تحقیقی

مجله دندانپزشکی جامعه اسلامی دندانپزشکان/ دوره ۲۳، شماره ۱، بهار ۱۳۹۰، ۱۰-۱۶

مقایسه یافته‌های سیتولوژیک در مخاط باکال افراد سیگاری و غیر سیگاری

دکتر صدیقه عظیمی حسینی[۱]- دکتر فاطمه مشهدی عباس[۲] - دکتر محمدجواد خرازی فرد[۳] – دکتر ترانه ابراهیمی فرد[۴]- دکتر نسرین رفیعیان[۵]

۱- دانشیار گروه آموزشی بیماریهای دهان و تشخیص دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲- استادیار گروه آموزشی پاتولوژی دهان و فک و صورت دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۳- عضو مرکز تحقیقات دندانپزشکی و مشاور آمار دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

۴-استادیار گروه آموزشی رادیولوژی دهان و فک و صورت دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان

۵- استادیار گروه آموزشی بیماریهای دهان و تشخیص دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

چکیده

زمینه و هدف: *سیگار شناخته‌شده‌ترین و مهمترین عامل خطربرای ایجادکارسینوم سلول سنگفرشی دهان و حلق دهانی می باشد. با این حال هنوز روند آسیب‌زایی، به‌خصوص تغییرات ابتدایی ایجاد شده در مخاط طی استعمال سیگار، به طور کامل شناخته نشده است. هدف از این مطالعه مقایسه یافته‌های سیتولوژیک در نمونه‌های به دست آمده توسط بیوپسی برسی از مخاط باکال ظاهراً سالم افراد سیگاری و غیرسیگاری است.*

روش بررسی: *این مطالعه یک بررسی مقطعی تحلیلی با استفاده از گروه شاهد بود. ۳۸ فرد سیگاری و ۴۲ فرد غیرسیگاری با متوسط سنی چهل سال که در معاینه بالینی، ضایعه دهانی واضحی نداشتند مورد بررسی قرار گرفته و از مخاط باکال این افراد نمونه با روش سیتوبراش برداشته شد. بررسی سیتولوژیک بر روی نمونه‌های حاصل از بیوپسی به صورت ارزیابی فراوانی دیسپلازی/نئوپلازی، فراوانی سلول‌های گرانولر، سلول‌های دو هسته‌ای، وجودکروماتین خشن، واکوئل هسته‌ای، سلول آپوپتوتیک، پلئومورفیسم هسته و سیتوپلاسم انجام شد. نتایج با استفاده از آزمونهای Fisher exact – Chi square و Mann-Whitney تحلیل گردید.*

یافته‌ها: *افراد مورد مطالعه شامل هشتاد مرد با متوسط سنی چهل سال در هر دو گروه بودند. هیچ موردی از دیسپلازی و یا نئوپلازی در افراد دو گروه دیده نشد. هستک واضح در ۱۳ فرد سیگاری برابر ۳۱٪ و در سه فرد غیرسیگاری معادل ۷/۹٪ دیده شد. (OR=۵/۲۳۰، p =۰/۰۱۰). کروماتین خشن تنها در ۱۲ فرد سیگاری برابر ۲۹/۳٪ دیده شد(p<۰/۰۰۱). فراوانی پلئومورفیسم هسته‌ای نیز در ۲۹ نفر معادل ۶۹٪ از افراد سیگاری و در ۱۶ نفر معادل ۴۲/۱٪ افراد غیر سیگاری دیده شده بود. (OR=۳/۰۶۷، p =۰/۰۱۵). در سایر موارد اختلاف آماری معنی داری بین دو گروه دیده نشد.*

نتیجه‌گیری: *مخاط باکال افراد سیگاری تغییراتی را نسبت به افراد غیرسیگاری نشان داد، اما اهمیت بالینی این مشاهدات هنوز نامشخص است.*

کلید واژه‌ها: *سیگار کشیدن – براش بیوپسی – سرطان دهان – بیوپسی اسکالپل- مخاط دهانی.*

وصول مقاله: ۱۳۸۸/۱۱/۱۷ اصلاح نهایی: ۱۳۸۹/۶/۱۱ پذیرش مقاله: ۱۳۸۹/۶/۱۶

نویسنده مسئول: دکتر نسرین رفیعیان، گروه آموزشی بیماریهای دهان دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

e.mail:rafieiann@yahoo.com

مقدمه

کارسینوم سلول سنگفرشی سر و گردن، بدخیمی اپیتلیال مهاجمی است که ششمین نئوپلاسم شایع در سراسر دنیا محسوب می‌شود. (۱)، کارسینوم سلول سنگفرشی دهان و حلق دهانی ۳٪ از تمام سرطانهای مردان و ۲٪ از تمام سرطانهای زنان را تشکیل می‌دهد. (۲)، طی سالهای اخیر افزایش هشداردهنده‌ای در بروز سرطان دهان دیده شده است. (۳- ۵) بقای پنج ساله در مراحل اولیه در حدود ۸۰٪ است، اما در مراحل پیشرفته‌تر به ۱۹٪ کاهش می‌یابد. (۶-۷)،

در میان تمام عواملی که با عنوان عوامل خطر سرطان دهان معرفی شده‌اند، سیگار مهمترین عامل است (۲ ، ۸– ۹). رابطه مستقیمی بین میزان مصرف تنباکو، سالهای مصرف و سن شروع مصرف با سرطان دهان وجود دارد. (۲ و ۱۰)، هنوز دانش بسیار اندکی از چگونگی تغییرات هیستوپاتولوژیک اولیه در مخاط دهان افراد سیگاری وجود دارد. یکی از دلایل این نقص، ملاحظات اخلاقی است. زیرا نمی‌توان از هر ضایعه‌ای در دهان با روشهای تهاجمی نمونه‌برداری کرد. در سالهای اخیر، محققان با استفاده از روشهای جدید با تهاجم کمتر نسبت به بیوپسی جراحی توانسته‌اند ضایعات اولیه مخاطی و حتی مخاط سالم را در افراد سیگاری بررسی کنند (۱۱) و نمونه‌های مناسبی از ضایعات پیش بدخیم مرتبط با سیگار به دست آورند. (۱۲)، بیوپسی برسی (Brush biopsy) یکی از این روشهاست که با شناسایی آتیپی سلولی، امکان مطالعه غیرتهاجمی از ضایعات بالقوه بدخیم را فراهم آورده است و در ایران نیز به کار رفته است. (۱۳)، این بررسیها محدود بوده و هر کدام علی‌رغم ارزیابیهای ارزشمند با اشکالاتی مانند کمبود حجم نمونه (۱۱)، عدم تعمیم‌پذیری در انسان (مطالعات حیوانی) (۱۴) و عدم کنترل عوامل مداخله‌ای دیگر مواجه بوده‌اند. Brush biopsy یک تکنیک Chairside است که انجام آن آسان بوده و اهمیت یک ضایعه دهانی را تعیین می‌کند. این روش در تشخیص ضایعات Cancerous و Precancerous موفق بوده است و به علت نداشتن درد و ناراحتی، خونریزی حداقل و عدم نیاز به سوچور به راحتی توسط بیماران پذیرفته می‌شود. از طرف دیگر، نتایج منفی کاذب با استفاده از سیتوبراش گزارش شده است و بنابراین در مورد ضایعات مشکوک با نتایج براش بیوپسی منفی، بیوپسی برسی باید تکرار شود یا بیمار برای Exisional biopsy ارجاع داده شود. (۱۲)

هدف در این مطالعه بررسی سیتولوژیک مخاط به ظاهر سالم باکال در افراد سیگاری و مقایسه خصوصیات سیتولوژیک آن با افراد غیرسیگاری با استفاده از بیوپسی بروسی است.

روش بررسی

این مطالعه یک بررسی مقطعی تحلیلی با استفاده از گروه شاهد بود. افراد مورد مطالعه ابتدا پرسشنامه‌ای را در رابطه با اطلاعات زمینه‌ای و در صورت سیگاری بودن نوع و مدت مصرف دخانیات تکمیل کردند. گروه مورد شامل افراد با سابقه مصرف سیگار با کمیت حداقل ده بسته/ سال (pack/year) بودند. . این افراد فاقد هر گونه بیماری سیستمیک و همچنین ضایعه مخاطی در دهان خود بودند. افراد گروه شاهد با در نظر گرفتن سن و جنس مشابه سازی شدند. سپس نمونه‌گیری با سیتوبراش از مخاط به ظاهر طبیعی باکال گرفته شد. برای نمونه‌گیری برس با فشار یکنواخت و متوسطی در حدود ده بار روی مخاط گردانده می‌شد. (۱۳)، به طور بالینی، نمونه‌گیری زمانی مناسب (ترانس‌اپیتلیال) دانسته می‌شد که نقاط ریز خونریزی روی مخاط دیده شود. سلول‌ها بلافاصله با حرکات ضربه‌ای و چرخشی از برس روی لام منتقل می‌شد. نمونه‌ها سریعاً با اتانل ۹۶ درجه ثابت (فیکس) شد و برای مدت ۱۵– ۲۰ دقیقه در معرض هوا قرار گرفت تا خشک شود. از هر بیمار دو لام تهیه شد. لام‌ها پس از خشک شدن به روش پاپانیکولائو رنگ‌آمیزی و برای بررسی هیستولوژی در اختیار آسیب شناسی که از تعلق نمونه به گروه سیگاری یا غیرسیگاری اطلاع نداشت بررسی گردید. در بررسی هیستولوژیک فراوانی موارد دیسپلازی و/ یا نئوپلازی در مخاط باکال دهان در افراد سیگاری، فراوانی سلول‌های گرانولر، سلول دو هسته‌ای، هستک واضح، کروماتین خشن، واکوئل هسته‌ای، سلول بازال، سلول آپوپتوتیک، پلئومورفیسم هسته و پلئومورفیسم سیتوپلاسم تعیین شد و مقایسه متناظر فراوانی‌ها به دست آمد. همچنین نسبت سلول‌های بالغ به سلول‌های نابالغ و نسبت اندازه هسته به سیتوپلاسم در سلول‌های به دست آمده از مخاط باکال در افراد سیگاری و غیرسیگاری به دست آمد و با هم مقایسه شد. بررسی لام به این صورت بود که تمام سطح لام به روش معمول برای مطالعه سیتولوژی، به روش رفت و برگشت با درشت نمایی

دویست، صد و چهارصد بر حسب نیاز مورد ارزیابی قرار گرفت. میکروسکوپ نوری مورد استفاده، NIKON E400 بود.

داده‌های به دست آمده توسط نرم‌افزار آماری SPSS ویرایش ده تحلیل شد. برای داده‌های کیفی در هر یک از دو گروه، فراوانی و درصد فراوانی محاسبه گردید و مقایسه فراوانیها با استفاده از آزمون Chi square و یا Fisher exact test صورت گرفت. نسبت شانس (OR) با فاصله اطمینان ۹۵٪ آن محاسبه شد. در مورد داده کمی نسبت اندازه هسته به سیتوپلاسم، با توجه به توزیع غیرنرمال داده‌ها، از آزمون غیرپارامتری Mann-Whitney استفاده گردید. خطای نوع اول (α) برابر ۰/۰۵ در نظر گرفته شد و $p<\alpha$ معنی‌دار تلقی شد.

یافته‌ها

در مجموع هشتاد نفر بررسی شدند که شامل ۳۸ فرد غیر سیگاری و ۴۲ فرد سیگاری بود. از نظر سن و جنس نمونه‌ها در دو گروه مورد و شاهد همسان سازی شدند به طوری که نمونه‌های هر دو گروه مردان با متوسط سنی چهل سال بودند. تمام افراد با آگاهی کامل و با رضایت شخصی در مطالعه شرکت کردند.

در نمونه‌های هیستولوژیک هیچ موردی از دیسپلازی و/ یا نئوپلازی در افراد دو گروه دیده نشد. فراوانی نسبی موارد دارای هسته‌تک واضح، کروماتین خشن و پلئومورفیسم هسته‌ای در افراد سیگاری بیشتر از افراد غیرسیگاری بود، اما در سایر موارد تفاوتی بین دو گروه دیده نشد (جدول ۱). در بیست نفر معادل ۴۷/۶٪ از افراد سیگاری نسبت سلول‌های بالغ بیشتر از سلول‌های نابالغ بود و در ۱۹ نفر برابر ۴۵/۲٪ این نسبت تقریباً برابر بود و در سه نفر معادل ۷/۱٪ سلول‌های نابالغ برتری داشتند. این فراوانیها در افراد غیرسیگاری به ترتیب بیست نفر برابر ۵۲/۶٪، ۱۶ نفر معادل ۴۲/۱٪ و دو نفر برابر ۵/۳٪ به دست آمد. از این نظر نیز اختلاف بین دو گروه از لحاظ آماری معنی‌دار نبود (p=۰/۸۷۹).

نسبت هسته به سیتوپلاسم در ۳۴ نفر از افراد هر یک از گروهها تعیین شد. این نسبت در گروه سیگاری از یک به چهار تا یک به ۱۲ و در گروه غیرسیگاری از یک به شش تا یک به ۱۵ متغیر بود. میانه و نمای این شاخص در هر دو گروه یک به هشت بود و دو گروه تفاوت آماری معنی‌داری نداشتند (p=۰/۴۹۹).

بحث

طبق مطالعات انجام شده ۴/۵٪ ضایعاتی که از نظر کلینیکی نمای خوش خیم دارند ممکن است در بررسیهای سیتوپاتولوژیک تغییرات دیسپلاستیک یا کارسینوماتوز نشان دهد، بنابراین غربالگری سیتوپاتولوژیک بیمارانی که ریسک بالایی برای ایجاد بدخیمیهای دهانی دارند، در حالی که ضایعه قابل مشاهده‌ای در دهان وجود ندارند، در پیشگیری از ایجاد یا پیشرفت بدخیمی اهمیت بسیار بالایی دارد. (۱۵)

بیوپسی برسی یک روش کمکی است و به تنهایی روش تشخیصی به شمار نمی‌رود ولی به پزشک کمک می‌کند ضایعاتی را که در ظاهر بی‌خطر هستند، اما به بررسیهای بیشتر نیاز دارند، مشخص سازند. این روش برای ضایعاتی که شک به بدخیمی در مورد آنها بالاست توصیه نمی‌شود، زیرا چنین ضایعاتی باید هر چه سریعتر از لحاظ بافت شناختی بررسی شوند. در مقابل، بیوپسی بروسی در ضایعات دهانی که از لحاظ بالینی بدخیم یا مشکوک به نظر نمی‌رسند، توصیه شده است. (۱۲)، تشخیص زودرس تغییرات سیتولوژیک اهمیت فراوانی در پروگنوز سرطانهای دهانی دارد. بررسی سیتولوژیک اپیتلیوم دهانی یک تکنیک ساده، ارزان و مفید در غربالگری سرطان دهان محسوب می‌شود به خصوص زمانی که دسترسی به امکانات تشخیصی پیشرفته مشکل، وقت گیر و یا پذیرش آن از طرف بیمار مشکل است. (۱۶)

مطالعه Schwartz (۲۰۰۳)، Usta (۲۰۰۸) و Ahmed (۲۰۰۹) از مطالعاتی است که مخاط به ظاهر سالم را در افراد سیگاری بررسی کرده است. این مطالعات در مورد آثار

اولیه سیگار بر مخاط دهان اطلاعات ارزشمندی ارائه دادند. (۱۱، ۱۵– ۱۶)، Ahmed و همکاران در مطالعه خود ارتباط معنی‌داری بین آتیپی سلولی و مصرف سیگار گزارش و پیشنهاد کردند. بررسی سیتولوژیک اپیتلیوم دهانی می‌تواند به عنوان یک تکنیک قابل اعتماد و کاربردی در غربالگری بیماران با ریسک بالا به کار رود. (۱۶)، مطالعه حاضر نیز مخاط به‌ظاهر سالم از نظر وجود تغییرات هیستولوژیک در سلول‌های مخاطی بعد از مواجهه طولانی با دود سیگار بررسی کرد. این تصور از آنجا پدید می‌آید که سرطان دهان، مانند بسیاری از دیگر بدخیمیهای مخاطی، چند مرحله ای ایجاد می‌شود و تغییرات اولیه ژنتیکی (تغییر در پلوئیدی، تراکم DNA و جهشهای ژنی) بدون تغییرات بافت شناختی بروز می‌کند. (۱۷– ۱۸)

در این مطالعه تفاوتهای آماری معنی‌دار، در موارد زیر بین جمعیت سیگاری و غیرسیگاری مشاهده شد. این موارد شامل کروماتین خشن (p<۰/۰۰۱)، وجود هستک واضح (p=۰/۰۱۰) و پلئومورفیسم هسته‌ای (p=۰/۰۱۵) می‌باشد. با توجه به تعداد نمونه بررسی شده (۳۸ فرد سیگاری و ۴۲ فرد غیرسیگاری)، اختلاف فراوانی دو گروه، در حدود ۲۵٪ تا ۳۰٪ بود که از نظر آماری معنی‌دار است. این موارد با نسبت شانس (OR) بالاتر از سه همراه بوده است. در حداقل یک مورد دیگر (سلول‌های دو هسته‌ای) نیز نسبت شانس، کمی بالاتر از ۳/۰ بود اما از لحاظ آماری معنی‌دار تلقی نمی‌شد. (p=۰/۰۷۳)، موارد OR بالای ۲/۵، که بر اساس نظر WHO، در کتاب اپیدمیولوژی با اهمیت تلقی می‌شود. (۱۹)، شامل سلول‌های دو هسته‌ای، هستک واضح و پلی مورفیسم هسته بوده که تنها در مورد اول با ۰/۱ > P.v > ۰/۰۵ معنی‌دار نشده است که در حقیقت یکی از دلایل آن محدودیت حجم نمونه است. لیکن نتیجه‌گیری قطعی منوط به تحقیقهای آینده است.

در مطالعه حاضر در نزدیک به یک سوم افراد سیگاری برابر با ۲۹/۳٪ سلول‌های حاوی کروماتین خشن در مخاط باکال دیده شد، در حالی که در افراد غیرسیگاری سلول‌های مخاط باکال این خصوصیت را نداشتند. هیپرکروماتیسم و فشردگی کروماتین در سلول‌های بدخیم ضایعات دهانی یافته‌ای شناخته شده است. (۲۰– ۲۱) و با توجه به یافته‌های حاضر، احتمال دارد خشن شدن کروماتین، یک رخداد بسیار زودرس در بروز بدخیمی باشد و زمانی پدید می‌آید که هنوز تغییرات بافت شناختی بارزی وجود ندارد.

تغییرات نمای میکروسکوپیک هسته نیز در بدخیمیهای دهانی دیده شده است. Micronucleation و تشکیل مشتقات DNA از جمله تغییرات هسته است. (۲۲)، افزایش در ریز هسته‌ها (میکرونوکلئوس‌ها) در مخاط دهانی شدیداً کراتوتیک در مصرف‌کنندگان تنباکوی جویدنی مشاهده شده است. (۲۳)، در مطالعهSchwartz وهمکاران، درصد سلول‌های دارای هیپرکروماتیسم در افراد سیگاری و غیرسیگاری به ترتیب ۹۲/۵٪ و۶۵/۴٪ ودرصد سلول‌های دارای میکرونوکلئوس به ترتیب ۶۲/۷٪ و ۸/۷٪ بوده است. نسبت شانس برای دارا بودن سلول‌های دو هسته‌ای در این مطالعه کمی فراتر از ۳/۰ بود، اما از لحاظ آماری معنی‌دار تلقی نمی‌شد. در مطالعه حاضر میتوزهای غیرطبیعی در هیچ کدام از دو گروه دیده نشد. در مطالعه Schwartz و همکاران، تنها یک فرد سیگاری (از شش نفر) دارای میتوزهای غیرطبیعی بود. لازم به ذکر است که تغییرات دیده شده، لزوماً در افراد سیگاری دیده نمی‌شود و ممکن است در افراد غیرسیگاری هم دیده شود. (۱۱)، و در نتیجه اهمیت بالینی آنها نامشخص است.

در این مطالعه، پلئومورفیسم هسته‌ای نیز از تغییرات بارز در مخاط باکال افراد سیگاری بود. اما در نسبت هسته به سیتوپلاسم و پلئومورفیسم سیتوپلاسم تفاوتی بین دو گروه مشاهده نشد. احتمال دارد این مشاهدات به طبیعت نمونه‌های مورد بررسی، یعنی مخاط به ظاهر سالم مربوط باشد. به این ترتیب که ابتدا تغییرات در هسته پدید می‌آید و بعد تغییرات سیتوپلاسمی آشکار می‌شود. تفاوتهای بین فردی (تغییرپذیری مشاهده‌گرها) نیز در این میان مؤثر است.

معکوس شدن نسبت هسته به سیتوپلاسم در مخاط باکال افراد سیگاری مشاهده شده است، اما در مورد افراد غیرسیگاری چنین نبوده است. (۱۱)

تفاوتی از لحاظ سلول‌های آپوپتوتیک بین دو گروه دیده نشد که احتمالاً به سبب مقیاس اسمی متغیر تعریف شده است. Schwartz و همکاران این متغیر را به صورت نسبتی (درصد سلول‌های آپوپتوتیک) تعریف کردند. در مطالعه آنها این درصد در افراد سیگاری ۲۴/۸٪ و در افراد غیرسیگاری ۶/۲٪ بود که تفاوت بسیار بارزی را نشان می‌دهد. احتمال دارد این پدیده ناشی از آسیب DNA سلول‌ها باشد. (۱۱، ۱۷ – ۱۸)، از سوی دیگر بروز آپوپتوز یک عامل محافظتی است و شایع‌تر بودن آن در افراد سیگاری نشان می‌دهد هنوز روند ترمیم DNA در سلول‌ها سالم است.

مطالعه Ahmed در سال ۲۰۰۹ و Usta در سال ۲۰۰۸ آتیپی سلولی را در مخاط به ظاهر سالم دهان در افراد سیگاری و غیرسیگاری بررسی نمودند. در این دو مطالعه آتیپی سلولی در صورت مشاهده دو یا چند مورد از تغییرات سلولی به صورت بزرگی هسته همراه با افزایش نسبت هسته به سیتوپلاسم، هیپرکروماتیسم و کروماتین خشن، هستک‌های واضح و سیتوپلاسم ناچیز، سلول‌های دو یا چند هسته‌ای و تنوع در شکل و سایز سلول و هسته گزارش گردید. (۱۵–۱۶)، در نتایج این مطالعات آتیپی سلولی به صورت کلی گزارش شده است و تغییرات در هر کدام از موارد ذکر شده به صورت جداگانه بررسی نشده است درحالی‌که در مطالعه حاضر هر کدام از این تغییرات به صورت جداگانه بررسی شده است.

نتایج این دو مطالعه نشان داد آتیپی سلولی که نشان دهنده تغییرات غیر طبیعی سلول می‌باشد به طور معنی‌داری در افراد سیگاری بالاتر از افراد غیرسیگاری است. که این نتیجه نشان دهنده این حقیقت است که تولید سلول‌های بدخیم نیازمند پرولیفراسیون سلولی و فعالیت DNA است. (۱۵–۱۶)

احمد در سال ۲۰۱۰ در مطالعه دیگری آتیپی سلولی را در مخاط نرمال افراد پر خطر بررسی نمود و پیشنهاد کرد سیگار با آتیپی سلول‌های اپیتلیالی مرتبط است که این تغییرات سلولی را می‌توان در مراحل اولیه با استفاده از روشهای سیتولوژیک ساده شناسایی کرد. (۲۴)، نتایج مطالعه اخیر پیشنهاد می‌کند بیوپسی بروسی می‌تواند یک روش مفید در شناسایی و تشخیص زودرس ضایعات مخاطی در افراد با عادات پرخطر به‌خصوص ا فراد سیگاری باشد. البته در استفاده از این روش باید توجه داشت مواردی از مثبت کاذب و منفی کاذب در استفاده از این روش گزارش شده است. (۱۶)

پیش از نتیجه‌گیری نهایی باید توجه کرد بیوپسی بروسی، به سبب ماهیت خود، دقت بیوپسی‌های تهاجمی اینسیژنال را ندارد و مطالعه هیستوپاتولوژیک همچنان استاندارد تشخیصی به شمار می‌آید. مطالعات متعددی نشان‌دهنده موارد منفی کاذب در نمونه‌های به دست آمده با بیوپسی بروسی نسبت به بیوپسی اسکالپل یا منگنه‌ای (punch) بوده‌اند. با این حال در مخاط سالم که امکان بیوپسی‌های اینسیژنال وجود ندارد، بیوپسی بروسی کمک کننده است.

اهمیت بالینی این یافته‌ها مشخص نیست، اما ممکن است از جمله مکانیسم‌های بروز ضایعات بدخیم یا پیش بدخیم در مخاط دهان افراد سیگاری باشد.

نتیجه‌گیری

مخاط باکال افراد سیگاری تغییراتی را نسبت به افراد غیرسیگاری نشان داد، اما اهمیت بالینی این مشاهدات هنوز نامشخص است.

REFERENCES

1. Lingen MW, Kumar V. Head and Neck. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N (eds). Robbins and cotran pathologic basis of disease. 7th ed. Philadelphia: Elsevier, Saunders; 2005, 773-95.
2. Regezzi JA, Sciubba JJ. Oral Pathology: Clinical Pathologic Correlations. 3rd ed. Philadelphia: W.B Saunders; 1999, 30-82.

3. Annertz K, Anderson H, Biorklund A, Moller T, Kantola S, Mork J. Incidence and survival of squamous cell carcinoma of the tongue in Scandinavia, with special reference to young adults. Int J Cancer. 2002 Sep; 101(1): 95-9.
4. Schantz Sp, Yu GP. Head and neck cancer incidence trends in young Americans, 1973-1997, with special analysis for toung cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2002 March; 128(3): 268-74.
5. Vokes EE, Weichselbaum RR, Lippman SM, Hong WK. Head and neck cancer. N Engl J Med. 1993 Jan 21; 328 (3): 184-94.
6. Forastiere A, Koch W, Trotti A, Sidransky D. Head and neck cancer. N Engl J Med. 2001 Dec 27; 345(26): 1890-900.
7. Murphy GP, Lawrence W, Lenhhartd RE. American cancer society textbook of clinical oncology. 2nd ed. Atlanta: American Cancer Society; 2005.
8. Mirbod SM, Ahing SI. Tobacco-associated lesions of the oral cavity: Part II. Malignant lesions. J Can Dent Assoc. 2000 Jun; 66(6): 308-11.
9. Jaber MA, Porter SR, Gilthorpe MS, Bedi R, Scully C. Risk factors for oral epithelial dysplasia– the role of smoking and alcohol. Oral Oncol. 1999 March; 35(2): 151-6.
10. Llewellyn CD, Gohnson NW, Warnakulasuriya KAAS. Risk factors for oral cancer in newly diagnosed patients aged 45 years and younger: a case – control study in Southern England. J Oral Pathol Med. 2004 Oct; 33(9): 522-32.
11. Schwartz JL, Muscat JE, Baker V, Larios E, Stephenson GD, Guo W, et al. Oral cytology assessment by flow cytometry of DNA adducts, aneuploidy, proliferation and apoptosis shows differences between smokers and non-smokers. Oral Oncol. 2003 Dec; 39(8): 842-54.
12. Svirsky JA, Burns JC, Carpenter WM, Cohen DM, Bhattacharyya I, Fantasia JE, et al. Comparison of computer-assisted brush biopsy results with follow up scalpel biopsy and histology. Gen Dent. 2002 Nov- Dec; 50(6): 500-503.
13. Razavi S, Moshref M, Mashadi Abas F, Eslami B, Alavi K, Keihani A. [Evaluation of diagnostic value of cytobrush produced in Iran for measurement of epithelial dysplastic and malignant lesions in oral cavity]. [Thesis]. Tehran: Med Sci Univ Shahid Beheshti; 2004-2005. (Persian)
14. Caldeira EJ, Carvalho CAF, Padovani CR, Camilli JA, Jose Garcia P, Cagnon VHA. Morphological alterations in the epithelium of the oral mucosa of rats (Rattus norvegicus) submitted to long-term systemic nicotine treatment. Arch Oral Biol. 2007 Jan; 52(1): 83-9.
15. Usta U, Berberoglu U, Ercument H, Altaner S, Sut N, Ozdemir C. Evaluation of cytological alteration in normal-appearing oral mucosal epithelia of smokers and non smokers via AgNOR counts and nuclear morphology. Trakya Univ Tip Fak Derg. 2008; 25(2):110-116.
16. Ahmed HG, Babiker AA. Assessment of cytological atypia, AgNOR and nuclear of normal oral mucosa exposed to toombak and smoking. Rare Tumors. 2009 Jul;1(1):e18.
17. Sauk JJ, Reynolds MA, Della Coletta R. Pathogenesis and progression of oral cancer. In: Ord RA, Blanchaert RH (eds) Oral Cancer: The Dentist's Role in Diagnosis, Management, Rehabilitation, and Prevention. Illinois: Quintessence Books; 1999, 9-19.
18. Alavi K. [Role of P53 in prevention of malignancy in human]. J Genetics in the 3 rd Millennium. 2006, 4(2):767-75. (Persian)
19. Biglehole R, Bontia R, Kjellstrom T. Basic Epidemiology. 2nd ed. [S.L]: World Health Organization; 2000.

20. Shklar G, Cataldo E, Meyer I. Reliability of cytologic smear in diagnosis of oral cancer: A controlled study. Arch Otolaryngol. 1970 Feb; 91(2): 158-60.
21. Bouquot JE. Common oral lesions found during a mass screening examination. J Am Dent Assoc. 1986 Jan; 112 (1): 50-7.
22. Prasad MP, Mukundan MA, Krishnaswamy K. Micronuclei and carcinogen DNA adduct as intermediate and end points in nutrient trial of precancerous lesions in the oral cavity. Eur J Caner B Oral Oncol. 1995 May; 31(3): 155-9.
23. Casartelli G, Bonatti S, De Ferrari M, Scala M, Mereu P, Margarino G, et al. Micronucleus frequencies in exfoliated buccal cells in normal mucosa, precancerous lesions, and squamous cell carcinoma. Ann Quant Cytol Histol. 2000 Dec; 22(6): 486-92.
24. Ahmed HG, Omer S, Ebnoof A, Omer M, Yousif A. Oral epithelial atypical changes in apparently healthy oral mucosa exposed to smoking, alcohol, peppers and hot meals, using the AgNOR and papanicolaou staning techniques. Diagn Cytopathol .2010 July;38(7):489-495.