

بررسی نقش آنتی‌اکسیدان‌ها و خطر ابتلاء به ویروس پاپیلومای انسانی و نئوپلازی داخل اپی‌تلیالی دهانه رحم: مرور سیستماتیک

لیلا علیزاده^۱، دکتر سیده هانیه علم الهدی^{۲*}

۱. دانشجوی دکتری تخصصی بهداشت باروری، کمیته تحقیقات و فناوری دانشجویی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۲. مربی گروه مامایی، واحد اردبیل، دانشگاه آزاد اسلامی، اردبیل، ایران.
۳. استادیار گروه مامایی و بهداشت باروری، مرکز تحقیقات مامایی و بهداشت باروری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۰/۰۵ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۱/۰۸

خلاصه

مقدمه: سرطان دهانه رحم، یکی از شایع‌ترین سرطان‌های زنان بوده و مهم‌ترین عامل آغازگر آن، ویروس پاپیلومای انسانی می‌باشد. با توجه به تناقض یافته‌ها در مورد نقش آنتی‌اکسیدان‌ها در کنترل سرطان‌ها، مطالعه حاضر با هدف مروری سیستماتیک بر مطالعات موجود در زمینه بررسی نقش این عناصر و خطر ابتلاء به ویروس پاپیلومای انسانی و نئوپلازی داخل اپی‌تلیالی دهانه رحم (CIN) انجام شد.

روش کار: مطالعه مرور سیستماتیک حاضر، حاصل جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی معتبر PubMed, web of science, Embase, Magiran, Scopus, google scholar, SID توسط دو محقق بر اساس دستورالعمل PICO و استفاده از کلیدواژه‌های Mesh شامل: vitamins, antioxidants, Nutritional Status, Human Diet, Papillomavirus Infections, papillomavirus, Uterine Cervical Neoplasms و ترکیب آنها با کمک عملگرهای AND و OR و شامل مطالعات مشاهده‌ای و کارآزمایی بالینی بود که به زبان انگلیسی و فارسی در ۱۰ سال اخیر (۲۰۱۲-۲۰۲۲) منتشر شده بودند. جهت ارزیابی کیفیت مقالات از چک‌لیست NOS استفاده شد.

یافته‌ها: در نهایت ۷ مقاله با ۱۳۲۱۱ مشارکت کننده وارد مطالعه شدند. آنتی‌اکسیدان‌ها شامل: روی، سلنیوم، کاروتنوئیدها، فلاونوئیدها، منگنز و ویتامین‌های B₁₂, C, A, D, E و فولات (ویتامین B₉) بود. نتایج نشان داد آنتی‌اکسیدان‌ها با مکانیسم خنثی کردن اثر استرس اکسیداتیو و آسیب‌های DNA سلولی متعاقب حمله ویروس، موجب کاهش ابتلاء به HPV پایدار و تغییرات نئوپلاستیک شده و در زنان با سطوح سرمی بالاتر آنتی‌اکسیدانی، خطر ابتلاء به عفونت به‌طور معنی‌داری کاهش می‌یابد و در صورت ابتلاء، شانس پیشروی به CIN نسبت به گروه کنترل کمتر می‌باشد.

نتیجه‌گیری: با توجه به شواهد مختلف در مورد نقش آنتی‌اکسیدان‌ها در کاهش ابتلاء به ویروس HPV و نئوپلازی داخل اپی‌تلیالی، می‌توان در کنار سایر اقدامات مراقبتی و درمانی، از رژیم‌های غذایی و یا مکمل‌های حاوی این عناصر، در پیشگیری از ابتلای زنان در معرض خطر بهره برد.

کلمات کلیدی: آنتی‌اکسیدان‌ها، سرطان دهانه رحم، ویروس پاپیلومای انسانی

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر سیده هانیه علم الهدی؛ مرکز تحقیقات مامایی و بهداشت باروری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. تلفن: ۰۲۱-۸۸۲۰۲۵۱۲؛ پست الکترونیک: Alamolhoda.h@gmail.com

مقدمه

ابتلاء به HPV و یا پیشرفت نئوپلازی دهانه رحم مؤثر باشند. در مطالعه لین و همکاران (۲۰۲۱) زنانی که سطوح سرمی کمتری از ویتامین A, B₂, E و فولات را داشتند؛ شانس ابتلای بیشتری به سویه‌های پرخطر HPV را داشتند (۲). در برخی دیگر از مطالعات، کمترین میزان ابتلاء به HPV در میان زنانی بود که بالاترین شاخص آنتی‌اکسیدانی ترکیبات غذایی را داشتند (۱، ۶). همچنین شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد زنانی که سطوح سرمی بالاتری از برخی آنتی‌اکسیدان‌ها نظیر فولات و B₁₂ را داشتند، درصد پایین‌تری از ابتلاء به نئوپلازی داخل اپی‌تلیالی دهانه رحم را داشتند (۸). در نقطه مقابل، برخی دیگر از مطالعات چنین ارتباطی را بین آنتی‌اکسیدان‌ها و نئوپلازی داخل اپی‌تلیالی دهانه رحم تأیید نکردند (۹). با توجه به نتایج متنوع و متناقض مطالعات، مطالعه مروری سیستماتیک حاضر با هدف بررسی نقش آنتی‌اکسیدان‌ها در کاهش اثر سرطان‌زایی ویروس پاپیلومای انسانی و ابتلاء به نئوپلازی داخل اپی‌تلیالی دهانه رحم انجام گرفت.

روش کار

مطالعه مرور سیستماتیک حاضر، حاصل جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی معتبر web of science, Embase, PubMed, scholar, Scopus, Magiran و SID می‌باشد که توسط دو محقق و به‌طور مستقل انجام شد. به‌منظور به حداکثر رساندن جامعیت جستجو و بر اساس دستورالعمل PICO^۳، از کلیدواژه‌های استاندارد شده Mesh شامل: vitamins, antioxidants, Human Nutritional Status, Diet, Human papillomavirus, papillomavirus 6, Human papillomavirus 11, 18, Papillomavirus, papillomavirus 16 و Uterine Cervical Neoplasms, Infections ترکیب آنها با کمک عملگرهای مرتبط با پایگاه مورد جستجو (AND و OR) استفاده شد. همچنین از

سرطان دهانه رحم، چهارمین سرطان شایع زنان بعد از سرطان‌های پستان، کولورکتال و ریه می‌باشد (۱)؛ به‌طوری‌که حدود ۵/۷٪ از مرگ‌ومیرهای ناشی از سرطان را در زنان سراسر دنیا به خود اختصاص داده است (۲). آمارها نشان می‌دهد میزان بروز موارد جدید این سرطان در سال ۲۰۱۸ حدود ۵۷۰ هزار مورد برآورد شده است (۳). مهم‌ترین عامل شناخته شده و آغازگر ضایعات پیش‌سرطانی دهانه رحم، ابتلاء به ویروس پاپیلومای انسانی (HPV)^۱ است (۴) که مهم‌ترین راه انتقال آن تماس فیزیکی مستقیم جنسی می‌باشد. این بیماری گاهاً بی‌علامت بوده، ولی گاهی ممکن است تظاهرات پوستی آن از یک ضایعه مسطح کم‌اهمیت تا یک پاپول که منشأ بدخیمی و ضایعات نئوپلاستیک دهانه رحم (CIN)^۲ است؛ متغیر باشد. ۲۰۰ سویه از این ویروس شناخته شده که انواع پرخطر آن از راه جنسی منتقل می‌شود (۵) و در صورت پایداری در بدن می‌توانند کارسینوزن باشد (۶).

مطالعات نشان می‌دهند رژیم غذایی به‌عنوان یکی از مهم‌ترین مؤلفه‌های عملکردی بدن؛ می‌تواند نقش حیاتی در کنترل انواع سرطان‌ها داشته باشد. مطالعات متعددی در این زمینه انجام شده که اغلب این مطالعات محدود به کشورهای توسعه‌یافته می‌باشد. شواهد حاکی از آن است زنانی که از رژیم غذایی مدیترانه‌ای که حاوی مقادیر بالایی از سبزیجات، میوه‌جات، مغزها، غلات، ماهی و چربی‌های اشباع نشده می‌باشد، استفاده می‌کنند، در معرض خطر کمتری در ابتلاء به HPV هستند (۷).

برخی مطالعات به بررسی نقش برخی آنتی‌اکسیدان‌های تغذیه‌ای بر کاهش ابتلاء به HPV به‌عنوان مهم‌ترین عامل آغازگر سرطان دهانه رحم پرداخته‌اند و برخی دیگر، تأثیر نقش آنتی‌اکسیدان‌ها را در مهار پیشرفت CIN مورد مطالعه قرار داده‌اند. مطالعات نشان می‌دهند مصرف آنتی‌اکسیدان‌های تغذیه‌ای همچون برخی از انواع ویتامین‌ها و ریزمغذی‌ها می‌توانند در کاهش

^۱ Human papilloma virus^۲ cervical intraepithelial neoplasia^۳ Problem, Intervention, comparisons, outcomes

فهرست منابع مقالات مورد بررسی، جهت یافتن پایگاه PubMed (به عنوان نمونه)، در جدول ۱ آمده است. مطالعات بیشتر بهره گرفته شد. راهبردهای جستجو در

جدول ۱- راهبردهای جستجو در پایگاه PubMed

((("Nutritional Status"[mh] OR "antioxidants"[mh] OR "Diet"[mh] OR "vitamins" [mh] OR Nutritional Status[tiab] OR Diet[tiab] OR Nutrition[tiab] OR tea[tiab] OR vitamin[tiab] OR vitamins[tiab] OR supplement[tiab] OR antioxidants[tiab] OR Anti-Oxidants[tiab] OR Antioxidant[tiab] OR Anti-Oxidant[tiab] OR Antioxidant Activity[tiab] OR Antioxidant Effect[tiab] OR Anti-Oxidant Effect[tiab] OR Anti-Oxidant Effects[tiab] OR Antioxidant Effects[tiab])) AND ("Papillomavirus Infections"[mh] OR "Human papillomavirus 31"[mh] OR "Human papillomavirus 6"[mh] OR "Human papillomavirus 16"[mh] OR "Human papillomavirus 18"[mh] OR "Human papillomavirus 11"[mh] OR Papillomavirus Infection[tiab] OR Human Papillomavirus Infection[tiab] OR Human Papillomavirus Infections[tiab] OR Papillomavirus[tiab] OR HPV Infection[tiab] OR HPV Infections[tiab] OR HPV-31[tiab] OR HPV 31[tiab] OR HPV-31 [tiab] OR HPV-6[tiab] OR HPV 6[tiab] OR Human papillomavirus[tiab] type 6[tiab] OR HPV-16[tiab] OR HPV 16[tiab] OR Human papillomavirus 18[tiab] OR HPV-18[tiab] OR HPV 18[tiab] OR Human papillomavirus type 18[tiab] OR Human papillomavirus 11[tiab] OR HPV-11[tiab] OR HPV 11[tiab] OR Human papillomavirus type 11[tiab])) AND ("Uterine Cervical Neoplasms"[Mh] OR Uterine Cervical Neoplasm[tiab] OR Cervical Neoplasms[tiab] OR Cervical Neoplasm[tiab] OR Cervix Neoplasms[tiab] OR Cervix Neoplasm[tiab] OR Cancer of the Uterine Cervix[tiab] OR Cancer of the Cervix[tiab] OR Cervical Cancer[tiab] OR Uterine Cervical Cancer[tiab] OR Uterine Cervical Cancers[tiab] OR Cancer of Cervix[tiab] OR Cervical Intraepithelial Neoplasms[tiab] OR Squamous Intraepithelial Lesions of the Cervix[tiab]))

انتخاب مقالات:

مقالات وجود نداشت، از مطالعه حاضر خارج شدند؛ بدین ترتیب ۲۴۶ مقاله خارج و متن کامل ۱۲ مقاله باقی ماند. سپس کیفیت مقالات توسط دو محقق به صورت جداگانه و با استفاده از چک لیست نیوکاسل اوتاوا (NOS)^۳ مورد ارزیابی قرار گرفتند. در این مرحله نیز ۵ مورد مقاله به دلایل حجم نمونه ناکافی، روش های آماری نامتناسب با اهداف پژوهشی مطالعه، نادیده گرفتن متغیرهای مخدوش کننده و عدم تعمیم پذیری نتایج حذف شده و در نهایت ۷ مقاله واجد شرایط انتخاب شدند و در مطالعه نهایی مرور سیستماتیک وارد شدند. شکل ۱، فلوجارت فرآیند انتخاب مقالات از بانک های اطلاعاتی مبتنی بر دیاگرام PRISMA را نشان می دهد. لازم به ذکر است داده های مقالات توسط دو پژوهشگر به طور مستقل وارد جدول شده و در موارد عدم توافق، از نظر نفر سوم مسلط بر مطالعات مرور سیستماتیک استفاده و پس از توافق وارد جدول شد.

ارزیابی کیفی مقالات:

کیفیت مطالعات مشاهده ای با استفاده از مقیاس ویرایش شده نیوکاسل اوتاوا مورد بررسی قرار گرفت. این مقیاس، مقالات را از نظر فرآیند انتخاب (در ۴

ابتدا از طریق جستجو در پایگاه های اطلاعاتی مذکور، در مجموع ۲۸۶ مقاله شناسایی شدند که از ۱۵ ژوئن سال ۲۰۱۲ تا ۱۵ ژوئن ۲۰۲۲ چاپ شده بودند. پس از ورود مقالات استخراج شده به نرم افزار اندنوت و حذف موارد تکراری (۲۸ مقاله)، ۲۵۸ مقاله باقی مانده وارد مرحله غربالگری اولیه شدند. در این مرحله عنوان و چکیده مقالات، توسط دو محقق به طور جداگانه بررسی و مقالات غیرمرتبط حذف شدند. معیارهای ورود مقالات به مطالعه شامل تمام مطالعات مشاهده ای (مورد-شاهدی، مقطعی و یا آینده نگر)^۱ چاپ شده به زبان انگلیسی یا فارسی در زمینه ارتباط آنتی اکسیدان ها و ابتلاء به HPV و نئوپلازی داخل اپی تلیالی دهانه رحم بود. مطالعاتی که از نوع اراتم^۲، مروری (مرور سیستماتیک، متآنالیز، مرور نقلی و روایتی)، نامه به سردبیر، خلاصه مقالات کنفرانس ها و مقالاتی غیر از زبان انگلیسی و فارسی و مقالاتی که پس از ۳ بار ایمیل به نویسنده مسئول مبنی بر دریافت متن کامل مقاله و عدم دریافت پاسخ از آنها، امکان دسترسی به متن کامل

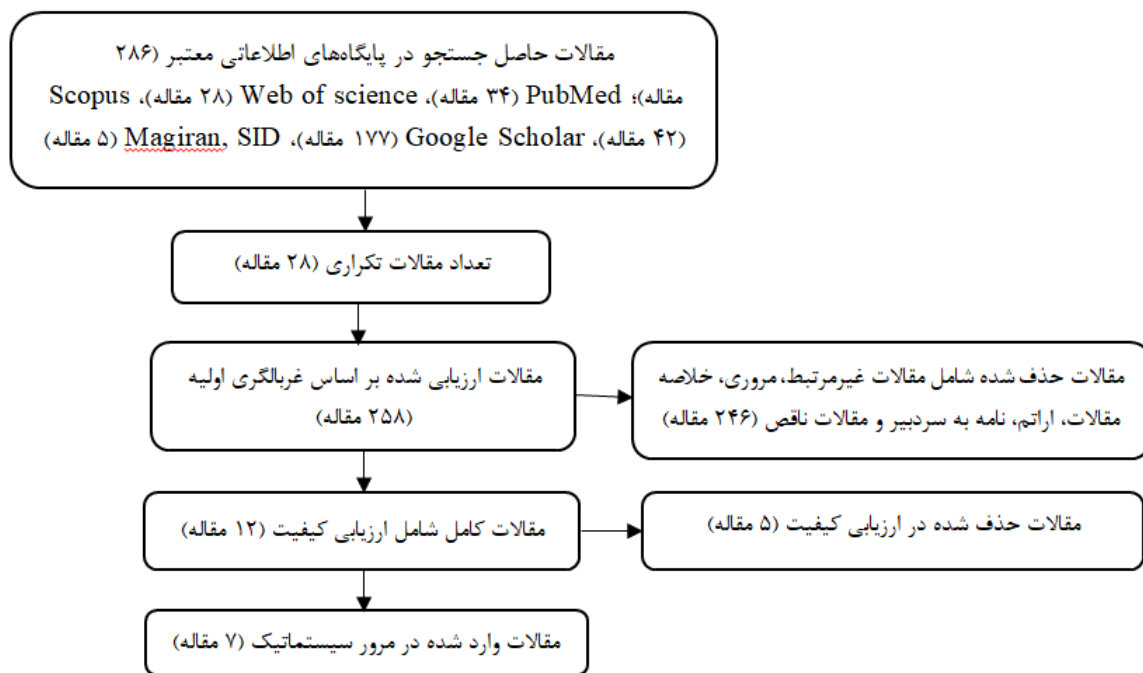
¹ cohort study

² Erratum (خطای مجله در فرآیند بررسی، چاپ و انتشار مقاله)

³ Newcastle-Ottawa

مطالعه) امتیازبندی می‌شوند، لذا جهت حفظ کیفیت مطالعه، مطالعاتی که نمره کمتر از میانگین امتیازات (کمتر از امتیاز ۴) داشتند، با کیفیت پایین در نظر گرفته شده و وارد مطالعه نشدند. طی این فرآیند ۵ مقاله به دلایلی که قبلاً ذکر شد، خارج و در مجموع ۷ مقاله وارد مرور سیستماتیک شدند (جدول ۲).

بخش شامل: گویا بودن نمونه‌ها، حجم نمونه، عدم پاسخ‌دهی و ابزار اندازه‌گیری)، مقایسه‌پذیری (یک بخش شامل: بررسی مخدوش‌کننده‌ها و دیگر عوامل تأثیرگذار) و نتایج (از دو جنبه: ارزیابی نتیجه و آزمون‌های آماری) مورد بررسی قرار می‌دهد. بر اساس مقیاس نیوکاسل اوتاوا، مقالات مورد نظر از نمره صفر (ضعیف‌ترین مطالعه) تا نمره ۱۰ (قوی‌ترین



شکل ۱- روند انتخاب مقالات بر اساس پریسما (PRISMA¹)

جدول ۲- ارزیابی کیفیت مقالات

نمره کیفیت	پایامد (outcome)	مقایسه (comparability)	انتخاب (selection)			مطالعه
			ابزار اندازه‌گیری	عدم پاسخ‌دهی	حجم نمونه	
۶	*	*	*	*	*	لین و همکاران (۲۰۲۱) (۲)
۷	*	*	**	*	*	ماجری و همکاران (۲۰۲۲) (۱)
۷	*	*	**	*	*	بارچیتا و همکاران (۲۰۲۰) (۶)
۶	*	*	*	*	*	جو و همکاران (۲۰۱۵) (۱۰)
۶	*	*	*	*	*	پیاتیلاک و همکاران (۲۰۱۴) (۸)
۶	*	*	*	*	*	الترو و همکاران (۲۰۱۴) (۹)
۷	*	*	**	*	*	واحدپور و همکاران (۲۰۱۷) (۱۱)

¹ Preferred reporting items for systematic review and meta- analysis

در میان زنانی بود که بالاترین شاخص آنتی‌اکسیدانی ترکیبات غذایی را داشتند (۱).

پیشگیری از پیشرفت نئوپلازی داخل اپی‌تلیالی (CIN) و سرطان دهانه رحم

در مطالعه مورد-شاهدی جو و همکاران (۲۰۱۵) که بر روی ۱۲۰۰ نفر از زنان (۴۵۸ نفر زن مبتلا به سرطان دهانه رحم و ۷۴۲ نفر شاهد) انجام شد، افراد مبتلا به سرطان دهانه رحم اغلب سابقه مثبت خانوادگی بیماری، سابقه ابتلاء به عفونت HPV، تحصیلات پایین‌تر و سیگاری، کم‌تحرک و در گذشته بیشتر از افراد سالم در معرض مصرف قرص‌های ضدبارداری و استروژن قرار داشتند. اگرچه دو گروه از نظر سن، شاخص توده بدنی، وضعیت تأهل، مصرف الکل و یا سیگار تفاوتی نداشتند، ولی سطح انرژی دریافتی و سطوح سرمی ویتامین E در افراد مبتلا به‌طور معنی‌داری کاهش داشت. آنها ارتباط معکوس و معنی‌داری بین سطوح سرمی آلفا کاروتن ($p=0.093$ ، $OR=0.66$ ، $CI=0.46-0.95$)، بتاکاروتن ($p=0.006$ ، $OR=0.63$ ، $CI=0.45-0.90$)، ویتامین E ($p=0.001$ ، $OR=0.74-0.37$ ، $CI=0.95$)، ویتامین C ($p<0.001$ ، $OR=0.48$) با خطر بروز سرطان دهانه رحم پیدا کردند که البته این ارتباط در سیگاری‌های کم‌تحرک مشهودتر بود. آنها نتوانستند چنین ارتباطی را در مورد ویتامین A پیدا کنند (۱۰).

در مطالعه پیاتیلک و همکاران (۲۰۱۴)، زنانی که سطوح سرمی پایین فولات داشتند، درصد بالاتری از ابتلاء به CIN3 را داشتند (۲۹٪)؛ در نقطه مقابل زنانی که سطوح سرمی بالاتری از فولات را داشتند، درصد پایین‌تری از ابتلاء به CIN3 را داشتند (۸٪). همچنین

زنانی که دارای سطوح سرمی پایین‌تری از ویتامین B12 بودند، درصد ابتلاء به CIN3 در آنها بیش (۳۷٪) از سایرین (۱۰٪) بود. در واقع سطوح پلاسمایی فولات و B12 ارتباط معکوس و معنی‌داری با ابتلاء به سرطان دهانه رحم داشتند. در واقع آنها گزارش کردند که شانس ابتلاء به CIN2 در زنانی که سطح سرمی بالاتری از فولات دارند، ۷۵٪ نسبت به سایرین کاهش می‌یابد ($p<0.01$ ؛ $OR=0.25$ ، $CI=0.10-0.58$) و چنانچه سطوح بالاتری از B12 را داشتند؛ شانس ابتلاء به CIN2 به حدود ۶۰٪ کاهش می‌یافت ($p=0.02$ ؛ $OR=0.40$ ، $CI=0.17-0.88$) (۸).

الترو و همکاران (۲۰۱۴) طی مطالعه مقطعی که در برزیل بر روی ۶۲ نفر از زنان ۴۸-۱۴ ساله‌ای که بیوپسی دهانه رحم انجام داده بودند و تحت درمان در مرکز دانشگاهی سیرا در فورتالزا قرار داشتند، گزارش کردند که میزان سطح سرمی رتینول در زنانی که در آنها ضایعات داخل اپتلیالی با درجه بالا (HSIL) تشخیص داده شده بود، پایین‌تر از سایرین بود؛ اگرچه این ارتباط از نظر آماری معنی‌دار نبود ($p=0.33$ ، $CI=0.15-0.59$)، $OR=2.26$ ، $p=0.409$ (۹).

در نهایت در مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور واحدپور و همکاران (۲۰۱۷) در ایران، ۵۸ نفر از زنان مبتلا به CIN1 در دو گروه ۲۹ نفره مداخله (۵۰۰۰ واحد ویتامین D هر ۲ هفته یک‌بار تا ۶ ماه) و کنترل مورد مقایسه قرار گرفتند. طبق نتایج حاصل از مطالعه آنها، به‌دنبال مصرف مکمل ویتامین D در طول ۶ ماه، شاخص‌های ظرفیت کلی آنتی‌اکسیدانی (TAC) در گروه مداخله به‌طور معنی‌داری افزایش پیدا کرده بود (۱۱).

جدول ۳- مشخصات مقالات مورد بررسی در مرور سیستماتیک

نویسنده / سال / رفرنس	روش و محل مطالعه	تعداد و مشخصات مشارکت‌کنندگان	آنتی‌اکسیدان‌های مورد مطالعه	یافته‌ها
لین و همکاران (۲۰۲۱) (۲)	مقطعی، آمریکا	۱۱۰۷۰ زن ۱۸-۵۹ ساله	ویتامین A، B ₂ ، E، فولات	زنانی که طبق چارک NAS ^۱ ، سطوح پایین‌تری از آنتی‌اکسیدان‌های مذکور را داشتند، نسبت به افرادی که سطوح بالاتری داشتند؛ شانس ابتلای بیشتری به گونه‌های پرخطر (p=۰/۰۳۰، CI=۱/۰-۱/۷، OR=۱/۳) و کم‌خطر (p=۰/۰۰۲) را داشتند. (OR=۱/۴، CI=۱/۱-۱/۸) HPV را داشتند.
ماجرى و همکاران (۲۰۲۲) (۱)	مقطعی، ایتالیا	۵۳۹ زن با میانگین سنی ۴۰/۲±۱۰ سال در دو گروه HPV مثبت و منفی	روی، سلنیوم، ویتامین A، C، E، کاروتنوئید	میزان ابتلاء به HPV در افرادی که از رژیم‌های غذایی حاوی آنتی‌اکسیدان‌های مربوطه استفاده می‌کردند و شاخص بالاتری (CDAI) ^۲ داشتند؛ نسبت به سایر افراد به مراتب پایین‌تر بود (p<۰/۰۰۱)، هرچند بین این شاخص با میزان بروز ضایعات داخل اپی‌تلیالی درجه ۲ و بالاتر ارتباط آماری معنی‌داری مشاهده نشد.
بارچیتا و همکاران (۲۰۲۰) (۶)	مقطعی، ایتالیا	۲۵۱ زن با سیتولوژی نرمال دهانه رحم	منگنز، روی، سلنیوم، ویتامین A، C، E، کاروتنوئید	زنان HPV مثبت (۸۴ نفر)، سطوح پایین‌تری از آنتی‌اکسیدان‌های مذکور را داشتند. ارتباط منفی بین روی دریافتی و ابتلاء به HPV وجود داشت (با در نظر گرفتن مجموع تأثیرات سایر آنتی‌اکسیدان‌ها) (p=۰/۰۰۶، CI=۰/۲۷-۰/۸۰، OR=۰/۴۶)؛ در واقع زنانی که طبق CDAI ^۲ سطوح بالایی از آنتی‌اکسیدان‌ها را داشتند (چارک سوم) نسبت به زنانی که سطوح پایین‌تری داشتند (چارک اول)، احتمال ابتلای کمتری به HPV داشتند (p=۰/۰۱۸، OR=۰/۳۹، CI=۰/۱۸-۰/۸۵).
جو و همکاران (۲۰۱۵) (۱۰)	مورد-شاهدی، چین	۴۵۸ مورد سرطان مهاجم دهانه رحم و ۷۴۲ زن در گروه کنترل	آلفا کاروتن؛ بتا کاروتن، ویتامین E و C	سطوح بالای آنتی‌اکسیدان‌ها با کاهش خطر سرطان دهانه رحم همراه بود و با در نظر گرفتن اثر مخدوش‌کننده‌ها، آنتی‌اکسیدان‌های آلفا کاروتن (p=۰/۰۶۶، CI=۰/۴۵-۰/۹۰)؛ بتا کاروتن (p=۰/۰۲۴، CI=۰/۹۵)؛ ویتامین C (p=۰/۰۰۶، CI=۰/۳۷-۰/۷۴)؛ ویتامین E (p=۰/۰۰۱، CI=۰/۹۵)؛ و بتا کاروتن (p=۰/۰۰۱، CI=۰/۳۳-۰/۶۹)؛ به ترتیب ارتباط معکوس با خطر بروز سرطان دهانه رحم داشتند.
پیاتیلک و همکاران (۲۰۱۴) (۸)	مورد-شاهدی، آلابامای آمریکا	۳۱۵ زن مبتلا به نئوپلازی داخل اپی-تلیالی درجه ۱ و ۲ و گروه کنترل	فولات و ویتامین B ₁₂	زنان HPV ^{۱۶} مثبت با سطوح پلاسمایی بالای فولات و vitamin B ₁₂ به ترتیب ۷۵٪ (p<۰/۰۱) و ۶۰٪ (p=۰/۰۲)، احتمال ابتلای کمتری به CIN ^۲ را داشتند و افرادی که سطوح پلاسمایی بالایی از فولات و vitamin B ₁₂ را داشتند، درصد پاییینی از ابتلاء به CIN ^۳ را نسبت به سایر افراد داشتند (۱۰٪ در برابر ۳۷٪).
الترو و همکاران (۲۰۱۴) (۹)	مقطعی، برزیل	۶۲ زن ۱۴-۴۸ ساله با بیوپسی دهانه رحم و تحت درمان	رتینول (vitamin A)	سطح رتینول سرم مساوی یا کمتر از ۲۰ μg/dl به‌عنوان سطح کمتر از نرمال در نظر گرفته شد. اگرچه سطح سرمی رتینول در زنان مبتلا به درجات بالای نئوپلازی داخل اپی‌تلیالی (HSIL) ^۳ به‌طور مشهودی پایین‌تر بود؛ اما این ارتباط از نظر آماری معنی‌دار نبود (OR=۲/۲۶، CI=۰/۳۳-۱۵/۵۹، p=۰/۴۰۹).
واحدپور و همکاران (۲۰۱۷) (۱۱)	کارآزمایی بالینی دوسوکور	۵۸ زن مبتلا به نئوپلازی داخل اپی‌تلیالی دهانه رحم گرید ۱	مکمل ویتامین D	میزان شاخص کل آنتی‌اکسیدانی (TAC) ^۴ در زنان مبتلایی که به‌مدت ۶ ماه و هر ۲ هفته یک‌بار مکمل ویتامین D با دوز ۵۰۰۰ واحد مصرف کرده بودند، نسبت به گروه کنترل افزایش آماری معنی‌داری داشت. همچنین در این گروه، بیومارک‌های التهابی و استرس اکسیداتیو نظیر نیتریک اکسید پلاسما (NO) ^۵ و گلوتادیون تام (GSH) ^۶ ، ظرفیت کلی آنتی‌اکسیدانی، نسبت به گروه کنترل افزایش و ملوندیال دهیدرید ^۷ کاهش داشت.

¹ Nutritional Antioxidant Score

² Composite Dietary Antioxidant Index

³ high-grade squamous intraepithelial lesion

⁴ total antioxidant capacity

⁵ plasma nitric oxide

⁶ total glutathione

⁷ malondialdehyde

بحث

البته احتمال می‌رود عدم معنی‌داری این رابطه از نظر آماری، پایین بودن حجم نمونه در مطالعه آنها باشد. مطالعه وسیع‌تری که توسط لین و همکاران (۲۰۲۱) در ایالات متحده آمریکا با شرکت ۱۱۰۷۰ زن انجام شد، نشان داد سطح سرمی آنتی‌اکسیدان‌های سرمی ویتامین A, B₂, E و فولات با میزان ابتلاء به سویه‌های پرخطر HPV رابطه معکوس و معنی‌داری دارند؛ به طوری که هرچه سطح سرمی این عناصر در بدن افراد بالاتر بود، به همان نسبت میزان ابتلای آنها به سویه‌های پرخطر ویروس که عامل اصلی و آغازگر نئوپلازی داخل اپی‌تلیالی سلول‌های اسکواموس دهانه رحم می‌باشند؛ کمتر بود. همچنین در مطالعه آنها افرادی که امتیاز NAS (معین شده بر اساس ۴ آنتی‌اکسیدان مذکور) پایین‌تری داشتند، شانس ابتلاء به HPV به خصوص از نوع پرخطر افزایش می‌یافت (OR=۱/۳, CI=۱-۱/۷) (۲). همین رابطه در مطالعات ماجری و همکاران (۲۰۲۲) و بارچیتا و همکاران (۲۰۲۰) در ایتالیا مورد تأیید قرار گرفت (۱، ۶).

در مطالعه پیاتیلاک و همکاران (۲۰۱۴) که بر روی ۳۱۵ نفر از زنان مبتلا و شاهد انجام شد، زنانی که سطح سرمی فولات و ویتامین B₁₂ در آنها بالاتر بود، شانس ابتلای کمتری به CIN داشتند (۸). نتایج مطالعه چنگ و همکاران (۲۰۱۶) و سوو و همکاران (۲۰۱۶) نشان داد سبک زندگی، تحرک و رژیم تغذیه‌ای حاوی آنتی‌اکسیدان‌ها می‌تواند نقش مهمی در کاهش ابتلاء به سرطان دهانه رحم داشته باشد (۱۹-۱۷). در مورد چگونگی نقش این مواد می‌توان به نتایج مطالعه هوبلارووا و همکاران (۲۰۰۹) اشاره نمود که نشان داد پایین بودن سطح سرمی فولات، موجب هیپومتیلاسیون ویروس HPV شده (۲۰) و بدین ترتیب از بیان ژن E6 که بتواند پیشرفت نئوپلازی را مهار کند، جلوگیری می‌شود. بنابراین فرآیند به تدریج از ابتلاء به HPV به طرف CIN و در نهایت سرطان پیشروی می‌کند، لذا وجود آنتی‌اکسیدان‌ها در این میان می‌تواند به صورت بیولوژیک در روند پیشرفت ضایعات به طرف نئوپلازی و در نهایت ایجاد سرطان نقش مهارکننده داشته باشند (۸).

سرطان دهانه رحم، یکی از شایع‌ترین سرطان‌های زنان در سراسر جهان و بعد از سرطان پستان، دومین سرطان شایع در حیطة زنان می‌باشد. مهم‌ترین علت شناخته شده این سرطان، سابقه ابتلاء به ویروس پاپیلومای انسانی HPV بوده که از طریق جنسی انتقال می‌یابد (۱۴-۱۲) و شیوع آن در کشورهای در حال توسعه رو به گسترش است (۱۵). این ویروس حدود ۲۰۰ سویه شناخته شده دارد که برخی از انواع آن به دلیل احتمال ایجاد ضایعات پیش‌سرطانی، جزء سویه‌های پرخطر محسوب می‌شوند (۱۳) که از آن جمله می‌توان به سویه‌های ۱۶ و ۱۸ اشاره نمود (۱۳، ۱۴، ۱۶). عوامل متعددی می‌توانند در فرآیند ابتلای فرد به ویروس HPV و شروع ضایعات داخل اپی‌تلیالی سلول‌های اسکواموس و در نهایت ایجاد کارسینومای دهانه رحم دخیل باشند که از آن جمله می‌توان به فاکتورهای تغذیه‌ای اشاره نمود (۷، ۹). مطالعات نشان می‌دهند فاکتورهای تغذیه‌ای می‌توانند در روند ابتلاء به HPV پایدار و ایجاد ضایعات داخل اپی‌تلیالی دهانه رحم و در نهایت ایجاد سرطان مؤثر باشند (۴). مطالعات نشان می‌دهند آنتی‌اکسیدان‌ها به عنوان یکی از فاکتورهای مهم تغذیه‌ای، می‌توانند اثرات پیشگیری‌کننده‌ای در روند فوق داشته باشند (۱۰، ۱۶) که از آن جمله می‌توان به کارتنوئیدها (۱، ۶، ۱۰)، ویتامین A (۱، ۲، ۶)، ویتامین E (۱، ۲، ۶، ۱۰)، ویتامین C (۱، ۶، ۱۰)، ویتامین D (۱۱)، ویتامین B₁₂ (۸)، فولات (۸، ۱۷) روی (۱، ۶)، منگنز (۶) و سلنیوم (۱، ۶) اشاره نمود.

در مطالعه ماجری و همکاران (۲۰۲۲) افراد مبتلا به نئوپلازی دهانه رحم دارای سطوح سرمی پایین‌تری نسبت به افراد سالم بودند و این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار بود (۱). مطالعه لین و همکاران (۲۰۲۱) نیز چنین رابطه‌ای را تأیید کرد (۲). هرچند این رابطه در مطالعه النترو و همکاران (۲۰۱۴) مشاهده نشد، ولی در مطالعه آن‌ها نیز که جهت بررسی آماری از رگرسیون لوجستیک استفاده کرده بودند، سطح سرمی این ویتامین در افراد مبتلا به CIN کمتر از سایرین بود (۹).

البته در مطالعه بای و همکاران (۲۰۱۴) با مقایسه سطوح سرمی فولات در ۱۰۱ زن مبتلا به سرطان دهانه رحم، ۱۰۹ زن سالم و ۱۰۱ زن مبتلا به CIN؛ این تفاوت کاهشی سطح سرمی فولات در گروه مبتلا به سرطان بارزتر بود (۲۱). مطالعه واحدپور و همکاران (۲۰۱۷) در ایران که با هدف بررسی تأثیر ویتامین D بر روند پیشرفت CIN انجام شد، نشان داد که مصرف طولانی مدت مکمل ویتامین D می‌تواند بر وضعیت نئوپلازی داخل اپی‌تلیالی دهانه رحم تأثیر گذاشته و از پیشرفت آن به طرف درجات بالای نئوپلازی پیشگیری کند. در این کارآزمایی بالینی که در آن ۵۸ زن مبتلا به CIN1، مکمل ویتامین D به میزان ۵۰۰۰۰ واحد و هر ۲ هفته یک‌بار، تا ۶ ماه دریافت کردند، دریافتند که ویتامین D می‌تواند با بهبود سطوح بیومارکرهای التهابی و استرس اکسیداتیو نظیر نیتریک اکسید پلازما و گلووتادیون تام، ظرفیت کلی آنتی‌اکسیدانی و ملوندیال دهیدرید، از پیشرفت بیماری پیشگیری نماید (۱۱). در مطالعه مقطعی احسان‌زاده و همکاران (۲۰۲۲)، بین سطح سرمی ویتامین D و ابتلاء به HPV رابطه مثبت و معنی‌داری وجود داشت (۲۲).

در واقع می‌توان گفت سرطان دهانه رحم همانند اغلب سرطان‌ها، نتیجه آسیب اکسیداتیوی است (۲۳) که اغلب توسط سویه‌های پرخطر HPV ایجاد می‌شود؛ این آسیب ناشی از استرس اکسیداتیوی است که نتیجه عدم تعادل افزایش انواع فعال اکسیژن و نیتروزن و اختلال در مکانیسم‌های آنتی‌اکسیدانی است که می‌تواند باعث پیشرفت تومور از طریق فرآیندهای متابولیکی شود (۲۴). در واقع خاصیت ضدآپتوزی (۲۵) و پروآپتوزنتیکی این مواد می‌تواند در ایجاد سرطان‌ها نقش داشته باشند (۲۶)، لذا آنتی‌اکسیدان‌ها با دخالت در این فرآیند می‌توانند نقش بسزایی در کاهش خطر ابتلاء به سرطان دهانه رحم داشته باشند (۲۴).

مطالعه حاضر جدیدترین مطالعه از نوع خود بوده که بر اساس آخرین شواهد موجود، به مرور نقش آنتی‌اکسیدان‌ها و نقش پیشگیرانه آنها در ابتلاء به HPV، نئوپلازی داخل اپی‌تلیالی و سرطان دهانه رحم پرداخته است. اگرچه مطالعاتی که در این زمینه انجام و

وارد مطالعه حاضر شده، اغلب از نوع مشاهده‌ای و مقطعی بوده و تعداد مطالعات انجام شده از نوع کارآزمایی بالینی محدود بود و از طرفی اغلب مطالعات در کشورهای توسعه‌یافته انجام شده بود؛ ولی نتایج مطالعات حاضر می‌تواند زمینه ترغیب محققین و انجام مطالعات بیشتر و اجرای کارآزمایی‌های بالینی مختلفی را در جمعیت‌های متفاوت فراهم سازد. بالطبع استفاده از نتایج کاربردی مطالعه حاضر و مطالعات مشابه می‌تواند راه‌گشای برخی مداخلات بالینی و پیشگیری از پیشرفت بیماری در مراحل اولیه و در نهایت کمک به ارتقاء سطح سلامت و کیفیت زندگی زنان مبتلا باشد.

نتیجه‌گیری

با توجه به اینکه آنتی‌اکسیدان‌ها نقش واسطه‌ای در روند پیشگیری از بیماری داشته و می‌توانند با خنثی کردن اثر استرس اکسیداتیو و آسیب‌های DNA سلولی متعاقب حمله ویروس، باعث کاهش ابتلاء به نوع مقاوم HPV شده و نقش محافظتی بر سیر پیشرفت نئوپلازی داخل سلولی سلول‌های اسکواموس دهانه رحم و ایجاد سرطان ایفا نمایند، لذا در زنان در معرض خطر ابتلاء به HPV و یا مراحل اولیه درگیری با ویروس، می‌توان در کنار سایر اقدامات مراقبتی و درمانی، با توصیه‌های تغذیه‌ای و یا تجویز مکمل‌های حاوی این عناصر، به پیشگیری از ابتلاء به نوع پایدار عفونت و شروع تغییرات نئوپلاستیک کمک کرده و گام مؤثری در ارتقاء سلامت زنان مبتلا برداشت.

تشکر و قدردانی

مطالعه حاضر نتیجه طرح تحقیقاتی در مرکز تحقیقات مامایی و بهداشت باروری دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی با کد اخلاق IR.SBMU.PHARMACY.REC.1401.117 می‌باشد. بدین‌وسیله از همکاری پرسنل مرکز تحقیقات مامایی و بهداشت باروری و دانشکده پرستاری و مامایی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تشکر و قدردانی می‌گردد.

تعارض منافع

در این مطالعه هیچ تعارض منافی بین نویسندگان وجود نداشت.

1. Maugeri A, Barchitta M, San Lio RM, Scalisi A, Agodi A. Antioxidant and inflammatory potential of diet among women at risk of cervical cancer: findings from a cross-sectional study in Italy. *Public Health Nutrition* 2022; 25(6):1577-85.
2. Lin HY, Fu Q, Kao YH, Tseng TS, Reiss K, Cameron JE, et al. Antioxidants Associated With Oncogenic Human Papillomavirus Infection in Women. *The Journal of infectious diseases* 2021; 224(9):1520-8.
3. Koshiyama M, Nakagawa M, Ono A. The Preventive Effect of Dietary Antioxidants against Cervical Cancer versus the Promotive Effect of Tobacco Smoking. *InHealthcare* 2019; 7(4):162.
4. Siegel EM, Salemi JL, Villa LL, Ferenczy A, Franco EL, Giuliano AR. Dietary consumption of antioxidant nutrients and risk of incident cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecologic oncology* 2010; 118(3):289-94.
5. Moniri Javadhesari S, Khakpour K, Pourseif S, Mozaffari H. Common Genotypes of Human Papillomavirus in East Azerbaijan Population using HPV Direct Flow CHIP Kit. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2020; 23(5):18-25.
6. Barchitta M, Maugeri A, La Mastra C, La Rosa MC, Favara G, Magnano San Lio R, et al. Dietary antioxidant intake and human papillomavirus infection: evidence from a cross-sectional study in Italy. *Nutrients* 2020; 12(5):1-10.
7. Koshiyama M. The effects of the dietary and nutrient intake on gynecologic cancers. *InHealthcare* 2019; 7(3):88.
8. Piyathilake CJ, Macaluso M, Chambers MM, Badiga S, Siddiqui NR, Bell WC, et al. Folate and vitamin B12 may play a critical role in lowering the HPV 16 methylation-associated risk of developing higher grades of CIN. *Cancer Prevention Research* 2014; 7(11):1128-37.
9. Eleutério Jr J, Giraldo PC, Gonçalves AK, Eleutério RM, Barbosa RD, Cavalcante DI. The Risk of High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions in Women with Low Serum Levels of Vitamin A. *Gynecologic and Obstetric Investigation* 2014; 78(4):235-8.
10. Guo L, Zhu H, Lin C, Che J, Tian X, Han S, et al. Associations between antioxidant vitamins and the risk of invasive cervical cancer in Chinese women: A case-control study. *Scientific Reports* 2015; 5(1):1-10.
11. Vahedpoor Z, Jamilian M, Bahmani F, Aghadavod E, Karamali M, Kashanian M, et al. Effects of long-term vitamin D supplementation on regression and metabolic status of cervical intraepithelial neoplasia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hormones and Cancer* 2017; 8(1):58-67.
12. Nirmala JG, Narendhirakannan RT. Detection and genotyping of high-risk HPV and evaluation of antioxidant status in cervical carcinoma patients in Tamil Nadu State, India-a case control study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2011; 12(10):2689-95.
13. Gross G. Genitoanal human papillomavirus infection and associated neoplasias. *Curr Probl Dermatol*. Basel, Karger 2014; 45:98-122.
14. Liu B, Taioli E. Associations between human papillomavirus and history of cancer among US adults in the National Health and Nutrition Examination Survey (2003–2010). *British journal of cancer* 2014; 111(7):1448-53.
15. Srivastava S, Gupta S, Roy JK. High prevalence of oncogenic HPV-16 in cervical smears of asymptomatic women of eastern Uttar Pradesh, India: a population-based study. *Journal of biosciences* 2012; 37(1):63-72.
16. Pimple S, Mishra G. Cancer cervix: Epidemiology and disease burden. *CytoJournal* 2022; 19:21.
17. Lin H, Fu Q, Tseng TS, Reiss K, Su J, Ronis MJ, et al. Impact of healthy eating patterns on HPV infection in women. *Cancer Research* 2022; 82(12_Supplement):2261.
18. Cheng YK, Yao SM, Xu YR, Niu RG. Life-style habits in a high-risk area for upper gastrointestinal cancers: a population-based study from Shanxi, China. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2016; 17(9):4301-6.
19. Seo SS, Oh HY, Lee JK, Kong JS, Lee DO, Kim MK. Combined effect of diet and cervical microbiome on the risk of cervical intraepithelial neoplasia. *Clinical Nutrition* 2016; 35(6):1434-41.
20. Hublarova P, Hrstka R, Rotterova P, Rotter L, Coupkova M, Badal V, et al. Prediction of human papillomavirus 16 e6 gene expression and cervical intraepithelial neoplasia progression by methylation status. *International Journal of Gynecologic Cancer* 2009; 19(3):321-5.
21. Bai LX, Wang JT, Ding L, Jiang SW, Kang HJ, Gao CF, et al. Folate deficiency and FHIT hypermethylation and HPV 16 infection promote cervical cancerization. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2014; 15(21):9313-7.
22. Ehsanzade S, Sheikhan Z, Farzaneh F, Nasiri M, Khodakarami N. Relationship between Vitamin D and Human Papillomavirus Infection: A Comparative Study. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2022; 25(9):79-86.
23. Alamolhoda SH, Kariman N, Mirabi P. Relationship Between Oxidative Stress Concentration and Postpartum Depression: A Cohort Study. *Iranian Journal of Psychiatry and Behavioral Sciences* 2020; 14(1).
24. Preci DP, Almeida A, Weiler AL, Franciosi ML, Cardoso AM. Oxidative damage and antioxidants in cervical cancer. *International Journal of Gynecologic Cancer* 2021; 31(2):265.
25. Banaei M, Alamolhoda SH, Beheshti Nasab M, Mohamadkhani Shahri L, Bayat F. Relationship between level of vitamins and Hydatiform Mole in Women: A Systematic Review Study. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2020; 23(5):95-104.