الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Ecole *Normale Supérieure d'Enseignement Technologique* المدرسة العليا لأساتذة التعليم التكنولوجي بسكيكدة

des Sciences Naturelles Département قسم: العلوم الطبيعية

Mémoire de fin d'étude

مـذكـــــرة التخرج

من إعداد:

معمري شيماء

فار خولة

En vue de l'obtention du diplôme : Professeur d'Enseignement Moyen

لنيل شهادة: أستاذ التعليم متوسط

Thème

الموضوع

دور الكائنات الحية الدقيقة المهبلية في تطور سرطان عنق الرحم

تحت إشراف الأستاذة: هني صونية

Promotion 2024 دفعة جوان 2024

شكر وعرفان

(وآخر دعواهم أن الحمد لله رب العالمين)

الحمد لله الذي بنعمته تتم الصالحات , الحمد لله ما تم جهد ولا ختم سعي إلا بفضله و ما تخطى العبد من عقبات و صعوبات إلا بتوفيقه و معونته , الحمد لله الذي قدرنا على إتمام هذا العمل المتواضع و الصلاة و السلام على خير نبي أرسل للعالمين سيدنا محمد عليه أزكى الصلاة و أفضل التسليم و على اله و صحبه الطاهرين

و انطلاقا من قوله صلى الله عليه و سلم: " من لا يشكر الناس لا يشكر الله " نتقدم بأسمى عبارات الشكر و التقدير و العرفان للأستاذة المشرفة **هني حورية** على إشرافها على هذه المذكرة و على توجيهاتها و نصائحها القيمة فلها منا فائق التقدير و الاحترام و جزاها الله خير الجزاء .

كما نتوجه بجزيل الشكر إلى لجنة المناقشة التي سننال شرف مناقشتهم لمذكرتنا فهم أهل لتقييمنا و الإبانة عن مواطن الضعف فيها لسد خللها .

ندين بالشكر الخاص لجميع أساتذتنا في قسم العلوم الطبيعية على مجهوداتهم التي قدموها لنا طيلة مشوارنا في المدرسة العليا للأساتذة – سكيكدة – الذين لم يبخلوا في تقديم يد العون لنا .

كما نتوجه بالشكر لمدير المدرسة الأستاذ **بوجعدار جمال** الذي حرص أن يضع مصلحة الطالب فوق كل اعتبار .

و في الختام , نرفع كلمة شكر إلى عائلاتنا و كل من مد لنا يد العون من قريب أو من بعيد , من ساعدونا في إنجاز هذا العمل و لو بكلمة أو دعوة صالحة , لهم منا أسمى التقدير و الاحترام.

الإهداء

الحمد لله حمدا كثيرا حتى يبلغ الحمد منتهاه و الصلاة و السلام على أشرف مخلوق أناره الله بنوره و اصطفاه , انطلاقا من باب من لم يشكر الناس لم يشكر الله , مهما حاولت جاهدة لمن وقف بجانبي و زادني إصرارا فالكلمات لن توفيهم قدرهم . أهدي بكل حب مذكرة تخرجي :

إلى **نفسي** العظيمة التي قاومت و ثابرت , استمرت بالكفاح و أكملت رغم الصعوبات من أجل الوصول و النجاح .

إلى من سعى و شقى لأنعم بالراحة و الهناء , الذي لم يبخل بشيء من أجل دفعي للنجاح , من دعمني بلا حدود و أعطاني بلا مقابل , الذي علمني أن الدنيا كفاح و سلاحها العلم و المعرفة , داعمي الأول في مسيرتي و سندي و قوتي و ملاذي بعد الله , فخري و اعتزازي ,الذي زين اسمي بأجمل الألقاب **أبي الغالي** أطال الله في عمره .

إلى التي سهلت لي الشدائد بدعائها , إلى القلب الحنون و الشمعة التي كانت لي في الليالي المظلمات رمز العطاء و صدق الإيباء , سر قوتي و نجاحي , من جعل الله الجنة تحت أقدامها **أمي الغالية** أطال الله في عمرها .

ملائكة رزقني الله بهم لأعرف من خلالهم طعم الحياة، إلى من قاسموني فرحتي و ألمي من ساندوني و دعموني خلال مسيرتي هذه **أخواتي : إيمان , آلاء الرحمان , أسيل . أخي: عبد المعز، ملاكي الصغير: تيم الله،خالتي:وسيلة**. حفظهم الله.

إلى اللواتي آنسن وحدتي , إلى من رأيت بهن العمر جميلا , من قاسمنني فرحتي و ألمي و من صنعن لي يوما من يأس الحياة أملا و أمانا , من قاسمت معهن أجمل الذكريات رفقتكن متعة و نسيانكن مستحيل **بتول , شهد , لينة , مروى , هند , روميي** و كل من جمعتني بهن المدرسة العليا للأساتذة صحبتكم شرف.

إلى زميلتي خولة **خير** شريك التي اجتهدت و حرصت دائما من أجل إتمام المذكرة بكل إتقان , كنت أنسب شريك في هذه المرحلة , لك مني جزيل الشكر و التقدير .

إلى كل شخص عرفته و كانسندا و داعما و مشجعا لي، كل من أمدني بالقوة و التوجيه من بعيد كان أو من قريب

إلى كل هؤلاء أهدي هذا العمل سائلين العلي القدير أن يعلمنا ما ينفعنا،و أن ينفعنا بما علمنا إنه نعم المولى و نعم القدير.

هيماء

الإهداء

الحمد لله الذي وفقنا لتثمين هذه الخطوة في مسيرتنا الدراسية بمذكرتنا هذه ثمرة الجهد والنجاح بفضله تعالى سائلة العلي العظيم أن ينفعني بما علمني ويعلمني ما ينفعني .

لي عظيم الشرف أن أهدي مشروع تخرجي إلى من وهبوني الحياة والأمل والنشأة على شغف الاطلاع والمعرفة ,

ومن علموني أن أرتقي سلم الحياة بحكمة وصبر , برا وإحسانا ووفاء لهما

والدي العزيز و والدتي العزيزة

إلى من وهبني الله نعمة وجودهم في حياتي إلى العقد المتين

من كانوا عون لي في رحلة بحثي أخواتي **نوال** و **قمر** وأخي **حاتم**

إلى من كاتفتني ونحن نشق الطريق معا نحو النجاح في مسيرتنا العلمية زميلتي **هيماء**

إلى نفسي , شكرا للتحديات التي واجهتها والتي جعلتني أقوى , وللأحلام التي أصبحت حقيقة بفضل عزيمتي وإصراري

وأخيرا إلى كل من ساعدني وكان له دور من قريب أو بعيد في إتمام هذا العمل

سائلة المولى عزوجل أن يجزي الجميع خير الجزاء في الدنيا والآخرة .

حولة

الفهرس

مقدمة

I.عموميات حول الطفيليات الحية الدقيقة المهبلية

1-المهبل. 1
2-البنية النسيجية للمهبل. 2
2-1الغشاء المخاطي..... 2
2-2 العضلات..... 3
2-3 القشرة..... 3
3-الكائنات الحية الدقيقة المهبلية..... 3
4- تكوين الكائنات الدقيقة المهبلية..... 3
5-تطور الكائنات الدقيقة المهبلية مع مرور الوقت..... 4
5-1عند الولادة (الأسابيع الأولى من الحياة) 4
5-2 البلوغ..... 4
5-3خلال الدورة الشهرية 5
5-4أ ثناء الحمل..... 5
5-5بعد انقطاع الطمث (سن اليأس) 5
6-أنواع الكائنات الدقيقة المهبلية. 6
6-1 المجموعة الأولى:..... 6
6-2 المجموعة الثانية :..... 6
6-3 المجموعة الثالثة : 7
7-دور العصيات اللبنية :. 7
7-1 تثبيط نمو مسببات الأمراض 7
7-1-1 إنتاج حامض اللاكتيك (acide lactique) 7
7-1-2 إنتاج بيروكسيد الهيدروجين 8
7-1-3 إنتاج البكتريوسينات..... 8
7-1-4 المنافسة الغذائية..... 8
7-2 تثبيط التصاق مسببات الأمراض 9
7-2-1اتصالات محددة بين العصيات اللبنية والخلايا الظهارية المهبلية..... 9
7-2-2 اتصالات غير محددة بين العصيات اللبنية والخلايا الظهارية المهبلية..... 9

3-2-7 شبكة فيبرونكتين 10
4-2-7 وجود الفاعل بالسطح الحيوي 10
3-7 تثبيط توسع مسببات الأمراض: 11
8-العوامل المؤثرة على الكائنات الدقيقة المهبلية
:.....111
1-8عوامل هرمونية: 11
1-1-8 الدورة الشهرية : 11
2-1-8 وسائل منع الحمل الهرمونية :..... 11
3-1-8 انقطاع الطمث :..... 11
2-8عوامل سلوكية : 11
1-2-8السلوك الجنسي : 11
2-2-8 النظافة : 11
3-2-8 الإجهاد : 12
4-2-8 التدخين : 12
3 -8 العوامل الوراثية: 12
4-8 تناول الأدوية :..... 12
1-4-8 المضادات الحيوية :..... 12
2-4-8 الكورتيكوستيرويدات ومثبطات المناعة : 12
9-آلية la dysibiose..... 12
10-الأمراض التي تصيب المهبل 13
1-10 الالتهابات البكتيرية..... 13
2-10 الالتهابات الفيروسية :..... 14
11 - المناعة المهبلية : 15
II. سرطان عنق الرحم
1-الرحم.. 18
1-1 طبقات الرحم..... 18
2-1 وظائف الرحم..... 20
3-1 أقسام الرحم :..... 21
2-عنق الرحم..... 21
1-2 طبقات عنق الرحم..... 22

2-2 التشريح الدقيق لعنق الرحم 22
2-3 وظائف عنق الرحم..... 23
3-تعريف سرطان عنق الرحم : 24
4-أنواع سرطان عنق الرحم 24
4-1سرطان الخلايا الحرشفية : 24
4-2السرطان الغدي : 27
5- عوامل خطر الإصابة بسرطان عنق الرحم..... 28
5-1التدخين : 29
5-2وجود ضعف في جهاز المناعة : 29
5-3عدوى الكلاميديا : 29
5- 4 الاستخدام طويل المدى لموانع الحمل الفموية (حبوب منع الحمل) : 29
5-5الدواء ثنائي ديثيل ستيلبي سترول (DES): 30
5-6زيادة الوزن : 30
5-7العامل الوراثي : 30
6-أعراض سرطان عنق الرحم 30
7- مراحل سرطان عنق الرحم 30
7-1المرحلة 0 :..... 30
7-2 المرحلة 1 : 31
7-3المرحلة 2 :..... 31
7-4 المرحلة 3 : 32
7-5 المرحلة 4 : 33
8 -تشخيص سرطان عنق الرحم..... 34
8-1الفحص الإكلينيكي :..... 34
8-2إجراء اختبار مسحة عنق الرحم (لطاخة عنق الرحم) : 34
8-3التنظير المهبلي: 35
8-4خزعات عنق الرحم:..... 36
9- علاج سرطان عنق الرحم 37
9-1الجراحة : 37
9 -2 العلاج الإشعاعي : 38
9-3العلاج الكيميائي : 39

4-9 العلاج المناعي :..... 39
10- الوقاية من سرطان عنق الرحم..... 39
1-10 التطعيم ضد فيروس الورم الحليمي البشري : 39
2-10 الجنس الآمن : 39
3-10 الخضوع لفحوصات مسحة عنق الرحم :..... 39
4-10 الإقلاع عن التدخين :..... 40
5-10 إتباع قواعد النظافة العامة : 40
6-10 إتباع نظام غذائي صحي :..... 40

III. فيروس الورم الحليمي البشري

1-تعريف الفيروس..... 42
2- بنية فيروس الورم الحليمي البشري..... 42
1-2 القفيصة La capside :..... 42
2-2 التنظيم الجيني :..... 42
3-تصنيف فيروس الورم الحليمي البشري..... 45
4- دورة حياة فيروس الورم الحليمي البشري..... 46
5-طرق انتقال الفيروس..... 47
6-أعراض فيروسHPV 48
7-الاستجابة المناعية ضد عدوى فيروس الورم الحليمي البشري..... 49
8-التشخيص..... 50
1-8 التنظير المهبلي :..... 50
2-8 مسحة عنق الرحم :..... 50
3-8 اختبار محلول الخل (حمض الخليك):..... 51
4-8 اختبار فيروس الورم الحليمي البشري :..... 51
5-8 تشخيص CIN (ورم عنق الرحم داخل الظهارة) 51
9-العلاج 52
10-الوقاية من فيروس الورم الحليمي البشري..... 52
1-10-اللقاح الوقائي :. 52
2-10 Les Probiotique: 53
11-واقع سرطان عنق الرحم مؤخرا عالميا..... 54

خاتمة

قائمة المراجع

الملخص

Résumé

Summary

قائمة الإختصارات

PCR	Polymerase Chain Reaction
ADN	Acide désoxyribonucléique
NADH	Nicotinamide AdenineDinucleotideHydrogen
HCG	HumanChorionicGonadotropin
CFU	Colony-Forming Unit
LTh17	Lymphocyte T. helper17
CMV	Cytomégalovirus
NK	Natural killer cells
PAMP	Pathogen-AssociatedMolecular Patterns
TLR	Toll-LikeReceptor
IgA	Immunoglobulin A
IgG	Immunoglobulin G
SLPI	SecretoryLeukocyte Peptidase Inhibitor
NGA L	NeutrophilGelatinaseAssociatedLipocalin
MBL	Mannose BindingLectine
HPV	HumanPapilloma Virus
SCJ	Squamocolumarjunction
LTc	Lymphocyte T cytoxique
HIV	HumanImmunodeficiency Virus
DES	Diethylstilbestrol
PDL- 1	Prorammed Death-Ligand1
pH	Potential of Hydrogen

LCR	Long Control Region
P53	Protéine 53Kda
PRb	Protéine du rétinoblastome
Apc	Cellule presentatrice d'antigéne
DC	Cellule dendritique
LC	Langerhans cells
LTh1	Lymphocyte T. helper1
TLR-4	Toll-LikeRecptor 4
LTh2	LymphocyteT.helper2
TCD8	Cluster of Diffrentiation
NK	Natural killer
NKT	Naturel Killer T
TNF-a	TumourNecrosis Factor alpha
CD4	Cluster of Differentiation 4
LB	Lymphocyte B
ARN	Acide Ribonucéique
CIN	Cervical intraepithelialneoplasia
IL-6	Interlokin-6
PRb	Protéine du rétinoblastoma
LT	Lymphocyte T
LBp	Plasma cell
LBm	Memory B cell
HLA1	HumanLeukocyteAntigens type 1
HLA2	HumanLeukocyteAntigens type2
L	Late

E	Early
CRH	Corticotrooin realeasing Hormone

قائمة الأشكال

الشكل	العنوان	الصفحة
الشكل 1	الجهاز التناسلي للمرأة	**01**
الشكل 2	خلايا الغشاء المخاطي	**03**
الشكل 3	العلاقة بين الإستروجينو الجليكوجين	**05**
الشكل 4	تثبيط نمو مسببات الأمراض	**09**
الشكل 5	تثبيط التصاق مسببات الأمراض	**10**
الشكل 6	مسحة المهبل ,الغاردنيريلة المهبلية تغطي و تحيط بالخلية الحرشفي القاعدية	**13**
الشكل7	مسحة لعنق الرحم , البكتيريا المهبلية Actinomycète	**14**
الشكل 8	الخلايا المناعية و الميكروبات في الجهاز التناسلي الأنثوي	**15**
الشكل 9	الجراثيم المهبلية و المناعية	**16**
الشكل 10	صورة توضيحية للرحم	**20**
الشكل 11	مظهر الرحم من داخل جوف البطن	**21**
الشكل 12	ظهارة عنق الرحم و الوصل الحرشفي الأسطواني	**23**
الشكل 13	سرطان الخلايا الحرشفية قليل التمايز	**25**
الشكل 14	سرطان الخلايا الحرشفية جد متمايز	**25**
الشكل 15	سرطان غدي جد متمايز من سرطان عنق الرحم الداخلي	**26**
الشكل 16	سرطان غدي جد متمايز من سرطان عنق الرحم الداخلي	**27**
الشكل17	سرطان غدي موضعي	**28**
الشكل 18	فيروس الورمالحليمي البشري HPV	**28**
الشكل 19	المرحلة -1 من سرطان عنق الرحم	**31**
الشكل 20	المرحلة -2- من سرطان عنق الرحم	**32**
الشكل 21	المرحلة أ من -3- من سرطان عنق الرحم	**32**
الشكل 22	المرحلة ب من -4- (انتشار السرطان نحو الكلية)	**33**
الشكل 23	المرحلة أ من -4- (انتشار السرطان في المثانة والمستقيم)	**33**
الشكل 24	المرحلة ب من -4- (انتشار السرطان إلى أعضاء أخرى كالرئتين)	**34**
الشكل 25	اختبار مسحة عنق الرحم	**35**
الشكل26	التنظير المهبلي	**36**
الشكل27	خزعة مخروطية من عنق الرحم	**37**

الشكل 28	عملية جراحية لاستئصال عنق الرحم	**38**
الشكل 29	بنية فيروس HPV	**43**
الشكل 30	التنظير الجيني لفيروس HPV 16	**43**
الشكل 31	دورة حياة فيروس HPV	**46**
الشكل 32	مسار الدورة الفيروسية داخل ظهارة عنق الرحم	**47**
الشكل 33	الثاليل التناسلية	**48**
الشكل 34	الاستجابة المناعية الخلطية و الخلوية ضد فيروس HPV	**50**
الشكل 35	معدلات الإصابة المقدرة بسبب سرطان عنق الرحم في العالم لسنة 2022	**54**
الشكل 36	الوقاية الأولية ضد فيروس الورم الحليمي البشري في الجزائر لسنة 2020	**55**
الشكل37	فحص الكشف عن سرطان عنق الرحم	**56**

قائمة الجداول

الجدول	العنوان	الصفحة
الجدول 1	وظيفة البروتينات الفيروسية	**44**
الجدول 2	معدل الإصابة و الوفيات لسرطان عنق الرحم في الجزائر (2019 / 2020)	**55**
الجدول 3	الوقاية الثانوية ضد سرطان عنق الرحم في الجزائر (2021)	**56**

مقدمـــــة

La flore viginale (الفلورا المهبلية) تتكون بشكل أساسي من العصيات اللبنية Lactobacilles المكتسبة بسرعة بعد الولادة وتلعب دورا رئيسيا في التوازن الفيزيولوجي للجهاز التناسلي الأنثوي والوقاية من الأمراض النسائية عن طريق عدة آليات دفاعية (تثبيط نمو أو التصاق مسببات الأمراض) , يمكن لبعض العوامل السلوكية أو الصحية أو البيئية أن تؤثر على توازن البيئة المهبلية وتغير تكوينها وهذا ما يسمى dysbiose الذي يؤدي إلى انخفاض معدل انتشار العصيات اللبنية وحدوث غزو بكتيري أو فطري أو فيروسي [1] .

ترتبط التغيرات في التركيب الميكروبي للنظام البيئي المهبلي بالعديد من النتائج الصحية الضارة مثل التهاب المهبل أو السرطانات بمختلف أنواعها مثل سرطان عنق الرحم الذي يعتبر رابع أنواع السرطان الأكثر شيوعا بين النساء في جميع أنحاء العالم بعد سرطان الثدي والقولون والرئة , وفقا لأحدث البيانات العالمية وفي عام 2022 تم تسجيل 660 ألف حالة جديدة ونحو 350 ألف وفاة بسبب سرطان عنق الرحم على الصعيد العالمي [2]

من خلال الأبحاث والدراسات تم التوصل إلى معرفة أن السبب الأساسي لحدوث سرطان عنق الرحم هوعدوى مكتسبة جنسيا بفيروس الورم الحليمي البشري (HPV) الذي يعيش ويتكاثر داخل الأغشية المخاطية في الجسم مثل تلك الموجودة في الأعضاء التناسلية أو الجلد و يصيب معظم الأشخاص بعد بدأ مرحلة النشاط الجنسي , هناك عدة أنواع من هذا الفيروس من بينها HPV16 و HPV18 المرتبطان بشكل رئيسي بسرطان عنق الرحم كما تمكنتدراسات أخرى من الوصول إلى بعض التأثيرات السلبية لعدة عوامل يمكن أن تزيد من احتمال الإصابة بسرطان عنق الرحم مثل التدخين , ضعف جهاز المناعة , عدوى الكلاميديا , الزواج في سن مبكر ...وغيرها لذا فالتشخيص المبكروعلاج الآفات ما قبل السرطانية له أهمية كبيرة في انخفاض المرض والحد من تطوره والوقاية منه عن طريق التطعيم ضد فيروس HPV. [3]

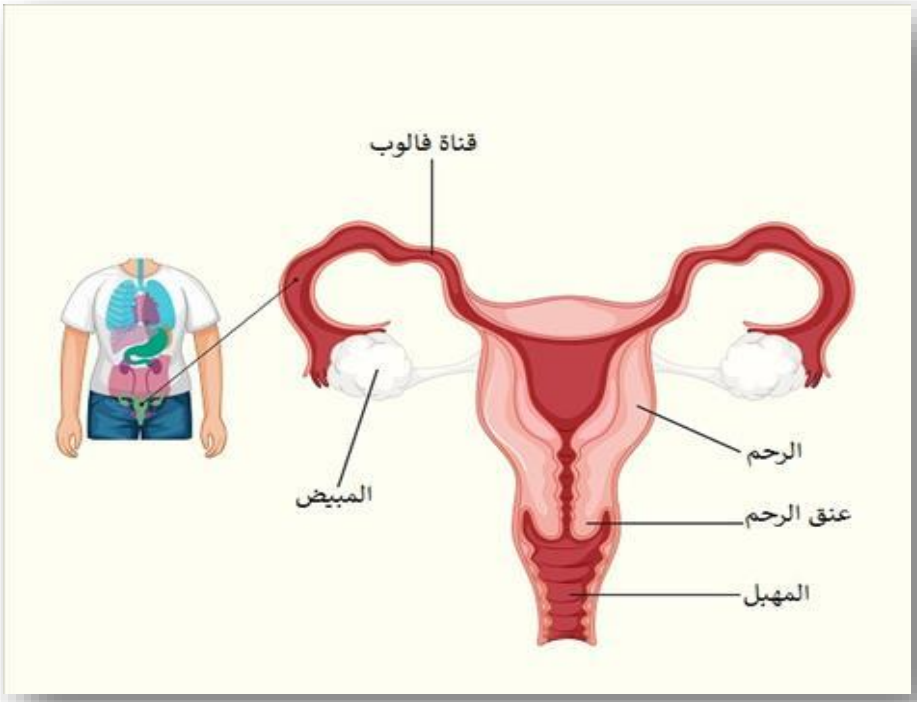
بهدف معرفة وتحديد مدى خطورة الكائنات الدقيقة المهبلية في تطور سرطان عنق الرحم ألقينا الضوء على ماهية الكائنات الدقيقة المهبلية , أنواعها , أدوارها , العوامل المؤثرة فيها.. وهذا في الفصل الأول , أما الفصل الثانييتمحور حول سرطان عنق الرحم ,أنواعه , مراحله , تشخيصه ,علاجه و تطرقنا في الفصل الثالث إلى الفيروس العامل الأساسي للإصابة بهذا السرطان من خلال تعريفه , دورة حياته , طرق انتقاله وكيفيةالوقاية منه ..

I. عموميات حول الكائنات الحية الدقيقة المهبلية

مع التطور التكنولوجي في وسائل التحليل وخاصة دراسات PCR (تقنية التفاعل المتسلسل بإنزيم البلمرة تهدف إلى مضاعفة قطعة من جزيئة ADN خارج الخلية عدة مرات حتى تصبح في نهاية التفاعل بأعداد كبيرة [4] أصبح من الممكن معرفة وتقييم التواجد الميكروبي في مناطق مختلفة من الجسم وخاصة في المهبل , يحتوي الجهاز التناسلي للإنسان على 9٪ من الكائنات الحية الدقيقة , هذه الأخيرة ديناميكية بمرور الوقت ومتغيرة للغاية حسب الظروف المحيطة بها , يتكون المهبل بشكل أساسي من بكتيريا تنتمي إلى جنس*Lactobacillus* عادة ما تكون الكائنات الدقيقة المهبلية مستقرة بالنسبة للمرأة السليمة مع انخفاض التنوع الميكروبي وهيمنة أنواع العصيات اللبنية التي تعتبر جد مهمة لأنها تساعد في الحد من العدوى عن طريق خلق منافسة مع الجراثيم المسببة للأمراض حيث تسمى مجموعة الاضطرابات في الكائنات الحية الدقيقة المهبليةla dysibiose (عدم التوازن في النظام البيئي المهبلي).[5]

1- المهبل

أحد مكونات الجهاز التناسلي الداخلي للمرأة , عبارة عن قناة عضلية مدعمة بألياف مطاطية قابلة للتمدد أثناء عملية الجماع والولادة , يتراوح طول المهبل حوالي 8 سم وعرضه من 2 إلى 3 سم, يمتد من الفرج إلى عنق الرحم وعلى الرغم من كونه عضوا داخليا إلا أنه ليس معقما بسبب ارتباطه بالخارج [6] , الرقم الهيدروجيني pH الأمثل للمهبل يتراوح بين 3.5 و4.5 هذا التوازن يساعد على مكافحة البكتيريا والحماية من العدوى والوقاية من جفاف المهبل.[7]



الشكل 01: الجهاز التناسلي للمرأة [8]

2- البنية النسيجية للمهبل

يتكون جدار المهبل من 3 طبقات : الغشاء المخاطي , العضلي و الخارجي [9]

2-1-الغشاء المخاطي

سمكه من 1 إلى1.5 ملم

- يتكون من طبقة الخلايا الملساء غير الكيراتينية .
- يتميز بأنه حساس للهرمونات .
- يغطي المهبل بأكمله و يمتد أيضا على الجانب الخارجي من عنق الرحم حتى منطقة التلاقي أو الانضمام .
- غالبا ما تكون هذه المنطقة موقعا للتحولات (التصبغ) و هو الموقع التي تظهر فيه التشوهات قبل الورم . [9]

يكون الغشاء المخاطي عدة طبقات من الخلايا :

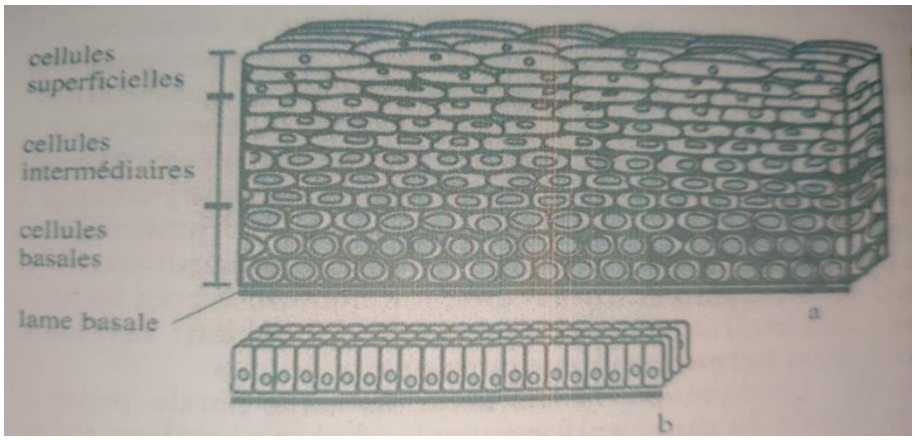
أ .الطبقة القاعدية أو الجرثومية (couche basale ou germinative): هي الأعمق و تتكون من خلايا مستديرة ذات أنوية ضخمة و سيتوبلازم خاص بالأساس . [10]

ب. الطبقة القاعدية أو الطبقة الجرثومية الخارجية ou couche parabasale)

basale externe): خلاياها أكبر من السابقة . [10]

ج. الطبقة الوسطى(coucheintermédiare) : عدة طبقات على شكل ألماس , متعددة الأضلاع [10]

د.الطبقة السطحية (couche superficielle): مكونة من 3 إلى 4 طبقات من الخلايا المسطحة ذات أنوية متقاربة , الخلايا الأكثر سطحية لها سيتوبلازم متجانس . [10]



الشكل 02: خلايا الغشاء المخاطي (Gx250)[11]

2-2-العضلات

تتركز في معظم المهبل , تتكون من خلايا عضلية ناعمة منظمة في طبقتين :

- طبقة داخلية دائرية
- طبقة خارجية طولية أكثر سمكا .

في الجزء السفلي يوجد أيضا عناصر عضلية مشطوفة تعتمد على العضلات الحوضية .[9]

2-3- القشرة

سميكة و كثيفة , تتكون من حزم قوية من الكولاجين و الحزم المرنة .[9]

3- الكائنات الحية الدقيقة المهبلية

تشير إلى مجتمع الكائنات الحية الدقيقة المختلفة (بكتيريا و فطريات) التي تتعايش في المهبل بشكل طبيعي وعادة ما تكون مستقرة . [12]

4- تكوين الكائنات الدقيقة المهبلية

المجتمع الميكروبي المهبلي معقد وديناميكي يحتوي بشكل طبيعي على مزيج متوازن من الفطريات والبكتيريا والتي تتفاعل مع بعضها البعض للحفاظ على صحة المهبل حيث تهيمن على البيئة المهبلية العصيات اللبنية *Lactobacillus* التي تمثل 90٪ من مجموع البكتيريا الموجودة , 9٪ تمثل *Bifidobacterium* , أما 1٪ الباقية تمثل الكائنات الدقيقة المسببة للأمراض بشكل مشروط مثل : فطر المبيضات *Candida* , *Ureaplasma* , *Gardnerella* , *Mycoplasma* وأنواع أخرى من البكتيريا [13]

إن تكوين النظام البيئي المهبلي ليس ثابتا ولكنه يتغير بمرور الوقت استجابة للتأثيرات الداخلية والخارجية مثل : الدورة الشهرية , استخدام المضادات الحيوية , الأدوية , الغسل , الحمل ...[14]

5- تطور الكائنات الدقيقة المهبلية مع مرور الوقت

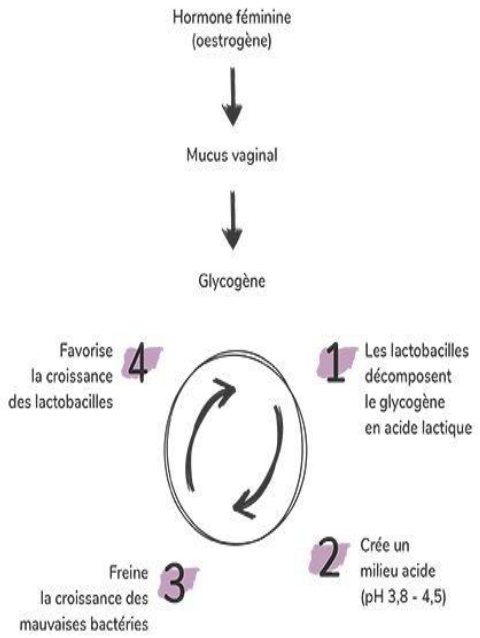
تتطور الكائنات الحية الدقيقة المهبلية لدى المرأة على مدار حياتها اعتمادا على حالتها الهرمونية وعلى نمط الحياة (استهلاك التبغ , الأدوية ...) , تعتمد العصيات اللبنية بشكل كامل على التشرب الأستروجيني أي إفراز هرمون الأستروجين (هرمون جنسي أنثوي يتم إنتاجه من طرف المبيضين) حيث : [15]

5-1-عند الولادة(الأسابيع الأولى من الحياة)

يحدث الغزو الميكروبي الأول بعد وقت قصير من الولادة خلال الممر المهبلي أثناء الولادة المهبلية ففي الأسابيع الأولى من الحياة يستفيد الطفل بشكل عابر من مستويات هرمون الاستروجين لدى الأم [16] ترتبط هذه الاستروجينات ارتباطا مباشرا بإنتاج الجليكوجين على مستوى المهبل وهو ما يفسر.بأن الكائنات الدقيقة المهبلية للأطفال حديثي الولادة تتكون بشكل حصري تقريبا من العصيات اللبنية ذات درجة الحموضة الحمضية [17]

5-2-البلوغ

يؤدي نضوج الأعضاء الجنسية إلى زيادة مستوى هرمون الاستروجين في الأنسجة المهبلية مما يؤدي إلى سماكة الظهارة المهبلية وإنتاج الجليكوجين داخل الخلايا وتؤدي هذه التغييرات البيئية إلى الانتقاء على المستوى المجهري حيث يفضل تلك القادرة على استقلاب الجليكوجين إلى حمض اللاكتيك والمشاركة في جعل البيئة أكثر حموضة فتهيمن أنواع *Lactobacillus* على المهبل إلا أنه عند بعض المراهقين نجد نقص في العصيات اللبنية فيتم استبدالها ببكتيريا أخرى منتجة لحمض اللاكتيك*Atopobiumvaginalis*



الشكل 03: العلاقة بين الاستروجين والجليكوجين [18]

5-3 - خلال الدورة الشهرية

خلال الدورة الشهرية يكون معدل الاستروجين أدنى وبالتالي يكون التشريب الجليكوجيني منخفض [19], كما أن درجة الحموضة القلوية للدم الموجود في المهبل تزيد من درجة الحموضة المهبلية [15] , مزيج هذه العوامل يحد أو يخفض من نمو العصيات اللبنية على مستوى المهبل مما يولد تعدد الأشكال البكتيرية الأخرى فتكون المرأة أكثر عرضة للإصابة بالالتهابات المهبلية . [19]

5- 4-أثناء الحمل

أثناء الحمل تنتج المرأة الحامل المزيد من الهرمونات : الاستروجين , البروجسترون , الأوكسيتوسين , Hormone chorionique gonadotrope humaine (HCG) ...

مما يؤدي إلى زيادة العصيات اللبنية فكلما زاد إنتاج هرمون الأستروجين زادت الخلايا المهبلية التي تطلق الجليكوجين الذي يعمل كمصدر للطاقة للعصيات اللبنية . [15]

5- 5- بعد انقطاع الطمث (سن اليأس)

بعد انقطاع الطمث ينخفض هرمون الاستروجين تدريجيا وبالتالي انخفاض العصيات اللبنية [20] مما يؤدي إلى زيادة pH فتصبح درجة حموضة المهبل عالية ممايسهل وجود أنواع بكتيرية أخرى والتي تؤدي إلىla dysibiose(عدم التوازن في البيئة المهبلية) . [21]

6- أنواع الكائنات الدقيقة المهبلية

يتم تصنيف البكتيريا الموجودة فيالمزارع البكتيريةإلى ثلاث مجموعات :

6-1- المجموعة الأولى:

البكتيريا السائدة و تتمثل في عصيات Döderlein (من10^8 إلى10^9UFC/ml) من الإفراز المهبلي .

في عام 1892، وصف طبيب أمراض النساء الألماني Doderlein Albert لأول مرة الكائنات المهبلية الرئيسية : العصيات اللبنية les Lactobacilles و هي البكتيريا المحبة للحموضة و لبكتيريا اللاهوائية الدقيقة والبكتيريا الرمية saprophytes [22]

يمكن التعرف عليها بسهولة عن طريق صبغة جرام: عصيات طويلة موجبة الجرام.

هناك أنواع عديدة من lesLactobacilles (250 نوعا من العصيات اللبنية تم تحديدها بالتسلسل الوراثي) والعديد منها يمكن أن يتعايش داخل ميكروبات مهبلية واحدة ولكن عموما يسود نوع واحد على المستوى المهبلي .

بالنسبة للعصيات اللبنية وبشكل رئيسي تم العثور على :

- *Lactobacillus Crispatus*في 48% من النساء
- *L.gasseri* في 23.5%من النساء
- *Jensenii L.* في 25% من النساء
- *L. iners*في 20% من النساء [23]
- هنـــاك أيضـــا بكتيريـــا متعـــددة الأشـــكال ومتغـــيرة الجـــرام، ولا ســـيما بكتيريـــا *Bifidobacterium bifidum , B.longum , B.adolescentis , B.breve* و هي أيضا بكتيريا منتجة لحمض اللاكتيك . [24]

6-2 - المجموعة الثانية :

البكتيرياشبه السائدة (UFC /ml10^4)

توجد عند 2 إلى 80% من النساء وهي بكتيريا من الكائنات الدقيقة الهضمية , تختلف هذه الفئة بشكل كبير من امرأة إلى أخرى .

من الأنواع التي تنتمي إليها:

Streptococcus agalatiae ,Entrococcus , entérobactéries [Escherichia coli , Enterobacter et Serratia]

Staphylococcus aureus, و البكتيريا اللاهوائية [25] .

3-6 - المجموعة الثالثة :

بكتيريا استثنائية (<10 UFC/ml)

توجد عند 0.1 إلى 2% من النساء وهي بكتيريا فموية بلعومية و نجد *Haemophilus influenzae , Parainfluenzae , Streptococcus pyogenes , streptococcus pneumoniae , Neisseria meningitidis , Moraxella*

من المحتمل أن تكون بكتيريا المجموعة الثانية والثالثة مسببة للأمراض عندما تتكاثر لأنهاتسبب خللا في توازن الكائنات الدقيقة المهبلية .[25]

7- دور العصيات اللبنية :

لها دور رئيسي في الوقاية من الأمراض النسائية , عن طريق آليات دفاعية و ذلك على ثلاث مستويات :

7-1- تثبيط نمو مسببات الأمراض

تمنع العصيات اللبنية من تطور مسببات الأمراض عن طريق آليات مختلفة و هي :

7-1-1 - إنتاج حامض اللاكتيك (acide lactique)

تخمر العصيات اللبنية الجليكوجين الذي يتم تصنيعه بواسطة الطبقة السطحية من الغشاء المخاطي إلى حمض اللاكتيك المهبلي بشكل رئيسي أو إلى حمض الأسيتيك بفضل مفعوله من ألفا أميلاز .

يوجد حمض اللاكتيك في شكلينشكل L (يساري lévogyre) وشكل D (déxtrogyre) جميع العصيات اللبنية قادرة على تصنيع الشكل L، عكس *L.crispatus , L.gasseri* و *L. jensenii*تمتلك هيدروجينازD- لاكتات قادر½ على تصنيع النموذج D [26]

تراكم الأحماض المفرزة يقلل من pHالبيئة المهبلية ليقترب من 4والذي يحد من نمو مسببات الأمراض بما في ذلك *Gardnerella vaginalis , Prevotella ,Escherichia coli , Streptocoques anaérobies*عن طريق التعطيل الأنزيمي، باستثناء *Candida albicans* التي تتكاثر بشكل نشط في بيئة حمضية (الرقم الهيدروجيني من 2 إلى 8) . [27]

لن يكون تحمض البيئة هو العامل الوحيد المضاد للميكروبات فحمض اللاكتيك أيضا ينشط الخلايا الليمفاوية من النوع T المساعد 17 (LTh17) المسؤولة عن تدمير مسببات الأمراض المحتملة كذلك يحفز تخليق الإنترلوكينات (B1 و8) بواسطة الظهارة المهبلية . [28]

2-1-7 -إنتاج بيروكسيد الهيدروجين

Les lactobacilles منتجة لبيروكسيد الهيدروجين H_2O_2 الذي يختلف إنتاجه حسب النوع بالنسبة لـ *L.Crispatus* و *L.jensenii* تنتج 95 % من H_2O_2 و يتم إنتاجه من سلالات *L.gasseri*و *L.iners* ما يقارب 71 % و 9 %على التوالي . [29]

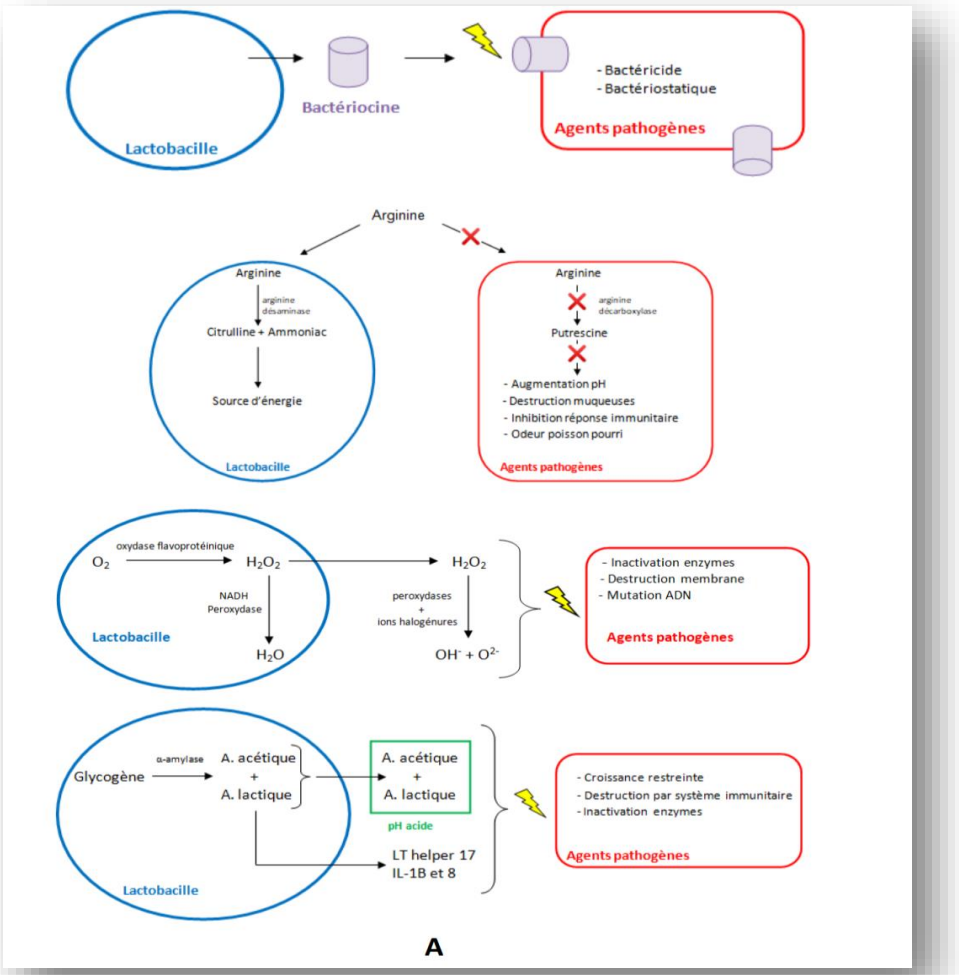
ففي البيئة الهوائية يتم اختزال الأكسجين O_2 إلى بيروكسيد الهيدروجين H_2O_2 بواسطة أوكسيديز بروتين الفلافوبروتين الموجود في العصيات اللبنية , و يمكن استقلاب هذا H_2O_2 بواسطة البيروكسيداز و تقليل أيونات الهاليد الموجودة في البيئة المهبلية إلى $OH^- + O^{2-}$ فكل من H_2O_2 و المستقلبات تسبب سمية مؤكسدة تجاه مسببات الأمراض عن طريق تعطيل الإنزيمات وتدمير الدهون الغشائية وتحور الحمض النووي مما يؤدي إلى موتها الخلوي , تكون العصيات اللبنية محمية بواسطة إنزيم NADH بيروكسيداز الذي يحول H_2O_2 إلى H_2O [30].

3-1-7- إنتاج البكتريوسينات

تقوم العصيات اللبنية بتصنيع بروتينات صغيرة تسمى البكتريوسينات وأكثرها شيوعا اللاكتوسين 160 لديهم عمل مبيد للجراثيم عن طريق تشكيل المسام على أغشية مسببات الأمراض مما يؤدي إلى موتها حيث تستهدف بشكل رئيسي, *Escherichia coli , Gardnerella vaginalis*، *Neisseria gonorrhoea*.[27]

4-1-7 - المنافسة الغذائية

أرجينين هو الركيزة التي تستخدمها كل من العصيات اللبنية ومسببات الأمراض اللاهوائية (ماعدا *Gardnerella vaginalis*) كمصدر للطاقة , فالعصيات اللبنية تستقلب الأرجينين إلى السيترولين والأمونيا عبر نازعة أمين الأرجينين و تثبط استقلاب مسببات الأمراض للأرجينين عن طريق ديكاربوكسيلاز أرجينين إلى بوتريسين لأنه يزيد من درجة حموضة المهبل ويدمر الأغشية المخاطية المهبلية ويمنع الاستجابة المناعية وهو المسؤول عن الرائحة عند التهاب المهبل مما يؤدي إلى المنافسة الغذائية التي تحد من تكاثر العوامل المسببة للأمراض [27]



الشكل 04: تثبيط نمو مسببات الأمراض [31]

2-7- تثبيط التصاق مسببات الأمراض

في المهبل تشكل العصيات اللبنية غشاءا حيويا بكتيريا يحد من التصاق مسببات الأمراض من خلال آليات مختلفة .[32] :

1-2-7- اتصالات محددة بين العصيات اللبنية والخلايا الظهارية المهبلية

يرجع ذلك إلى وجود الجليكوليبيدات والبروتينات السكرية على سطح الخلايا الظهارية

والمواد اللاصقة الموجودة على العصيات اللبنية و هناك أنواع مختلفة من المواد اللاصقة: البروتينات الخيطية أو البروتينات السكرية أو حتى الأحماض الدهنية [32]

2-2-7 - اتصالات غير محددة بين العصيات اللبنية والخلايا الظهارية المهبلية

هذه الروابط غير المحددة هي تفاعلات فيزيائية وكيميائية مثل الروابط الهيدروجينية والكارهةللماء وروابط فان دير فال .[32]

7-2-3 - شبكة فيبرونكتين

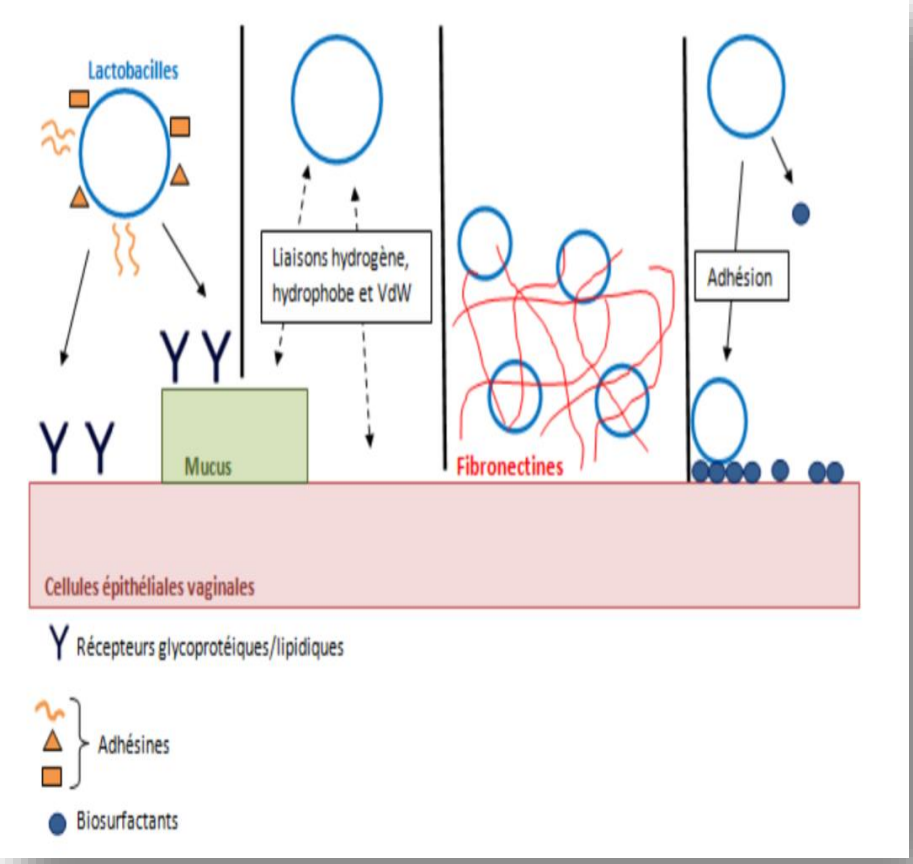
الفيبرونكتين هو بروتين سكري قابل للذوبان في السائل المهبلي فهو بمثابة نقطة ربط بينجدار المهبل و أي نوع من الكائنات الحية الدقيقة المعايشة أو المرضية , الرابط بين الفيبرونكتين والعصيات اللبنية يكون أقوى عند الرقم الهيدروجيني الحمضي . [27]

7-2- 4 - وجود الفاعل بالسطح الحيوي

يتم إنتاج مواد خافضة للتوتر السطحي بواسطة العصيات اللبنية , هذه الجزيئات محبة للماء و للدهون حيث تساعد في التصاق العصيات اللبنية ولها وظيفة مضاد حيوي خفيف ومضاد للفطريات ومضاد للفيروسات , الفاعل بالسطح الحيوي الرئيسي هو سورلاكتين. [27]

تعمل هذه المواد على منع التصاق مسببات الأمراض:

Staphylococcus aureus ,Gardnerella vaginalis , Neisseria gonorrhoeae
Pseudomonas aeruginosa , Klebsiella pneumoniae , Enterococcus faecalis
[27]..*Escherichia coli , Candida albicans*



الشكل 05: تثبيط التصاق مسببات الأمراض . [31]

3-7- تثبيط توسع مسببات الأمراض:

يمكن للعصيات اللبنية أن تتجمع مع بعضها البعض مما تسمح بتجنب التصاق وانتشار مسببات الأمراض وأيضا لتكون قادرة على إنتاج البكتريوسينات محليا للقضاء عليها ,عملية التجميع المشترك هذه خاصة بالسلالتين *L.gasseri* و *L.Jensenii* كلاهما بمثابة درع ميكروبي ، منتجين للمواد المضادة للميكروبات ومنشطات الجهاز المناعي و منظمات الرقم الهيدروجيني , فالعصيات اللبنية لا تتمتع جميعها بنفس القدرات الدفاعية .[33].

8- العوامل المؤثرة على الكائنات الدقيقة المهبلية :

هناك عوامل مختلفة يمكن أن تغير توازن الكائنات الدقيقة المهبلية تقسم إلى:

8- 1-عوامل هرمونية:

8-1-1- الدورة الشهرية : في هذه الفترة تختلف كمية الهرمونات خاصة هرمون الاستروجين , هذا الاختلاف الهرموني يؤثر على التركيب الكمي والنوعي للنباتات المهبلية حيث في بداية الدورة يكون التشريب الاستروجيني أقل ويقترن بوجود وفرة من الدم بسبب الدورة الشهرية مما يؤدي إلى انخفاض كمية *Lactobacillus* وكذلك ارتفاع طفيف في درجة الحموضة المهبلية مما يجعل هذه الفترة وقتا مناسبا لحدوث التهابات مهبلية .[34].

8-1-2- وسائل منع الحمل الهرمونية : استخدام وسائل منع الحمل مثل إيثينيل استراديول يسبب حالة من نقص هرمون الاستروجين النسبي مما يعطل إنتاج الجليكوجين وبالتالي حمض اللاكتيك ولذلك فإن هؤلاء النساء حساسات بشكل خاص للتغيرات في النظام البيئي المهبلي .[34].

8-1-3 - انقطاع الطمث : بعد انقطاع الطمث ينخفض إفراز هرمون الاستروجين مما يؤدي إلى استنفاذ العصيات اللبنية وزيادة درجة الحموضة المهبلية وبالتالي جفاف المهبل وزيادة استعماره من طرف الميكروبات الضارة[35].

8- 2- عوامل سلوكية :

8-2-1 - السلوك الجنسي : يزيد الجنس غير المحمي وممارسة الجنس مع شركاء متعددين بشكل كبير من خطر الإصابة بالعدوى الفيروسية والبكتيرية والفطرية و بالتالي الإصابة بالأمراض المنقولة جنسيا مما يؤدي إلى تغيير في تكوين الكائنات الدقيقة المهبلية .[36].

8-2-2 - النظافة : إن استعمال المراحيض اليومية المتعددة أو استخدام المطهرات المختلفة التي تتكون أساسا من الماء والعوامل المضادة للميكروبات فالمكونات النشطة للمطهرات (الكلورهيكسيدين والبولي فينيل بيروليدون) يمكن أن يؤدي إلى تغيير الظهارة وتغطيتها وبالتالي تغيير درجة الحموضة المحلية وعدم توازن المهبل مما يؤدي إلى الاستعمار البكتيري أو الفطري .[37].

8-2-3 - الإجهاد : يحفز التوتر المزمن إنتاج كميات كبيرة من السيترويدات وخاصة الكورتيزول الذي له تأثير سلبي على المهبل حيث يغير نمو العصيات اللبنية وإنتاج حمض اللاكتيك.[37]

8-2-4 - التدخين : المدخنون أكثر عرضة للإصابة بالعدوى البكتيرية , فالتبغ يخفض كلا من العصيات اللبنية الحيوية والبطانة الموجودة في مهبل صحي .[37]

8- 3 - العوامل الوراثية:

تتداخل بعض الطفرات الجينية مع إنتاج هرمون يسمى الهرمون المطلق للكورتيكوتروفين CRH الذي يلعب دورا حاسما في تنظيم المناعة والالتهابات , لذا فإن الخلل في إنتاجه يمكن أن يسبب خللا في الكائنات الدقيقة المهبلية ويكون له آثار ضارة على الأنسجة المهبلية خصوصا أثناء الحمل .[35]

8-4- تناول الأدوية :

8-4-1 - المضادات الحيوية :خاصة الماكروليدات و التتراسكلين التي تتناولها النساء في الكثير من الأحيان مما يؤدي إلى تقليل أو القضاء على العصيات اللبنية المهبلية وهذا يعزز تكاثر الكائنات الدقيقة الانتهازية مثل المبيضات التي تسبب داء المبيضات الفرجي المهبلي .[38]

8-4-2 - الكورتيكوستيرويدات ومثبطات المناعة : تعمل الكورتيكوستيرويدات ومثبطات المناعة على تقليل دفاعات الجسم مما يعزز تكاثر مسببات الأمراض وخاصة فطريات المهبل .[36]

9- آلية la dysibiose

هي حالة من عدم التوازن في النظام البيئي المهبلي [39] تتميز بانخفاض معدل انتشار بكتيريا*Lactobacillus* وزيادة في التنوع الميكروبي حيث يؤدي فقدان هيمنة العصيات اللبنية [40] إلى غزو المهبل من طرف الكائنات الحية الدقيقة الانتهازية [41] وبالتالي تغير في المناعة والتوازن الظهاري للمهبل من خلال :

- إنتاج السيتوكينات المسببة للالتهابات من طرف الأحماض الدهنية قصيرة السلسلة التي تنتجها الكائنات الدقيقة المضرة .
- تقليل لزوجة سائل عنق الرحم بسبب إنتاج إنزيمات تحلل الميوسين مثل : sialidase arginine aminopeptidase..[40]

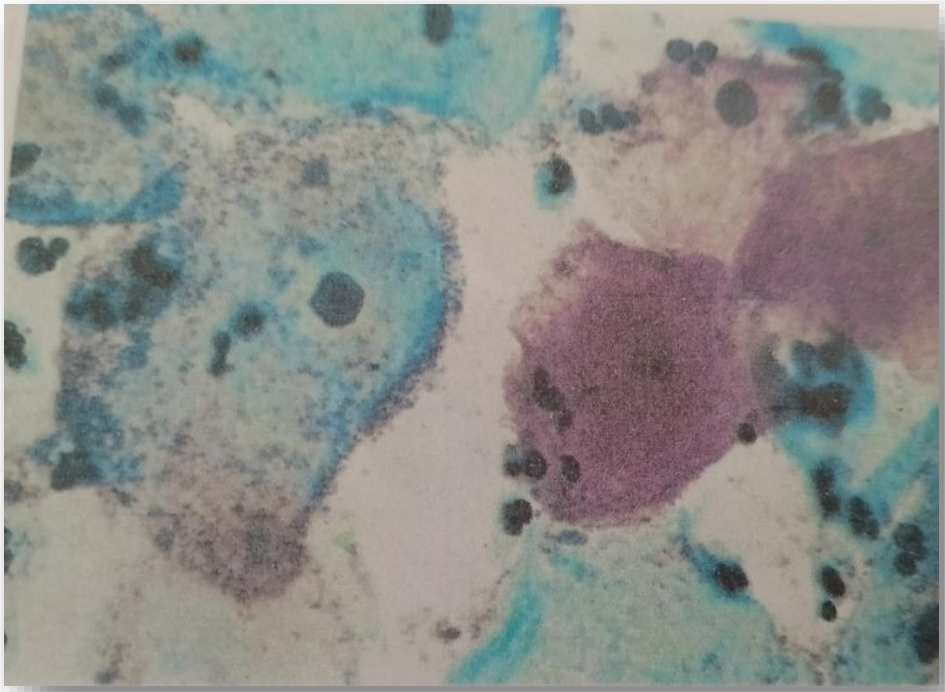
عدم التوازن في الفلورا المهبلية (La flore vaginale) يؤدي إلى التهاب المهبل نتيجة انتشار البكتيريا أو الإصابة بداء المبيضات نتيجة تكاثر الفطريات .[42]

10- الأمراض التي تصيب المهبل

10-1- الالتهابات البكتيرية

يحتوي المهبل على العديد من الأنواع البكتيرية الهوائية و اللاهوائية , يمكن لهذه الأنواع في ظروف معينة أن تسبب التهاب المهبل و عنق الرحم المصاحب لإفرازات مهبلية من بينها:

- **Lactobacilles (bacilles de Doderlein) :** يمكن للعصيات اللبنية أن تسبب التهابات مهبلية بالرغم من أنها مسؤولة عن الإفرازات المهبلية عند حدوث التحلل الخلوي و تعتمد وفرتها على البيئة الهرمونية و هي أقل شيوعا قبل البلوغ و بعد انقطاع الطمث.[43]
- ***Gardnerella vagilalis*:** كانت تسمى سابقا المستدمية المهبلية , و هي عصية سلبية الغرام أو متغيرة الغرام مصبوغة باللون الأزرق و توجد في حوالي 10% من النساء و هي من الجراثيم المسؤولة عن التهاب المهبل مع إفرازات مهبلية رمادية و كريهة الرائحة.[43]

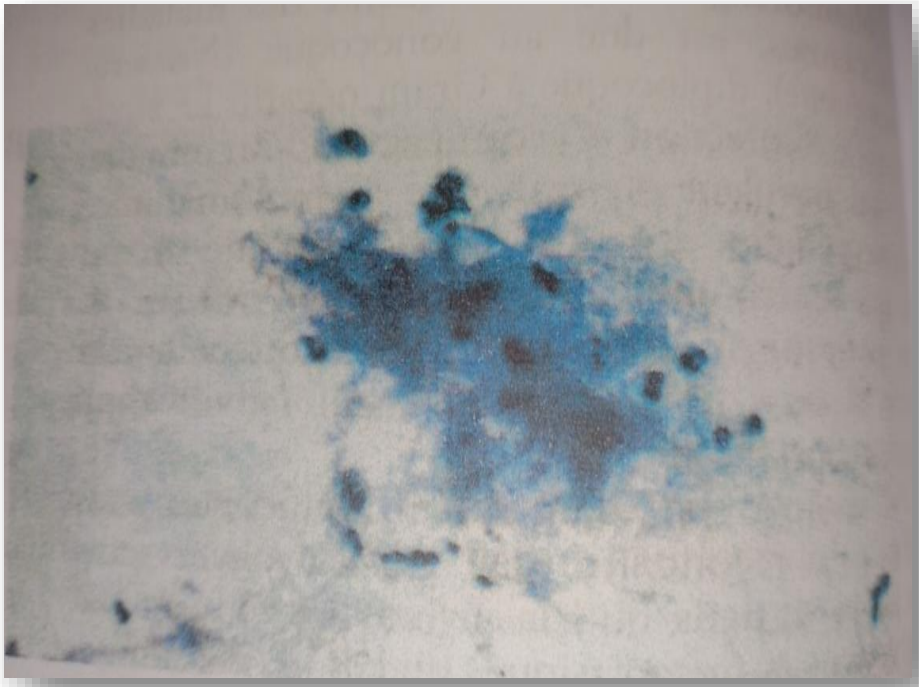


الشكل 06: مسحة المهبل ,*Gardnerella vaginalis* تغطي و تحيط بالخلية الحرشفية القاعدية [43]

- **Coques à gram positif :** تسبب العدوى بالميكروبات القيحية و أكثرها شيوعا المكورات العنقودية (les staphylocoques) و المكورات العقدية (streptocoques)les و للكشف عن هذه الأنواع يتطلب زراعة الإفرازات المهبلية و قد

أظهرت المسحات الالتهابية المهبلية وجود مستعمرات بكتيرية مرتبة في سلاسل ملونة باللون الأزرق الداكن.[43]

- **Actinomycète :** الفطريات الشعوية هي كائن حي دقيق لاهوائي تصنف على أنها بكتيريا خيطية متفرعة يتم التعرف عليها من مسحات عنق الرحم المهبلية تتميز بوجود مجموعات كثيفة و مستديرة من الخيوط مرتبة في جميع الاتجاهات تأخذ لونا أزرق أو بني أو ارجواني وقد تسبب تكوين خراجات الحوض.[43]



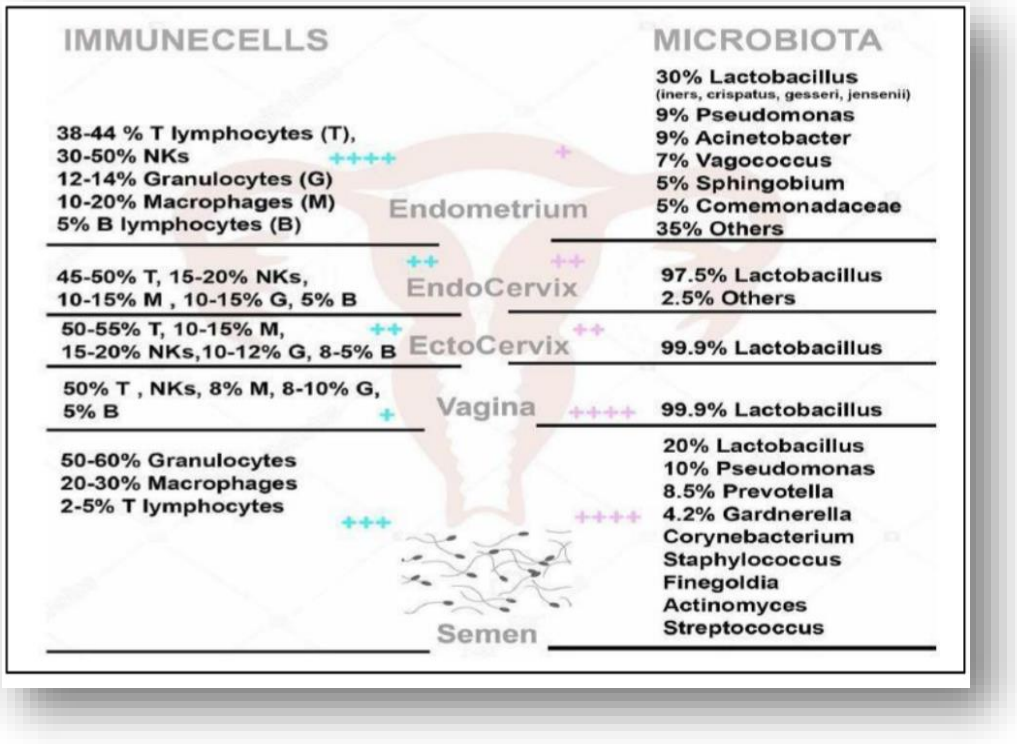
الشكل 07: مسحة لعنق الرحم : البكتيريا المهبلية *Actinomycète* [43]

10-2- الالتهابات الفيروسية :

- ***Cytomégalovirus* :** الفيروس المضخم للخلايا (CMV) ينتمي إلى مجموعة فيروسات الهربس , ينتقل عن طريق العدوى أو يكتسب في السنوات الأولى من الحياة , ما يقارب 40 % من النساء لديهم أجسام مضادة لهذا الفيروس . ينتج المرض بشكل رئيسي عند النساء أثناء فترة الحمل تحتوي الخلايا الكبيرة المصابة التي هي من أصل باطن عنق الرحم على شوائب نووية كبيرة محاطة بهالة شفافة. [43]
- ***Papillomavirus humain* :** فيروس الورم الحليمي البشري هو جزء من مجموعة فيروساتpapovavirus مادتها الوراثية ADN , يصيب ظهارة الجلد و الأغشية المخاطية له أهمية في نشأة و تطور سرطان عنق الرحم. [43]

11 - المناعة المهبلية :

تتفاعل الكائنات الحية الدقيقة مع الغشاء المخاطي للمهبل و عنق الرحم و مخاط عنق الرحم و تشكل حواجز ضد الغزو الميكروبي داخل الرحم,هذه الحواجز تكون في طبقة الخلايا الظهارية المبطنة للغشاء المخاطي المهبلي , توجد تفاعلات التهابية خاضعة للرقابة في الجهاز المناعي الفطري حيث تكون الخلايا الجذعية و البالعات و الخلايا القاتلة الطبيعية (NK) أول الاتصالات الوقائية مع الكائنات الدقيقة الهوائية.[44]



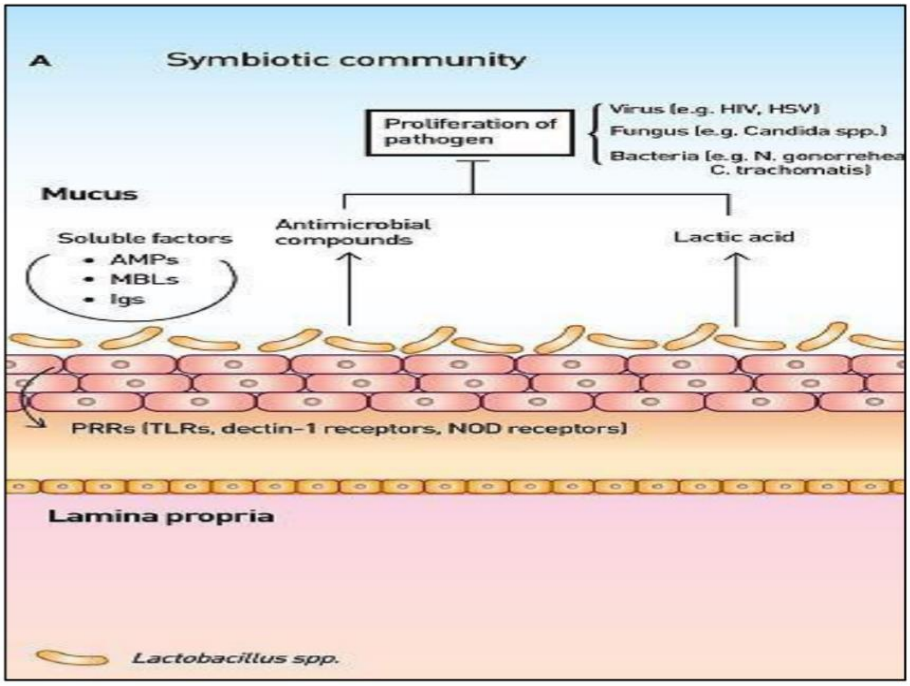
الشكل 08: الخلايا المناعية والميكروبات في الجهاز التناسلي الأنثوي [45]

تتمثل العملية الأولى للجهاز الفطري المهبلي المناعي في التعرف السريع على الجزيئات المسببة للأمراض (PAMP) بواسطة (TLR) مما يؤدي إلى إفراز السيتوكينات و الكيموكينات و الببتيدات المضادة للميكروبات و عوامل مناعية أخرى [45]

- تحفيز إفراز الخلايا الظهارية المهبلية للببتيدات المضادة للميكروبات و خاصة اللاكتوفيرين و الموراميداز (الليزوزيم)[45]
- الإنتاج المصاحب للموسين ,الجلوبيولين المناعي (IgA وIgG الإفرازي), و مثبط بروتياز الكريات البيض الإفرازية SLPI و الليبوكاليين المرتبط بالجيلاتين المتعادل NGAL و الليكتين المرتبط

بالمانوز MBL و البروتينات المضادة للميكروبات الأخرى و التي توفر معا خط دفاع أول هائل ضد العدوى [45]

- بعد عدة أيام يتم تنشيط الخلايا اللمفاوية B وT لجهاز المناعة المكتسب و بمجرد تنشيطها تحدث استجابة مناعية خلوية و خلطية تؤدي في النهاية إلى تنشيط مكمل و تعطيل الأجسام المضادة للكائنات الحية الدقيقة الهوائية بواسطة الخلايا البلعمية[45]



الشكل 09: الجراثيم المهبلية والمناعة [44]

II. سرطان عنق الرحم

السرطان هو اسم لمرض يضم عدة أنواع قاسمها المشترك هو أن الخلايا في الأعضاء المصابة تخرج عن رقابة الجسم و تتكاثر بطريقة فوضوية دون أن تأخذ بعين الاعتبار حاجاته و السرطان أنواع من حيث الخطورة , فبعض سرطانات الجلد سهلة العلاج , بينما سرطان الدماغ صعب العلاج , و يمكن تمييز أنواع المرض بحسب الأسباب التي تؤدي إلى ظهوره , و هو مرض غير معد , و ليس بمرض وراثي , و قد تتعدد الإصابة به بعضو واحد , أو في عدة أعضاء من جسم الإنسان , و اسمه مشتق من كلمة (Carcinoma) و التي مشتقة من الكلمة اليونانية (Karakinos), و قد سميالمرض بهذا الاسم كون الأوردة التي تحيط بمنطقة الداء أو الورم تبدو شبيهة في شكلها بحيوان السرطان , و مرض السرطان يؤثر على الشباب و الكبار , الرجال و النساء و حتى الأطفال و يمثل عبئا مروعا على المرضى أنفسهم , و على العائلات و المجتمعات , و يعد السرطان من الأسباب المؤدية للموت في العالم و بشكل خاص العالم المتطور . و يسبب هذا المرض عوامل داخلية مثل الاضطرابات في الهرمونات و انخفاض مناعة الجسم إضافة إلى عوامل خارجية التي هي وليدة البيئة المحيطة كالمواد الكيميائية و الأشعة فوق البنفسجية و منها ما هو مفروض علينا كالتلوث و منها ما نختاره بأنفسنا كالتدخين , و تعد العوامل الخارجية أكثر تأثيرا على ظهور المرض من العوامل الداخلية و من بين أكثر السرطانات شيوعا : سرطان الثدي , سرطان القولون , سرطان الرئة و سرطان عنق الرحم .[46]

1- الرحم

عبارة عن عضلة ملساء مجوفة يشبه الاجاصة جدرانه سميكة يحفظ البيضة الملقحة حتى نهاية الحمل , له شكل مخروطي مقطوع الذروة قاعدته في الأعلى ويوجد تضييق في منتصفه يقسمه إلى جسم في الأعلى وعنق الرحم يقع الرحم في القسم المتوسط من الحوض بين المستقيم والمثانة بحيث يتجه الجسم إلى الأمام والعنق إلى الخلف لا يكون ثابتا في مكانه بل يتأثر بامتلاء المثانة والمستقيم. [47]

1- 1طبقات الرحم

يتكون جدار الرحم من ثلاث طبقات رئيسية هي من الداخل إلى الخارج كما يلي :

أ- طبقة مخاطية :

وهي الطبقة الداخلية التي تبطن الرحم وتقسم إلى قسمين : طبقة عميقة تسمى الطبقة القاعدية وطبقة سطحية تبطن تجويف الرحم تسمى الطبقة الوظيفية , تتكون مخاطية الرحم بشكل عام من طبقة ظهارية ترتكز على صفيحة خاصة . [48]

- **الظهارة :**

عبارة عن طبقة رقيقة مكونة من خلايا عمودية تتميز بقدرتها على إفراز المخاط وتزداد هذه القدرة تحت تأثير الهرمونات , تحتوي أيضا على بعض الخلايا المهدبة التي تساهم في عملية طرد النطاف الخاملة والميتة إلي عنق الرحم. كما توجد في ثنايا الظهارة بعض الكريات البيضاء التي تساهم في بلعمة النطاف الميتة والبيوض غير الملقحة. [48]

- **الصفيحة الخاصة :**

وهي عبارة عن طبقة ضامة تحتوي في طبقاتها العميقة علي بعض الأوعية الدموية و علي العديد من الغدد الأنبوبية البسيطة التي تسمى الغدد الرحمية Uterine Glands التي تفرز معظم الحليب الرحمي Uterine Milk الذي يعتبر الغذاء الرئيسي للجنين في المرحلة البدائية من التطور و قد تسمى الطبقات العميقة من الصفيحة الخاصة بالطبقة تحت المخاطية . [48]

✓ يمكن أن نميز في مخاطية الرحم ثلاث طبقات :

- **الطبقة السطحية المتراصة compact layer :** عبارة عن صف واحد من الخلايا العمودية وتفتح في هذه الطبقة فوهات الغدد الرحمية التي توجد في الطبقة تحت المخاطية .
- **الطبقة الاسفنجية spongylayer :** عبارة عن طبقة ضامة سميكة وغنية بالأوعية الدموية (الشرايين الحلزونية) وتحتوي على القنوات الإفرازية للغدد الرحمية .
- **الطبقة القاعدية basal layer :** طبقة رقيقة تحتوي على بعض أجزاء الغدد الرحمية وعلى العديد من الأوعية الدموية (الشرايين المستقيمة)

تسمى الطبقة الأولى والثانية بالغشاء الساقط لان هذه الطبقة تنسلخ و تسقط أثناء الطمث , كما أنها تسقط أثناء الولادة لكون هذا الغشاء يشكل الجزء الأمامي من المشيمة . وتقوم الطبقة القاعدية بإعادة بناء الغشاء الساقط من جديد بتدخل هرمون الاستروجين المفرز من المبيض . [48]

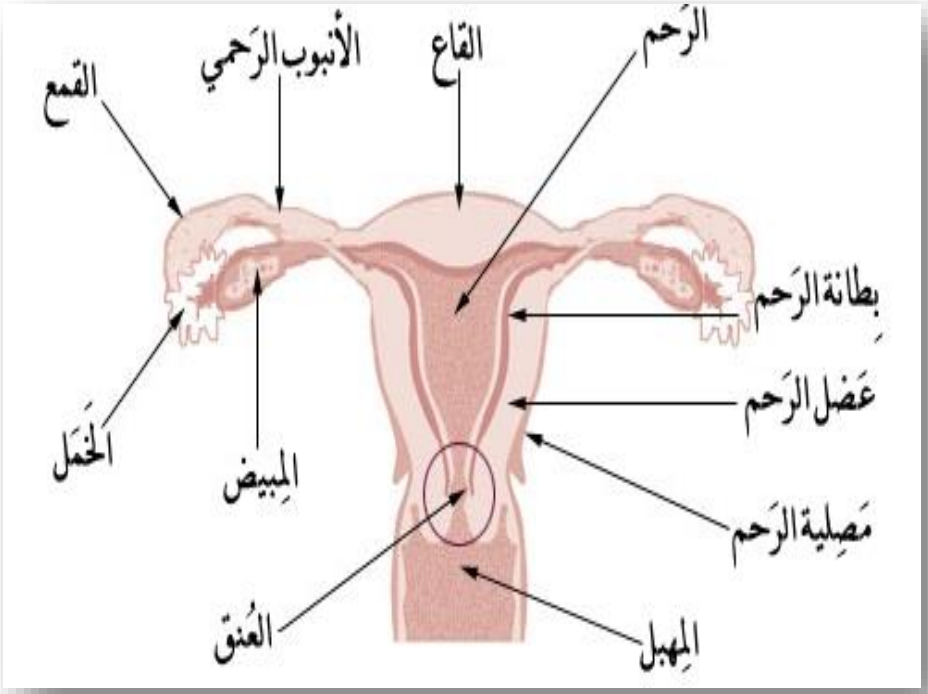
ب. الطبقة العضلية :

تتكون عضلية الرحم من حزم ملساء تتوضع في ثلاث طبقات غير محددة بدقة و تحتوي فيما بينها على كمية من النسيج الضام .

أثناء الولادة ونتيجة التغيرات الهرمونية يتمدد الرحم بشكل كبير , ونتيجة لتقلص عضلاته تحت تأثير هرمون الاكسيتوسين يتم طرد الجنين خارج الرحم , ومن ثم يعود الرحم إلى حجمه الطبيعي بعد الولادة [48].

ج. الطبقة المصلية :

هي طبقة ضامة رقيقة جدا تحيط بعضلية الرحم وتغلفه بطبقة من الخلايا المتوسطية .[48].



الشكل 10: صورة توضيحية للرحم.[49]

2-1- وظائف الرحم

- المساهمة بنقل النطاف إلى قناة البيض لإتمام عملية الإخصاب وذلك من خلال تقلص عضلاته تحت تأثير هرمون الأوكسيتوسين الذي يفرز أثناء الجماع .
- جسم الرحم عند الإنسان هو المكان الطبيعي لانغراس المضغة الجنينية .
- بلعمة النطاف الميتة والبيوض غير الملقحة من خلال وجود بعض أنواع الكريات البيضاء في ثنايا ظهارة الرحم .
- الإفرازات التي تفرزها خلايا ظهارة الرحم تساهم في تغذية النطاف أثناء عبورها إلى قناة البيض وكذلك تغذية الجنين في مراحله الأولى قبل انغراسه.
- تقلص عضلاته تحت تأثير هرمون الاوكسيتوسين يساهم في طرد الجنين خارج الرحم أثناء الولادة .

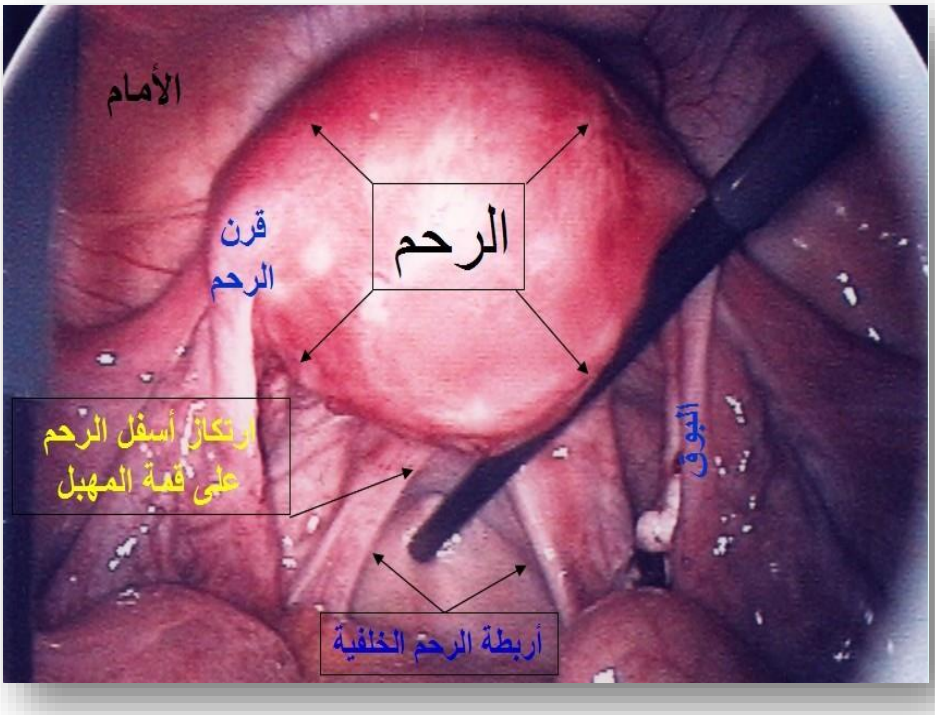
- المساهمة في تشكيل الأغشية الجنينية حيث يشكل الغشاء الساقط الجزء الأمامي من المشيمة وبذلك يساهم في تغذية الجنين أثناء الحمل وحمايته. [48]

1-3- أقسام الرحم :

يتألف من ثلاث أقسام هي:

- **جسم الرحم :** هو القسم العلوي , عريض , يخرج منه البوقان , يشكل ثلاثة أرباع الرحم عند المرأة الناضجة , وتختلف ثخانته حسب الدورة الطمثية .
- **المضيق أو البرزخ :** هو منطقة ضيقة تفصل جسم الرحم عن العنق .
- **عنق الرحم :** هو القسم السفلي الضيق يصل بين الرحم والمهبل .

يربط الرحم بجدار الحوض بثلاث أزواج من الأربطة هي : الرباطان المدوران من الأمام , الرباطان الرحميان العجزيان في الخلف , الرباطان العريضان في الجانبين . [50]



الشكل 11: مظهر الرحم من داخل جوف البطن.[51]

2- عنق الرحم

هو منطقة ضيقة ذو هيكل أسطواني , يبلغ طوله عند البالغين العاديين غير الحوامل حوالي 25 ملم ويبلغ قطره الأمامي الخلفي ما بين 20 و 25 ملم وقطره عرضيا من 25 إلى 30 ملم بالرغم من حدوث اختلافات كبيرة بسبب العمر ومرحلة الدورة الشهرية, يقع في الجزء السفلي من الرحم و يربط بقية الرحم بالمهبل

وهو عبارة عن عاصرة عضلية سميكة الجدران ذات قناة ضيقة تفتح أماميا على الرحم وخلفيا على المهبل تنغلق الفتحة الخلفية أثناء الحمل بسدادة مخاطية تدعى السدادة العنقية التي تزول قبل الولادة بشكل قصير . [52]

- ✓ يعمل عنق الرحم بشكل ديناميكي إذ يضيق ويتمدد خلال الدورة الشهرية وأثناء الولادة.
- ✓ يوجد عدد كبير من التجاويف الغدية على جدار عنق الرحم , تفرز هذه الغدد سوائل مخاطية مهمتها تسهيل عملية الإخصاب والتواصل الجنسي وكذلك حماية الرحم من الجراثيم .[52].

2-1- طبقات عنق الرحم

أ - الطبقة المخاطية :

ترسل مخاطية عنق الرحم داخل تجويفه العديد من الطيات المتفرعة وتتكون هذه الطبقة من ظهارة عمودية مهدبة ذات قدرة إفرازية تختلف حسب أطوار الدورة الجنسية المختلفة حيث يكون النشاط الإفرازي في قمته عندما يكون مستوى هرمون الاستروجين مرتفع لذلك يلاحظ في هذا الطور كمية من الإفرازات في تجويف عنق الرحم ويعتقد أن لهذه الإفرازات دورا إيجابيا ضد البكتيريا وترتكز الظهارة على صفيحة خاصة مكونة من نسيج ضام غني بالأوعية الدموية ويحتوي عند الإنسان على غدد عنقية .[52].

ب- الطبقة العضلية :

تتكون عضلية عنق الرحم من ألياف عضلية ملساء تتموضع في طبقتين ويوجد بين العضلات كمية من النسيج الضام الذي يحتوي على مجموعة من الأوعية الدموية واللمفية . [52]

ج- الطبقة المصلية :

وهي طبقة ضامة تحيط خارجيا بعضلية عنق الرحم وتحتوي على بعض الليفات الملساء .[52].

2-2 - التشريح الدقيق لعنق الرحم

أ- الأوعية الدموية واللمفاوية :

يتم إمداد عنق الرحم بالدم عن طريق الشريان الرحمي(الأيمن والأيسر) القادم من الشرايين الحرقفية الداخلية وأوردة العنق تعمل بالتوازي مع الشرايين , القنوات والغدد اللمفاوية التي تنسق أعضاء الحوض قريبة من الأوعية الدموية وبالتالي يمكن أن تكون طريقا لنشر السرطان في مراحله المتقدمة ويمكن لبعض الأورام الكبيرة أن تمنع التصريف اللمفاوي . [53]

ب- الأعصاب :

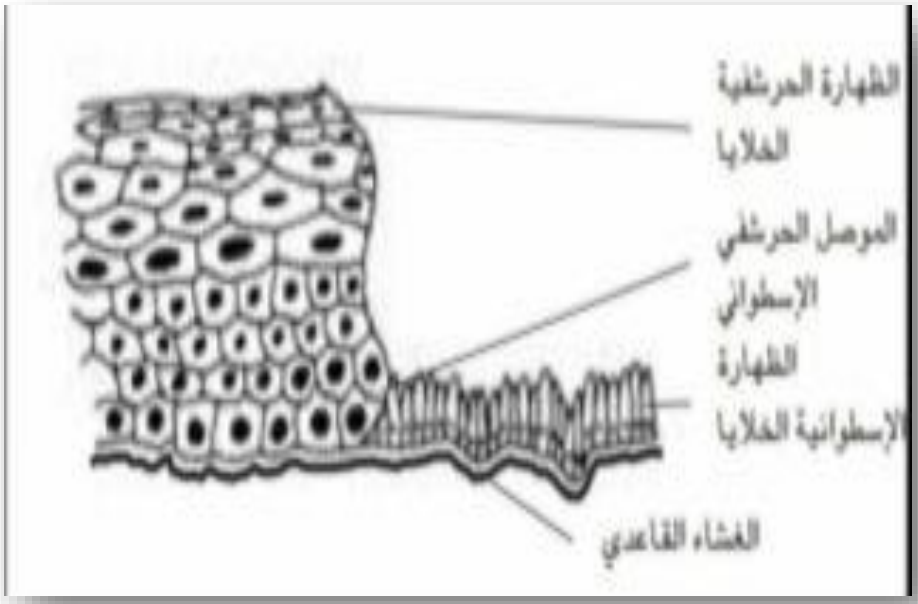
ليس لدى عنق الرحم نهايات عصبية كثيرة فيستطيع تحمل الخزعات والعلاج بالتبريد دون تخدير , من ناحية أخرى لدى باطن عنق الرحم نهايات عصبية حسية فهو بذلك حساس لمحفزات الألم والإصابات فشبكة الألياف العصبية تحيط بعنق الرحم وتمتد إلى الرحم . [53]

ت - الظهارة :

هناك نوعان من ظهارة عنق الرحم : ظهارة حرشفية وظهارة أسطوانية (ظهارة غدية)

- يبطن باطن عنق الرحم بظهارة غدية رقيقة .
- يغطى ظاهر عنق الرحم بظهارة حرشفية مطبقة أكثر قوة .

هاتان الظهاريتان يتقاطعان ويلتقيان عند الوصل الحرشفي الأسطواني (SCJ) . [54]



الشكل 12: ظهارة عنق الرحم و الوصل الحرشفي

2-3- وظائف عنق الرحم

- ✓ تساهم إفرازات عنق الرحم التي تتكون من مواد متعددة كالسكريات و الماء والأملاح المعدنية في تغذية النطاف العابرة إلى الرحم .
- ✓ تساهم ظهارة عنق الرحم المهدبة في التخلص من النطاف الميتة والخاملة بطردها إلى المهبل .
- ✓ تساعد تقلصات عضلات عنق الرحم تحت تأثير هرمون البروستاغلاندين المفرز من النطاف على دفعها باتجاه الرحم .

- ✓ انغلاق عنق الرحم أثناء الحمل بسدادة مخاطية المتكونة من إفرازاته يمنع دخول الجراثيم والأجسام الغريبة إلى داخل الرحم وبذلك تساهم في حماية الجنين .[56]

3- تعريف سرطان عنق الرحم :

هو أكثر أنواع السرطان شيوعا بين النساء في البلدان النامية حيث يحتل المرتبة الثانية بعد سرطان الثدي , و في الدول المتقدمة يحتل المرتبة الرابعة بعد سرطان الثدي و القولون و الرئة , بفضل علم الخلايا أصبح سرطان عنق الرحم هو السرطان الذي تمكنا من تحديد مراحل تطوره المختلفة بشكل أفضل [57]

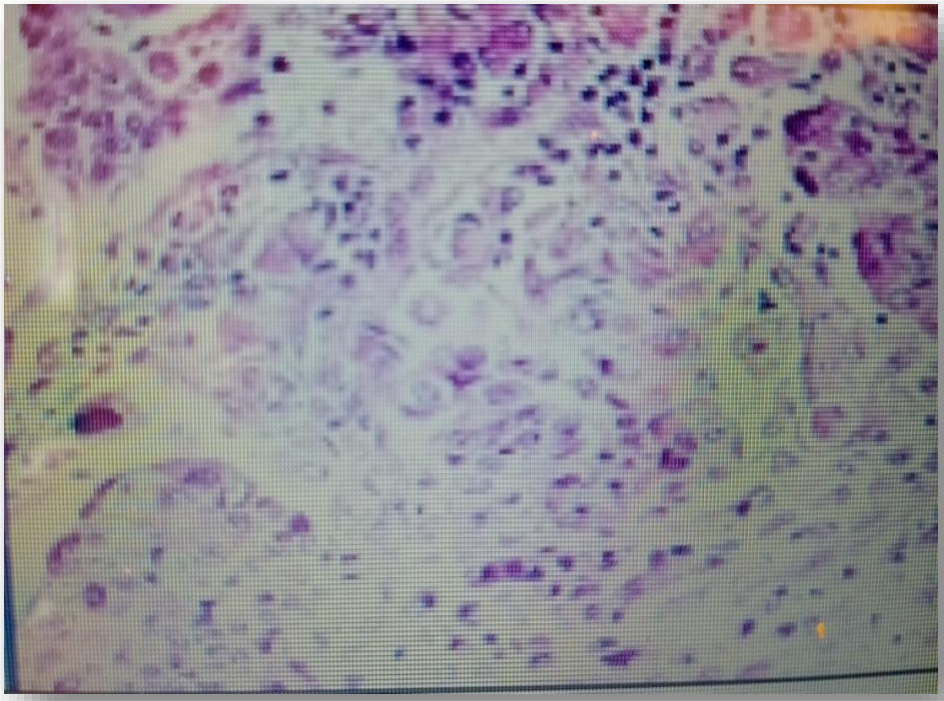
ينشأ سرطان عنق الرحم نتيجة نمو خلايا غير طبيعية في عنق الرحم بصفة غير طبيعية بحيث يبدأ في الخلايا المبطنة لعنق الرحم التي لا تتغير فجأة إلى سرطان بل تتغير الخلايا الطبيعية لعنق الرحم أولا ببطئ إلى خلايا ما قبل السرطان و التي يمكن أن تتحول بعد ذلك إلى سرطان و قد يستغرق التغيير سنوات عديدة لكنه يحدث أحيانا بشكل سريع . [57]

4- أنواع سرطان عنق الرحم

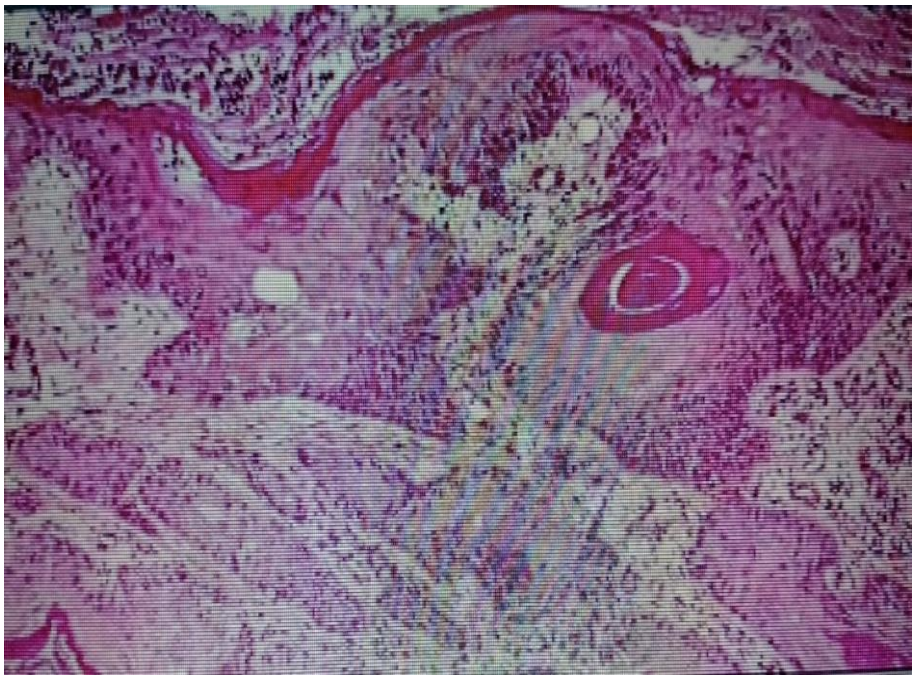
تصنف سرطانات عنق الرحم حسب كيفية ظهورها في المختبر باستخدام المجهر و يتم تسمية السرطان حسب المناطق التي يتطور فيها حيث يساعد نوع سرطان عنق الرحم في تحديد العلاج و الأنواع الرئيسية هي : سرطان الخلايا الحرشفية و السرطان الغدي .[58]

4-1- سرطان الخلايا الحرشفية :

يتطور انطلاقا من الجزء الخارجي لعنق الرحم . [59]



الشكل 13: سرطان الخلايا الحرشفية قليل التمايز .[59]

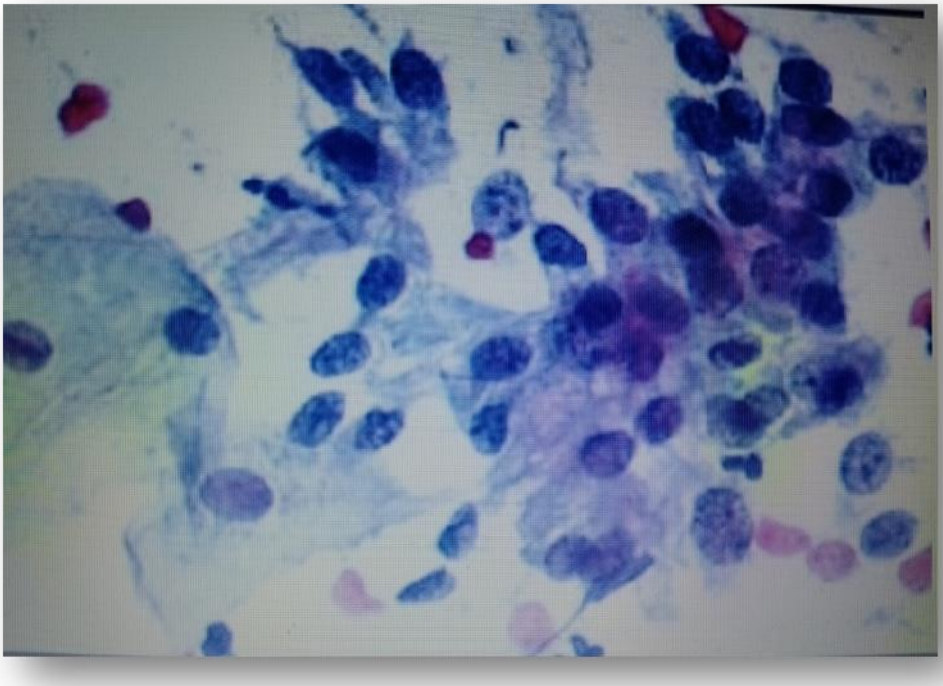


الشكل 14: سرطان الخلايا الحرشفية جد متمايز .[59]

و ينقسم سرطان الخلايا الحرشفية إلى 3 أنواع :

- **السرطان الحرشفي الموضعي :** يكون فيه خلل على كامل ارتفاع النسيج الطلائي في منطقة الوصل و فيه الخلايا الخبيثة تحتل منطقة معينة من النسيج الطلائي دون أن تعبر الغشاء القاعدي.[60]

- **السرطان المجهري الإجتياحي :** يحدث فيه انهيار و تمزق للغشاء القاعدي و غزو الأنسجة من طرف الخلايا الخبيثة و تزيد إمكانية انتشاره مع مدى حجم الآفة و عمق غزو مساحة الأوعية اللمفاوية و الدموية .[61].



الشكل 15: سرطان غدي جد متمايز من سرطان عنق الرحم الداخلي .[59]

- **السرطان الإجتياحي(الغازي) :** يمثل الغالبية العظمى من الحالات حوالي 85 % - 90 % و يكون في البداية منطقة شبه محببة و تنزف بسهولة ثم تتطور و تصبح واحدة من الأنواع التالية :

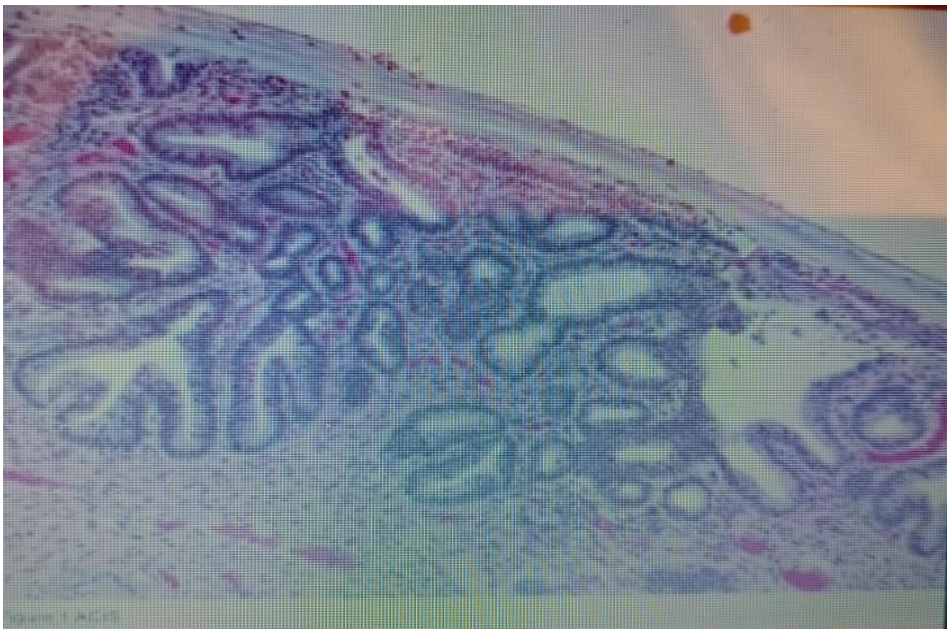
*لها شكل متبرعم كبير أو صغير الحجم قابل للنزيف والتفتت .

*لها مظهر يكون واضح من خلال زيادة حجم الرحم و قابل للاختراق.

* لها شكل تقرحي مصحوب بفوهة أو حفرة قد تكون صغيرة أو كبيرة الحجم مع وجود نزيف عنيف.[62]

4- 2- السرطان الغدي :

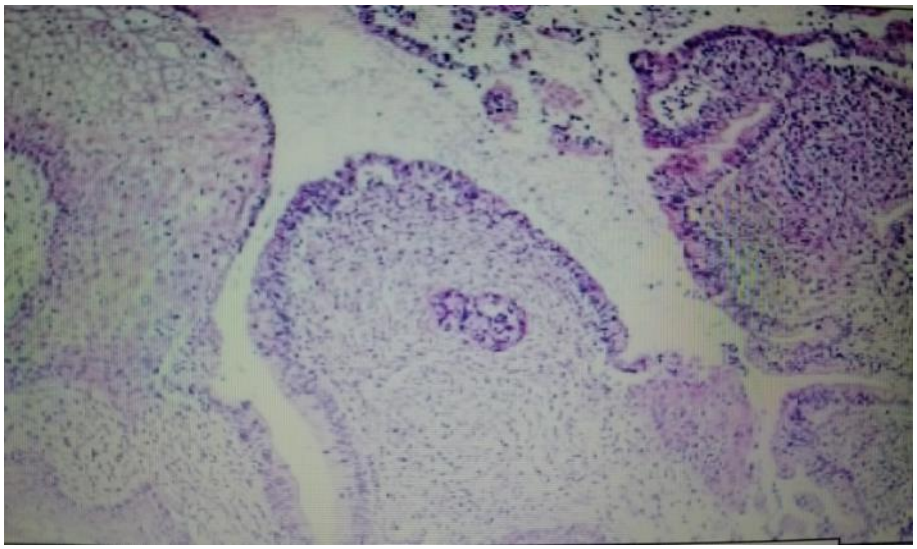
يبدأ هذا النوع من السرطان في الخلايا الغدية المنتجة للمخاط و التي تبطن قناة عنق الرحم , حيث يمثل حوالي 12.5% من سرطان عنق الرحم .[63].



الشكل 16: الخلايا الغدية تحت المجهر .[59].

ينقسم السرطان الغدي إلى 3 أنواع :

- **السرطان الغدي الموضعي :** وصف لأول مرة من طرفMc kay et Freidal عام 1953م, يحدث آفات سرطانية متطورة انطلاقا من غدد باطن عنق الرحم وهي مجاورة لمنطقة الوصل [64].



الشكل 17: سرطان غدي موضعي . [59]

- **السرطان الغدي الاجتياحي المجهري :** يعرف عن طريق غزو الأنسجة في أكثر من 5مم . [65]

- **السرطان الغدي الاجتياحي :** يمثل حوالي 15% - 20% من أورام عنق الرحم , ينشأ هذا النوع من السرطان الغدي على حساب النسيج الطلائي الذي يبطن عنق الرحم .[66].

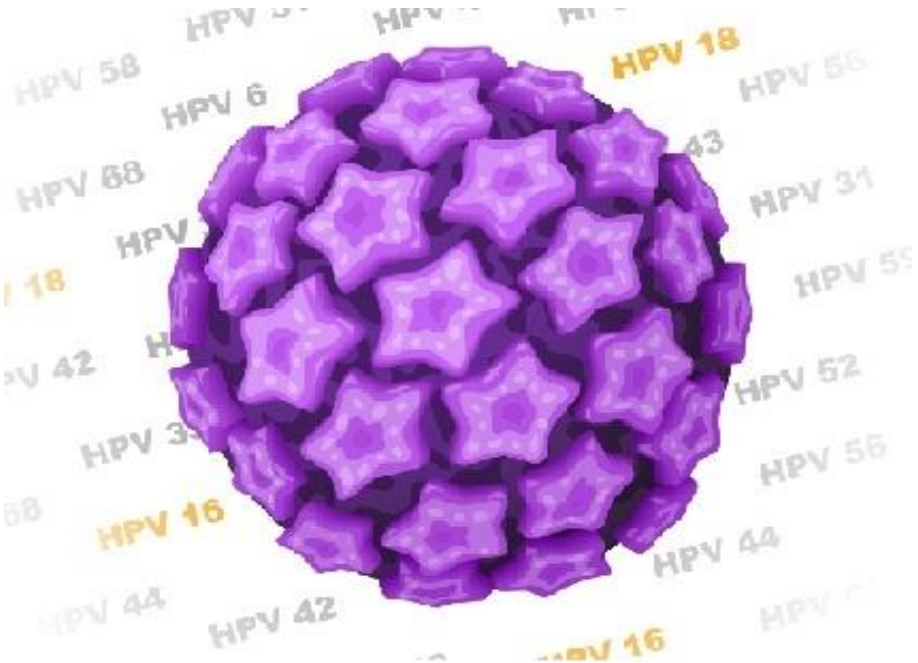
هناك أنواع أخرى من السرطان التي تصيب عنق الرحم :

***السرطان الغدي الحرشفي :** يكون مختلط بين النوع الغدي والحرشفي و يكون معتدل أو أقل تمايزا .

***الورم اللحمي :** يتطور انطلاقا من النسيج الضام و هذا النوع من السرطان يكون نادرا جدا .[66].

5- عوامل خطر الإصابة بسرطان عنق الرحم

سرطان عنق الرحم يندر حدوثه بين النساء اللاتي تقل أعمارهن عن 30 عاما وهو أكثر شيوعا بين أولئك اللاتي يتجاوزن الأربعين , كما يحدث أكبر عدد من الوفيات بين النساء اللائي يبلغن الخمسينات والستينات من أعمارهن , سببه الرئيسي هو فيروس الورم الحليمي البشري (HumanPapilloma Virus) [67].



الشكل 18: فيروس الورم الحليمي البشري [97]

عامل الخطورة هو أي شيء يمكن أن يزيد من احتمال الإصابة بسرطان عنق الرحم , عند الكلام عن عوامل الخطورة فإنه يتم التركيز أكثر على تلك التي يمكن تغييرها أو تجنبها مثل : التدخين أو عدوى فيروس الورم الحليمي البشري ... بدلا من تلك التي لا نستطيع تغييرها مثل : العمر و العوامل الوراثية ...[97]

تشمل عوامل خطر الإصابة(يمكن اعتبارها مسببات أيضا) بسرطان عنق الرحم مايلي :

5-1- التدخين :

يؤدي التدخين إلى التعرض للمواد الكيميائية المسببة للسرطان حيث يتم امتصاصها من خلال الرئتين و تحمل في مجرى الدم إلى جميع أنحاء الجسم , يعتبر النساء اللواتي يدخن أكثر عرضة للإصابة بسرطان عنق الرحم ولقد تم العثور على منتجات التبغ الجانبية في مخاط عنق الرحم لديهن إذ يعتقد الباحثون أن هذه المواد تدمر الحمض النووي لخلايا عنق الرحم ,و تجعل الجهاز المناعي اقل فعالية في مكافحة عدوى فيروس الورم الحليمي البشري .[98].

5-2- وجود ضعف في جهاز المناعة :

إن فيروس نقص المناعة البشري (HIV) هو الذي يسبب الإيدز فيدمر جهاز المناعة لدى المرأة ويزيد من مخاطر الإصابة بفيروس الورم الحليمي البشري (HPV) حيث أن جهاز المناعة مهم في تدمير الخلايا السرطانية وإبطاء نموها وعند النساء المصابات بفيروس نقص المناعة البشري يمكن أن تتحول الآفات ما قبل سرطان عنق الرحم إلى سرطان غازي وبشكل أسرع من المعتاد . [98]

هناك مجموعة أخرى من النساء معرضات لخطر الإصابة بسرطان عنق الرحم هي التي تتعاطى المخدرات لضعف استجاباتها المناعية وأيضا التي تعالج لمرض مناعي ذاتي (حيث يرى الجهاز المناعي أنسجة الجسم نفسها على أنها أجنبية ويهاجمها كما لو أنها جرثومة) أو أولئك اللواتي أجريت لهن عملية زرع عضو .[98]

5-3 - عدوى الكلاميديا :

الكلاميديا هي نوع شائع نسبيا من البكتيريا التي تصيب الجهاز التناسلي , تنتشر العدوى عن طريق الاتصال الجنسي ويمكن أن تسبب التهاب بالحوض مما يؤدي إلى العقم , وقد شهدت بعض الدراسات ارتفاع خطر الإصابة بسرطان عنق الرحم لدى النساء اللواتي أظهرت اختبارات الدم ومخاط عنق الرحم لديهن دليلا على عدوى الكلاميديا سابقة أو حالية . [98]

5-4- الاستخدام طويل المدى لموانع الحمل الفموية (حبوب منع الحمل) :

هناك أدلة على أن تناول موانع الحمل الفموية لفترة طويلة يزيد من خطر الإصابة بسرطان عنق الرحم لكن قد ينخفض خطر الإصابة بعد توقف استخدام موانع الحمل الفموية ويعود إلى الوضع الطبيعي بعد حوالي 10 سنوات من التوقف .[98].

5- 5- الدواء ثنائي ديثيل ستيلبيسترول (DES)

DES هو دواء هرموني أعطي لبعض النساء بين عامي 1940 و1971 لمنع الإجهاض وبالتالي النساء اللواتي أخذت أمهاتهن هذا الدواء عندما كانت حامل بهن يتطور لديهن سرطان غدي في عنق الرحم أو المهبل , هذه الأنواع من السرطان نادرة للغاية في النساء اللاتي لم يتعرضن إلى DES .[98]

5-6- زيادة الوزن :

النساء البدينات أكثر عرضة للإصابة بسرطان عنق الرحم من النوع الغدي .[98]

5-7- العامل الوراثي :

قد يكون هناك عدة حالات من سرطان عنق الرحم في بعض العائلات إذا كانت الأم أو الأخت مصابة به وبالتالي فرص الإصابة تكون أعلى , يشك بعض الباحثين في وجود عامل وراثي تجعل بعض النساء أقل قدرة على محاربة عدوى فيروس الورم الحليمي البشري من غيرهن . [98]

6- أعراض سرطان عنق الرحم

عادة لا تظهر أي أعراض لدى النساء اللواتي يعانين من سرطان عنق الرحم في المرحلة المبكرة , غالبا لا تبدأ الأعراض بالظهور حتى يصبح السرطان منتشرا وينمو في الأنسجة المجاورة والأعراض الأكثر شيوعا هي:

- ألم أثناء ممارسة الجنس .
- ألم حوضي عميق في المراحل المتقدمة من المرض .
- نزيف مهبلي غير طبيعي مثل : النزيف بعد ممارسة الجنس والنزيف بعد انقطاع الطمث .
- فترة الحيض تكون أطول من المعتاد .
- إفرازات ثقيلة أو غير عادية قد تكون مائية وسميكة وربما تكون لها رائحة كريهة .[99]

هناك أعراض نادرة غالبا ما توحي بتقدم الحالة وهي :

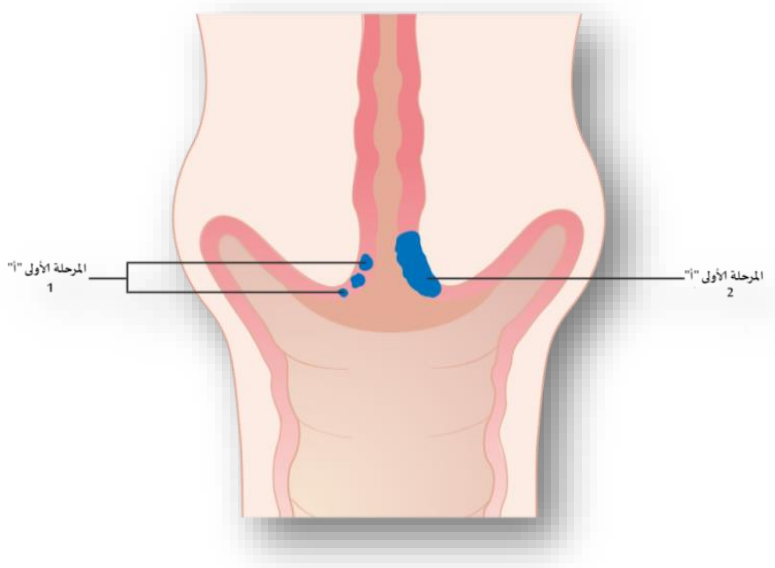
- نزيف تناسلي شديد .
- انسداد حالبي .
- فقدان الوزن .
- اضطراب الأمعاء [100]

7- مراحل سرطان عنق الرحم

7-1المرحلة 0 :تظهر خلايا غير طبيعية في بطانة عنق الرحم قد تتحول إلى السرطان إلا أنها تظل في موقعها و لا تنتشر إلى خارج البطانة [101]

2-7 - المرحلـة 1 : يقتصر السرطان على عنق الرحم فقط , و تبدو الخلايا السرطانية واضحة حيث تنقسم هذه المرحلة إلى مرحلتين تختلف فيما بينها باختلاف كمية الكتل السرطانية [101].

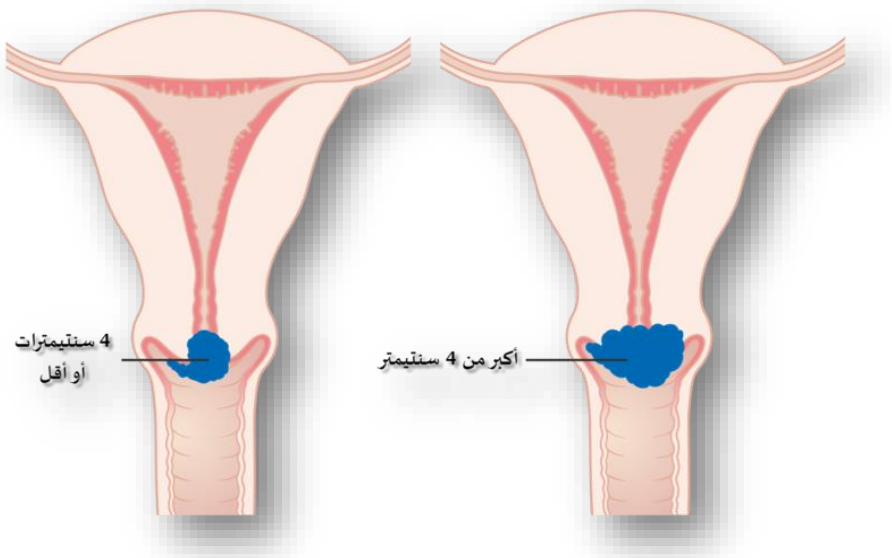
- **المرحلة أ:** العثور على كتلة صغيرة جدا من السرطان الغازي التي لا يمكن رؤيتها إلا تحت المجهر في أنسجة عنق الرحم و تقسم لمرحلتين : [101]
  - **في المرحلةأ-1:** لا يتعدى حجم السرطان أكثر من 3 مليمترات عمقا و 7 مليمترات عرضا
  - **في المرحلة أ-2 :** يكون حجم السرطان من 3 إلى 5 ميليمتر عمقا و أقل من 7 مليمتر عرضا . [101]
- **المرحلة ب:**يمكن رؤية الآفات السريرية دون استعمال المجهر , و تقسم لمرحلتين
  - **المرحلة ب-1 :** حجمها لا يتجاوز 4 سم .
  - **المرحلة ب-2 :** حجما أكبر من 4 سم . [102]



الشكل 19: المرحلة -1- من سرطان عنق الرحم . [101]

3-7- المرحلة 2 :يمتد السرطان خارج عنق الرحم و لا يصل إلى جدار الحوض و يصيب المهبل دون الثلث السفلي , و تنقسم لمرحلتين :

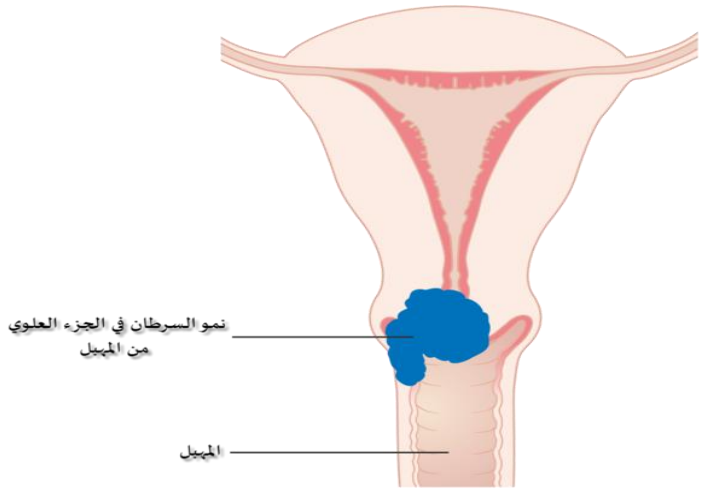
- **المرحلة أ :** يصل حجم السرطان إلى 4 سم أو أقل .
- **المرحلةب :** ينتقل السرطان إلى خارج العنق و يصل إلى الأنسجة المجاورة للرحم , حجمه أكبر من 4 سم.[102]



الشكل 20: المرحلة -2- من سرطان عنق الرحم .[101]

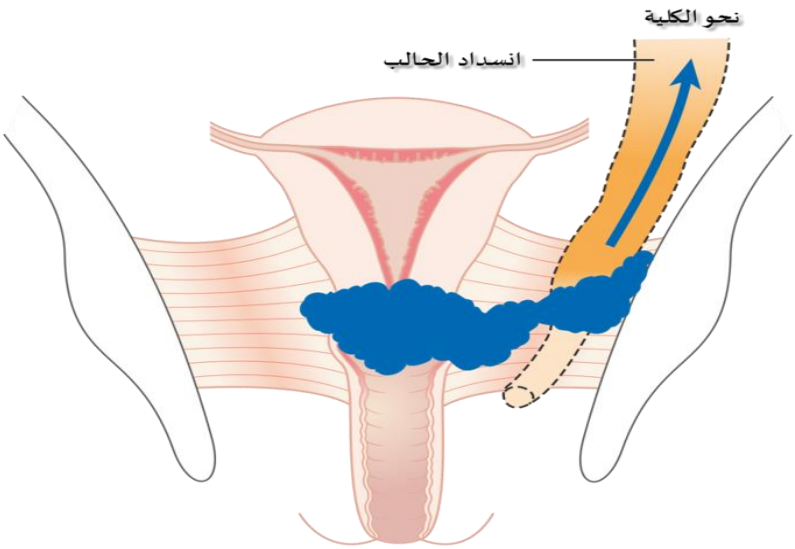
7-4- المرحلة 3 :يصل السرطان إلى مرحلة متطورة ، بحيث ينتشر و يصل إلى الثلث العلوي و السفلي من المهبل و إلى جدار الحوض مما يلحق الضرر بالكلى , وتنقسم الى مرحلتين اعتمادا على مدى انتشار السرطان :

- **المرحلة أ :** إصابة الثلث العلوي من المهبل و لا يوجد انتشار لجدارالحوض . [103]



الشكل 21: المرحلة أ من -3- من سرطان عنق الرحم [101]

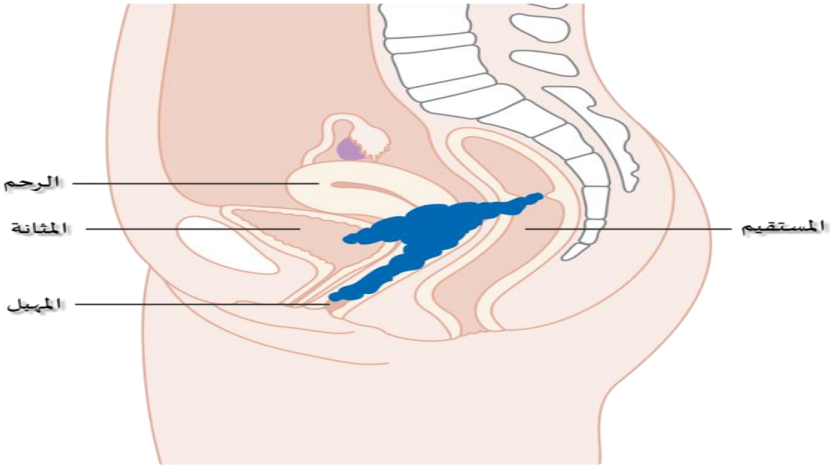
- **المرحلة ب :** يمتد السرطان إلى جدار الحوض ، يصبح حجمه كبيرا يؤدي لسد الحالبين (الأنابيب التي تربط الكليتين بالمثانة) .[103]



الشكل 22: المرحلة ب من -4- (انتشار السرطان نحو الكلية)[101]

5-7- المرحلة 4 :إصابة سريرية في الغشاء المخاطي للمثانة و المستقيم و أجزاء أخرى من الجسم وتنقسم إلى مرحلتين :

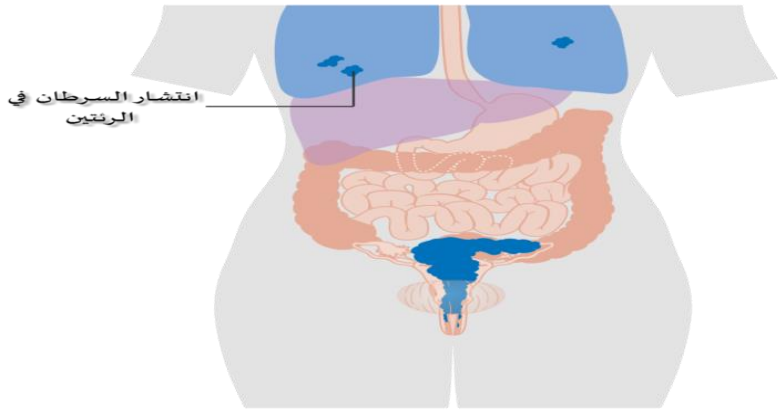
- **المرحلة أ** : انتشار الورم إلى أعضاء الحوض المجاورة (المثانة و المستقيم) [103].



:

الشكل 23: المرحلة أ من -4- (انتشار السرطان في المثانة والمستقيم) [101]

- **المرحلة ب** : انتشار الورم إلى أعضاء بعيدة عن عنق الرحم ، مثل الكبد و الأمعاء و الرئتين والعظام [103].



الشكل 24: المرحلة ب من -4- (انتشار السرطان إلى أعضاء أخرى كالرئتين)[101]

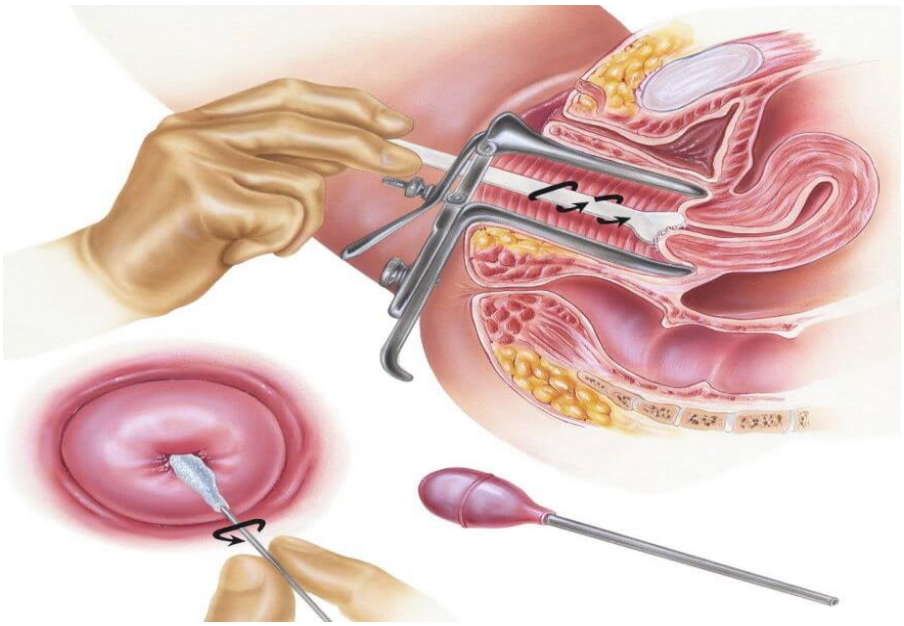
8 - تشخيص سرطان عنق الرحم

8-1- الفحص الإكلينيكي :

أولا يسأل الطبيب عن التاريخ الطبي و العائلي للسيدة و يشمل ذلك المعلومات المتعلقة بعوامل الخطورة و أعراض سرطان عنق الرحم , حيث يتم فحص الحوض وإجراء اختبار مسحة العنق بالإضافة إلى ذلك يستشعر الطبيب الغدد اللمفاوية للحصول على أدلة حولا وجود ورم خبيث أو لا فالفحص الإكلينيكي الكامل يساعد في تقييم الحالة الصحية العامة. [104]

8-2- إجراء اختبار مسحة عنق الرحم (لطاخة عنق الرحم) :

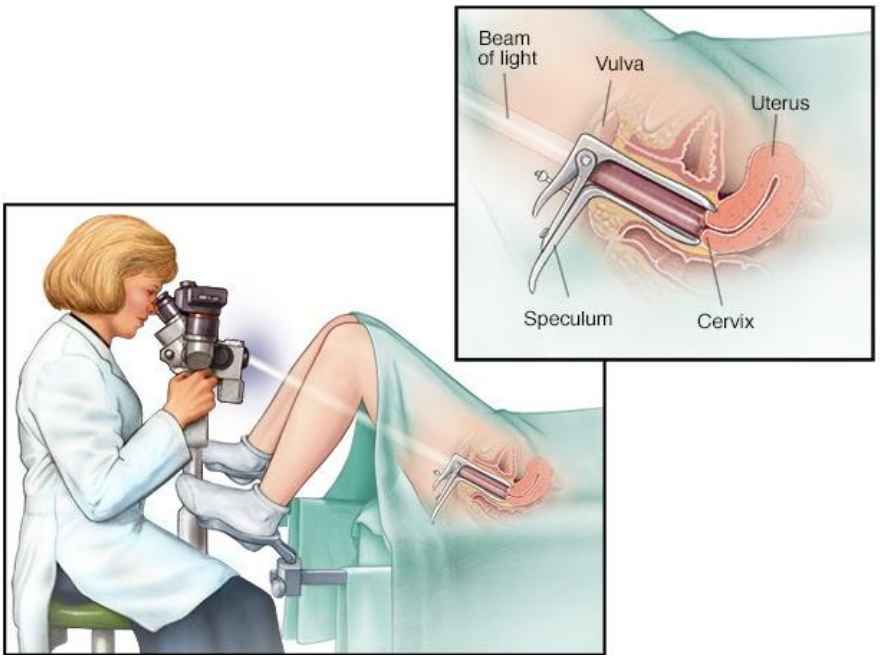
تكشف مسحة عنق الرحم عن التغييرات في خلايا عنق الرحم التي قد تشير إلى إمكانية الإصابة بالسرطان في المستقبل , بحيث يعد الكشف المبكر عن هذه الخلايا غير الطبيعية الخطوة الأولى لإيقاف الإصابة المحتملة بسرطان عنق الرحم . [105]



الشكل 25: اختبار مسحة عنق الرحم. [106]

8- 3- التنظير المهبلي:

إذا أظهر اختبار عنق الرحم وجود خلايا غير طبيعية يتم إجراء اختبار يسمى التنظير المهبلي حيث يتم وضع منظار (أداة لها عدسات مكبرة تبقى خارج الجسم) يتيح للطبيب رؤية سطح عنق الرحم بشكل واضح , تنظير المهبل عادة لا يسبب أي إزعاج فيمكن القيام به بأمان حتى لو كانت السيدة حامل و من الأفضل أن يكون ذلك خارج فترة الحيض , عند القيام بهذا الإجراء يمكن للطبيب وضع محلول ضعيف من حمض الأسيتيك على عنق الرحم لجعل أي مناطق غير طبيعية أسهل للرؤية , إذا شوهدت منطقة غير طبيعية يتم عمل خزعة (إزالة قطعة صغيرة من الأنسجة) بعدها يتم إرسال الأنسجة إلى مختبر ليتم النظر إليها تحت المجهر . [105]

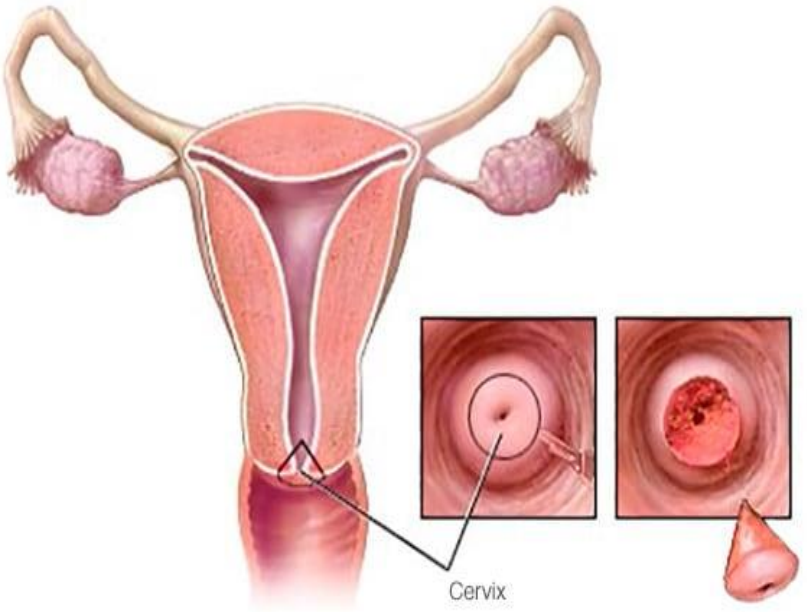


الشكل 26: التنظير المهبلي .[107]

4-8 - خزعات عنق الرحم:

يمكن استخدام عدة أنواع من الخزعات لتشخيص سرطان عنق الرحم و التغيرات ما قبل السرطان و بعده , هذه الإجراءات قد تشعر المريضة بتقلصات خفيفة أو ألم و يمكن أن يحدث لديهن بعض النزف الخفيف ,وأهم هذه الخزع ما يلي :

- ✓ **خزعة التنظير المهبلي :**في هذا النوع من الخزعة ، يتم فحص عنق الرحم بواسطة منظار المهبل للعثور على المناطق غير الطبيعية , يتم بعد ذلك استخدام مخدر موضعي لتخدير عنق الرحم و إزالة جزء صغير من منطقة غير طبيعية (خزعة) باستخدام ملقط . [108]
- ✓ **خزعة المخروط:**في هذا الإجراء يقوم الطبيب بإزالة قطعة نسيج على شكل مخروط من عنق الرحم و تشمل الأنسجة التي تمت إزالتها منطقة التحول (المنطقة المعرضة لخطر الإصابة بفيروس HPV والتغيرات ما قبل السرطان . [109]



الشكل 27 : خزعة مخروطية من عنق الرحم [110]

9- علاج سرطان عنق الرحم

يعتمد علاج سرطان عنق الرحم على عدة عوامل مثل : مرحلة السرطان , المشكلات الصحية الأخرى

9-1- الجراحة :

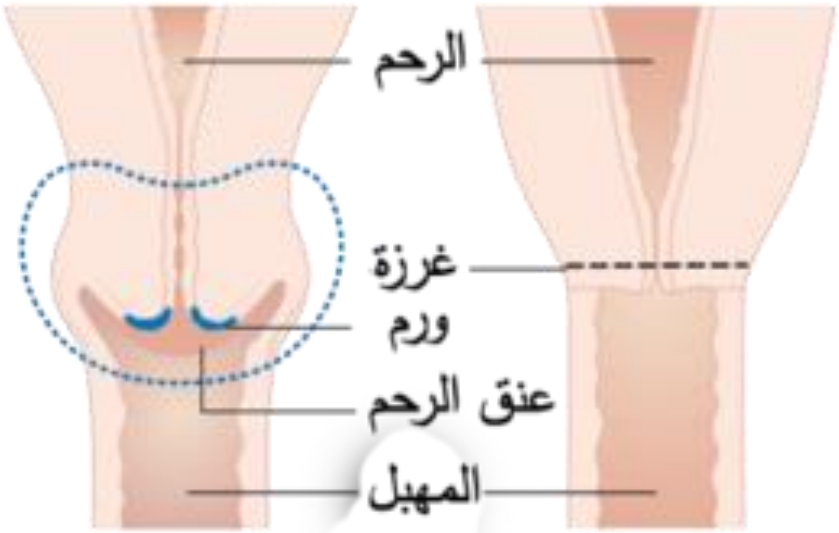
يتم فيها إزالة الورم إما عن طريق المهبل أو عن طريق فتح البطن ويلجأ إليها خاصة في المراحل المبكرة من المرض وتتضمن الخيارات التالية :

- ✓ **استئصال السرطان فقط :** في هذه الحالة يتم نزع قطعة مخروطية الشكل من نسيج عنق الرحم مع ترك بقية عنق الرحم سليم وهذا الخيار قد يجعل الحمل ممكنا في المستقبل و من الطرق المستخدمة لإجراء خزعة مخروطية :

* إجراء الختان الجراحي الحلقي الكهربائي : يتم إزالة الأنسجة بحلقة أسلاك رقيقة يتم تسخينها بالكهرباء و تعمل كسكينة صغيرة مع استخدام مخدر موضعي . [111]

* خزعة المخروط بالسكين البارد : يستخدم في هذه الطريقة مشرط جراحي أو ليزر و التخدير يكون أما عاما أو موضعيا .

- ✓ **استئصال عنق الرحم :** وذلك بإجراء قطع جذري لعنق الرحم فيزال عنق الرحم وبعض الأنسجة المحيطة به مع بقاء الرحم لذا ربما يكون الحمل ممكنا . [111]



الشكل 28 : عملية جراحية لاستئصال عنق الرحم [112]

استئصال الرحم يشمل إزالة كل من عنق الرحم والرحم وجزء من المهبل عن طريق إجراء عدة شقوق صغيرة في البطن بدلا من شق واحد كبير , هذه العملية يمكن أن تعالج سرطان عنق الرحم في مراحله المبكرة وتمنع ارتداده لكن من المستحيل أن يحدث الحمل مستقبلا . [111]

9 -2 - العلاج الإشعاعي :

يستخدم العلاج الإشعاعي حزما مرتفعة الطاقة مثل الأشعة السينية للقضاء على الخلايا السرطانية , يمكن استخدام نوعين من العلاج الإشعاعي :

- العلاج الإشعاعي الموضعي الرحمي المهبلي (الإشعاع الداخلي) : حيث يتم إدخال جهاز مملوء بمادة مشعة إلى تجويف الرحم والمهبل وملامسة الورم , تستغرق عادة بضع دقائق فقط .
- العلاج بالكوبالت (الإشعاع الخارجي) : حيث يكون المصدر المشع خارجيا على مسافة من الورم فيتم توجيه الحزمة الإشعاعية إلى المنطقة المصابة .

يمكن استخدام العلاج الإشعاعي قبل الجراحة و يسمى adjuvante radiothérapienéo حيث يستخدم بمفرده أو مع العلاج الكيميائي بهدف تدمير الورم أو تقليل حجمه لتسهيل الجراحة , يمكن استخدامه أيضا بعد الجراحة بحوالي 4 أو 6 أسابيع ويسمى radiothérapie adjuvante وقد يرتبط بالعلاج الكيميائي والهدف منه هو استئصال أي خلايا سرطانية قد تبقى في منطقة الأعضاء التناسلية بعد الجراحة . [113]

9-3- العلاج الكيميائي :

يسمى أيضا العلاج الطبي يعتمد على إعطاء الأدوية المضادة للسرطان سواء عبر الوريد أو على هيئة أقراص و عادة ما يتم دمجه مع العلاج الإشعاعي كجزء من العلاج الكيميائي المتزامن حيث يشكل هذا المزيج على وجه الخصوص العلاج المرجعي للأورام التي يزيد حجمها عن 4 سنتيمترات أو التي انتشرت خارج عنق الرحم إلى الحوض . [113]

9-4- العلاج المناعي :

كشفت العديد من الدراسات عن وجود جزيئات بروتينية خاصة على سطح الخلايا السرطانية (نقاط التفتيش PD-L1) والتي تساعد الورم على الاختباء من جهاز المناعة , يتمثل العلاج المناعي في استخدام الأدوية التي تقمع نشاط هذه الجزيئات (مثبطات نقاط التفتيش PD-L1) هذه الأدوية ليس لها تأثير على الخلايا نفسها لذلك عادة ما يتحمل المرضى العلاج بشكل جيد ويتم اللجوء إلى هذا النوع من العلاج إذا كان المرض في مرحلة متقدمة(المرحلة 4 من سرطان عنق الرحم) ولم تفلح أنواع العلاج الأخرى في التصدي له حيث تحقن الأدوية عن طريق الوريد مرة واحدة كل 3 أسابيع وتختلف مدة الدورة حسب الخصائص الشخصية لكل مريض و يتناقص حجم الورم ويتوقف تطوره بعد انتهاء فترة العلاج .[114]

10-الوقاية من سرطان عنق الرحم

للتقليل من خطر الإصابة بسرطان عنق الرحم يجب الالتزام بما يلي : .

10-1- التطعيم ضد فيروس الورم الحليمي البشري :

يمكن للقاح ضد فيروس الورم الحليمي البشري أن يحمي من أنواعه المختلفة التي يمكن أن تسبب سرطان عنق الرحم حيث يوصى بتلقي اللقاح للفتيات والفتيان في سن 11 أو 12 عاما و يمكن إعطاؤه حتى سن 26 عاما و بالتالي يساعد هذا اللقاح في منع إصابة الأولاد بأنواع الفيروس التي يمكن أن تسبب سرطانات الفم ’ الحنجرة والقضيب والشرج بالإضافة إلى الثآليل التناسلية. [115]

10-2- الجنس الآمن :

استخدام الواقي الذكري أثناء ممارسة الجنس يمكن أن يقلل من خطر الإصابة بفيروس HPV وغيره من الأمراض المنقولة جنسيا لكون هذا الأخير ينتقل عن طريق الاتصال الجنسي .[115]

10- 3 - الخضوع لفحوصات مسحة عنق الرحم :

إن إجراء اختبارات عنق الرحم بانتظام سيساعد في الكشف المبكر عن الأمراض ويصبح العلاج سهلا حيث تكشف عن التغيرات في خلايا عنق الرحم قبل أن تصبح سرطانية ومن المستحسن أن تبدأ النساء في إجراء اختبارات عنق الرحم في سن 21 عاما أو بمجرد أن يصبحن نشيطين جنسيا و يستمرون في إجراءها كل ثلاث سنوات حتى سن 65 عاما .[115]

10- 4 - الإقلاع عن التدخين :

الإقلاع عن التدخين من أجل صحة جيدة بشكل عام وكذلك لتقليل خطر الإصابة بسرطان عنق الرحم فالتدخين يمكن أن يزيد من خطر الإصابة ويجعل علاجه أكثر صعوبة .[115]

10- 5 - إتباع قواعد النظافة العامة :

فالحفاظ على نظافة المنطقة التناسلية يقلل من خطر الإصابة بعدوى فيروس الورم الحليمي البشري و منع انتشاره وبالتالي تفادي الإصابة بسرطان عنق الرحم .[115]

10-6 -إتباع نظام غذائي صحي :

النظام الغذائي الصحي الغني بالفواكه والخضروات والحبوب الكاملة و غيرها يحسن من مستويات المناعة في الجسم وبالتالي يقلل من خطر الإصابة بسرطان عنق الرحم .[115]

III. فيروس الورم الحليمي البشري

فيروس الورم الحليمي البشري هو عدوى شائعة منقولة جنسيا ويصاب به تقريبا جميع الأشخاص النشطين جنسيا في مرحلة ما من حياتهم دون أن تظهر عليهم أعراض عادة ويمكن أن يؤثر على الجلد والمنطقة التناسلية و الحلق, تساعد الواقيات على منع الإصابة بفيروس الورم الحليمي البشري ولكنها لا توفر حماية كاملة لأنها لا تغطي كل مساحة الجلد في المنطقة التناسلية ,وعادة ما يختفي الفيروس من تلقاء نفسه دون علاج وتسبب بعض حالات العدوى بالفيروس ثاليل تناسلية ويمكن أن يسبب البعض الآخر منها نشوء خلايا غير طبيعية تتطور لتصبح سرطانا, ويمكن الوقاية منه باستخدام اللقاحات . في الوقت الراهن يشكل سرطان عنق الرحم السرطان النوع الأكثر شيوعا للسرطانات التي يسببها فيروس الورم الحليمي البشري وقد يسبب أنواع أخرى من السرطان ولكنها أقل شيوعا تصيب الرجال والنساء من بينها سرطان الشرج , المهبل , الفم , الحلق والقضيب .[116]

1- تعريف الفيروس

- فيروس الورم الحليمي البشري HPV ينتمي لعائلة الفيروسات الحليمية*papillomaviridae* ذات الحمض النووي ADN الذي يندمج بالكامل مع ADN الخلية المضيفة ويصيب الخلايا الظهارية .
- مقاوم لدرجة الحرارة وتغيرات pH وهذا ما يجعله مقاوم للوسط الخارجي (المذيبات العضوية والمنظفات) .
- فيروس غير مغلف ومتناظر يتكون من 72 كبسولة خماسية تحيط بالجينوم .
- حمضه النووي مزدوج السلسلة يتكاثر في نواة الخلية . [117]
- يوجد أكثر من 100 نوع جيني لفيروس الورم الحليمي البشري يتم تصنيفها إلى فصائل وأجناس وأنواع بناءا على الاختلاف في تسلسل نكليوتيدات الحمض النووي .[118]

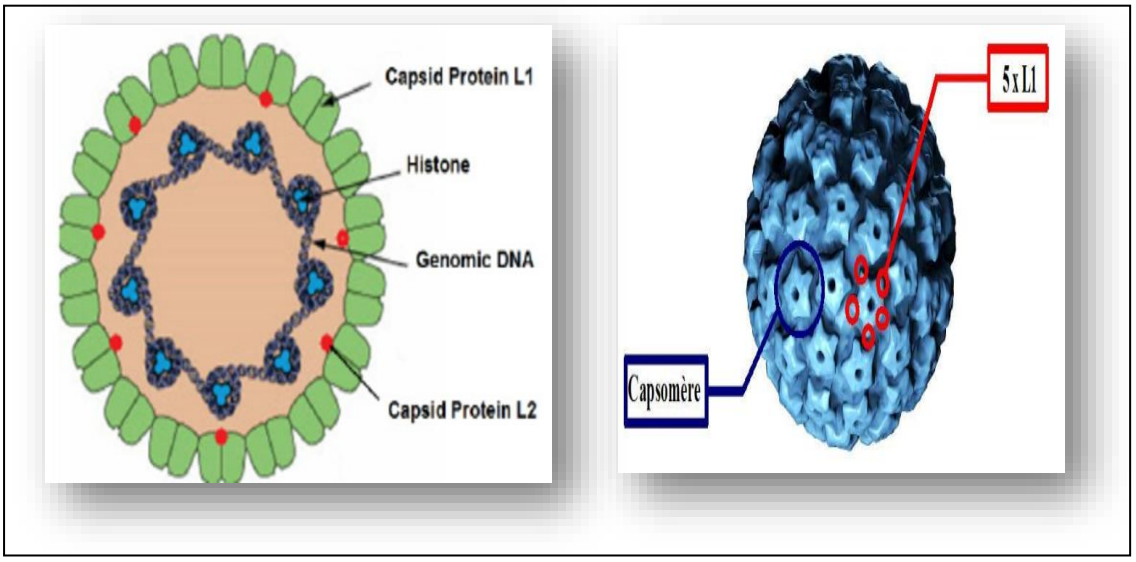
2- بنية فيروس الورم الحليمي البشري

2-1- القفيصة La capside :

فيروسات الورم الحليمي البشري هي فيروسات صغيرة , غير مغلفة , يبلغ قطرها من 45 إلى 55 نانومتر القفيصة كروية مكونة من 8000 زوج قاعدي و بروتينيين مشفرين فيروسيا L1 هو البروتين الهيكلي الرئيسي الذي يشكل خماسيات تسمى Capsomeres وعددها 72 , L2 هو البروتين الهيكلي الثانوي[119].

2- 2- التنظيم الجيني :

جينوم فيروس HPV هو جزيء ADN دائري مزدوج السلسلة مرتبط بالهستونات يبلغ حوالي 8 كيلوبايت أي حوالي 8000 زوج قاعدي والذي يشفر من 8 إلى 10 بروتينات .[119]



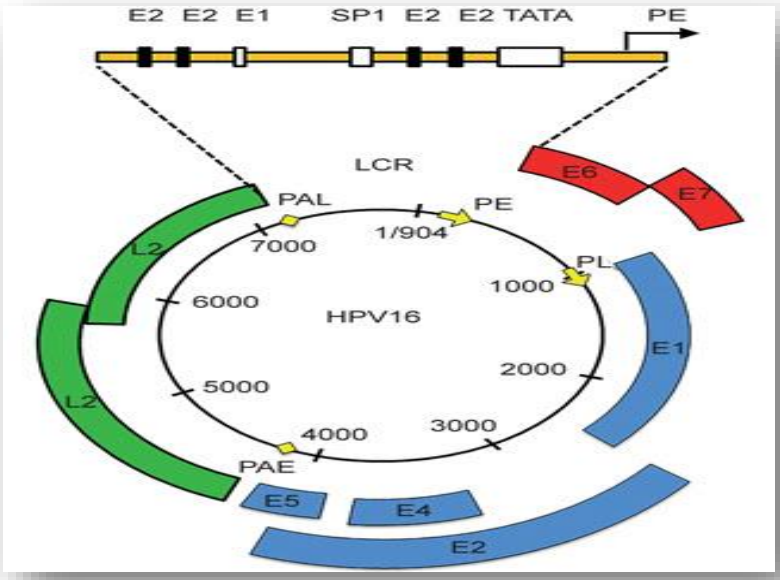
الشكل 29 : بنية فيروسHPV. [120]

هناك نوعين من الجينات :

أ- **جينات مبكرة :** E1 , E2 , E4 , E5 , E6 , E7 تستنسخ أولا لتعطي بروتينات غير هيكلية تشارك في تكرار الحمض النووي الفيروسي وتنظيم التعبير عن الجينات الفيروسية والبروتينات الورمية [119].

ب- **جينات متأخرة:** L2 و L1 تعطي بروتينات قشرية (capside)

كما يوجد منطقة LCR (منطقة التحكم الطويلة) وهي منطقة غير مشفرة تحتوي على 400 إلى 1000 نكليوتيدة وعلى الأصل الفيروسي للتكاثر والتسلسلات التي تنظم التكاثر والنسخ بالإضافة إلى محفزات الجينات المتأخرة والمبكرة .[119]



الشكل 30: التنظيم الجيني لفيروس HPV 16. [121]

جدول 01: وظيفة البروتينات الفيروسية [122]

البروتين	الوظيفة
E1	• يتدخل في تكرار الحمض النووي الفيروسي
E2	• يتـدخل في تنظـيم النسـخ الفـيروسي وتكـاثر الحمض النووي الفيروسي .
E3	• وظيفته غير معروفة
E4	• نضوج وإطلاق الجسيمات الفيروسية (يسهل تغليف الجينوم ويعزز انتشار وإطلاق الفيروس)
E5	• يحفز تكاثر الخلايا يتم التعبير عنه بواسطة فيروس الورم الحليمي عالي الخطورة HPV 16, معظـم فيروسـات الـورم الحلـيمي البشـري منخفضة الخطورة لا تحتوي على البروتين E5
E6	• بروتين سرطاني يرتبط ب P53 ويعطله وفقدان P53 يسـمح بـتراكم الطفـرات الجينيـة وبالتـالي تطور السرطان .
E7	• بـروتين سرطـاني , يعطـل نشـاط عامـل النسـخ المرتبط ببروتين PRb وبالتالي فقدان السيطرة على دورة الخلية والتعبير عن الجينات التكاثرية .
E8	• وظيفته غير معروفة
L1	• بـروتين هـيكلي رئيسي- مـن الكبسـولة ضروري لتشـكيل الجسـيمات الفيروسـية الـتي تـرتبط بمستقبل الخلية المستهدفة . • مصدر المستضدات لتطوير اختبارات Elisa المصلية وإنتاج اللقاحات .
L2	• بروتين هيكلي بسيط للغشاء , أقل تطورا من بروتين L1

3- تصنيف فيروس الورم الحليمي البشري

تم تحديد أكثر من 200 نوع من فيروس الورم الحليمي البشري [117] , و تجتمع الأنواع المختلفة في أجناس (Alpha- HPV , Beta- HPV , Mu- HPV , Nu – HPV) . [118]

فيروسات الورم الحليمي البشري محددة و نوعية للأنواع المضيفة , تستهدف أنسجة معينة بشكل عام للجلد أو الأغشية المخاطية الحرشفية , و قد تم وصف أكثر من 120 نمط وراثي من فيروس الورم الحليمي , حوالي 40 منها تصيب الأغشية المخاطية الشرجية التناسلية .[123]

أ- **فيروس الورم الحليمي البشري الموجه للجلد :** يصيب الخلايا الظهارية للجلد و يمكن أن يتسبب في أورام حميدة مثل الثاليل و أيضا قد تسبب أورام خبيثة مثل سرطان الخلايا الحرشفية (سرطان الجلد) .[123]

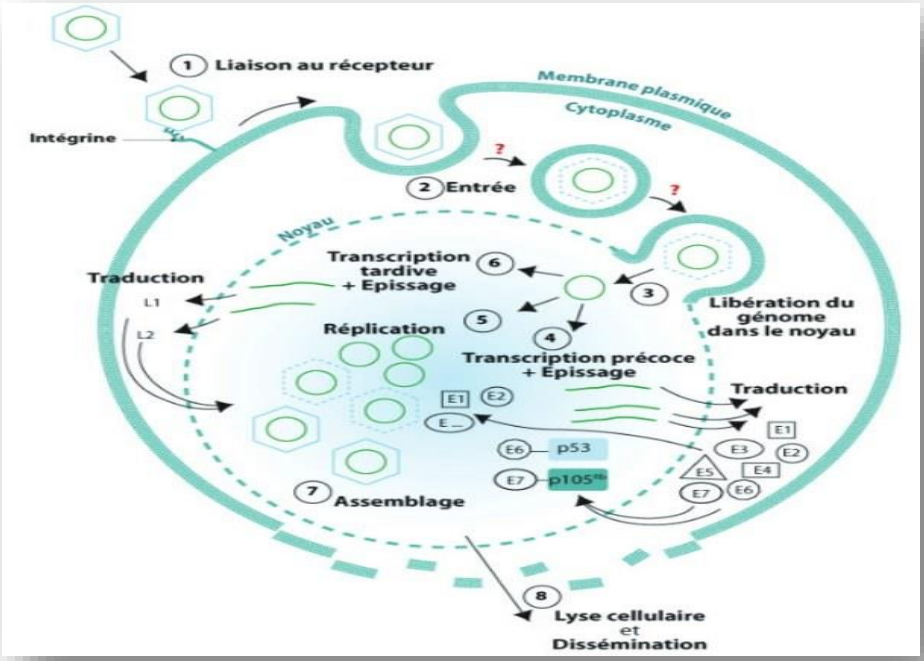
ب- **فيروس الورم الحليمي البشري الموجه للأغشية المخاطية :** يصيب الخلايا الظهارية للأغشية المخاطية التناسلية, و تنقسم لمجموعتين :

- فيروس الورم الحليمي البشري مع خطر منخفضمثل :HPV11 . 6 HPV و التي يمكن أن تسبب ظهور أورام حميدة أو الثاليل التناسلية .[123]

فيروس الورم الحليمي البشري عالي الخطورة مثل :16.18.31.33.45.52.58 HPV

- HPV16هو النوع الأكثر شيوعا يشارك في 55 % من حالات سرطان عنق الرحم ويرتبط بشكل رئيسي بسرطان الخلايا الحرشفية أما HPV18 هو النوع الثاني الأكثر شيوعا يشارك بنسبة % 10إلى 15% من حالات سرطان عنق الرحم ويرتبط بشكل أساسي بالسرطان الغدي الناشىء من باطن عنق الرحم .[123]

4- دورة حياة فيروس الورم الحليمي البشري



الشكل 31: دورة حياة فيروس HPV [124]

لكي تحدث العدوى يجب أن تتمكن الجزيئات الفيروسية من الوصول إلى الخلايا الموجودة في الطبقة القاعدية للظهارة يرتبط الفيروس بالخلية بعد تعرف الشكل المستضدي على سطح الفيروس (بروتينات القفيصةL1 و L2) على المستقبل الموجود على سطح الخلية المستهدفة intégrine .[125].

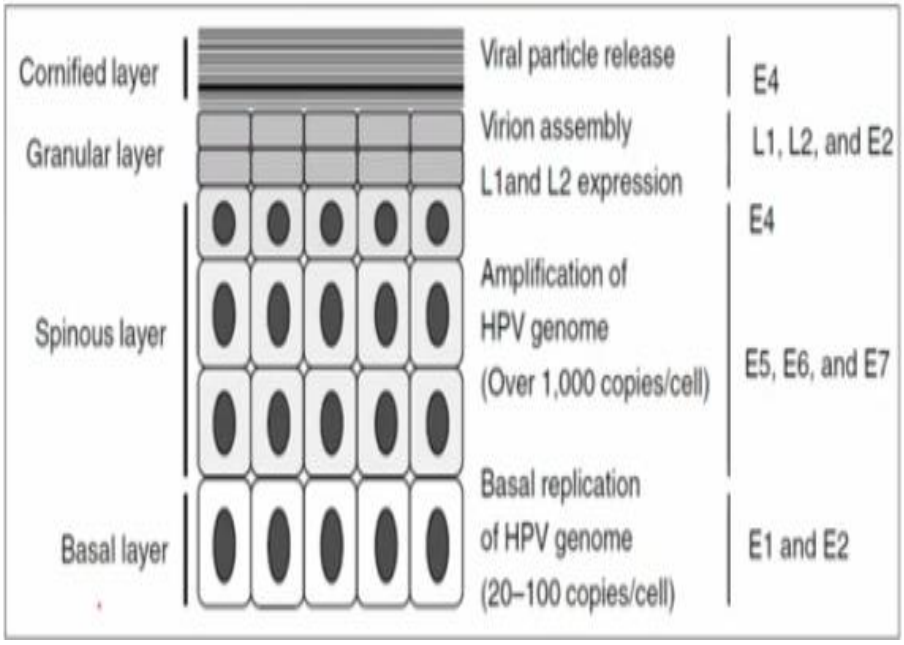
يدخل الفيروس إلى سيتوبلازم الخلايا الظهارية القاعدية المتكاثرة عن طريق البلعمة الخلوية ثم ينتقل نحو النواة بفضل الشبكة البروتينية للهيكل الخلوي ويحرر محتواه الوراثي داخل النواة وتبدأ مرحلة تضاعف الفيروس بواسطة إنزيمات خلوية خاصة .[125].

في الطبقة القاعدية للخلايا الظهارية غير المتمايزة يتم التعبير عن الجينات E1وE2 (نسخ وترجمة) تعمل على تكاثر الجينوم الفيروسي بشكل بطيء (20 -100 نسخة في الخلية الواحدة) [126].

في الطبقة فوق القاعدية يتم التعبير عن E5 ; E6 ; E7 لإبقاء آلية التكاثر الخلوي نشطة ومنع توقف نمو الخلايا وتأخير التمايز , E7 يرتبط ب pRb ويجبر الخلايا الكيراتينية المصابة على البقاء في حالة تكاثر و E6 يحفز التحلل السريع ل p53 لمنع موت الخلايا المبرمج , في هذه الطبقة يحدث تحفيز

التعبير عن جميع الجينات الفيروسية وبالتالي تضاعف الفيروس يكون سريع (1000 نسخة في الخلية الواحدة) .[126].

في الطبقات العليا من الظهارة يتم التعبير عن L1 وL2 وتتجمع ذاتيا لتشكل القفيصة ويتم فيها تغليف الحمض النووي الفيروسي , على الرغم من أنه يمكن تجميع الجزيئات الفيروسية في غياب L2 إلا أن وجودها يزيد من كفاءة التغليف وبالتالي إنتاج فيروسات جديدة في الطبقة العليا من الظهارة ويتم إطلاقها عن طريق العملية الطبيعية لتساقط الخلايا الظهارية في نهاية عمرها أو ينتقل عن طريق الاتصال المباشر أثناء الاتصال الجنسي على سبيل المثال. [127]



الشكل 32: مسار الدورة الفيروسية داخل ظهارة عنق الرحم [124]

5- طرق انتقال الفيروس

عدوى فيروس الورم الحليمي البشري سهلة للغاية وطرق النقل الرئيسية تتمثل في :

- **الاتصال المباشر :** من خلال لمس المناطق المصابة من الجلد , قد يكون من شخص لآخر أو العدوى الذاتية وهو أمر شائع عند الأطفال مثلا يكون على الأصابع ثم ينتقل إلى أجزاء أخرى من البشرة [128]
- **الاتصال الجنسي:** فرصة الإصابة من خلال شريك مصاب هي % 60 أيضا تعدد الشركاء الجنسيين وممارسة الجنس غير المحمي أي دون استعمال الواقي الذكري (على الرغم من أن وسائل منع الحمل العازلة لا توفر ضمانا بنسبة 100 %) قد تزيد من احتمال الإصابة بالفيروس .كما أثبتت

الدراسات بأن فيروس HPV موجود في 2 % من النساء العذراء وانخفض معدل انتقاله بين هؤلاء النساء مما يؤكد دور الاتصال الجنسي في انتقاله [128]

- **الاتصال غير المباشر :** يمكن أن تبقى فيروسات الورم الحليمي على الأسطح والأدوات المنزلية المختلفة خاصة البيئات الرطبة كالحمامات والمراحيض كما أن استخدام منتجات العناية الشخصية لأشخاص مصابين يزيد بشكل كبير من خطر الإصابة [128]
- قد ينتقل من الأم إلى الجنين , في بعض الدراسات تم اكتشاف الحمض النووي الفيروسي في السائل الأمنيوسي وأغشية الجنين ودم الحبل السري وخلايا الأرومة المغذية للمشيمة مما يشير إلى أن انتقال العدوى قد يكون ممكنا قبل الولادة , يتراوح معدل انتشار الفيروس عالي الخطورة بين 20% إلى 38% عند الأطفال حديثي الولادة [128].

6- أعراض فيروسHPV

يتم القضاء على فيروس HPV من قبل الجهاز المناعي في معظم الحالات قبل تسببه في ظهور أي أعراض وعندما تحدث فان الأعراض الأكثر شيوعا هي ظهور الثاليل فعلامات العدوى يمكن أن تحدث بعد أسابيع أو شهور أو حتى سنوات من إصابة الشخص بالفيروس .[129]

قد يظهر لدى المصاب نتوء جلدي صغير واحد أو مجموعةالثآليل تختلف في الحجم والمظهر وتسبب الحكة والحرقان وقد تظهر على الفرج والمهبل وعنق الرحم والقضيب وكيس الصفن بالإضافة إلى المستقيم والشرج .

تظهر الثاليل التناسلية على شكل آفات جلدية مسطحة أو نتوءات تشبه القرنبيط , عند الرجال تظهر على مستوى القضيب أو كيس الصفن أما بالنسبة للنساء تظهر على الفرج وفي بعض الحالات على المهبل أو عنق الرحم أو حول فتحة الشرج مسببة الشعور بالحكة ونادرا ما تسبب الألم وعدم الراحة .[129]

الشكل 33: الثآليل التناسلية [130]

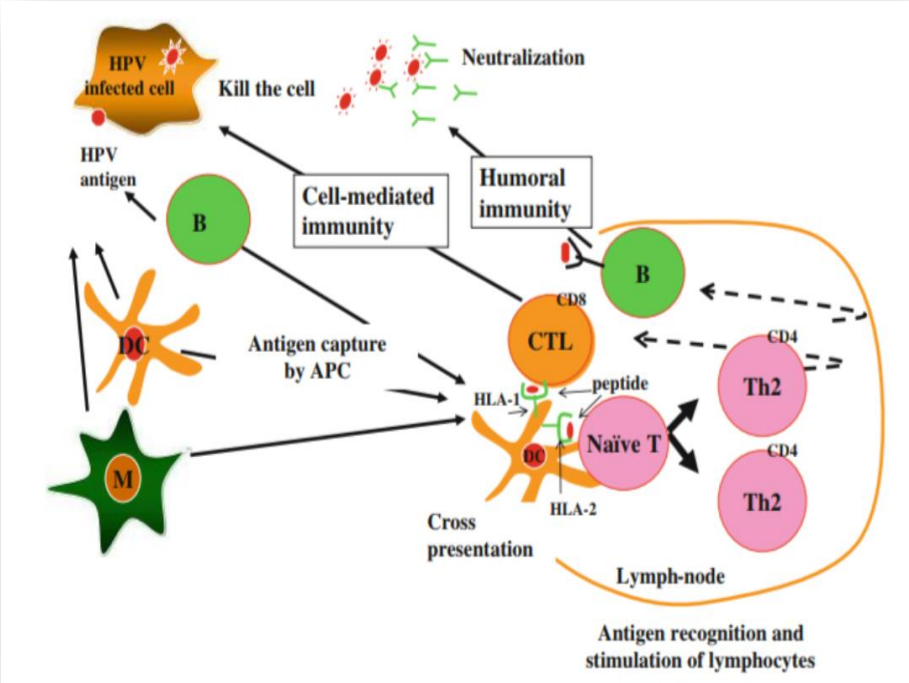
7- الاستجابة المناعية ضد عدوى فيروس الورم الحليمي البشري

خلال العدوى المبكرة يخلق الجهاز المناعي الفطري بيئة دقيقة للإلتهابات عن طريق تجنيد الخلايا المناعية الفطرية : الخلايا الجذعية (DC) , خلايا لانجرهانس (LC) , القاتل الطبيعي (NK) , (NKT) و الخلايا الكيراتينية للقضاء على الخلايا المصابة وبدأ استجابة مناعية مكتسبة وفعالة .[131]

تلعب كل من DCوالبالعات الكبيرة (CPA) دور في تعزيز الاستجابة المناعية بعرض المستضد على الخلايا التائية .[131]

تلتقط CPA بروتينات فيروس الورم الحليمي البشري و تهضمها إلىببتيدات ثم تعرضها على سطحها بواسطةHLA-1 و HLA-2 , ثم يتم نقلها إلى العقد اللمفاوية لتنشيط الخلايا LT4 بتدخل CD4 و تتمايز إلى الخلايا التائية المساعدة LTH1 LTH2و مفرزة السيتوكينات لتنشيط الخلايا LT8 على التكاثر والتمايز إلى التائية السامة LTc التي يمكنها التخلص من الخلايا السرطانية عن طريق افراز الأنترفرون هذا من جهة ومن جهة أخرى تحفز LB على التكاثر والتمايز إلى LBp المفرزة للأجسام المضادة ضد بروتينات القفيصة L1 و L2 وضد البروتينات المسرطنة . [132]

- الخلايا NKT تنتج السيتوكينات التي تساهم في تنظيم الاستجابة المناعية وتعزز وظيفة الخلايا المناعية الأخرى كما يمكنها القضاء مباشرة على الخلايا المصابة بالفيروس .
- الخلايا NK لها القدرة على التعرف على الخلايا المصابة ب HPV وقتلها من خلال آليتين : السمية الخلوية أو الموت الخلوي المبرمج .
- الخلايا LC تلعب دور في تنظيم استجابة الجهاز المناعي لمكافحة الأجسام الغريبة ومنعها من الوصول إلى الرحم والتسبب في الإصابة بالعدوى .مرجع . [131]



الشكل 34: الاستجابة المناعية الخلطية و الخلوية ضد فيروس.HPV [133]

8- التشخيص

قد يتمكن الطبيب من تشخيص عدوى فيروس الورم الحليمي البشري بمجرد الكشف البصري عن الثاليل , أما إذا كانت ثاليل الأعضاء التناسلية غير مرئية يتم إجراء احدى الطرق التالية :

8-1- التنظير المهبلي : هو الفحص الاول الذي يتم إجراؤه و هو يتكون من فحص عنق الرحم بعمق باستخدام منظار المهبل (عدسة مكبرة) و استخدام الصبغة , في حالة وجود أفات سابقة للتسرطن يتم إجراء خزعة . [134]

8-2- مسحة عنق الرحم : يتم إدخال منظار في المهبل لاختراق جدار عنق الرحم و تصويره , ثم اخذ عينة من الأغشية المخاطية السطحية لعنق الرحم بإتباع احد الطريقتين التاليتين : [134]

أ- **الطريقة الكلاسيكية او التقليدية :** هي التقنية الأكثر استخداما و يتم فيها استعمال فرشاة تأخذ كلا من خلايا باطن عنق الرحم و عنق الرحم الخارجي , و توضع على شريحة و يتم تثبيتها . [134]

ب- **طريقة الوسط السائل (طبقة رقيقة) :** يتم وضع الفرشاة على الفور في زجاجة مملوءة بسائل حافظ يسمح بنقلها إلى المختبر ثم يرشح السائل من الخلايا التي تم نقلها إلى شريحة مما يسهل قراءتها . [134]

3-8- اختبـار محلـول الخـل (حمـض الخليـك): يؤثر محلول الخل على المناطق التناسلية المصابة بفيروس الورم الحليمي البشري فيغير لونها إلىالأبيض و قد يساعد ذلك في تحديد الآفات التي يصعب رؤيتها .[134].

4-8- اختبار فيروس الورم الحليمي البشري : هناك العديد من التقنياتالكمية و النوعية للكشف عن فيروس الورم الحليمي البشري :

- **تقنية PCR :** تستهدف الكشف عن وجود الحمض النووي للأنواع عالية الخطورة من فيروس الورم الحليمي البشري التي لها علاقة بسرطانات الأعضاء التناسلية . [134]

5-8- تشخيص CIN (ورم عنق الرحم داخل الظهارة)

- الفحص المجهري لخلايا عنق الرحم على المسحة بتقنية papanicolaou (تقنية تلوين خلوي للتمييز بين الخلايا و لها القدرة على اكتشاف الخلايا السرطانية) تجعل من الممكن التعرف على CIN
- يتم تحديد درجة CIN من خلال كمية السيتوبلازم بالنسبة لحجم النواة فكلما كان حجم النواة كبير زادت خطورته. [135]

❖ **التصنيف النسيجي لفيروس HPV في عنق الرحم**

استمرار فيروس الورم الحليمي البشري المسرطنة في أنسجة ظهارة عنق الرحم يؤدي لتطور السرطان و آفاتهالأولية , و يبلغ الذروة عند اندماج الجينوم الفيروسي في نواة الخلايا الظهارية و ينتقل من عدوى كامنة إلى عدوى محمولة و بالتالي فان تقدم المخاطر مرتفع .[136].

يسبق سرطان الخلايا الحرشفية الغازية لعنق الرحم فترة طويلة ما قبل الغازية تسمى : ورم عنق الرحم داخل الظهارة (CIN) و يصنف في 3 درجات اعتمادا على نسبة سمك الظهارة :

- **CIN :** يسمى أيضا خلل التسنج الخفيف , و هي العملية الحميدة الوحيدة المرتبطة بعدوى فيروس الورم الحليمي البشري و هو يمثل آفات داخل الظهارة منخفضة الدرجة تنتج عن أنواع فيروسية منخفضة و عالية الخطورة . [137]
- **CIN 2 :** يسمى أيضا خلل التسنج المعتدل , تمتد الآفة إلى الثلث الأوسط من الظهارة و يمكن ملاحظة الاشكال المتباينة على النصف السفلي بأكمله من الظهارة.[135]
- **CIN 3:** يسمى أيضا خلل التسنج الشديد و هو سرطان موضعي تمتد فيه الآفة على كامل سمك الظهارة [135]

9- العلاج

لا يمكن علاج الإصابة بفيروس الورم الحليمي البشري ولكن يمكن علاج الأعراض المصاحبة للعدوى كالثآليل (يختلف العلاج باختلاف نوع الثآليل وموقعها) أو إزالة تشوهات عنق الرحم بإحدى الطرق المذكورة سابقا .

لا تحتاج الثآليل المصاحبة للإصابة بعدوى فيروس HPV في معظم الحالات للعلاج وتزول تلقائيا وفي حالة عدم زوالها يمكن استخدام بعض الأدوية مثل : podofilox , podophylin (يمنع خلال فترة الحمل والرضاعة الطبيعية) .[138].

قد تحتاج بعض الحالات إلى التدخل الجراحي ومن الطرق المتبعة :

- **العلاج بالتبريد :** يتم باستخدام النيتروجين السائل الذي تبلغ درجة حرارته ما يقارب 196 درجة مئوية تحت الصفر حيث ترش الثآليل بسائل النيتروجين شديد البرودة فيؤدي إلى تدمير أنسجته يمكن أن يحتاج من 4 إلى 6 جلسات , تتضمن الآثار الجانبية للمعالجة بالتبريد الشعور بالألم وتكون البثور وتغير لون جلد المنطقة المعالجة [139]
- **العلاج بالليزر :** من خلال توجيه حزمة ضوئية مكثفة إلى المنطقة المصابة حيث يعمل شعاع الليزر على تدمير الأوعية الدموية التي تغذي التآليل وفي الوقت نفسه تعمل طاقة الليزر على تبخير نسيج التآليل مما يؤدي إلى القضاء عليه تدريجيا طبقة تلو الأخرى . [139]
- **الكي الكهربائي :** يتم باستخدام الكهرباء أو المواد الكيميائية مع مخدر موضعي لحرق الأنسجة , تستغرق العملية حوالي 5 – 10 دقائق في المتوسط حيث يحول جهاز الكي الكهربائي الطاقة الكهربائية إلى طاقة حرارية تحرق التآليل وتدمر الأنسجة التالفة والمصابة , قد تشعر بعض الألم والتورم بعد ذلك .[139].
- **الجراحة :** يتضمن هذا الإجراء استخدام أداة جراحية تسمى المكشطة لإزالة التآليل سيخلق هذا جرحا يكون بحاجة إلى غرزة صغيرة , تستغرق الجلسة بأكلمها حوالي 15 – 30 دقيقة . [139]

10-الوقاية من فيروس الورم الحليمي البشري

10-1- اللقاح الوقائي : يتوفر حاليا 3 لقاحات :

- Gardasil : رباعي التكافؤ (vaccin quadrivalent)
- Cervarix : ثنائي التكافؤ (vaccin bivalent)

✓ تم تطوير هذه اللقاحات الوقائية من فيروسات كاذبة غير معدية و ذات مناعة عالية (L1 ; L2) [140]

- ✓ يمنع العدوى الفيروسية عن طريق إنتاجالأجسام المضادة المنقولة للمستوى التناسلي .
- ✓ يستعملان للوقاية من سرطان عنق الرحم و سرطان الفرج و المهبل .
- ✓ يحتوي اللقاحان على مواد مساعدة لزيادة الاستجابة المناعية و هي :

- **مساعد الفوسفوليبيد :**MPL وAlpha –Gal Cer يقوم بتنشيط TLR4 (تضخيم الاستجابة المناعية الخلطية) الذي يحفز على إنتاج السيتوكينات المؤيدة للالتهابات مثل : IL6 ; TNFa و التي بدورها تقوم بتحفيز الخلايا اللمفاوية APC.
- **هيدروكسي فوسفات الألمنيوم :** يسهل تنشيط الخلايا اللمفاوية الذاكرة LBm

- يمكن للخلايا NK ; NKT قتل الخلايا المصابة بعد تنشيطها بشكل غير مباشر عن طريق – Alpha Gal Cer[141]
- اللقاح cervarix يحمي من فيروس الورم الحليمي البشري 16و 18
- اللقاح Gardasil يحمي من الأمراض التي يسببها فيروس الورم الحليمي البشري 18 .16 .11.6
- يوصى باستخدام اللقاح للفتيات و الفتيان في سن 11.12 عاما
- تمت الموافقة على اللقاح رباعي التكافؤ للرجال و النساء التي تتراوح أعمارهم بين 9 إلى 26 عاما أما اللقاح ثنائي التكافؤ تمت الموافقة عليه فقط للنساء التي تتراوح أعمارهم بين 9الى 16 عاما
- يتم إعطاء اللقاح في سلسلة من جرعتين إلى ثلاث جرعات اعتمادا على العمر و الحالة الطبية [142].

- Gardasil 9: يوفر حماية ضد 9 أنواع من فيروس الورم الحليمي البشري هي : 6 , 11 , 16 , 18 , 31 , 33 , 45 , 52 , 58. [143]

- مؤخرا تم تطوير لقاح ثنائي التكافؤ في الصين سنة 2019يحمي من العدوى ضد HPV 16 HPV 18تحت اسم **Cecolin** , هذا الأخير طوره أكثر من 1600 باحث وعامل طبي لتصبح الصين ثالث دولة تحصل على لقاح مستقل بعد الولايات المتحدة الأمريكية و بريطانيا وفي عام **2021** منظمة الصحة العالمية أعطت **Cecolin** ختم موافقتها على السلامة والفعالية ليصبح عالميا.. [144]

10-2 Les Probiotique:

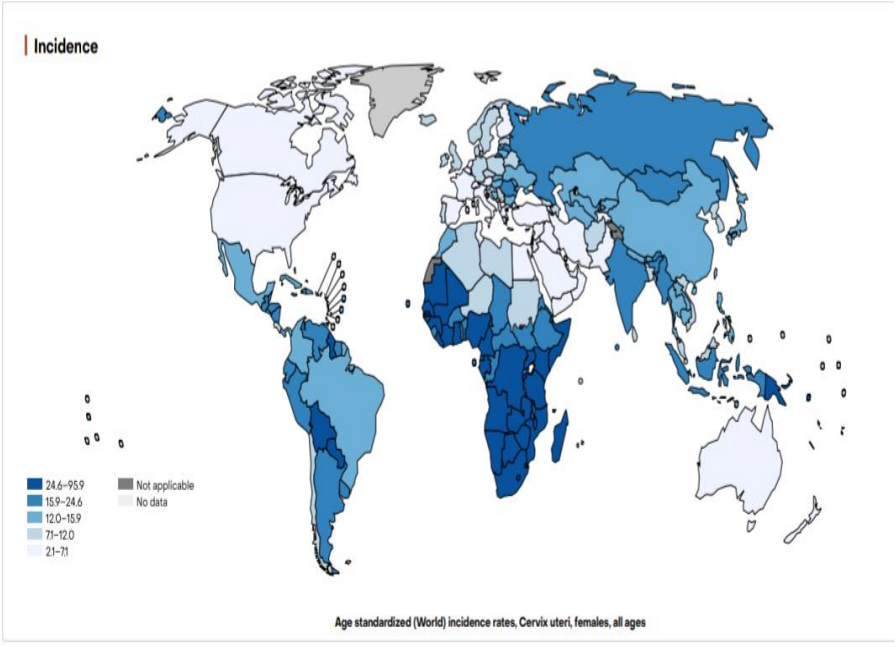
هي كائنات حية دقيقة لها العديد من التأثيرات على المضيف , يمكن العثور عليها في المنتجات , الأطعمة المخمرة , الأغذية الطبية , المكملات الغذائية و هي مفيدة للوقاية من سرطان عنق الرحم (مرجع) حيث تقوم بتنظيم الجينات المسرطنة لفيروس الورم الحليمي البشري و قمع الانتشار و تحريض موت الخلايا المبرمج .[140]

11-واقع سرطان عنق الرحم مؤخرا عالميا

يأتي سرطان عنق الرحم في المرتبة الرابعة من بين السرطانات الأكثر شيوعا بين النساء عالميا حيث قدر عدد الحالات الجديدة بنحو 660 ألف حالة وعدد الوفيات بنحو 350 وفاة عام2022 .

وفقا لأحدث البيانات العالمية فإن نسبة سرطان عنق الرحم في العالم في انخفاض ملحوظ بحلول عام 2022 مثل الولايات المتحدة الأمريكية , بريطانيا , هولندا , فرنسا , الصين... بسبب حملات الفحص و الممارسة المتكررة لاختبارات مسحة عنق الرحم و توفر التطعيم ضد HPV مقارنة بالبلدان منخفضة و متوسطة الدخل مثل : جنوب إفريقيا , أندونيسيا , أفغنستان , أنغولا ...التي سجلت أعلى معدلات إصابة و نسبة وفيات رغم اكتشاف اللقاحات ضد فيروس الورم الحليمي البشري العامل الرئيسي لسرطان عنق الرحم و ذلك راجع إلى :

- الوصول إلى خدمات الصحة العامة محدود .
- لم يتم القيام بالفحص و العلاج على نطاق واسع.
- عدم القدرة على توفير التطعيم ضد فيروس الورم الحليمي البشري.
- غياب الوعي بخطر سرطان عنق الرحم بين السكان .
- انعدام أو رداءة وسائل الكشف عن الآفات السرطانية في مراحلها الأولى فيتم تشخيصه عادة عندما يكون في مراحله الأخيرة أين يكون العلاج مستعصيا . [1]



الشكل 35: معدلات الإصابة المقدرة بسبب سرطان عنق الرحم في العالم لسنة 2022 [145]

❖ أكدت دراسة حديثة انه في الصين في **2019** تم تطوير لقاح ثنائي التكافؤ يحمي من العدوى ضد HPV 16 و HPV 18 تحت اسم **Cecolin** , هذا الأخير طوره أكثر من 1600 باحث وعامل طبي لتصبح الصين ثالث دولة تحصل على لقاح مستقل بعد الولايات المتحدة الأمريكية و بريطانيا وفي

عام **2021** منظمة الصحة العالمية أعطت **Cecolin** ختم موافقتها على السلامة والفعالية ليصبح عالميا . [144]

❖ **ملامح سرطان عنق الرحم في الجزائر :**

تسجل الجزائر قرابة 1600 حالة جديدة سنويا من سرطان عنق الرحم لاسبما لدى الفئة العمرية 55 سنة فما فوق و تصل معظم الحالات إلى العلاج في المرحلة الثانية و الثالثة من تطور المرض أما في السنوات الأخيرة انخفض عدد الحالات الجديدة بشكل ملحوظ بفضل الكشف المبكر . [146]

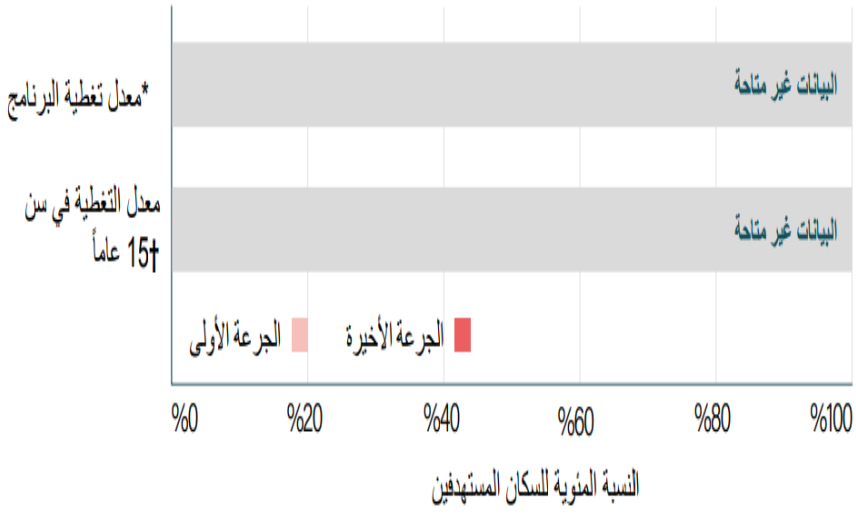
تم توفير سجل يبين حالات السرطان: المعدل الإجمالي , الوفيات , خطر الإصابة , معدل الإصابة لسنة 2020 .

جدول 02: معدل الإصابة و الوفيات لسرطان عنق الرحم في الجزائر (2019 / 2020)[147]

المعدل الإجمالي للإصابة بسرطان عنق الرحم لكل 100 000 امرأة (2020):	7.7
معدل الإصابة بسرطان عنق الرحم حسب السن لكل 100 000 امرأة (2020):	7.9
الخطر التراكمي للإصابة بسرطان عنق الرحم، بين الأعمار من 0 إلى 74 عاماً (2020):	%0.9
الوفيات الناجمة عن سرطان عنق الرحم (2019):	1 100
نسبة الوفيات الناجمة عن سرطان عنق الرحم مقارنة بالحالات (2020):	0.56
وجود سجل لتقييد حالات السرطان بين السكان (2021):	نعم

1- الوقاية الأولية :

إن التطعيم ضد فيروس الورم الحليمي البشري غير مدرج لحد الآن في جدول التطعيم الوطني.



الشكل 36: الوقاية الأولية ضد فيروس الورم الحليمي البشري في الجزائر . [147]

و قد شدد الأخصائيون في طب الأورام المشاركين في لقاء علمي حول : " التحسيس و الوقاية من سرطان عنق الرحم " على ضرورة إدراج اللقاح المضاد لفيروس HPV ضمن اللقاحات المتوفرة للوقاية منه , فهو من بين أنواع السرطان الأكثر استقرارا والذي لا يتطور إلا بعد 15 سنة من ظهوره. [146]

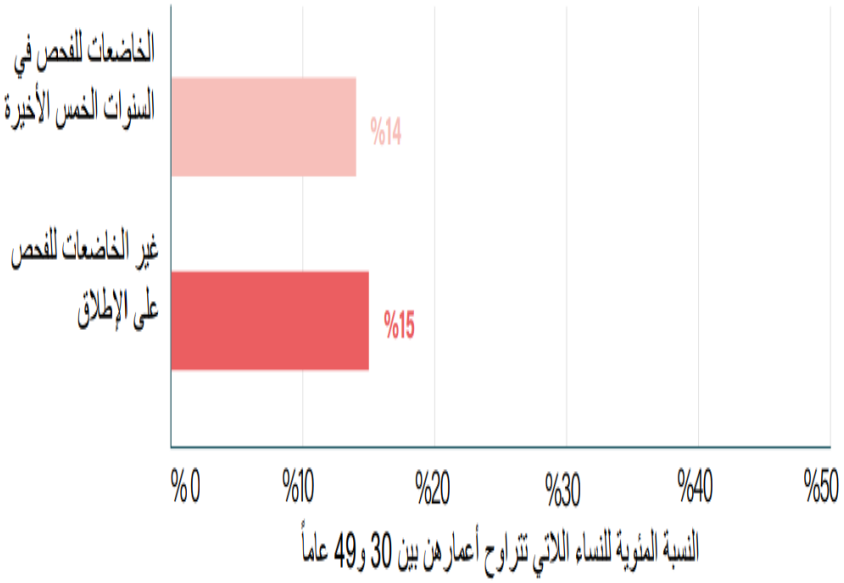
2- **الوقاية الثانوية :**

جدول03: الوقاية الثانوية ضد سرطان عنق الرحم في الجزائر (2021). [147]

وجود برنامج وطني لفحص الكشف عن سرطان عنق الرحم (2021):	نعم
إجراء اختبار الفحص الأولي (2021):	علم الخلايا (السيتولوجيا)
الفئة العمرية المستهدفة للبرنامج (2021):	30-65عاماً
وجود برامج/مبادئ توجيهية لتعزيز الكشف المبكر	
عن أولى الأعراض على مستوى الرعاية الصحية الأولية (2021):	نعم
وجود نظام واضح المعالم للإحالة من الرعاية الأولية إلى الرعاية الثانوية والثالثية (2021):	نعم

3- **فحص الكشف عن سرطان عنق الرحم :**

بالنسبة لخدمات تشخيص السرطان فهي متاحة عموما في سنة 2019 , فقد تم خضوع 1 من كل 10 نساء تتراوح أعمارهن بين 30 و 49 عام لفحص الكشف عن سرطان عنق الرحم في السنوات الخمس الأخيرة و هذا ما أدى إلى تراجع نسبته . [146]



الشكل 37: فحص الكشف عن سرطان عنق الرحم .[147]

خدمات علاج سرطان عنق الرحم المتاحة في سنة 2021 هي : الجراحة , العلاج الكيميائي و العلاج الإشعاعي.

4- **الغايات المحددة في الجزائر بشأن التخلص من سرطان عنق الرحم في عام 2030 :**

- حصول % 90 من النساء على العلاج من المشخصة حالتهن للإصابة بأمراض عنق الرحم
- خضوع % 70 من النساء للفحص بواسطة اختبار عالي الأداء في سن 35 عاما و مرة ثانية في سن 45 عاما .
- تلقي %90من الفتيات التطعيم بلقاح فيروس الورم الحليمي البشري بالكامل بعمر 15 عاما .[146]

خاتمـــــة

يتميز المهبل بنظام بيئي مهبلي يختلف عند كل امرأة و ذلك بتدخل عدة عوامل حيث يحتوي على مجموعة كبيرة من الأنواع البكتيرية لاسيما العصيات اللبنية التي تلعب دورا مهما يتمثل في تسهيل التوازن البكتيري عن طريق إنشاء بيئة غنية بحمض اللاكتيك لحماية المضيف بشكل غير مباشر من غزو مسببات الأمراض و الحماية من خطر الإصابة بالأمراض المنقولة جنسيا بما في ذلك فيروس الورم الحليمي البشري الذي يعتبر العامل الرئيسي و الأساسي للإصابة بسرطان عنق الرحم رابع أنواع السرطان انتشارا بين النساء في العالم , و للوقاية من هذا المرض يتم التطعيم ضد فيروس الورم الحليمي البشري بلقاحات تحفز جهاز المناعة على إنتاج أجسام مضادة تمنعه من إصابة الخلايا تتمثل في 3 أنواع : Gardasil و هو لقاح ثنائي التكافؤ , Cervarix و هو لقاح ثنائي التكافؤ و Gardasil 9 تساعي التكافؤ و قد تم اكتشاف لقاح جديد ثنائي التكافؤ في سنة 2019 من طرف الصين تحت اسم Cecolin الذي أصبح عالميا في عام 2021 بعد موافقة منظمة الصحة العالمية على فعاليته , لتفادي الإصابة بسرطان عنق الرحم يجب إتباع مجموعة من النصائح والتوصيات من بينها :

- زيادة الاهتمام بنشر الوعي الوقائي لمكافحة مرض سرطان عنق الرحم و نشر الثقافة الصحية التي تعرف بمسببات هذا المرض ولاسيما فيروس الورم الحليمي البشري , و أهمية التطعيم للوقاية منه و ضرورة الكشف المستمر المبكر لزيادة فرص الشفاء في حالة وجوده .
- توعية الأمهات حول أهمية تطعيم الإناث بلقاح HPV في عمر مبكر قبل الزواج لتحصينهن من الإصابة بفيروس الورم الحليمي البشري.
- اتخاذ التدابير اللازمة للوقاية من العدوى المنقولة جنسيا ويشمل ذلك استخدام الواقي الذكري والحد من ممارسة الجنس مع عدة أشخاص.

قائمـــة المراجـــع

المراجع الأجنبية

[01]. Bnillo G, Goron F. Connaissance des probiotiques. Pages 21.Disponible sur :https://www.synadiet.org/sites/default/files/news/files/harris_interactive_rapport_probiotiques_synadiet_mars_2021_communique_de_presse.pdf

[02]. Stelze, Dominik et al. Estimates of the global burden of cervical cancer associated with HIV. *The Lancet.* 2020 (en anglais)

[03] . Franco EL,Villa LL ,SobrinhoJp ,Prado JM ,Rousseau MC,Desy M , Rohan TE(1999) : Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from ahigh-risk area.for cervical cancer.J Infect Dis 180 :1415-23

[04] . Article in Revue Médicale Suisse.(October 2022),Anna Surbone,Basile Pache « Microbiote Vaginal et Vaginose »

[05] . Payne,D.A.(2016).Basics of Molecular Biology.In Molecular Pathology in Clinical Practice (pp.1-17).Springer,Cham

[06] .Haya, J., Africa, G., Carlos, L.M., Maher, B., Lara, H. (2014). Importance of lactic acid in maintaining vaginal health: à review of vaginitis and vaginosisetiopathogenic bases and a proposal for a new treatment. Open Journal of Obstetrics and Gynecology,4:787-799

[08]. Wakim S. and Grewal M. (2022,May 07). Introduction to the Reproductive System. Retrieved from https://bio.libretexts.org/Bookshelves/Human_Biology/Book%3A_Human_Biology_(Wakim_and_Grewal)/22%3A_Reproductive_System/22.02%3A_Introductin_to_the_Reproductive_System

[09]. Policopier ; Dr. Taleb (2022) .luterus + vagin . pdf .module dhistologie : 2 emme année médecine ,(4-5)

[10] .D.Seddiki.bougrassa (2019 – 2020) ; service d Histologie – Embryologie ; Faculté de médecine ; Université d'oran , (24 – 25)

[11]. Claude Gompel ; LeopoldG.Koss (1996) . CYTOLOGIE GYN2COLOGIQUE et ses base anatomo-cliniques , (25 ; 67 ; 68 ; 69. 74 ; 75)

[12] . Huang B ,Fettweis JM , Brooks JP , Jefferson KK, Buck GA , The Changing Landscape of the Med . 2014 Dec ; 34(4):747-61

[13].M.Champeretal.,"Theroleofthevaginalmicrobiomeingynaecologicalcanc er," BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol., vol. 125, no. 3, pp. 309–315, 2018, doi: 10.1111/1471- 0528.14631 .

[14] .Eschenbach, D. A., S. S. Thwin., D. L. Patton., T. M.Hooton., A. E. Stapleton., K. Agnew., C. Winter., A. Meier., and W. E. Stamm. (2000). Influence of the normal menstrual cycle on vaginal tissue, discharge, and microflora. Clin. Infect. Dis, 30:901-907.

[15] . Etudes européennes Nappi RE et al. « Vulvar and Vaginal atrophy in four eeuropeancountries : evidence from the European REVIVE Survey » Climacteric ,2016

[16] .A.Barrientos-Durán,A.Fuentes-López,A.deSalazar,J.Plaza-Díaz,andF.García, "Reviewing the composition of vaginal microbiota: Inclusion of nutrition and probiotic factors in the maintenance of eubiosis," Nutrients, vol. 12, no. 2, pp. 1–30, 2020, doi: 10.3390/nu12020419.

N. Kalia, J. Singh, and M. Kaur, "Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrentvulvovaginalinfections:Acriticalreview,"Ann.Clin.Microbiol.Antimi crob.,vol. 19, no. 1, pp. 1–19, 2020, doi: 10.1186/s12941-020-0347-4.

[17]. BergogneBérézinE.Floresvaginalesnormales,vaginitesetvaginosesbactériennes: diagnostic etthérapeutique.Antibiotiques.2007.44-139

[19]. Turovskiy Y, Sutyak Noll K, Chikindas ML. The aetiology of bacterial vaginosis. Journal of Applied Microbiology. 2011. 110(5):1105-28

[21].F.Abdi,H.Mobedi,andN.Roozbeh,"HopsforMenopausalVasomotorSympt oms: Mechanisms of Action," J. Menopausal Med., vol. 22, no. 2, p. 62, 2016, doi:10.6118/jmm.2016.22.2.62

[22]. Dictionnaire de l'Académie Nationale de Médecine. 2021. Disponible sur: http://dictionnaire.academie-medecine.fr/search?titre=lactobacille

[23]. Prenez soin de votre microbiote vaginal. Bohbot JM et Etienne R. 2019. Disponible sur: https://www.unitheque.com/prenez-soin-votre-microbiotevaginal/sante/marabout/Livre/13

[24]. Pastaud C. Intérêt des probiotiques dans le traitement de la vaginose bactérienne. Dumas. 2013. pages 93.

[25]. Mycose vaginale : symptômes, causes, traitements et prévention. 2020. Disponible sur: https://www.vidal.fr/maladies/sexualite-contraception/mycose-vaginale.html

[26]. Vaneechoutte M. The human vaginal microbial community. ResMicrobiol. 2017. 168(9-10):811-25

[27]. Lepargneur JP. et Rousseau V. Rôle protecteur de la flore de Doderleïn. Journal de Gynécologie Ostétrique et Biologie de la Reproduction. 2008. vol 31, pages 485-494

[28]. Nasioudis D, Linhares IM, Ledger WJ, Witkin SS. Bacterial vaginosis : a critical analysis of current knowledge. International Journal of Obstetrics. 2017. 124(1):61-9

[29]. Eschenbach DA, Davick PR. Prevalence of hydrogen peroxide-producing Lactobacillus species in normal women and women with bacterial vaginosis. Journal Clinique de Microbiologie. 1989. 27(2):251-6

[30]. Ocaña VS, De Ruiz Holgado AA, Nader-Macías ME. Growth inhibition of Staphylococcus aureus by H2O2-producing Lactobacillus paracasei subsp. paracasei isolated from the human vagina. FEMS Immunology and MedicalMicrobiology. 199. 23(2):87-92

[31] . DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE ; GRATTEPANCHE, Astrid Cécile Emma ;(Le 21 juin 2022) PROBIOTIQUES

GYNECOLOGIQUES EN OFFICINE Sous la direction de : Océane MARTIN (16)

[32] . Boris S, Suárez JE, Vázquez F, Barbés C. Adherence of human vaginal lactobacilli to vaginal epithelial cells and interaction with uropathogens. Journal Infection Immunological. 1998. 66(5):1985-9

[33]. The vaginal microbiota de BiocodexMicrobiota Institute. 2021. Disponible sur:https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/en/vaginal-microbiota

[34]
.H.Cycle,"DailyVaginalMicrobiotaFluctuationsAssociatedwithNatural,"vol.5,no. 4,pp.1–14,2020.

[35].Z.E.Ilhan,P.Łaniewski,N.Thomas,D.J.Roe,D.M.Chase,andM.M.Herbst-Kralovetz,"Decipheringthecomplexinterplaybetweenmicrobiota,HPV,inflamm ationand cancer through cervicovaginal metabolic profiling," EBioMedicine, vol. 44, pp. 675–690, 2019, doi: 10.1016/j.ebiom.2019.04.028

[36]
.G.LeyvaGómezetal.,"Modificationsinvaginalmicrobiotaandtheirinfluenceon drug release: Challenges and opportunities," Pharmaceutics, vol. 11, no. 5, 2019, doi: 10.3390/pharmaceutics11050217

[37].A.Barrientos-Durán,A.Fuentes-López,A.deSalazar,J.Plaza-Díaz,andF.García, "Reviewing the composition of vaginal microbiota: Inclusion of nutrition and probiotic factors in the maintenance of eubiosis," Nutrients, vol. 12, no. 2, pp. 1–30, 2020, doi: 10.3390/nu12020419

[38].J. A. Gilbert, M. J. Blaser, J. G. Caporaso, J. K. Jansson, S. V. Lynch, and R. Knight, "Currentunderstandingofthehumanmicrobiome,"Nat.Med.,vol.24,no. 4,pp.392–400, 2018, doi: 10.1038/nm.4517

[39] .Menard JP , Bretelle F .Gynécologie Obstérique et Fertilité 2012 ; 40 : 48-54

[40].Z.E.Ilhan,P.Łaniewski,N.Thomas,D.J.Roe,D.M.Chase,andM.M.Herbst-Kralovetz,"Decipheringthecomplexinterplaybetweenmicrobiota,HPV,inflam

mationand cancer through cervicovaginal metabolic profiling," EBioMedicine, vol. 44, pp. 675–690, 2019, doi: 10.1016/j.ebiom.2019.04.028

Y. Dumont, H. Jean-Pierre,and S. Godreuil,"Le microbiotevaginal,déséquilibre et impact,"Rev.Francoph.desLab.,vol.2020,no.527,pp.55–63,2020,doi:10.1016/s1773- 035x(20)30358-0

[41]. YounesJA , Lievens E , Hummelen R , et al .Women and Their Microbes : The Unexpected Friendship . Trends Microbiol . 2018 Jan ; 26 (1) :16-32Amabebe E.Anumba DOC. The Vaginal Microenvironment : The Physiologic Role of Lactobacilli . Front Med (Lausanne).2018 Jun 13 ; 5 : 181

[42] Lewis FM , Bernstein KT, Aralso.VaginalMicrobiome and Its Relationship to Behavior,Sexual Health , and Sexually Transmitted Diseases.Obstet Gynecol.2017 ;129(4) :643-654Petricevic L , Domig KJ, Nierscher FJ ,et al .Characterisation of the oral,vaginalandrectal Lactobacillus flora in healthy pregnant and postmen opausal Women. Eur J ObstetGynecolReprodBiol.2012 ;160(1) :93-99

[43]. Y. J. Park and H. K. Lee, "The role of skin and orogenitalmicrobiota in protective immunity and chronic immune-mediated inflammatory disease," Front. Immunol., vol. 8, no. JAN, pp. 1–13, 2018, doi: 10.3389/fimmu.2017.

[44] . C. Agostinis, A. Mangogna, F. Bossi, G. Ricci, U. Kishore, and R. Bulla, "Uterine immunity and microbiota: A shifting paradigm," Front. Immunol., vol. 10, no. OCT, 2019, doi: 10.3389/fimmu.2019.02387

[45]. E. Amabebe and D. O. C. Anumba, "The vaginal microenvironment: The physiologic role of Lactobacilli," Front. Med., vol. 5, no. JUN, pp. 1–11, 2018, doi: 10.3389/fmed.2018

[49] . Aguilar, H. N.; Mitchell, S.; Knoll, A. H.; Yuan, X. (2010). "Physiological pathways and molecular mechanisms regulating uterine contractility". Human Reproduction Update 16 (6): 725–744. doi:10.1093/humupd/dmq016.

[52] .James.P ; 2016 ; the structure and function of the cervix during pregnancy , 2 march 2016 , p2/4 , pdf

[53]. World healthorganization ; 2007 ; la lutte contre le cancer du col l'utérus : guide des pratique essentielles ; organization mondial de la santé ; p17/33/34

[56].Lisa Fayed, What does the cervix do?, Retrieved February.2019, From:https://www.verywellhealth.com/what-you-need-to-know-about-your-cervix-513843

[58]. Banza K, Kizonde J, Unga M, Muiach K, Kabila B, Kalenga MK. Cancer - du col de l'utérus : Problématique de la prise en charge. A propos de 40 cas observés à l'hôpital de Lumumbashi. Lubméd 1999 ; 2

[59] .IARC N : handbooks of cancer prevention :cervix cancer screening Lyon , 2005.

[60]. Bernard P .-Les néoplasie intr épithéliales de haut grade du col utérin,1999.

[61] . HoffstelterS ,Trouflau P .Weber B – Néoplasies intra épithéliles et carcinome micro-invasif du col utérin Bull . Cancer .Radiother ,1997 ,420 :25-7.

[62]. Gerbaulet et Coen-Cancer du col utérin . Cancer : évaluation , traitement et surveillance . Colonna Ed . ESTEM, PARIS , 1997.

[63] .HEATHER HASAN ; CERVICAL CANCER. Current and Emerging Trends in Detection and Treatment. Published by Rosen publishing Group ; Inc. 29 East 21st street, New York, NY 10010.P11-12 –ghodi

[64] . Naima et Aariji –Les Cancer du col utérin (Apropos de 172 cas)2006.

[65] . Webb JC ., Key C., Clifford R ., Harriert O- Population based study of Obstet . Gynecol , 2001, 97 , 5, 701 -706 .

[66] . LaaredjN : les cancers du col utérin .thése pour obtenir le doctorat en médecine . Université du Casablanca . Maroc,2006 .

[98] . Samir A .Farghaly ; 2019. Uterine Cervical Cancer .Springer Nature Switzerland AG 2019. p9-12

[103]. Rosdahl , Caroline (2012). Textbook of basic nursing .phyladelphia :wolterskluwer . Health /Lippincott and Wilkins , (1550).

[105] .JONDET M. 1989-1999/10 ans de dépistage du cancer du col utérin. Reprod. Hum.Horm.,1999,(l12),8,753-757(Naima El Aarji

[107] . Lobo RA, et al. Intraepithelial neoplasia of the lower genital tract (cervix, vagina, vulva): Etiology, screening, diagnosis, management. In: Comprehensive Gynecology. 7th ed. Elsevier; 2017. https://www.clinicalkey.com. Accessed Oct. 1, 2019 .

[108]. NDAYE MUBIAYI Histoire du suivi des femmes atteintes d'un cancer invasif du col utérin. (Analyse rétrospective de 148cas (1996-1999) 2000.

[109]. DARGENT D. Cancers de la vulve, du vagin et du col utérin. In : Gynécologie. Universités Francophones, 1998

[111] .P.Morice et al ; Prise en charge actuelle du carcinome invasif du col utérin (hors récidive) ; 2008

113]. Moriceetal.,"Priseenchargeactuelleducarcinomeinvasifducolutérin(hors récidive),"2008.

[117]. Questions and answers about human papilloma virus ; Don Dizon and Michael Krychman ; p8

[118]. Recent Advances in Dermatology – vlume3 ; p203 /204

[119]. HPV and cancer ; James A . Radosevich ; p9

[121]. J.Doorbaretal.,"The biologyandlifecycleofhumanpapillomaviruses,"Vaccine, vol.30,no.SUPPL.5,pp.F55–F70,2012,doi:10.1016/j.vaccine.2012.06.083

[122]. A. Pal and R. Kundu, "Human Papillomavirus E6 and E7: The Cervical Cancer HallmarksandTargetsforTherapy,"Front.Microbiol.,vol.10,no.January,2020,doi: 10.3389/fmicb.2019.

[123]. Monsonego, J. (2012). "Test HPV et dépistage du cancer du col utérin. Preuves, résistances et pratiques nouvelles." Gynécologie Obstétrique & Fertilité 40 (5): 269–72.https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2012.02.014.

[125]. B.Sandrine,N.Marianne,andM.Christine,Lespapillomavirushumains:act Ualisationdesconnaissan

[126].A. Pańczyszyn, E. Boniewska-Bernacka, and G. Głąb, "Telomeres and Telomerase DuringHumanPapillomavirus-InducedCarcinogenesis,"Mol.DiagnosisTher.,vol.22,no.4,pp.421–430,2018,doi:10.1007/s40291-018-0336-x

[127]. J.Doorbar,"The papillomaviruslifecycle,"J.Clin.Virol.,vol.32,no.SUPPL.,p.7, 2005,doi:10.1016/j.jcv.2004.12.006

[128]. Don.D et all ; 2011 ; Questions And Answers About Human papillomavirus; Copyright by Jones and Barlett Publishers ,LLC ; P8/9

[131]. A. Amador-Molina, J. F. Hernández-Valencia, E. Lamoyi, A. Contreras-Paredes, and M. Lizano, "Role of innate immunity against human papillomavirus (HPV) infections and effect of adjuvants in promoting specific immune response," Viruses, vol. 5, no. 11, pp. 2624–2642, 2013, doi: 10.3390/v5112624.

[132] . A. K. Grabowska, "The Invisible Enemy – How Human Papillomaviruses Avoid Recognition and Clearance by the Host Immune System," Open Virol. J., vol. 6, no. 1, pp. 249–256, 2013, doi: 10.2174/1874357901206010249

[133] .T. Sasagawa, H. Takagi, and S. Makinoda, "Immune responses against human papillomavirus (HPV) infection and evasion of host defense in cervical cancer," J. Infect. Chemother., vol. 18, no. 6, pp. 807–815, 2012, doi: 10.1007/s10156-012-0485

[134].B.Sandrine,N.Marianne,andM.Christine,Lespapillomavirushumains:act ualisationdesconnaissan.2015.

[135]. G.Koliopoulosetal.,"CytologyversusHPVtestingforcervicalcancerscreeningin the general population (Review)," no. 8, 2017, doi: 10.1002/14651858.CD008587.pub2.www.cochranelibrary.com.

[136] . J.W.SellorsandR.Sankaranarayanan,"Colposcopieettraitementdesnéoplasies cervicales intraépithéliales : manuel à l'usage des débutants," pp. 1–142, 2004

[137].W.PrendivilleandR.Sankaranarayanan,ColposcopyandTreatmentof Cervical Precancer, vol. 45, no. 45. 2017.

[138].G.Menderes,J.Black,andC.L.Schwab,"ExpertReviewofAnticancerTherapy Immunotherapy and targeted therapy for cervical cancer : an update," vol. 7140, no. November 2015, 2016, doi: 10.1586/14737140.2016.1121108.

[139]. Genital HPV infection — Basic fact sheet. Centers for Disease Control and Prevention.https://www.cdc.gov/std/hpv/stdfact-hpv.htm. Accessed June 13, 2023.

[140] .M.Jahanshahietal.,"Anti-tumoractivitiesofprobioticsincervicalcancer,"J. OvarianRes.,vol.13,no.1,pp.1–11,2020,doi:10.1186/s13048-020-00668-x.

[141]. A.Amador-Molina,J.F.Hernández-Valencia,E.Lamoyi,A.Contreras-Paredes,and M.Lizano,"Roleofinnateimmunityagainsthumanpapillomavirus(HPV)infectionsand effect of adjuvants in promoting specific immune response," Viruses, vol. 5,no. 11, pp. 2624–2642, 2013, doi: 10.3390/v5112624.

[143] .National Cancer Institute. Human Papillomavirus (HPV) Vaccines

المراجع الإلكترونية

[07].https://www.healthline.com/health/womens-health/vaginal-ph-balance.

[20].https://www.google.com/search?q=.codifra&sourceid=chrome&ie=UTF-8

[50].https://altibbi.com/%D9%85%D8%B5%D8%B7%D9%84%D8%AD%D8%A7%D8%AA-%D8%B7%D8%A8%D9%8A%D8%A9/%D8%B9%D9%84%D9%85-%D8%A7%D9%84%D8%AA%D8%B4%D8%B1%D9%8A%D8%AD/%D8%B1%D8%AD%D9%85

[51].https://hawaaworld.com/%D9%85%D9%84%D9%81_%D9%83%D8%A7%D9%85%D9%84_%D8%B9%D9%86_%D

8%A7%D9%84%D8%B1%D8%AD%D9%85_%D8%A8%D8
%A7%D9%84%D8%B5%D9%88%D8%B1-2634405/page/2

[54].https://www.mypathologyreport.ca/ar/pap-test/

[55] . https://screening.iarc.fr/colpochap.php?lang=2

[56].Lisa Fayed, What does the cervix do?, Retrieved February.2019, From:https://www.verywellhealth.com/what-you-need-to-know-about-your-cervix-513843

[97].https://infectiousweb.com/g/%D9%85%D8%A7-%D9%87%D9%88-%D9%81%D9%8A%D8%B1%D9%88%D8%B3-

[100].Cervical cancer. Cancer.Net. https://www.cancer.net/cancer-types/cervical-cancer/view-all. Accessed March 27, 2023.

[101].http://www.haad.ae/simplycheck/tabid/221/Default.Aspx

[106].https://www.bedayahospitals.com/%D8%A7%D9%87%D9%85%D9%8A%D8%A9-%D9%85%D8%B3%D8%AD%D8%A9-%D8%B9%D9%86%D9%82-%D8%A7%D9%84%D8%B1%D8%AD%D9%85

[110].https://www.mayoclinic.org/ar/diseases-conditions/cervical-cancer/multimedia/cone-biopsy/img-20007065

[112].janvhttps://ar.wikipedia.org/w/index.php?title=%D9%82%D8%B7%D8%B9_%D8%B9%D9%86%D9%82_%D8%A7%D9%84%D8%B1%D8%AD%D9%85&action=edit&section=0

[114].https://bookinghealth.ae/blog/%D8%AE%D9%8A%D8%A7%D8%B1%D8%A7%D8%AA_%D8%A7%D9%84%D8%AA%D8%B4%D8%AE%D9%8A%D8%B

[115].https://bookinghealth.ae/blog/%D8%AE%D9%8A%D8%A7%D8%B1%D8%A7%D8%AA_%D8%A7%D9%84%D8%AA%D8%B4%D8%AE%D9%8A%D8%B5_%D9%88%D8%A7%D9%84%

[116]. https://www.who.int/ar/news-room/fact-sheets/detail/human-papilloma-virus-and-cancer

[120]. https://arsco.org/articles/article-detail-15956

[124].https://acces.enslyon.fr/acces/thematiques/evolution/logiciels/anagene/programmes-de-1ere-s-2011/variabilite-genetique-et-sante/perturbation-du-genome-et-cancerisation/depistage-des-cancers/cancer-du-col-de-luterus/2-le-cycle-viral-du-papillomavirus.

[130]. https://www.urologyzarqa.com/2023/06/blog-post_13.html

[142] .https://www.mayoclinic.org/ar/diseases-conditions/hpv-infection/in-depth/hpv-vaccine/art-20047292

[144]. https://smanews.org/%D8%B7%D8%A8-%D9%88-%D8%B5%D8%AD%D8%A9/255797/

[145]. https://www.aps.dz/ar/sante-science-technologie/132885-2022-10-12-18-24-

المراجع العربية

[46].أ.م.د.عبد الفتاح محمد فتحي . مجلة أبحاث كلية التربية الأساسية , المجلد (12) , العدد (01) . مرض السرطان من منظور طبي اجتماعي , دراسة اجتماعية تحليلية , قسم علم الاجتماع , كلية الآداب / جامعة الموصل , سنة (2012) : (551 – 552) .

[47].أ.رضا حبيب ,2019/2018 , تمريض الأمومة وصحة المرأة , كلية الطب , مقرر السنة الدراسية للفصل الأول , ص 1 , 2 , 3 , 4 ,5

[48].د.موفق شريف جنيد , 1997 , علم الجنين , جامعة البحث , دار النشر : مديرية الكتب والطباعات , ص 22/21/20/19/18/2 , pdf

[129] .أحمد عايش ؛ 2018 ؛ ماهو فيروس الورم الحليمي البشري ؛ آخر تحديث : 12 يوليو 2018 07:49 – ؛. pdf

[146] . منظمة الصحة العالمية : الملامح القطرية لسرطان عنق الرحم , 2021

[57].كريم,بزيبيز , رؤى , الفياض , صادق . 2023 . تأثير سرطان عنق الرحم على الجوانب الحيوية و النفسية و الإجتماعية لصحة المرأة , مجلة تمريض الموصل 11 (1) 181-192

[99]. وزارة الصحة , وكالة الوزارة للصحة العالمية , 2018 , دليل سرطان عنق الرحم للعاملين الصحيين ص 18 , pdf

[102] .الدكتور محمد العجمي . 2022-2023 . الأمراض النسائية Gynecology , سرطان عنق الرحم و سلائفه , فرط و تصنع بطانة الرحم , أورام المبيض الحميدة , أورام المبيض الخبيثة , جامعة حماة : كلية الطب البشري السنة الخامسة

[104] .وزارة الصحة، وكالة الوزارة للصحة العامة ؛ 1439 ه2018- دليل سرطان عنق الرحم للعاملين الصحيين ؛ ص 31 ، 32 ، 33 ، 34 ، 35 ، 20 ، 21 ، P18

ملخصات

Résumé

Le vagin représente un environnement écologique riche en divers micro-organismes qui sont en équilibre lorsque la diversité est faible, et généralement les bâtonnets lactobacilles prédominent car ils aident à réduire les infections en créant une compétition avec les germes pathogènes et en les empêchant de s'établir dans le vagin en sécrétant de l'acide lactique. En raison de plusieurs facteurs, les lactobacilles peuvent perdre leur dominance, ce qui entraîne une dysbiose, ouvrant la voie à des micro-organismes opportunistes qui envahissent le vagin et conduisent à diverses maladies féminines, y compris le cancer du col de l'utérus causé par une infection sexuellement transmissible par le virus du papillome humain (VPH) 16 et 18.

Environ 660 000 nouveaux cas et environ 350 000 décès ont été enregistrés d'ici 2022 en raison du cancer du col de l'utérus, classant cette maladie au quatrième rang mondial en termes d'incidence et de mortalité, avec les taux les plus élevés dans les pays à faible et moyen revenu en raison du manque de dépistage et de traitement à grande échelle.

Grâce aux études et aux développements récents, il est désormais possible de détecter précocement le cancer du col de l'utérus à ses stades précoces et de traiter ses lésions avant qu'elles ne deviennent résistantes. De plus, la vaccination contre les virus du papillome humain est l'une des découvertes les plus importantes dans la prévention de cette maladie, et les vaccins disponibles actuellement sont Cervarix, Gardasil, et le récemment développé Cécoline par la Chine.

Mots-clés :

Micro-organismes vaginaux, Dysbiose, Cancer du col de l'utérus, Virus du papillome humain, Prévention.

Summary

The vagina represents an ecologically rich environment teeming with various microorganisms that are balanced when diversity is low. Typically, lactobacilli are dominant as they help limit infections by creating competition with disease-causing germs, preventing them from establishing in the vagina by secreting lactic acid. Due to several factors, lactobacilli may lose their dominance, resulting in a decrease in their numbers, causing what is calleddysbiosis, which opens the door to opportunistic microorganisms that invade the vagina and lead to various women's diseases, including cervical cancer resulting from a sexually transmitted infection by the human papillomavirus (HPV), specifically HPV16 and HPV18.

Around 660,000 new cases and about 350,000 deaths were recorded by 2022 due to cervical cancer, qualifying this disease to rank fourth globally, with the highest rates of incidence and mortality in low- and middle-income countries due to the lack of widespread screening and treatment.

Thanks to recent studies and developments, it has become possible to detect cervical cancer early in its stages and treat its lesions before they become refractory. Additionally, vaccination against human papillomavirus is one of the most important discoveries in preventing this disease, with currently available vaccines such as Cervarix, Gardasil, and the recently developed Cecoline by China.

Key words :

Vaginal microorganisms, Dysbiosis, Cervical cancer, Human papillomavirus, Prevention.

الملخص

يمثل المهبل بيئة إيكولوجية غنية بالكائنات الحية الدقيقة المختلفة التي تكون متوازنة عندما تظهر تنوعا منخفضا وعادة ما تكون العصيات اللبنية lesهي السائدة *lactobacilles* كونها تساعد في الحد من العدوى عن طريق خلق منافسة مع الجراثيم المسببة للأمراض ومنعها من الاستقرار في المهبل بإفراز حمض اللاكتيك , نتيجة لعدة عوامل قد تفقد العصيات اللبنية هيمنتها فيقل عددها محدثة ما يسمى آلية La dysibiose مما يفتح الطريق أمام الكائنات الدقيقة الانتهازية التي تغزو المهبل وتؤدي إلى أمراض نسائية متعددة بما في ذلك سرطان عنق الرحم الناتج عن عدوى جنسية بفيروس الورم الحليمي البشري وبالتحديد HPV16 و HPV18 .

تم تسجيل حوالي 660 ألف حالة جديدة ونحو 350 ألف وفاة بحلول عام 2022 بسبب سرطان عنق الرحم وهذا ما يؤهل هذا المرض ليحتل المرتبة الرابعة عالميا حيث توجد أعلى معدلات الإصابة والوفيات في البلدان منخفضة و متوسطة الدخل بسبب عدم القيام بالفحص والعلاج على نطاق واسع .

بفضل الدراسات والتطورات الحديثة أصبح من الممكن الكشف المبكر عن سرطان عنق الرحم في مراحله الأولى وعلاج آفاته قبل أن تصبح مستعصية , كما يعد التطعيم ضد فيروسات الورم الحليمي البشري أحد أهم الإكتشافات في مجال الوقاية منه و اللقاحات المتوفرة حاليا هي Gardasil , cervarix و Cecoline المطور مؤخرا من طرف الصين .

الكلمات المفتاحية :

الكائنات الحية الدقيقة المهبلية ,La dysibiose ,سرطان عنق الرحم , فيروس الورم الحليمي البشري الوقاية