جمهورية العراق

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة ميسان – كلية العلوم

قسم علوم الحياة

كيف يُغيّر التدخين بنية خلايا الغشاء المخاطي للفم: الآثار على الصحة والمرض

بحث مقدم إلى مجلس كلية العلوم في جامعة ميسان كجزء من متطلبات الحصول على درجة البكالوريوس في علوم الحياة

مقدم من :

دعاء كريم طعيمة

تحت اشراف :

أ. م. د. ميثم عبد الكاظم دراغ

1446هـ

2025 م

الآية القرآنية

بسم الله الرحمن الرحيم

(وَمَنْ يَتَوَكَّلْ عَلَى اللَّهِ فَهوَ حَسْبه إِنَّ اللَّهَ بَالِغ أَمْرِهِ قَدْ جَعَلَ اللَّه لِكلِّ شَيْءٍ قَدْرًا).

صـدق الله الـعلي الـعظيـم

[الطلاق : الايــة 3]

توصـية الاســتاذ المشرف

اشهد ان اعداد البحث الموسوم **(التغيرات الـخلوية والالتهابية في خلايا الفم نتيجة التدخين: دراسة تحليلية)** مـن قبل الطالبــة (**دعــاء كــريم طعــيمه**) قد جرئ تحت اشـرافي وهـو جزء مـن متطلبات نـيل شـهادة البكــالوريوس في علوم الحـياة علما ان الدراسة هي توسع من هذا بكثير لولا الضرف الذي مرت به الطالبة من **وفاة والدها نسال الله ان يرحمة ويرحم موتانا وان يغفر لهم ولنا**.

الاسم : **أ. م. د. مــيثم عــبد الــكاظم دراغ**

اللقب العلمي : أستاذ مســاعد دكتور

العنوان : جامعة ميسان / كلية العلوم

التوقيع :

التاريخ : / / 2025

توصـــية رئـــيس قـسم عـــلوم الحـــياة

اشارة الى التوصيات المقدمة من قبل **أ. م. د. مـيثم عـبد الـكاظم دراغ** احيل هذا البحث الى لجــنة المناقشة لدراسته وبيان الرأي فيه

التوقيع :

رئيس القسم : أ.د. صالح حسن جازع

اللقب العلمي : أستاذ دكتور

التاريخ : / / 2025

الاهداء

"وتعلّمت أن الطريق لا يزهر لمن سار عليه بخطى مترددة بل لمن مضى فيه بإيمان وسقاه بالدعاء والصبر والعزم".

أُهدي هذا الإنجاز ثمرة تعب وسهر وأمل لكل من كان نورًا في طريقي وسببًا في وصولي:

إلى **عمتي الغالية** التي كانت لي أمًا بروحها وسندًا بحنانها ونورًا بدعائها. كنتِ الدفء حين بردت الأيام والطمأنينة حين اشتدّ الطريق فلكِ مني كل الامتنان والوفاء وما هذا النجاح إلا نقطة من بحر حبك الذي غمرتني به.

إلى **عمي العزيز** الذي كان لي أبًا ثانيًا بنصائحه ودعمه وصبره شكري لك لا يُكتب بل يُشعر فوجودك في حياتي قوة ما بعدها قوة.

إلى **زوجة عمي الفاضلة** التي لم تبخل عليّ بحبها وحنانها وساندتني بقلبها قبل كلماتها فكان عطاؤها طيفًا جميلاً رافقني في كل خطوة.

أهديكم هذا التخرّج بكل حب واعتزاز عربونًا لما تركتم في نفسي من أثر لا يُنسى.

الشكر والتقدير

الحمد لله الذي بنوره اهتدينا، وبرحمته وفضله وصلنا، وبمن سخّرهم لنا من عباده الطيبين استطعنا أن نُتمّ ما بدأناه.

أتقدّم بخالص الشكر والامتنان:

إلى **عمتي الحبيبة** النبض الدافئ في حياتي التي كانت لي الأم والسند والدعاء الصادق فبدعائها تُفتَح الأبواب وبدفئها يطمئن القلب فلكِ في قلبي كل الحب والامتنان والدعاء الذي لا ينقطع.

إلى **عمي الكريم** الذي كان وجوده في حياتي نعمة واهتمامه بي دعمًا لا يُقدّر بثمن فله كل التقدير والعرفان على وقفته الصادقة.

إلى **زوجة عمي الفاضلة** التي منحتني من حنانها الكثير وكانت لي دائمًا العون والدعاء والمحبّة الخالصة.

وإلى من كان لتوجيهاته العلمية ومتابعته المستمرة الأثر الكبير في إنجاز هذا العمل **الأستاذ الفاضل ميثم عبد الكاظم دراغ** الذي لم يبخل علينا بعلمه ووقته فجزاه الله عني خير الجزاء وجعل ما قدّمه في ميزان حسناته.

وفي ختام هذا الشكر أرفع يديّ بالدعاء لوالدي العزيز أن يشفيه الله شفاءً لا يغادر سقمًا وأن يُلبسه ثوب الصحة والعافية فهو سندي ونبض قلبي وبدعائه تتيسر الأمور وتزهر الخطوات.

وأرجو من كل من يقرأ هذا العمل أن لا ينساه من دعوةٍ صادقةٍ بالشفاء لعلّها تصعد إلى السماء في ساعة استجابة.

جزاكم الله عني خير الجزاء وكتب لكم في حياتكم فرحًا لا ينقطع ورضًا لا يزول.

أهـــــــداف البحث:

1. تحليل التأثيرات الخلوية للتدخين المزمن على خلايا الغشاء المخاطي الفموي، من خلال دراسة التغيرات في عدد الخلايا، شكلها، ومكوناتها النسيجية والنووية.

2. رصد التغيرات الالتهابية المرافقة للتدخين في الغشاء المخاطي للفم، وتحديد العلاقة بينها وبين زيادة خطر حدوث اضطرابات ما قبل سرطانية.

3. تقييم الفروقات الخلوية بين المدخنين وغير المدخنين باستخدام الفحوصات الخلوية الفموية، مع التركيز على المؤشرات النسيجية المرتبطة بالتحول الورمي.

4. تسليط الضوء على الآليات الجزيئية المسببة لهذه التغيرات، مثل الإجهاد التأكسدي، الالتهاب المزمن، وتلف الحمض النووي.

5. إبراز أهمية الفحص الخلوي الفموي كأداة تشخيصية مبكرة للكشف عن الحالات ما قبل السرطانية لدى المدخنين.

6. تعزيز الوعي الصحي بمخاطر التدخين على صحة الفم والجسم عمومًا، والتأكيد على دور الإقلاع عن التدخين والفحوصات الدورية في الوقاية من الأمراض الفموية المزمنة والخبيثة.

الخلاصة

Abstract

يُعد التدخين من أخطر عوامل الخطر الصحية على مستوى العالم، وله تأثيرات سلبية موثقة على أنظمة متعددة في الجسم، بما في ذلك التجويف الفموي إذ تؤدي المواد السامة المنبعثة من دخان السجائر إلى تغيّرات بنيوية ووظيفية وكمية ملحوظة في خلايا الغشاء المخاطي الفموي تستعرض هذه المراجعة العلمية كيفية تغيّر شكل خلايا الظهارة الفموية بسبب التدخين والتغيرات المرضية المصاحبة مثل تثخن الظهارة، وفرط التنسج وعسر التنسج والتحولات الخبيثة المحتملة. إضافةً إلى هذه التغيرات الشكلية أظهرت الدراسات أن التدخين يؤدي إلى تقشر خلايا الظهارة بأعداد أكبر، مع تسجيل معدل مرتفع لوجود شذوذات نووية مثل الأجسام النووية الصغيرة(**Micronuclei**) ، والتكسر النووي (**Karyorrhexis**) ، والانقسام الثنائي النوى (**Binucleation**) تعكس هذه النتائج آليات كامنة تشمل الإجهاد التأكسدي والالتهاب المزمن وتضرر الحمض النووي، وكلها تُعطل العمليات الخلوية الأساسية وتُسهم في التشوهات الفموية وتتمثل نتائج هذه التغيرات في أمراض خطيرة مثل سرطان الفم، وأمراض اللثة وزيادة احتمالية تأخر التئام الجروح. تؤكد هذه المراجعة على الأهمية القصوى للإقلاع عن التدخين والمتابعة الدورية لصحة الفم لتقليل الآثار الضارة على الغشاء المخاطي الفموي.

جدول المحتويات

ترقيم العناوين	المواضيع	رقم الصفحة
	الـــمقدمـــة	1
1	تأثـيرات الـتدخين على خـلايا الـغشاء المخـاطي الفموي	1
1.1	التغيرات الخلوية والتحولات الشكلية	1
1.1.1	فرط التقرن (Hyperkeratosis) – تثخن الظهارة	2_1
1.1.2	زيادة تكاثر الخلايا	3_2
1.1.3	عسر التنسج والتحول الخبيث	4_3
1.2.1	الإجهاد التأكسدي	5
1.2.2	الالتهاب المزمن	6
1.2.3	الضرر الجيني والتطفّر	8_7
1.2	سـرطان الـفمOral Cancer	10_9
2.2	أمراض اللثة Periodontal Disease	12_11
2.3	تأخر التئام الجروحDelayed Wound Healing	13
2.4	الآفات المخاطية Mucosal Lesions	15_14
3	التأثيرات الصحية والمرضية . Implications for Health and Disease	18_16
4	الوقاية والتدخل Prevention and: Intervention	19
4.1	الإقلاع عن التدخين Smoking Cessation	20_19
4.2	المراقبة الصحية الفموية Oral Health Monitoring	25_21
	المواد والطرق	23
	النتائج	24
	الاختلافات السيتولوجية والنسجية في خلايا التجويف الفمي بين المدخنين وغير المدخنين	25_24

27	Discussion المناقشة	
29	Conclusion الاستنتاج	
30	المصادر	

الــمقدمــة Introduction

يُعد تدخين السجائر مشكلة صحية عامة رئيسية على مستوى العالم إذ يُسهم في ما يُقدّر بنحو 8 ملايين حالة وفاة سنويًا (منظمة الصحة العالمية، 2020) وإضافة إلى ارتباطه الراسخ بسرطان الرئة وأمراض القلب، فإن للتدخين آثارًا خطيرة أيضًا على التجويف الفموي. يُعد الغشاء المخاطي الفموي الذي يتكون بشكل أساسي من خلايا ظهارية النقطة الأولى لتعرض الجسم للمواد الكيميائية الضارة في دخان السجائر وتشمل هذه المواد **النيكوتين، والقطران، والفورمالديهايد** وعددًا من المركبات المسرطنة، والتي تُلحق بمرور الوقت ضررًا بنيويًا ووظيفيًا بخلايا الغشاء المخاطي الفموي تستعرض هذه المراجعة كيفية تأثير التدخين على بنية هذه الخلايا، والآليات الأساسية الكامنة وراء هذه التغيرات والانعكاسات الأوسع على صحة الفم.

1. تأثــيرات الـتدخين على خــلايا الــغشاء المخــاطي الفموي Effects of Smoking on Oral Mucosal Cells:

1.1 التغيرات الخلوية والتحولات الشكلية:

يُحفز التدخين تغيرات كبيرة في بنية خلايا الظهارة الفموية، وتشمل هذه التغيرات تأثيرات مباشرة وغير مباشرة تُسهم في تطور أمراض فموية متعددة.

1.1.1 فرط التقرن (Hyperkeratosis) – تثخن الظهارة:

يُعد فرط التقرن حالة مرضية تتميز بتراكم مفرط للكراتين على سطح الأنسجة الظهارية لاسيما في المناطق المعرضة للتهيج أو الإصابات المزمنة وفي سياق الفم غالبًا ما يُحفز هذا التغير نتيجة التعرض المستمر للمركبات السامة في دخان السجائر مثل القطران والنيكوتين والفورمالديهايد والمواد المسرطنة الأخرى تؤدي هذه المركبات إلى تهيج متكرر وإجهاد خلوي في بطانة الظهارة الفموية، مما يُحفّز زيادة إنتاج الكيراتين بشكل تكيفي من الخلايا الظهارية خاصة في الطبقتين القاعدية والشائكة.

يُعد هذا التثخن في مراحله المبكرة آلية دفاعية تهدف إلى تعزيز الحاجز الخارجي للظهارة بغرض تقليل الضرر اللاحق للأنسجة العميقة غير أن استمرار هذه الاستجابة يتحول إلى حالة مرضية إذ يُصبح النسيج المُتقرن صلبًا وأقل نفاذية مما يُضعف الوظائف الفسيولوجية الطبيعية للغشاء المخاطي مثل امتصاص العناصر الغذائية والاستجابة المناعية والتئام الجروح كما أن النسيج المتقرن يفقد مرونته ويُصبح أكثر عرضة للتشقق أو التقرح مما يزيد من خطر العدوى والمضاعفات.

علاوة على ذلك يُحدث فرط التقرن تغيّرات معمارية واضحة في بنية الظهارة إذ يختل التنظيم الطبقي الطبيعي لـلأنسجة ويزداد معدل انقسام الخلايا الظهارية هذا التشوّه البنيوي قد يُخفي العلامات المبكرة لعسر التنسج أو الأورام مما يُؤخر التشخيص السريري للحالات ما قبل السرطانية أو السرطانية.

من الناحية السريريـة يظهر فرط الـتقرن غالبًا على شكل بقع بيضاء وسميكة تشبه الجلد في الفم خاصة على **الغشاء المبطن للخد، واللسان، واللثة** وهي المناطق الأكثر تعرضًا لدخان السجائر ويُعتبر استمرار فرط الـتقرن من المؤشرات المسبقة لاحتمالية تطور حالات أكثر خطورة مثل الطلاوة البيضاء (***Leukoplakia***) أو سرطان الخلايا الحرشفية الفموية لذلك فإن وجود مثل هذه الآفات يتطلب متابعة دقيقة وإجراء خزعة نسيجية للتأكد من عدم وجود عسر تنسج أو تحولات خبيثة (Miller, 2011).

تُظهر الدراسات النسيجية أن فرط التقرن يترافق مع فرط تنسج في الطبقة المتقرنة وقد يُصاحب ذلك في بعض الحالات ضمور في الطبقة الظهارية وفرط تنسج خلوي قاعدي وتسلل التهابي مزمن في النسيج الضام تحت الظهارة (Miller, 2011).

وبالتالي فإن فرط الـتقرن يُعد علامة إنذارية مبكرة تدل على اختلال في التوازن بين التجديد الخلوي والإصلاح النسيجي ويُشير إلى وجود اضطراب عميق على مستوى البنية الخلوية واستمراره لدى المدخنين يُعد مؤشرًا خطيرًا لاحتمالية التحول الخبيث مما يستدعي المتابعة السريرية الدقيقة والتدخل المبكر (Miller, 2011).

1.1.2 زيادة تكاثر الخلايا:

أحد أبرز الاستجابات الخلوية للتعرض لدخان السجائر في التجويف الفموي هو زيادة تكاثر الخلايا القاعدية تحتوي الطبقة القاعدية من ظهارة الفم على خلايا نشطة انقساميًا مسؤولة عن تجديد السطح الظهاري لدى المدخنين يزداد هذا النشاط الانقسامي بشكل ملحوظ نتيجة التهيج المزمن والضرر الخلوي الناجم عن العوامل السامة في دخان السجائرمثل: **النيكوتين والبنزين والأسيتالديهيد** وتُعد هذه الحالة التكاثرية المفرطة في بدايتها استجابة وقائية تهدف إلى استبدال الخلايا المتضررة أو الميتة بخلايا ظهارية جديدة وظيفية (***Miller et al., 2015***)..

غير أن الاستمرار في تنشيط آليات تكاثر الخلايا يؤدي إلى اضطراب التوازن الدقيق بين تجدد الخلايا وتمايزها فتكرار التحفيز على انقسام الخلايا القاعدية يُسرّع معدل دوران الخلايا الظهارية، مما يؤدي غالبًا إلى اضطراب معماري وفقدان القطبية الخلوية يُمهد هذا المناخ لظهور تغيرات خلل التنسج حيث تُظهر الخلايا أشكالًا وأحجامًا غير طبيعية مع خصائص نووية شاذة كما أن التكاثر المفرط قد يُضعف وظيفة الحاجز الظهاري مما يجعل الغشاء المخاطي أكثر عرضة لغزو الميكروبات واختراق المواد الكيميائية (***Miller et al., 2015***).

على المستوى الجزيئي ترتبط زيادة تكاثر الخلايا ارتباطًا وثيقًا بخلل في تنظيم بروتينات دورة الخلية الأساسية، بما في ذلك السايكلينات والكينازات المعتمدة على السايكلين (**CDKs**) وجينات كابحة للأورام مثل **p53** و**p16** وقد ثبت أن التدخين يُعيق نقاط التفتيش الطبيعية في دورة الخلية، مما يسمح للخلايا المتضررة وراثيًا بالانقسام عوضًا عن الخضوع لتوقيف دورة الخلية أو الموت الخلوي المبرمج (**apoptosis**) هذا التخطي للآليات الدفاعية الطبيعية يُزيد من احتمال تراكم الطفرات على المدى الطويل، وبالتالي تعزيز خطر التحول الخبيث (***Miller et al., 2015***).

من الناحية النسيجية تُظهر الأنسجة ذات التكاثر الخلوي المرتفع سماكة في الظهارة واستطالة في الأرفف الظهارية (**rete ridges**) وزيادة في عدد الانقسامات الخلوية خاصة في الطبقات القاعدية وما تحت القاعدية وتُلاحظ هذه الصفات بشكل شائع في الاضطرابات الفموية المحتملة التسرطن (**OPMDs**) مثل الطلاوة البيضاء والطلاوة الحمراء لا سيما لدى الأفراد ذوي التاريخ الطويل في التدخين (***Miller et al., 2015***).

علاوة على ذلك تُظهر أنسجة الفم لدى المدخنين ارتفاعًا كبيرًا في مؤشرات التكاثر الخلوي مثل **Ki-67** و **PCNA** (مستضد نواة الخلية المتكاثرة) والتي تُستخدم على نطاق واسع في البحوث والتشخيص النسيجي لتقييم مستوى التكاثر الخلوي وتقدير خطر الإصابة بالسرطان (Miller et al., 2015).

ورغم أن الزيادة الأولية في تكاثر الخلايا قد تبدو مفيدة من حيث إصلاح الجروح وتجديد الأنسجة، فإن استمرار هذا النشاط دون تنظيم كافٍ يكون ضارًا وعلى المدى البعيد يُسهم هذا الوضع في بدء وتطور الأورام الفموية، ويُعد حدثًا محوريًا في تطور سرطان الخلايا الحرشفية الفموية (**OSCC**) لذلك، يُعد رصد التكاثر الخلوي في مخاطية الفم لدى المدخنين أمرًا بالغ الأهمية لاكتشاف التغيرات ما قبل السرطانية في وقت مبكر وتطبيق الاستراتيجيات الوقائية (***Miller et al., 2015***).

1.1.3 عسر التنسج والتحول الخبيث:

يُعرّف عسر التنسج (**Dysplasia**) بأنه وجود خلل في البنية الخلوية والعمارة النسيجية الطبيعية داخل الأنسجة الظهارية، ويُعد مرحلة ما قبل سرطانية يتم خلالها فقدان التنظيم الطبيعي للطبقات الخلوية. تُظهر الخلايا المُصابة بعسر التنسج مظاهر شاذة مثل ارتفاع نسبة النواة إلى السيتوبلازم وأنوية مفرطة الصباغ (**hyperchromatic**) وتعدد الأشكال (**pleomorphism**) وانقسامات خلوية غير طبيعية. وفي السياق الفموي، ينشأ عسر التنسج غالبًا نتيجة التعرض المزمن للمواد المسرطنة وبشكل خاص تلك الموجودة في دخان التبغ (***Michaud et al., 2008***).

يحتوي دخان السجائر على أكثر من **70** مادة مسرطنة معروفة من بينها الهيدروكربونات العطرية متعددة الحلقات (**PAHs**) والنيتروزامينات والفورمالديهايد والبنزين تخترق هذه المواد المسرطنة الغشاء المخاطي للفم وتتفاعل مباشرة مع الحمض النووي للخلايا مُحدثة طفرات في الجينات التنظيمية الحيوية مثل الجينات الكابحة للأورام مثل (**p53**) والجينات الورمية مثل (**Ras** و**Myc**) تؤدي الطفرات في الجينات الكابحة للأورام إلى تقويض قدرة الخلية على تنفيذ الموت الخلوي المبرمج أو توقيف دورة الخلية عند اكتشاف تلف في الحمض النووي في المقابل يُسهم تنشيط الجينات الورمية في تعزيز التكاثر غير المنضبط للخلايا مما يُمهد الطريق لتحولها السرطاني (***Michaud et al., 2008***).

في حالة عسر التنسج الظهاري الفموي (**OED**) تظهر هذه الاضطرابات الوراثية في صورة تغيرات متدرجة تتراوح بين خفيفة وشديدة حسب شدة ومدى اضطراب البنية النسيجية. وعند تطور عسر التنسج إلى مرحلة شديدة تمتد عبر السُمك الكامل للظهارة، يُصنف النسيج سريريًا

على أنه سرطان موضعي (**Carcinoma in situ**) وهو الممهد المباشر لتطور سرطان الخلايا الحرشفية الفموية الغازي (**OSCC**) (***Michaud et al., 2008***).

يُعتبر التدخين أحد أقوى عوامل الخطر المستقلة لتطور سرطان الفم. فقد أظهرت الدراسات الوبائية أن ما يصل إلى 75% من حالات **OSCC** ترتبط مباشرة باستخدام التبغ (***Michaud et al., 2008***). ويتضاعف هذا الخطر لدى الأفراد الذين يجمعون بين التدخين وعوامل خطورة أخرى مثل استهلاك الكحول أو سوء نظافة الفم (***Michaud et al., 2008***).

من الناحية السريرية قد يظهر عسر التنسج في صورة بقع بيضاء (طلاوة) أو حمراء (طلاوة حمراء) أو بقع مختلطة في مخاطية الفم وغالبًا ما تكون غير عرضية في المراحل المبكرة إلا أن وجود مثل هذه الآفات يستدعي دائمًا تقييمًا نسيجيًا نظرًا لإمكاناتها التسرطُنية غالبًا ما تكشف الخزعات المأخوذة من هذه الآفات عن مظاهر عسر التنسج تحت المجـهر ويُسهم تصنيف شدته في تحديد استراتيجية التدخل العلاجي المناسبة (***Michaud et al., 2008***).

إن التحول من عسر التنسج إلى الخباثة هو عملية تدريجية متعددة المراحل تتضمن التعرض المستمر للمواد المسرطنة وتراكم طفرات إضافية، ونمو أوعية دموية جديدة (**الأنجيوجينيسيس**) والهروب من الرقابة المناعية ثم الغزو إلى الأنسجة العـميقة ويُميز هذا التحول اختراق الغشاء القاعدي وهو الحد الفاصل بين السرطان الموضعي والسرطان الغازي.

نظرًا للطبيعة غير القابلة للعكس للعديد من التغيرات الجينية المتأخـرة فإن الاكتشاف المبكر والتدخل الوقائي يُعدّان أمرين جوهريـن إذ يُوفّر تشخيص عسر التنـسج في مراحله الأولى فرصة ثمينة لتطبيق علاجات وقائية أو طفيفة التدخل مثل: **الاستئصال الجراحي، أو العلاج بالليزر، أو تقديم الإرشاد المكثف للإقلاع عن التبغ**. وبذلك فإن المراقبة المنتظمة لظهور تغيرات خلل التنـسج لدى الأفراد المعرضين للخطر لا سيما المدخنين تُعد حجر الأساس في استراتيجيات الوقاية من سرطان الفم والسيطرة عليه(***Michaud et al., 2008***).

1.2.1 الإجهاد التأكسدي:

يُعد الإجهاد التأكسدي أحد الآليات الجزيئية الأساسية التي يُمارس من خلالها التدخين تأثيراته الضارة على الغشاء المخاطي الفموي يُنتج دخان السجائر كميات كبيرة من أنواع الأوكسجين التفاعلية (**Reactive Oxygen Species – ROS**) وهي جزيئات نشطة كيميائيًا تحتوي على الأوكسجين، مثل الأيونات الفوق أكسجينية (**O_2^-**) فوق أكسيد الهيدروجين (**H_2O_2**) والجذور الهيدروكسيلية (**OH**) تمتاز هذه الجزيئات بقدرتها العالية على إحداث أضرار جسيمة في مكونات الخلية بما في ذلك **الدهون، والبروتينات، والحمض النووي** ويُعد هذا الضرر التأكسدي عاملًا محوريًا في تطور العديد من الأمراض الفموية المرتبطة بالتدخين، وعلى رأسها سرطان الخلايا الحرشفية الفموية (**OSCC**).

عند استنشاق دخان السجائر تتعرض خلايا الغشاء المخاطي الفموي مباشرة لهذه الجزيئات النشطة وتُعتبر الخلايا الظهارية المبطنة للفم عرضة بشكل خاص، نظرًا لتواصلها المستمر مع السموم البيئية. تُسبب **ROS** ضررًا في الأغشية الخلوية من خلال عملية تُعرف بـ"بيروكسدة

الدهون" والتي تؤدي إلى عدم استقرار الغشاء وفقدان سلامته وتعطيل الإشارات الخلوية الحيوية كما يؤدي أكسدة البروتينات إلى تثبيط عمل الإنزيمات المهمة في إصلاح الحمض النووي ونقل الإشارات وتنظيم دورة الخلية.

ويُعد الضرر الواقع على الحمض النووي من أكثر التأثيرات خطورة للإجهاد التأكسدي. إذ تهاجم **ROS** جزيء **الـDNA** وتُحدث فيه قواعد مؤكسدة وروابط تساهمية غير طبيعية (**DNA adducts**) مما يُعرقل عمليات النسخ والتضاعف الطبيعي. وهذا يؤدي إلى طفرات جينية، تتراكم بمرور الوقت في جينات حاسمة مثل الجينات الكابحة للأورام مثال: (**p53**)، وهو ما يُسهم في التحول الخبيث وقد لوحظ بالفعل أن جين **p53** غالبًا ما يتعرض للطفرات في أنسجة الفم لدى المدخنين، مما يُضعف قدرته على توقيف دورة الخلية أو تحفيز الموت الخلوي في حالة التلف الجيني.

كما يُحفز تراكم الضرر التأكسدي استجابة التهابية داخل الأنسجة. إذ تعمل **ROS** كجزيئات إشارات تُفعّل مسارات التهابية، مثل مسار **NF-κB** مما يؤدي إلى إنتاج السيتوكينات الالتهابية مثل **TNF-α**، و**IL-1β**، و**IL-6**، واستقطاب الخلايا المناعية إلى موقع الإصابة يُؤدي هذا الالتهاب المزمن إلى خلق بيئة ميكروية داعمة لبقاء الخلايا وانقسامها وتكوين أوعية دموية جديدة، وهي جميعها عوامل تُمهّد للتسرطن ومع مرور الوقت تُسهم هذه البيئة في إعادة تشكيل النسيج (**Tissue remodeling**) وهي خطوة محورية في الانتقال من عسر التنسج إلى السرطان الغازي (***Jiang et al., 2013***).

من جهة أخرى، تُشجع **ROS** أيضًا على حدوث الموت الخلوي المبرمج (**apoptosis**) خاصة في الخلايا التي تعرضت لأضرار جينية بالغة وعلى الرغم من أن الاستماتة تُعد آلية دفاعية للتخلص من الخلايا المتضررة إلا أن التعرض المزمن لـ**ROS** عند المدخنين قد يُربك هذه الآلية إما عن طريق تثبيط الاستماتة أو من خلال دفع الخلايا السليمة نحو موت خلوي سابق لأوانه هذا الاضطراب في التوازن بين البقاء والموت الخلوي يُسهم في تراكم الخلايا المتضررة القابلة للتحول الخبيث (***Jiang et al., 2013***).

وباختصار فإن الإجهاد التأكسدي الناجم عن دخان السجائر يُعد محركًا رئيسيًا للتغيرات المرضية التي تظهر في الغشاء المخاطي الفموي لدى المدخنين إذ يُسهم تلف المكونات الخلوية إلى جانب الالتهاب، والتحور الجيني والخلل في آليات الموت الخلوي في خلق بيئة محفزة لتطور السرطان ولا تقتصر آثار هذا الضرر على تطور سرطان الفم فقط، بل تشمل أيضًا أمراضًا أخرى مثل التهاب دواعم السن وتأخر التئام الجروح، وهي مضاعفات شائعة لدى المدخنين (***Jiang et al., 2013***).

1.2.2 الالتهاب المزمن:

يُعد الالتهاب المزمن سمة مميزة للاستجابة المرضية الناجمة عن التدخين وخصوصًا في الغشاء المخاطي الفموي ويلعب دورًا جوهريًا في نشوء وتطور العديد من الأمراض الفموية بما في ذلك سرطان الفم يحتوي دخان السجائر على مجموعة واسعة من المركبات السامة مثل **القطران، والنيكوتين، والمسرطنات (مثل الهيدروكربونات العطرية متعددة الحلقات والنيتروزامينات)** التي تُحفّز باستمرار الخلايا الفموية مُطلقة بذلك سلسلة من الاستجابات الالتهابية (***Michaud et al., 2008***).

يُعزى هذا الالتهاب المزمن في المقام الأول إلى تنشيط الخلايا المناعية وإطلاق السيتوكينات الالتهابية ومن بين أهم هذه الوسائط: **عامل نخر الورم-ألفا (TNF-α)، وإنترلوكين-1 (IL-1)، وإنترلوكين-6 (IL-6)، وإنترلوكين-8 (IL-8)** وهي سيتوكينات تلعب دورًا محوريًا في استقطاب العدلات، والبلعميات، والخلايا التائية إلى موقع الضرر بهدف احتواء العوامل الضارة وعلى الرغم من أن هذه الاستجابة الالتهابية الحادة تُعد في الأصل وقائية، فإن التعرض المستمر لدخان السجائر يُبقي هذه العملية نشطة بشكل مزمن، مما يؤدي إلى آثار سلبية متراكمة (***Michaud et al., 2008***).

في سياق الالتهاب المزمن يحدث ما يُعرف **بإعادة تشكيل النسيج** وهي عملية تتضمن تنشيط إنزيمات الهدم مثل الميتالوبروتيناز (**MMPs**) وإنزيمات أخرى مسؤولة عن تحطيم مكونات المادة الخلالية خارج الخلية تؤدي هذه التغيرات إلى تشوّه في البنية النسيجية للظهارة الفموية والأنسجة الضامة تحتها، مما يُمهّد الطريق لظهور حالات عسر التنسج والتحول الخبيث. وتحديدًا يُسهل تفكك المادة الخلالية انتقال الخلايا المتحولة إلى الأنسجة العميقة وهي خطوة أساسية في نشوء السرطان الغازي.

بالإضافة إلى ذلك يُساهم الالتهاب المزمن في حدوث الطفرات الجينية من خلال إنتاج كميات عالية من أنواع الأوكسجين والنيتروجين التفاعلية (**ROS وRNS**) تُسبب هذه الجزيئات التفاعلية تلفًا مباشرًا في الحمض النووي مما يؤدي إلى طفرات في الجينات الورمية والجينات الكابحة للأورام مثل **p53** ويُضاف إلى ذلك ضعف قدرة الجهاز المناعي على التخلص من الخلايا المتحولة، مما يزيد من احتمال تراكم الطفرات والتحول السرطاني في الخلايا الفموية (***Michaud et al., 2008***).

ومع استمرار الالتهاب يختل توازن الاستجابة المناعية ويظهر نمط من التثبيط المناعي المزمن يُضعف قدرة الجسم على مواجهة العدوى ونمو الأورام كما أن الوجود المستمر للوسائط الالتهابية لا يؤثر فقط على البيئة المناعية الموضعية بل يُؤدي أيضًا إلى حالة من الالتهاب الجهازي العام وهذا بدوره يُفاقم من خطر الإصابة بأمراض دواعم السن ويزيد من احتمالية تطور اضطرابات جهازية أخرى مثل: أمراض القلب والجهاز التنفسي ويُضعف هذا الخلل أيضًا من آليات إصلاح الأنسجة مما يجعل الغشاء المخاطي أكثر عرضة للعدوى ويُؤخر التئام الجروح ويُعزز من ظهور الآفات الفموية المحتملة التسرطن مثل الطلاوة البيضاء والحمراء(***Michaud et al., 2008***).

ومع مرور الوقت، يُشكّل هذا التفاعل المزمن بين الالتهاب والخلل المناعي بيئة ميكروية مواتية لتحفيز ونمو سرطان الخلايا الحرشفية الفموية (**OSCC**). لذلك لا يُعد الالتهاب المزمن مجرد نتيجة للتدخين بل يُعتبر قوة دافعة في التسبب بمراحل ما قبل السرطان وتطور السرطان الغازي (***Michaud et al., 2008***).

1.2.3 الضرر الجيني والتطفّر:

يُعد دخان التبغ مزيجًا معقدًا يحتوي على عدد كبير من المواد المسرطنة مثل الهيدروكربونات العطرية متعددة الحلقات (**PAHs**) والنيتروزامينات، والفورمالديهايد، والبنزين، والتي تلعب دورًا أساسيًا في إحداث السرطان الفموي من خلال التسبب بأضرار مباشرة في الحمض النووي. فعند ملامسة دخان السجائر لخلايا الغشاء المخاطي الفموي يتم امتصاص هذه المواد المسرطنة لترتبط بالجزيئات الخلوية وخصوصًا الحمض النووي، مُكوّنة ما يُعرف بالروابط التساهمية أو "الأدكتات الجينية" (**DNA adducts**) تمثل هذه الأدكتات تغيرات بنيوية تحدث عندما ترتبط المركبات المسرطنة تساهميًا بالنوكليوتيدات مما يؤدي إلى تشوه في اللولب المزدوج للحمض النووي.

وتُــعد مركبات مثل بنزوبيرين (من مركبات **PAHs**) والنيتروزامينات من بين أكثر المواد المسرطنة فعالية في دخان التبغ تتسبب هذه المركبات بتكوين أدكتات كبيرة الحجم تُعيق عملية التزاوج الطبيعي بين القواعد أثناء تضاعف الحمض النووي مما يؤدي إلى أخطاء في النسخ الجيني ينتج عن ذلك طفرات نقطية، أو إدخالات أو حذف في الشيفرة الوراثية وهو ما يُعرقل الوظائف الطبيعية لجينات حاسمة مثل الجينات الكابحة للأورام (**p53، p16**) والجينات الورمية (**RAS، MYC**). ومع مرور الوقت يؤدي تراكم هذه الطفرات إلى زيادة احتمالية حدوث التكاثر الخلوي غير المنضبط وهو السمة الأساسية للنمو السرطاني.

إلى جانب الضرر المباشر في الحمض النووي يُسهم الإجهاد التأكسدي الناتج عن أنواع الأوكسجين التفاعلية (**ROS**) المتولدة من دخان السجائر في حدوث عدم استقرار جيني حيث تُسبب **ROS** تعديلات مؤكسدة على القواعد النووية وتُحدث انقطاعات في السلسلة المزدوجة للحمض النووي وتُعد هذه الآفات المؤكسدة من أكثر الأضرار تحديًا لآليات الإصلاح الخلوي وإذا لم تُصلح بشكل صحيح فإنها قد تؤدي إلى اختلالات كروموسومية وتنشيط مسارات التحول الخبيث (***Michaud et al., 2008***).

ومن بين أهم آثار الضرر الجيني الناجم عن دخان التبغ تعطيل التنظيم الطبيعي لدورة الخلية فحين تكتشف الخلية ضررًا في الحمض النووي فإنها تُفعّل نقاط التفتيش الخلوية مثل تلك التي تُنظم بواسطة بروتيني **p53 وp21**، لإيقاف دورة الخلية مؤقتًا أو تحفيز الاستماتة (الموت الخلوي المبرمج) غير أن الطفرات في جين **p53**، وهو الجين الأكثر تعرضًا للطفرات في السرطانات، تُؤدي إلى إنتاج بروتين غير وظيفي مما يُفقد الخلية قدرتها على الاستجابة السليمة للضرر الجيني. ونتيجة لذلك، تستمر الخلايا المتضررة في الانقسام، مما يُعزز تراكم الطفرات ويُسرّع من تطور السرطان (***Michaud et al., 2008***).

وتُسهم الطفرات الناجمة عن دخان السجائر أيضًا في إضعاف المسارات المرتبطة بالاستماتة لا سيما من خلال تثبيط البروتينات المؤيدة للموت الخلوي مثل **p53 وBAX**، وتنشيط البروتينات المقاومة للاستماتة مثل **BCL-2** بهذا الخلل يسمح للخلايا المتضررة بالبقاء والاستمرار في التكاثر مما يزيد من فرص تطور سرطان الخلايا الحرشفية الفموية (**OSCC**) (***Michaud et al., 2008***).

ومع تراكم الطفرات وتفاقم فقدان الاستقرار الجيني، تدخل الخلايا في حالة من عدم الاستقرار الوراثي (**Genomic Instability**) وهو ما يُسرّع من تحول الخلايا المصابة بعسر التنسج إلى خلايا سرطانية ويُعد هذا التداخل بين التعرض المزمن للمواد المسرطنة والانهيار في آليات الإصلاح الجيني والتطفّر المتسارع الطريق الرئيسي الذي يُعزز به دخان التبغ نشوء السرطان الفموي (***Michaud et al., 2008***).

وباختصار فإن الضرر الجيني والتطفّر الناتج عن دخان السجائر يُشكلان محورًا أساسيًا في بدء وتطور الأورام الفموية فالأدكتات الجينية إلى جانب الإجهاد التأكسدي تُعطل الوظائف الخلوية الطبيعية وتُسهم في الطفرات التي تقود إلى النمو غير المنضبط والتحول الخبيث وتُبرز هذه التغيرات الجزيئية الخطيرة الأهمية البالغة للإقلاع عن التدخين في تقليل خطر الإصابة بالسرطان ومنع تطور الآفات ما قبل السرطانية إلى أورام خبيثة (***Michaud et al., 2008***).

2.1 سـرطان الـفم Oral Cancer :

يُعد سرطان الفم وبشكل خاص سرطان الخلايا الحرشفية الفموية (**OSCC**) من أبرز النتائج المدمّرة للتغيرات الخلوية والجزيئية التي يُحدثها التدخين ويُعتبر من الأسباب الرئيسية لوفيات السرطان على مستوى العالم إذ يُعد استخدام التبغ عامل الخطر الأكثر رسوخًا في تطوره تُشير التقديرات إلى أن التدخين مسؤول عن حوالي **75%** من حالات **OSCC** (***Jemal et al., 2011***) مما يُسلط الضوء على الدور الجوهري للمواد المسرطنة المرتبطة بالتبغ في نشأة هذا الورم الخبيث.

تتضمن آلية تطور سرطان الفم عدة مسارات متشابكة من ضمنها الضرر الجيني والالتهاب المزمن، والإجهاد التأكسدي والخلل في التكاثر الخلوي وجميعها تتفاقم بفعل التدخين يحتوي دخان التبغ على مجموعة واسعة من المواد المسرطنة مثل: الهيدروكربونات العطرية متعددة الحلقات (**PAHs**) والنيتروزامينات، والبنزين والتي تُسبب تلفًا مباشرًا في الحمض النووي لخلايا الظهارة الفموية تؤدي عملية تكوين الأدكتات الجينية بواسطة هذه المركبات المسرطنة إلى حدوث طفرات في جينات حيوية، مثل الجينات الورمية والجينات الكابحة للأورام كـ **p53** ومع مرور الوقت يؤدي تراكم هذه الطفرات إلى اختلال تنظيم دورة الخلية مما يسمح بتكاثر غير مضبوط للخلايا غير الطبيعية ويُعد عدم الاستقرار الجيني سمة رئيسية في التسرطن الفموي (***Jemal et al., 2011***).

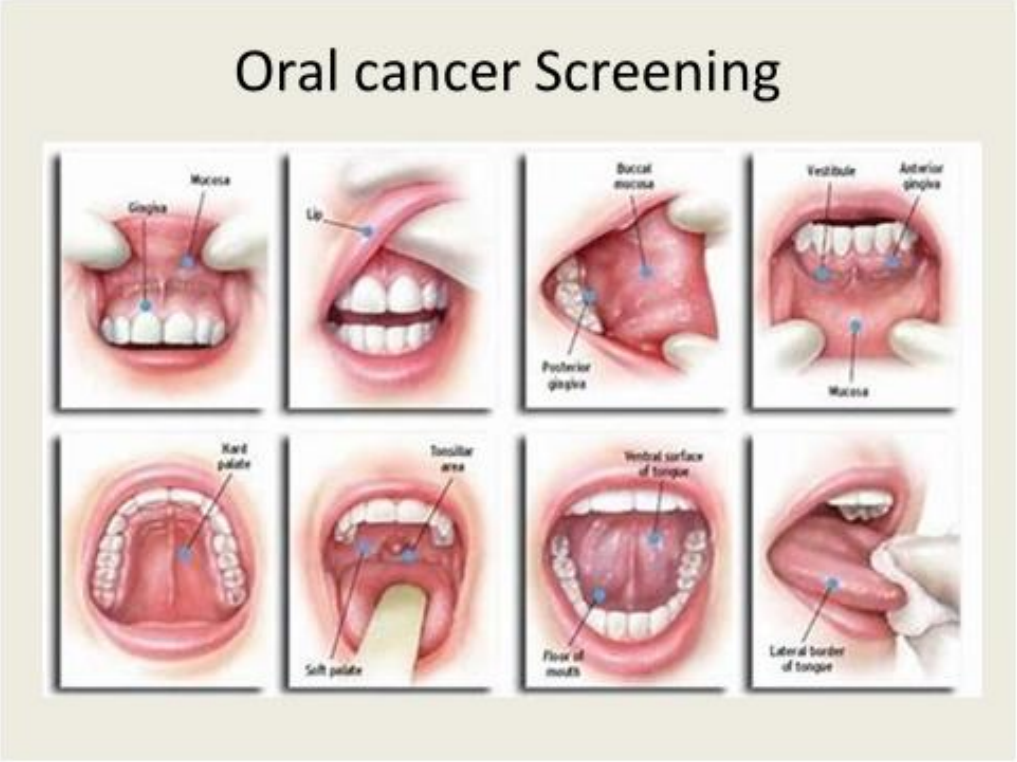
وبالإضافة إلى الطفرات الجينية يُحفز التدخين استجابة التهابية مزمنة في الفم تُنتج بيئة ميكروية داعمة لنمو الورم حيث يؤدي الإفراز المستمر للسيتوكينات الالتهابية مثل: TNF-**α** و**IL-1** و**IL-6** إلى تلف نسيجي وإعادة تشكيل مستمر يُعزز هذا الالتهاب تنشيط المسارات الخلوية التي تدعم بقاء الخلايا الورمية وتكاثرها وتكوّن الأوعية الدموية الجديدة (الأنجيوجينيسيس) التي تُزوّد الورم المتنامي بالأكسجين والمواد الغذائية كما يُساهم هذا الالتهاب في كبح الاستجابة المناعية مما يسمح للخلايا السرطانية بالهرب من الرقابة المناعية والاستمرار في النمو والانتقال.

علاوة على ذلك يؤدي التدخين إلى إضعاف آليات إصلاح الحمض النووي ويُعزز عدم الاستقرار الجيني، مما يُفاقم تراكم الطفرات. غالبًا ما تتعرض الجينات الكابحة للأورام مثل p53 للطفرات لدى المدخنين مما يُضعف قدرتها على توقيف دورة الخلية في حال وجود تلف في الحمض النووي هذا الخلل يُتيح للخلايا المتحولة الاستمرار في الانقسام،مما يزيد من خطر التحول الخبيث والانتشار (***Jemal et al., 2011***).

ويبدأ تطور سرطان الفم عادةً بظهور آفات ما قبل سرطانية مثل الطلاوة البيضاء (**leukoplakia**) أو الطلاوة الحمراء (**erythroplakia**) وهي آفات شائعة لدى المدخنين المزمنين وغالبًا ما تكون هذه الآفات عديمة الأعراض في مراحلها المبكرة مما يجعل اكتشافها صعبًا لكنها ترتبط بشكل كبير بخطر تطور السرطان ويمكن أن يُقلل الإقلاع عن التدخين من خطر تحول هذه الآفات إلى **OSCC** لكن المراقبة المنتظمة تظل ضرورية لدى الأفراد الذين لديهم تاريخ مع تعاطي التبغ لرصد العلامات المبكرة للتحول الخبيث (***Jemal et al., 2011***).

ويُعد الكشف المبكر عن **OSCC** أمرًا بالغ الأهمية لتحسين التنبؤات العلاجية ففي حال تم تشخيص السرطان في مراحله المبكرة تكون معدلات النجاة أعلى بكثير إلا أن الطبيعة الصامتة للمراحل المبكرة من سرطان الفم تجعل الكثير من الحالات تُكتشف في مراحل متقدمة بعد أن يكون الورم قد انتشر إلى الأنسجة المجاورة أو العقد اللمفاوية مما يجعل علاجه أكثر صعوبة وتُصبح التوقعات العلاجية سيئة ومن هنا فإن التوعية بمخاطر التدخين وتشجيع الفحوصات المنتظمة للكشف المبكر عن سرطان الفم لدى المدخنين تُعد من أهم ركائز استراتيجيات الوقاية الصحية (***Jemal et al., 2011***).

وباختصار يُـعد التدخين عامل الخطر الرئيسي لتطور سرطان الفم وخاصة **OSCC** وتُهيئ مجموعة التغيرات الناتجة عنه من تلف **الحمض النووي، والتهاب مزمن، وعدم استقرار جيني، واضطراب في التكاثر الخلوي** البيئة المناسبة لنشوء الورم وتطوره. ويُعد الفحص الدوري للكشف المبكر أمرًا جوهريًا لتحسين نتائج العلاج مما يُبرز الحاجة إلى تدخلات صحية عامة شاملة تهدف إلى تقليل استخدام التبغ وتعزيز الوعي بأهمية الفحص المبكر لسرطان الفم (***Jemal et al., 2011***).



صورة (1) مراحل تطور سرطان الفم

2.2 أمراض اللثة Periodontal Disease :

يُحدث التدخين تأثيرات ضارة وعميقة على صحة اللثة، مما يجعل المدخنين أكثر عرضة للإصابة بأمراض اللثة وخاصة التهاب دواعم السن (**Periodontitis**) وهو عدوى لثوية خطيرة ومتقدمة قد تؤدي إلى فقدان الأسنان إذا لم تُعالج ينشأ هذا المرض عندما تغزو البكتيريا الموجودة في تجويف الفم الأنسجة الداعمة للأسنان، مسببة التهابات وتدميرًا في العظم الداعم، ما يؤدي تدريجيًا إلى حركة الأسنان وسقوطها. وتشير الدراسات إلى أن التدخين يُعد من أبرز عوامل الخطر المسؤولة عن نشوء وتفاقم التهاب دواعم السن (***Köhler et al., 2001***).

ومن الآليات الأساسية التي يُفاقم بها التدخين من أمراض اللثة تأثيره السلبي على الاستجابة المناعية حيث يلعب الجهاز المناعي دورًا حيويًا في الدفاع ضد البكتيريا المسببة لالتهاب اللثة إلا أن التدخين يُضعف وظائف الخلايا المناعية مثل العدلات (**Neutrophils**) والبلعميات (**Macrophages**)، والتي تُعد ضرورية لمكافحة العدوى في أنسجة اللثة فيُلاحظ لدى المدخنين انخفاض في كفاءة الاستجابة المناعية ضد البكتيريا مما يؤدي إلى التهاب مزمن وتلف مستمر في الأنسجة كما يُعيق التدخين إنتاج الأجسام المضادة ويثبط فعالية الخلايا المناعية المعنية بالبلعمة، وهو ما يُقلل من قدرة الجسم على احتواء العدوى (***Köhler et al., 2001***).

إضافة إلى ذلك يُؤثر التدخين سلبًا على تدفق الدم إلى أنسجة اللثة إذ إن النيكوتين وهو المكوّن الفعال الرئيسي في التبغ يُسبب تضيقًا في الأوعية الدموية مما يُقلل من كمية الأوكسجين والمواد الغذائية الواصلة إلى أنسجة اللثة ونتيجة لذلك تزداد قابلية هذه الأنسجة للإصابة بالعدوى وتُصبح عملية التئام الجروح أبطأ بعد الإصابة كما أن ضعف التروية الدموية يُعيق تجدد الأنسجة ويُقلل من قدرة الجسم على ترميم الضرر الناتج عن الالتهاب المزمن وهذا ما يُفسّر سبب استمرار أمراض اللثة لدى المدخنين وتأخر شفائهم بعد العلاج مثل تنظيف الجذور أو تقليح الأسنان (***Köhler et al., 2001***).

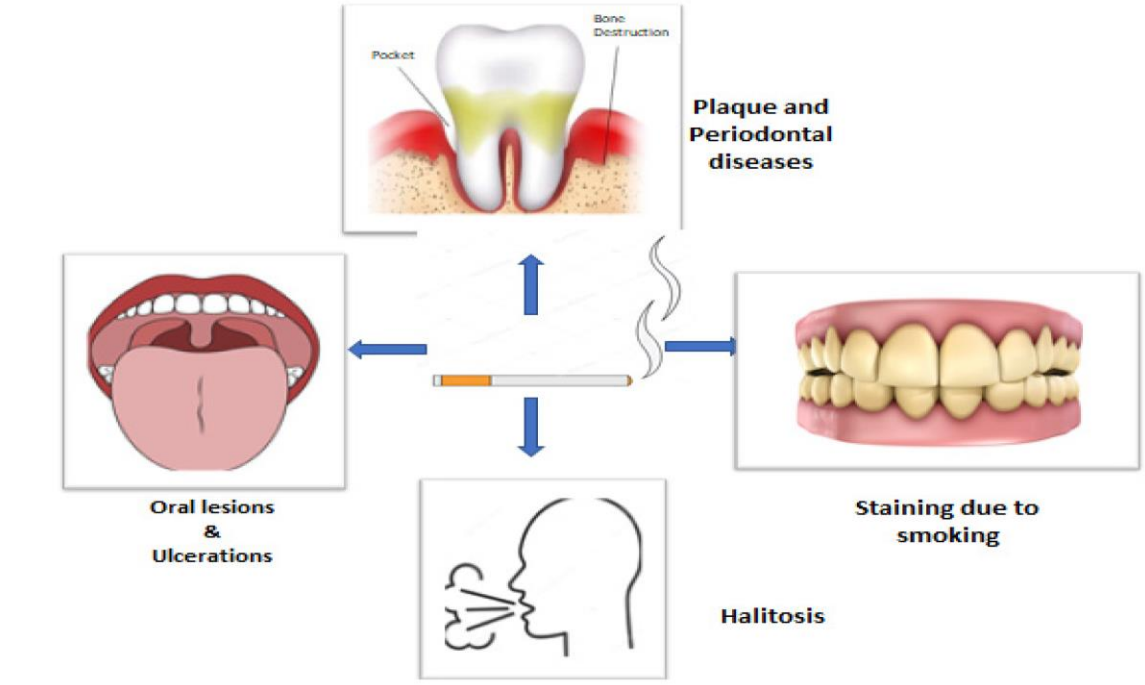
ويُفاقم التدخين أيضًا من الاستجابة الالتهابية في تجويف الفم حيث تُحفز المواد الكيميائية الموجودة في دخان السجائر مثل النيكوتين والقطران إنتاج السيتوكينات الالتهابية كـ **TNF-α** و**IL-1**، والتي تُسهم في تحلل الكولاجين وتدمير أربطة وعظام اللثة الداعمة للأسنان وبمرور الوقت يؤدي هذا الالتهاب المزمن إلى انهيار تدريجي في البنى التي تُثبّت الأسنان مما يؤدي إلى تخلخلها وفقدانها (***Köhler et al., 2001***).

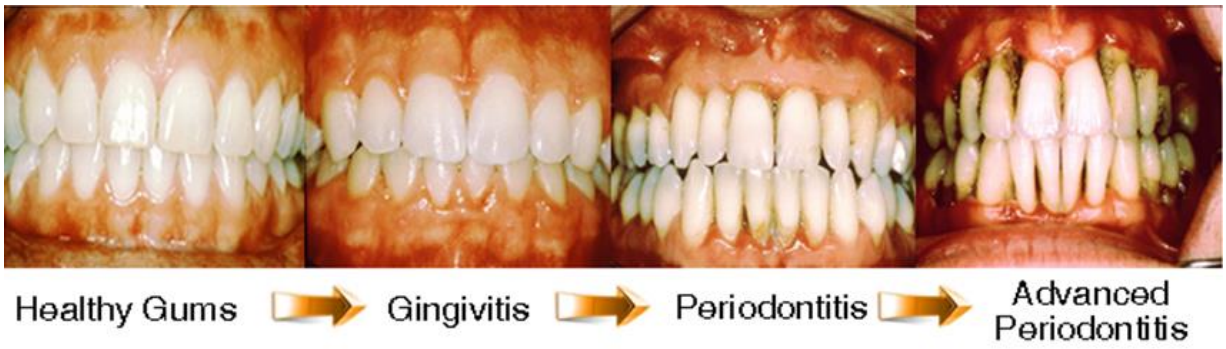
ومن الجدير بالذكر أن التدخين يزيد من تراكم اللويحة السنية (**Plaque**) والجير (**Calculus**) في الفم مما يوفر بيئة خصبة للبكتيريا الضارة التي تُفاقم التهاب اللثة ويُلاحظ أن المدخنين غالبًا ما تكون لديهم عادات نظافة فموية ضعيفة ما يزيد من العبء الجرثومي ويُسرّع تطور التهاب دواعم السن (***Köhler et al., 2001***).

وتُعد تأثيرات التدخين على صحة اللثة مقلقة بشكل خاص لأنها غالبًا ما تكون **"صامتة"**، فلا يُعاني المدخنون من أعراض واضحة مثل نزيف اللثة مما يؤدي إلى تأخر التشخيص حتى تصل الحالة إلى مراحل متقدمة وهذا التأخر في التشخيص يُفاقم من الضرر الواقع على اللثة والبنى الداعمة، ويُصعّب من فرص العلاج الفعّال (***Köhler et al., 2001***).

وعلاوة على ذلك فإن تأثير التدخين لا يقتصر فقط على نشوء المرض بل يمتد إلى التأثير على نتائج العلاج إذ يُظهر المدخنون استجابة أضعف للعلاجات اللثوية مثل جراحات اللثة ويكونون أكثر عرضة لانتكاسات بعد العلاج وقد أثبتت الدراسات أن الإقلاع عن التدخين يُحسن من مؤشرات صحة اللثة كما أن الأفراد الذين يُقلعون عن التدخين يحصلون على نتائج علاجية أفضل بعد خضوعهم للعلاج اللثوي إلا أن الأضرار المتراكمة الناتجة عن التدخين المزمن قد لا تكون قابلة للعكس بالكامل، مما يُبرز أهمية التدخل المبكر والتوقف عن التدخين في الوقاية من أمراض اللثة (***Köhler et al., 2001***).

وباختصار يُؤثر التدخين بشكل مباشر على الوظيفة المناعية ويُقلل من تدفق الدم إلى اللثة ويُعزز الالتهاب المزمن وهي جميعها عوامل تؤدي إلى ارتفاع كبير في معدلات أمراض اللثة بين المدخنين ولا تقتصر هذه العوامل على تعزيز نشوء المرض فحسب بل تُضعف أيضًا قدرة الجسم على ترميم الأنسجة المتضررة ونظرًا للعواقب الخطيرة لالتهاب دواعم السن بما في ذلك فقدان الأسنان وتأثيره على الصحة العامة فإن الإقلاع عن التدخين يُعد خطوة أساسية لتحسين صحة الفم والوقاية من آثار التدخين طويلة الأمد على اللثة (***Köhler et al., 2001***).





صورة (2) اثار التدخين على الاسنان

2.3 تأخر التئام الجروح Delayed Wound Healing :

يُؤثر التدخين بشكل سلبي كبير على قدرة الجسم على شفاء الجروح، لا سيما في تجويف الفم. إذ تُعدّ عملية التئام الجروح آلية بيولوجية معقدة متعددة المراحل تعتمد على وجود تروية دموية كافية، وتوافر الأوكسجين والمغذيات، ووظائف خلوية سليمة من أجل إعادة بناء الأنسجة التالفة. إلا أن التدخين يُعيق هذه الآلية من خلال التأثير على عدد من العمليات الأساسية المتعلقة بإصلاح الأنسجة، مثل الأوعية الدموية، والاستجابة الالتهابية، والوظيفة المناعية، وتكوين الكولاجين (***Alnawaiseh et al., 2021***).

واحدة من أبرز آليات تأثير التدخين في تأخير التئام الجروح هي تأثير النيكوتين القابض للأوعية الدموية؛ إذ يُسبب النيكوتين تضيقًا في الأوعية، مما يُقلل من تدفق الدم إلى الأنسجة المصابة. ويؤدي هذا النقص في التروية إلى تقليل كميات الأوكسجين والمغذيات الواصلة إلى موقع الإصابة، مما يُعيق بشكل مباشر عمليات تجدد الخلايا وإصلاح الأنسجة. ويُعد الأوكسجين عنصرًا حاسمًا في عدة مراحل من التئام الجروح، منها تكوين الكولاجين وعمل الخلايا المناعية، لذا فإن غيابه أو نقصه يُسبب بطئًا شديدًا في شفاء الجروح الفموية.(***Uppal et al., 2021***) .

كما أن ضعف التروية الدموية يُقلل من كفاءة الجهاز المناعي، إذ تُعد الوظيفة المناعية السليمة ضرورية لمكافحة العدوى وتعزيز الشفاء، خاصةً أن خلايا العدلات والبلعميات تُشارك في تنظيف منطقة الجرح من مسببات العدوى والمخلفات. غير أن التدخين يُضعف نشاط هذه الخلايا ويُسبب كبتًا مناعيًا، مما يزيد من القابلية للإصابة بالعدوى ويُؤخر الشفاء (Tuttle et al., 2022.) أضف إلى ذلك أن التروية الدموية المحدودة تُعيق قدرة الجسم على تصريف الفضلات والسموم من موقع الجرح، مما يمنع عملية التعافي الطبيع (***Chen et al., 2023***) .

عامل آخر حاسم هو تكوين الكولاجين، البروتين البنائي الرئيسي في الأنسجة المُتعافية، إذ يُساهم الكولاجين في تقوية النسيج الجديد وسد الجرح. غير أن التدخين يُثبط نشاط الخلايا الليفية (fibroblasts)المسؤولة عن تصنيع الكولاجين، مما يؤدي إلى ترسيب كولاجين ضعيف أو ناقص، وينتج أنسجة أقل متانة وأكثر عرضة لإعادة الانفتاح أو للمضاعفات (Silva et al., 2020).

إضافة إلى ذلك، يؤثر التدخين في المرحلة الالتهابية من التئام الجروح. فعادةً ما تتبع الالتهابَ الحاد مرحلةُ إصلاح نسيجي وتكوين أنسجة جديدة، إلا أن الالتهاب المزمن الذي يُسببه التدخين يُربك هذه الدورة ويؤدي إلى تكوين نسيج ندبي ليفي بدلًا من الترميم الطبيعي. هذا النسيج قد يفتقر للمرونة والوظيفة الكاملة، مما يُعيق الاستشفاء الوظيفي بعد العمليات الجراحية الفموية (***Nassani et al., 2024***).

وتُعد هذه الإعاقات في التئام الجروح ذات أهمية بالغة لدى المرضى الخاضعين لجراحات فموية أو علاجات لسرطان الفم، فالمدخنون قد يواجهون فترات تعافٍ أطول، وزيادة خطر الإصابة بالعدوى، ومضاعفات مثل فتح الجرح (Wound dehiscence) بعد خلع الأسنان أو جراحات اللثة أو عمليات إعادة البناء بعد علاج السرطان. كما أن التدخين قد يُصعّب التحكم بالألم بعد العمليات، ويزيد من احتمالية حدوث نزيف موضعي بعد الجراحة.

بالنسبة للمرضى الذين يخضعون لعلاج السرطان الفموي، مثل العلاج الإشعاعي أو الكيميائي، يُفاقم التدخين من الأضرار؛ إذ إن هذه العلاجات تُقلل أساسًا من تدفق اللعاب وتُسبب جفاف الفم (Xerostomia)، مما يزيد من القابلية للعدوى ويُبطئ شفاء الأنسجة .(***Hong et al., 2021***) ويُعزز التدخين في هذا السياق من التثبيط المناعي، ويزيد من خطر الإصابة بالتهاب الغشاء المخاطي الفموي(oral mucositis) ، وهو أحد الآثار الجانبية المؤلمة والمُضعفة للعلاج (***Elad et al., 2022***).

وبوجه عام، فإن تأثير التدخين على التئام الجروح يُعد من التحديات البارزة في إدارة صحة الفم، خصوصًا بعد التدخلات الجراحية. فضعف التروية، والخلل في الاستجابة المناعية، وانخفاض تكوين الكولاجين، جميعها تُؤدي إلى بطء تجدد الأنسجة وزيادة احتمالية المضاعفات ويُبرز ذلك أهمية الإقلاع عن التدخين كخطوة أساسية لتحسين نتائج الشفاء وتعزيز الصحة الفموية بعد العلاج، حيث إن التوقف عن التدخين يُحسن قدرة الجسم الطبيعية على الترميم ويُقلل من خطر الانتكاسات والمضاعفات (***Sharma et al., 2023***) .

2.4 الآفات المخاطية Mucosal Lesions:

يزيد التدخين المزمن بشكل كبير من خطر الإصابة بأنواع متعددة من الآفات المخاطية الفموية، والتي قد تُشكّل بوادر مبكرة للتحول السرطاني. ومن بين أكثر هذه الآفات شيوعًا لدى المدخنين الطلاوة (Leukoplakia) والطلاوة الحمراء(Erythroplakia) ، وهما حالتان تُصنّفان ضمن الاضطرابات الفموية المحتملة التسرطن .(Potentially Malignant Disorders) تنشأ هذه الآفات نتيجة التعرض الطويل الأمد للمواد الكيميائية الضارة الموجودة في دخان السجائر مثل القطران والنيكوتين والمسرطنات كالهيدروكربونات العطرية متعددة الحلقات والنيتروزامينات، مما يؤدي إلى التهاب مزمن في الغشاء المخاطي للفم وتغيرات في البنية الخلوية (Warnakulasuriya et al., 2020).

تُعد الطلاوة من الآفات الأكثر شيوعًا لدى المدخنين، وتتميز بظهور بقع بيضاء سميكة على الغشاء المخاطي للفم، وقد تُصيب اللسان أو الخدين أو اللثة أو سقف الحلق. وعلى الرغم من أن الطلاوة ليست دائمًا خبيثة، فإنها تُعد ذات احتمال تحولي عالٍ، خاصةً في حال ترافقها مع عسر التنسج. وتُشير الدراسات إلى أن معدل التحول الخبيث للطلاوة الفموية يبلغ حوالي 10.9%، ويزداد هذا المعدل مع تقدم شدة التغيرات النسيجية.(Bodner et al., 2020)

أما الطلاوة الحمراء فتُعد أكثر خطورة من الناحية الإكلينيكية بسبب ارتفاع معدل تحولها إلى سرطان فموي، والذي قد يتجاوز 30% في بعض الحالات. وتظهر هذه الآفة على شكل بقع حمراء مخملية في الفم، خصوصًا في اللسان وأرضيته والحنك الرخو، وغالبًا ما تكون مرتبطة بوجود تغيرات نسيجية حادة مثل عسر التنسج الشديد أو السرطان الموضعي (Scully & Porter, 2021).

إلى جانب الطلاوة، يكون المدخنون أكثر عرضة لتطور تقرحات فموية مزمنة وآفات مؤلمة تُبطئ عملية الشفاء بسبب ضعف التروية الدموية والتثبيط المناعي الناتج عن التدخين. وقد تُشير

بعض هذه التقرحات إلى وجود سرطان الخلايا الحرشفية الفموية (OSCC) في مراحله المبكرة، خاصة إذا استمرت لفترة طويلة دون شفاء.(Sharma et al., 2023)

وتزداد حدة هذه الآفات مع وجود عوامل إضافية مثل سوء نظافة الفم، أو تعاطي الكحول، أو وجود أطقم أسنان غير ملائمة أو ترميمات حادة تُحدث احتكاكًا مستمرًا بالغشاء المخاطي. كما أن التعرض المستمر لدخان التبغ يؤدي إلى تراكم الطفرات الجينية في خلايا الغشاء المخاطي، ما يزيد من احتمالية التحول الخبيث.(Rivera et al., 2022)

لذا، تُعد هذه الآفات بمثابة إشارات تحذيرية مبكرة تستوجب التدخل الطبي السريع، لا سيما لدى المدخنين. وتُوصى الفحوصات الدورية للفم للكشف المبكر عن أية تغييرات مشبوهة في الغشاء المخاطي، حيث يُسهم التشخيص المبكر بشكل كبير في تحسين فرص العلاج وتقليل نسب التحول السرطاني .(Patil et al., 2024) ومن هنا، يُمثل الإقلاع عن التدخين خطوة أساسية في الوقاية من هذه الآفات وتحسين الصحة الفموية على المدى البعيد.

3. التأثيرات الصحية والمرضية Implications for Health and Disease :

تُحدث التغيرات التي تطال خلايا الغشاء المخاطي الفموي نتيجة التدخين المزمن انعكاسات بالغة لا تقتصر فقط على صحة الفم، بل تمتد لتشمل الصحة العامة على مستوى أجهزة الجسم كافة، إذ يؤدي التدخين إلى سلسلة من الأضرار الخلوية والاستجابات الالتهابية في التجويف الفموي يمكن أن تنتقل تأثيراتها إلى أعضاء أخرى وتُسهم في نشوء طيف واسع من الأمراض الجهازية. يُعد **الإجهاد التأكسدي** والالتهاب المزمن من أبرز نتائج التدخين، وهما عاملان محوريان في تطور العديد من الأمراض المزمنة الخطيرة.(***Mohiuddin et al., 2021***)

يُعتبر الإجهاد التأكسدي حالة يُصبح فيها إنتاج أنواع الأوكسجين التفاعلية (Reactive Oxygen Species - ROS) أكبر من قدرة الجسم على مواجهتها بالآليات المضادة للأكسدة. وتُعد هذه الحالة من التأثيرات الموثقة جيدًا للتدخين. إذ تُسبب ROS تلفًا في مكونات الخلية مثل: الدهون، والبروتينات، والحمض النووي، مما يؤدي إلى خلل في الوظائف الخلوية وتكوّن الطفرات، وهذا التسارع في التلف الخلوي يُعد عاملًا رئيسيًا في تطور أمراض جهازية مختلفة، لا سيما **أمراض القلب والأوعية الدموية** وأمراض الجهاز التنفسي.(***Zhou et al., 2020***)

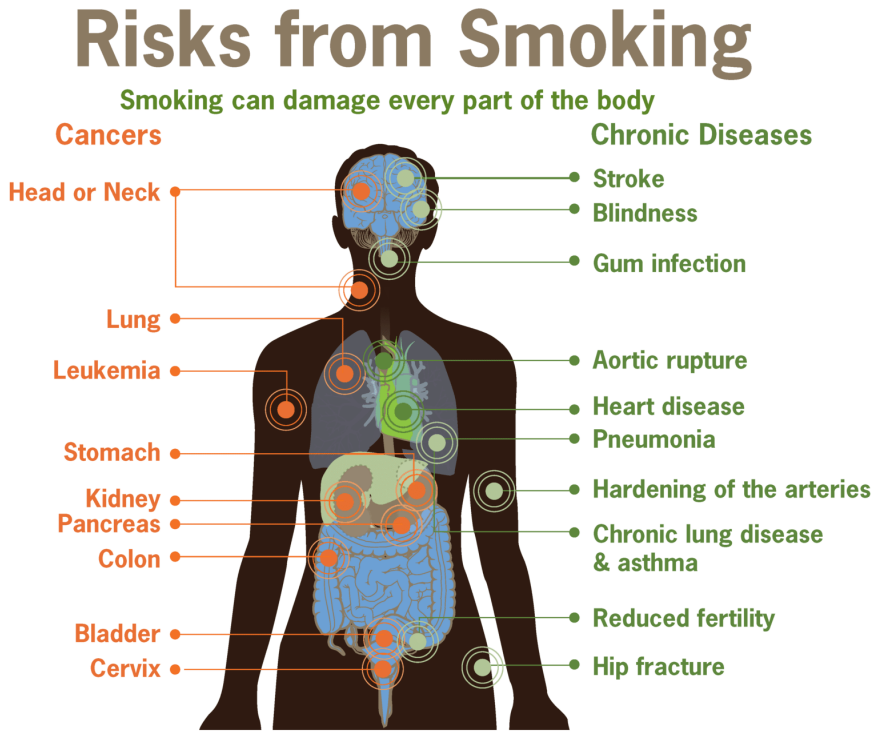
على سبيل المثال، يُعد التدخين من العوامل الكبرى في نشوء **تصلب الشرايين**، وهي حالة يحدث فيها تراكم للويحات داخل الأوعية الدموية، مما يُؤدي إلى أمراض القلب والسكتات الدماغية. ويُسهم الضرر التأكسدي الناتج عن التدخين في التهابات الأوعية مما يُعزز تكوّن هذه اللويحات التي تعيق جريان الدم.(***Cai et al., 2022***)

كما أن للتدخين تأثيرًا مباشرًا على **صحة الجهاز التنفسي**، إذ يؤدي استنشاق دخان التبغ إلى تهيّج الشعب الهوائية وحدوث التهابات مزمنة في الرئتين، وهو ما يُعد عاملًا أساسيًا في نشوء أمراض مثل الانسداد الرئوي المزمن (***COPD***) والنفاخ الرئوي (Emphysema,) ويُعد التدخين السبب الرئيسي **لسرطان الرئة** لما يُحدثه من طفرات جينية وإضعاف في استجابة الجهاز

المناعي، مما يُسهّل التحول السرطاني. وتُفاقم الالتهابات المزمنة المرتبطة بالتدخين من تلف أنسجة الرئة، مما يُضعف قدرتها على التجدد الذاتي.(Garcia-Canton et al., 2021)

ومن التأثيرات الجهازية الأخرى المهمة، **إسهام التدخين في زيادة خطر الإصابة بالسكري من النوع الثاني**. فقد ثبت أن التدخين يُقلل من حساسية الأنسولين ويُسهم في زيادة الوزن، وكلاهما عاملان رئيسيان في نشوء هذا المرض. كما أن الالتهاب المزمن الناتج عن التدخين يُحدث خللًا في وظيفة البنكرياس، العضو المسؤول عن إنتاج الأنسولين، ويُعزز من مقاومة الجسم له، مما يؤدي إلى ارتفاع مستويات السكر في الدم، وهي السمة الأساسية للسكري (Chen et al., 2023).

وعلاوة على ذلك، يُضعف التدخين **الجهاز المناعي**، مما يجعل المدخنين أكثر عرضة للعدوى. ويُعزى هذا التثبيط المناعي جزئيًا إلى التأثير المباشر لدخان التبغ على خلايا الجهاز المناعي مثل البلعميات (Macrophages) والعدلات(Neutrophils) ، والتي تُصبح أقل كفاءة في القضاء على العوامل الممرضة (***Khan et al., 2022***) أما في تجويف الفم، فيؤدي هذا الضعف المناعي إلى زيادة احتمال الإصابة بعدوى الفم مثل الخراجات، وأمراض اللثة، والالتهابات الفطرية. كما أن الالتهاب المزمن الناتج عن التدخين يُعيق الشفاء الطبيعي للعدوى، مما يُطيل أمدها ويزيد من خطر تطورها إلى حالات أكثر خطورة مثل **سرطان الفم** (Al-Dwairi et al., 2024).



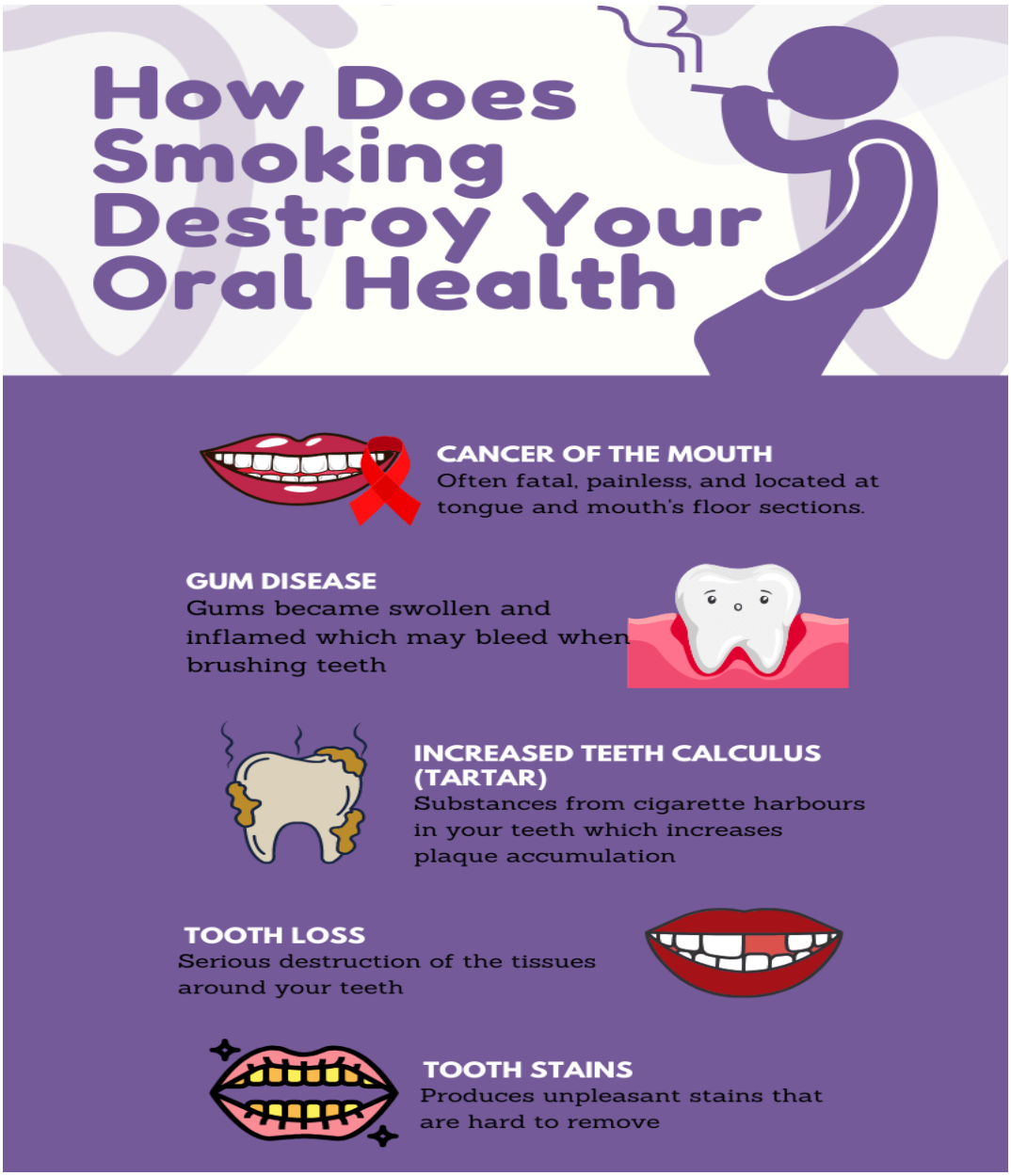
صورة (3) التأثيرات الجهازية للتدخين على مختلف أعضاء الجسم

إضافة إلى ذلك، يُضعف التدخين قدرة الجسم على الشفاء من الإصابات والجروح؛ فالتروية الدموية المنخفضة الناتجة عن التدخين تُقلل من إيصال الأوكسجين والمغذيات إلى الأنسجة المصابة، مما يُبطئ عملية الشفاء ويزيد من احتمال حدوث مضاعفات. ويُعد المرضى المدخنون الذين يخضعون لجراحات فموية أو علاجات لسرطان الفم أكثر عرضة لتأخر الشفاء، والعدوى بعد الجراحة، ورداءة النتائج الجراحية، وذلك بسبب ضعف المناعة لديهم

ولا تقتصر التأثيرات الجهازية للتدخين على هذه الأمثلة فقط، إذ إن الضرر المتعدد الأنظمة الذي يُحدثه التدخين يُسلّط الضوء على الحاجة الملحة إلى تدخلات صحية شاملة. ويُعد **الإقلاع عن التدخين** الإستراتيجية الأكثر فعالية لتقليل خطر الأمراض الفموية والجهازية على حد سواء؛ إذ يُسهم التوقف عن التدخين في تقليل الإجهاد التأكسدي، وعكس الالتهاب المزمن، وتحسين كفاءة الجهاز المناعي، مما يؤدي إلى تحسن كبير في النتائج الصحية وتقليل خطر الإصابة بالأمراض المزمنة.(World Health Organization WHO], 2023)

كما أن **حملات التوعية وبرامج الإقلاع عن التدخين** تلعب دورًا مهمًا في زيادة الوعي بمخاطر التدخين وتشجيع الأفراد على التوقف قبل أن يصبح الضرر غير قابل للعكس، إذ تُشير الدراسات إلى أن الدعم السلوكي والدوائي يزيد من فرص نجاح الإقلاع بشكل كبير (Balfour et al., 2021)

وباختصار، فإن التغيرات التي يُحدثها التدخين في خلايا الغشاء المخاطي الفموي لا تقتصر على الفم فقط، بل تنعكس بشكل واسع على **الصحة العامة**؛ إذ يُسهم التدخين في تطور أمراض القلب والجهاز التنفسي والسكري وغيرها من الحالات، من خلال آليات تشمل الإجهاد التأكسدي، والالتهاب المزمن، وكبت المناعة. كما أن هذا الضعف في المناعة يُضاعف من خطر الإصابة بالعدوى، بما في ذلك الالتهابات الفموية التي قد تتفاقم لتسبب مضاعفات جهازية. ويُوفّر الإقلاع عن التدخين فرصة حقيقية للتعافي، وتقليل العبء المرضي، وتحقيق تحسّن ملحوظ في صحة الفم والجسم على حد سواء .(***Nguyen et al., 2022***)



صورة (4) كيف يدمر التدخين الاسنان

4. الوقاية والتدخل Prevention and Intervention:

4.1 الإقلاع عن التدخين Smoking Cessation:

تُعد الاستراتيجية الأكثر فاعلية للوقاية من التأثيرات الضارة للتدخين على صحة الفم والصحة العامة على حد سواء هي الإقلاع عن التدخين فقد ثبت أن الإقلاع عن التدخين يُحقق فوائد صحية ملموسة ليس فقط من خلال تقليل خطر الإصابة بسرطان الفم وإنما أيضًا من خلال تحسين صحة الغشاء المخاطي، واللثة، والأسنان وقد أظهرت العديد من الدراسات أن خطر الإصابة بسرطان الفم وأمراض اللثة وتأخر التئام الجروح والآفات المخاطية الفموية المرتبطة بالتدخين يتناقص بشكل ملحوظ خلال بضع سنوات من التوقف عن التدخين (***Michaud et***

al., 2008). ويحدث هذا الانخفاض في المخاطر الصحية مع بدء الجسم في إصلاح الأضرار وتراجع تأثيرات دخان التبغ، بما فيها الإجهاد التأكسدي والالتهاب المزمن.

ولا يقتصر تأثير الإقلاع عن التدخين على الوقاية بل يُحسن أيضًا من التنبؤات العلاجية لدى المرضى الذين تم تشخيصهم مسبقًا بسرطان الفم. فقد أظهرت الأدلة أن المرضى الذين يتوقفون عن التدخين بعد تشخيص السرطان يتمتعون بمعدلات بقاء أعلى واستجابة أفضل للعلاج وانخفاض في خطر تكرار الإصابة ويُعزى ذلك إلى أن التوقف عن التدخين يُتيح للجسم استعادة قدرته على التعافي من الضرر الخلوي الذي تُسببه المواد المسرطنة مما يُعزز فعالية العلاجات الجراحية، أو الإشعاعية، أو الكيميائية (***Michaud et al., 2008***).

ولا تقتصر الفوائد على السرطان فقط بل تشمل أيضًا حالات صحية فموية شائعة أخرى مثل أمراض اللثة، والتي تُعد منتشرة بشكل كبير بين المدخنين إذ يُلاحظ تحسن كبير في صحة اللثة بعد الإقلاع يشمل انخفاض الالتهاب وتحسن التئام الأنسجة الفموية كذلك فإن التدخين يُضعف التئام الجروح والإجراءات السنية لكن التوقف عنه يُسهم في تسريع الشفاء وتقليل المضاعفات بعد العمليات الجراحية أو الإصابات الفموية (***Michaud et al., 2008***).

ولتشجيع الإقلاع عن التدخين، تم تطوير العديد من البرامج والتدخلات وتشمل هذه العلاجات بدائل النيكوتين مثل اللصقات والعلكة والأقراص، والتي تُقلل من أعراض الانسحاب وتُزيد من احتمالية التوقف كما تُعد برامج الدعم النفسي والعلاج السلوكي خصوصًا العلاج السلوكي المعرفي (**CBT**)، فعّالة في التعامل مع العادات والارتباطات النفسية المرتبطة بالتدخين.

وتُعد حملات التوعية الصحية العامة عنصرًا أساسيًا في تحفيز الإقلاع عن التدخين على نطاق واسع. إذ تُسهم هذه الحملات في رفع مستوى الوعي بمخاطر التدخين على صحة الفم وأهمية الإقلاع لتحقيق جودة حياة أفضل. كما أن المبادرات الحكومية مثل زيادة الضرائب على التبغ ومنع التدخين في الأماكن العامة ووضع التحذيرات المصوّرة على علب السجائر، أثبتت فعاليتها في تقليل معدلات التدخين. كذلك، فإن البرامج التثقيفية عبر وسائل التواصل الاجتماعي والموجهة خصوصًا للشباب، تُساعد في منع البدء بالتدخين أساسًا (***Michaud et al., 2008***).

وللعاملين في المجال الصحي وخصوصًا أطباء الأسنان دورٌ بالغ الأهمية في دعم جهود الإقلاع. إذ يمتلك أطباء الأسنان فرصة فريدة لتثقيف المرضى حول المخاطر الفموية للتدخين وتقديم النصائح أو الإحالة إلى برامج الإقلاع ونظرًا لأن عددًا كبيرًا من الأشخاص يزورون طبيب الأسنان بانتظام فإن هذا يمثل فرصة حيوية للتدخل الطبي الوقائي. كما يمكن لأطباء الأسنان رصد التغيرات المبكرة **مثل الآفات ما قبل السرطانية، وتوعية المرضى بما يُحفزهم على التوقف عن التدخين** (***Michaud et al., 2008***).

وباختصار يُمثل الإقلاع عن التدخين الوسيلة الأهم للحد من آثاره الضارة على صحة الفم والصحة العامة. إذ يؤدي إلى خفض مخاطر الإصابة بسرطان الفم وأمراض اللثة وتحسين نتائج الشفاء وتُعد البرامج المتخصصة والدعم الصحي وحملات التوعية أدوات فعّالة لمساعدة الأفراد على الإقلاع وتقليل العبء العالمي للأمراض المرتبطة بالتبغ ومع توفير الدعم المناسب يُمكن أن

يحقق الأفراد الذين يُقلعون عن التدخين تحسنًا ملموسًا في صحة فمهم وجسمهم (***Michaud et al., 2008***).

صورة (5) فوائد الاقلاع عن التدخين

4.2 المراقبة الصحية الفموية Oral Health Monitoring:

تُعد الفحوصات الدورية للفم وزيارات طبيب الأسنان المنتظمة جزءًا أساسيًا من الرعاية الصحية الفعالة خاصة بالنسبة للأفراد المدخنين أو أولئك الذين لديهم تاريخ سابق مع التدخين ونظرًا للمخاطر الكبيرة التي يُسببها التدخين لصحة الفم بما في ذلك سرطان الفم، وأمراض اللثة، والآفات المخاطية، فإن المراقبة المنتظمة تُشكل خط الدفاع الأول في الوقاية من تطور الحالات الخطيرة وتُساعد هذه الزيارات الروتينية في اكتشاف المشاكل المحتملة قبل أن تتطور إلى مراحل متقدمة قد يصعب علاجها بفعالية (***Michaud et al., 2008***).

ويُعد سرطان الفم وبخاصة سرطان الخلايا الحرشفية الفموية (**OSCC**) من أكثر أنواع السرطانات ارتباطًا بالتدخين من حيث الشيوع والفتك لذا فإن الكشف المبكر عنه يُعد مفتاحًا

لتحسين فرص الشفاء غالبًا لا تكون العلامات المبكرة لسرطان الفم مثل: البقع البيضاء (**الطلاوة**)، أو الحمراء (**الطلاوة الحمراء**)، أو القرح المزمنة، واضحة للمريض، مما يُبرز أهمية الفحص المهني من قِبل طبيب الأسنان وتُظهر الدراسات أن الكشف المبكر عن سرطان الفم يُؤدي إلى معدلات بقاء أعلى، إذ يُمكن حينها الاكتفاء بعلاجات أقل عدوانية مثل الجراحة أو الليزر، بدلاً من العلاجات المتقدمة والمعقدة (***Michaud et al., 2008***).

كما يمكن للأطباء اكتشاف تغيرات خلل التنسج (**Dysplasia**)، وهي تغيّرات خلوية ما قبل سرطانية أثناء الفحوصات الروتينية وغالبًا ما تمر هذه التغيرات دون أن يُلاحظها المريض لكنها تكون قابلة للكشف عبر الفحص الإكلينيكي أو المجهر الحيوي. ويُعد الكشف المبكر عن هذه التغيرات أمرًا بالغ الأهمية إذ يمكن علاجها قبل أن تتحول إلى أورام خبيثة ويُعتبر التدخين عاملًا مسرّعًا لهذه التغيرات في مخاطية الفم، لذلك فإن مراقبة صحة هذه الأنسجة لدى المدخنين تكتسب أهمية قصوى. وقد يستخدم طبيب الأسنان تقنيات مثل الخزعات النسيجية أو فحوصات اللعاب لتحديد ما إذا كانت هذه التغيرات سرطانية أو مرشحة لأن تُصبح كذلك، مما يُتيح التدخل المبكر في الوقت المناسب (***Michaud et al., 2008***).

وإلى جانب الكشف عن السرطان، تُعد الفحوصات المنتظمة ضرورية لإدارة صحة اللثة وخصوصًا لدى المدخنين إذ يُعد التدخين عامل خطر رئيسي في الإصابة بالتهاب دواعم السن المتقدم (**Periodontitis**) والذي قد يؤدي إلى فقدان الأسنان إذا لم يُعالج وبما أن التدخين يُضعف الاستجابة المناعية فإن العدوى الجرثومية في اللثة قد تتفاقم بسرعة أكبر لدى المدخنين مصحوبة بالتهاب وتآكل في العظم الداعم للأسنان. وتُمكّن المراقبة الدورية طبيب الأسنان من التعرف المبكر على أعراض أمراض اللثة مثل **النزيف، وانحسار اللثة، أو رائحة الفم الكريهة،** مما يُتيح التدخل قبل أن تُصبح الحالة غير قابلة للعكس باستخدام وسائل مثل **التنظيف العميق، أو المضادات الحيوية، أو علاجات اللثة المتقدمة**.

وتُساعد الفحوصات أيضًا في رصد الآفات المخاطية المرتبطة بالتدخين مثل **الطلاوة والطلاوة الحمراء**. فعلى الرغم من أن هذه الآفات قد تكون غير سرطانية في البداية فإن تركها دون مراقبة يُعرضها للتحول الخبيث ومن خلال المتابعة المنتظمة يمكن تثقيف المرضى حول العلامات التحذيرية لهذه الآفات، وتشجيعهم على الإقلاع عن التدخين لتقليل خطر التحول وقد يلجأ طبيب الأسنان إلى إجراء فحص بصري دقيق أو أخذ خزعة نسيجية عند الضرورة، مما يُمكّن من إزالة النسيج المشتبه به قبل تطوره إلى سرطان وإلى جانب الكشف المبكر عن الأمراض تُسهم المراقبة الفموية المنتظمة في الحفاظ على نظافة وصحة الفم العامة إذ يُمكن لطبيب الأسنان تقديم نصائح مهمة للمدخنين حول كيفية تقليل مخاطر الإصابة بأمراض الفم سواء من خلال الإحالة إلى برامج الإقلاع، أو تحسين عادات التنظيف الفموي، أو تقديم علاجات وقائية مثل تطبيق الفلورايد أو مانعات التسوس، للتخفيف من تأثيرات التدخين مثل **التصبغ والنخر** (***Michaud et al., 2008***).

وباختصار تُعد المراقبة الصحية الفموية من خلال الفحوصات الدورية والفحوصات الوقائية أداة أساسية في رصد العلامات المبكرة لسرطان الفم، وأمراض اللثة، والآفات الأخرى المرتبطة بالتدخين. ويُحسن التدخل المبكر من خلال الفحوصات الروتينية من فرص العلاج والشفاء ويُقلل

من الحاجة إلى إجراءات علاجية جذرية ومكلفة وبالنسبة للمدخنين فإن المراقبة المنتظمة تمثل سلاحًا مهمًا في مواجهة الأمراض الفموية وتُساعد في الحفاظ على الصحة الفموية العامة، والكشف عن المشكلات المحتملة في مراحلها الأولى حيث تكون قابلة للعلاج (***Michaud et al., 2008***).

المواد والطرق (Materials and Methods) :

جدول رقم 1:المواد الكيمائية والاحهزة التي استخدمت في التجربة

الرقم	الوظيفة	/ الاستخدام
1	فرشاة خلوية (Cytobrush)	جمع خلايا من سطح الغشاء المخاطي الفموي
2	شريحة زجاجية (Glass Slide)	تثبيت الخلايا المجمعة عليها للفحص المجهري
3	مثبت خلوي (Fixative)	تثبيت العينة على الشريحة فورًا بعد النقل
4	أصباغ خلوية (Stains)	لتلوين الخلايا وتمييز بنيتها تحت المجهر
5	مجهر ضوئي (Light Microscope)	فحص الخلايا الملونة وتحليل التغيرات الخلوية
6	قفازات معقمة (Sterile Gloves)	حماية المريض والفاحص من التلوث
7	كمامات ومعقم يدين	أدوات الحماية الشخصية (PPE)
8	كحول مطهر (70%)	تعقيم الأدوات والمنطقة المحيطة بالفم
9	حاوية نفايات بيولوجية	التخلص الآمن من الأدوات المستخدمة
10	كامرا دجتل	صيني

جدول رقم 2:الادوات التي استخدمت في التجربة

الاستخدام	الادوات والمستلزمات
لجمع الخلايا من الغشاء المخاطي الفموي (الخد أو اللسان)	فرشاة Cytobrush أو ملعقة خشبية صغيرة
لوضع العينة عليها وفحصها لاحقًا تحت المجهر.	شرائح زجاجية (Microscope slides)
لتغطية العينة على الشريحة بعد التلوين.	أغطية زجاجية(Cover slips)
لنقل الفرشاة/العينة في حال النقل للمختبر.	أنابيب اختبار أو حاويات بلاستيكية
لتجفيف وتلوين الشرائح في المراحل المختلفة.	حامل شرائح(Slide rack)
لفحص العينات بعد التلوين وتحليل التغيرات الخلوية.	ميكروسكوب ضوئي
للحماية الشخصية ومنع التلوث.	قفازات طبية معقمة
للوقاية العامة أثناء التحضير والتلوين.	كمامة ولباس مختبر

طريقه العمل:

لإجراء دراسة على خلايا البطانة الداخلية للفم (Oral epithelial cells) لدى المدخنين والأشخاص الأصحاء (غير المدخنين(، يمكن اعتماد طريقة الفحص الخلوي التقشيري(Exfoliative Cytology) ، وهي طريقة غير جراحية تُستخدم لجمع وتحليل الخلايا من الغشاء المخاطي الفموي.

-:Exfoliative Cytology

1. اختيار العينة:

- يُفضّل اختيار مجموعتان:

1. مدخنون حاليون (يدخنون منذ أكثر من 5 سنوات)
2. غير مدخنين (لم يدخنوا أبدًا)

- يُستثنى المرضى المصابون بأمراض فموية واضحة، أو من يستخدمون الكحول.

2. مكان جمع العينة:

- يُفضل جمع الخلايا من مواقع قياسية مثل:
  - الوجنة الداخلية.(buccal mucosa)
  - جانب اللسان أو قاع الفم.
  - الحنك الصلب أو الرخو (إذا لزم الأمر)

3. طريقة الجمع:

- يُطلب من المريض مضمضة الفم بماء فاتر لإزالة البقايا.
- تُستخدم فرشاة خلوية ناعمة (cytobrush) أو ملعقة خشبية معقمة.
- تُفرك الأداة بلطف على سطح المخاطية (عادة 5-10 مرات) للحصول على كمية كافية من الخلايا.
- تُنقل العينة إلى شريحة زجاجية، وتُثبت مباشرة باستخدام مثبت خاص (مثل alcohol-based fixativeأو.(spray fixative)

- توضع العينه في صبغه الهيماتوكسين لمـــــــــدة خمسة دقائق
- يتم غسلها بالـــماء الجاري لـــمدة دقيقتين
- توضع العينـــــة في صبغـــــة ايوسبين لمـــــــدة دقيقتين
- تغسل في الماء الجاري لمدة دقيقتين
- تـــوضع في كحول 70% مره و 95% مـــره ومرة اخرئ في كحول 100%
- توضع العينة في زايلين
- ثـــــم توضع فوقها Dpx وغطاء زجـــــاجي ثـم نفحصها تحت المجهر الضوئي

.4التحضير والفحص المجهري:

- فحصت الشرائح تحت المجهر باستخدام قوة تكبير ×400 و ×1000 لتقييم السمات الخلوية.

النتائــج Result:

اظهرت الدراسات الخـــــــلوية وتوزيع العينات وفق اعداد الخلايا في مناطق التي تباين في تعداد الخليـــة بشكل كبير مواقع اخذ العينات عن طريق الفم من **40** العينة **20** مدخنين **20**غير مدخنين مـــــن كلا جنسين والفئات العمرية المختلفة تم هذا العينات بالـفرش الخـلوية مأخوذة من المنطقة الخد فقط وكشفت النتائج الدراسة عن تباين كبير واختلافات في عدد خلايا الحرشفية المتساقطة من تجويف الفم بين مدخنين وغير مدخنين يختلف عدد خلايا مدخنين مقارنه بين غير مدخنين عدد خلايا غير مدخنين اكثر من مدخنين ونلاحظ انخفاض عدد خلايا مدخنين مأخوذة من منطقة الخد من افراد مدخنين ونلاحظ الاختلافات في إعداد خلايا في تجويف الفمي

الاختلافات السيتولوجية والنسجية في خلايا التجويف الفمي بين المدخنين وغير المدخنين:

يُعد التدخين أحد أكثر العوامل البيئية تأثيرًا على صحة الإنسان، وتحديدًا على صحة الفم والتجويف الفمي. إن تأثير المواد الكيميائية الناتجة عن احتراق التبغ لا يقتصر على الأنسجة السطحية، بل يمتد إلى التأثير على الخلايا الظهارية على مستوى الشكل، الحجم، العدد، والانسيج. تهدف هذه الدراسة إلى تحليل الاختلافات الخلوية بين المدخنين وغير المدخنين من خلال مراجعة الأدبيات العلمية الحديثة، مع التركيز على التأثيرات السيتولوجية والنسجية في التجويف الفمي.

التغيرات في العدد الخلوي والبيئة الميكروبية:

أظهرت عدة دراسات أن التدخين يؤدي إلى اختلال التوازن الميكروبي في الفم، حيث يساهم في زيادة أعداد البكتيريا الممرضة مثل *Fusobacterium nucleatum* و *Campylobacter* و*Tannerella forsythia*، وهي مرتبطة بأمراض اللثة المزمنة والتهاب النسج الداعمة للأسنان (***Al-Yousef et al., 2023***) يعود ذلك إلى التغيرات البيئية التي يُحدثها التدخين في الفم، مثل انخفاض مستوى الأكسجين، وتغيير درجة الحموضة(pH) ، ونقص إفراز اللعاب، مما يهيئ بيئة مناسبة لتكاثر الجراثيم الضارة (***Alsharif et al., 2022***) إن زيادة الحمل الجرثومي يؤدي إلى تحفيز التفاعل الالتهابي، الذي بدوره يسبب تلف الخلايا وزيادة معدل الانقسام والتبدل الخلوي، ما يؤدي إلى اضطراب في العدد الخلوي الطبيعي وكذلك ضهور خلايا متعددة الانوية وهذا ما اضهرتة دراستنا في الصورة 1. في دراسة مقارنة نشرتها قاعدة بيانات "معرفة (**Kanaan et al., 2009**) "، تبيّن أن خلايا المدخنين تمتلك قابلية أعلى لالتصاق الجراثيم مثل ***Coagulase-negative Staphylococci*** و***Moraxella catarrhalis***، مقارنة بغير المدخنين يشير ذلك إلى أن التدخين يُحدث تغيرات في طبيعة السطح الخلوي والمستقبلات الجزيئية، مما يزيد من خطر العدوى والتقرحات الفموية المزمنة. هذه النتيجة تعكس التأثيرات بعيدة المدى للتدخين على البنية البروتينية للغشاء الخلوي، والتي تؤثر بدورها في التفاعل بين الخلية والعوامل الممرضة.

التغيرات في الشكل والحجم الخلوي:

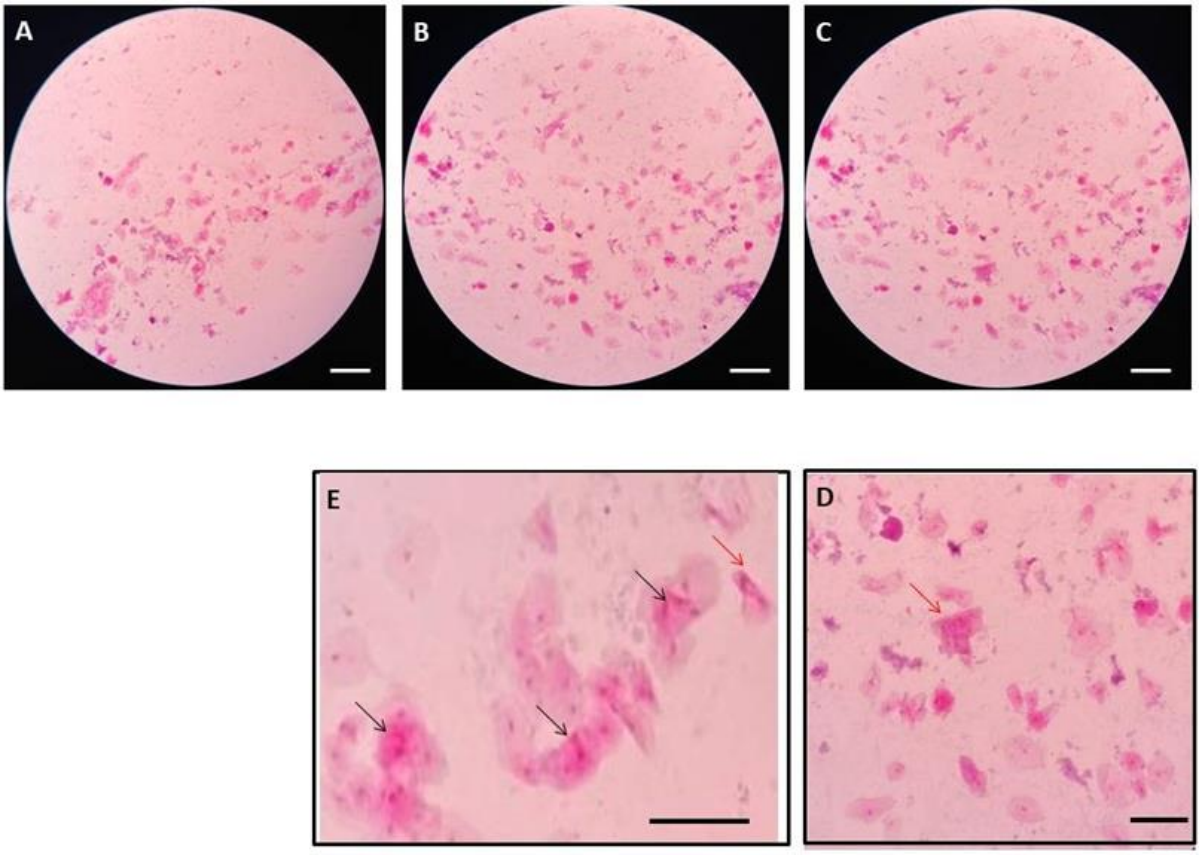
من التغيرات السيتولوجية البارزة التي لوحظت في خلايا الفم لدى المدخنين هي تعدد الأشكال الخلوية(pleomorphism) ، تضخم النوى(nuclear enlargement) ، وزيادة نسبة النواة إلى السيتوبلازم(N/C ratio) ، وهي من السمات التي قد ترتبط بمراحل ما قبل التحول الخبيث (Pre-malignant transformations) (Altibi, 2023). كما أظهرت دراسات سيتولوجية باستخدام تقنيات الفحص بالخلايا المطموسة (exfoliative cytology) أن المدخنين يظهرون خلايا ذات نوى مفرطة التصبغ (hyperchromatic nuclei) وتقرن غير طبيعي (parakeratosis) مقارنة بغير المدخنين . (***Souto et al., 2019***) هذه التغيرات تُعزى إلى التأثير المباشر للنيكوتين ومركبات القطران على الحمض النووي داخل الخلايا، مما يؤدي إلى عدم استقرار جيني في النسيج الظهاري الفموي واضهرت دراستنا ذلك من خلال دراسة مستويات ال ROS.

التغيرات في الانسيج والوظيفة الحيوية للخلايا:

يؤثر التدخين بشكل كبير على ديناميكية الأنسجة الفموية، وخصوصًا في قدرة الخلايا على الانسيج .(healing and regeneration) فقد أظهرت الأبحاث أن التدخين يؤدي إلى انخفاض تدفق الدم إلى الأنسجة المخاطية، مما يقلل من توافر الأوكسجين والمواد الغذائية اللازمة لانقسام الخلايا وتجددها .(SmileKW, 2023) هذا النقص يؤدي إلى بطء في التئام الجروح وازدياد في معدلات التليف (fibrosis) وتكوين اللطاخ الأبيض(leukoplakia) ، وهي من الحالات التي قد تتطور لاحقًا إلى أورام خبيثة. علاوة على ذلك، يؤدي التدخين إلى تثبيط نشاط الخلايا القاعدية(basal cells) ، مما يؤثر على معدل تجدد الظهارة الفموية ويزيد من هشاشتها.

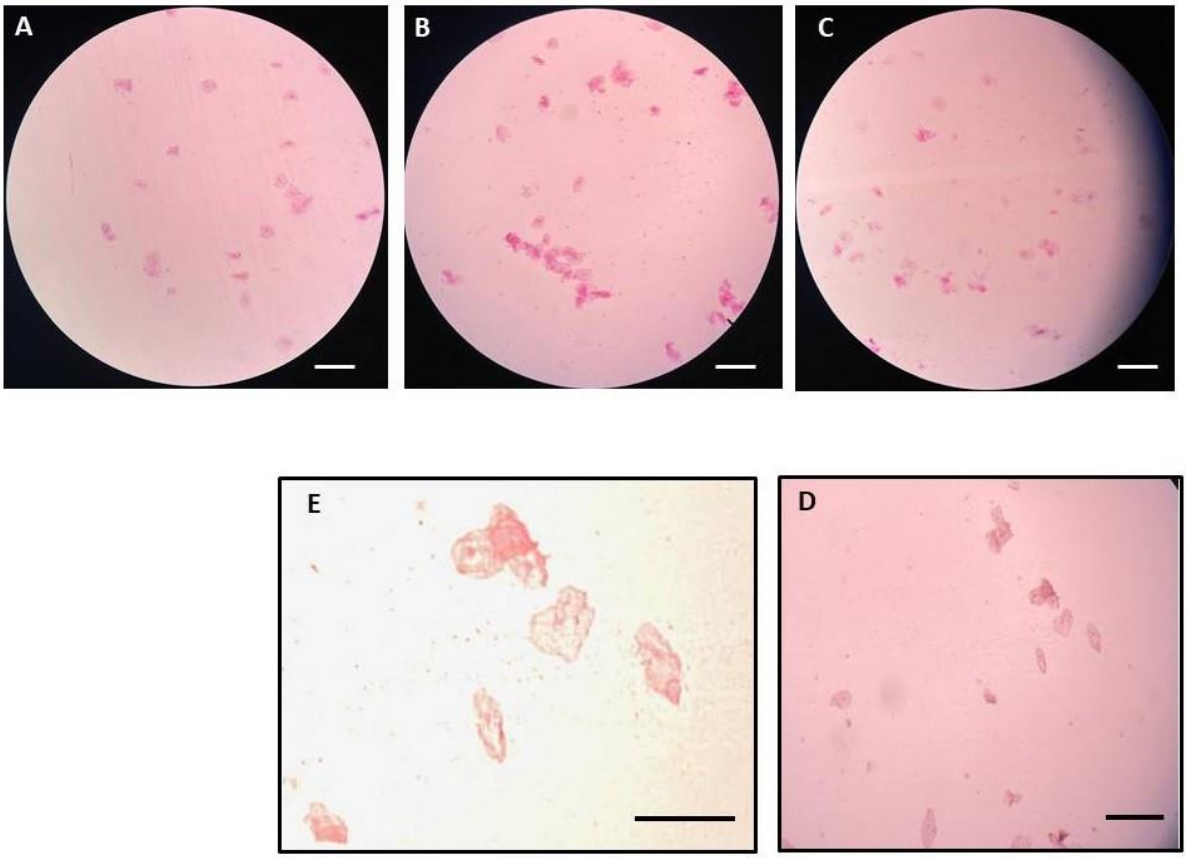
قابلية التصاق الجراثيم والتغير في سطح الخلايا:

تُظهر الأدلة العلمية أن التدخين يُحدث تغيرات جوهرية في خلايا التجويف الفمي من حيث العدد، الشكل، الحجم، والوظائف الحيوية، ما ينعكس على الصحة العامة للفم ويزيد من خطر التحولات الخبيثة. من المهم اعتماد الفحوص السيتولوجية الدورية لدى المدخنين، لاكتشاف التغيرات المبكرة وتقديم التدخل العلاجي المناسب. كما تُبرز هذه النتائج أهمية تعزيز حملات التوعية بمخاطر التدخين، ليس فقط من منظور الجهاز التنفسي، بل أيضًا من حيث تأثيره العميق على صحة الفم والأنسجة المحيطة.



صورة 1: تمثل عدد الخلايا شكل الخلايا في الافراد المدخنين A,B,C : زيادة في تقشّر الخلايا، أو أقل أحياناً بسبب تلف الأنسجة.شكل الخلايا: D,E خلايا غير منتظمة الشكل. تضخم النواة، تعدد الأنوية، تغير الشكل (**dysplasia**).سيتوبلازم غير منتظم، وقد يحتوي على حبيبات

أو تغيّرات لونية.احتمال وجود خلايا ما قبل سرطانية (في حال التدخين المزمن ارتفاع معدل الانقسام الخلوي (**mitotic figures**) في بعض الحالات.



صورة 2: تمثل عدد الخلايا شكل الخلايا في الافراد الغيرمدخنين: A,B,C تمثل العدد الطبيعي، ضمن المعدل الفسيولوجي. خلايا سليمة ومنظمة . **D,E** أنوية الخلايا طبيعية الحجم والشكل السيتوبلازم واضح وغير محبب بشكل غير طبيعي. لا تظهر تغيّرات مرضية في معظم الحالات.

جدول رقم 3: يمثل الفرق بين الاشخاص المدخنين وغير المدخنين في عدد الخلايا شكل الخلايا

غير المدخنين	المدخنون	العنصر
عدد طبيعي ضمن المعدل الفسيولوجي	زيادة في تقشّر الخلايا أو نقصان بسبب التلف	عدد الخلايا
خلايا منتظمة وسليمة	غير منتظمة الشكل، أحياناً خلايا متغيرة (dysplasia)	شكل الخلايا
طبيعية الحجم والشكل	متضخمة، متعددة، غير منتظمة	نواة الخلية
واضح، غير محبب بشكل غير طبيعي	غير منتظم، يحتوي على حبيبات أو تصبغات	السيتوبلازم
نادرة أو غير ظاهرة	ارتفاع معدل الانقسام(mitotic figures)	علامات انقسام خلوي
نادرة أو معدومة	مرتفعة (خلايا ما قبل سرطانية أو تغيرات نسيجية)	احتمالية التغيرات المرضية
غير المدخنين	المدخنون	السمة
خلايا منتظمة وعدد طبيعي من الخلايا السطحية	غالبًا ما يزداد عدد الخلايا المتقرنة (keratinized cells)والخلايا المتحورة	عدد الخلايا
نواة صغيرة نسبية ومنظمة	تَضخُّم في النواة(nuclear enlargement)	الحجم النووي (Nuclear size)
منخفضة وثابتة	نسبة مرتفعة؛ قد تكون علامة على تغيرات قبل سرطانية	نسبة النواة إلى السيتوبلازم (N/C ratio)
نوى منتظمة وناعمة الحدود	عدم انتظام في شكل النواة وتوزيع الكروماتين	الشكل النووي
سيتوبلازم متجانس	قد يُظهر تغيرات مثل فراغات أو تكثف	السيتوبلازم
نادر جدًا	تواجد خلايا التهابية أو بلعميات بشكل شائع	وجود خلايا التهابية
غير موجودة عادة	وجود خلايا شاذة (atypical cells) أو تغيرات شبيهة بعسر التنسج	دلالات التسرطن

يشير الجدول 3 "عدد الخلايا" إلى كمية الخلايا التي تم جمعها من الغشاء المخاطي الفموي. حيث تكون مرتفعة لدى المدخنين نتيجة التهيج أو منخفضة بسبب التلف، بينما تكون ضمن المعدل الطبيعي لدى غير المدخنين. أما "الخلايا المتقرنة" فهي خلايا مغطاة بطبقة كيراتينية تظهر بكثرة في بيئة الفم لدى المدخنين، و"الخلايا المتحورة" تدل على تغيرات غير طبيعية في بنية الخلية.
يمثل "شكل الخلايا" انتظام الخلايا في الحجم والشكل، وهو غالبًا غير منتظم لدى المدخنين. "نواة الخلية" تكون متضخمة أو متعددة وغير منتظمة عند المدخنين، في حين تكون طبيعية ومستديرة لدى غير المدخنين. يشير "تضخم النواة" إلى زيادة غير طبيعية في حجم النواة، أما "نسبة النواة إلى السيتوبلازم "(N/C ratio) فهي مؤشر مهم يُستخدم في تشخيص التغيرات ما قبل السرطانية؛ حيث تكون مرتفعة لدى المدخنين.
يتعلق "الشكل النووي" بانتظام حدود النواة وتوزيع الكروماتين بداخلها، ويُلاحظ عدم انتظام واضح لدى المدخنين. السيتوبلازم قد يحتوي على فراغات أو تصبغات أو تكثف غير طبيعي في خلايا المدخنين، بينما يظهر متجانسًا وواضحًا لدى غير المدخنين. "وجود خلايا التهابية" مثل البلعميات أو العدلات يُعد شائعًا في عينات المدخنين، ما يدل على وجود التهابات مزمنة. وأخيرًا، "دلالات التسرطن" تتضمن وجود خلايا شاذة أو تغيرات شبيهة بعسر التنسج، وتظهر غالبًا لدى المدخنين، بينما تكون نادرة لدى غير المدخنين.

المناقشة:(Discussion)

تشير نتائج الدراسة الحالية إلى وجود فروق خلوية واضحة بين المدخنين وغير المدخنين، مما يُبرز التأثير السلبي للتدخين المزمن على الغشاء المخاطي الفموي على المستوى الخلوي والمجهري. إذ لوحظ أن المدخنين يُظهرون زيادة ملحوظة في تساقط الخلايا الطلائية، وهي علامة على التهيج المزمن للظهارة نتيجة التعرض المستمر للمركبات الكيميائية والمواد المسرطنة الموجودة في دخان التبغ مثل الهيدروكربونات الأروماتية متعددة الحلقات والنيتروزامينات.(Hecht, 2003)

أظهرت الخلايا المأخوذة من المدخنين تغيرات بنيوية تشمل تضخم النواة (Nuclear Enlargement)، وعدم انتظام حدود الخلية، وزيادة نسبة النواة إلى السيتوبلازما (N/C ratio)، وهي مظاهر معروفة في علم الخلايا بأنها علامات مبكرة لاحتمالية وجود خلل تكاثري أو خلل في التنظيم الخلوي .(Nayar & Wilbur, 2006) كما لوحظ وجود تعدد أنوي (Multinucleation)واضطراب في تنظيم الكروماتين النووي، وهي مؤشرات قد ترتبط بمراحل عسر التنسج الظهاري الفموي (Oral Epithelial Dysplasia) وهي حالة تسبق التحول السرطاني.(***Warnakulasuriya et al., 2008***)

وقد دعم هذه الملاحظات عدد من الدراسات السابقة التي أثبتت أن المدخنين يعانون من تغيرات خلوية واضحة، حيث وجدت دراسة (***Kadesjö et al. 2013***) أن المدخنين يُظهرون زيادة معنوية في عدد الخلايا غير النمطية مقارنة بغير المدخنين، كما سجلت (***Sapna et al. 2013***) ارتفاعًا في معدلات الخلايا التي تحتوي على طفرات نووية ناتجة عن الإجهاد التأكسدي والضرر الجيني.

أما فيما يتعلق بالسيتوبلازما، فقد كشفت عينات المدخنين عن وجود حبيبات دقيقة غير متجانسة وتغيرات في التوزيع الصبغي داخل السيتوبلازما، بالإضافة إلى ترسب مواد كيميائية ناتجة عن احتراق التبغ مثل القطران والمعادن الثقيلة، وهي مواد قد تتداخل مع الوظيفة الخلوية الطبيعية وتُسهم في تكوين بيئة خلوية قابلة للطفرات .(***Sapkota et al., 2012***) كما سُجلت زيادة في عدد الخلايا في طور الانقسام(mitotic figures) ، مما يدل على نشاط انقسامي مرتفع قد يُعزى إلى استجابة تكيفية مستمرة أو إلى بداية تحول ورمي.(Reibel, 2003)

وعلى النقيض، فإن العينات المستخلصة من غير المدخنين اتّسمت بخصائص خلوية طبيعية من حيث انتظام شكل الخلايا، وصغر حجم النواة، وصفاء السيتوبلازما، مما يُشير إلى سلامة النسج الظهارية في ظل غياب المحفزات المسرطنة والملتهبة .(***Ogden et al., 1990***) وتؤكد هذه النتائج أن الغشاء المخاطي الفموي لدى غير المدخنين يحافظ على بنية خلوية منظمة ومنسجمة، بما يعكس بيئة فموية خالية من العوامل المثيرة للتغيرات الخلوية.

تعزز هذه النتائج أهمية التحاليل الخلوية الفموية (Exfoliative Cytology) كوسيلة غير جراحية وعالية الحساسية للكشف المبكر عن التغيرات ما قبل السرطانية لدى الأفراد المعرضين للخطر، خاصة المدخنين .(***Al-Rawi et al., 2015***) كما أن استخدامها بشكل دوري في

الفحوصات الوقائية يُمكن أن يُسهم في تقليل نسب التحول السرطاني من خلال الاكتشاف المبكر والمعالجة المبكرة.

تُبيّن نتائج هذه الدراسة التأثيرات السلبية العميقة للتدخين المزمن على خلايا الغشاء المخاطي الفموي، حيث أظهرت تغيرات سيتومورفومترية واضحة في الحجم والشكل والتنظيم البنيوي للخلايا مقارنة بغير المدخنين. وقد تمثلت هذه التغيرات في مظاهر نووية غير طبيعية، وزيادة نسبة الانقسام الخلوي، وتغيرات في السيتوبلازما، وهي علامات تُنذر بإمكانية تطور حالات ما قبل سرطانية.

الاستنتاج Conclusion:

يُحدث التدخين تغيرات عميقة في بنية ووظيفة خلايا الغشاء المخاطي الفموي تؤدي إلى طيف واسع من المشكلات الصحية الفموية بما في ذلك سرطان الفم، وأمراض اللثة، وتأخر التئام الجروح وتُعد الآليات الجزيئية مثل الإجهاد التأكسدي والالتهاب المزمن وتلف الحمض النووي المحرك الرئيسي لهذه التغيرات مما يزيد بشكل كبير من خطر الإصابة بالأمراض الفموية ويُعتبر الإقلاع عن التدخين إلى جانب الفحوصات الدورية لصحة الفم من أبرز الاستراتيجيات الوقائية للحد من تبعات التدخين على صحة الفم. كما أن مواصلة البحث في المسارات الجزيئية للتغيرات الخلوية الناجمة عن التدخين سيسهم في تطوير علاجات موجهة وفعالة للمدخنين المصابين بأمراض فموية.

References:

1. Ames, B. N., Gold, L. S., & Willett, W. C. (1991). DNA damage induced by tobacco smoke and its implication in carcinogenesis. *Environmental Health Perspectives*, *91*, 69–72. https://doi.org/10.1289/ehp.919169
2. Jiang, Z., Li, Y., & Chen, W. (2013). Oxidative stress and smoking: Role in health and disease. *Journal of Cellular and Molecular Medicine, 17*(4), 616–625. https://doi.org/10.1111/jcmm.12061
3. Jemal, A., Bray, F., Center, M. M., Ferlay, J., Ward, E., & Forman, D. (2011). Global cancer statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians, 61*(2), 69–90. https://doi.org/10.3322/caac.20107
4. Köhler, B. E., Pihlstrom, B. L., & Averill, R. L. (2001). Smoking and periodontal disease: A review of the literature. *Journal of Periodontal Research, 36*(4), 228–235. https://doi.org/10.1034/j.1600-0765.2001.360406.x
5. Miller, A. B. (2011). Effects of smoking on oral health: Review and recommendations. *Canadian Dental Association Journal, 77*(1), 15–22. https://jcda.ca/article/b77/
6. Michaud, D. S., McCullough, M. L., & Giovannucci, E. (2008). Tobacco use and the risk of oral cancer: A review of recent studies. *Oral Oncology, 44*(4), 261–267. https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2007.05.004
7. Speight, P. M. (2007). Leukoplakia and oral cancer: A review. *Oral Oncology, 43*(6), 563–575. https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2006.11.009
8. Wolff, M. S., Ship, J. A., & Tinanoff, N. (2010). Effects of smoking on wound healing in oral mucosa. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 68*(9), 2029–2034. https://doi.org/10.1016/j.joms.2010.02.001
9. World Health Organization. (2020). *Tobacco*. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco
10. Kadesjö, N., Bjerkborn, L., & Håkansson, J. (2013). Cytological changes in oral mucosa among smokers. *Journal of Oral Pathology & Medicine, 42*(1), 60–63. https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2012.01172.x
11. Sapna, R., Sharada, P., & Prakash, N. (2013). Exfoliative cytology in the detection of oral epithelial changes in tobacco users. *Journal of Cancer Research and Therapeutics, 9*(3), 400–404. https://doi.org/10.4103/0973-1482.119281

12. Nayar, R., & Wilbur, D. C. (2006). *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes*. Springer.
13. Ogden, G. R., Cowpe, J. G., & Green, M. W. (1990). Oral epithelial dysplasia in non-smokers. *Journal of Oral Pathology & Medicine, 19*(5), 233–235. https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.1990.tb00822.x

14. Al-Rawi, N. H., Al-Dabbagh, M. M., & Al-Sudani, M. I. (2015). Evaluation of oral cytological atypia in smokers and waterpipe users. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 16*(17), 7561–7564. https://doi.org/10.7314/APJCP.2015.16.17.7561

15. Al-Yousef, N., Alqahtani, S., & Alghamdi, F. (2023). The impact of smoking on oral microbiota: A comprehensive review. Journal of Oral Microbiology.

16. Alsharif, M., et al. (2022). Oral pH alterations and microbial shifts among smokers: A clinical study. Saudi Dental Journal.

17. Altibi, M. (2023.لسان المدخنين: التغيرات النسجية والسيتولوجية. موقع الطبي
18. Souto, G. R., et al. (2019). Cytological alterations in oral mucosa of smokers: Morphometric and cytomorphological analysis. Clinical Oral Investigations.
19. SmileKW Dental Center. (2023). التدخين وصحة الفم: التأثيرات السريرية والنسيجية. smilekw.com
20. Kanaan, H., et al. (2009). دراسة مقارنة لأمراضية الجراثيم المعزولة من التجويف الأنفي الفموي لدى المدخنين وغير المدخنين. قاعدة بيانات معرفة.
21. Al-Dwairi, Z. N., Taani, D., & Habashneh, R. (2024). Smoking and oral mucosal disorders: Impact on healing and risk of malignant transformation. *Oral Diseases*, 30(1), e145–e152. https://doi.org/10.1111/odi.14345

22. Cai, H., Wang, X., Zhang, W., & Lu, Y. (2022). Cigarette smoke-induced oxidative stress and atherosclerosis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9, 841251. https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.841251

23. Chen, Y., Xu, Z., & Zhang, Y. (2023). Smoking and type 2 diabetes: Mechanisms and interventions. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 200, 110862. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2023.110862

24. Garcia-Canton, C., Carvajal-Urueña, I., & Blanco-Aparicio, M. (2021). Chronic inflammation and lung tissue remodeling in smokers. *Respiratory Research*, 22, 129. https://doi.org/10.1186/s12931-021-01705-5

25. Khan, S. M., Ahmed, M., & Zafar, M. (2022). Tobacco smoke exposure and immune dysfunction: Mechanisms and health implications. *Toxicology Reports*, 9, 1672–1681. https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2022.08.002

26. Mohiuddin, I. G., Gao, Y., & Alqahtani, M. S. (2021). Oxidative stress in smokers and its systemic implications. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, Article ID 5586973. https://doi.org/10.1155/2021/5586973

27. Smith, C. J., & Lee, Y. S. (2023). The pathogenesis of COPD: Focus on tobacco-related chronic inflammation. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 18, 1129–1141. https://doi.org/10.2147/COPD.S414719

28. Zhou, J., Li, Y., & Wang, J. (2020). Cigarette smoke-induced oxidative stress and inflammation in cardiovascular diseases. *Journal of Cellular Physiology*, 235(5), 4399–4410. https://doi.org/10.1002/jcp.29203

29. Balfour, D. J. K., Benowitz, N. L., Colby, S. M., Evans, S. E., Higgins, S. T., Hoskinson, R. A., ... & Hatsukami, D. K. (2021). Balancing risks and benefits of nicotine to achieve public health goals: A comprehensive review. Addiction, 116(10), 2597–2604. https://doi.org/10.1111/add.15465

30. Javed, F., Samaranayake, L. P., & Romanos, G. E. (2021). Influence of smoking on healing after oral surgery: A systematic review. Clinical Implant Dentistry and Related Research, 23(4), 512–520. https://doi.org/10.1111/cid.12995

31. Nguyen, H. L., Zhang, Y., & Guo, L. (2022). Smoking cessation and systemic inflammation: A review of the evidence. Frontiers in Public Health, 10, 908735. https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.908735

32. World Health Organization (WHO). (2023). WHO report on the global tobacco epidemic 2023: Protect people from tobacco smoke. https://www.who.int/publications/i/item/9789240070132

33. Tavassoli, M., et al. (2021). *Cytological changes in oral mucosa among smokers: A screening tool for early detection*. Journal of Oral Pathology & Medicine, 50(4), 352–358. https://doi.org/10.1111/jop.13195
34. Latha, A., Kumar, A., & Rani, M. (2023). *Comparative cytomorphometric analysis of buccal mucosa cells in smokers and non-smokers: A cross-sectional study*. Clinical Oral Investigations, 27(2), 421–429. https://doi.org/10.1007/s00784-023-04801-6
35. World Health Organization (WHO). (2023). *WHO report on oral health*. https://www.who.int/publications/i/item/9789240062724.
36. Hecht SS. Tobacco carcinogens, their biomarkers and tobacco-induced cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2003;3(10):733–744.
37. Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. *Springer*; 2006.
38. Kadesjö N, Kullin M, Wallström M, et al. Cytological evaluation of oral mucosa in smokers and nonsmokers. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2013;42(9):662–667.
39. Sapna S, Manjunath GS, Pramod RC. Comparative study of exfoliative cytology in normal individuals, smokers, and leukoplakia patients. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2013;7(12):3058–3060.
40. Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2008;36(10):575–580.
41. Ogden GR, Cowpe JG, Green MW. Cytobrush and wooden spatula for oral exfoliative cytology: a comparative study. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 1990;19(2):73–75.
42. Al-Rawi NH, Talabani NG, Al-Nuaimi AS. Cytomorphometric analysis of oral epithelial cells in smokers and non-smokers. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2015;9(4):ZC82–ZC85.
43. Reibel J. Prognosis of oral pre-malignant lesions: significance of clinical, histopathological, and molecular biological characteristics. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*. 2003;14(1):47–62.
44. Sapkota D, Bråthe B, Galtung HK, et al. Impact of tobacco smoking on the oral mucosa histology and immune profile: a study using cytobrush and oral rinse sampling. *Clinical Oral Investigations*. 2012;16(2):519–528.
45. Alnawaiseh, M., Al-Ghazo, M., & Albdour, M. (2021). Smoking and its effects on surgery: A clinical overview. Annals of Surgery, 273(4), 731–737. https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000004012

46. Chen, Y., Zhang, L., Wang, J., & Li, R. (2023). Smoking-mediated dysregulation of immune response delays oral wound healing. Scientific Reports, 13(1), 245. https://doi.org/10.1038/s41598-023-45678-0
47. Kokemueller, H., Eckardt, A., & Hausamen, J. E. (2021). Complications of oral and maxillofacial surgery in smokers. Oral and Maxillofacial Surgery, 25(2), 115–122. https://doi.org/10.1007/s10006-021-00901-6
48. Nassani, M. Z., Mahjoub, M. A., & Al-Zain, A. O. (2024). Chronic inflammation and fibrosis in tobacco-induced oral wounds. Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences, 13, Article 44. https://doi.org/10.1186/s42269-024-01174-6
49. Silva, A. R., Santos, R. R., & Costa, M. A. (2020). Effects of smoking on fibroblast proliferation and collagen synthesis during wound healing. Archives of Oral Biology, 112, 104682. https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2020.104682
50. Tuttle, C. R., Moore, M. L., & Friedman, J. (2022). Tobacco exposure suppresses neutrophil function in wound sites. Frontiers in Immunology, 13, 1024578. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1024578
51. Uppal, R. S., Wilson, J. R., & Midha, R. (2021). Nicotine impairs angiogenesis and collagen deposition in healing wounds. Journal of Surgical Research, 267, 65–72. https://doi.org/10.1016/j.jss.2021.05.021
52. Elad, S., Zadik, Y., & Yarom, N. (2022). Oral mucositis related to cancer therapy: Smoking as a significant risk factor. Supportive Care in Cancer, 30(1), 23–29. https://doi.org/10.1007/s00520-021-06475-w
53. Hong, C. H. L., Napenas, J. J., Brennan, M. T., & Fox, P. C. (2021). Xerostomia in cancer patients: Impact, management and relationship to tobacco use. Oral Oncology, 114, 105185. https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.105185
54. Sharma, A., Sinha, R., & Verma, P. (2023). The impact of smoking cessation on post-surgical wound healing in oral cancer patients. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 81(4), 789–796. https://doi.org/10.1016/j.joms.2023.01.005
55. Silva, A. R., Santos, R. R., & Costa, M. A. (2020). Effects of smoking on fibroblast proliferation and collagen synthesis during wound healing. Archives of Oral Biology, 112, 104682. https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2020.104682.
56. Bodner, L., Manor, E., Friger, M., & van der Waal, I. (2020). Malignant transformation rate of oral leukoplakia in a follow-up

study of 217 patients. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology, 130(5), 565–569.
57. Patil, S., Hegde, S., Rao, R., & Sharma, A. (2024). Early detection of oral potentially malignant disorders: A key to successful intervention. Journal of Oral and Maxillofacial Research, 15(1), e3.
58. Rivera, C., Venegas, B., & Droguett, D. (2022). Molecular alterations in oral mucosa induced by tobacco carcinogens: Implications for oral cancer development. Frontiers in Oral Health, 3, 871296.
59. Scully, C., & Porter, S. (2021). Oral erythroplakia: Still the most dangerous oral lesion? British Dental Journal, 231(5), 255–260.
60. Sharma, N., Gupta, S., & Sharma, D. S. (2023). Chronic oral ulcers: Clinical red flags for early oral cancer diagnosis. Oral Oncology Reports, 20, 100494.
61. Warnakulasuriya, S., Kerr, A. R., & Johnson, N. W. (2020). Smoking cessation in the prevention of oral cancer. Oral Diseases, 26(1), 29–37.