A Laboratory Study of Blood Fibrinogen in Patients with Laryngeal Cancer Before and After Surgery

Dr. Mostafa Ibrahim [*]
Dr. Faisal Radwan [**]
Moayad Jalal Kherbik [***]

(Received 12 / 6 / 2024. Accepted 15 / 8 / 2024)

□ ABSTRACT □

Laryngeal cancer accounts for 2% of all diagnosed cancers, with approximately 151,000 new cases occurring annually. The aim of this research was to study the laboratory parameters of fibrinogen by investigating the difference in fibrinogen values in patients before and after surgery, and then comparing these values with a control group. The study included all patients diagnosed with laryngeal cancer who visited the Department of Otolaryngology and Head and Neck Surgery at Tishreen University Hospital in Latakia, and who underwent surgery for this tumor, after obtaining informed consent. A prospective study was conducted, and the number of patients was 30. A special research form was prepared for the patients.

The results of the study showed that fibrinogen levels in patients with laryngeal cancer increase after surgery compared to their levels before surgery. There was a statistically significant difference in fibrinogen levels in patients with laryngeal cancer before and after surgery compared to the control group.

The study recommends further studies to understand the mechanisms of change in fibrinogen levels after surgery. These studies may include: Analyzing the interactions between surgery, inflammation, and coagulation. Evaluating the effect of different factors on fibrinogen levels, such as cancer stage, type of treatment, and the presence of surgical complications on fibrinogen levels and patient outcomes.

Keywords: Fibrinogen, Laryngeal cancer, Patients.

Copyright **:**Tishreen University journal-Syria, The authors retain the copyright under a CC BY-NC-SA 04

[*] **Professor, Department of Ear, Nose, Throat and Head Diseases, Faculty of Human Medicine, Tishreen University, Latakia, Syria.**
[**] **Assistant Professor, Department of Laboratory Medicine, Faculty of Human Medicine, Tishreen University, Latakia, Syria.**
[***] **Postgraduate student (PhD), Department of Ear, Nose, Throat and Head Diseases, Faculty of Human Medicine, Tishreen University, Latakia, Syria.**

دراسة مخبرية لفيبرينوجين الدم
لدى مرضى سرطان الحنجرة قبل الجراحة وبعدها

د. مصطفى ابراهيم*
د. فيصل رضوان**
مؤيد جلال خيربك***

(تاريخ الإيداع 12 / 6 / 2024. قبل للنشر في 15 / 8 / 2024)

□ ملخّص □

يشكل سرطان الحنجرة 2% من السرطانات المشخصة، حيث تحدث بحوالي 151000 حالة جديدة سنوياً. هدف البحث إلى دراسة المعالم المخبرية للفيبرينوجين، وذلك من خلال دراسة الفرق في قيم الفيبرينوجين للمرضى قبل الجراحة وبعدها، ومن ثمّ مقارنة هذا القيم مع مجموعة شاهدة. أجري البحث على كافة المرضى الذين شُخص لهم سرطان حنجرة من مراجعي قسم أمراض الأذن والأنف والحنجرة وجراحتها في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية، والذين أُجرى لهم جراحة لهذا الورم، وذلك بعد أخذ الموافقة المستنيرة حيث تمّ إجراء دراسة استقبالية، وقد بلغ عدد المرضى (30) مريضاً. تمّ تنظيم استمارة بحث خاصة بالمرضى.

أظهرت نتائج البحث أنّ قيم الفيبرينوجين لدى مرضى سرطان الحنجرة تزداد بعد الجراحة مقارنةً بقيمها قبل الجراحة، وأنّ هناك فرقًا دالاً إحصائيًا بين قيم الفيبرينوجين لدى مرضى سرطان الحنجرة قبل الجراحة وبعدها ومجموعة الشاهد.

يوصي البحث بإجراء دراسات إضافية لفهم آليات تغير قيم الفيبرينوجين بعد الجراحة، قد تشمل هذه الدراسات تحليل التفاعلات بين الجراحة والالتهاب والتخثر، بالإضافة إلى تقييم تأثير العوامل المختلفة على قيم الفيبرينوجين، مثل مرحلة السرطان ونوع العلاج ووجود مضاعفات جراحية على قيم الفيبرينوجين ونتائج المرضى.

الكلمات المفتاحية: الفيبرينوجين، سرطان الحنجرة، المرضى.

حقوق النشر :مجلة جامعة تشرين- سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب الترخيص CC BY-NC-SA 04

* **أستاذ، قسم أمراض الأذن والأنف والحنجرة والرأس، كلية الطب البشري، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية.**
** **أستاذ مساعد، قسم الطب المخبري، كلية الطب البشري، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية.**
*** **طالب دراسات عليا (دكتوراه)، قسم أمراض الأذن والأنف والحنجرة والرأس، كلية الطب البشري، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية.**
moayadkherbik@gmail.com

مقدمة:

سرطان الحنجرة من أكثر سرطانات الرأس والعنق شيوعاً، حيث يعد ثاني سرطانات الرأس والعنق شيوعاً حول العالم، وهي أكثر مكان إصابة بالكارسنوما في الطرق التنفسية الهضمية العليا.

وفي السنوات الأخيرة ظهر اهتمام كبير من الباحثين حول حالة جهاز فيبرين الدم عند الأشخاص الذين لديهم أورام خبيثة في أعضاء متنوعة، ومن المعروف أنّ الخلايا الورمية وعلى عكس الخلايا الطبيعية تنتج كميات من بروتينات خاصة منشطة للبلاسمينوجين والتي يمكن أن تؤثر على كل أنظمة الإرقاء الموضعية والجهازية، كما تشارك في تكوين أنزيمات حالة للكولاجين، وهذا ما يعزز الغزو الورمي والانتقال الورمي.

حيث أنّ حوالي (7%) من مرضى سرطانات الرأس والعنق يموتون إثر نزف أو تخثر تالي للجراحة والمعلومات التفصيلية حول انحلال الفيبرين عند مرضى سرطانات الحنجرة محدودة جداً، كما أنّ الدراسات المتاحة حالياً لا تعطي فكرة عن العلاقات المختلفة لهذا النظام البيولوجي شديد النشاط خاصةً في فترة ما بعد الجراحة، كما أنّ الدراسات السابقة أجريت باستخدام طرق بيوكيميائية روتينية عفا عليها الزمن.

وبسبب التطور التقني الحالي تمّ البدء باستخدام طرق مخبرية حديثة لتحري المعالم المخبرية لانحلال فيبرين الدم وتحري أهميتها كمشعرات حيوية مكملة للكشف والتشخيص المبكر لسرطان الحنجرة واكتشاف الحالات المتقدمة والتنبؤ بالبقيا عندهم.

لذلك من الممكن أن يضيف هذا البحث إلى الأدب الطبي الحالي نظرة إضافية تُسهّل على أطباء الأذن والأنف والحنجرة وجراحة الرأس والعنق تدبير هذه الحالات وتحديد استراتيجية العلاج عند كل مريض.

مشكلة البحث:

تُعدّ دراسة المعالم المخبرية للفيبرينوجين لدى مرضى سرطان الحنجرة قبل الجراحة وبعدها موضوعًا هامًا ذا أهمية كبيرة في مجال جراحة الأذن والأنف والحنجرة وطب الأورام. يؤدي الفيبرينوجين، وهو أحد بروتينات البلازما، دورًا رئيسيًا في عملية التخثر، ويمكن أن ترتبط مستوياته المتغيرة بزيادة خطر حدوث مضاعفات للجراحة لدى مرضى سرطان الحنجرة، لذلك هذا البحث يقدم معلومات قيّمة حول تأثير سرطان الحنجرة على مستويات الفيبرينوجين، وتقييم ما إذا كان يمكن استخدام هذه المعلومات للتنبؤ بالمخاطر الجراحية وتحسين تدبير المرضى.

أهمية البحث وأهدافه:

تتمثل أهمية البحث في فهم دور الفيبرينوجين في سرطان الحنجرة، حيث يمكن أن تساعد نتائج هذا البحث على فهم كيفية تأثير سرطان الحنجرة على مستويات الفيبرينوجين، وتحديد ما إذا كانت هذه التغييرات مرتبطة بزيادة خطر حدوث مضاعفات للجراحة. أيضاً يمكن استخدام قياسات الفيبرينوجين قبل الجراحة للتنبؤ بِمخاطر حدوث مضاعفات جراحية لدى مرضى سرطان الحنجرة، مما يسمح بتقديم رعاية أكثر فردية.

يمكن أن تساعد قياسات الفيبرينوجين في تحسين نتائج المرضى الجراحية من خلال تحديد المرضى الذين هم أكثر عرضة لمضاعفات جراحية وتقديم التدخلات الوقائية.

لذلك قد تؤدي نتائج هذا البحث إلى تطوير علاجات جديدة لتحسين نتائج المرضى الذين يخضعون لجراحة سرطان الحنجرة.

يهدف البحث إلى دراسة المعالم المخبرية للفيبرينوجين لدى مرضى سرطان الحنجرة قبل الجراحة وبعدها، وذلك من خلال دراسة الفرق في قيم الفيبرينوجين للمرضى قبل الجراحة وبعدها، ومن ثمّ مقارنة هذا القيم مع مجموعة شاهدة.

طرائق البحث ومواده:

أجري البحث على كافة المرضى الذين شُخص لهم سرطان حنجرة من مراجعي قسم أمراض الأذن والأنف والحنجرة وجراحتها في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية، والذين أُجرى لهم جراحة لهذا الورم، وذلك بعد أخذ الموافقة المستنيرة حيث تمّ إجراء دراسة استقبالية، وقد بلغ عدد المرضى (30) مريضاً.

تمّ تنظيم استمارة بحث خاصة بالمرضى، وقد تضمنت الاستمارة ما يلي:

1- هوية المريض.

2- الشكاية الحالية: الشكاية التي أتى بها المريض.

3- القصة المرضية: تفصيل الشكاية مع الشكايات المرافقة، السوابق المرضية والدوائية والعائلية.

4- الفحص السريري: إجراء فحص سريري وتنظيري للحنجرة.

5- الاستقصاءات الشعاعية: دراسة شعاعية لتحري مرحلة الورم.

6- الموجودات التشريحية المرضية.

7- قيم المعالم المخبرية: الفيبرينوجين قبل الجراحة وبعدها.

تمّ العمل على مقارنة نتائج التحاليل المخبرية للفيبرينوجين للمرضى مع حالات الشواهد قبل العمل الجراحي مباشرةً، وللمرضى مع حالات الشواهد بعد العمل الجراحي بأسبوع، وللمرضى قبل العمل الجراحي مباشرةً، وبعد أسبوع من الجراحة.

معايير الاستبعاد: المرضى غير الجراحيين، خلال شهرين من عمل جراحي سابق، أو رضح نسيجي شديد.

الانتان: خلال ثلاثة أشهر من العلاج الشعاعي أو الكيميائي، المرضى المصابين بعدوى أو أمراض خطيرة كبدية كلوية دموية، المرضى الذين يعانون من أورام خبيثة أخرى أو تاريخ مرضي لورم خبيث سابق.

الأجهزة المستعملة: مثفلة، جهاز التخثر: الآلي STAGO ونصف الآلي URIT Coagulation Analyzer لمعايرة الفيبرينوجين.

العتائد: استخدمت في هذا البحث العتائد المتوفرة لدى شركات عالمية معترف بها من قبل مراكز الأبحاث العلمية مثل Stago و Biorex.

سرطان الحنجرة Laryngeal Cancer

وهو من أكثر سرطانات الرأس والعنق شيوعاً حيث يعد ثاني سرطانات الرأس والعنق شيوعاً حول العالم ويشكل 2% من السرطانات المشخصة، وهي أكثر مكان إصابة بالكارسنوما في الطرق التنفسية الهضمية العليا[11],[10].

نسبة حدوثه 5/100000 وتقدر سرطانات الحنجرة بحوالي 151000 حالة جديدة سنوياً ويقدر عدد الوفيات ب 82000 سنوياً.

يصيب الرجال أكثر من النساء بعد منتصف العمر حيث يعد سرطان الحنجرة مرض الذكور إذ أن نسبة إصابة الذكور إلى الإناث 1/10.

السببيات والعوامل المؤهبة Causes and predisposing factors: إنّ السبب الحقيقي لنشوء سرطان الحنجرة غير معروف تماماً، إلا أنّ عوامل متعددة تتضافر وتزيد من خطر نشوء سرطان الحنجرة وهي:

1- التدخين: حيث أنّ أكثر من 95% من المرضى من المدخنين بشدة، وخطورة التحول الخبيث تبدأ عند تجاوز 23/سنة مع زيادة نسبة حدوث سرطانات مرافقة (سرطانات رئة، مري، جوف الفم، البلعوم..).

2- الكحول: دور تآزري مع التدخين لاسيما سرطان فوق المزمار وسرطان البلعوم الحنجري.

3- الأشعة.

4- الاستعداد الوراثي (الشيوع العائلي) دون تحديد عوامل واضحة.

5- العوامل البيئية والمهنية: التعرض للاسبستوز، عمال البناء، عمال تكرير المعادن والبلاستيك، عمال الخشب، التعرض لغاز الخردل.

6- الأورام السابقة (الآفات ما قبل السرطانية): الطلاوة، الطلوان الأحمر، الورم الحليمي.

7- عوامل إنتانية: إنتانات الفيروس الحليمي البشري HPV.

8- القلس المعدي المريئي: متهم عند غير المدخنين المصابين بسرطان حنجرة.

9- عوامل غذائية: الاضطرابات الاستقلابية، عوز الفيتامينات، عوز المعادن النادرة، الحمية عالية الدسم، سوء التغذية المزمن.

تشخيص سرطان الحنجرة Diagnosis of laryngeal cancer:

1- القصة: تتنوع الأعراض الناجمة عن الآفات المزمارية وتحت وفوق المزمار.

وإنّ أي مريض عمره يناسب فترة ظهور السرطان وحدث لديه بحة صوت مستمرة أو مترقية تدريجياً طوال ثلاثة أسابيع يجب أن يجرى له فحص للحنجرة لنفي السرطان.

2- تنظير الحنجرة غير المباشر: مظهر الآفة: يتعلق بمنشأ السرطان، آفات لسان المزمار فوق اللامي عادةً تنمو إلى الخارج، بينما تكون آفات لسان المزمار تحت اللامي متقرحة.

قد تتظاهر الأفة المتوضعة في الملتقى الأمامي على شكل نسيج حبيبي.

قد تتظاهر آفة الحبل الصوتي بعقيدة مرتفعة أو قرحة أو تسمك.

تتظاهر آفة المنطقة تحت المزمار بعقيدة متضخمة تحت الغشاء المخاطي، وغالباً ما تحث الإصابة في النصف الأمامي.

حركية الحبل الصوتي: يشير تثبت الحبل الصوتي إلى ارتشاح عميق داخل الحبل الصوتي أو المفصل الحلقي الطرجهالي أو العصب الراجع.

امتداد الآفة: يجب تحري وجود انتشار إلى قاعدة اللسان والجيب الكمثري ...

3- فحص العنق: يجرى لاكتشاف انتشار السرطان خارج الحنجرة والانتقالات العقدية. تنتشر سرطانات الملتقى الأمامي ومنطقة تحت المزمار عبر الغشاء الحلقي الدرقي، وتندفع على شكل كتلة على الخط المتوسط، وقد تغزو الغضروف الدرقي وتسبب التهاباً حول الغضروف حيث يصبح مؤلماً عند الجس. وقد تصاب الغدة الدرقية وعضلات العنق أيضاً. يجب البحث عن الانتقالات العقدية وتحديد صفات هذه العقدة هل هي ثابتة أم متحركة، وحيدة الجانب أم ثنائية الجانب.

4- التصوير الشعاعي Radiography :[1],[2],[3],[4],[5],[6]

أ- صورة الصدر البسيطة ضرورية لكشف أو نفي وجود انتقال رئوي.

ب- التصوير الطبقي المحوري مفيد جداً في كشف امتداد الورم وإصابة الغضروف والعقد اللمفاوية.

ج- التصوير بالرنين المغناطيسي مفيد في تحديد تباين الأنسجة الورمية عن الأنسجة السليمة، وذلك هام في وضع استطبا باستئصال الحنجرة القسمي وتحت التام.

5- تنظير الحنجرة المباشر: يتم لتحري إصابة المناطق الخفية في الحنجرة مثل تحت المزمار والقسم السفلي من لسان المزمار والملتقى الأمامي ويفضل إجراؤه تحت التخدير العام وأخذ خزعات متعددة من الأماكن المشتبهة.

الفيبرينوجين Fibrinogen:

هو بروتين سكري قابل للذوبان غير أنزيمي ذو وزن جزيئي 340000 دالتون وعمره النصفي 3-6 أيام، وهو عامل التخثر الأول ويتم اصطناعه في الكبد استجابة للأنترلوكين 6 المصطنع من قبل الوحيدات والبلاعم ثمّ يتم إطلاقه في الدم، وعلى العكس يثبط الأنترلوكين 1 اصطناعه في الكبد، ويبلغ تركيزه الطبيعي في البلاسما 150-400 ملغ/دل، وبذلك تفوق كميته جميع عوامل التخثر الأخرى [7].

تتألف جزيئة الفيبرينوجين من ثلاثة أزواج من السلاسل عديدة الببتيد المتداخلة في ما بينها والتي يرمز لها α و β و γ والتي تتصل مع بعضها بالنهايات الأمينية بجسور ثنائية السلفيد (ثنائية الكبريت)، لذلك دعيت بالعقدة ثنائية السلفيد.

عندما تحدث أذية في الأنسجة أو الأوعية الدموية يبدأ تفعيل شلال التخثر بواسطة الصفائح الدموية حسب الحاجة.

وفي نهاية الشلال يتحول الفيبرينوجين إلى فيبرين حيث أن الفيبرين هو بروتين غير قابل للذوبان والذي يشكل شبكة متداخلة فوق موقع الإصابة، وينشط الترومبين هذا التحول حيث يقوم بشطر جزء من السلسلة الببتيدية من النهاية الأمينية NH2 لكل من السلاسل α و β [8]

يتحول الفيبرينوجين إلى فيبرين بعدة مراحل:

1- الثرومبين وهو بروتياز يفصل قسم من جزيء الفيبرينوجين إلى جزيئين من الفيبرينوببتيد:

الفيبرنوببتيد A والذي يُزال أولاً وبسرعة من الأجزاء الأمينية الانتهائية (N) للسلاسل Aα

الفيبرنوببتيد B والذي يتحرر من السلاسل Bβ

2- بعد تحرر فيبرينوببتيد تتجمع موجودات الفيبرين بشكل تلقائي لتشكل عديد الفيبرين والذي هو عبارة عن هلام فيبريني رخو.

3- ثم يتجمع عديد الفيبرين بوجود الكالسيوم ليشكل الفيبرين غير الذواب والذي يدعم تشكيله عامل التخثر الثالث عشر.

مستويات الفيبرينوجين السوية تعكس القدرة الطبيعية على تخثر الدم، وفي حال نقص الفيبرينوجين فإنه قد يسبب نزفاً مفرطاً، وعلى العكس فإن ارتفاع مستوى الفيبرينوجين يؤهب لحدوث خثرات داخل الأوعية الدموية مما قد يؤدي إلى أمراض خطيرة كالاحتشاء الدماغي أو القلبي.

معايرة الفيبرينوجين Fibrinogen test: أو ما يسمى بمقايسة العامل الأول ويستخدم الاختبار البلاسما الممددة حيث يبدأ التخثر بتركيز عالٍ من كاشف الترومبين، يتم رسم منحني للمعايرة باستخدام التمديدات التسلسلية للبلازما

المرجعية، يتم تمديد بلازما الاختبار، و بعد الحضن تتم إضافة الفوسفوليبيد والترومبين يليه شوارد الكالسيوم، ويبدأ التوقيت بإضافة الكالسيوم [15],[14],[13],[12].[11].[10],[9]

وتتم مقارنة الوقت الذي يستغرقه تكوين الخثرة بمنحنى معايرة البلازما المرجعي لاشتقاق تركيز الفيبرينوجين، وتدعى هذه الطريقة بطريقة كلاوس.

ويستخدم اختبار الفيبرينوجين لتحري اضطرابات التخثر التالية:

- ✓ الاضطرابات النزفية.
- ✓ الاحداث الخثارية.
- ✓ توقع حدوث تخثر منتشر داخل الأوعية DIC.
- ✓ اضطرابات زمن النزف والتخثر.
- ✓ متابعة حالات مرضية كأمراض الكبد.

ويرتبط انخفاض قيم الفيبرينوجين لمستويات أقل من 100 ملغ/دل بما يلي:

- ✓ نقص فيبرينوجين خلقي أو الوراثي.
- ✓ المرحلة النهائية لأمراض الكبد.
- ✓ سوء التغذية الحاد.
- ✓ DIC.
- ✓ انحلال فيبرين غير طبيعي.
- ✓ عمليات نقل الدم بكميات كبيرة.
- ✓ ضرر واسع في أنحاء الجسم.

أما مستويات الفيبرينوجين المرتفعة تحدث في الحالات التالية:

- ✓ الالتهابات.
- ✓ رضوح وأذيات النسج.
- ✓ الإنتانات.
- ✓ الأورام.
- ✓ المتلازمة الأكليلية الحادة.
- ✓ السكتة الدماغية.
- ✓ الأعمار المتقدمة.
- ✓ الحمل وخاصة الثلث الأخير من الحمل.
- ✓ التهاب المفاصل الرماتيزمي.
- ✓ كما أنّ التدخين المفرط قد يسبب ذلك.

وقد تسبب مضادات التخثر وخاصةً الهيبارين أو الوارفارين وحبوب منع الحمل وحمض الفالبرويك valproic acid والفينوباربيتال نتائج غير دقيقة للفحص. ويعد الفيبرينوجين مع بروتينات الطور الحاد الإيجابية التي يزداد تركيزها في الحالات الالتهابية، وعلى اعتبار أنّ السرطان هو مرض ذو أساس التهابي، بالتالي ترتفع تراكيز الفيبرينوجين في

غالبية حالات الإصابة بالسرطان مترافقةً مع زيادة خطورة حدوث الخثار. يترافق ارتفاع قيم الفيبرينوجين الدموية مع سوء الإنذار وانخفاض معدل البقيا مرضى الأورام.
ويمكن أن يؤدي إلى مضاعفات صميّة خثارية عند مرضى السرطان.

النتائج والمناقشة:

تمّ العمل على مقارنة نتائج التحاليل المخبرية للفيبرينوجين للمرضى قبل العمل الجراحي مباشرةً، وبعد أسبوع من الجراحة، وكذلك مقارنة نتائج التحاليل المخبرية للفيبرينوجين للمرضى مع حالات الشواهد قبل العمل الجراحي مباشرةً، وللمرضى مع حالات الشواهد بعد العمل الجراحي بأسبوع.

1 المقارنة بين نتائج التحاليل المخبرية للفيبرينوجين للمرضى قبل العمل الجراحي مباشرةً، وبعد أسبوع من الجراحة:

الجدول (1) نتائج اختبار t. test للفرق في نتائج التحاليل المخبرية للفيبرينوجين للمرضى قبل العمل الجراحي مباشرةً، وبعد أسبوع من الجراحة

Paired Samples Statistics

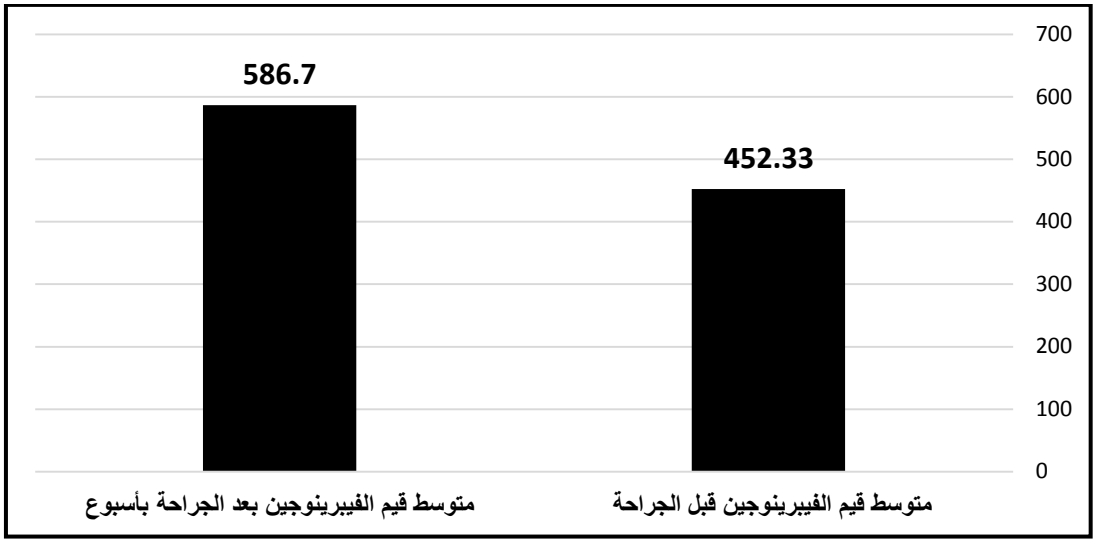
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
قبل الجراحة	30	452.33	64.0	11.685
بعد الجراحة	30	586.7	47.697	8.708

Paired Samples Test

t	df	Sig. (2-tailed)	Mean	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
-17.171	29	.000	-134.367	7.825	-150.371	-118.363

من الجدول (1) وجد أنّ متوسط قيم الفيبرينوجين للمرضى قبل العمل الجراحي قد بلغ (452.33) mg/dL مع انحراف معياري (64)، ومتوسط قيم الفيبرينوجين للمرضى بعد العمل الجراحي بأسبوع قد بلغ (586.73) mg/dL مع انحراف معياري (47.697).

ووجد أنّ قيمة احتمال الدلالة $P = .000 < 0.05$ وهذا يدل على وجود فرق دال إحصائياً بين متوسطي قيم الفيبرينوجين للمرضى قبل العمل الجراحي وبعد أسبوع من العمل الجراحي، وهذا الفرق لصالح قيم الفيبرينوجين للمرضى بعد أسبوع من العمل الجراحي.



الشكل (1) التمثيل البياني للفرق بين قيم الفيبرينوجين للمرضى قبل الجراحة وبعد أسبوع من العمل الجراحي

2 المقارنة بين نتائج التحاليل المخبرية للفيبرينوجين للمرضى قبل العمل الجراحي مباشرةً، مع مجموعة الشاهد:

تمّ إجراء اختبار t. test لمعرفة دلالة الفرق بين قيم للفيبرينوجين للمرضى قبل العمل الجراحي مباشرةً، مع مجموعة الشاهد:

الجدول (2) نتائج اختبار t. test للفرق في نتائج التحاليل المخبرية للفيبرينوجين للمرضى قبل العمل الجراحي مباشرةً، مع مجموعة الشاهد

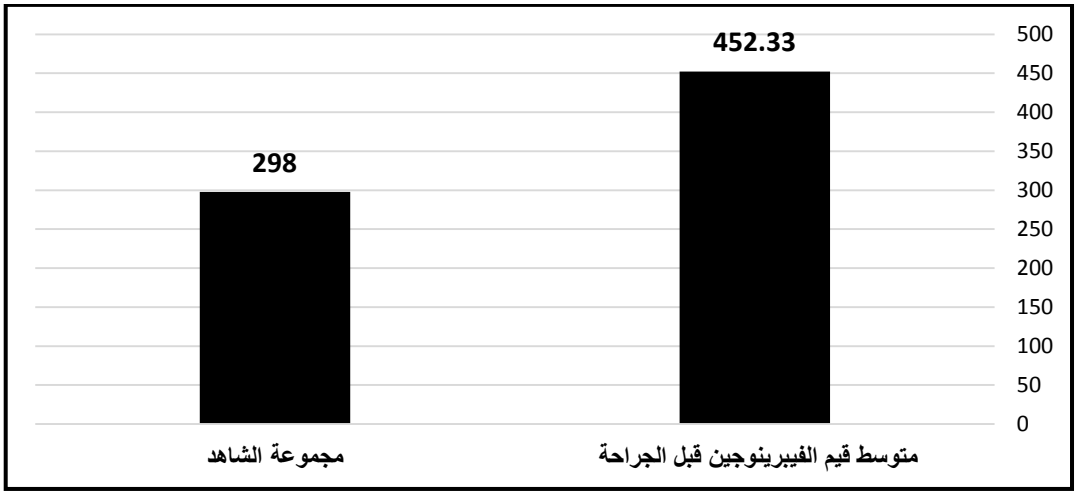
Group Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
قبل الجراحة	30	452.33	64.0	11.685
مجموعة الشاهد	30	298	12.046	2.199

Independent Samples Test

t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
12.980	58	.000	154.333	11.890	130.533	178.134

من الجدول (2) وجد أنّ متوسط قيم الفيبرينوجين للمرضى قبل العمل الجراحي قد بلغ (452.33) mg/dL مع انحراف معياري (64)، ومتوسط قيم الفيبرينوجين لمجموعة الشاهد قد بلغ (298)mg/dL مع انحراف معياري (12.046). ووجد أنّ قيمة احتمال الدلالة $P = .000 < 0.05$ وهذا يدل على وجود فرق دال إحصائياً بين متوسطي قيم الفيبرينوجين للمرضى قبل العمل الجراحي ومجموعة الشاهد، وهذا الفرق لصالح قيم الفيبرينوجين للمرضى قبل العمل الجراحي.



الشكل (2) التمثيل البياني للفرق بين قيم الفيبرينوجين للمرضى قبل الجراحة ومجموعة الشاهد

3 المقارنة بين نتائج التحاليل المخبرية للفيبرينوجين للمرضى بعد العمل الجراحي بأسبوع، مع مجموعة الشاهد:

تمّ إجراء اختبار t. test لمعرفة دلالة الفرق بين قيم للفيبرينوجين للمرضى بعد العمل الجراحي بأسبوع، مع مجموعة الشاهد:

الجدول (3) نتائج اختبار t. test للفرق في نتائج التحاليل المخبرية للفيبرينوجين للمرضى بعد العمل الجراحي بأسبوع، مع مجموعة الشاهد

Group Statistics

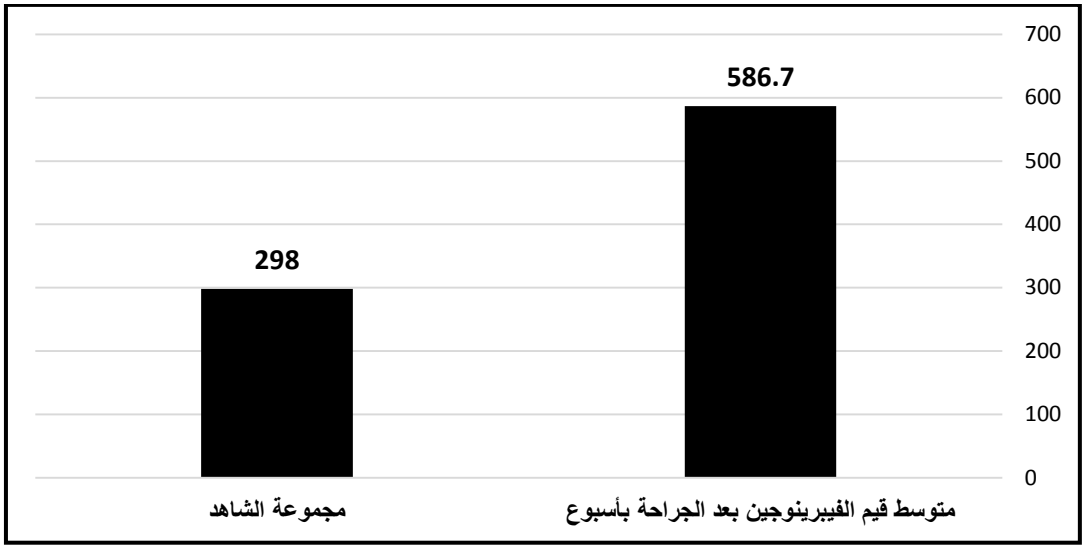
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
بعد الجراحة	30	586.7	47.697	8.708
مجموعة الشاهد	30	298	12.046	2.199

Independent Samples Test

t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
32.143	58	.000	288.7	8.982	270.721	306.679

من الجدول (3) وجد أنّ متوسط قيم الفيبرينوجين للمرضى بعد أسبوع من العمل الجراحي قد بلغ (586.7) mg/dL مع انحراف معياري (47.697)، ومتوسط قيم الفيبرينوجين لمجموعة الشاهد قد بلغ (298) mg/dL مع انحراف معياري (12.046).

ووجد أنّ قيمة احتمال الدلالة $P = .000 < 0.05$ وهذا يدل على وجود فرق دال إحصائياً بين متوسطي قيم الفيبرينوجين للمرضى بعد أسبوع من العمل الجراحي ومجموعة الشاهد، وهذا الفرق لصالح قيم الفيبرينوجين للمرضى بعد أسبوع من العمل الجراحي.



الشكل (3) التمثيل البياني للفرق بين قيم الفيبرينوجين للمرضى بعد أسبوع من العمل الجراحي ومجموعة الشاهد

الاستنتاجات والتوصيات:

الاستنتاجات:

1- كشف اختبار t. test عن وجود فرق دال إحصائياً بين متوسطي قيم الفيبرينوجين للمرضى قبل العمل الجراحي وبعد أسبوع من العمل الجراحي، وهذا الفرق لصالح قيم الفيبرينوجين للمرضى بعد أسبوع من العمل الجراحي، وهذا يدل على أن عملية جراحة سرطان الحنجرة قد أدت إلى زيادة مستويات الفيبرينوجين في الدم.

يمكن تفسير ارتفاع قيم الفيبرينوجين بعد جراحة سرطان الحنجرة بعدة عوامل:

أ- الاستجابة الالتهابية: تُحفز الجراحة رد فعل التهابي في الجسم، مما يؤدي إلى إطلاق سيتوكينات التهابية مثل الإنترليوكن 6- (IL-6) وعامل النخر الورمي ألفا (TNF-α). تعمل هذه السيتوكينات على تحفيز إنتاج الفيبرينوجين في الكبد.

ب- تلف الأنسجة: تُسبب جراحة سرطان الحنجرة تلفًا في الأنسجة، مما يؤدي إلى إطلاق البروتينات والببتيدات من الخلايا المتضررة، هذه البروتينات والببتيدات تُحفز عملية تخثر الدم، مما يؤدي إلى زيادة إنتاج الفيبرينوجين.

ج- التنشيط المُفرط لنظام تخثر الدم: تُسبب الجراحة تنشيطًا مفرطًا لنظام تخثر الدم، مما يؤدي إلى زيادة إنتاج الفيبرينوجين وعوامل التخثر الأخرى. هذا قد يكون ناتجًا عن إطلاق الصفائح الدموية وعوامل التخثر الأخرى من الأوعية الدموية المتضررة.

د- قلة الحركة: بعد الجراحة، غالبًا ما يكون المرضى مقيدين في حركتهم، مما قد يؤدي إلى ركود الدم وتكوين جلطات الدم، يمكن أن يؤدي ذلك إلى زيادة تحفيز نظام تخثر الدم وزيادة إنتاج الفيبرينوجين.

2- كشف اختبار t. test عن وجود فرق دال إحصائياً بين متوسطي قيم الفيبرينوجين للمرضى قبل العمل الجراحي ومجموعة الشاهد، وهذا الفرق لصالح قيم الفيبرينوجين للمرضى قبل العمل الجراحي، وهذا يدل على أنّ مرضى سرطان الحنجرة لديهم مستويات فيبرينوجين أعلى من الأشخاص الأصحاء.

يمكن تفسير ارتفاع قيم الفيبرينوجين قبل جراحة سرطان الحنجرة بعدة عوامل:

أ- الالتهاب المزمن المرتبط بالسرطان: يُعتقد أن الالتهاب المزمن يلعب دورًا هامًا في تطور السرطان، وتؤدي عملية الالتهاب إلى إطلاق سيتوكينات التهابية، مثل الإنترليوكن -6 (IL-6) وعامل النخر الورمي ألفا (TNF-α). تعمل هذه السيتوكينات على تحفيز إنتاج الفيبرينوجين في الكبد.

ب- نقص الأكسجين: يمكن أن يؤدي نمو الورم إلى نقص الأكسجين في الأنسجة المحيطة. يُحفز نقص الأكسجين إطلاق عامل نخر الورمي ألفا (TNF-α) وسيتوكينات التهابية أخرى، مما يؤدي إلى زيادة إنتاج الفيبرينوجين.

ج- التدخين: يُعد التدخين أحد أهم عوامل الخطر للإصابة بسرطان الحنجرة. يُسبب التدخين تلفًا في الأوعية الدموية ويزيد من خطر الإصابة بالالتهاب. يمكن أن يؤدي ذلك إلى زيادة إنتاج الفيبرينوجين.

د- تعاطي الكحول: يُعد تعاطي الكحول عامل خطر آخر للإصابة بسرطان الحنجرة. يُسبب الكحول تلفًا في الكبد ويزيد من خطر الإصابة بالالتهاب. يمكن أن يؤدي ذلك إلى زيادة إنتاج الفيبرينوجين.

د- العوامل الوراثية: تلعب العوامل الوراثية دورًا في استجابة الجسم للالتهاب. قد يكون بعض الأشخاص أكثر عرضة لارتفاع مستويات الفيبرينوجين استجابةً للالتهاب المزمن.

3- كشف اختبار t. test عن وجود فرق دال إحصائياً بين متوسطي قيم الفيبرينوجين للمرضى بعد أسبوع من العمل الجراحي ومجموعة الشاهد، وهذا الفرق لصالح قيم الفيبرينوجين للمرضى بعد أسبوع من العمل الجراحي، وهذا يدل على أنّ جراحة سرطان الحنجرة قد أدت إلى زيادة مستويات الفيبرينوجين في الدم.

تتفق النتائج السابقة مع دراسات كل من:

1- دراسة Yanxunوآخرين والتي أُجريت في مستشفى Anhui الطبي في مقاطعة إنهوي في الصين والتي نشرت في عام 2021 بعنوان القيمة التشخيصية والإنذارية للفيبرينوجين ومنتجات تحطم الفيبرين ونسبة الخلايا اللمفاوية/الوحيدة لدى المرضى الذين يعانون من سرطان الحنجرة حرشفي الخلايا، وبينت النتائج أن قيم Fib مختلفة بين مجموعات سرطان الحنجرة والآفات الحميدة، كما أن هذه القيم مرتبطة مع بعض السمات السريرية الغازية، وارتفاع قيم Fib مرتبطة بالمراحل الورمية المتقدمة T3-T4 ووجود نقائل عقدية لمفية وانخفاض درجة التمايز وسوء الإنذار. كما أنّ قيم Fib يرتبط ارتباطاً وثيقاً بالخصائص المرضية السريرية بما في ذلك حدوث الورم ودرجة غزو الورم ووجود انتقالات عقدية لمفية ناحية مع التدرج السريري [12].

2- دراسة Tadyoshi وآخرين والتي أُجريت في قسم الفيزيولوجيا في كلية الطب في جامعة Ryukus في اليابان ونشرت عام 1982 بعنوان نظام تحلل الفيبرين لدى المرضى الذين يعانون من سرطان الرأس والرقبة. تقرير أولي، وتمت مقارنة النتائج مع البالغين الأصحاء حيث بينت النتائج ارتفاع مستويات الفيبرينوجين عند مرضى الأورام [11] .

3- دراسة TAO وآخرين والتي أُجريت في مستشفى Wuhan الجامعي في ووهان في الصين، والتي نشرت عام 2020 بعنوان العلاقة بين قيم البروتين الارتكاسي C والفيبرينوجين ونسبة الصفيحات إلى اللمفاويات وبين إنذار البقيا عند مرضى سرطان الحنجرة بعد الجراحة، وتوصلوا إلى أن المستويات المرتفعة من Fib عوامل خطر ولها دور تنبؤي عند مرضى سرطان الحنجرة[16].

4- دراسة Xiaoli وآخرين والتي أجريت في مستشفى Guang Dong الجامعي في مدينة Guang Dong في الصين ونشرت عام 2019 بعنوان دراسة استرجاعية حول القيمة الإنذارية لمستوى فيبرينوجين الدم وMPV ونسبة المعتدلات للمفاويات لدى مرضى سرطانات الحنجرة حرشفية الخلايا، وخلصت الدراسة إلى أن ارتفاع فيبرينوجين الدم قبل الجراحة وزيادة MPV تشير إلى إنذار سيء لدى هؤلاء المرضى [17].

5- دراسة Veremeenko و آخرين والتي أجريت في مركز البحث العلمي في مستشفى الطب الأولى في كييف و التي نشرت عام 1987 بعنوان دراسة بعض مؤشرات انحلال فيبرين الدم لدى مرضى سرطان الحنجرة قبل الجراحة و بعدها بفترة قصيرة، وخلصت الدراسة إلى ارتفاع قيم الفيبرينوجين عند المصابين بسرطان الحنجرة وقبل الجراحة بالمقارنة مع الشواهد، وأنّ الجراحة تؤدي لتثبيط واضح لانحلال الفيبرين وزيادة مستوى الفيبرينوجين في الدم، كما يمكن استخدام مستويات منتجات تحطم الفيبرين والفيبرينوجين كمؤشرات إضافية حول السير المرضي لسرطان الحنجرة [18].

6- دراسة Qiongling وآخرين والتي أجريت في المستشفى الثاني التابع لجامعة فوجيان الطبية في مدينة تشين جو في مقاطعة فوجيان في الصين والتي نشرت عام 2023 بعنوان الدور الإنذاري لمشعرات التخثر في تفاقم وانتقالات سرطان الحنجرة حرشفي الخلايا، وتوصلوا إلى أن مشعرات التخثر لها القدرة على العمل كمؤشرات حيوية للتنبؤ بالخصائص المرضية لسرطان الحنجرة حرشفي الخلايا، وكان مستوى الفيبرينوجين العالي مفيد في تشخيص واكتشاف الحالات المتقدمة من سرطان الحنجرة حرشفي الخلايا [10].

التوصيات:

تُعدّ نتائج هذا البحث مثيرة للاهتمام وتُشير إلى أن قيم الفيبرينوجين لدى مرضى سرطان الحنجرة تزداد بعد الجراحة مقارنةً بقيمها قبل الجراحة، وأن هناك فرقًا دالًا إحصائيًا بين قيم الفيبرينوجين لدى مرضى سرطان الحنجرة قبل الجراحة وبعدها ومجموعة الشاهد.

لتحسين دور الفيبرينوجين في سرطان الحنجرة، نقدم بعض التوصيات والاقتراحات المستقبلية:

1- دراسة آليات تغير قيم الفيبرينوجين بعد الجراحة: يُمكن إجراء دراسات إضافية لفهم آليات تغير قيم الفيبرينوجين بعد الجراحة. قد تشمل هذه الدراسات تحليل التفاعلات بين الجراحة والالتهاب والتخثر.

2- تقييم تأثير العوامل المختلفة على قيم الفيبرينوجين: يُمكن تقييم تأثير العوامل المختلفة، مثل مرحلة السرطان ونوع العلاج ووجود مضاعفات جراحية على قيم الفيبرينوجين ونتائج المرضى.

3- دراسة دور الفيبرينوجين في نتائج المرضى: يُمكن إجراء دراسات إضافية لتحديد ما إذا كانت التغييرات في قيم الفيبرينوجين بعد الجراحة ترتبط بزيادة خطر حدوث مضاعفات جراحية أو سوء الإنذار.

4- تطوير استراتيجيات لتقليل تغير قيم الفيبرينوجين بعد الجراحة: يُمكن تطوير استراتيجيات لتقليل تغير قيم الفيبرينوجين بعد الجراحة، مثل استخدام الأدوية المضادة للتخثر أو نقل عناصر دموية لتحسين نتائج المرضى.

5- دراسة دور الفيبرينوجين في أنواع أخرى من السرطان: يُمكن دراسة دور الفيبرينوجين في أنواع أخرى من السرطان لتحديد ما إذا كانت النتائج مشابهة لنتائج سرطان الحنجرة.

Reference

1. Glikson, E. Sagiv, D. Eyal, A. Wolf, M. Primov-Fever, A. *The anatomical evolution of the thyroid cartilage from childhood to adulthood: A computed tomography evaluation*. Laryngoscope, Vol.127,No.10, 2017. 354-358.

2. Huang, B . Solle, M . Weissler, M . *Larynx: anatomic imaging for diagnosis and management*. Otolaryngol Clin North Am, Vol.45,No.6, 2012,1325-61 .

3. Kuno, H. Onaya, H. Fujii, S. et al. *Primary staging of laryngeal and hypopharyngeal cancer: CT, MR imaging and dual-energy CT*. Eur J Radiol , Vol.83, No.1, 2014. 23-25.

4. Blitz, A. Aygun, N. (2018). *Radiologic evaluation* of *larynx cancer*. Otolaryngol Clin North Am, Vol.41,No.4, 2018. 697-713 .

5. Wu, J. Zhao, J . et al. *Comparison of CT and MRI in diagnosis of laryngeal carcinoma with anterior vocal commissure involvement.* Sci Rep, Vol.6 ,No. 30, 2016. 353.

6. Kuno, H. et al . *Evaluation of cartilage invasion by laryngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma with dual-energy CT*. Radiology, Vol.265, No.2, 2012 . 488–96 .

7. Kaur, J. Jain, *A. Fibrinogen*. Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL), 2024 Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537184/.

8. Kattula, S . et al. *Fibrinogen and Fibrin in Hemostasis and Thrombosis.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, Vol.37, No.3, 2017 . 13-21.

9. Qi, H . *Role and research progress of hematological markers in laryngeal squamous cell carcinoma*. Diagn Pathol, Vol.18, No.1, 2023 . 50 .

10. Huang, Q. et al. *The prognostic role of coagulation markers in the progression and metastasis of laryngeal squamous cell carcinoma*. BMC Cancer, Vol.23, No.1, 2023. 901 .

11. Kosugi, T.et al . *Fibrinolysis-coagulation system in patients with cancer of the head and neck*. Arch Otorhinolaryngol, Vol.236, No.1, 1982. 211–215.

12. Han, Y. Ren, Z. Liu, Y. *Diagnostic and Prognostic Value of Fibrinogen, Fibrinogen Degradation Products, and Lymphocyte/Monocyte ratio in patients with laryngeal squamous cell carcinoma*. Ear Nose Throat J, 2021.1455613211048970.

13. Ma, Y. Wang, B. He, P. Qi, W . Xiang, L. et al. *Coagulation- and fibrinolysis-related genes for predicting survival and immunotherapy efficacy in colorectal cancer.* Front Immunol, Vol.13, No.1023, 2022. doi:10.3389/fimmu.2022.1023908.

14. Winther-Larsen, Anne. Sandfeld-Paulsen, Birgitte. Hvas A. et al. *Hyperfibrinolysis in patients with solid malignant neoplasms: a systematic review*. Semin Thromb Hemost, Vol.47, No.5, 2021. 581–588.

15. Wang, S. Feng, Y. Xie, Y. Zhao, X. Ma, J. Liu, X. H*igh fibrinogen-albumin ratio index (FARI) predicts poor survival in head and neck squamous cell carcinoma patients treated with surgical resection*. Eur Arch Otorhinolaryngol, Vol.279, No.9, 2022. 4541–8 .

16. TAO, W. Ran, L. Hui-lei, L. Kang, O. (2020). *The Relationship between C-reactive Protein, Fibrinogen, Platelet/Lymphocyte Ratio and Survival Prognosis in Patients with Postoperative Laryngeal Cancer*. Labeled Immunoassays and Clinical Medicine,Vol.27, No.3, 2020. 387–392 .

17. Sheng, X. Zhang, H. et al. A *Retrospective Study of The Prognostic Significance of Preoperative Plasma Fibrinogen, Mean Platelet Volume, and the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Laryngeal Squamous Cell Carcinoma.* Med Sci Monit, Vol.25, No.45, 2019. 4527–4534 .

18.The prognostic role of coagulation markers. Kisim, A. Lukach, v. *some indices of blood fibrinolysis in laryngeal cancer patients befor and after surgery in the immediate postoperative period.* Journal of otolaryngology diseases, Vol.2, No,89 . 1987.