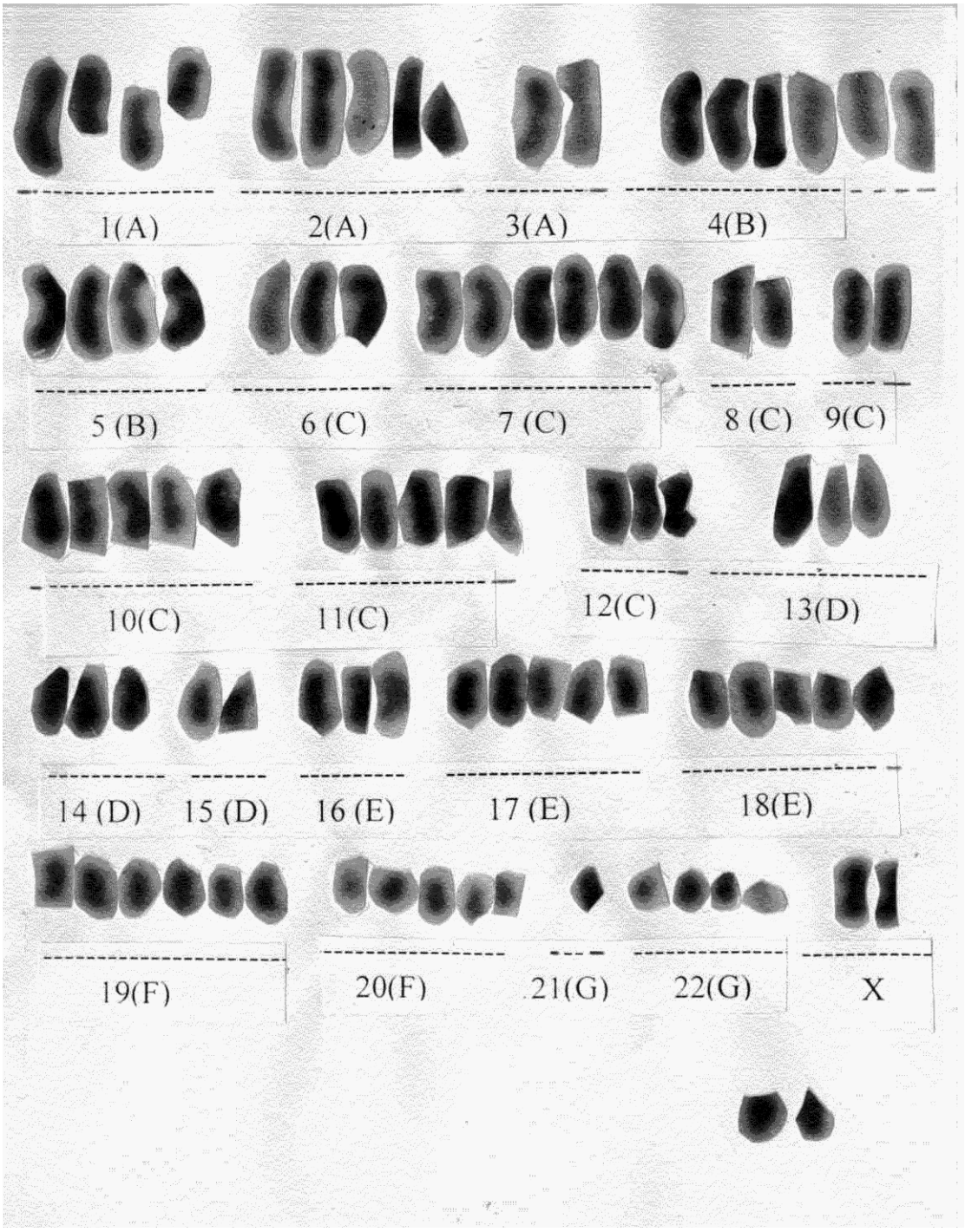
المريضة مصابة بسرطان عنق الرحم نوع سرطانة الخلية الحرشفية Squamous Cell Carcinoma المرحلة (I) حسب تصنيف (FIGO). بعمر 49 سنة، اخذت خزعة من المريضة واظهرت الخلايا الورمية تغيرات كروموسومية اذ بلغ عدد كروموسوماتها 51 كروموسوماً (شكل 7.4.3).

الحالة السابعة (49):

يبلغ عمر المريضة (39) سنة ،مصابة بسرطان عنق الرحم نوع السرطانة الغدية Adenocarcinoma المرحلة (FIGO-I)، خضعت لعملية الاستئصال الجذري للرحم وعنق الرحم واظهرت الخلايا الورمية زيادة في عدد الكروموسومات لتبلغ 60 كروموسوم (شكل8.4.3).

الحالة الثامنة (54) :

اصـيبت المريضــة بسـرطان عنـق الـرحم Adenocarcinoma المرحلـة (FIGO-I)، اجريـت لهـا عمليـة الاستئصـال الجـذري للـرحم وعنـق الـرحم وعنـد تحليـل الخلايـا الورميـة كـان عـدد كروموسوماتها 62 كروموسوم (شكل9.4.3).

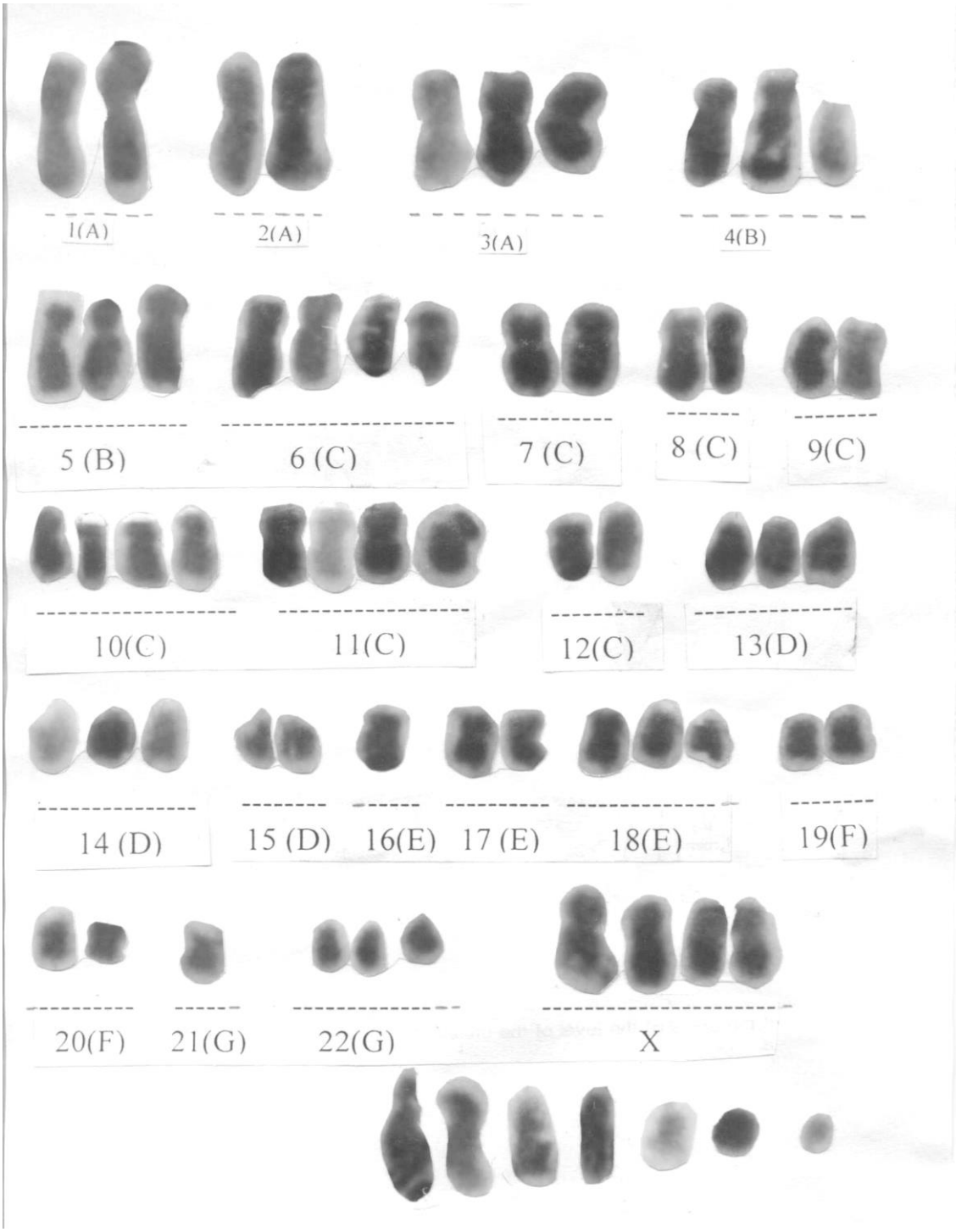


شكل (**2.4.3**) الهيئة الكروموسومية لخلية عائدة للحالة (**20**)

88,xx , -1 ,+del (1p) ,+del (1p) ,+del (1p) ,+2 ,+2, +del (2p) , +4 ,+4 ,+4 ,+i (4q), +5,+5 ,+6,

+7,+7,+7,+i(7p),+10+,10+,10,+11,+11,+11,+12,+13,+14,+16,+17,+17,+17

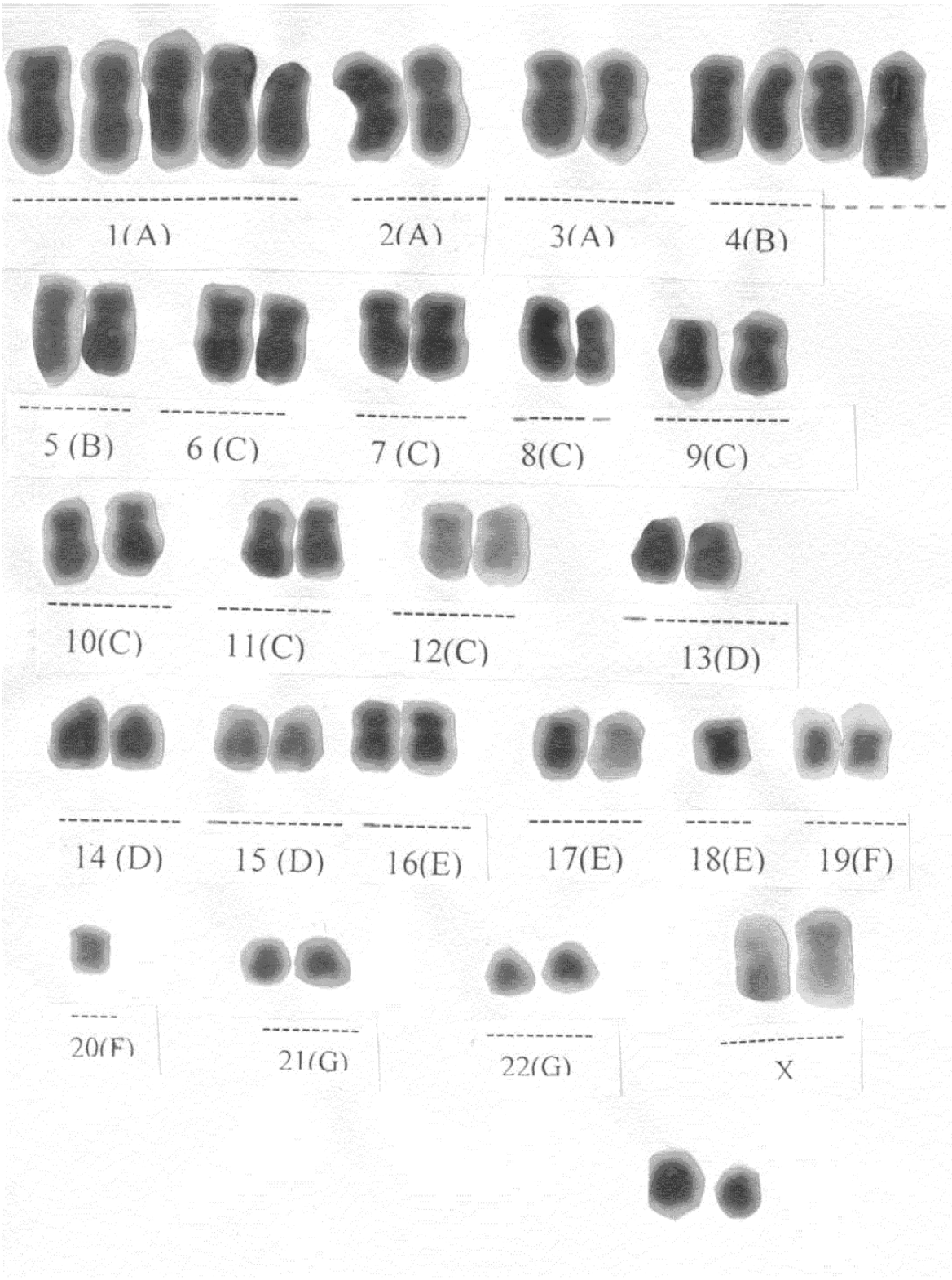
,+18,+18,+18,+19 ,+19,+19,+19 , +20,+20,+20,-21, +22,+22,+2M .



شكل (**3.4.3**) الهيئة الكروموسومية لخلية عائدة للحالة (**23**)

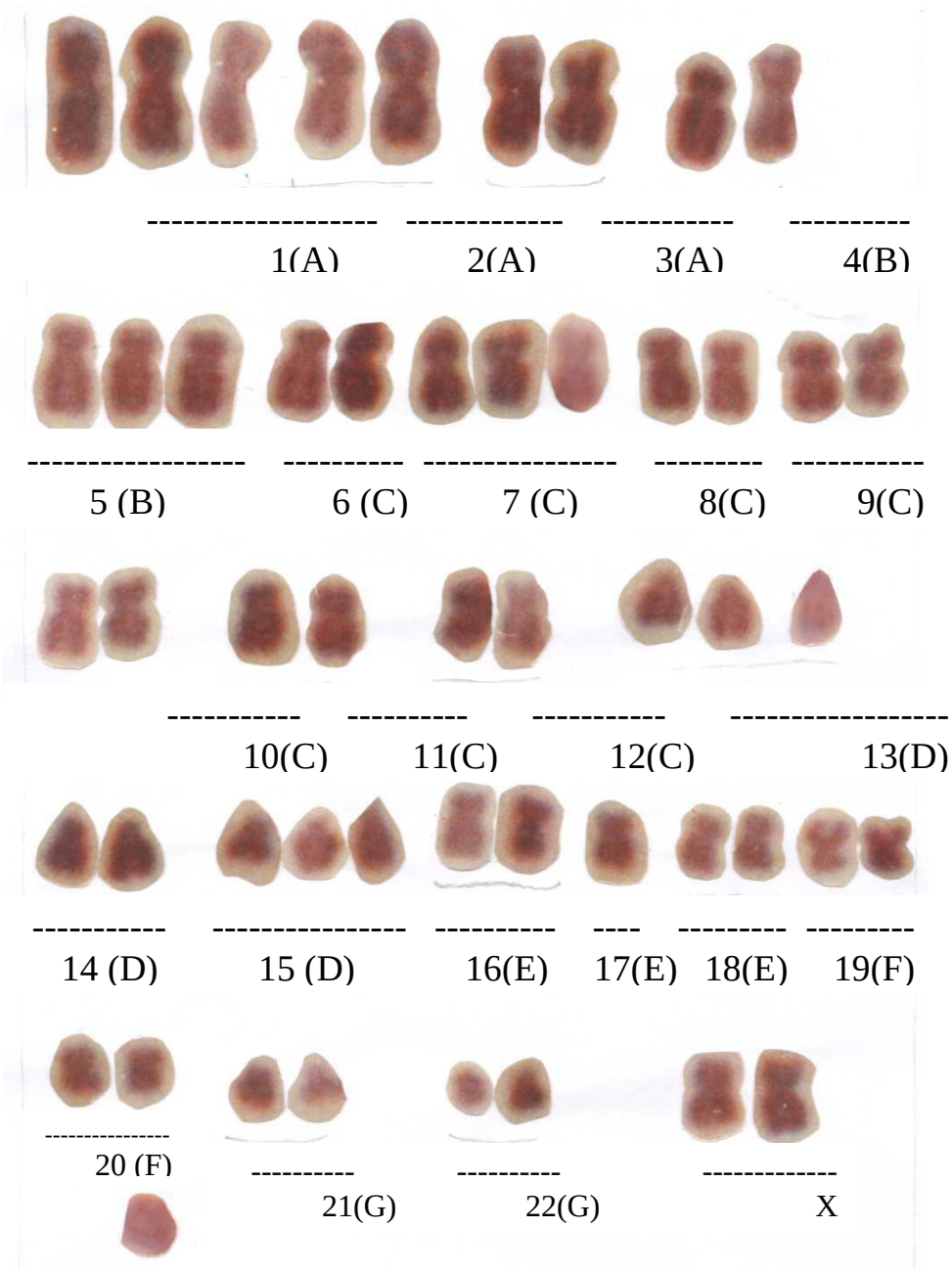
66,XXXX , +i(3P) , -4 ,+ der (4)t (q; ?) , + del (4p) , +5 ,+ del (6p) , + del (6q) ,+10 ,+10 ,+11,

+11 ,+13 ,+14 ,-16 ,+ del (18p) ,-21 ,+22 ,+7M.



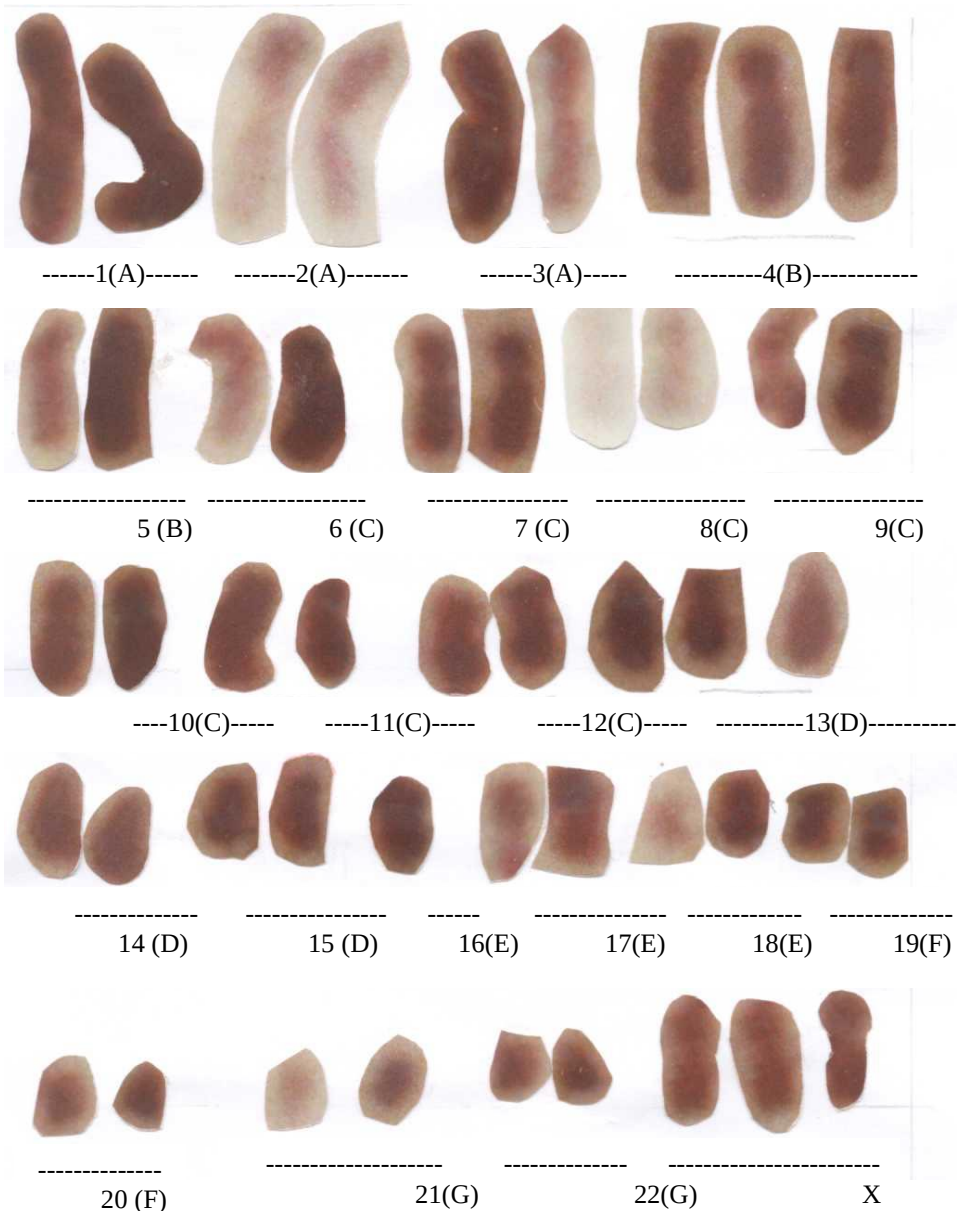
شكل (**4.4.3**) الهيئة الكروموسومية لخلية عائدة للحالة (**26**)

51,xx ,+1, +1,+ del (1p), +4 , +i(4q) ,-8 ,+i(8p) ,-18 ,-20 ,+2M .



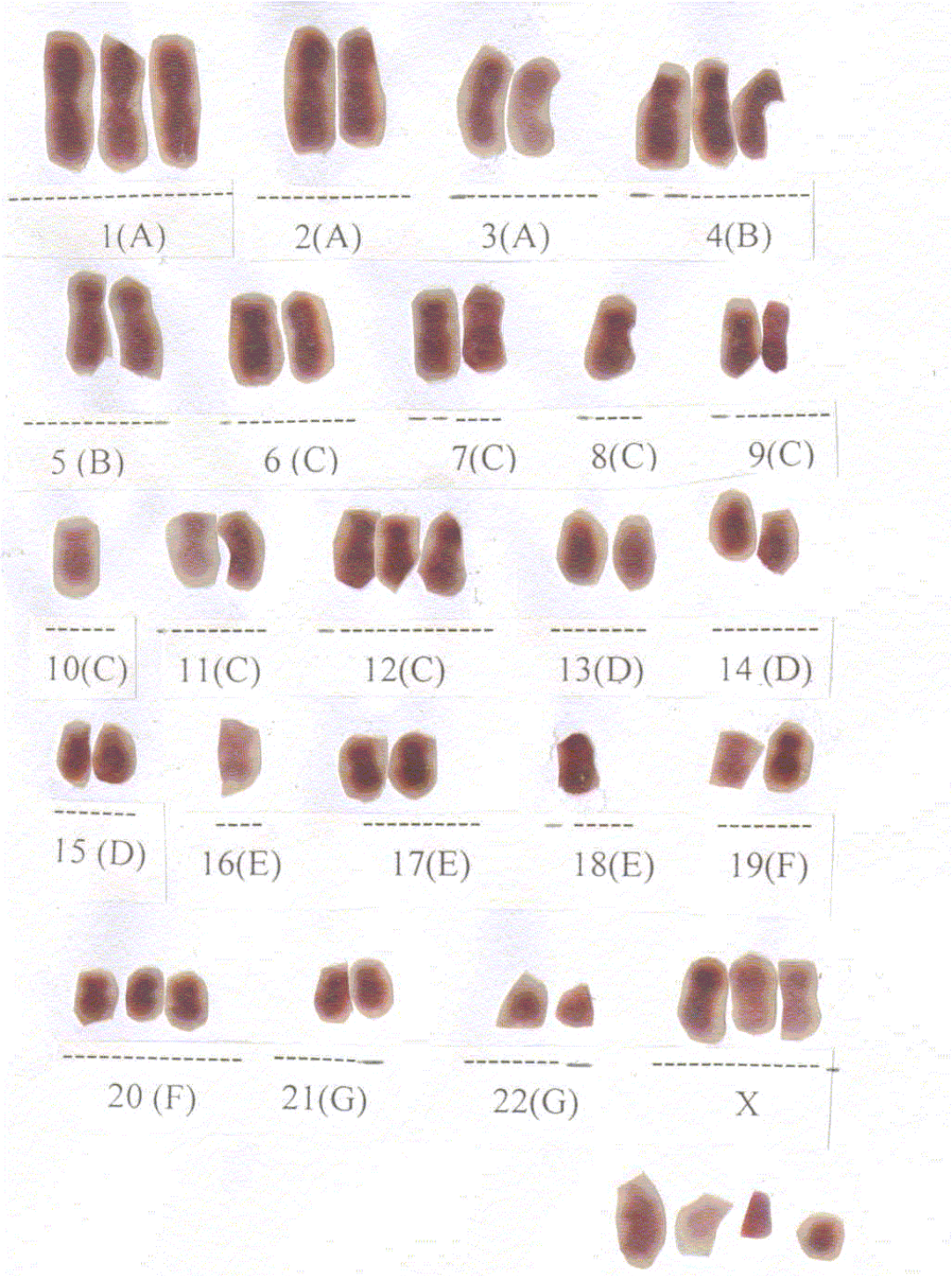
شكل (**5.4.3**) الهيئة الكروموسومية لخلية عائدة للحالة (**31**)

51,XX, +1 ,+5 ,+7 ,+13 ,+15, -17 ,+1M.



شكل (**6.4.3**) الهيئة الكروموسومية لخلية عائدة للحالة (**42**)

48,XXX , +4 ,+13,-16 .



شكل (7.4.3) الهيئة الكروموسومية لخلية عائدة للحالة (43)

51,XXX , +1 ,+i (4q) ,-7 ,+i(7q) ,-8 ,-10,+12 ,-16,-18 ,+20 ,+4M.

شكل (**8.4.3**) الهيئة الكروموسومية لخلية عائدة للحالة (**49**)

60 ,XXX , +2 ,-3,+ del (3p) (p22.3), -4 ,+der (4) t (q35 ; ?) , -5 , del (5q15) , + del (5q15) , +i(5p) ,+6 , +der (7) t(3;7) (p21.3 , q32.1) ,-8 ,+der (8)t (8q24;?) , -10 ,+der (10) t (10p12 ; ?) , +der (11)t (11q25; ?) , -12 ,+del (12q22), +der (16) t (q24 ; ?) , -18 ; +19 , +6M .

شكل (**9.4.3**) الهيئة الكروموسومية لخلية عائدة للحالة (**54**)

62 , XXX , +1 ,-2,+der (2)t (2q32 ; ?) , +3 ,-4 ,+der (4) t (4p16 ; ?) ,–5 , +del (5q32) , +del (5q23), +der (7) t (7; ?) , -8 ,+der (8) t (8p12 ;?) , -10 ,+der (10) t(10q23 ;?), +11 ,+der (11) t (11q22; ?) , +13 ,+14 , +der (14) t(14 p13 ;?) ,-18 ,+der (19) t (19q13 ;?), + i (19p) , der (20) t (20p12 ;?) (20q ; ?), +4M.

2.4.3 التحليلات الوراثية الخلوية للدم المحيطي :

نجحت زراعة 29 حالة للدم المحيطي من اصل 36 حالة . وتم الحصول على خلايا واضحة في الطور الاستوائي (شكل 10.4.3) . واظهرت النتاغئج عدم وجود تغيرات عددية وتركيبية في هذه النماذج .

شكل (**10.4.3**) الهيئة الكروموسومية لخلايا الدم المحيطي

5-3 الكروماتين الجنسي:

أظهرت دراسة المسحات الدموية للدم المحيطي والنسبة المئوية لتواجد الكروماتين الجنسي في خلايا العدلات ان هناك ارتفاعا معنويا ($P<0.05$) في نسبة الكروماتين الجنسي لدى النساء المصابات بسرطان عنق الرحم، حيث بلغت نسبة العثور على الكروماتين الجنسي في خلايا العدلات للمصابات بسرطان عنق الرحم 0.28±4.17% بالأشكال التالية: عصا الطبال Drum Stick 0.45±2.53%، عقدة بدون عنق (حبة الفاصوليا) Sessile nodule 0.21±0.46%، دمعة Tear Drop 0.32±1.09%، وعصا الطبال المزدوج Double Drum Stick 0.06±0.09%، بينما كانت النسبة المئوية لتواجد الكروماتين الجنسي في خلايا العدلات لغير المصابات 0.21±3.48% وبالأشكال التالية : عصا الطبال Drum Stick 0.22±2.13% ، عقدة بدون عنق (حبة الفاصوليا) Sessile Nodule 0.08±0.28%، دمعة Tear Drop 0.21±1.01%، وعصا الطبال المزدوج Double Drum Stick 0.05±0.06% (جدول 1.5.3).

(جدول **1.5.3**) النسبة المئوية لتواجد الكروماتين الجنسي وأشكاله المختلفة في خلايا العدلات للنساء المصابات بسرطان عنق الرحم وغير المصابات :

المجموعة	النسبة المئوية الكلية لتواجد الكروماتين الجنسي	عصا الطبال Drum Stick	عقدة بدون عنق (حبة الفاصوليا) Sessile nodule	دمعة Tear Drop	عصا الطبال المزدوج Double Drum Stick
	المتوسط± الخطأ القياسي	المتوسط± الخطأ القياسي	المتوسط± الخطأ القياسي	المتوسط± الخطأ القياسي	المتوسط± الخطأ القياسي
المصابات بسرطان عنق الرحم	0.28±4.17 *	0.54±2.53	0.21±0.46	0.32±1.09	0.06±0.09
غير المصابات بسرطان عنق الرحم	0.21±3.48 *	0.22±2.13	0.8±0.28	0.21±1.01	0.05±0.06

*** P < 0.05 (اختلاف معنوي)**

شكل (**1.5.3**) الا شكال المختلفة للكروماتين الجنسي . **A.**عصا الطبال **B.**
حبة الفاصوليا **C**.دمعة . **D**. عصا الطبال المزدوج .

الفصل الرابع

4- المناقشة Discussion:

يحدث سرطان عنق الرحم كبقية انواع السرطانات الاخرى ،نتيجة تغيرات وراثية متعددة مسببة التحول الخبيث Malignant Transformation لنسيج عنق الرحم، لذلك جاءت هذه الدراسة كمحاولة اولى في مجال الجانب الوراثي لسرطان عنق الرحم من خلال دراسة نمط التوارث، عوامل الخطورة، الخطوط الجلدية، الوراثة الخلوية والاجسام الكروماتينية الجنسية في حالات سرطان عنق الرحم خصوصاً ان هذا المرض يشكل نسبة لا بأس بها من الحالات السرطانية ،اذ يأتي ضمن السرطانات العشرة الاكثر شيوعاً عند النساء في العراق . ونسبة حدوثة في تزايد مستمر اسوة ببقية انواع السرطان (Minstry of Health, 1990-1999).

1.4. دراسة نمط توارث الا صابة بسرطان عنق الرحم:

تمت دراسة نمط توارث سرطان عنق الرحم في العوائل العراقية باستخدام سجل تحليل النسب Pedigree Analysis كوسيلة علمية تطبيقية لمعرفة نمط توارث الاصابة (Yaseen 1995,) ، والتعرف على التاريخ العائلي لمريضات سرطان عنق الرحم. ويعتبر قطرنا العراقي وبقية الاقطار العربية من افضل مناطق العالم للدراسات الوراثية كونها من البلدان التي تدين بالاسلام وتتمتع بالتزام خلقي عالٍ لا نظير له في بقية انحاء العالم، فمن المعوقات في دراسات تحليل النسب في العالم، عدم الوثوق من العلاقات الاسرية .ففي دراسات عديدة (Hemminiki & Chuanhui, 2000) يتم تحديد الازواج على اساس الابوة لآخر طفل، ومن هنا تأتي عدم وثوقية مثل هذه الدراسات في تلك البلدان.

ورغم ماتقدمت به هذه الدراسة من نتائج الا انها واجهت صعوبات عديدة، اهمها، جمع الحالات المرضية قيد الدراسة وكذلك جمع البيانات والمعلومات الكافية لرسم سجل تحليل النسب لكل مريضة، واحياناً قد لا تستطيع المريضة اعطاء المعلومات الدقيقة بشكل مقصود او غير

مقصود. لذا كان من الواجب التأكد من صحة المعلومات من خلال تعدد وتنوع الاسئلة وتحوير طريقة طرحها وسؤال اكبر عدد ممكن من افراد عائلة المريضة قدر الامكان.

ومع ان عدد العوائل المدروسة في هذه الدراسة قليل ،الا ان النتائج تبين ان نسبة المريضات بسرطان عنق الرحم ذوات التاريخ العائلي الموجب لسرطان عنق الرحم 7.06% من مجموع عدد الحالات المدروسة بينما كانت المريضات بسرطان عنق الرحم ذوات التاريخ العائلي السالب للاصابة بنسبة 92.04% من مجموع الحالات (جدول 1.1.3) وهذا لا يمنع من حدوث حالات مشابهة سابقاً حيث لابد من الاشارة الى انه من الصعوبة جداً الحصول على سجلات مرضى العائلة الواحدة وخاصة المتوفين منهم لتحديد اسباب الوفاة ،مما يعطي نتائج سالبة كثيرة .

ومن خلال دراسة سجل تحليل النسب للمريضات بسرطان عنق الرحم ذوات التاريخ العائلي الموجب للاصابة بالسرطان، وجد ان هناك خواص معينة تشترك فيها مجموعة من العائلات ولهذا قسمت إلى ثلاثة مجاميع مختلفة (جدول 1.4.3). وكانت المجموعة الاولى اكبر المجاميع والتي ضمت 72.7% من الحالات والتي ظهر المرض فيها في جيل المريضات وجيل الامهات. وقد يشير هذا إلى ان السرطان في هذه المجموعة متوارث،وكذلك في المجموعة الثانية التي تضم 9.1% من الحالات والتي تظهر فيها الاصابة في ثلاثة اجيال (جيل المريضات، جيل الامهات وجيل الاجداد)الذي يشير الى تركز المرض في هذه العوائل مما يشير الى نمط توارثي معين (Muller & Young, 1998). وقد تكون الاصابة لم تظهر في بقية الافراد الذين لديهم استعداد وراثي للاصابة بسبب صغر العمر، اذ ان بعض افراد الجيل الحالي الغير مصابين حالياً قد يظهر المرض لديهم مستقبلاً، او بسبب عدم تداخل العوامل البيئية والعوامل الاخرى المشاركة في استحثاث الاصابة. وكذلك يمكن ان تكون الاصابة السرطانية في ثلاثة اجيال متعاقبة قد حدثت نتيجة الظروف البيئية والاجتماعية التي تعيشها هذه العوائل بشكل متشابه، اذ انه من المعلوم ان العوامل العائلية الوراثية وغير الوراثية تشترك في استحثاث الاصابة (Hemmink & Vaittinen, 1998).

اما المجموعة الثالثة والتي تشمل 18.2% من الحالات والتي يظهر المرض فيها في جيلين فقط (جيل المريضات وجيل الاجداد)، فان هذا قد يعود إلى كون افراد العائلة حاملين للاصابة ولكن لم يستطع الجين التعبير عن نفسه في جيل الامهات، وقد يكون ظهور الاصابة خاضعاً لعامل الصدفة نتيجة التعرض للمسببات البيئية والاجتماعية والسلوكية المختلفة والتي تلعب دوراً مهماً جداً في سرطانات عنق الرحم (Hemmink & Vaittinen, 1999).

من ملاحظة النتائج نجد ان هناك نسبة تبلغ 6.41% من الحالات ظهرت الاصابة فيها لاكثر من حالة في نفس الجيل (جيل المريضات فقط والذي يشمل الاخوات، بنات الخال او الخالة، وبنات العم او العمة) (جدول 3.1.3) ويمكن تفسير تكرار ظهور الاصابة في جيل واحد بسبب العوامل الوراثية او نتيجة تأثير العوامل البيئية الاجتماعية والسلوكية على اعتبار ان افراد العائلة يعيشون في نفس الظروف البيئية ويتعرضون الى عوامل بيئية مشتركة وعوامل معيشية وسلوكية متشابهة، اذ ان العوامل الوراثية والعوامل البيئية تشترك في احداث هذه الاصابة مظهرة توارث متعدد العوامل نتيجة تداخل العوامل المختلفة مع عدد من الجينات (Polygenes) لاستحثاث هذا المرض متعدد العوامل (Multifactorial) (Hemminiki *et al.*, 1998).
اما اذا اعتبرنا هذه الحالات التي تظهر الاصابة فيها ضمن نفس الجيل (جيل المريضات) ضمن العوائل ذوات التاريخ العائلي الموجب لسرطان عنق الرحم فان الجدول (5.1.3) يبين ان هذه المجموعة تكون اكبر المجاميع بنسبة 47.63% من الحالات ذات التاريخ العائلي الموجب للاصابة وتنخفض بقية المجاميع لتكون العوائل التي تظهر الاصابة فيها في جيل المريضات وجيل الامهات38.09% بعد ان كانت 72.7% والمجموعة التي يظهر المرض فيها في ثلاثة اجيال (جيل المريضات، جيل الامهات وجيل الاجداد) بلغت نسبتها 4.76% بعد ان كانت 9.1% والمجموعة الثالثة التي يظهر المرض فيها في جيل المريضات والاجداد بنسبة 9.52% بعد ان كانت 18.2% من مجموع الحالات (جدول 5.1.3 وجدول 2.1.3). وفي هذه الحالة (اكثر من اصابة في جيل المريضات فقط) فان هذا يشير إلى السريان العائلي للمرض في العائلة ومن المحتمل ان أليلات الجين المسؤول عن الاصابة تكون مندلية متنحية وتكون مختفية تحت تأثير أليلات سائدة جيل بعد جيل، والافراد الحاملين لهذا الاليل لا يمكن معرفتهم الا بعد ظهور ابناء مصابين، ولهذا فان الحالات التي يعتمد ظهورها على جينات متنحية تظهر احياناً بصورة غير متوقعة في العائلات التي ليس لديها تاريخ عائلي واضح بالنسبة لهذه الحالة، وخاصة اذا تشابهت الظروف البيئية المختلفة التي تساعد في استحثاث سرطان عنق الرحم التي تتعرض لها هذه العوائل، ان لم تكن نفسها (Vaittinen & Hemminki, 1999).

ومن ملاحظة النتائج اعلاه نجد ان صفة الاصابة بسرطان عنق الرحم في بعض الحالات تشير الى توارث الاصابة وان هناك سريان عائلي للمرض.ولعدم وجود سجلات للأسلاف لأكثر من خمسة اجيال يجعل من الصعوبة تحديد نمط التوارث . ولم يتم العثور في الادبيات العلمية المتوفرة على دراسات سابقة لسجل تحليل النسب لمريضات سرطان عنق الرحم يمكن مقارنتها مع نتائج هذه الدراسة وقد تكون العوامل الاخرى التي تشترك هذه العوائل في

التعرض لها واشتراكها مع العوامل الوراثية الجينية تساعد في تركيز مستويات الاصابة في هذه العوائل (Ahlbom *et al.*, 1997). وان اول من اشار إلى وجود عوامل خطورة عائلية في حالات سرطان عنق الرحم هما Hemminki & Vaittinen (1999). واشار Hemminki (2001) الى ان خطورة حدوث سرطان عنق الرحم تزداد 70 مرة (70 fold) في العوائل التي تحمل طفرات في جينات اصلاح عدم التطابق (M ismatch Repair Genes) وبيّن ان التأثيرات الوراثية الاساسية في حدوث سرطان عنق الرحم يغطيها قناع من التأثيرات البيئية المختلفة والاصابة بفايروسات الورم الحليمي البشري (HPV) وهذا مما يوحي بان هناك استعداد وراثي لدى افراد هذه العوائل والتي قد تحمل طفرات موروثة في الخلايا الجسمية، مما يؤدي إلى زيادة احتمالية نشوء السرطان نتيجة الطفرات المكتسبة خلال الحياة.

2.4 دراسة عوامل الخطورة المشاركة في استحثاث سرطان عنق الرحم:

واجهت عملية جمع البيانات صعوبات كثيرة، منها حساسية بعض المعلومات وعدم الدقة في اعطائها مما يتطلب السؤال لأكثر من مرة وباكثر من اسلوب وبشكل غير مباشر احياناً لغرض التأكد من دقة المعلومات المعطاة، وقد اعتمدت طريقة الاستبيان (شكل 1.2) بما يتناسب مع ما يتوفر لدينا من امكانيات ومعلومات تخص الموضوع.

وكما موضح بالنتائج فقد وجد ان الاصابات تتركز في الفئات العمرية 30-34 سنة وترتفع قليلاً باعمار 35-39 سنة لتصل اعلى معدلاتها باعمار 40-44 سنة وتنخفض قليلاً في الاعمار 45-49 سنة ثم يزداد الانحدار في الفئات العمرية 50-54 سنة (شكل 1.2.3). وعند مقارنة عدد الحالات ونسبتها في الاعمار ما قبل سن انقطاع الحيض في الفترة الخصبة من حياة النساء والتي يكون دور المرأة فيها اكثر فعالية في الحياة الاسرية، نجد ان نسبة هذه الحالات قد بلغت 57.69%، أي ان اكثر من نصف عدد الحالات قد حدثت قبل سن انقطاع الحيض بينما كانت نسبة الحالات التي حدثت بعد سن انقطاع الحيض (45 سنة فأكثر) 42.31% من الحالات. وهذا يبين ان هناك زيادة في معدلات الاصابة في الاعمار ما قبل سن انقطاع الحيض والنساء

الشابات وزحف المرض للفئات العمرية الشابة، ويزداد حدوث المرض وتتركز الاصابة في الاعمار من 30-49 سنة بشكل معنوي $P<0.05$ مقرنة بالفئات العمرية الاصغر (مجتمعة) او الاكبر مجتمعة . وهذا قد يكون بسبب زيادة التعرض لعوامل الخطورة المتعددة والملوثات البيئية المختلفة التي تعرض لها القطر جراء العدوان الغادر والحصار الجائر . وتوافق هذه النتائج مع ما اشارت اليه عدد من الدراسات حول زحف المرض للفئات العمرية الصغيرة (Dillner , 2000 : Hemminki & Vaittinen, 1999; Stockton *et al.*, 1997).

وقد يعود إلى التعرض لعوامل متعددة تلعب دوراً في احداث سرطان عنق الرحم ،من هذه العوامل، البلوغ المبكر. اذ تبين من النتائج ان 76.3% من الحالات كان سن البلوغ لديهن لغاية 14سنة بينما كانت نسبة المريضات اللواتي وصلن سن البلوغ باعمار اكثر من 14 سنة 23.7% من الحالات (جدول 1.2.3)، وهذا يؤدي إلى تعرض المناطق الظهارية لعنق الرحم إلى تأثيرات الهرمونات الجنسية المختلفة بعمر ابكر ولفترة اطول لدى اللواتي بلغن باعمار 14 سنة فما دون عما هو عليه الحال لدى ذوات البلوغ المتأخر. وهذه النتيجة توضح المشاركة الكبيرة لهذا العامل مع سرطان عنق الرحم. وكذلك فان علاقة العمر عند الزواج بحالات سرطان عنق الرحم (جدول 2.2.3) فقد بينت النتائج ان 85.90% من الحالات قد تزوجن باعمار 26 سنة فأقل فيما كانت نسبة المريضات اللواتي تزوجن باعمار اكثر من 26 سنة 14.10% فقط. ويلاحظ ان اكثر الحالات كانت من المتزوجات باعمار 18 سنة فأقل بنسبة 37.18% وتليها المتزوجات في الاعمار 19 سنة –22 سنة بنسبة 28.85%، ثم المتزوجات باعمار 23 سنة –26 سنة بنسبة 19.87%، والنسبة الاقل 13.46% كانت لدى المتزوجات باعمار اكثر من 26 سنة فيما كانت نسبة غير المتزوجات (الثيب) 0.64% فقط. وهذا يؤيد فرضية ان سرطان عنق الرحم هو مرض المتزوجات. وقد تم اعتماد العمر عند الزواج كمؤشر للعمر عند المعاشرة الجنسية الاولى، على اعتبار ان الفتيات تكون معاشرتهن الجنسية الاولى عند الزواج. وهذه النتائج تشير إلى ان الزواج المبكر يزيد من معدلات الاصابة بسرطان عنق الرحم، وهذا يتوافق مع دراسة Biswas *et al.* (1997) الذين درسوا السلوك الجنسي وعلاقته بسرطان عنق الرحم ولاحظوا ان اعلى نسب الاصابة تحدث عندما تكون المعاشرة الاولى باعمار صغيرة مع ارتفاع نسبة الخطورة عند زيادة النشاط الجنسي وتعدد الشركاء (Thomas *et al.*$_1$, 2001; Li *et al.*$_2$, 2000). اما Deacon *et al.*, (2000) فقد بينوا ان العمر المبكر للمعاشرة الاولى يزيد من خطورة حدوث المرض لاحقاً حتى في النساء ذوات النشاط الجنسي الواطئ والضعيف، وهذه الملاحظة المهمة تؤيد الرأي القائل بعلاقة الزوج الفعالة في احداث سرطان عنق الرحم (Kjaer

(Kjaer *et al*., 1996 Li *et.al*[1]., 2001) (*et.al* ., 2000 , 2001)، اذ بينت بعض الدراسات إلى ان السائل المنوي للرجل له تأثيرات متعددة على الخلايا الظهارية لعنق ارحم اذ تزداد الخطورة للاصابة بسرطان عنق الرحم عند عدم استعمال الحواجز المانعة للحمل (Barrier Contraceptives) وهذا ما لوحظ من خلال النتائج اذ وجد ان 1.28% من الحالات فقط قد استعملن الكيس الواقي (Condum) لمنع الحمل، فيما كانت نسبة 98.72% من الحالات لم تستعمل هذه الطريقة لمنع الحمل (جدول 10.2.3) وهذا يتوافق مع دراسات Richardson & Lyon (1981) و Mori & Sagae (2001) .كذلك قد يكون دور الرجل في التسبب في الاصابة بسرطان عنق الرحم من خلال التأثيرات الميكانيكية المباشرة للزوج نتيجة الاحتكاك العالي والضغط الذي يتعرض له عنق الرحم وخلاياه الظهارية، تشاركها تأثيرات السائل المنوي بنطفه وانزيماته المختلفة وانزيمات رؤوس النطف اذ لوحظ انخفاض نسبة حدوث سرطان عنق الرحم لدى النساء المتزوجات من رجال تم قطع الاسهر لديهم Vasectomized Men بسبب خلو سائلهم المنوي من النطف، اذ ان الحامض النووي في رأس الحيمن قد يتداخل في التركيبة الوراثية للخلية الظهارية (بمساعدة الانزيمات الموجودة في رأس الحيمن) مما قد يؤدي إلى تغيرات في الخلية المضيف مسبباً نمواً غير مسيطر عليه، وقد تلعب الحيامن هذا الدور بسبب طبيعة المرض المتعدد الاسباب والعوامل Multifactorial التي لا تشمل المرأة المضيف فقط بل تشمل الرجل والظروف البيئية المحيطة. خصوصاً عند الزواج باعمار صغيرة نتيجة الضيق الفسيولوجي لعنق الرحم عند الفتيات، وهذا قد يتوافق مع ما جاء في بعض الدراسات التي اشارت الى ان 94% من الحالات المصابة بسرطان عنق الرحم قد تعرضت لخمسة من عوامل الخطورة (Hildesheim *et. al* ., 1999) ، كما لاحظوا ان اللواتي لديهن علاقات شاذة من نوع Lesbians or Sapphism يكنّ اقل عرضة للاصابة بسرطان عنق الرحم، ولكن عند تدخل الرجل(Zunzunegu *et.al*., 1986)، تزداد نسب الاصابة بسبب تأثيرات الكبت المناعي للنطف (Immunosuppressive Effect of Semen) على ظهارة عنق الرحم (Oliver *et al*., 1998; Cerqueira *et.al*., 1998) وهذا ما يؤكد علاقة الرجل في حدوث المرض.

كما لوحظ من خلال النتائج ان نسبة 51.98% من الحالات المصابة بسرطان عنق الرحم كانت متزوجة من رجال مدخنين (جدول 15.2.3) ،ويمكن تفسير ذلك لوجود مركبات السجائر وناتج ايضه الاساسي الكوتينين (Cotinine) في السوائل الفسلجية ومنها ادرار الرجل وسائله المنوي (Prokopczyk *et al*., 1997) اذ يضع الرجال المدخنون زوجاتهم في مستويات عالية من الخطورة للاصابة بسرطان عنق الرحم، حيث يعد الكوتينين من مسببات التلف للـ

DNA بالاضافة إلى وجود Tobacco-Specific Carcinogen (TSC) في السوائل الفسيولوجية للمدخنين ومنها السائل المنوي وكذلك مخاط وافرازات عنق الرحم للمدخنات، وهناك العديد من المركبات في دخان السجائر وجدت في افرازات ومخاط عنق الرحم للمدخنات والكثير منها مطفرة ومسرطنة وقد وجدت بنسب متساوية في مخاط عنق الرحم للمدخنات والسائل المنوي للمدخنين مسببة تلف الـ DNA في ظهارة عنق الرحم (Eppel *et al*., 2000)، وهذا ما يفسر ارتفاع نسبة الاصابة عند النساء المتزوجات من الرجال المدخنين وكذلك اصابة النساء المدخنات للسجائر بسرطان عنق الرحم والتي بينها الجدول (14.2.3) اذ ان هناك نسبة 23.07% من الحالات لها تاريخ موجب للتدخين وهذا يتوافق مع دراسة Deacon *et al.* (2000) الذين اشاروا إلى ان التدخين من عوامل الخطورة المهمة لحدوث سرطان عنق الرحم في النساء. اذ يلعب الكوتينين والـ Tobacco-Specific Carcinogen في افرازات ومخاط عنق الرحم للمدخنات دوراً مباشراً في التسرطن . كما لوحظ ان الامتناع عن التدخين لمدة 6 اشهر قد ادى إلى تراجع آفات الاورام داخل الظهارية لعنق الرحم (CIN) وحدوث صغر لاكثر من 20% من حجم الآفة . وقد اشار بعض الباحثين إلى ان التدخين واستعمال حبوب منع الحمل يترافقان بشكل معنوي مع المستويات المنخفضة لـ بيتا كاروتين Beta-Carotene في البلازما اذ ان المستويات المرتفعة للـ بيتا كاروتين تسبب نكوص Regression آفات الاورام داخل الظهارية لعنق ارحم (CIN) . وربطت عدد من الدراسات بين التدخين و سرطان عنق الرحم

Mori &Sagae ,2001; Deacon Prokopczyk *et al*.,1997; Simons *et al*.,1993) (*et.al*., 2000 ; Shanta *et.al*.,2000 ; Dillner ,2000 ; Kjaer *et.al*., 1996) والذي يعمل بشكل تآزري Synergistically مع العوامل الاخرى في تطور المرض (Simons *et al*., 1993).

اما علاقة العمر عند الحمل الاول بسرطان عنق الرحم فقد بين الجدول (3.2.3) ان نسبة 51.92% من الحالات قد حملت بعمر اقل من 22 سنة وهذا يؤيد ان الحمل المبكر هو من عوامل الخطورة لهذا المرض اذ ان 5.77% فقط من الحالات قد حملت بعمر اكثر من 27 سنة و 3.21% من الحالات لم تحمل. وكذلك تعدد الولادات فقد لوحظ ان اللواتي لديهن 4-5 ولادات بلغت نسبتهن 38.46% من الحالات وذوات 6 ولادات فأكثر نسبتهن 33.97% من الحالات (جدول 4.2.3) واذا دمجنا هاتين المجموعتين لتشمل ذوات الاربع ولادات فما فوق فان النسبة ستكون حينئذ 72.43% من مجموع الحالات وقد توافقت هذه النتائج مع عدد من الدراسات التي

بينت ان العمر الصغير عند الحمل الاول او الولادة الاولى وتعدد الولادات من عوامل الخطورة المهمة جداً في سرطان عنق الرحم (Mori &Sagae , 2001; Perez ,2001; Reid,2001 Deacon *et al.*, 2000) اذ تزداد معدلات الاصابة عند الضعف المناعي كما في المصابات بمرض العوز المناعي، او اللواتي اجريت لهن عمليات زرع الكلى او النساء الحوامل اذ يعتبر الحمل من المثبطات المناعية (C uzick, 2000 ; Ahr *et.al*., 2000).

وقد ظهر من النتائج (جدول 5.2.3) ان نسبة 22.44% من الحالات المصابة بسرطان عنق الرحم قد عانت من الاجهاض لمرة او اكثر وهذا قد يعود إلى ان تأثيرات الاجهاض هي نفس تأثيرات الحمل بالاضافة إلى ما يرافق او يسبب حالات الاجهاض من تثبيط مناعي وتغيرات هرمونية او التهابات واصابات تناسلية مختلفة.وقد اشار Deacon *et.al*., (2000) الى ان الاجهاضات السابقة من عوامل الخطورة لسرطان عنق الرحم .

وقد وجد ان نسبة 26.28% من الحالات قد عانت من الالتهابات والامراض الجنسية السابقة (جدول 12.2.3) وكانت نسبة المصابات اللواتي عانين من وجود الافرازات المهبلية غير الطبيعية 39.10% من الحالات (جدول 13.2.3) وتعتبر هذه الافرازات مؤشراً لوجود الاصابات والالتهابات التناسلية. وهناك نسبة 14.75% من المريضات توجد لديهن ثآليل تناسلية Genital Warts (جدول 11.2.3)، اذ ان هذه الثآليل التناسلية هي حالة يسهل التحقق منها وتسببها الاصابة بفايروسات الورم الحليمي البشري HPV . ولهذا فان التاريخ المرضي للاصابة بالثآليل التناسلية وجودها يفيد كمؤشر للتعرض لفايروسات HPV ، ووجود هذه الثآليل من عوامل الخطورة لسرطان عنق الرحم.وتزداد احتمالية حدوث الاصابة عند المتزوجات من رجال لديهم ثآليل تناسلية (Perez , 2001). وقد تكون هناك علاقة بين وجود الثآليل التناسلية في النساء السليمات غير المصابات بسرطان عنق الرحم والاصابة المستقبلية بهذا المرض، اذ ان وجود الثآليل في النساء الشابات غير المصابات بسرطان عنق الرحم قد يعطي انعكاساً لاحتمالية حدوث الاصابة لديهن مستقبلاً في السنين اللاحقة.

بينت النتائج (جدول 6.2.3) ان نسبة المريضات المتزوجات من رجل لديه اكثر من زوجة قد بلغت 10.26% من الحالات المصابة بسرطان عنق الرحم، ومن خلال معرفة تعدد الزوجات لزوج المريضة كانت المحاولة للتعرف على مستوى النشاط الجنسي للزوج وتعدد علاقاته (رغم عدم دقة هذا المؤشر بشكل كامل) اذ ان تعدد علاقات الزوج من عوامل الخطورة المهمة في سرطان عنق الرحم. وهذا يؤيده ما اشارت له بعض الدراسات من ان الرجال غير المخلصين (متعددي العلاقات خارج حدود الزوجية) يعرضون زوجاتهم إلى عوامل خطورة

اضافية لسرطان عنق الرحم، اذ تعتبر المومسات مستودعات لفايروسات الورم الحليمي البشري HPV عالية الخطورة ووجود DNA هذه الفايروسات في الاعضاء التناسلية وعضو Penis الزوج يزيد من خطر اصابة الزوجة بسرطان عنق الرحم إلى خمسة اضعاف وتزداد خطورة اصابة الزوجة بهذا السرطان بشكل طردي مع زيادة عدد النساء اللواتي يشاركنه العلاقة الجنسية (Thomas *et al*[2]., 2001). وبالرغم من ان هذا المؤشر (تعدد الزوجات) غير دقيق الا انه استخدم لعدم امكانية السؤال بشكل صريح عن تعدد علاقات الزوج خارج حدود الزوجية او مستوى الفعالية الجنسية اذ انها من الامور البالغة الحساسية، وكذلك تعدد العلاقات بالنسبة للمريضة التي لا يمكن السؤال عنها او التطرق اليها اطلاقاً ولكن جرت محاولة استخدام مؤشر الزواج بأكثر من زوج رغم انه قد لا يعطي دلالة دقيقة للغرض المقصود (جدول 7.2.3) وكانت نسبة 5.13% من الحالات كانت قد تزوجت لأكثر من مرة، وقد اشارت العديد من الدراسات إلى ان زيادة النشاط الجنسي للنساء يزيد من معدلات حدوث سرطان عنق الرحم (Li & Thomas, 2000; Reid ,2001;).

اما علاقة تناول حبوب منع الحمل مع سرطان عنق الرحم (جدول 8.2.3) فقد ظهر ان نسبة المصابات اللواتي استخدمن حبوب منع الحمل بلغت 31.41% من مجموع الحالات، حيث ان حبوب منع الحمل تستخدم بشكل واسع من قبل النساء وهذا من عوامل الخطورة المهمة لسرطان عنق الرحم، وهذه النسبة العالية لما يقرب من ثلث الحالات قد استخدمن حبوب منع الحمل في فترات حياتهن السابقة، وهذا يتوافق مع ما جاء به عدد من الباحثين من ان الاستروجينات رغم كونها ليست مواد مسرطنة لكنها تحفز الانقسام الخلوي وتحفز التغيرات السرطانية المبكرة، اذ ان التحولات السرطانية لظهارة عنق الرحم يرافقه فقدان السيطرة الطبيعية على النمو واضطراب الآلية التنظيمية لدورة الخلية بسبب الهرمونات الستيرودية والتي منها حبوب منع الحمل. وهذه الادوية المانعة للحمل المستخدمة لدى الشابات اللواتي عادة ما يُصَبنَ بفايروسات الورم الحليمي البشري HPV التي تعد من عوامل الخطورة القوية لسرطان عنق الرحم، اذ ان هذه الهرمونات الستيرويدية تتداخل مع بقاء الاصابة بهذه الفايروسات وتُسرّع التعبير الجيني للجينات الورمية الفايروسية E6 و E7 المسؤولان عن النشاط الورمي لفايروسات الورم الحليمي البشري HPV بالاضافة إلى تداخل Interfere هذه الهرمونات مع وظائف الجينات الخلوية المشاركة في تنظيم دورة الخلية والموت المبرمج للخلايا. بالاضافة إلى عمل الاستروجينات كعوامل محرضة Promoting Factors، فان هذه الهرمونات تثبط الشفاء للآفات البسيطة في عنق الرحم. ومن هنا نجد ان الهرمونات الستيرويدية لها تأثيرات فعالة في التسرطن

من خلال ابقاء الاصابة بفايروسات الورم الحليمي البشري HPV، تسريع النشاطات المحولة Transforming Activities للجينات الورمية الفايروسية وعملها كعوامل تحريض بواسطة تنظيم استنساخ الجينات الورمية الاولية، اذ ان الجينات H -ras البشرية تنظم هرمونياً Hormonal Regulated ومن خلال ارتفاع المستويات الهرمونية يزداد التعبير الجيني Steroid Induced Gene Expression مسبباً زيادة التعبير الجيني لجين C-myc مما يحفز التكاثر الخلوي ويزيد من نمو الخلايا بالاضافة إلى التداخل مع كفاءة شفاء آفات عنق الرحم وخصوصاً عندما تعمل تآزرياً مع التدخين.

اما استخدام لوالب منع الحمل Intra Uterine Devices (IUD) فقد بينت النتائج (جدول 9.2.3) ان نسبة المصابات اللواتي يستخدمن لوالب منع الحمل قد بلغت 17.31% من مجموع الحالات وكانت هذه النسبة اقل من نسبة اللواتي يستخدمن حبوب منع الحمل وقد اشارت احدى الدراسات إلى انخفاض معدلات الاصابة عند استخدام لوالب منع الحمل (IUD) (Li *et al*[1]., 2000; Richardson & Lyon , 1982).وازدياد الاصابة عند عدم استخدام الحواجز المانعة للحمل Condom (Reid,2001) .

اما دراسة ختان الزوج وعلاقته بسرطان عنق الرحم، فقد ظهر ان جميع الازواج كانوا مختونين وبهذا لم تتوفر مجموعة لم تختتن ممكن اجراء المقارنة معها، وفي دراسة Gajalakshmi & Shanta (1993) الذين بينا ان نسبة الاصابة بسرطان عنق الرحم لدى النساء المسلمات هي نصف نسبة حدوثها لدى المسيحيات بينما كانت اعلى المعدلات لدى النساء الهندوسيات والتي تبلغ ضعفي ونصف معدلاتها لدى المسلمات وفسرا ان سبب انخفاض معدلات الاصابة يعود الى ختان الازواج المسلمين. وهذا يدحض ما جاء في دراسة Abu daoud (1966) الذي اشار لعدم وجود فرق بين معدلات الاصابة بين النساء المسلمات والنساء المسيحيات في لبنان.

ومن عوامل الخطورة المهمة لحدوث سرطان عنق الرحم، الحالة الاجتماعية والاقتصادية الواطئة، اذ بلغت نسبة المريضات بسرطان عنق الرحم اللواتي يعشن في مستويات اجتماعية واقتصادية متدنية نتيجة الظروف الحالية التي يعيشها شعبنا بسبب الحصار الجائر المفروض على العراق العظيم والذي شمل مختلف نواحي الحياة مؤدياً الى وجود مجتمعات تعيش في ظروف اجتماعية واقتصادية متدنية، اذ بلغت نسبة المريضات ضمن هذه المجموعة 78.2% من الحالات (جدول 16.2.3). وعند اعتماد مستوى التعليم كمؤشر غير مباشر للحالة الاجتماعية والتي يمكن ان تبين مستوى الاهتمام بالنواحي الاجتماعية والصحية بشكل عام نجد

ان نسبة 62.82% من الحالات (جدول 17.2.3) كانت ما دون الدراسة المتوسطة. وهذه النسب العالية لمعدلات الاصابة في النساء اللواتي يعشن في ظروف اجتماعية واقتصادية واطئة تتوافق مع دراسات عديدة وفي دول مختلفة، اذ اشير إلى ان هذه الحالة من عوامل الخطورة العالية الاصابة بسرطان عنق الرحم (Yoo *et al*.,1997; Shanta *et.al*.,2000). اذ تعاني المجتمعات التي تعيش في هذه الظروف من الحالة التغذوية الرديئة وغير المتوازنة (وقلة تناول الفواكه والخضر) (Mori & Sagae , 2001) التي تكون من ميزاتها الاساسية النقص الغذائي وما يتبع ذلك من اضطرابات في الحالة المناعية للجسم وغالباً ما يقل الاهتمام بالنظافة العامة والنظافة الشخصية (Perez , 2001 ;Jayant *et al*., 1997) بالاضافة إلى الاجهاد والضغوط النفسية الشديدة وقد يؤدي الفقر والحالة الاجتماعية والاقتصادية الواطئة إلى سلوكيات غير صحيحة. وعادة ما تكون معاشرة هؤلاء النسوة لرجال من نفس المستوى الاجتماعي والاقتصادي الواطئ والذين غالباً ما لا يهتمون بالعناية الصحية التناسلية Penile Hygiene (Gajalakschmi & Shanta, 1993; Reid *et al*., 1978) وهذه الاوضاع الاجتماعية تقود إلى الانخفاض في المستويات التعليمية وعدم مواصلة الدراسة إلى مراحل متقدمة وهذا يتوافق مع ما اشار اليه Shanta *et al*., (2000) من ان نسبة حدوث المرض تزداد إلى ثلاثة اضعاف عند غير المتعلمات عما هو في المتعلمات وخمسة اضعاف نسبة حدوثه عند الحاصلات على تعليم عالي ويؤيده Snider & Beauvais (1998) الذي بين ان الدخل المنخفض ومستوى التعليم المتدني من العوامل المهمة لارتفاع نسبة حدوث سرطان عنق الرحم.

3.4 دراسة الخطوط الجلدية:

1.3.4 التحليل الوصفي للخطوط الجلدية في البنان:

عند مقارنة التحليل الوصفي لانماط بصمات الاصابع بين النساء المصابات بسرطان عنق الرحم وغير المصابات، نجد ان هناك ارتفاعاً في نسب الدوامات Whorls، والاقواس Arches، وانخفاضاً في نسب العروات Loops بنوعيها الزندية والكعبرية لدى المصابات في سرطان عنق الرحم عما هي عليه في غير المصابات، اذا كانت نسبها على التوالي 42.71% ،2.84% و 54.45% عند المصابات بسرطان عنق الرحم فيما كانت نسبها عند غير المصابات 38.15% ، 1.73% و 60.12% على التوالي. وكانت الزيادة في نسبة الدوامات والانخفاض في نسبة العروات سوية يختلف بشكل معنوي ($P < 0.05$) في المصابات بسرطان عنق الرحم عما هو عليه في غير المصابات وتتفق هذه النتائج بعض الشيء مع دراسة Floris *et al.*, (1990) والذين اشاروا إلى انخفاض نسبة العروات، ارتفاع نسبة الدوامات وانخفاض الاقواس وكذلك مع دراسة Gupta *et al.*, 1981 والتي بينت ان هناك انخفاض في الانماط الاصبعية، العروات والاقواس مع ارتفاع في نسبة النمط الاصبعي، الدوامات في المريضات بسرطان عنق الرحم وقد بينت الدراسة الحالية ان العروات قد احتلت اعلى النسب تليها الدوامات ومن ثم الاقواس في مجاميع النساء المصابات بسرطان عنق الرحم وكذلك في غير المصابات.

2.3.4 التحليل الكمي للخطوط الجلدية في البنان:

اظهرت النتائج ارتفاعاً في متوسط العدد الكلي للخطوط Total Finger Ridge Count (TFRC) ومتوسط عدد الخطوط المطلق Absolute Finger Ridge Count (AFRC) لدى المصابات بسرطان عنق الرحم مقارنة بغير المصابات بالسرطان وهذا لا يتوافق مع دراسة Floris *et al.* (1990) الذين لاحظوا ان متوسط العدد الكلي للخطوط (TFRC) قد انخفض بشكل طفيف في المريضات بسرطان عنق الرحم، اما دراسة Gupta *et al.* (1981) فانها تتوافق بعض الشيء مع هذه الدراسة والتي بينت ان هناك ارتفاعاً في معدل العدد الكلي للخطوط (TFRC) في اليد اليمنى للمريضات بسرطان عنق الرحم بينما لم يكن هناك اختلاف في معدل هذه الخطوط في اليد اليسرى بين المصابات وغير المصابات بالسرطان.

3.3.4 التحليل الكمي للخطوط الجلدية في راحة اليد:

بحساب معدل الخطوط التي تقاطع او تمس المستقيم الواصل بين مراكز الدلتاوات الواقعة في قاعدة الاصابع ابتداءأ من الاصبع الثاني والتي هي على التوالي **a ، b ، c و d**

حيث تتكون المتغايرات **a-b** ، **b-c** ، **c-d** وكذلك **b-d** عند غياب الدلتا **c** في بعض الحالات، ولم تظهر فروق بين معدلات هذه الخطوط (Interdigital Ridge Count) في المريضات بسرطان عنق الرحم وغير المريضات بالسرطان وهذا لايتفق مع دراسة Floris *et al.* (1990) والتي بينت ان هناك انخفاضاً معنوياً في معدل عدد الخطوط للمتغاير **a-b** في المصابات بسرطان عنق الرحم.

ومن هذا نلاحظ ان الاختلاف في نسب تكرار الانماط الاصبعية والعدد الكلي للخطوط (TFRC) والعدد المطلق للخطوط (AFRC) بين المريضات بسرطان عنق الرحم والنساء السليمات يعود إلى ان نمو وتطور ووجود هذه الانماط والخطوط يحدث تحت تأثير العوامل الوراثية ولهذا فان التغاير في الخطوط الجلدية عن الحالة الطبيعية في أي حالة مرضية يكون احد الأدلة التي تؤيد بان الحالة الوراثية او الجينية للفرد تلعب دوراً في الاهبة للأصابة بالحالة المرضية ،وان هناك استعداد وراثي للأصابة.

في حالة سرطان عنق الرحم، هناك عوامل بيئية وسلوكية مختلفة لها دور في حدوث السرطان بشكل مشترك ولكن العوامل الوراثية والتي تؤكدها التغيرات في الخطوط الجلدية التي تصاحب سرطان عنق الرحم تلعب دوراً في زيادة الاستعداد الوراثي لحدوث المرض، اذ لا يمكن التغاضي عن العامل الوراثي في هذا المرض، بالاضافة إلى ان الخطوط الجلدية يمكن ان تساعد في الكشف عن النساء اللواتي لديهن الاستعداد الوراثي والمهيآت Predisposed لحدوث سرطان عنق الرحم (بالاضافة إلى طرق الكشف المبكر الاخرى).

4-4 تحليلات الوراثة الخلوية لنسيج سرطان عنق الرحم:

نجحت زراعة ثمانية عشر حالة من اصل خمس وخمسون من الحالات التي زرعت. وكانت الحالات التي نجحت زراعتها وكانت كروموسوماتها واضحة تبلغ ثمانية حالات وتشير هذه النسب الى صعوبة اجراء تحليلات كروموسومات خلايا الانسجة السرطانية الصلدة ومنها نسيج سرطان عنق الرحم (Yaseen, 1990,1999)، وتعزى هذه الصعوبة الى عدة عوامل منها:

I- صعوبة الحصول على عينات ورمية طرية Fresh Tumour Samples، حيث ان نسبة كبيرة من عينات الاورام الصلدة تكون حاوية على مناطق متنخرة Necrotic او خلايا ميتة. بالاضافة الى ان هذه العينات قد تتعرض للتلف بسبب التأخر في الحصول عليها من صالة العمليات وعند تأخر وصولها الى المختبر.

II- قلة معامل انقسام Mitotic Index الخلايا السرطانية مما يؤدي الى قلة فرص الحصول على خلايا منقسمة في الطور الاستوائي Metaphase.

III- عادة ما تكون كروموسومات الاورام الصلدة، قصيرة وغير واضحة ولا يمكن تحليلها بشكل جيد ومفصل. ومعظم هذه الكروموسومات تكون غير قابلة للتحزيم Banding وغير قابلة للفحص والقراءة.

IV- الصعوبات التقنية التي ترافق التحضيرات الكروموسومية لسرطانة الخلية الحرشفية التي تشكل غالبية سرطانات عنق الرحم، بالاضافة الى تعقيد الترتيب الكروموسومي Complexity Of The Chromosomal Rearrangementفي هذه السرطانات. ولهذا فان هذه العينات السرطانية تعطي القليل من الاطوار الاستوائية المنتشرة جيداً ونادراً ما تعطي تحزيماً جيداً. ومما يزيد من هذه الصعوبات، ندرة الحصول على مزارع خلوية ناجحة من خزعات عنق الرحم (Atkin, 1997).

V- عدم وجود طريقة موحدة للحصول على نتائج زرع جيدة، اذ ان لكل مجموعة علمية طريقة خاصة تستخدمها مع بعض التحويرات.

تم استخدام الطريقة المباشرة للزرع في تحضير كروسومات انسجة سرطان عنق الرحم، لتقليل نسبة حدوث التلوث المحتمل في حالة الزرع لمدة قصيرة Short Term Culture او لمدة طويلة، حيث ان مكان العينة الورمية من المناطق الغنية بعوامل التلوث المختلفة. وكذلك فان

من مزايا الطريقة المباشرة، الوقوف على طبيعة التغيرات الكروموسومية الحقيقية التي حدثت في الورم بدون تأثير العوامل المرافقة لظروف الزراعة النسيجية لمدة طويلة او قصيرة والتي قد تؤثر على كروموسومات خلايا الانسجة السرطانية، وبهذا فان الطريقة المباشرة تعطي صورة مطابقة لمحتويات الخلية وهي داخل الورم (Yaseen, 1990).

اظهرت نتائج التحليلات الوراثية للخلايا الورمية المنقسمة لنسيج سرطان عنق الرحم، وجود تغيرات عديدة وتركيبة متنوعة، مما يؤكد تباين التغيرات الوراثية Heterogeneity في هذه السرطانات. اذ كانت هناك زيادة في عدد الكروموسومات وتراوحت اعدادها بين 48-90 كروموسوم، ولوحظت الزيادة في الكروموسومات 1، 2، 3، 4، 5، 16، 11 ، وهذا يتوافق مع ماجاء في دراسة Atkin *et al.* (1990) الذين بينوا ان اكثر التغيرات شيوعاً لوحظت على الكروموسوم رقم 1 اذ تحدث زيادة في هذا الكروموسوم او تكون التغيرات على الشكل (1q) او $1p^-$ او انتقال قطعة من 1q الى كروموسوم آخر وتنتج هذه التغيرات عن فقدان في الذراع القصير للكروموسوم 1 او تضاعف Duplication لذراعه الطويل. كما تلاحظ تغيرات في الكروموسوم 2 و 3 مثل $3p^-$ او $3q^-$. وان الزيادة في $3q^+$ تحدث في بدايات سرطانات عنق الرحم بالاضافة الى التغيرات الكروموسومية الاخرى اذ ان 3q+ ، 1q+ ، 15q ، 11q- ، 13q- ، 6q- موجودة في سرطانات اخرى بالاضافة الى سرطان عنق الرحم مثل سرطانات الرأس والعنق (Brzoska *et al.*, 1995; Speicher *et al.*, 1995)، وبالاضافة الى وجود كروموسوم Metacentric والذي قد يكون i(4p) او i(5p) بالاضافة الى تغيرات الكروموسوم 11 و 17 في بعض حالات سرطان عنق الرحم.

5-4 دراسة الكروماتين الجنسي:

اظهرت الدراسة ارتفاعاً معنوياً ($P < 0.05$) في النسبة المئوية لتواجد الكروماتين الجنسي في خلايا العدلات للنساء المريضات بسرطان عنق الرحم مقارنة بالنساء غير المصابات بهذا السرطان، اذ بلغت النسبة المئوية الكلية للكروماتين الجنسي في النساء المصابات بسرطان عنق الرحم 4.17% وكانت نسبة شكل عصا الطبال Drum Stick 2.53% وشكل عقدة بدون عنق (حبة الفاصولياء) Sessile Nodule 0.46% وشكل دمعة Tear Drop 1.09% عصا الطبال المزدوج Double Drum Stick بنسبة 0.09% بينما كانت النسبة المئوية

الكلية لتواجد الكروماتين الجنسي في الخلايا العدلة للنساء غير المصابات بسرطان عنق الرحم 3.48% وكانت نسبة شكل عصا الطبال 2.13%، شكل عقدة بدون عنق (حبة الفاصوليا) 0.28%، شكل دمعة 1.01% وعصا الطبال المزدوج 0.06% .

ومن هذا نجد ان هناك تبايناً في نسبة تواجد الكروماتين الجنسي في الدراسة الحالية عما اشارت اليه الدراسات السابقة فقد اشارت احدى الدراسات إلى ان نسبة الكروماتين الجنسي في النساء السليمات تبلغ 6% وشكلت النسبة المئوية لشكل عصا الطبال في النساء الطبيعيات 3.5% (Izakovic, 1960) بينما كانت نسبة الكروماتين الجنسي 3% في دراسة اخرى (Klinger, 1976). وقد ظهر في الدراسة الحالية ان النسبة المئوية لشكل عصا الطبال في النساء السليمات 2.13% في حين كانت 2.53% في المريضات بسرطان عنق الرحم، اذ ان شكل عصا الطبال يكون 60.67% من كافة اشكال الكروماتين الجنسي في المريضات بسرطان عنق الرحم و 51.21% في غير المصابات. اذ انه من المعلوم ان التداخلات الهرمونية المختلفة تلعب دوراً مهماً في تحديد نسبة وجود الكروماتين الجنسي (Blanco & Ramirez, 1965) ويكن ان تكون المريضات بسرطان عنق الرحم تعاني من اضطرابات هرمونية تؤدي إلى الارتفاع المعنوي في النسبة المئوية لتواجد الكروماتين الجنسي في الخلايا البيض العدلة. تؤدي المستويات العالية للاستروجينات الى انخفاض هذه النسبة (Schmidt *et al*,. 1966) والعديد من المريضات بسرطان عنق الرحم تكون اعمارهن بعد سن انقطاع الحيض الذي تكون من اهم سماته الانخفاض العالي بمستوى الاستروجين وما يتبعه من اضطرابات في الازازات الهرمونية للغدد الصماء المختلفة والاضطراب الهرموني الذي قد يكون موجوداً لدى المريضات بسرطان عنق الرحم اللواتي لم يبلغن سن انقطاع الحيض من المسببات لهذا الارتفاع في النسبة المئوية لتواجد الكروماتين الجنسي ويمكن ان تعزى هذه الزيادة إلى زيادة تصنيع الـ DNA والمكون الاساسي للمادة الوراثية (Cerqueira *et al*., 1998) ومنها الكروماتين الجنسي وقد اشارت احدى الدراسات إلى تأثير العمر في زيادة نسبة تواجد الكروماتين الجنسي اذ لوحظ زيادة هذه النسبة مع تقدم العمر (Kayomov & Demitrieva, 1973).

والدراسات التي ربطت بين زيادة النسبة المئوية لتواجد الكروماتين الجنسي في خلايا الدم البيض والمراحل المختلفة للدورة الحيضية تؤيد ان المستويات العالية للاستروجينات تقلل من نسبة الكروماتين الجنسي (Blanco & Ramirez, 1965). كما ان الحمل الذي ينخفض خلاله مستوى الاستروجين يتميز بزيادة نسبة تواجد الكروماتين الجنسي في خلايا الدم البيض العدلة (De-Sampio *et al*., 1992) اذ ان إبطال الكروموسوم X

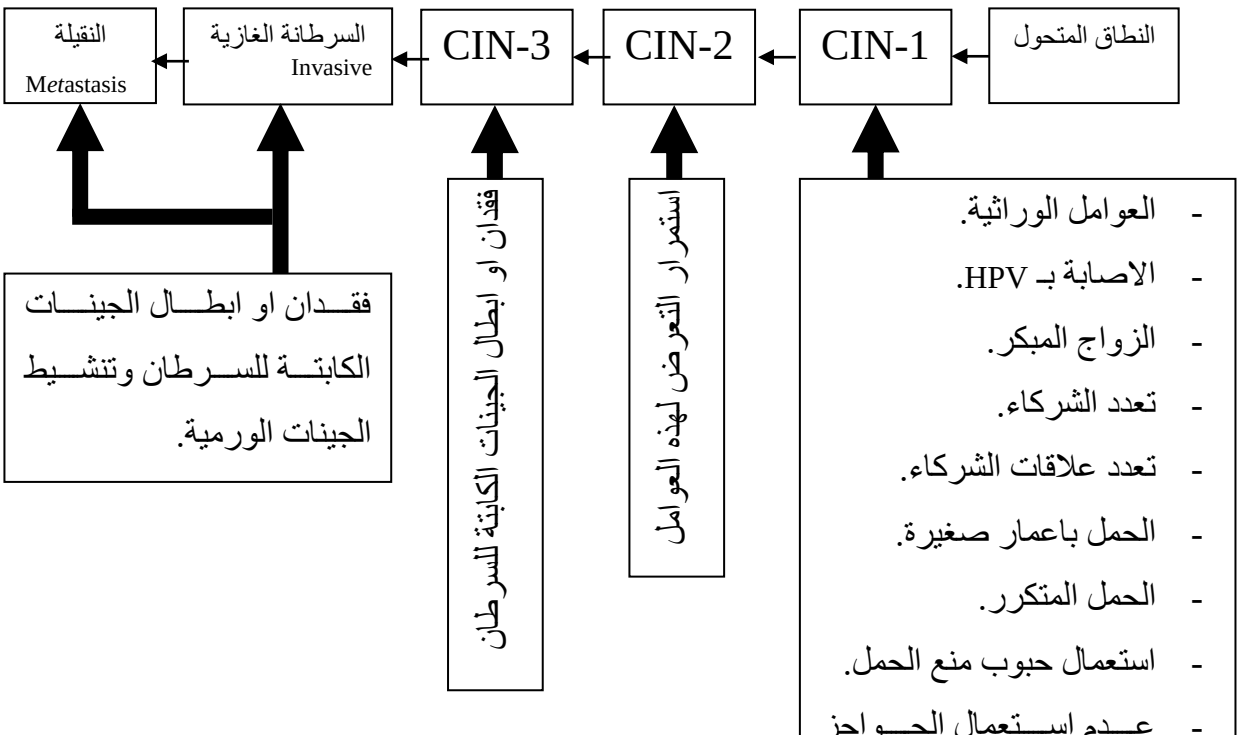
X-Chromosome Inactivation (XCI) يتم السيطرة عليه بواسطة مركز الإبطال Inactivation Center على الكروموسوم الجنسي X (Lyon[1,2], 2000) وعند تحفيز هذه المراكز هرمونياً او جينياً تحدث زيادة في نسبة تواجد هذه الكروموسومات غير الفعالة. وهناك آليات يمكن ان تفسر الزيادة في نسبة تواجد الكروماتين الجنسي مثل الجهد الايضي Metabolic Stress نتيجة النمو الورمي السرطاني بالاضافة إلى النواتج المتحررة من السرطان، وكذلك النقص في المغذيات الدقيقة Micronutrient مثل الفوليت Folate ، Vit A ، Vit C ، Vit B12. بالاضافة الى عدم الثبات الكروموسومي Chromosome Instability الذي يرافق سرطانات عنق الرحم (Garza *et al*., 2002).

واستناداً الى المعلومات التي جمعت من البحوث التي تم الاطلاع عليها وما جاء في هذه الدراسة من نتائج، فان النموذج المفترض لتسرطن عنق الرحم يمكن ان يكون كما في الشكل (1.4). اذ ان حصيلة الدراسات تبين ان تسرطن عنق الرحم يحصل بخطوات متعددة تؤدي الى تطور سرطان عنق الرحم وحدوث النقيلة.

بالاضافة الى الاستعداد الوراثي والاهبة السرطانية لدى بعض العوائل فان هناك العديد من العوامل التي تولد خطورة اضافية لتطور آفات الاورام داخل الظهارية لعنق الرحم مثل: التعرض للكيمياويات المختلفة ومنها التدخين (Cerqueira *et al*., 1998) حيث ان النيكوتين الذي يتجمع ويتراكم في السوائل المهبلية يثبط الموت المبرمج للخلايا Apoptosis مما يؤدي الى بقاء الخلايا، والعوامل الهرمونية مثل حبوب منع الحمل تعمل كمحرض Promoter للتسرطن المتسبب بفايروسات HPV حيث تزيد الاستروجينات من التعبير الجيني لهذه الفايروسات بالاضافة الى التأثير الفعال لهذه الهرمونات في زيادة النشاط الانقسامي لخلايا عنق الرحم، وعادة ما تكون اللواتي يستعملن حبوب منع الحمل لا يستخدمن الحواجز المانعة للحمل Barrier Method او العوامل القاتلة للحيامن Spermicidal Agents وطرق القذف الخارجي (Trichopoulos *et al*., 1997). بالاضافة الى ان الوهن المناعي والشد والاجهاد النفسي والخصائص البيئية الوراثية والحالة الاجتماعية والاقتصادية والفعالية الجنسية العالية تؤدي الى هذا التراكم في التغيرات الوراثية. وان استمرار التعرض لهذه المؤثرات يقود الى تطور آفات الاورام داخل الظهارية من CIN-1 الى CIN-3.

ومن العوامل المهمة الاصابة بفايروسات الورم الحليمي البشري وتكامل جيناته الورمية الفايروسية E5، E6 و E7 . وهذه الجينات الورمية الفايروسية تشفر الى البروتينات المحولة

الرئيسية Major Transforming Proteins القادرة على استحثاث التكاثر الخلوي Cell Proliferation ، البقاء Immortalization والتحول Transformation (Herrington, 1994)، اذ يلعب الجين الورمي الفايروسي E5 دوراً في التحول بتداخله مع مستقبلات عوامل النمو في الاغشية الخلوية Cell Membrane Growth Factor Receptors مثل (c-erb B-2/neu & EGF-receptor) (Auvinen *et al.*, 1997). اما الجين الورمي الفايروسي E6 فانه يرتبط مع الجين الكابت للسرطان P53 مؤدياً لفقدان تنظيم السيطرة على النمو The Deregulating Regulation of Growth Control ، ويرتبط الجين الورمي الفايروسي E7 مع جين الارومة الشبكية Rb. ان تكامل المادة الوراثية DNA الفايروسية في المادة الوراثية الخلوية للمضيف يمكن ان يولد اضطراباً في الجينوم البشري. ان تداخل الجينات الورمية الفايروسية لفايروس HPV وتكامل هذه الفايروسات مع المادة الوراثية الخلوية يؤدي الى دورة خلية غير منتظمة Unregulated Cell Cycle وحدوث تغيرات وراثية Genetic Changesوبتراكم هذه التغيرات الوراثية بمساعدة العوامل المذكورة آنفاً تتطور الآفة من CIN-1 الى CIN-3. وان فقدان الجينات الكابتة للسرطان تكون مهمة في المراحل الاولى للتسرطن وكذلك فان تنشيط الجينات الورمية بالاضافة الى الجينات الكابتة للسرطان المفقودة او غير الفعالة تلعب ادواراً مهمة في حدوث الغزو السرطاني وحدوث النقيلة.



شكل (**1.4**) النموذج المفترض لحدوث سرطان عنق الرحم

الفصل الخامس

الا ستنتاجات والتوصيات Conclusions and Recommendations

5-1 الا ستنتاجات Conclusions:

يمكن استخلاص الاستنتاجات التالية من خلال الدراسة الحالية:

1. وجود اسباب وراثية لسرطان عنق الرحم وان نمط التوارث في هذه العوائل التي لديها اهبة وراثية ، يتبع نمط متباين في التوارث.
2. ارتفاع معدلات الاصابة في الاعمار التي تكون قبل سن اليأس وهي الاعمار التي تكون فيها السيدات ذوات وظيفة مهمة وفعالة في حياة اسرهن، وهذا يعني زحف المرض ليشمل فئات عمرية اصغر من المعدلات التي كانت ترتفع فيها معدلات الاصابة.
3. وجود علاقة طردية بين زيادة نسبة حدوث المرض والبلوغ المبكر، الزواج المبكر، الحمل المبكر، الحمل والولادات المتعددة، تناول حبوب منع الحمل، التدخين وتدخين الازواج.
4. ترافق الاصابة مع الحالة الاجتماعية والاقتصادية الواطئة التي حدثت في قطرنا نتيجة الحصار الظالم المفروض على شعبنا.
5. ارتفاع نسب تكرار نمط الاقواس ونمط الدوامات وانخفاض في نسب تكرار نمط العروات في بصمات اصابع المريضات بسرطان عنق الرحم وكان الانخفاض في نمط العروات والارتفاع في نمط الدوامات يختلف معنوياً عما هو عليه في غير المصابات بسرطان عنق الرحم. وكان هناك ارتفاع في معدل عدد الخطوط الكلي ومعدل عدد الخطوط المطلق لدى المصابات بسرطان عنق الرحم.
6. وجود تغيرات كروموسومية عددية وتركيبية ترافق حالات سرطان عنق الرحم.
7. زيادة النسبة المئوية لتواجد الكروماتين الجنسي في كريات الدم البيض العدلة للمصابات بسرطان عنق الرحم.

5-2 التوصيات Recommendations :

1. الاهتمام بالتشخيص المبكر لهذا المرض لما له من تأثيرات مهمة على صحة السيدات وعلاقة ذلك بشكل مباشر بالمجتمع من خلال الفحص الدوري بواسطة المسحات Pap. Smear او التنظير Colposcopy.
2. اهتمام الاختصاصيين في مجال تشخيص وعلاج السرطان بالجانب الوراثي للمرض لما له من دور في التشخيص والعلاج.
3. الالتزام بتعاليم الدين الاسلامي، بتجنب العلاقات الجنسية خارج محيط الزوجية والالتزام بالنظافة والطهارة والتي تعد من الواجبات الشرعية لديننا الاسلامي.
4. تحسين الظروف الاجتماعية والاقتصادية من خلال الاهتمام بالتغذية الجيدة وتناول الفواكه والخضر، والاهتمام بالنظافة الشخصية وخصوصاً التناسلية.
5. الامتناع عن التدخين.
6. محاولة عدم الزواج والحمل باعمار صغيرة وتجنب الحمل المتعدد.
7. تجنب استخدام حبوب منع الحمل واستعمال طرق بديلة اخرى مثل الحواجز او الـ Condom او لوالب منع الحمل (IUD).

8. ضرورة الاهتمام بالاحصاء الطبي وتثبيت المعلومات التفصيلية لكل مريضة وهذا مما يساعد في امكانية استخدام تحليلات الوراثة الخلوية كوسيلة تشخيصية مساعدة لسرطان عنق الرحم في المؤسسات الصحية.

المصادر العربية:

الاسطل، مرام عمر محمد. 1997. دراسات عن الخطوط الجلدية للبنان والكف في المصابات بسرطان الثدي. رسالة ماجستير، كلية التربية-ابن الهيثم-جامعة بغداد.

الجشعمي، زبيدة عدنان خضير. 2000. دراسة الهيئة الكروموسومية والخطوط الجلدية لمرضى ابيضاض الدم النخاعي المزمن في العراق. رسالة ماجستير، كلية التربية-ابن الهيثم-جامعة بغداد.

الجليلي، محمود. 1987. المعجم الطبي الموحد. اتحاد الاطباء العرب، الطبعة الثانية.

العاني، سراب حسين جميل. 2000. دراسة الخطوط الجلدية ومؤشرات صحة التكاثر للمصابين بالذبحة الصدرية في محافظة القادسية. رسالة ماجستير، كلية التربية-جامعة القادسية.

المهناوي، مها طارق حسين. 2001. دراسة الخطوط الجلدية والاجسام الكروماتينية الجنسية في مرض الثالاسيميا البائية. رسالة ماجستير، كلية التربية-ابن الهيثم-جامعة بغداد.

جعفر، سعاد غازي. 1999. دراسة وراثية خلوية لسرطان الثدي في العراق. رسالة ماجستير، كلية العلوم-جامعة بغداد.

عبد الله، نصر فرحان والبكري، نهلة عبد الرضا. 1986. دراسات وصفية وكمية للخطوط الجلدية في البنان لسكان محافظة السليمانية. مجلة بحوث علوم الحياة، 17: 153-166.

غالي، كريم محمد. 1997. دراسة الهيئة الكروموسومية والخطوط الجلدية للبنان في مرضى سرطان المثانة. رسالة ماجستير، كلية التربية-ابن الهيثم-جامعة بغداد.

منهوب، صفاء كاطع. 2001. دراسة مرضية ووراثية خلوية لاورام القولون والمستقيم في الانسان. رسالة ماجستير، كلية الطب البيطري-جامعة بغداد.

Abdulla, N.F. & A.M. Jawad. 1984. Digital dermatoglyphics studies in the population of Kut. Dermatoglyphics, 12: 39-48.

Abdulla, N.F., 1978. Genetic studies of dermatoglyphics variation in man. Ph. D. Thesis, University of New Castle, upon Tyne, U.K.

Abou-Daoud K.T., 1966. Morbidity From Cancer In Lebanon. Cancer, 19: 1293-1300.

Ahlbom, A.; P. Malmstrom; M. Feychting; K. Hemminki & N. Pederson. 1997. Genetic and familial risk factors for cancer in twin. J. Natl. cancer Inst, 89: 287-293.

Akiyama, S.; H. Sato; T. Yamada; H. Nagasaki; A. Tsuchiya; R. Abe; Y. Yuasa. 1997. Germ-line mutation of hMSH6 gene in an a typical hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Cancer Res., 57: 3920-3923.

Ahr, A.; A. Scharl; K. Lutke; S. Staszewski; P. Kacer; M. Kaufmann. 2000. CIN in HIV positive patients. Cancer Detect. Prev., 24:179-185.

Allen, D. G.; D. J. White; A.M. Hutshins; J.D. Scurry; S.N. Tabrizi; S.M. Garlnd & J.E. Arnes. 2000. Progressive genetic aberration detected by comprative genomic hybridization in Cervical cancer. B.J. cancer, 83: 1659-1663.

Alloub, M.; B. Barr; K. Mclaren; I. Smith; M. Bunney & G. Smart.1989. Human papilloma Virus infection and Cervical intraepithelial neoplasia in women with renal allografts. B.M.J., 298: 153-156.

Ali, A.M. 2000. A study of dermatoglyphics & sex chromatin in murderers & sexual offenders in Iraq. M.Sc. Thesis, Coll. Sci. Saddam Univ.

Arrieta, M.; A. Simon; L. Salazar; B. Criado; B. Martinez; N. Lobato & C. Lobstao. 1991. Dermatoglyphics Variation. News letter Amer. Dermatoglyphics Association, 16: 13-22.

Arnold . 1879 . Cited by :Fraser, G. & O. Mayo. 1983. Text Book of human genetics. Blackwell scientific publications. Oxford.

Astasu, M.& H. Teletar. 1968. Cancer & Dermatoglyphic. Lancet, 1: 861-863.

Atkin, N.B., 1997. Cytogenetic of carcinoma of the cervix uterine cancer genet. Cytogenet., 95: 33-39.

Atkin, N.B., 1997. Cytogenetics of carcinoma of the cervix uterine cancer Genet. Cytogene., 95: 33-39.

Atkin, N.B.; M.C. Baker & M.F. Fox. 1990. Chromosome changes in 43 carcinomas of the cervix uterine cancer genet. Cytogene. 44: 229-241.

Auborn, K.J., C. woodworth; J.Dipaolo & H. Bradlow. 1991. The interaction between HPV infection and estrogene metabolism in Cervical carcinogenesis. Int. J. cancer ,49: 867-869.

Auvinen, E.; K. Crusius; B. Steuer; & A. Alonso. 1997. Human papilluma viruses type 16E5 protein. Int. j. onco., 11:1297-1304.

Bacus, S.; C. Zelnick; G. Plowman & Y. Yarden. 1994. Expression of the c-erb-2 family of growth factor receptors and their ligands in breast cancer. Implication for tumour biology and clinical behavior. Am. J. clin. Path., 102 suppl. 1: 13-24.

Bartholomew, J.S.; S. Glenville; S. Sarkar; D. Burt; M. Stanely; F. Ruiz-Cabello; J. Chengang; F. Garrido & P. Stern. 1997. Integration of high-risk human papilloma viruses DNA is linked to the down-regulation of class I human leukocyte antigenes by steroid hormones in Cervical tamour cells. Cancer research, 57: 937-942.

Benjamin, 2000. Genes VII. Oxford University Press. New York.

Berek, J.S.; T.Castaldo; & N.F.Hacker. 1981. Adenocarcinoma of The Uterine Cervix. Cancer, 48: 2734-2736.

Bethwaite, P.; J. Koreth; C.Herrington & J. Mcgee. 1995. Loss of heterozygosity occurs at the D11529 locus on chromosome 11923 in invasive Cervical carcinoma. B.J. cancer, 71: 814-818.

Bhatia, S. & V. Shanker. 1985. Sex Chromatin as a useful tool for detection of freemartinism in bovine twins. British Vet. Journal, 141:42-48.

Biswas, L.N.; B. Manna; P.K. Maiti & S. Sengupta. 1997. Sexual risk factors for Cervical cancer among ruval Indian women. Int. J. Epidem., 26: 491-495.

Blanco, M.S. & O.E. Ramirez. 1965. Fluctuations of the sex chromatin during the Menstrual Cycle, Acta Cytologica, 9: 251-256.

Bodmer, W.F.; 1994. Cancer genetics. In: Gentics of malignant disease Brit. Med. Bulletin, 5: 517-526.

Bonthorn, D.T.; D.R. Fitz Patrik; M.E. Potreous & A.H. Trainer. 1998. Clinical Genetics. W.B. Saunders company Limited, London.

Borden, J. & L. Manuelidis. 1988. Movement in trisomies. Cytoge. Cell genet., 50: 75-77.

Brown, T.A., 1989. Genetics amolecular approach, Van Nostrand Reinhold Int. Co. London.

Brzoska, P.M., N.A. Levin; K.K. Fu; M.J. Kaplan; M.I. Singer; J.W. Gray & M.F. Christman. 1995. Frequent noval DNA copy number increase in squamous cell head & neck tumors. Cancer Res., 55: 3055-3059.

Bulten, J.; P.Poddighe; J. Robben; J. Gemmink; P. De Wild; & A. Hanselaar. 1998. Interphase Cytogenetic analysis of Cervical intraepithelial neolplasia. Am. J. Path. 152: 495-503.

Burger ,M.P.; H. Hollema; A. Gouw; W. Pieters, & W. Quint. 1993. Cigarette smoking and human papilluma viruses in patients with reported Cervical cytological abnormality. B.M.J., 306: 749-752.

Burghardt, E.,. 1984. Micro-Invasive Carcinoma In Gynecological Pathology. Clin. Obstet. Gynecol. 11: 239-257.

Brown, C. 2001. Equality of the sex. Seminars in Reproductive Medicine, 19: 125-132.

Campbell, E. J.; C.J. Dickinson; J.D. Slater; C.R. Edwards & K. Sikora, 1984. Clinical physiology. Blackwell scientific publications. Oxford.

Castello, G; E. Esposito; G. Stellato; L. Mora; G. Abate & A. Germano. 1986. Immunological abnormalities in patients with cervical Carcinoma. Gynecol oncol, 25: 61-69.

Cavenee, W. K. & R.L. White. 1995. The genetic basis of cancer scientific American, 272: 50-57.

Cerqueira, E. M.; C.L. santoro; n.f. donozo; b.a. freitas; p.c. De Braganca; R.G. bevilacqua & G.M. Machado-Santelli. Genetic damage in exfoliated cells of the uterine cervix. Association & interaction between cigarette smoking and progression to malignant transformation. Acta Cytologica, 42: 639-649.

Chambers, S.K., 1997. Cancer: Principles & Practice of Oncology, 5th edition. Edited by Vincent T. DeVita. Lippincott: Raven Publishers, Philadelphia.

Chen, J.D.; J.Y. Lin & A.J. Levin. 1995. Regulation of transcription functions of the P53 tumour supressor by the MDM-2 oncogene. Molecular medicine, 1: 142-152.

Commoner, B.; A.J. Vithayathil; P. Dolara; S. Nair; P. Madyastha & G.C. Cuca. 1978. Farmation of mutagenes in beef & beef extract during cooking. Science 201: 913-916.

Costa, M.;J. walls & J. Trelford, 1995. c-erb B-2 oncoprotein .. overexpression in uterine cervix carcinoma with glandular differentiation. Am. J. Clin. Path. 104: 634-642.

Couturiec, J.; X. Sastre-Garau; S. Schneider-Maunoury; S.; A. Labib; G. Orth. 1991. Integration of papilloma virus DNA near myc genes in genital carcinomas and its consequences for proto-oncogenes expression. J. Virology –65: 4534-4538.

Creasman. 1995. New Gynecologic Cancer Staging. Gyne Oncol, 58: 157-158.

Croce, C.M.; G.Sozzi & K.Heubner. 1999. Role of FHIT in human cancer. J. Clin. Onc., 17: 1618-1624.

Crook, T.,; J. Tidy; & K. Vousden. 1991. Degradation of P53 can be targeted by HPV E6 sequences distinct from those required for P53 binding and trans-activation. Cell, 67: 547-556.

Crook, T.; D. Wreede & K. Vousden. 1991. P53 point mutations in HPV negative human Cervical carcinoma cell lines. Oncogene, 6: 873-875.

Cullen, A.P.; R.Reid; M. Campion & A.T. Lorincz. 1991. Analysis of the phisical state of the different HPV DNAs in intraepithelial & invasive cervical neoplasm. J. Virology, 65: 606-612.

Cummins & Midlo. 1943. Cited by: Arrieta, M. et al., 1991.

Cuzick, J., 2000. Human papilloma virus & Cervical cancer. Contemporary Ob. Gyn., 71-101.

Dallenbach. Hellweg, G., 1984. On the origin & histological structure of Adenocarcinoma of the endocervix in women under 50 years of age. Pathol. Res. Pract. 174: 38-41.

Danso, A.P. & C. Tobani. 1994. Cytogenetics in Virology. Center. Afr. J. Med., 40: 281-286.

Davson, W.M. & D.R. Smith. 1964. A morphological sex different in polymorphonclear leucocyte. B.M.J., 2: 6-7.

Davidson, W.R., 1967. The Egyptian medical papyri. In. Brothwel, D. & A.T. Sandison. (eds.) Disease in Antiquity. Thomas, C.C., springfield. Illinois.

De Potter, C.R. 1994. The new oncogene: more than a prognostic indicator. Human pathology, 25: 1264-1268.

Delcampo, M.S. & O.E. Ramirez. 1965. Fluctuation of the sex chromation during the menstrual cycle. Acta cytologica, 9: 251-256.

Dellas, A.; Almendral; F. Gudat; M. Oberholzer; G. Feichter; H. Moch & J. Torhorst. 1997. Altered expression of mdm-2 & its association with P53 protein status, tumor, cell. Proliferation rate & Prognosis in cervical neoplasia. Int. J. Cancer, 74: 421-425.

Dillner, J. 2000. Trends over time in the incidence of cervical neoplasia. J. Clin. Virol., 19: 7-23.

Deacon, J.; C. Evans; R. Yole; M. Desai; W. Binns; C. Taylor; J. Peto. 2000. Sexual behavior & smoking in cervical cancer. B.J. cancer. 83: 1565-1572.

De-Sampaio, L.C.; L.E. DeSampaio; M. Wajchenberg & N. Nov. 1992. Frequency of X-Chromatin pregnant women during second trimester of gestation. Rev. Paul. Med., 110(5): 195-199(Abstract).

Devsa, S.S.; J.L. Young; L.A. Brinton & J.F. Fraumen. 1989. Recent Trends In Cervix Uterine Cancer. Cancer , 64: 2184-2190.

Durst, M; A. Kaeinheinz; M. Hotz; & L. Gissman, 1987. The physical state of HPV type 16DNA benign & malignant genital tamours. J. Gen. Virology, 66: 1515-1522

Dyson, N; P. Howly; K. Manger & E. Harlow. 1989. The human papilloma virus-16E7 oncoprotein is able to bind the retinoblastoma gene product. cancer, 243:934-936.

Eggen, R.R.,. 1974. Cytogenetics in clinical diagnoses. In: Davidsohon and Henry. W.B. Saunders Co. Philadelphia.

Enomoto, T.M. Inoue; A. Perantoni, G. Buzard; H. Miki; O. Tanizawa & J. Rice. 1991. k-ras activation inpremalignant and malignant epithelial lesions of the human uterus. Cancer Res., 51: 5308-5314.

Eppel, W.; C. Worda; P. Frigo; M. Manavi & K. Czerwemka. 2000. The influence of continine on enter Leukin6 expression in smoker with Cervical neoplasia. Acta Obstet Gynecol scand, 79: 1105-1111.

Fananas, L.; A. Rosa; J. Os. 2001. a-b ridge count & schizophrenia. Schizophrenia Res., 46: 285-286.

Friedberg, E.C.; G.C. Walker; Siede. 1995. DNA repair & mutagenesis. ASM, Washington, D.C.

Floris, G., 1992. Dermatoglyphic asymmetry in healthy and pathological subjects. Int. J. anthroplology, 7: 59-64.

Floris, G.; M.G. Sancia & E. Sanna. 1990. Dermatologyphics in pthology with emphasis on breast cancer and cervix carcinoma. Inter. J. Anthropology, 5: 125-128.

Fraser, G. & O. Mayo. 1983. Text Book of human genetics. Blackwell scientific publications. Oxford.

Frisch, M.; M. Goodman. 2000. HPV-associated carcinomas in Hawaii & the Mainland USA. Cancer Soc., 1464-1469.

Fuller, I.,.1973. Dermatoglyphics , A diagnostic aid. J. Med. Genetics, 10: 165-169

Gajalakshmi, C. and V. Shanta. 1993. Association between Cervical & Penile cancers. Acta oncologica, 32: 617-620.

Gallego, M.; D. Zzimongic; N. Popescu; J. Dipaolo & P. Lazo. 1994. Integration site of HPV Type 18 DNA in chromosome band 8922.1 of C4-1 cervical carcinoma. Genes chrom cancer 9: 28-32.

Ganong, W.F. 1997. Review of medical physiology. Lang medical book. New Jersy.

Gardner, E.J. & D.P. Snustad. 1984. Principles of genetics. 7th edition. John Ehiley & sons Inc. New York.

Garruto, R.M.; C.C. Plato & B.A. Schaumann. 1991. Dermatoglyphics the next generation. Birth defects, 27: 321-323.

Garza, C.H.; R.M. Flores, E.L. Elizondo & E.I. Gutierrez. 2002. Micronuclei in Cervical smears & peripheral blood lymphocytes from women with Cervical uterine cancer. Mut. Res., 401: 1-6.

Giordano, A. & H. Kaiser. 1996. The retinoblastoma gene; its role in cell cycle and cancer. In Vivo, 10: 223-228.

Gomor,B. & P. Petrou, 1994. Dermatoglyphics and Ankylosing Spondylitis. Clin. Rheumatol., 13:265-268.

Goodman[1], M.; K. McDuffie; B. Hernandez; C. Betram; L. Wilkens; C. Guo; A. Seifried; J. Killeen; L. Marehand. 2001. Risk of cervical squamous intraepithelial lesions. Gyne. Oncol., 81: 263-269.

Goodman[2], M.; K. McDuffie; B. Hernandez; L. Wikens; J. Selhub. 2001. Case-control study of plasma folate, Vitamin B12 & Ctstine in cervical dysplasia. Am. Ca. Soci., 89: 376-382.

Goodman, M.; M. Frisch. 2000. HPVs associated carcinomas in Hawaii & the Mainland U.S., Am. Cancer. Soci., 88: 1464-1469.

Grendys, E.S; W.A. Barners; J., Weitzel; J. Sparkowski & R. Schlegel. 1997. Identification of H, K, & H.ras point mutation in stage lB Cervical Carcinoma . Gyne Oncology, 65: 343-347.

Gupta, M.K.; N.N. Laha & D.K. Mor. 1981. Dermatoglyphic studies in Carcinoma of the Cervix, dermatoglyphics, 9: 2-7.

Guyton . 1996 .Medical Physiology . Lang Medical Book . New York .

Hakma, M.; M. Lehtinen; P. Knekt; A. Aromaa; P. Leinikki; A. Miettinen; J. Paavonen; R. Peto & L. Teppo. 1993. Serum antibodies & subsequent cervical neoplasms. Am J. Epidem, 137: 166-170.

Harrey, G. & E. Suter. 1983. Evidence for a major gene effect in the distribution of digital ridge count. Ann. Huma. Biology. 10:565-578.

Harris, C.C., 1996. Structure & function of the P53 tumor suppression gene. J. Nat. cancer Inst., 88: 1442-1455.

Harrisson, K.B.,. 1989. X-chromosome inactivation in the human cytotrophoblst. Cytogen. Cell genet., 52: 37-41.

Hunter, R.D.,. 1995. Carcinoma of The Cervix. In: Oxford Textbook of Oncology; Oxford University Press. New York; 1324-1349.

Haupt, Y.; R. Maya; A. Kazaz & M. Oren. 1997. MDM-2 promotes the rapid degradation of P53. Nature. 387: 896-299.

Havre, P.; J. Yuan; L. Hedrick; R. Cho & P. Glazer. 1995. P53 inactivation by HPV 16 E6 results in increased mutagenesis in human cells. Cancer Res., 55: 4420-4424.

Hemminki, K & Vattinen, P. (1999). Familiar cancers in a Nation wide family cancer database. Age distribution & prevalance. Eur. J. cancer, 35: 1109-1117.

Hemminki, K. 2001. Genetic epidemiology. Acta Oncologica, 40: 439-444.

Hemminki, K.; C. Dong & M. Frisch. 2000. Tonsillar & other upper aerodigestive tract cancers among Cervical cancer patients & their husbands, Eur.J. Cancer Prev., 9: 433-437.

Hemminki, K.; Vattinen, P.; (1998). Familial risks in in situ cancers. Cancer epidemilogy, biomarker & prevention, 7: 866-868.

Hemminki, K.; Vattinen, P.; Kyyronen, P. (1998). Age. Specific familial risks in common cancers of the offspring. Int. J. cancer, 78: 172-175.

Hemminki; K. & D. Chuanhui. 2000. Cancer in husbands of Cervical cancer patients. Epidem. 11: 347-349.

Henderson, B.; L. Bernstein & R. Ross. 1997. Etiology of cancer: Harmonal factors, Int. cancer. Edited by: Vincent, T.; Jr. Devito & H. Samuel, Lippincott-Ravan Publisher. Philadelphia.

Hendricks, D.T.; R. Taylor; M. Reed & M.J. Birrer. 1997. FHIT gene expression in human, ovarian, endometrial and Cervical cancer cell lines. Cancer Res., 57: 2112-2115.

Herrero, R.; L. Brinton; W. Reeves; M. Brenes; F. Tenorio; R. De Britton; E. Gaiten; M. Garcia & W. Rawls. 1989. Invasive Cervical cancer & smoking in Latin America. J. Nat. cancer Inst., 81: 205-211.

Herrington, C.S., 1994. Human papilloma viruses and cervical neoplasiaL. Classification, Virology, pathology & epidemiology. J Clin. Path., 47: 1066-1072.

Herrington, C.S.,. 1995. Human Papilloma Viruses and Cervical Neoplasia . J.Clin. Pathol., 48: 1-6.

Hildesheim, A.; O. Hadjimichael; P. Schwartz; C. Wheeler; W. Barnes; D. Lowell; J. Willett; M. Schiffman. 1999. Risk factors for rapid-onset cervical cancer. Am. J. Obstet. Gynecol., 180: 571-577.

Hildesheim, A.; V. Mann; L. Brinton; M. Szklo; W. Reeves; & W. Rawls. 1991. Herpes simplex virus type 2; a possible interaction with human papilluma virus types 16/18 in the development of invasive cervical cancer. Int. J. Cancer, 49: 335-340.

Holt, S.,. 1968. The genetics of dermal ridges. Charles, C. Thomas puplication. Spring Field.

Holt,S.B.,.1964. Finger-print pat tern in Mongolism. Ann. Hum. Genet., 27: 279-281.

Hoppe-Seyler, F. & K. Butz. 1995. Molecular mechanisms of virus-induced carcinogenesis; the interaction of viral factors with cellular tumour suppressor proteins. J. Molecular medicine, 73: 529-538.

Hansmann . 1890 . Cited by :Fraser, G. & O. Mayo. 1983. Text Book of human genetics. Blackwell scientific publications. Oxford.

Hildesheim, A.; M. Schiffman; C. Bromely; S. Wacholder; R. Herrero; A. Rodrigues; M. Bratti; M. Sherman; U. Scarpidis; Q. Lin; M. Terai; R. Bromely; K. Buetow; R. Apple; R. Burk. 2001. HPV16 variants & risk of cervical cancer. J. Nat. Ca. Inst., 93: 315-318.

Hemminki, K. 2001. Genetic epidemiology. Acta Oncologica, 40: 439-444.

Howley, P.; Ganem & E. Kieff. 1997. DNA viruses, Int. cancer. Edited by: Vincent, T.; Jr. Devito & H. Samuel, Lippincott-Ravan Publisher. Philadelphia.

Hunter, H.,.1968. Chromatin.positive & XYY boy in approved schools. Lancet. 1: 816-818.

Inbal, B.; O. Cohen; S. Polac. Chacon. 1997. The control of apoptosis to metastasis. Nature, 390: 180-184.

Izakovic, V. 1960. Gonadel dysgenesis in two sisters with male nuclear sex pattern and female character in polymorphonuclear leococyte. J. Clin. Endo. Metab., 20: 1301-1303.

John Williams. 1888. Cited by : Peel, K. R.,. 1995. Premalignant and Malignant Disease of the Cervix. In: Dewhurst`s Textbook of Obstetrics and Gynecology For Postgraduates, Edited by: Charles R. Whitefield, Blackwell Science Ltd.

Jacobs, P.A. & B.R. Migeon. 1989. Studies of X-chromosome inactivation in trisomies Cytoge. Cell genet., 50: 75-77.

Jaworski, R.D.; N.F. Pacey; M.L. Greenberg & R.A. Osborn,. 1998. The Histologic Diagnosis of Adenocarcinoma in Situ. Cancer . 60: 1171-1174.

Jayant, K.; P. Notani; W. Garde; S. Gulati and M. Shah. 1987. Personal hygiene in groups with varied Cervical cancer. Indian J. Cancer, 24: 47-52.

Kaelbling, M.;R. Burk; N.B.Atkin; A. Johnson & H. Klinger. 1992. Loss of heterozygosity on chromosome 17P and mutant P53 in HPV-negative Cervical carcinomas. Lancet, 340: 140-142.

Kamali, M.K.; K.C. Malhotro & R. Chacraborty 1986. Diversity in palmar patern ridge counts among 12 Iranian populations. Am. J. Physical Anthropology, 70: 443-445.

Kamura, T., N. Tsukamoto; N. Tsuruchi; T. Saito; T. Matsuyama; K.Akazawa & H. Nakano,.1992. Multivariate Analysis of the Histopathologic Prognostic factors of Cervical Cancer in patients undergoing radical hystrectomy. Cancer , 69: 181-186.

Kapadia, G.J.; B.d. Paul; E.B. Chung; B. Ghosh & S.N. Radhan. 1976. Carcinogenicity of Camellia sinensis (Tea) & some tannin-containing folk medicinal herbs administered s/c in rats. J. Nat. cancer Inst. 57: 207-209.

Kayomov, E.G. & E.N. Dmitrieva. 1973. Qualitative and quantitative characteristics of sex chromatin in women different ages. Tsitologiya, 15: 344-349.

Kersemaekers, A.M.;M.J. Van de Vijver & G.F.Fleurn. 1999. Comparison of the genetic Alterations in two mixed epithelial tamours of the uterine Cervix . Clinical Cancer Research, 5: 577-586.

Kim, J.W.; Y.Cho; C. Lee; J.Kim; H.Kim; E.Kim; K.Han; & S. Namkoong. 1997. Human papilloma virus infection & TP53 gene mutation in primary Cervical carcinoma. Acto Oncologica, 36: 295-300.

Kjaer S.K.; G. Engholm; C. Dahl; J. Bock. 1996. Case-control study of risk factors for cervical squamous cell neoplasia in Denmark. Eur. J. Cancer Prev., 5: 359-365.

Kjaer S.K.; B. Chackerian; A. Brule; E. Savare; G. Paull; J. Walbomers; J. Schiller; J. Bock; M. Sherman; D. Lowy; C. Meijer. 2001. High-risk HPV is sexually transmitted evidence from a follow-up study of virgins starting sexual activity. Cancer Biomark. & Prev., 10: 101-106.

Kjaer S.K.; E. Svare; A. Worm; J. Walboomers; C. Meijer; A. Brule. 2000. HPV infection in Danish female sex workers. Sexually Transm. Disease, 47: 438-445.

Kjaer S.K.; E. DeVilliers & B. Haugaard. 1988. Human Papilloma Virus, Herpes Simplex Virus and Cervical Cancer Incidence in Greenland & Denmark. Int. J. Cancer, 41: 518-524.

Klinger, H.P.; H.G. Schwarzacher & J. Weiss. 1976. DNA content and size of sex chromatin posative nuclei during the cell cycle. Cytogene., 6: 1-19.

Kloepfer, H.,.1982. Parameters used to describe less common single major genes expressed in Dermatoglyphics features. Progress in Dermatoglyphic Research, 1: 105-109.

Knudson, A.G., 1971. Mutation and cancer Proc. Natl. A cad. Sci. U.S.A cited by: Micheal, P.; P. Herbert & V. Lamberto. 1995. Oxford textbook of oncology. Oxford university press, Oxford.

Kristensen, G.; R. Holm; V. Abeler & C. Trope. 1996. Evaluation of the prognostic significance of epidermal growth factor receptor & c-erb B- 2 in early cervical squamous cell carcinoma. Cancer, 78: 433- 440.

Kubbutal, M.; S. Jones & K. Vousden. 1997. Regulation of P53 stability by MDM-2. Nature, 387: 299-303.

Kutsch, R.; C. Brown. 2000. Determination of X-chromosome inactivation status. Genomics, 65: 9-15.

LaVecchia, C.; A. Tavani; S. Franceschi & F. Parazzini. 1996. Oral contraceptives and cancer. Drug safety, 14:260-272.

LaVecchia, C.; S. franceschi; A. decarli; M. M. Fasali; A. Gentile & G. Tognoni. 1986. Cigarette smoking and the risk of Cervical neoplasia. Am. J. Epidem, 123: 22-29.

Landers ,R.J.; J.J. oleary; M. crowley; I. Hearly; P. Annis; L. Burke; D. Orbein; J. Hogan; W. Kealy; F. Lewis; & C. Doyle. 1993. Epstein-Barr virus in normal premalignant and malignant lesions of the uterine cervix. J Clin Path, 46: 931-935.

Lazo, P. A.; J.A.Dipaolo; & N.C. Popescu. 1989. Amplification of the integrated viral transforming genes of HPV 18 & it; 5' – flanking cellular sequence located near the myc proto oncogene in Helacells cancer Research, 49:4305-4310.

Leach, F.; K. Polyak; M. Burrell; K. Johnson; D. Hill; M. dunlop; A. Wyllie; P. peltomaki; A. De La Chapelle; S. Hamilton; K. Kinzler & B. Vogelstein. 1996.expression of the human mismatch repair gene hMSH2 in normal & neoplastic tissues. Cancer Res., 56: 235-240.

Lebherz, T.B. 1992. Benign lesions of the vulva, vagina & cervix. In: Essentials of obstetrics & gynecology. W.B. Saunders Co. Philadelphia.

Li, H.; D. Thomas; 2000. Tubal Ligatian and risk of Cervical cancer. Contraception, 61: 323-328.

Li1, H.; D. Thomas; S. Jin & F. Wu. 2000. Tubal sterilization and use of an IUD and risk of Cervical cancer. J. Women's Health & Gender-based medicine. 9: 303-309.

Li2, H.; S. Jin; H. Xu & D. Thomas. 2000. The mortality retes of Cervical cancer. Int. J. Epidem., 29: 398-404.

Lijinsky, W. & H.W. Taylow. 1977. Nitrosimines and their precursors in food. Int. Origins of human cancer pp. 1579-1590.

Lizano, M. & C.Garcia. 1997. Molecular Variants Of HPV Types 16,18 and 45 in tumors of the Uterine Cervix In Mexico.Gac.Med.Mex,133: 43-48.

Lyon, M.F. 1961. Gene action in the X-chromosome of the mouse. Nature, 190: 372-373.

Lyon1, M.F., 2000. Line-1 elements & X chromosome inactivation. PANS, 97: 6248-6249.

Lyon2, M.F, 2000. X-chromosome inactivation. Gytogen. Cell Genet., 80: 133-137.

MacMahon, B.; S. Yen; D. Trichopoulos; K. Warren & G. Nardi; 1981. Coffee & cancer of the pancreas. New Eng. J. Med. 304: 630-633.

Maiman, M.;R.G. Fruchter; L. Guy; S. Cuthill; P. Levine & E. Serur. 1993. Human immunodeficiency virus infecion & invasive cervical Carcinoma. Cancer, 71: 402.

Mansur, C.P.; B. Marcus; S. Dalal & E. Androphy. 1995. The domain of P53 required for binding HPv 16E6 is separable from the degradation domain. Oncogene 10: 457-465.

Matsukura, T., S. Koi & M. Sugase. 1989. Both episomal & integrated forms of HPV 16 are involve in invasive cervical Cancer . Virulogy, 172: 63-72.

Mckee,B.D. & M.A.Handel,1993. Sex chromosome. Recombina & chromafin CONFARMAFAIN. Chromosome., 102 :71-80.

Miller, O.J.; E. Therman. 2001. Human chromosomes Springer, New York.

Ministry of Health. 1990. Results of Iraqi cancer registry center, 1986-1988. Iraqi Cancer Board.

Ministry of Health.. 1999. Results of Iraqi cancer registry center, 1995-1997. Iraqi Cancer Board.

Misra, B.C. & E.S. Srivatsan. 1989. Localization of Hela cell tumour-suppressor gene to the long arm of chromosome 11. Am. J. Human Genetics, 45: 565-577.

Mitra, A.; V. Murty; R. Li;M. Pratap; U. Luthra & R.Chaganti. 1994. Allelo type analysis of Cervical carcinoma. Cancer Res., 54: 4481-4487.

Mitrani-Rosenbaum, S.; R. Tsvieli & R. Tur-Kaspa.1989. oestrogen stimulates differential transcription of HPV type 16 in SiHa Cervical carcinoma cells. J.Gen. Vir., 70: 2227-2232.

Mittwoch, V., 1983. Cytogenetic, Int. Text book of human genetics. Fraser, G. & O. Mayo (ed.) Blackwell scientific publications. Oxford.

Moore, J.G.,. 1992. Female reproductive anatomy. In: Essentials of obstetrics and gynecology, W.B. Saunders Co. Philadelphia 3-11.

Mueller,R.F. ;I.D. Young & A.E. Emery.1998. Element & Medical Genetics. Harcourt Brace & Co. limited. Hong Kong.

Mori, M.; S. Sagai. 2001. Recent progress in epidemiologic research of uterine cancer. Gan. To. Kagaku. Ryoho., 28: 174-178.

Mullokandov, M.; N. Kholodilov; N.B. Atkin; R. Burk; A. Johnson; & H. Klinger. 1996. Genomic alterations in Cervical carcinoma. Losses of chromosome heterozygosity and human papilloma virus tumour status. Cancer Res., 56: 197-205.

Munoz, N.; I. Kato; F. Bosch; S. Desanjose; V. Sundquist; I. Izarzugaza; L. Gonzalez; L. Tafur; M. Gili; P. Viladiu; C. Navarro; P. Moreo; E. Guarrero; K. Shan; & B. Wahren. 1995. Cervical cancer & herpes simplex virus type 2. Int. J. Cancer, 60: 438-442.

Murray, R.K,. 1996. Cancer, Cancer Genes & Growth Factors In: Harper`s Biochemistry, Appleton & Lange, California 757-778.

Nagamori, H., 1989. Sex Determination From Human Somatic Cells. Nippon. Hoigaku-Zasshi, 43: 358-363.

Nold,J.L.,.1998. Cervical Neoplasia, History-screening- Diagnosis-Treatment S.D.J. Med 51:113-119.

Numa, F.; K. Umayahara; Y. Suehiro; H. Hirakawa; S. Nawata; Y. Suminami; A. Oga; T. Ito; K. Sasaki; H. Kato. 2001. Serum anti-P53 antibodies in uterine & ovarian cancer. Tumour Biol., 22: 162-168.

Nowell, P.; D. Hungerford. 1960. A minute chromosome in human granulocytic leukemia. Scince. 132: 1497-1481.

Oliver, R.T.; J. Breuer; A.M. Nouri & S. Campo. 1998. Malignancy associated papilloma virus & Morhology of human cancer. Imperial cancer research, 31: 29-47.

Os, J.; W. Woodruff, L. Fananas, F. Ahmad; N. Shuriquie; R. Howard; R. Murray. 2001. Association between cereberal structural abnormalities & dematoglyphic ridge counts in schizophrenia. Comprehensive Psychi., 41: 380-384.

Os, J.; L. Fananas; M. Cannon; A. Macdonald; R. Murray. 1997. Dermatoglyphic abnormalities in psychosis. Biol. Psychiatry, 41: 624-626.

Parazzini, F. and C.La Vecchia. 1990. Epidemiology Of Adenocarcinoma Of The Cervix. Gyne. Oncol. 39:40-44.

Park, T.W.; H. Fujiwara; & T. Wright. 1995. Molecular biology of Cervical cancer and its precursors. Cancer, 76: 1902-1913.

Parkin,D.M.& C.S.Muir. 1992. Cancer incidence in five continents, Oxford University Press, Oxford. 45-173.

Patricia, J.E.; S.B.Jonathan & T.T.James,. 1997. Cancer of the Cervix ,Vagina and Vulva. In:Cancer .Lippincott. Raven, New York. 1344-1478.

Peel, K. R.,. 1995. Premalignant and Malignant Disease of the Cervix. In: Dewhurst`s Textbook of Obstetrics and Gynecology For Postgraduates, Edited by: Charles R. Whitefield, Blackwell Science Ltd.

Peers, F.G.; G.A. Gilman & C.A. Linsell. 1976. Dietary aflatoxins 7 human liver cancer. Int. J. cancer, 17: 167-176.

Perez, L.A. 2001. Genital HPV links to cervical cancer. Clin. Lab. Sci., 14: 183-186.

Perez, M.; D. Thomas. 1999. Has the use of Pap smear reduced the risk of invasive cervical cancer in Guadalajara, Mexico. Int. J. Cancer, 82: 804-809.

Penrose, L.,.1967. Fingerprint patterns & the Sex Chromosomes. Lancet, 1: 298-300.

Peters, R.K., A. Chao; T.M. Mack; D., Thomas & L.Bernstein. 1986. Increased frequency of adeno Carcinoma of the Uterine Cervix in young women in Los Angeles County. J.Natl Cancer Inst, 72: 423-426.

Plato, C.C.; R.M. Garruto & B.A. Schaumann. 1991. Dermatoglyphics Back to the future. Birth defects: 27: 1-5.

Platz, C.E.& J.A.Benda. 1995. Femal Genital Tract Cancer .Cancer: 75: 270-294.

Ponten, J.; H. Adams; R. Bergstrom; J. Dillner; L. Friberg; L. Gustafsson; A. Miller; D. Parkin; P. Sparen & D. Trichopoulos. 1995. Strategies for global control of Cervical cancer. Int. J. cancer, 60: 1-26.

Prescott, D.M. & A.S. Flexer. 1986. Cancer, the misguided cell. Sinamer associates Inc., Sunderland, Massachusets.

Prokopczyk, B., J. Cox; D. Hoffmann; S. Waggoner. 1997. Identification of tobacco-specific carcingen in the cervical mucus of smokers and nonsmokers. J. Natl. Cancer Inst., 89: 868-873.

Reid, B.; P. French; A. Singer and B. Hagan. 1978. Sperm Basic proteins in Cervical carcinogenesis; correlated with socio-economic class. Lancet; 2: 60-62.

Reid, J. 2001 . Risk factors for cervical cancer .J. Obst. Gyne. Neonatal nurs. , . 30:299-305.

Richardson , A. ;J. Lyon . 1981 .The effect . of condom use in squamous cell cervicel intra-epithelial neoplasia . Am.J. Obstet. Gyn. ,140:909-913 .

Rosa, A.; L. Fananas; H. Bracha, J. Os. 2001. Congenital dermatoglyphic maltformation & psychosis. Am. J. Psychiatry, 157: 1511-1513.

Rowley, J.D. 1973. A new consistent of chromosome abnormality in chronic myelogenus leukemia identified by a ninacrine fluoresence & giemsa staining. Natur, 243: 290-293.

Richart, R.M.; D.E. Towensent & W. Crisp. W., 1980. An Analysis of Long Term Follow up Results In Patientes With Cervical Intraepithelial Neoplasia Treated by Cryotherapy. Am. J. Obstet. Gynecol., 137: 823-826.

Riigoni-Stern . 1842 . Cited by :Peel, K. R.,. 1995. Premalignant and Malignant Disease of the Cervix. In: Dewhurst`s Textbook of Obstetrics and Gynecology For Postgraduates, Edited by: Charles R. Whitefield, Blackwell Science Ltd.

Rotkin, I.D.,. 1973. A Comparison Review of Key Epidemiological Studies in Cervical Cancer Related to Transmissible Agent. Cancer Res. 33: 1353-1367.

Roulston, D. & M. Le Beau. 1997. Cytogenetic Analysis of Hematology malignant Disease, In: The AGT Cytogenetics Laboratory Manual, Published by Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia.

Rubin. 1910. Cited by :Peel, K. R.,. 1995. Premalignant and Malignant Disease of the Cervix. In: Dewhurst`s Textbook of Obstetrics and Gynecology For Postgraduates, Edited by: Charles R. Whitefield, Blackwell Science Ltd.

Sandberg, A.A. 1992. Cytogenetics of human neoplasia. In: Koss, G.L., Diagnostic cytology & it's histopathological basis. Lippincott Co., Philadelphia.

Sandberg, A.A.; C. Turc-Carel. 1987. Progression solid tumour cytogenetics. Cancer Genet. Cytogenet., 26: 177-178.

Sandberg, A.A.; A.J. Bridge. 1992. Techniques in cancer cytogenetics. Cancer Invest., 10: 163-172.

Sastre-Garau, X.; M. Favre; J. Couturier; G. Orth. 2000. Distinct patterns of alteration of myc genes associated with integration of HPV16 in two genetal tumours. J. Gen. Viro., 81: 1983-1993.

Savage, E.W. & G.P. Parham. 1992. Cervical Dysplasia and Cancer. In: Essentials of obstetric & Gynecology. 2nd edition. W.B. Saunder, company. Philadelphia.

Schafer, A.; W. Friedmann; M. Mielke; B. Schwartlander, & M. koch. 1991. The increased Frequency of cervical dysplasia-neoplasia in women infected with the human immunodeficiency virus is related to the degree of immunosuppression. Am. J. Obstet. Gynecol., 164: 593-598.

Schaumann, B. & M. Altter. 1976. Dermatoglyphics in medical disorders, springer-verlag, New York.

Schmidt, M.E.; H.J. Miller & F.V. Lucas. 1966. Change In The Sex Chromatin Pattern During Menstrual Cycle. Am. J. Obst. Gyne, 94: 422-424.

Schwartz, L.B.; M.L. Carcangiu; L. Bradham & P.E. Schwartz. 1991. Rapidly progressive scuamous cell Carcinoma of the Cervix coexisting with the human immunodeficiency virus infection. Gynecol. Oncol., 41: 255-259.

Segi, M. 1975. Tea as a possible factor for cancer of the esophagus. Japanese J. Cancer. Res., 66: 199-202.

Seiven,B.U.; M.Nadji; B.Lampe; Y. Lu; S. Hilsenbeck; O.Koechli; & H. Averette,. 1995. Prognostic Factors of early stage Cervical Cancer treated by Radical Hystrectomy. Cancer , 76: 1978- 1986.

Simons, A.M.; D.H. Philips & D.V. Coleman. 1993. Damage to DNA in Cervical epithelium related to smoking tobacco. B.M.J., 306: 1444-1448.

Sinder, J.A. & J.E. Beavais. 1998. Pap smear in Canada. Chronic. Dis. Can., 19-24 (Abs.)

Singer A. & D. McCance. 1985. The Wart Virus & Genital Neoplasia. Br. J. Obstet. Gyne., 92: 1083-1085.

Six, C.; I. Heard; C. Bergeron; G. Orth; J. Poveda; P. Zagury; P.Cesbron; C. Orenn-Hebert; R. Pradinaud; M. Sobesky; C.Marty; M. Babut; J. Malkin; A. Odier; S. Fridmann; J. Aubert; J. Brunet; & I. De Vincenz;. 1998. Comparative prevalence , incedence & short term prognosis of Cervical squamous intraepithelial lesions amongst HIV- Positive & HIV-negative women. AIDS, 12: 1047-1057.

Shanta , V. ; S. Krishnamurthi ; C.Gajalakshmi ; R. Swaminatham ; K. Ravichandran . 2000 .Cancer Survival . J. Indian Med. Assoc . , 98;49-52 .

Skegg, D.C; P.A.Corwin and C.paul. 1982. Importance Of The Male Factor In Cancer Of The Cervix. Lancet, 11: 581-583.

Skopelitou, A.; S.Kamina; O.Krikoni; V.Alexopoulou & N. Agnantis. 1997. P53 D0-1 immunohisto chemical overexpression in premalignant and malignant Cervical lesions. Anticancer Research, 17: 269-276.

Soini, Y.; A. Mannermaa; R. Winqvist; D. Kamel; K. Poikonen; H. Kiviniemi; and P. Paakko, 1994. Application of fine-needle aspiration to the demonstration of c-erb B-2 and c-myc expression. J. Histochem. Cytochem., 42: 795-803.

Speicher, M.R.; C. Howe; P. Crotty; S. du Manoir; J. Costa; & D.C. Ward. 1995. Comparative genomic hybridization detects noval deletions & amplifications in head & neck squamous cell carcinoma. Cancer Res., 55: 101-1013.

Spinillo, A.; P. Tnti, & R. Zappatove. 1992. Prevalence diagnosis & treatment of lower genital neoplasia in women with human immunodeficiency virus infection. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 43: 235-239.

Sreenkantaiah, C.; M. Braekeleer & O. Haas. 1991. Cytogenetic findings in Cervical carcinoma. Cancer Genet. Cytogene, 53: 75-81.

Steel, R. & J. Torrie. 1980. Principles and procedures of statistics and biometrical approach. McGraw. Hill book Co., New York.

Stubbefield, P.G., 1984. Oral Contraceptive and Neoplasia. J. Reprod. Med, 29: 524-528.

Su, t.H.; J.C. Wang; H.H. Tseng; C.P. Chang; T.A. Chang; H.J. Wei & J.G. Chang. 1998. Analysis of FHIT transcription in Cervical & endometrial cancers. Int. J. cancer., 76: 216-222.

Stockton, D.; P.Cooper ; R.N. Lonsdale. 1997. Changing incidence of invasive adenocarcinoma of the uterine cervix. J. Med Screem, 4: 40-43. (Abs.)

Takagi., N.,N.,Wake & M. Sasaki.1988. Cytologic evidence for prenatal inactivation of the paternally, drived X chromosome in XX mouse balstocyst. CYTOGEN. CELL GENET., 22: 240-248.

Taylor, A., 1963. Sex Chromatin in the born, Lancet, 27: 912-914.

Thomas[1], D.; Q. Qin; J. Kuypers, N. Kiviat; R. Ashley; A. Koetsawang; R. Ray & S. Koetsawang. 2001. HPV & Cervical cancer in Bangkok. II. Risk factors. Am. J. Epidem., 153: 732-739.

Thomas[2], D.; R. Ray; A. Koetsawang; N. Kiviat; J. Kuypers; Q. Qin; R. Ashley & S. Koetsawang. 2001. HPV & Cervical cancer in Bangkok. I. Invasive Cervical carcinoma with HPV types 16 & 18. Am. J. Epidem., 153: 723-731.

Thomas[3], D.; R. Ray; J. Kuypers; N. Kiviat; A. Koetsawang; R. Ashely; Q. Qin & S. Koetsawang. 2001. HPV & Cervical cancer in Bangkok. III. The role of husbands & commercial sex workers. Am. J. Epidem., 153: 740-748.

Thompson, F.H., 1997. Cytogenetic Methods & Findings in Human Solid Tumors. In: The AGT Cytogenetics Laboratory Manual, Published by Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia.

Timpson, J., 1977. Caffeine. Mutation Res. 47: 1-52.

Trichopoulos, D. ; E. Petridou; L. Lipworth & H. Adamis. 1997. Epidemiology Of Cancer . In: Cancer, Edited by: Vincent, T.; J.DeVito & H.Samuel. Lippincott-Raven Publishers. Philadelphia.

Ursin, G.; R. Peter & P. Henderson. 1994. Oral Contraceptive use and adenocarcinoma of the cervix. Lancet, 344: 1378-1382.

Ung, A.; C. Chen; P. Levine; Y. Cheng; L. Brinton; I. Chen; A. Goldstein, M. Hsu; S. Chhabra; J. Chen; R. Apple; C. Yang; A. Hildesheim. 1999. Familial & sporadic cases of carcinomas in Taiwan. Anticancer Res., 19: 661-666.

Vaittinen, P.; Hemminki, K. (1999). Familial cancer risks in offspring from discordant parental cancers. Int. J. cancer, 81: 12-19.

Van Nagell, J.R.;N.Greenwell & D. Powell. 1983. Microinvasive Carcinoma of the Cervix . Am.J. Obst. Gyne. 145:981-986.

Vinberg H.N,. 1919. The Relative Infrequency of Cancer of the Uterus of the Hebrew Race. in: Osler W. ed. Contributions of Medical and Biological Research, Vol. 2. New York: Hoeber, pp. 1217-25. Cited by: Whitefield, C.R., 1995. Textbook of Obstetrics & Gynecology. Blackwell Science Ltd.

Wake, N.; N. Takagi & M. Sasaki. 1976. Non random inactivation of the X chromosome in the X chromosome in the rat Yolk-sac cell. Nature, 262: 280-281.

Whitefield, C.R. 1995. Textbook Of Obstetrics and Gynecology For Postgraduates. Blackwell Science Ltd.

Walters, W.D. & J.W. Reagan. 1956. Epithelial Dysplasia of the Uterine Cervix in Pregnancy. Am. J.Clin. Pathol. 26, cited by: Whitefield, C.R. 1995. Textbook Of Obstetrics and Gynecology For Postgraduates. Blackwell Science Ltd.

Werness, B.A.; A.J. Levine & P.M. Howley. 1990. Association of human papilloma virus type 16&18E6 proteins with p53.Cancer,248:76-79.

Whelan, S.L.; D.M. Parkin ; E. Masuyer .1990. Patterns of Cancer in Five Continents. Lyons: International Agency for Research on Cancer.

Wilk, C.M.; B.K. Hall; A., Hoge; W. Pardee; D.I. Smith & T.W. Glover. 1996. FRA 3B extends over a broad region & contains a spontaneous HPV16 are involve invasive cervical Cancer. Virulogy, 172: 63-72.

Waldeyer . 1888 . Cited by :Fraser, G. & O. Mayo. 1983. Text Book of human genetics. Blackwell scientific publications. Oxford.

Weiderpass , E. ; W. Ye; R. Tamimi ; D. Trichopolous ; O. Nyren ; H. Vainino ; H. Adami . 2001 .Alkoholism & risk for cancers of the cervix, vagina & vulva. Cancer Epidem . Biomark. Prev . , 10: 899-901 .

Yaseen[1], N.Y., 1990. Cytogenetic study of human colorectal cancer cell. Ph. D. thesis. Univ. sheffield.

Yaseen[2], N.Y.; A.E. Watmore; A.M. Potter; C.W. Potter; G. Jacob; R.C. Rees. 1990. Chromosome studies in eleven colorectal tumours. Cancer genet. Cytogenet., 44: 83-97.

Yaseen, N.Y. 1995. Inheritance Pattern of Nystagmus in Iraqi Families. The Medical J. Tikrit Univ., 1: 25-34.

Yaseen, N.Y. 1999. Tumour origin: Polyclonal Or Monoclonal Med. J. Tiktit Univ., 5: 167-175.

Yaseen, N.Y. 2001. Chromosomal findings in patients with familial adenomatous polyposis Med. J. Tikrit Univ.

Yoo, K.Y.; D. Kang; H. Koo; S.Park; D. Kim; N. Park; Y. Song; S. Kang and H. Lee,. 1997. Risk factors Associated With Uterine Cervical Cancer in Korea. J. Epid., 7:117-123.

Yoshino, K.; T. Enomoto; T. Nakmura; R. Nakashima; H.Wada; J. Saitoh; K. Noda & Y.Murata. 1998. Aberrant FHIT transcriptions in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. Int. J. cancer, 76: 176-181.

Young, R.H. & R.E. Scully. 1989. Adenocarcinoma of the uterine Cervix : Aclincopathologic analysis of 13 cases. Cancer ,63: 1773-1776.

Yule, R., 1978. Mortality From Carcinoma of the Cervix, Lancet, 1: 1031-1032.

Yuspa, S. & P. Shields. 1997. Etiology of cancer: chemical factors. Int. cancer edited by: Vincent, T.; Jr. Devito & H. Samuel, Lippincott-Ravan Publisher. Philadelphia.

Zunzunegui , M. ; M. King ; C. Coria ; J. Charlet . 1986 . Male influences on cervical cancer risk . Am. J. Epid ., 123 ;302 – 307 .

Zur Hausen, H. 1996. Papilloma virus infections: a major cause of human cancers. Biochem. Biophys. Acto, 1288: 155-159.

Zur-Hausen, H. 1997. Viruses in human tumours. Adv. Cancer Res., 68: 1-22.