

SİGARA İÇME VE SERVİKAL KANSER

Anahit COŞKUN Nezihe KIZILKAYA

Türkiye'de ye dünya alkelerinin cogunda eriskinlerde oliime en cok neden olan hastaliklarm basinda sigaranin yol actigt hastaliklar yer almaktadır (16). Sigarayla dogrudan iliskili hastahklardan en anemlisi kanserlerdir. Sir cok gents boyutlu arastirmada sigaranin oral kavite, larenks, azafagus, mesane, bobrek, mide, pankreas ve serviks kanseri olusumunda etken oldugu saptanmistir (5, 9, 16). Amerikada kanser dolayistyla olumlerin en bilytik ye onlenebilir tek nedeni sigara icmedir (2, 9). 1992'de Amerika'da sigara icme nedeniyle ortaya gikan kanserlerden, tahmin edilen yillrk mortalite say's' 154000 dir. Sigara icenlerde, icmeyenlere oranla kanserden oltim oram iki kat daha fazla, astrt sigara icenlerde ise dolt kat daha fazladir (9),

Sigara dumant, 4000'nin fizerinde bilesim iceren kompleks bir kanstmdir. 13u bilesimlerin farmakolojik olarak aka toksik. mutajenik ye karsinojenik oldugu bilinmektedir. Sigara durnaninda mevcut 43 karsinojenik ruadde belirlenmistir. Karsinojenik maddeler sigara katraninda bulunmaktadr. Radyoaktif elementler, vucudun bagiszkhk sistemi icin onemli olan bOlgelerde birikerek, kanser ye diger hastahldara karsi savunma yetenegini zapflatmaktadır (16).

Sigaranin yanan ucundan, ice cekme araliklart sirasinda cikan dumanda, ice cekilen dumana Wire karbonrnonoksit 5 misli, zifir ye nikotin 3 misli, benzo (a) pyrenler 4 misli, ammonia 46 misli fazladir. Yine nitrosaminler, benzen, ucucu piridinler. UCUU aminler, aromatik aminler ve nitrojen oksitlerde sigaranin yanan ucundan Oran dumanda daha yOksek konsantrasyonda bulunmaktadr (15). Bu nedenle sigara dumaniyla dolu bir odada gecirilen her saat orada bulunan sigara icrneyenleri, bir sigara icimiyle ahnan nikotin ye karbonmonoksit alrms gibi etkiler. Sigara icmeyenler kansorajen maddelerden de etkilenir. Sigara dumaniyla dolu bir odada sigara icmeyen bir kisi bir saat iginde dart sigara igrnis kadar benzipren solumus olur. Boylece sigara icrneyen bir kisi bir saatte, bir sigara tiryakisinin filtxeli otuz be sigara ictikten

sonra alabilecegi kadar nitrosamin ahrus olmaktadır. Sigarada bulunan radyoaktif maddelerde sigara icmeyenler icin tehlike olusturmaktadır. Havadaki tater). taneekleri Ozerine yogunlasan radon, sigara icenler ve etrafindakiler tarafmdan kolayca solunabilecek sekilde havada asth kalir. Sigara dumanindaki radyoaktif izotoplann en az %50'si havada dolasmakta ye bunlann daha az bir yOzdesi ise sigara icmeyenler tarafından solunmaktadır (16).

Sigara icmeye bagli gelisen karsinogenez iki fazda olusur (9):

1. irreversibl baslangzc fazh karsinojenler ya da onlarin metabolitleri DNA hasan yaparlar.

2. Ilerleme faze: Baslangtc hucreleri malignant fenotIpli haerelere clOnfisOr. Sigara karsinojenlerinin neden oldugu lokoplaki (karsinogenezde orta nesil baslangic hecesi olan) lezyonlannin varligi bu iki fazi desteklemektedir. Sigara icen kisilerin dokulannda, karsinojenlerin bileimiyle olusan Orimlerin DNA ya eklenen miktannda artis oldugu belirlenmistir. Gzinluk sigara savist ile DNA ya eklenmis karsinojen urunleri arasinda dogrusal bir iliski gazlenmistir. sigara icme nedeniyle olan genetik degisim hem onkojen (tumor olusmasina neden olan) aktivasyona hem de kanser olusurnunu engelleyen genlerde deaktivasyona neden olmaktadır. Karsinogenezin uzun sUreli bu gizli periyodu, Oninlerin devamb olarak basiangic huerelerinde cogalmasi ye sigara icenlerde tumor gelismini destekleyen etkenlerin kronik etkisi sonucu ortaya ctkmaktadm (9).

Sigaranın en bilyiik karsinoJenik etkisi sigara dumanina akeiger bronzial yollan gibis direkt maruz kalan dokular Ozerinedir. Bununla birlikte uc bolgelerdeki organlarda. sigara dumanindaki cesitli aktif bilesimlerden etkilenmektedir. Organ spesifik karsinojenler sigara dumanindaki belli bilesimlerin metabolik aktiyasyonlan sonucu ortaya cikarlar. Bazi aromatik Orenler ye nitrosaminler organ spesifik karsinojenlerin en Onemlileridir (9). Spesifik bolgelerin hassasiyeti, aktif bilesenlerin konsantrasyonuna, transport ye absorbsiyonuna baghdir. Ornegin 2-naphtlamine idrarda yogunlasan bir sigara dumani metabolitidir ye mesane kanser riskinin artmasina neden olur (9). Mesane ve beibrekteki karsinojen yapirun olusmast, sigara dumaninda bulunan karsinojen bilesenlerin idrarla disan atilmasi asamasma gelisir (14).

Sigara icme ye servikal kanser arasindaki ilikiyi net olarak actklayan 3 say vardir:

1- Squamoz hucre yams'

2- Ko-karsinogenez fenomeni

3- Sigara dumarunda karsinojen kimyasal maddelenn bulunmasi

Winkelstein 1977'de, sigara igmenin servikal kanser olusumunda etkili oldugu hipotezini Heti sfirmastur. Sigaranin yol actigi tilmorlerin cogunlugu squamaz hticre (akciger, larenks, Ozafagus gibi) ye transitional hacre (mesane) ttimOrleridir. Oysa diger solid kanserlerin cogu adenokarsinomdur, 0 halde sigara igme squarnOz hilereler fizerine etki etmektedir (6, 7, 9. 11. 14, 17).

Sigara dumaninda bulunan karsinojen maddelerin akcigerlerden absorbe olabildigi ye kan yoluyla uc bffigelere transportunun saglandigi ve bu sekilde servikal mukoza fizerinde etkili olabilecegi ileri sitrillmektedir (3, 17). Dolasim yoluyla transport edilen karsinojenlerin, epitel hucrelere serpildigi, hem tutunduklart hacrelerde etkili olduklan, hemde human papillomavirus gibi diger karsinojenlerden etkilenen hacreler tizerinde karsinogenezi kolaylastiran bir etki yarattigi dilsimillmektedir (9).

Bu Orfislele yola cikan arastincilar, deney ye kontrol gruplan olusturarak epidemiyolojik calismalar yapmi5lardir. Sonuc olarak sigara icrnenin servikal kanser olusumunda istatistiksel olarak anlamlı bir artisa neden oldugu saptanmistir (2, 9). Elestirmenler hem sigara icme hem de servikal kanserle iliskili diger faktOrlerin bu artist etkiledigini dastinerek, arastirmalarda seksfiel faktorlerin (ilk cinsel iliski yast, partner sayisi) ye sekstiel yolla bulasan infeksiyonlann (Ozellikle herpes simplex tip 2 virOsa ve human papillomavirus) gOz Orninde bulundurulmasi gerektigini ileri surmuslerdir (2, 4, 7, 9, 10, 14).

Son yillarda yapilan calismalar sigaranin servikal kansere olan etkisinde bu risk faktOrleri dikkate almarak piritillmustar (1, 7, 8, 14).

Trevathan ye arkadaslan (14), bu risk faktOrlerini Wiz online alarak, sigara ve servikal kanser, displazi gelisiminl arastirrnak amaciyla 1980-1981 yillannda, dasuk sosyo-ekonomik dlizeydeki zenci kadinlar tizerinde bir arastirma yapuustir. In situ servikal kanser ye displazi tants' konan 374 denek deney grubunu olusturmuster. Kontrol grubu icin aynt hastanenin aile planlamasi klinigine basvuran servikal displazi ya da neoplaziye sahip olmayan 288 denek secilmistir. Temel obstetrik anamnez, yas, egitim duzeyi, sosyo-ekonomik durum, kontraseptif kullanma, calisma durumu, evlilik durumu, seksuel deneyim (partner sayisi, ilk cinsel iliskiye baslama yast) sigara igme aliskanligt (sigaraya baslama yast, gunluk icilen sigara sayist, yilda taketilen paket sayisi, son 6 aydir iciyor olmast, Onceden sigara acme durumu) incelenmistir. Sosyo- ekonomik durum, yas, evlilik sayilari actsindan gruplar

eslestirilmistir. Halen sigara icenlerde, gecmiste sigara iciyor olmaya oranla (6 ay Once sigaraya birakrms olanlar) servikal displazi ye karsinoma in situ risks artmiř olarak bulunmustur. Aym calismada yillik taketilen paket sayisina baluldiginda, yilda 12 paketten fazla sigara icenlerde 15 yas ve altinda sigaraya baslayan kisilerde servikal displazi ye kanser riskinin arttigi gOralmilstOr (14).

Wigle ye ark.. Naguib ye ark., Thomas, Harris ye ark., Clarke ye ark., Cederlof ye arkadaslanda calismalarinda benzer sonuclar elde etrnislerdir (14).

Adolesan yaslarda sigaraya baslama servikal kanser riskini artirrnaktadir. Adolesanlarin uterus ye serviksinde olusan metaplastik degisiklikler nedeniyle, karsinojeniere hassasiyetin arttigi dusantilmektedir (1. 6, 7).

Gram ye arkadaslan (6), Noveciteki kadinlann sigara igme durumu ile servikal in situ neoplazi ye servikal kanser arasindaki iliskiyi, Norvec-TromsO sehrinde yasayan 20-49 yas arasindaki 6812 kadin azerinde prospektif (1 yil bir calisma yaparak arastumislardir. Bu cabsmada yas, etnik Woken, evlilik durumu, ogrenim, meyva ye sebze tilketim

balik tilketim alkol alma stkligi, oral kontraseptif kullanma, pap-smear yaptirma durumlan, sigara icme sitreleri ve sigaraya baslarna yasi, gunluk iciten sigara sayisi incelemnistir. Sonuc olarak gunluk sigara tiaketimi 15 ye fizerinde olup 10 yil ye daha fazla sureyle sigara igenlerde ve erken yasta (16 yas ye sigara icmeye bashyanlarda in situ ye inyaziv servikal kanser istatistiksel olarak anlamlı bir arts garillmustar. Aynca sigara lie birlikte alkol tuketimi fazla olan kadmlarda bu riskin data da arttigi belirlenmistir (6).

Alkolun sigara karsinojenleri icin bir cozacil olarak islev gOrdfig0 ye duman bilesiminde bulunan maddelerin karacigerdeki metabolizmasum degistirdlgi surairnektedir (9).

Greenberg ye arkadaslan, Onceden sigara igenlerde, hic icmeyenlere oranla servikal displazi riskinin arttigini ama invaziv kanserlerde etkili olmadigmi bulmuslardir (6). Arastirmacilar kanserin sigaramn gec donem etkisi sonucu ortaya ciktzgini, bu nedenle de sigara btraluldigi an bu etkinin hafifleyecegi gonIstinde birlesmektedirler (9).

Licciardone ye arkadaslan (8), 1966-1988 yillan arasinda sigara icmenin servikal kanser etyolojisinde rol oynayip oynamadigini arastin niteliktekt 6 calismayi incelemislerdtr. Bu 6 cahsmanin turntinde halen sigara kullananlarda servikal kanser riskinin cok arttigi

Onceden sigara sane (en az 2 yildir sigara icmemis olmak) ile servikal

kanser arasmada Onemli bir iliski bulunamarnistir. Once(len sigara igmis olanlarda risk azdir ama yine de klinik acidan Onem tasimaktadır. Bu arastirma sonugunda uterin servikal kanserde, sigara kullanuninm bagimsiz bir risk faktoru oldugunu kanitlamaktadır (8).

Parazzini ve arkadaslan ise (10). Amerikan ve Italyan toplumlannda yapilan invasiv servikal kanserin atfedilebilir riskini arastiran iki galismar karsilastu'nustir. Servikal kanser igin sigaraya atfedilebilir risk, Arnerika'cla yapilan cahsmada %20, Italya'da yapdan galismada ise %17 olarak saptanmistr (10).

Winkelstein, W (17) 1977 yilinda ortaya attigi .hipotezinin ispatindan sonraki 4 yrl iginde (1984-1989) yapilan epiderniyolojik gahsmalan tekrar gozden gegirmistir. Bu sarede 15 epidemiyolojik galisma yapilmistir ye 11 tanesi bu iliskiye desteklemektedir, 4 tanesi ise desteklememektedir. Hipotezi destekleyen 11 gahsmarun sekizinde, servikal kanserle diger faktorler gaz emunde bulundurulmus ye buna ragmen sigara igme lie servikal kanser arasmada bir doz-cevab iliskisi saptanmistr (17).

Slattey ye arkadaslan (11), pasif sigara dumanina maruz olanlarda servikal kanser riskini belirlemek amaciyla 1984-1987 yillannda Utah kentinde bulunan halkin bi yik bir cogunlugunu kapsayan bir arastirma yilnatmaslerdir. Ki inin sigara acme durumu serum kotinin duze3riyle ye pasif sigara dumanma maruz kalma durumu ise idrardaki kotinin duzeyi lie belirlenmistr. Sigara igmenin servikal kanser riskini arttirdigi, 30 yasmdan gene ve bir yada bir kag seksuel partrun olanlarda riskin daha biryak oldugu gorulmu tur. A3rnca pasif olarak sigara dumanina maruz kalanlarda servikal kanser riskinin arttigi ve bu riskin diger etken olabilecek faktOrlerden bagimsiz bir risk oldugu saptanmistr. Hem sigara igiyor olma hemde baskalanm dumanina maruz kalma sea konusu oldugunda bu riskin gok daha fazla artacagi belirlenmistr. Bunun yanisira ve E vitaminlerini fazla tiiketen sigara igen kisilerde servikal kanser riskinin azalabilecegi belirlenmistr. Bu vitaminlerin her ikisinde nitrosamin antagonisti oldugu bilinmektedir (11).

Pasif olarak dumana maruz kalanlarda servikal kanser riskini arasti ran birk.ag gahsma vardir. Hellberg ve arkadaslan, sigara igen erkek partninn servikal kanserle iliskili oldugunu bulmustur. Buckley ye arkadaslan ise eger Icadmm esi sigara igiyorsa servikal kanser riskinin iii misli arttignu saptamislarthr (11). Elestirmenler, pasif olarak sigara dumanma maruz olmanin (ne kadar sure, ne dozda) aktif igicilerden daha guc belirlenebildigini ve serum kotinin dazeylerinin

dumana maruz kalanla kairmyam ayirt etmede etkili olmadigini ileri sfumektedirler (7).

gibi arWinnacilar, sigara icmenin serviks kanseri riskini arttirdigi gOrOOnde birlewekte ye kesin gOzOyle bakmaktadirlar. Son yillarda sigaranin hangs mekanizmayla servikal kansere neden oldugunu belirleyen caLiřmalar yoguniuk kazannmhr.

Radyo-immunolojik deneylere dayanan bir calismada, nikotinin bir metaboliti olan kotinin, servikal kizankhkta tespit edilerek sigara icenler ye icmeyenler ayirt edilebilinmistir. Bir baska ealismada da, kotinin duzeyine bakarak. bireyin sigara sane yogunlugu belirlenmistir. Ayni arastirrnaatlann baztIan tarafindan, serviks in situ kanseri olan kadinlarda kotinin ve nikotinin servikal mukusta, serumdan daha fazla konsantrasyonda bulundugu gesterilmis ye sigara dumanindaki diger hidrofilik bilesiklerin senrikste lokal karsinojen olarak secici bir sekilde toplandigi ileri surillmilstar (6, 17).

Aynea 1991 yihnda yapilan bir callřmada da, Jane ve arkadařlan servikal lavajdaki nikotin dOzeyi ile anamnezinde pasif icici oldugunu belirten kadinlar arasinda Onemli bir pozitif ilfřki saptamlřtir (6).

Birkac arastrrnaci, sigara icen in situ kanserli kadinlann servikal epitelyumunda Langerhans Mere sayilannda azalma oldugunu ye bunun sonucunda lokal selluler immanite ve hassasiyetin olumsuz bir bicimde etkilendigi belirlenmistir (6, 17). Bilindigi gibi Langerhans hilereleri kemik illginden tureyen epitel hucrelerdir ve lenfositlere anti-jenlerin tarutilmasinda gorevieri vardir. Bu hacrelerin immOn gOzetiminde rol oynadiklari ve neoplastik dtinuřOmlere engel olduklan ditstinfilmektedir (17).

Daha Oncede belirttigimiz gibi human papillomavirfis servikal kanser icin mevcut en bayfrk viral etyolojik ajandır. Sigara icenlerin servikal epiteIyurnundaki Langerhans hacrelerinin sayisinda azaIma, human papilloma virus tarafindan olusturulan infeksiyonlarda ortaya cikan basic degisikliklerden bagimsiz olarak gosterilmistir. Barton ve arkadaslan, hem sigara igen, hem de papillomavirlis infeksiyonu olan kisilerin servikal epitelyumundaki Langerhans hticre sayisi ye servikal epitelyumunda hem in situ kanser hemde humanpapillomavirils infeksiyonu olan kadinlar fizerinde calismistr. Sigara icenlerin normal ya da neoplastik servikal epitelyumunda Langerhans hucre sayisimn, sigara • icrneyen ya da Onceden sigara kip birakanlann epitelyumundan daha duuk oldugunu saptamislardtr. Ayrica neoplastik epitelyumda Langerhans hticre sayisini, normal epitelyumdan ye daha Once sigara icip birakmis olanlannkinden daha az olarak bulmuslardir (6, 17).

Servikal ilgili bir çok calismada vitamin A eksikliginin etyolojik olarak epitelyal kanserle ili kill olabilecegi olasiligi goz onune alinnus ve fazla vitamin A ye beta-karoten iceren yiyeelderin taketiminin koruyucu etkisi gasterilrnistir. Bununla beraber serumdaki retinol ye beta-karoten dtizeyinl Olcen calismalar degisik sonuclar verrnislerdir. Bu konu ile ilgili yen! calismalar yapilmaktadir (17).

Harris ye arkadailarinin 38 in situ ye 32 Invasiv servikal kanser vakalari azerinde yaptigi bir caltsmada, in situ vakalann sigara icme durumlari, oral kontraseptif kullanma, yasam boyu seksfiel partner saps' ye sosyo-ekonornik duzey acismdan eslestirildikten sonra, deney grubunun ortalama beta-karoten dilzeyleri kontrol gruburidan istatistiksel olarak anlamlı duzeyde duck bulunmustur (17).

Sigara icmeyle servikal kanser arasindaki iliskinin hormonal ye biokimyasal mekanizmasi hentiz tam olarak actklanamarmstir (2, 9).

Turn bu bulgular, tip ye hemsirelik uygulamalari aesinde son derece Onemlidir. Bu nedenle jinekolojik muayene suresince, saglik hizmeti veren ki filer ozellikle hemsireler, kadinlan sigara icmenin servikal kanser' arttiracagi konusunda egitmelidir. DUuk sosyo-ekonomik duzeyi plan kadinlarda bu konu itzerinde ısrarla durulmalidir. Sigara icen kadinlar sigarayı birakmaya tesvik edilmeli, birakarnworsa A, C, E vitaminlerinden zengin besinler almasi ye daha sik jinekolojik kontrollere gitmesi icin uyanmalidir. Seksfiel olarak aktif olmayan kadmlarda sigarayla servikal hastalik risk' saptanamanustir. Fakat sigaranin kesin bir karsinojen ya da ko-karsinojen oldugu bilindiginden seksual olarak aktif olmayan kadinlarda da rutin servikal sitolojik smear yaptirdrnltdu' (1, 7, 10).

Pasif iciciler, Ozellikle cocuklar daha fazla zarar garrnektedir. En fazla pasif sigara dumanına maruz kalma ev ortamında olmaktadır. Aile buyaklerinin buna dikkat etmesi gerekmektedir. Toplu yasantlan yerlerde ye isyerlerinde Ozel bir unite ayrılarak sadece orada jennies' zorunlu tutulmalidir (7). Servikal kanser gene kadin hastaligidir ye bundan dolayi risk gene kadinlar icin daha fazladtr, yasamlanni tehdit etmektedir.

Dilzenli jinekolojik kontrollere gitme, tinsel yolla bulasan hastalıklann taranmast, dfizenli pap-smear yaptlrmast ye sigarayı birakma kampanyalari servikal kanser riskinin azaltılmasında son derece etkilidir.

KAYNAKLAR

1. Austin, D.F.: Smoking and Cervical Cancer, JAMA, 250: 4, July 22/29, (1983).
2. Bosch, F.X., Cardis, E.: Cancer Incidence correlations: Genital. Urinary and Some Tobacco-Related Cancers, Int J Cancer (United States), 46: 2. (1990).
3. Baron, J.A., Vecchia, L.C., Levi, F.: The Antiestrogenic Effect of Cigarette Smoking in Women, Am J Obstet Gynecol, 162: 2, February, (1990).
4. Baird, S.B., McCorkle, B., Grant, M.: Cancer Nursing, A Comprehensive Textbook, W.B. Saunders Company, London, (1991).
5. Chyou, P., Nomura, A.M.Y., Stemmermann, G.N.: A Prospective Study of the Attributable Risk of Cancer Due to Cigarette Smoking, American Journal of Public Health, 82: 1. January (1992).
6. Gram, I.T., Austin, H., Stalsberg, M.: Cigarette Smoking and the Incidence of Cervical Intraepithelial Neoplasia. Grade III and Cancer of the Cervix Uteri, American Journal of Epidemiology, 135: 4, (1990).
7. Layde, P.M.: Smoking and Cervical Cancer: Cause or Coincidence, JAMA, 261: 11, March 17, (1989).
8. Licciardone, J.C., Browns^o 11, R.C., Chang, J.C., Wilkins III. J.R.: Uterine Cervical Cancer Risk in Cigarette Smokers: A Meta-Analytic Study, American Journal of Preventive Medicine, 6: 5, (1990).
9. Newcomb. P.A., Carbone, P.P.: The Health Consequences of Smoking Cancer, Medical Clinics of North America, 76: 2, March (1992).
10. Parazzini, F., Hildesheim, A., Ferraroni, M., Vecchia, C., Brinton, LA.: Relative and Attributable Risk for Cervical Cancer: A comparative Study in the United States and Italy, Int J Epidemiol (England), 19: 3, Sep (1990).
11. Slattery, MI_ Robison, L.M., Schuman. K.L- French., T.K.. et all: Cigarette Smoking and Exposure to Passive Smoke Are Risk Factors for Cervical Cancer, JAMA, 216: 11 March 17, (1989).
12. Sherman. C.B.: Health Effects of Cigarette Smoking, Clinics in Chest Medicine, 12: 4, December (1991).

13. Taskm, L.: Genital Sistem Kanserlerinde Risk FaktOrleri, II. Ulusal I lemsirelik Kongresi Bildirileri Kitabı. Ege Oniversitesi Basimeyi, İzmir, (1992).
14. Trevathan, E., Layde. P., Webster, L.A.. et all: Cigarette Smoking and Dysplasia and Carcinoma In Situ of the Uterine Cervix. JAMA-250: 4, July 22/29. (1983).
15.• Pasif lcicilik, Cevredeki Sigara Dumani ye Saghk. Sigara Alarm! 1, Mart, (1992).
16. Ozsoy, S.: Gebelikte Sigara Icrne Ahskanhai ye Evde Sigara Icilmesinin Dogum Şekli ye Bebegin Dogum Tart's Uzerinc Etkisi, Istanbul Oniversitesi Saglik Bilimleri Enstittisti, Yuksek Lisans Tezi, Istanbul, (1989).