



الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأذن والأنف والحنجرة والرأس والعنق وجراحاتها

دور عيار اللاكتات ديهيدروجيناز في اللعب في تشخيص سرطانات الفم والغدد
اللغابية

بحث علمي أعد لنيل شهادة الماجستير في اختصاص أمراض الأذن والأنف والحنجرة
والرأس والعنق وجراحاتها

إعداد طالبة الدراسات العليا

مجد غطفان عمار

إشراف

أ.د. أحمد عبد الكريم مصطفى

مدرس في قسم الأذنية - كلية الطب - جامعة دمشق

2021م

الملخص

خلفية البحث وهدفه: تعد أورام الفم والغدد اللعابية الخبيثة من أكثر سرطانات الرأس والعنق شيوعاً كما أنها تترافق مع معدلات وفيات كبيرة، خاصة في المراحل المتقدمة، لذا فإن الكشف المبكر عنها واتخاذ القرار العلاجي المناسب يساهم مساهمة كبيرة في تحسين معدلات البقاء وتناقص الوفيات.

هدف البحث دراسة إمكانية استخدام اللعب كوسيلة تشخيصية للآفات الخبيثة في الفم والغدد اللعابية عن طريق معايرة أنزيم اللاكتات ديهيدروجيناز فيه، كون هذا الأنزيم يؤدي دوراً هاماً في عملية تحلل الجلوكوز اللاهوائي التي يعتمد عليها السرطان في إنتاج الطاقة اللازمة لعمليات الانقسام والتشكل الخلوي.

المواد والطرائق: دراسة تقديمية تستهدف مرضى آفات الفم والغدد اللعابية المراجعين لعيادة الأذنية في مشفى الموساة والبيروني الجامعي، إذ جمعت عينات لعاب غير محرض بعد فترة صيام لا تقل عن 6 ساعات، ثم أجري تحليل لأكاتات ديهيدروجيناز له. تضمنت الدراسة 100 حالة قسمت حسب نتائج التشريح المرضي إلى خمس مجموعات، تحوي كل منها 20 حالة وهي: (الأورام الخبيثة في الفم، الأورام السليمة في الفم، الأورام الخبيثة في الغدد اللعابية، الأورام السليمة في الغدد اللعابية ومجموعة الشواهد) ثم أجريت المقارنة فيما بينها، والمقارنة مع الدراسات المرجعية.

النتائج: لوحظ ارتفاع في قيم LDH في اللعب بين الآفات الخبيثة في الفم مقارنة بالآفات السليمة والشواهد، ولم يوجد أي اختلاف هام بين مجموعتي الآفات السليمة في الفم ومجموعة الشواهد، ووجد أيضاً ترابط بين درجات التمايز الورمي وقيمة LDH، أما حجم الورم فلم يؤثر تأثيراً هاماً على نتيجة التحليل، وبالنسبة لآفات الغدد اللعابية لم يلحظ وجود ترابط بين قيم LDH في اللعب وخبائة الآفات.

الاستنتاجات: من الممكن اعتبار قيمة LDH وسيلة تشخيصية موجهة لسرطانات الفم، ولا يمكن اعتمادها لتشخيص سرطانات الغدد اللعابية.

الكلمات المفتاحية: أنزيم اللاكتات ديهيدروجيناز، اللعب، سرطانات الفم، سرطانات الغدد اللعابية، تحلل الجلوكوز اللاهوائي، البيئة الورمية.

الإهداء

إلى من كانت لهم الحصة الكبرى من الألم في الحياة...

عذراً منكم.... عذراً من أوجاعكم.... فنحن لا نملك إلا محاولات نسعى بها معكم على دروب الشفاء....

علنا ننجو جميعاً يوماً ما.....

مرضى الأورام

فهرس المحتويات

جدول المحتويات

4.....	فهرس المحتويات
7.....	فهرس الجداول
8.....	فهرس المخططات
9.....	الجزء التمهيدي
11.....	الفصل الأول
11.....	1.1. جوف الفم:
12.....	2.1. الشفتان:
12.....	3.1. اللثة:
13.....	4.1. الحنك الصلب:
14.....	5.1. اللسان:
15.....	6.1. الغدد اللعابية:
15.....	
15.....	1.6.1. الغدة النكفية:
17.....	2.6.1. الغدة تحت الفك:
18.....	3.6.1. الغدة تحت اللسان:
18.....	4.6.1. الغدة اللعابية الصغيرة:
19.....	الفصل الثاني
19.....	لمحة نسيجية
22.....	الفصل الثالث
22.....	اللعاب تركيبه ووظائفه
23.....	1.3. تركيب اللعاب:
24.....	2.3. وظائف اللعاب:

3.3. العملية الإفرازية للعاب:	25
الفصل الرابع	30
الآفات السليمة في الفم والغدد اللعابية	30
الفصل الخامس	36
الوبائيات وعوامل الخطورة	36
الفصل السادس	39
الأورام الخبيثة	39
الفصل السابع	45
تصنيف أورام الفم والغدد اللعابية	45
الفصل الثامن	48
الوسائل التشخيصية	48
الفصل التاسع	54
آليات استقلاب السرطان	54
1.9. نقص الأكسجة في السرطان:	56
2.9. تأثير فاربورغ (Warburg effect)	58
3.9. السبل استقلابية السرطان:	58
4.9. التغيرات الجينية التي تؤثر في الاستقلاب:	61
الفصل العاشر	64
اللاكتات ديهيدروجيناز	64
الفصل الحادي عشر	66
الواسمات الورمية	66
الفصل الثاني عشر	68
الدراسة العملية	68

1.12.	خلفية البحث وهدفه:	68
2.12.	المواد والطرائق:	69
2.2.12.	المرضى:	69
3.2.12.	الطرائق:	69
4.2.12.	التحليل الإحصائي:	71
3.12.	النتائج:	71
1.3.12.	الخصائص الديموغرافية للعينة:	71
2.3.12.	دراسة نتائج LDH في اللعاب عند مجموعة الشواهد:	78
3.3.12.	دراسة علاقة نتائج LDH في اللعاب بنتيجة التشريح المرضي في آفات الفم وأورامه:	80
4.3.12.	دراسة علاقة نتائج LDH في اللعاب بحجم الورم في أورام الفم الخبيثة:	82
5.3.12.	دراسة علاقة نتائج LDH في اللعاب بدرجة التمايز الورمي في أورام الفم الخبيثة:	84
6.3.12.	دراسة علاقة نتائج LDH في اللعاب بنتيجة التشريح المرضي في أورام الغدد اللعابية:	87
4.12.	المقارنة مع الدراسات العالمية:	88
5.12.	المناقشة:	95
13.	الخلاصة:	101
14.	التوصيات:	101
15.	المراجع:	102

فهرس الجداول

72	الجدول 1 يبين توزع العينة بحسب الجنس بين المجموعات
73	الجدول 2 متوسط أعمار المرضى في مجموعات الدراسة
74	الجدول 3: توزع المدخنين في كل من مجموعات الدراسة
75	الجدول 4: يوضح توزع الآفات الفموية بالنسبة للمناطق التشريحية
76	الجدول 5: توزع أورام الغدد اللعابية حسب المناطق التشريحية
77	الجدول 6: توزع حالات سرطانات الفم بحسب حجم الورم ودرجة التمايز الورمي
78	الجدول 7 متوسط قيم LDH في عينة الشواهد
79	الجدول 8: الترابط بين كل من العمر والجنس والتدخين مع قيم LDH في اللعب
80	الجدول 9: الإحصاء الوصفي لقيم LDH في اللعب بحسب نتيجة التشريح المرضي في آفات الفم وأورامه
80	الجدول 10: اختبار Levene لتجانس التباين بين مجموعات التشريح المرضي
81	الجدول 11: نتيجة اختبار التباين الأحادي ANOVA بين مجموعات التشريح المرضي
81	الجدول 12: اختبار Games-Howell للمقارنات المتعددة
83	الجدول 13: الإحصاء الوصفي لقيم LDH في اللعب بحسب حجم الورم الخبيث في الفم
83	الجدول 14: نتيجة اختبار التباين الأحادي ANOVA بين مجموعات حجم الورم
84	الجدول 15: الإحصاء الوصفي لقيم LDH في اللعب بحسب درجة التمايز الورمي
84	الجدول 16: اختبار Levene لتجانس التباين بين مجموعات التمايز الورمي
85	الجدول 17: نتيجة اختبار التباين الأحادي ANOVA بين مجموعات التمايز الورمي
85	الجدول 18: اختبار LSD للمقارنات المتعددة
87	الجدول 19: الإحصاء الوصفي لقيم LDH في اللعب بحسب نتيجة التشريح المرضي في أورام الغدد اللعابية

87	الجدول 20: نتيجة اختبار التباين الأحادي ANOVA بين مجموعات التشريح المرضي في أورام الغدد اللعابية
89	الجدول 21: مقارنة متوسطات قيم LDH اللعابي في المجموعات بين دراسة Patel.S et al ودراستنا
91	الجدول 22: مقارنة متوسطات قيم LDH اللعابي في المجموعات بين دراسة Acharya.S et al ودراستنا
93	الجدول 23: مقارنة متوسطات قيم LDH اللعابي في المجموعات بين دراسة Honarmand.M et al ودراستنا
94	الجدول 24: مقارنة متوسطات قيم LDH اللعابي في المجموعات بين دراسة Lokesh.K et al ودراستنا

فهرس المخططات

73	المخطط 1: يوضع توزع العينات بالنسبة للجنس
75	المخطط 2: توزع التدخين بين مجموعات الدراسة
76	المخطط 3: توزع الآفات الفموية حسب المناطق التشريحية
77	المخطط 4: توزع أورام الغدد اللعابية حسب المناطق التشريحية

الجزء التمهيدي

1-مقدمة البحث: تعد أورام الفم والغدد اللعابية من أشيع أورام الرأس والعنق وتتزايد الإصابة بها سنوياً حيث وصلت إلى 275 ألف حالة سنوياً. كما أن تأخر التشخيص ووصول الورم لمراحل متقدمة له تأثير سلبي على نوعية الحياة لدى المرضى ويزيد من نسبة الوفيات. لذلك من المهم إيجاد وسائل تشخيصية جديدة تساعد في الكشف المبكر عن السرطانات لاتخاذ القرار العلاجي المناسب.

2-المشكلة البحثية والتساؤلات: إن الوسائل التشخيصية المتبعة مثل الطبقي المحوري والمرنان و PET-scan تمتلك حساسية عالية لكن التكلفة المادية المرتفعة والتعرض للأشعة حد من استخدامها لأغراض المسح الاستقصائي، وبذلك فنحن بحاجة إلى وسيلة موثوقة وغير مكلفة وغير راضة للتشخيص الباكر كعيار اللاكتات ديهيدروجيناز في اللعاب.

3-هدف البحث وأهميته: تهدف الدراسة بشكل أساسي إلى دراسة إمكانية استخدام اللعاب كوسيلة تشخيصية للآفات الخبيثة في الفم والغدد اللعابية عن طريق معايرة أنزيم اللاكتات ديهيدروجيناز فيه، كون هذا الأنزيم يؤدي دوراً هاماً في عملية تحلل الجلوكوز اللاهوائي التي يعتمد عليها السرطان في إنتاج الطاقة اللازمة لعمليات الانقسام والتشكل الخلوي. بالإضافة تحري علاقة عيار LDH مع: نوع الورم وتصنيفه المرحلي staging ودرجة تمايزه الخلوي grading.

4-حدود البحث:

- عدم وجود دراسات مرجعية في الجزء الخاص بتحديد دور عيار اللاكتات ديهيدروجيناز في اللعاب في تشخيص سرطانات الغدد اللعابية.
- حجم العينة صغير نسبياً، لم يمكننا من تحديد دور LDH اللعاب في تحديد نوع الورم.

5-مناهج البحث وأدواته:

دراسة تقديمية تستهدف مرضى آفات الفم والغدد اللعابية المراجعين للعيادة الأذنية في مشفى المواساة والبيروني الجامعي وذلك في الفترة الممتدة بين حزيران 2019 وأذار 2021 وفق المعايير التالية:

معايير الاشتمال: المرضى الذين يعانون من آفة فموية أو آفة غدة لعابية لمدة تزيد عن 4 أسابيع غير معالجين سابقاً (جراحياً أو شعاعياً أو كيمياوياً) والموافقين على الدخول في البحث.

معايير الاستبعاد: وجود أمراض فموية ترفع نسبة LDH مثل التهاب حول الأسنان

بالإضافة إلى الأورام الناكسة أو المعالجة سابقاً والمرضى الذين رفضوا الدخول في البحث.

طريقة العمل:

بعد أخذ موافقة المرضى المحققين لمعايير البحث على الاشتراك فيه تم:

عند مراجعة مريض يشكو من آفة فم أو آفة غدة لعابية يتم أخذ معلومات عن الهوية الشخصية والعادات ثم فحص المريض لتحديد حجم الآفة، بعدها يحضر في اليوم الثاني صباحاً لجمع عينة اللعب ثم تؤخذ مباشرة إلى المختبر لمعايرة أنزيم اللاكتات ديهيدروجيناز فيه.

يحول المريض إلى الجراحة لأخذ الخزعات وتمت متابعة نتيجة التشريح المرضي وتسجيلها ضمن البيانات.

بعد الانتهاء من جمع كل العينات أدخلت إلى برنامج SPSS الإحصائي واستخلص النتائج.

6-مكونات البحث:

يتكون البحث من جزأين:

الجزء الأول: هو القسم النظري ويتحدث عن الإطار النظري لموضوع دراستنا وعن التعاريف الأساسية ليكون لدى القارئ الإلمام الكامل ويتكون من الفصول التالية:

لمحة تشريحية، لمحة نسيجية، اللعب تركيبه ووظائفه، الآفات السليمة في الغدد اللعابية، عوامل الخطورة والوبائيات، الأورام الخبيثة في الفم والغدد اللعابية، تصنيف الأورام TNM، الوسائل التشخيصية، آليات استقلاب السرطان، اللاكتات ديهيدروجيناز، الواسمات الورمية.

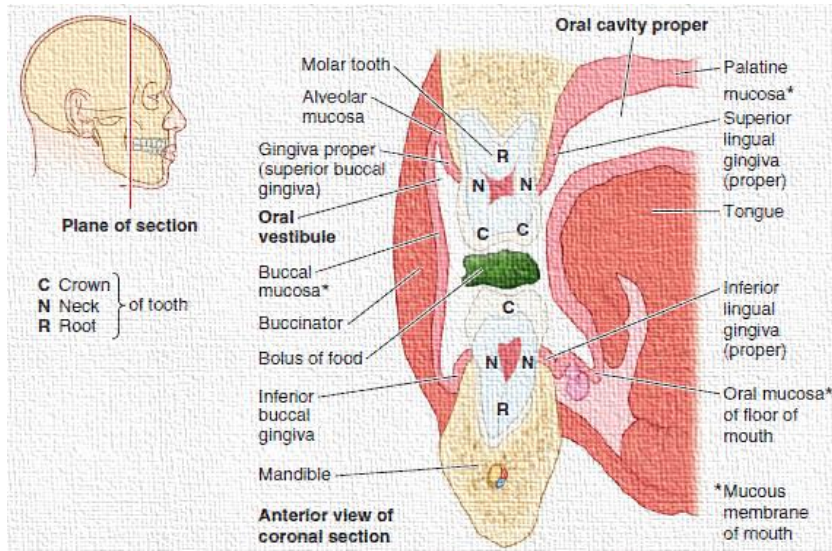
الجزء الثاني: ويتضمن القسم العملي وهو الإطار العملي لدراستنا والخطط التي اتبعناها خلال مدة الدراسة للوصول إلى النتائج في هذا البحث ويتكون من الفصول التالية:

خلفية البحث وهدفه، المواد والطرائق، نتائج البحث، المقارنة مع الدراسات العالمية، المناقشة، الخلاصة والتوصيات.

الفصل الأول

لمحة تشريحية

1.1. جوف الفم:



يتألف من قسمين: دهليز

الفم وجوف الفم بالخاصة.

يحتوي على الأسنان واللثة واللسان،

والحنك الصلب، والسويقة الأمامية

للوزة الحنكية.

الشكل 1 تشريح جوف الفم

الدهليز الفموي هو حيز شقي الشكل بين الأسنان واللثة والشفنتين والوجنة، يتصل مع الخارج بواسطة الفوهة

الفموية، حيث يتم التحكم بحجمها وحركتها بواسطة العضلة الدويرية الفموية والعضلة الشدقية والضحكية،

ورافعات وخافضات الشفتين.

الجوف الفموي بالخاصة هو الحيز المتوضع بين الأقواس السنية العلوية والسفلية من الأمام والوحشي، والحنك

الصلب من الأعلى، أما من الخلف فيتصل مع البلعوم الفموي. في حالات الراحة والفم مغلق يشغل اللسان كامل

مساحة جوف الفم.[1]

2.1. الشفتان:

هما الجزء العضلي المتحرك المحيط بالفم، تمتدان من الثلم الأنفي الشفوي والمنخرين وحشياً وعلوياً، وإلى الثلم الذقني الشفوي سفلياً، تحتويان على العضلة الدويرية الفموية والشفوية السفلية بالإضافة إلى الأوعية المغذية والأعصاب، يغطي الجلد الشفتين من الخارج أما من الداخل فيغطيهما الغشاء المخاطي.

المنطقة الانتقالية من الشفتين: يتدرج لونها من البني إلى الأحمر، وتتصل مع جوف الفم بالغشاء المخاطي.

تتلقى الشفة العلوية التروية الدموية عن طريق الشرايين الشفوية العلوية، وهي من فروع الشريان الوجهي والشريان تحت الحجاج، أما الشفة السفلية فتتلقى التروية الدموية عن طريق الشريان الشفوي السفلي من الشريان الوجهي والذقني، وتتفاغر مع بعضها لتشكل حلقة شريانية.

يتم التعصيب بوساطة الفرع الشفوي العلوي للعصب تحت الحجاج من الفرع الثاني لمثلث التوائم، والفرع الشفوي السفلي للعصب الذقني من الفرع الثالث لمثلث التوائم.

ينزح اللمف من الشفة العلوية والجزء الوحشي للشفة السفلية إلى العقد تحت الفك، في حين ينزح لمف القسم المتوسط للشفة السفلية إلى العقد تحت الذقن. [1]

3.1. اللثة:

لها جزء متصل بشدة بالناتئ السنخي للفك العلوي والسفلي، وهو مجاور للسان والشففتين والشدق، لونها زهري وتكون متقرنة. أما الجزء السنخي غير المرتبط بشدة فيكون في العادة بلون أحمر لماع وغير متقرن.

4.1. الحنك الصلب:

مقعر الشكل، يتشكل الثلثان الأماميان من الناتئ الحنكي لعظم الفك العلوي والصفحة الأفقية لعظم

الحنك، وتتوضع الحفرة القاطعة على الخط الناصف خلف القواطع المركزية، حيث تنفتح القناة القاطعة، وتمر عبرها الأعصاب الأنفية الحنكية.

تتوضع الثقبه الحنكية الكبرى إلى الأنسي من الرحي العلوية الثالثة، حيث يخرج منها الشريان الحنكي الكبير وهو

فرع من الشريان الحنكي النازل، ويسير أمامياً وأنسياً على الحنك ليشكل التروية الدموية الأساسية له، بالإضافة

إلى العصب الحنكي الكبير فرع العصب الفكي العلوي من مثلث التوائم ليعصب اللثة والغشاء المخاطي ومعظم

الغدد المتوضعة في الحنك الصلب، ويعصب أيضاً الجزء الأمامي من الحنك بوساطة العصب الأنفي الحنكي.

أما الثقبه الحنكية الصغرى فتتقب الناتئ الهرمي لعظم الحنك، وتمر عبرها الأوعية والأعصاب الحنكية الصغيرة

إلى الحنك الرخو والبنى المجاورة.

ومن ناحية العود الوريدي للحنك فإنه يصب في الضفيرة الوريدية الجناحية.

ترتبط المخاطية بشدة بالعظم تحتها، لذلك فإن الحقن تحت المخاطية يكون مؤلماً جداً.

توجد الغدد المفترزة للمخاط إلى العمق من المخاطية، وتعطي فوهات قنواتها المخاطية مظهراً كقشر البرتقال،

بالإضافة إلى وجود طيات معترضة أو تجعيدات تساعد في عملية المضغ. يتوضع على الخط الناصف الحيد

الحنكي الذي يمثل منطقة الالتحام الجنيني للنواتئ الحنكية. [1-2]

5.1. اللسان:

يتوضع جزء منه في جوف الفم، والجزء الآخر في البلعوم الفموي، تتمثل وظيفته الأساسية في النطق

ونقل الطعام ودفعه إلى البلعوم ليكون ذلك جزءاً من عملية الهضم، فضلاً عن المضغ والتذوق.

يحتوي ظهر اللسان على ثلم بشكل حرف V يدعى الثلم الانتهائي، في زاويته تتوضع الثقبه العوراء، وهي غير

وظيفية، وتشكل الجزء الداني من القناة الدرقية اللسانية، يقسم هذا الثلم اللسان إلى قسمين أمامي وخلفي. وتوجد

أيضاً الحليمات الذوقية الكأسية والفطرية والورقية والخيطة.

يتشكل من كتلة من العضلات الخارجية (الذقنية واللامية والحنكية والإبرية) والعضلات الداخلية (العلوية

والسفلية، الطولانية، والمعتضة، والعمودية)

يتعصب حركياً بشكل أساسي من العصب تحت اللسان CN XII ماعدا الحنكية اللسانية فإنها تتعصب من

الضفيرة البلعومية.

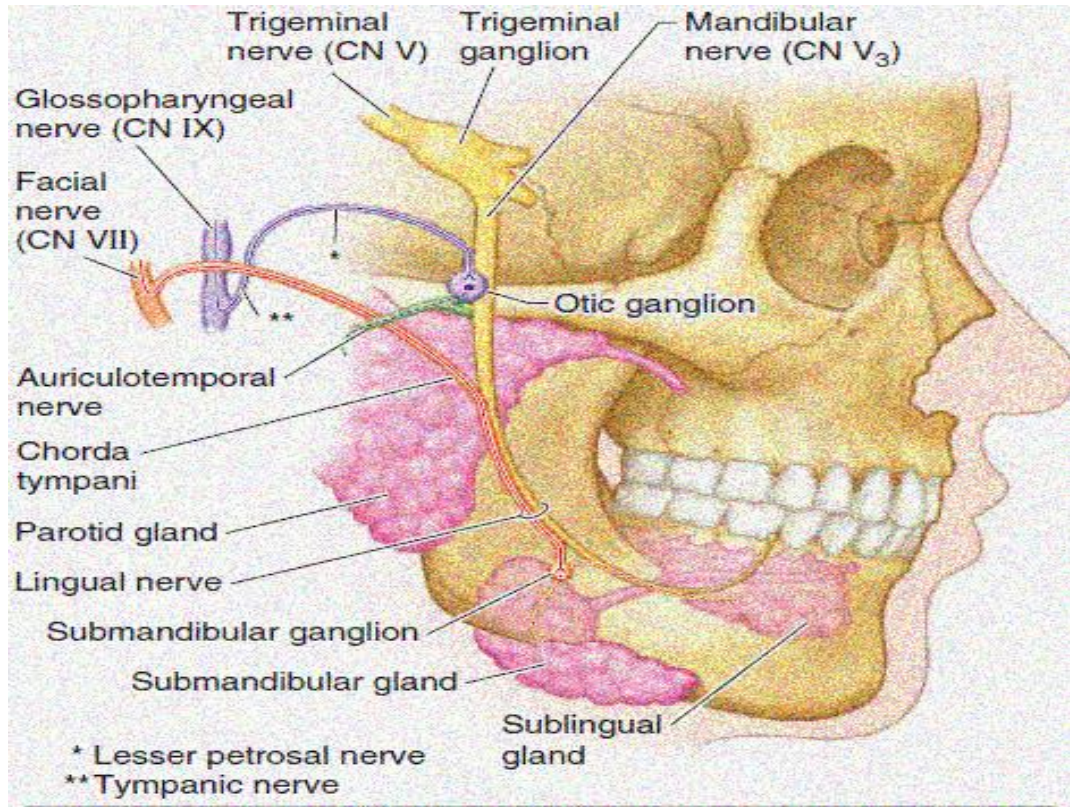
وبالنسبة للثلاثين الأماميين فإن تعصيبهما يتم عن طريق العصب اللساني من CN V3، وينقل حس التذوق عن

طريق عصب حبل الطبل فرع العصب الوجهي.

أما الثلث الخلفي فيتعصب حسياً وذوقياً عن طريق العصب البلعومي اللساني، والتروية الدموية الأساسية له

بوساطة الشريان اللساني فرع الشريان السباتي الظاهر، والعود الوريدي عن طريق الوريد اللساني والوريد تحت

6.1. الغدد اللعابية:



الشكل 2 تشريح الغدد اللعابية

1.6.1. الغدة النكفية:

تغلف الغدة النكفية الطبقة السطحية من اللبافاة العميقة، حيث تتشعب مشكّلة محفظة ضامة متينة.

حدودها السفلية: تنفصل الغدة النكفية في قطبها السفلي عن الغدة تحت الفك السفلي، بتسمك لفافي يسمى الرباط

الإبري الفكّي السفلي.

حدودها الخلفية: تقع إلى الأمام والأسفل من القسم السفلي للصيوان، وتمتد خلفياً فوق الحافة الأمامية للعضلة

القترائية، وتمتد أمامياً فوق العضلة الماضغة.

تتضمن مجاورات الحافة الأنسية للنكفة كلاً من: الشريان السباتي الظاهر وفرعيه الفكّي الباطن، والصدغي

السطحي، والوريد الوجهي الخلفي (الوريد خلف الفك السفلي) مع روافده، والشريان الأذني العميق، والشريان

الوجهي المعترض، والعصب الأذني الصدغي.

أما الحدود الأمامية الأنسية للفص العميق فهي: الوريد الوداجي الباطن، والشريان السباتي الباطن،

والناتئ الإبري وعضلاته. [3-4-5]

التروية الدموية: تشتقّ من الأوعية التي تعبر الناحية النكفية، وهي: الشريان السباتي الظاهر وانقساماه

الانتهايان، والشريان الصدغي السطحي والشريان الفكّي الباطن، بالإضافة إلى التروية القادمة من الشريان

الوجهي المعترض.

التعصيب: تعصب الغدة النكفية حسيّاً بكلّ من: العصب الأذني الصدغي والعصب الأذني الكبير.

التعصيب نظير الودي:

يأتي من العصب القحفي التاسع، حيث تتوضع أجسام الخلايا نظيرة الودية ما قبل العقدية في النواة اللعابية

السفلية ضمن البصلة السيسائية، أما الألياف نظيرة الودية ما بعد العقدية فتتضمّن إلى لعصب التاسع، ثم تخرج مع

الفرع الطبلي (عصب جاكبسون) عبر الثقبة الوداجية، هذه الألياف تغادر الضفيرة الطبليّة عن طريق العصب

الصخري السطحي الصغير الذي يتوضع على الوجه المقابل للحفرة القحفية المتوسطة من العظم الصدغي، ثم

يغادر الجمجمة عبر الثقبة البيضية أو عبر قناة خاصة به، منتهياً ضمن العقدة الأذنية (موقع التشابك العصبي).

تقع العقدة الأذنية على السطح الأنسي للعصب الفك السفلي، حيث تستمر الألياف نظيرة الودية الصادرة عنها لتتضم إلى لعصب الأذني الصدغي وفروعه النكفية الأخرى.

التعصيب الودي:

يأتي التعصيب الودي من العقدة الودية الرقبية العلوية، ويصل الغدة النكفية عبر الضفيرة حول السباتي الظاهر.

[3-4-5-6]

إن تحريض الألياف نظيرة ودية ينتج لعاباً مائياً رائقاً وغزيراً، أما تحريض الألياف الودية فإنه ينقص إفراز اللعاب من الغدة النكفية ويعطي لعاباً لزجاً.

2.6.1. الغدة تحت الفك:

تتوضع بمحاذاة جسم الفك السفلي، جزء منها إلى العمق من العضلة الضرسية اللامية، والجزء الآخر

يتوضع سطحياً بالنسبة للعضلة.

تنشأ قناة الغدة تحت الفك بين العضلة الضرسية اللامية والعضلة اللامية اللسانية، يبلغ طولها 5 سم، وتتجه من

الوحشي إلى الأنسي حيث يلتف أسفل منها العصب اللساني، ويتابع مسيره أمامياً، تنفتح القناة على أرض الفم

بوساطة ثلاث فوهات صغيرة ضمن حليلة تحت اللسان على جانبي اللجام اللساني.

دور عيار اللاكتات ديهيدروجيناز في اللعاب في تشخيص سرطانات الفم والغدد اللعابية/ د.مجد عمار 18

تتلقى التروية الدموية الشريانية من الشرايين تحت الذقن، وكذلك يكون العود الوريدي مرافقاً للشرايين. أما الأوعية

للمفاوية فتتوزع إلى العقد الرقبية العميقة، وخاصة العقدة الوداجية الكتلامية.

يتم التعصيب نظير الودي عبر الألياف قبل العقدية المحمولة على العصب الوجهي إلى العصب اللساني بواسطة

عصب حبل الطبل، ثم تتشابك مع الألياف بعد العقدية في العقدة تحت الفك السفلي، تسير الألياف بعد العقدية

مع الشرايين حتى تصل إلى لغدة وذلك بمحاذاة الألياف بعد العقدية الودية من العقد الرقبية العلوية. [6, 1]

3.6.1. الغدة تحت اللسان:

هي أصغر الغدد اللعابية، لوزية الشكل، تتوضع في أرض الفم بين عظم الفك السفلي والعضلة الذقنية

اللسانية. تفتح العديد من القنوات على أرض الفم بفوهات على طول الطية تحت اللسانية.

تتلقى التروية الدموية من الشرايين تحت اللسان وتحت الذقن، وهي فروع من الشرايين اللسانية والوجهية. أما

بالنسبة للتعصيب فإن الألياف المعصبة للغدة تحت اللسان تترافق مع الألياف المعصبة للغدة تحت الفك. [6, 1]

4.6.1. الغدة اللعابية الصغيرة:

يبلغ عددها 600 إلى 1000 موزعة في جوف الفم وبعض الغدد في الكيس من بطين الحنجرة.

نسبة الخلايا العنابية المخاطية فيها عالية، وتوجد بعض الغدد اللعابية الصغيرة المصلية في الجزء الخلفي من

اللسان تدعى غدد إبنر. تتلقى ترويتها الدموية حسب المنطقة التشريحية الموجودة فيها. {6}

الفصل الثاني

لمحة نسيجية

تتألف الغدد اللعابية نسيجياً من فصيصات تتفصل عن بعضها بحجب نسيجية ضامة، وتتغلف بمحفظة

نسيجية ضامة، تتألف فصيصات الغدة من وحدات إفرازية متعددة تحتوي كل منها على عنبة في النهاية القريبة، وعلى وحدة قنوية في النهاية الأخرى.

تتألف العنبة من خلايا هرمية مولدة للعاب تنتظم حول اللمة المركزية، تتصف هذه الخلايا العنبية بوجود تركيز

كثيف للجزيئات العضوية المفرزة التي تولد اللعب (الشبكة البلازمية الداخلية الخشنة وجهاز كولجي والحبيبات

المفرزة)، يحيط بالخلايا العنبية خلايا عضلية ظهارية تتدخل بين الجانب القاعدي لهذه الخلايا والغشاء القاعدي،

ويؤدي تقلص هذه الخلايا إلى دفع المفرزات باتجاه القناة. [7-10]

تصنف العنبات إلى مصلية، ومخاطية ومختلطة:

العنبات المصلية: تحتوي خلايا هرمية الشكل، نواها مدورة قاعدية تحيط باللمعة، أما السيتوبلازما الخلوية فيها

فتحمل حبيبات إفراز قاعدية بكثافة مستعدة لإفراغ محتوياتها في اللمة. يختلف عدد هذه الحبيبات باختلاف طور

الفعالية الإفرازية إذ تتناقص بعد الإفراز بفترة.

العنبات المخاطية: تمتلك لمعة أكبر، وهي محاطة بخلايا صافية السيتوبلازما، نواتها مسطحة قاعدية والعديد من

القطيرات المولدة للمخاط mucigen وهي طليعة المخاط.

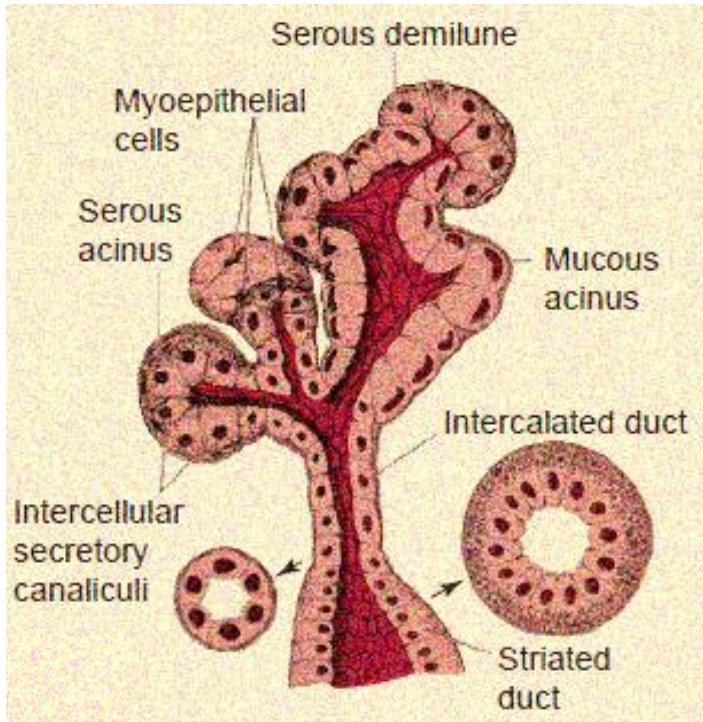
العنبات المخططة: تحوي على خلايا مصلية تتوضع عند قاع العنبة بشكل يشبه الغطاء يسمى الهلال المصلي،

أما الخلايا المخاطية فهي تحيط بلمعة العنبة. [11]

تتألف الوحدة القنوية من صف متسلسل من العناصر القنوية وهي: القناة البينية، والقناة المخططة والقناة المفرزة

القنوات البينية: بنية مجوفة محاطة بطبقة واحدة من الخلايا المكعبة والتي تحاط بدورها بطبقة من الخلايا

الظهارية العضلية.



الشكل 3 الوحدة القنوية

القنوات المخططة: وهي استمرارية للقنوات البينية.

مبطنة بخلايا عمودية حافتها من جهة اللمعة

تحتوي على زغابات، وتمتلك الخلايا المخططة

أيضاً تباريزات قاعدية تتشكل من انطواء الغشاء

القاعدي حول مقدرات ذات شكل عصوي،

وبسبب الخصائص عالية الطاقة لهذه الخلايا

يفترض أن لها دوراً هاماً في نقل الشوارد والماء.

القنوات الإفرازية: وهي استمرارية للقنوات المخططة، مبطنة بطبقتين من الخلايا الظهارية، طبقة من خلايا

مسطحة تحيط باللمعة، مع طبقة خارجية عمودية الخلايا.

هناك خلايا احتياطية غير متميزة ترافق الأوعية بين العنابت، تتمايز إلى كل من خلايا عنابية، وخلايا الأوعية بين

العنابت، وخلايا الأوعية المخططة، وخلايا عضليةظهارية. تعطي الخلايا الاحتياطية المرافقة للأوعية الإفرازية

كلاً من الخلايا الأسطوانية والخلايا الشائكة.

تتألف الفصيصات من العنابت، والأوعية بين العنابت، والأوعية المخططة الصغيرة، في حين تتوضع الأوعية

المخططة الكبيرة والأوعية المفردة ضمن حجب من النسيج الضام. [7, 11, 12]

تقسم ظهارة المخاطية الفموية إلى ثلاث أقسام:

المبطنة (lining): تكون الظهارة فيها حرشفية مطبقة غير متقرنة.

الماضغة (masticatory): ظهارتها شبه متقرنة لتساهم في حمايتها من قوى الشد أثناء المضغ.

المتخصصة (specialized): تحتوي على الحليمات الذوقية.

وهي تسهم في الدفاع المناعي؛ لاحتوائها على خلايا لانغرهانس، والخلايا المقدمة للمستضد. [13]

الفصل الثالث

اللعاب تركيبه ووظائفه

هو مزيج معقد من الشوارد والجزيئات الكبيرة المفرزة من الغدد اللعابية، وهو منظم تنظيمياً شديداً بفضل

العديد من العوامل كالجهاز العصبي الذاتي والعوامل الخلطية.

تنتج الغدد اللعابية كميات كبيرة من اللعاب يومياً تتراوح بين 1000 و 1500 مل، ولهذا السبب فإن ترويتها

الدموية غزيرة وأكبر بعشر مرات من النسيج العضلي.

إن المعدل الطبيعي لسيلان اللعاب غير المحرض 0.3 مل/د، أما اللعاب المحرض فمعدل السيلان له 7 مل/د

كحد أقصى. إذ يفرز معظم اللعاب غير المحرض من الغدة تحت الفك 71%، والباقي من الغدة النكفية وتحت

اللسان، والعكس صحيح فيما يخص اللعاب المحرض. [7, 14, 15]

يتوضع مركز التحكم بإفراز اللعاب في البصلة، التي تنتبه بمحرضات محددة، مثل: المضغ (يعتقد أنه منعكس

توجد مستقبلاته في مخاطية الفم، والعضلات الماضغة، والمفصل الفكي الصدغي، وتتناسب كمية اللعاب

المحرض المفرز مع شدة قوة المضغ) والمنبهات الذوقية وهي الأكثر فاعلية، وتزيد كمية اللعاب المفرز عشرة

أضعاف، والمنبهات الشمية التي تعتبر الأضعف مع الإشارة إلى أنه مع ظاهرة التعود يتناقص تحريض إفراز

اللعاب. [16]

عوامل أخرى تؤثر في إفراز اللعاب:

- 1- أوقات النهار إذ تبلغ القيمة الأعلى في أثناء فترة ما بعد الظهيرة، والقيمة الأقل في أثناء الليل.
- 2- عوامل نفسية كالآلم والاكتئاب وتوقع وجود طعام بالإضافة إلى التنبيه الودي (حالات الشدة وأدوية الاكتئاب).
- 3- الأمراض الجهازية أو الموضعية.
- 4- العوامل الدوائية (مضادات الكولين).
- 5- الهرمونات.
- 6- التجفاف إذ إن خسارة 8% من سوائل الجسم يؤدي إلى انقطاع اللعاب.
- 7- التقدم في السن إذ ينخفض معدل الجريان الأساسي وتركيز المادة المخاطية في اللعاب. [17]

1.3. تركيب اللعاب:

يتألف اللعاب من الماء بصورة أساسية إذ يشكل 99.5% منه، ثقله النوعي بين 1.002 و 1.001،

وتتراوح نسبة الحموضة PH بين 5.75 و 7.05.

المكونات اللاعضوية أهمها الشوارد، مثل: الصوديوم، البوتاسيوم، الكالسيوم، المغنيزيوم، البيكربونات والفوسفات،

يرتبط تركيزها بنوع الغدة المفرزة ونمط الإفراز وسرعته. مع وجود مركبات آزوتية كالأمونيا واليوريا.

المكونات العضوية تتضمن أنماطاً مختلفة من البروتينات كالغلوبولينات المناعية والأنزيمات والمواد المخاطية.

وهي المسؤولة عن الصفات الفيزيائية لللعاب، إذ يؤدي التنبيه الودي إلى إفراز لعاب غني بالبروتين. [18]

يعد عامل النمو البشري EGF من العوامل المهمة المفرزة في اللعاب من الغدة تحت الفك والغدة النكفية. وقد

لوحظ انخفاض تركيزه عند مرضى أورام الرأس والعنق أو الذين يحملون عوامل خطورة. [19]

2.3. وظائف اللعاب:

1- الترطيب والحماية: يرطب جوف الفم والبلعوم الفموي ويشكل حاجزاً يحميه من العوامل المخرشة

والكيميائية.

2- تهيئة اللقمة الطعامية للبلع، إذ له دور مهم في تذليق الطعام.

3- الحفاظ على سلامة الأسنان وحمايتها من النخور بالإضافة إلى أنه يحث عملية التكلس في

الأسنان.

4- فعالية مضادة للالتهاب: العامل الأهم هو IgA ثم بدرجة أقل أهمية IgM IgG.

5- الهضم: إذ يبدأ الأميلاز اللعابي بعملية هضم الكربوهيدرات، ويعمل فقط في وسط معتدل PH،

ويتشبط في الوسط الحمضي المعدي.

6- التدنوق: يظهر دوره الأساسي في انحلال الجزيئات الطعامية المهضومة فيه ونقلها إلى مستقبلات

حس التدنوق، بالإضافة إلى التأثير على عتبة التدنوق عن طريق المكونات الشاردية مثل كلوريد

الصوديوم.

7- له فعل دارئ ضد السوائل الحمضية.

8- تنظيم توازن الماء: عندما يكون ماء الجسم كافياً فإن اللعاب يفرز بشكل مستمر، أما عندما يخسر

الجسم السوائل لأي سبب كان فإن الغدد اللعابية تتلاءم مع حالة التجفاف، فينقص إفرازها ومن ثم

تجف الأغشية المخاطية، وينشأ الشعور بالعطش، وهو الذي ينبه الشخص إلى ضرورة أخذ السوائل

وتعويض ماء الجسم. [7, 20, 21]

3.3. العملية الإفرازية لللعاب:

من المعروف الآن أن اللعاب يتشكل بعمليات النقل الفعال ضمن الوحدة الإفرازية بتنظيم معقد من

الإشارات العصبية والهرمونية.

1.3.3. آليات إفراز السوائل البدئي:

يعتقد أن نقل السوائل في الغدد اللعابية يعتمد على فرق الضغوط الأسمولية عبر الغشاء القاعدي

الوحشي والقمي للخلية العنابية. في حالات الراحة تكون شوارد الكلور والبوتاسيوم مركزة في العنبة، وقد افترض

بالاعتماد على الأبحاث المطبقة على الأرنب والفئران وجود ثلاث آليات لتشكيل السوائل تعمل بشكل متزامن في

الغدة وأحياناً في الخلية العنابية نفسها، كما أن إفراز السوائل ضمن العنبة يعتمد على أربعة أنظمة نواقل غشائية

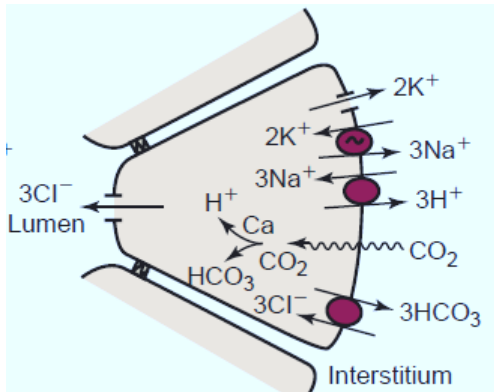
وهي: (1) ناقلات $Na/K/CL$ في الغشاء القاعدي للخلية العنابية (2) قنوات البوتاسيوم المفعلة بالكالسيوم في

الغشاء القاعدي

(3) قنوات الكلور المفعلة بالكالسيوم في الغشاء القمي (4) مضخة Na/K المعتمدة على الأدينوزين ثلاثي

الفوسفاتاز. [22-23]

1. الآلية الأولى: تحريض الجهاز العصبي الذاتي يؤدي إلى زيادة تركيز الكالسيوم ضمن الخلايا، وهذا



الشكل 4 الآلية الأولى

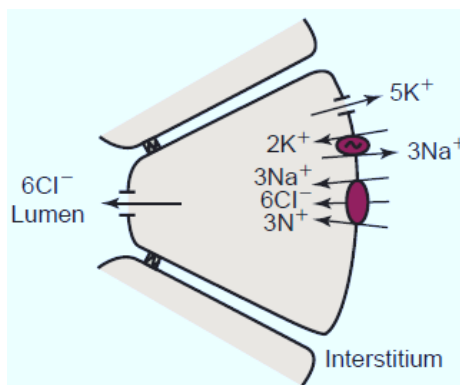
الأمر يؤدي إلى انفتاح قنوات البوتاسيوم والكلور المفعلة بالكالسيوم في الغشاء القاعدي والقمي، ومن ثم تدفق KCl خارج الخلية، وتراكم شوارد الكلور وبقيّة الشوارد السلبية ضمن لمعة العنبة. وبسبب التجاذب الشاردي يتبع الكلور شوارد الصوديوم الخلالية بالتسرب عبر الوصلات بين الخلايا

في اللمعة، وبالتالي انتقال الماء الخلالي إلى اللمعة كنتيجة للممال الأسمولي. وعلى هذا تكون الحلقة الشاردية

كل 6 شوارد كلور مقابل كل حلقة لجزيء ATP .

بعد زوال التحريض تعود مستويات الكالسيوم إلى الطبيعي، وتغلق قنوات البوتاسيوم والكلور، وتعود الخلية إلى

حالة الراحة. [22]



الشكل 5 الآلية الثانية

2. الآلية الثانية: تشبه الآلية السابقة، ولكن في هذا النموذج، يحل

مبادل Cl/HCO_3 بالتوازي مع مبادل Na/H محل الناقل المشترك

$Na/K/2Cl$ ، ويؤدي الانخفاض في تركيز الكلور داخل الخلايا بعد إفراز

KCl إلى زيادة إدخال Cl مقابل HCO_3 بواسطة المضخة التبادلية

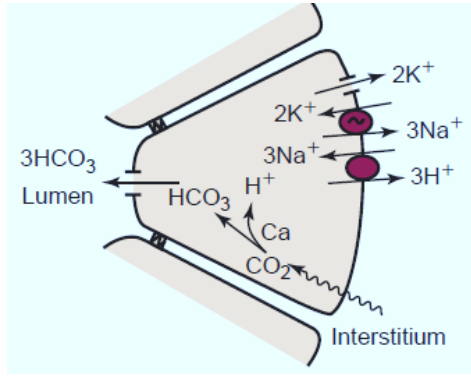
Cl/HCO_3 وبناءً على ذلك يحدث زيادة في حموضة السيتوبلازما بعد فقد البيكربونات ليتم معادلتها بواسطة

مضخات Na^+/H^+ ونقل بروتون إلى خارج الخلية. وبالتالي النتيجة الصافية هي حركة NaCl إلى الخلية مقابل

H_2CO_3 الذي يعاد تدويره عبر الغشاء القاعدي إلى CO_2 بواسطة أنهيدراز كربونيك. في هذا النموذج تنقل

ثلاث شوارد كلور مقابل حلمة جزيء ATP واحد. كذلك يتبع الصوديوم والماء شوارد الكلور إلى داخل اللمة

من المسافة بين الخلايا. [22]



الشكل 6 الآلية الثالثة

3. على النقيض من الفرضيتين السابقتين (حيث الكلور هو

الشاردة السلبية المفرزة) في هذه الفرضية يكون إفراز البيكربونات

القمي هو الأساس.

يدخل ثاني أكسيد الكربون الخلية العنبة عبر الغشاء القاعدي

الوحشي، ويحول إلى HCO_3^- مع بروتون بواسطة أنهيدراز كربونيك. يتم خسارة البيكربونات عبر الغشاء القمي

وقنواته الشاردية، ويتبعه تدفق الصوديوم والماء إلى لمعة العنبة.

في هذه الآلية تفرز ثلاث شوارد بيكربونات مقابل حلمة جزيء ATP . [22]

3.3.2. آليات إفراز الجزيئات الكبيرة البدئي:

تنتج البروتينات بشكل بدئي من الحبيبات الإفرازية في العنبة والخلايا القنوية. تفرغ في لمعة الوحدة

الإفرازية بعملية الالتقاط حيث تندمج الحبيبات الإفرازية مع منطقة محددة في الغشاء القمي (وهذه هي المرحلة

الأخيرة من مراحل نقل البروتين من مكان إنتاجه في الشبكة السيتوبلازمية الداخلية إلى الوسط خارج الخلوي)

وتقسم إلى ست مراحل:

1-التشكل 2-الفصل 3-النقل داخل الخلوي 4-التركيز 5-التخزين داخل الخلوي 6-الإفراز

حيث يتم قبط الحموض الأمينية من قبل الخلية بالنقل الفعال وتحول إلى عديدات الببتيد، بواسطة الحموض

الريبية النووية المرسال في الشبكة السيتوبلاسمية الداخلية RER، ثم تخضع إلى التعديلات، وتعزل في المسافات

الصهرجية ل RER (خطوة غير عكوسة).

تتقل بعد ذلك إلى جهاز غولجي بواسطة آليات معتمدة على ATP، ثم تنتقل من غشاء عالي النفوذية ليشكل

الحبيبات الإفرازية، وبوجود التنبيه المناسب من الجهاز العصبي المركزي تفرغ الحبيبات الإفرازية محتوياتها في

لمعة العنبة. [24]

3.3.3. آليات الإفراغ القنوي:

يتم فيها عودة امتصاص الصوديوم والكلور وطرح البوتاسيوم والبيكربونات لينتج في النهاية محلول

منخفض التوتر. ومن الممكن إفراز بعض البروتينات في هذه الأوعية. [25]

في حالات الجريان السريع تأخذ عمليات المبادلة وقتاً أقصر، والعكس صحيح وهذا الأمر يؤثر في التراكيز

النهائية. إلا في حالة الجريان السريع المحرض فإنه يحدث عندها تحريض إفراز البيكربونات أيضاً. [7, 11]

4.3.3. التحكم العصبي في الإفراز:

يحدث إفراز اللعاب عند الإنسان استجابة للمنبهات من الجهاز العصبي الذاتي الإعاشي، أو بفعل

بعض المواد المقلدة لهذه المنبهات.

تعصب الغدد اللعابية بأعصاب ودية ونظيرة ودية، ويكون التعصيب نظير الودي هو المسيطر، ويؤدي إلى إفراز

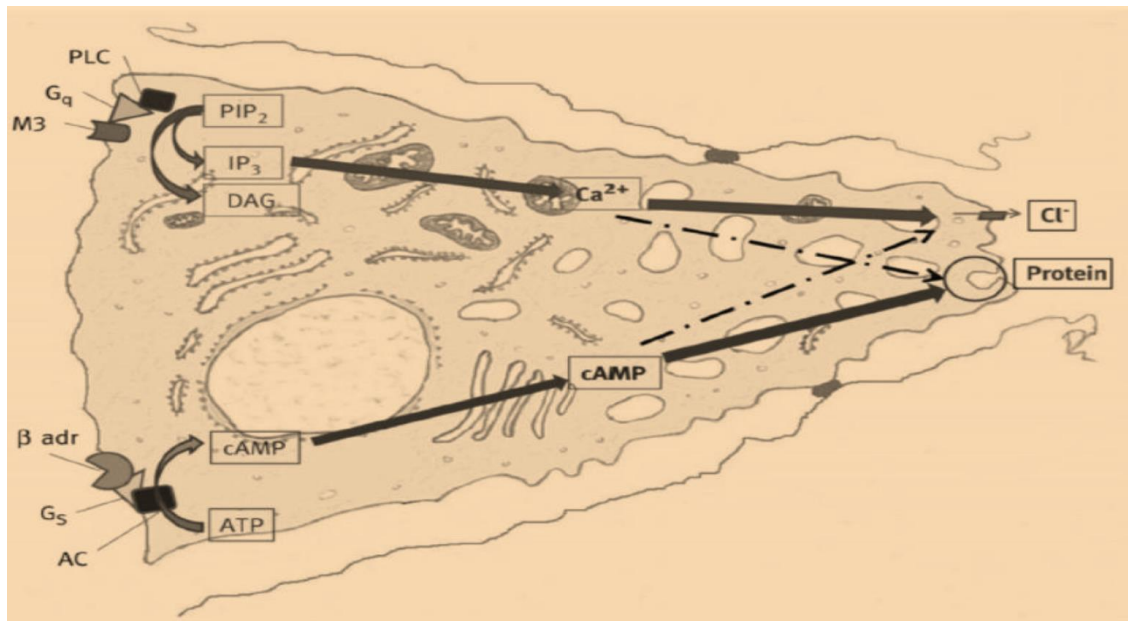
قليل من البروتين، وتقلص العضلات، وتوسع الأوعية، أما التعصيب الودي فهو من المحرضات الضعيفة لإفراز

اللعاب يؤدي إلى إفراز كميات أكبر من البروتين، وتقلص العضلات والحفاظ على مقوية الأوعية.

يؤدي التعصيب الودي إلى إفراز كميات قليلة من اللعاب مع تركيز عال للبروتين فيه، ويكون الناقل العصبي

الوسيط فيه هو النورإبينفرين، أما التعصيب نظير الودي فتكون كمية اللعاب فيه كبيرة، وتركيز البروتين فيها

منخفض، والناقل العصبي له هو الأسيتيل كولين.



الشكل 7 تنظيم الأيونات اللعابية والإفرازات البروتينية

الفصل الرابع

الآفات السليمة في الفم والغدد اللعابية

الطلوان: لطفة أو لويحة بيضاء اللون لا يمكن إزالتها بسهولة، تظهر عند المدخنين أو عند التعرض لرض

وتخريش متكرر، تبدي نسيجياً فرط تفرن مع شواك وعسر تصنع، تشخص بوساطة الخزعة، وهي تحمل إمكانية

تسرطن بنسبة 10-30%.

الطلوان المشعر: فرط تنسج مخاطية سليم يترافق مع الإصابة بفيروس EBV، يتظاهر بشكل غير مؤلم على

الحافة الوحشية للسان، كما يتظاهر بشكل كبير عند مرضى نقص المناعة المكتسب، يتم تدبيره بالمراقبة كما

يمكن إعطاء الأسيكلوفير.

الحزاز المسطح: مرض مناعي ذاتي تقوم فيه الخلايا اللمفاوية المفعلة بمهاجمة الطبقة القاعدية، قد يكون عائلياً

أو محرضاً بالأدوية مثل البنسلامين والميتيل دوبا والفينوتيازيد ومضادات الملاريا. يتظاهر بشكل آفة مؤلمة،

لويحية، أو متقرحة، أو حلقية، أو شبكية وتسمى شبكة ويكهام، لتدبير الحالة يجب تحديد السبب، ويمكن إعطاء

الستيروئيدات القشرية بالإضافة إلى العلاج بالتبريد، والأشعة فوق البنفسجية، والاستئصال بالليزر. يحمل نسبة

تحول سرطاني 1-4% [2].

التليف تحت المخاطية: آفة تنشأ على حساب المخاطية الشدقية أو الشفوية، أهم سبب لحدوثها هو مضغ التبغ،

تبدأ بشكل آفة حمامية قد تسبب تحديداً في حركة فتح الفم، ثم تتراجع الحمامى ليحل محلها شحوب في المخاطية،

بالإضافة إلى التليف المرافق للتبدلات الالتهابية المزمنة، أكثر من نصف الحالات تحتوي على عسر تصنع

نسيجي، وهي تمتلك احتمالية التحول إلى سرطانة شائكة الخلايا. [7, 26]

1.4. الأورام السليمة في الفم:

الأورام الحليمية الشائكة: أكثر الأورام السليمة شيوعاً في الفم، تترافق مع الفيروس الحليمومي البشري، تتظاهر

بشكل آفة محددة حليمية الشكل غير مؤلمة، تعالج بالاستئصال الجراحي. [7, 27]

ورم الخلايا العرطلة: يعتقد أنها عصبية المنشأ، تتظاهر في العقد الثالث من العمر بكتلة قاسية غير مؤلمة

لاطئة عقيدية الشكل غير متحركة قطرها أقل من 1.5 سم، تعالج بالاستئصال الجراحي التام. [7.28]

الورم الليفي العصبي: يشتق من خلايا شوان وخلايا أرومات الليف حول العصبية، يتظاهر في جوف الفم على

اللسان والمخاطية الشدقية والشفوية بشكل كتلة طرية غير مؤلمة، بطيئة النمو ممضة بالجلس، في حال وجدت

أكثر من آفة يجب الشك بداء فون ريكلينغ هاوزن، ويكون علاجها بالاستئصال التام مع احتمالية نكس قليلة.

[7.28]

الورم الشحمي: غير شائع في الفم، يتظاهر بعد العقد الثالث من العمر بشكل كتلة طرية مغطاة بالمخاطية،

يزداد حجمها ببطء، وهي ملساء وغير مؤلمة، تتألف نسيجياً من خلايا شحمية ناضجة مغلفة، مفصولة عن

النسج المحيطة، وتعالج بالاستئصال الجراحي. [7]

الأورام الوعائية: شائعة نسبياً وتشكل 14% من الأورام الوعائية في الجسم، تتظاهر بشكل كتلة حمراء أو زرقاء

اللون غير مؤلمة وطرية، عادة يكون قطرها أقل من 2سم، تميل إلى التراجع العفوي، وقد لا تتراجع بشكل كامل

أو تترافق مع تليفات، تستأصل جراحياً في حال أدت إلى إعاقة وظيفية في الفم، ويمكن حقن مواد مصلبة ضمنها

أو استئصالها بالليزر. [7, 28, 29]

أميلوبلاستوما: تعد أكثر الآفات سنية المنشأ شيوعاً، غير مؤلمة، تشمل الفك السفلي في 85%، تظهر الصورة

الشعاعية بؤرة أو العديد من البؤر ناقصة الكثافة، بالإضافة إلى توسع في العظم القشري، تستأصل جراحياً مع

هوامش أمان 1سم على الأقل، وتبلغ معدلات النكس 22% خاصة خلال أول 5سنوات. [7.30]

2.4. أورام الغدد اللعابية السليمة:

الورم الغدي عديد الأشكال: يعرف بالورم المختلط السليم؛ لأنه يحتوي على ثلاثة مركبات (متوسطة وظهرية

وظهارية عضلية). يشكل حوالي 75 % من أورام الغدد اللعابية الكبيرة.

يصيب الإناث أكثر من الذكور في الأعمار 30-60، عند إصابة الفص العميق للنكفة فإنه يتظاهر كورم في

المسافة جانب البلعوم مع تبارز في الحنك الرخو، علاجه بالاستئصال الجراحي، وفي الحالات النادرة يمكن

اللجوء إلى العلاج الشعاعي إذ تبلغ نسبة النكس 4%، وفي حالات قليلة جداً قد يتحول إلى ورم خبيث. [6]

ورم وارتون: يدعى الورم الغدي الكيسي الحليمي اللغواني، وهو أكثر شيوعاً عند الذكور في العقد الخامس حتى

العقد السابع، يعد التدخين عامل خطورة لنشوء الورم، يتظاهر بشكل ضخامة طرية غير مؤلمة، بطيئة النمو،

وتتوضع غالباً في القطب السفلي للغدة النكفية عند زاوية الفك. يظهر في 5-7.5 % من الحالات على شكل ثنائي الجانب وفي 14 % على شكل ورم متعدد البؤر.

يتميز نسيجياً بوجود السدى اللمفاوي، لذلك يفترض أن الورم ينشأ من العقد اللمفية داخل أو حول النكفة، وهذا ما يفسر كونه نادر المشاهدة في الغدة تحت الفك. تتميز خلايا هذا الورم عند فحصها بالمجهر الإلكتروني بوجود كثافة عالية من المتقدرات، إذ يظهر زيادة في الفعالية عند إجراء تصوير الغدد اللعابية الومضاني، يعالج بالاستئصال الجراحي. [31-33]

ورم الخلايا المنتجة: ورم نادر، يشكل 1 % من أورام الغدد اللعابية، تكون ذروة حدوثه في العقد السابع والثامن من العمر، ويميل إلى إصابة الإناث أكثر.

سريريا: ورم ينمو ببطء غير مؤلم، يمكن أن يكون ثنائي الجانب، ومتعدد العقيدات.

نسيجياً: له مظهر حبيبي نتيجة الوجود الغزير للمتقدرات، وقد توجد درجة من اللانمطية الظهارية، والحوول الشوكي أو التتخر، وقد يشابه بعض أورام الغدد اللعابية الخبيثة التي تحتوي على خلايا حمضية مثل السرطانة الغدية الكيسية، السرطانة المخاطية البشروية والسرطانة الغدية. نادراً ما يطور علامات توجه إلى الخباثة مثل الغزو العصبي أو الوعائي.

العلاج: يعد الاستئصال الجراحي للكتلة مع حواف سليمة الإجراء الأمثل، لا يستجيب هذا الورم للعلاج

الورم الظهاري العضلي: يعد أحد أنواع الورم الغدي عديد الأشكال تغطي فيه المركبة الظهارية العضلية، وهو

ورم غير شائع، يظهر بعمر الأربعين وليس له رجحان جنسي.

سريريا: ليس له مميزات سريرية حيث يتظاهر بشكل كتلة غير مؤلمة، بطيئة النمو.

نسيجياً: رجحان للخلايا الظهارية العضلية المغزلية أو البلاسمية، ويعالج بالاستئصال الجراحي. [7, 34, 35]

الأورام الغدية قاعدية الخلايا: تشكل 20% من كل التنشؤات الظهارية للغدد اللعابية، وتظهر بشكل متساوٍ بين

الذكور والإناث عادة بين العقدين الرابع والثامن، كما يجب تمييز هذه الورم عن السرطانة الكيسية الغدانية

والسرطانة الغدية قاعدية الخلايا والأميلوبلاستوما. سريريا: تتظاهر ككتلة بطيئة النمو لا عرضية.

نسيجياً: تتميز بوجود غشاء قاعدي سليم والذي يساعد على التمييز بين ورم الخلية القاعدية عن الورم الغدي

عديد الأشكال، وتتميز أيضاً بسدى من الكولاجين مع خلايا مجاورة، وقد يحتوي سدى الغشاء القاعدي على

خلايا مغزلية نادرة أو على أوعية شعرية قليلة.

العلاج: استئصال جراحي مع جزء (cuff) من النسيج الطبيعي المحيط. [7, 31]

الورم الغدي الشحمي: غير شائع في الغدد اللعابية الكبيرة، تشمل الإصابة طيفاً واسعاً من الأعمار، مع رجحان

لإصابة الذكور أكثر من الإناث. يتظاهر بشكل كتلة ملساء بطيئة النمو غير مؤلمة، ومتحركة، وطرية. ويتألف

نسيجياً من خلايا دهنية ناضجة ذات نوى وحيدة الشكل، ونسيج غدي منتشر واضح الحدود مع الشحم، ويعالج

بالاستئصال الجراحي.

الورام المصلب عديد الكيسات: يعد هذا الورم كياناً ورمياً كاذباً pseudoneoplastic، له ميل إلى إصابة

الإناث أكثر بنسبة 1:3. ويتظاهر بعمر 33 إلى 44 سنة وسطياً، بشكل كتلة بطيئة النمو، وتقدر نسبة النكس

بثلث الحالات، نسيجياً: تحتوي الفصيصات على غدد مدورة، وعلى كيسات وعنبات. [7, 35, 36]

الورم الكيسي المتقرن: هو ورم سليم نادر جداً، يشاهد في الغدة النكفية لدى الأطفال أو البالغين الشباب بعمر

8 - 38 سنة. نسيجياً: يبدي بنى كيسية وأعشاشاً صلبة من الخلايا الشائكة، ممتلئة اللمعة بالكيراتين. العلاج:

الاستئصال الجراحي، ولم تسجل أية حالات نكس بعد الاستئصال التام. [7, 34]

الأورام الوعائية: هي بقايا ميزانشيمية من نسيج وعائي (فرط تنسج بطاني). تعد الأورام الوعائية في النكفة من

أكثر الأورام الوعائية شيوعاً عند الرضع. أكثر أماكن توضع الأورام الوعائية العميقة شيوعاً في الرأس والعنق هي

منطقة العضلة الماضغة. من السمات الأساسية للورم الوعائي أنه غير عرضي، لكن يمكن أن يظهر بشكل كتلة

ضاغطة وحيدة الجانب، وهي كتلة حمراء قاتمة مفصصة ليس لها محفظة. يمر الورم الوعائي بطور تكاثري

سريع، ومن ثم يدخل بطور تراجع بطيء بعد فترة من الثبات.

مجهرياً: كتلة صلبة من الخلايا ومفاغرات شعرية عديدة، تحتل البنى العنابية في الغدة، وبسبب عدم احتوائها على

محفظة فإنها تميل للارتشاح في البنى المجاورة. تميل إلى التراجع العفوي، وفي حال عدم التراجع التام نلجأ إلى

الاستئصال الجراحي. [34, 37, 38]

الفصل الخامس

الوبائيات وعوامل الخطورة

1.5. أورام الفم:

تعد أورام جوف الفم في المرتبة العاشرة من الأورام عند الرجال، وقد شخّصت أكثر من 300000 حالة

جديدة في عام 2008. وتزداد معدلات الإصابة مع التقدم بالسن إذ إن 85% من الحالات تظهر بعد العقد

الخامس من العمر. [39]

إن معظم هذه الأورام مرتبطة بالتدخين والكحول، وتزداد نسبة تأثيرهما في البلدان النامية، إذ وجد أن 90% من

المرضى مدخنون، ووجد أيضاً تأثير لجرعات الاستهلاك على خطورة الإصابة بسرطان باطن الفم، فكلما ازداد

الاستهلاك لديهم أصبحت نسبة الإصابة أعلى. [34]

ويفسر ذلك بوجود تأثير تآزري بين التدخين والكحول، بسبب زيادة انحلال المواد المسرطنة في الكحول مقارنة

باللعاب مائي التركيب، وبذلك تزداد نسبة امتصاصها عن طريق المخاطيات. [40]

في حال أوقف التدخين لمدة 1-9 سنوات تتناقص خطورة الإصابة بسرطان الفم بنسبة 30%، وتتناقص حتى

50% في حال الإقلاع لمدة تزيد عن 9 سنوات، [41] لكنها لا تعود إلى النسب الطبيعية عند غير المدخنين.

[42]

في الولايات المتحدة تراجع معدل التدخين من 43% إلى 21% بسبب مبادرات منظمات الصحة العامة، وبناءً

على ذلك لوحظ تراجع في نسبة إصابات سرطان باطن الفم. [43]

أما في البلدان النامية فقد ازدادت معدلات التدخين، وازدادت معها نسبة سرطان باطن الفم، إذ يحتوي التبغ على

30 مادة مسرطنة معروفة حتى الآن، من بينها الهيروكربون عديد الحلقة العطري والنتروزامين. [44]

وقد لوحظ وجود ارتفاع سنوي بأورام اللسان عند البيض في عمر 40 سنة، والتفسير لهذه الظاهرة غير واضح، إذ

ليس لديهم إصابات فيروسية سابقة أو سوابق تدخين أو كحولية. [45, 46]

العوامل الالتهابية: منها الإصابة بالفيروس الحليمي البشري، لكن إلى الآن لم تثبت أية علاقة بينها وبين سرطان

باطن الفم، [47, 48] كما لوحظت إصابة 5% من مرضى أورام الرأس والعنق بفيروس عوز المناعة المكتسب،

[49] ولوحظ أيضاً ازدياد أعداد الفيروس الحلي البسيط عند مرضى السرطانات الفموية، لكن هذه الزيادة لم

تكن سبباً مباشراً للإصابة. [50]

العوامل الغذائية: تتوافق الحمية الغذائية الغنية بالخضار والفواكه بتناقص معدلات الإصابة، بسبب زيادة

مضادات الأكسدة، أو إزالة الجذور الحرة بواسطة الفيتامينات C، A و E. [51]

عوامل أخرى: لوحظ أن فقر الدم لفانكوني من عوامل الخطورة للإصابة، وتعد اللوكيميا من أكثر السرطانات

المرافقة، وذلك عند الأشخاص الأصغر سناً. [34]

2.5. سرطانات الغدد اللعابية:

تعد السرطانات البشرية الأكثر تعقيداً بين أورام الرأس والعنق، وذلك بسبب نسبة حدوثها القليلة وعدم تجانسها مجهرياً أو من ناحية السلوك السريري.

تحدث بنسبة 4 إلى 135 بالمليون، 70% منها في الغدة النكفية، إذ إن 1-3% من أورام الرأس والعنق تحدث في الغدة النكفية، و 10-25% منها في الغدد اللعابية الصغيرة، وما تبقى في الغدة تحت الفك، والغدة تحت اللسان. [34]

عوامل الخطورة: لوحظت زيادة في نسبة الإصابة عند الناجين من انفجار القنبلة الذرية.

تزداد نسبة الإصابة بالأورام السليمة مثل وارتون عند المدخنين والمصابين بفيروس EBV، وتزداد نسبة الإصابة بالسرطانة المخاطينية البشرية عند المصابين بفيروس CMV. [52-55]

وقد لوحظ وجود علاقة عكسية بين الحمية الغنية بالحموض الدسمة غير المشبعة والإصابة بسرطانات الغدد

اللعابية. [34]

الفصل السادس

الأورام الخبيثة

1.6. السرطانة شائكة الخلايا وأنماطها في الفم:

هي أكثر سرطانات الفم شيوعاً إذ تبلغ نسبتها 90%، لها تنوعات عدة في الأنماط:

1-سرطانة الخلايا المغزلية: تبدي مظهراً متغيراً حيث تتشابه فيها الخلايا مغزلية الشكل مع الخلايا الشائكة،

يتم تأكيد التشخيص بواسطة الواسمات المناعية للكيراتين، كما أنها تميل إلى النكس الموضعي بشكل كبير.

2-السرطانة basaloid: تعتبر من الأنماط عالية الدرجة الورمية، مع ميلها إلى تشكيل نقائل ناحية وبعيدة.

تتماثل في معلات البقيا مع السرطانات الشائكة سيئة ومتوسطة التمايز.

3-السرطانة الثلولوية: تظهر بشكل منطقة ثخينة متنبهة عياناً، ومن الناحية النسيجية تميزها الخلايا غير

المتقرنة وغير المتكاثرة. تتواجد عادة في المخاطية الشدقية 50% من الحالات، وتعتبر من السرطانات منخفضة

الدرجة الورمية، وتمتلك خاصية الغزو الموضعي، مع احتمال نقائل منخفض. مقاومة للعلاج الشعاعي، لذلك

يفضل استئصالها جراحياً. [7, 56, 57]

2.6. سرطانات أخرى في الفم:

السااركومات: أكثر أماكن نشوئها شيوعاً هي الفك السفلي والحنك الصلب وتتضمن: الساركوما العظمية،

والساركوما الغضروفية، والهيستوستوما الخبيثة، والساركوما العضلية المخططة، والساركوما الشحمية. تعالج

بالاستئصال الجراحي، ثم العلاج المتمم الكيماوي.

ساركوما إيوبينغ: تتظاهر عادة عند الأطفال، 1-2% منها تنشأ على حساب عظام الوجه، أكثر أماكن نشوئها

شيوعاً هو عظم الفك السفلي. يفضل تجنب إجراء العلاج الشعاعي فيها بسبب تأثيره السلبي على نمو عظام

الوجه، لذلك نلجأ إلى العلاجات الجراحية والكيماوية.

ساركوما كابوزي: أكثر السرطانات مرافقة لفيروس عوز المناعة المكتسب، تتظاهر في الرأس والعنق بنسبة

63%، وقد تنشأ على حساب الجلد أو الأغشية المخاطية، تبدي مظهراً عقدياً أو بقعياً. تطبق عليها مجموعة من

الخيارات العلاجية بالرغم من اعتبارها آفة غير شافية، ومنها العلاج الشعاعي والحقن الكيماوي ضمن الآفات

والعلاج بالتبريد والاستئصال جراحياً أو بالليزر.

ميلانوما المخاطيات: تتظاهر عادة بشكل آفة مصطبغة، وتكون مترافقة مع آفات سفعية سابقة، لذلك يجب أخذ

خزعة دائماً لنفي تشخيص الخباثة. [58-60]

سرطانات الغدد اللعابية الصغيرة: سيتم شرحها لاحقاً.

3.6. الأورام الخبيثة في الغدد اللعابية:

السرطانة المخاطية البشرية: وهي أكثر خباثات الغدد اللعابية شيوعاً، تميل بشكل أكبر إلى إصابة الإناث في

العمر 45، ومن الممكن أن تصيب الأطفال أيضاً، تتظاهر بشكل كتلة غير مؤلمة، تنمو ببطء، قد تتظاهر

داخل الفم بلون أحمر مزرق، فتلتبس مع القيلات المخاطية والأورام الوعائية. [61]

نسيجياً: يميزها وجود ثلاثة أنماط من الخلايا، وهي المخاطية والبشروية أو الشائكة، وكذلك الخلايا المتوسطة.

يبدو النسيج عادة كخليط من عناصر كيسية وصلبة (صفائح أو أعشاش أو قنوية الشكل). إن تحديد درجة

التمايز الورمي هام جداً، بسبب ترابطه مع السلوك السريري، حيث تحتوي الأورام منخفضة الدرجة مركبة كيسية

بنسبة أكبر، مع الكثير من الخلايا المخاطية، ونشاط انقسامي أقل، أما الأورام عالية الدرجة فهي تحوي نسبة

أكبر من العناصر الصلبة والخلايا الشائكة والانتقالية، بالإضافة إلى التخر والنشاط الانقسامي العالي، والنمو

الارتشاحي. [62]

الكارسينوما الكيسية الغدانية: من الأورام الخبيثة الشائعة، تتساوى نسبة حدوثها عند الذكور والإناث مع ذروة

عمرية بين 50_60 سنة، تنمو بشكل ارتشاحي بطيء وتميل إلى النكس والانتشار.

نسيجياً: لها ثلاثة أنماط: الأنبوبية، والمتقبة (لها مظهر الجبنة السويسرية)، والصلبة.

تتميز بالغزو حول الأعصاب الذي يلاحظ في 70-75% من الحالات وتترافق مع إنذار سيء، كما أنها تعطي

نقائلاً بعيدة معظمها إلى الرئة. [65-63, 7]

الكارسينوما الغدية عديدة الأشكال: تنشأ في الغالبية العظمى من الحالات على حساب الغدد اللعابية الصغيرة،

خاصة في الحنك الصلب. وهي أكثر شيوعاً عند الإناث، وتظهر في العقد الرابع والخامس والسادس. عادة لا

عرضية وبطيئة النمو، يميزها نسيجياً مظهر عين العاصفة، إذ تتجمع أعشاش الخلايا بشكل دائري حول بعضها.

تصنف من الأورام منخفضة الدرجة جداً، فعاليتها الانقسامية ضعيفة، لا تبدي تنخراً، وإن معظم الحالات تبدي

انتشاراً حول الأعصاب. [7, 66]

كارسينوما الخلايا العنابية: ينشأ 90% منها على حساب الغدة النكفية، ويمكن أن تصيب الأطفال والمتقدمين

بالسن. الورم الثاني الأكثر شيوعاً عند الأطفال، إذ تتظاهر فقط بشكل مؤلم دون أن تترافق مع شلل العصب

الوجهي.

أنماطها النسيجية: الصلبة الفصيصية، وصغيرة الكيسات، والكيسية الحليمية، والجريبية.

العلاج الأمثل لها هو الاستئصال التام ومع حواف سلبية، وعلى الرغم من هذا فإن معدلات النكس تصل إلى

ثلث الحالات. [7, 67]

الورم المختلط الخبيث: يشكل 3-5% من أورام الغدد اللعابية الخبيثة، وله ثلاثة أنواع: 1-الورم المختلط

الخبيث الحقيقي (كارسينوساركوما) 2-الكارسينوما التالية للورم الغدي عديد الأشكال 3-الورم عديد الأشكال

النقيلي. [7]

الكارسينوما القنوية: تشكل أقل من 10% وتعد من أكثر السرطانات عدوانية في الغدد اللعابية، لها مظهر

نسيجي شبيه بالسرطانة القنوية عالية الدرجة في الثدي. تحدث عند الذكور في العقد السادس من العمر بنسبة

أكبر، وتتنافس بشكل كتلة سريعة النمو، خاصة في الغدة النكفية 70-90% من الحالات، وقليلًا ما تشمل العصب الوجهي أو تسبب تقرحاً في الجلد.

نسيجياً: تبدي سيطرة للمركبة القنوية الموضوعة (in situ) مع تجمعات نخرية مركزية، وأعشاش من الخلايا الكبيرة مفرطة السيتوبلازما وردية اللون، ذات نواة مدورة الشكل ونويات بارزة. لاتقيد التلوينات المناعية في التشخيص، كما أنها سلبية لمستقبلات الاستروجين والبروجيستيرون.

تعالج بالاستئصال الجراحي الواسع مع علاج شعاعي متمم، وفي بعض الحالات تستخدم العلاجات الملطفة الكيماوية التي تستهدف مستقبلات الأندروجين. [7, 68-70]

الكارسينوما شائكة الخلايا البدئية: تشكل أقل من 1% من الحالات، معظم المرضى تتراوح أعمارهم بين العقدين السادس والثامن، مع سوابق تعرض للعلاج الشعاعي.

أغلب الحالات في النكفة 80-90%، والغدة تحت الفك 10-20%، وذلك لصعوبة تفريق الحالات الناشئة على حساب الغدد اللعابية الصغيرة من الحالات الناشئة على حساب المخاطية الفموية المحيطة بها.

تبدي من الناحية النسيجية ارتكاساً ليفياً في النسيج المحيطة، مع غزو حول الأعصاب، وامتداد للنسج حول الغدد. وهي أورام جيدة التمايز، مع تفرع غزير، لكن الدرجة الورمية فيها لا تؤثر في السلوك السريري.

تبلغ معدلات البقاء 20-50% خلال 5 سنوات. [71-73]

الكارسينوما صغيرة الخلايا البدئية: تشكل 2% من خباثات الغدد اللعابية، وهي كارسينوما عصبية غدية

صماوية. تتظاهر بشكل كتلة غير مؤلمة، مع ضخامات عقدية، وشلل عصب وجهي في بعض الحالات في

العقدتين السادس والسابع.

نسيجياً تحتوي على خلايا صغيرة زرقاء، تتميز نواتها بكروماتين يبدو كمظهر الفلفل والملح.

إنذارها سيئ جداً، إذ تبلغ معدلات البقاء 13-50% خلال 5 سنوات. [74, 75]

النقائل: في العادة تكون النقائل إلى العقد اللمفية ضمن الغدة النكفية، حيث تحتوي الغدة النكفية على 20 عقدة

لمفية ضمن نسيجها، في حين لا تحتوي الغدتان تحت الفك وتحت اللسان أية عقد لمفية.

تأتي نقائل النكفة من أورام الفروة، والوجه، وجلد الأذن، ومجرى السمع الظاهر وغشاء الطبل. أما النقائل البعيدة

عن الرأس والعنق فإن أكثرها شيوعاً يكون من أورام الكلية والرئة والثدي.

وتأتي نقائل الغدة تحت الفك بمعظمها 85% من أورام خارج الرأس والعنق، مثل الثدي، والكلية، والرئة خاصة

السرطانة صغيرة الخلايا. [7, 76, 77]

اللمفوما: لا هودجكن بدئية غير مرتبطة بأمراض سابقة أو ثانوية تالية لالتهاب الغدد اللعابية البشري اللمفاوي.

متوسط أعمار المرضى 50-70 سنة. تفيد FNA في تشخيصها بحساسية ونوعية عالية، كما أن التلوينات

المناعية ضرورية جداً لتشخيصها ولتفريقها عن الآفات الالتهابية غير الورمية. [7]

الفصل السابع

تصنيف أورام الفم والغدد اللعابية

1.7. تصنيف أورام الفم:

حسب حجم الورم: Tis كارسينوما موضعة in situ

T1 الورم أكبر من 2سم في قطره الأعظمي وعمق الغزو أقل من 5ملم

T2 الورم أصغر من 2سم وعمق الغزو أكبر من 5ملم وأصغر من 10ملم

T3 الورم أكبر من 4سم أو عمق الغزو أكبر من 10ملم

T4: T4a في الشفة: الورم يغزو العظم القشري أو العصب السنخي السفلي أو أرض الفم أو جلد الوجه، في

جوف الفم: الورم يغزو البنى المجاورة (العظم القشري للفكين السفلي أو العلوي، الحبيب الفكي أو جلد الوجه)

T4b ورم متقدم جداً يشمل الحيز الماضغ، والصفائح الجناحية، أو قاعدة الجمجمة مع أو بدون غزو

الشریان السباتي الباطن.

حسب إصابة العقد اللمفاوية الناحية: Nx لم يتم تقييم إصابة العقد

N0 لا توجد نقائل عقدية

N1 إصابة عقدة واحد بجهة الورم أقل من 3سم

N2: N2a إصابة عقدة واحدة بجهة الورم أكبر من 3سم وأقل من 6سم.

N2b إصابة عدة عقد في الجهة نفسها أقل من 6سم.

N2c إصابة عقد ثنائية الجانب أو في الجانب المقابل أقل من 6سم.

N3: N3a إصابة عقدة وحيد أكبر من 6سم

N3b إصابة في أية عقدة مع وجود غزو خارج المحفظة سريرياً.

حسب النقائل البعيدة: M0 لا نقائل بعيدة، M1 يوجد نقائل. [78]

2.7. تصنيف أورام الغدد اللعابية:

حسب حجم الورم: T0 لا يوجد ورم

Tis كارسنوما موضوعة in situ

T1 الورم أقل من 2سم دون امتداد خارج البرانشيم

T3 الورم أكبر من 4سم مع امتداد خارج البرانشيم

T4: T4a الورم يغزو الجلد، الفك السفلي، قناة السمع الظاهر أو العصب الوجهي.

T4b الورم يغزو قاعدة القحف أو الصفائح الجناحية أو يغزو الشريان السباتي الباطن.

حسب إصابة العقد اللمفاوية الناحية: Nx لم يتم تقييم إصابة العقد

N0 لا توجد نقائل عقدية

N1 إصابة عقدة واحد بجهة الورم أقل من 3سم

N2: N2a إصابة عقدة واحدة بجهة الورم أكبر من 3سم وأقل من 6سم.

N2b إصابة عدة عقد في الجهة نفسها أقل من 6سم.

N2c إصابة عقد ثنائية الجانب أو في الجانب المقابل أقل من 6سم.

N3: N3a إصابة عقدة وحيد أكبر من 6سم

N3b إصابة في أية عقدة مع وجود غزو خارج المحفظة سريرياً.

حسب النقائل البعيدة: M0 لا نقائل بعيدة، M1 يوجد نقائل. [78]

الفصل الثامن

الوسائل التشخيصية

1.8. تقييم المريض:

إن القصة السريرية الدقيقة والفحص السريري هي الخطوة الأولى في تقييم المريض، كما أنها تساعد على تمييز آفات النكفة السليمة من الخبيثة. نموذجياً تكون الأورام السليمة غير مؤلمة وبطيئة النمو، وإن الازدياد المفاجئ في حجمها قد ينجم عن الإنتان، أو النزف ضمنها، أو التتكدس الكيسي لهذه الآفات، أو تحولها إلى خباثة. كقاعدة عامة تكون الآفات السليمة متحركة بشكل حر ولا تتراقق مع شلل عصب وجهي، أو تقرح الجلد المغطي لها. الأعراض والعلامات الآتية تشير إلى كون الكتلة خبيثة: الألم، والنمو السريع، وشلل العصب الوجهي، وتثبت الكتلة على الجلد أو الأنسجة العميقة، كتلة غير منتظمة، ضخامة العقد اللمفية الرقبية، هذه الموجودات تشير إلى الامتداد الموضعي أو الناحي للورم. ولكن يجب تشخيص خباثات النكفة قبل ظهور هذه العلامات، لذلك يجب نفي الخباثة في جميع كتل النكفة عبر الوسائل التشخيصية. [7, 34, 38]

2.8. الخزعة الارتشافية بالإبرة الدقيقة FNAB:

اعتمدت ال FNA بشكل واسع كوسيلة دقيقة في تشخيص أورام النكفة، إذ أجريت دراسات أثبتت أن ال FNA على درجة عالية من الحساسية والنوعية، فقد تراوحت الحساسية بين (85.5 – 99 %) وتراوحت النوعية

بين (96.3 – 100%) وبشكل عام فإن الدقة التشخيصية تكون أعلى في الأورام السليمة منها في

الخبثية. [7]

تعتمد الدقة التشخيصية لـ FNA على خبرة المشرح المرضي، وقد كانت النتائج أفضل في المراكز الأكاديمية الكبيرة منها في المشافي العادية. أكثر أسباب الخطأ الحاصل في التشخيص عبر الـ FNA شيوعاً هو العينة غير المناسبة، لذلك فإن استخدام الـ FNA الموجه بالإيكو يمكن أن يكون مفيداً في الحالات التي يكون فيها من الصعب الحصول على عينة تمثل الورم، كما أنها تزيد من دقة التشخيص، إضافة إلى دقة الـ FNA، فهي آمنة، وسهلة الإجراء، وغير مكلفة.

هناك سؤال أساسي لا بد من الإجابة عنه وهو: هل الـ FNA ضرورية حقاً في تقييم كتلة على حساب الغدة النكفية؟ وهل سوف يغير ذلك من خطة المعالجة المعتمدة على التقييم السريري للكتلة؟ للإجابة عن هذا السؤال أقيمت دراسة عالمية أجريت على عينة كبيرة من المرضى المصابين بورم في الغدة النكفية، أجريت فيها مقارنة الانطباع السريري البدني والـ FNA مع التشخيص النهائي لكل حالة، وكانت النتيجة أن الـ FNA دوراً في تبديل خطة المعالجة عند 35 % من المرضى، وكمثال على تبديل خطة المعالجة: تجنب الاستئصال الجراحي للمفوما والكتل الالتهابية، واعتماد مقارنة محافظة للأورام السليمة عند الكهول والمرضى ذوي الخطورة العالية. [79]

تسمح الـ FNA أيضاً بدراسة المرضى بشكل أفضل فيما يتعلق بطبيعة الورم، ومدى الاستئصال، وتبدير العصب الوجهي، واحتمال تجريف العنق، إن معلومات كهذه ليست مهمة فقط في خطة المعالجة، وإنما تقيد في طمأننة

المريض وأهله قبل التداخل الجراحي. [7, 34, 35, 79]

3.8. التصوير الظليل للغدد اللعابية:

يستخدم غالباً لتشخيص الأمراض الانسدادية للغدد اللعابية الكبيرة، وهو غير مفيد في تشخيص خباثات الغدد اللعابية وتدميرها، فعلى الرغم من أن الأورام يمكن أن تسبب انسداداً أو تضيقاً في الأقنية اللعابية فإن وجود الكتلة وطبيعتها لا يظهر بتقنية التصوير الظليل للغدد اللعابية. [7]

4.8. الإيكو (التصوير بالأمواج فوق الصوتية):

هو وسيلة سهلة ورخيصة، وغير غازية، وخالية من الاختلاطات عملياً. يمكن للإيكو أن يميز بين كتلة في النكفة وكتلة في المستوى العلوي للعنق، ويمكن أن يميز الكتلة الكيسية من الكتلة الصلبة في الغدد اللعابية، أيضاً يمكن أن يميز بين ورم في الغدة تحت الفك أو ورم على حساب ذيل النكفة، وبإمكانه أيضاً تشخيص التحصي اللعابي أو توسع القناة اللعابية.

الدور المهم للإيكو في تشخيص آفات النكفة هو استخدامه كموجه للـ FNA إذ يزيد كثيراً من دقتها في الأورام غير المجسوسة (مثل أورام الفص العميق للنكفة)، وفي الكتل ذات القوام غير المتناظر. لكن علينا إجراء تصوير طبقي محوري أو مرئاني في حال كان الورم كبيراً وفي حال الورم عميق (إذ قد يفوت الإيكو ورم نكفة في الفص العميق)، وفي حال الاشتباه بخباثة. [7, 34, 81, 82]

5.8. التصوير الطبقي المحوري والرنين المغناطيسي:

يقدم ال CT وال MRI معلومات أكثر دقة من الفحص السريري أو أية تقنية شعاعية أخرى، وللحصول

على أكبر فائدة محتملة يجري التصوير الطبقي والمرنان مع حقن مادة ظليلة وريدياً. يُقدم التصوير الطبقي

والمرنان معلومات مفيدة في تمييز الأورام السليمة من الخبيثة، إذ إن الأورام السليمة تبدي حوافاً محدودة بشكل

جيد، في حين تظهر الأورام الخبيثة عادة حوافاً غير منتظمة.

إن ال CT وال MRI يعطيان فهماً دقيقاً لتوضع الورم وامتداده، وعلاقته بالبنى العصبية الوعائية الكبيرة،

والانتشار عبر أغماد الأعصاب، وغزو قاعدة القحف، والفك السفلي، والامتداد داخل القحف. يفيد المرنان في

تقييم الانتشار عبر أغماد الأعصاب، وهي علامة موجهة لخباثة الورم، ومشعر لغزو قاعدة القحف، وإصابة

العصب الوجهي، والعصب مثلث التوائم، والجيب الكهفي. لهذه العلامات تأثير سيء على نسبة البقيا، كما أنها

تبدل خطة المعالجة بما فيها التداخل الجراحي والمعالجة اللاحقة. بعض مرضى أورام الغدد اللعابية الخبيثة الذين

لديهم انتشار عبر أغماد الأعصاب قد يتظاهرون بخلل حسي وحركي في وظيفة العصب، إلا أن الغالبية منهم

يكونون غير عرضيين، وهنا تظهر أهمية التقييم الشعاعي الدقيق في كشف إصابة الأعصاب.

تعتمد معايير إصابة الأعصاب على ال CT على التبدلات العظمية في الثقوب والشقوق التي تمر فيها

الأعصاب عندما تغادر القحف، وتتضمن تآكل العظم، والحواف المتصلبة، واتساع قطر الثقوب التي تمر فيها

الأعصاب، إن هذه الموجودات هي علامة إنذار متأخر لإصابة الأعصاب، ويمكن كشفها بشكل أكبر عن طريق

المرنان لقدرته على تحديد كثافة الإشارات المختلفة للورم والشحم والعصب والسائل الدماغي الشوكي، والسحايا والدماغ.

إن معايير إصابة الأعصاب على المرنان هي: غياب الشحم المحيط بالعصب ليحل محله نسيج ورمي وتثبيت الغادولينيوم حول العصب وزيادة حجم العصب. [7, 34, 83]

6.8. الخطة التشخيصية لأورام الفم:

القصة السريرية: يجب السؤال عن كافة الأعراض مع تفصيل حدوثها، بالإضافة إلى لمحة عن أعراض باقي الأجهزة.

الفحص السريري: يبدأ من دخول المريض إلى غرفة الفحص بمراقبة طريقة حركته لتبيان وجود رنج أو علامات على التدخين أو الكحولية. وفحص الفم والبلعوم الفموي بشكل كامل، يمكن أن يحد الألم والضرر من الفحص وبالتالي نتوجه نحو الفحص تحت التخدير العام، بالإضافة إلى أهمية فحص العنق لجس الضخامات العقدية إن وجدت.

يجب أن يخضع كل المرضى إلى تقييم الجزء العلوي من الجهاز الهضمي والتنفسي عن طريق المنظار الليفي المرن، خاصة في حال وجود مؤشر عالٍ للاشتباه بسرطان الفم.

الاستقصاءات: 1- خزعة نسيجية لآفات المخاطية: يجب إجراؤها قبل وضع العلاج النهائي، ويجب الانتباه إلى

توقيت إجرائها قبل أو بعد التصوير الشعاعي حسب خصائص الآفة البدئية، تؤخذ من حافة الآفة، وتتضمن جزءاً

دور عيار اللاكتات ديهيدروجيناز في اللعب في تشخيص سرطانات الفم والغدد اللعابية/ د.مجد عمار 53

من النسيج السليم، تؤخذ الخزعات العميقة لتحري عمق الآفة وبالتالي تحديد الحاجة لإجراء تجريف عنق مرافق،

كما أن وجود انتشار حول الأعصاب واندخالات وعائية من العلامات المرجحة لإصابة حواف الاستئصال وسوء

الإنذار على المدى البعيد.

2-الرشف بالإبرة الدقيقة في حال وجود ضخامات عقدية مشتبهاة.

3-تصوير بانورامي للفكين العلوي والسفلي.

4-صورة شعاعية بسيطة للصدر في حال عدم طلب طبقي محوري.

5-تحاليل دموية روتينية: تعداد عام، بولة، شوارد، وظائف كبد، وزمن نزف وتخثر.

عندما تشخص الخباثة بشكل مؤكد يجب إجراء استقصاءات إضافية:

1-طبقي محوري للصدر . 2-مرنان.

3-إيكو للعنق أو في حال وجود عقد مشتبهاة تجرى خزعة موجهة بالإيكو.

4-تصوير مقطعي بوزيتروني PET-scan . [2, 6, 7, 34]

الفصل التاسع

آليات استقلاب السرطان

من المعروف أن السرطان هو تكاثر مستمر وغير منظم للخلايا الشاذة التي تحوي طفرات.

تتضاعف الخلايا الطبيعية عن طريق الانقسام الخلوي الفتيلي، ويتوقف نمو الخلايا في حال تزايدها بكثافة عن

طريق التثبيط بالتماس، أما في حال وجود طفرات خلوية فيتوقف نموها عن طريق الموت الخلوي المبرمج ويتم

عندها استبدال خلية جديدة بالخلية الميتة. يبلغ

عدد الخلايا الطافرة يومياً حوالي الألف، ويعد

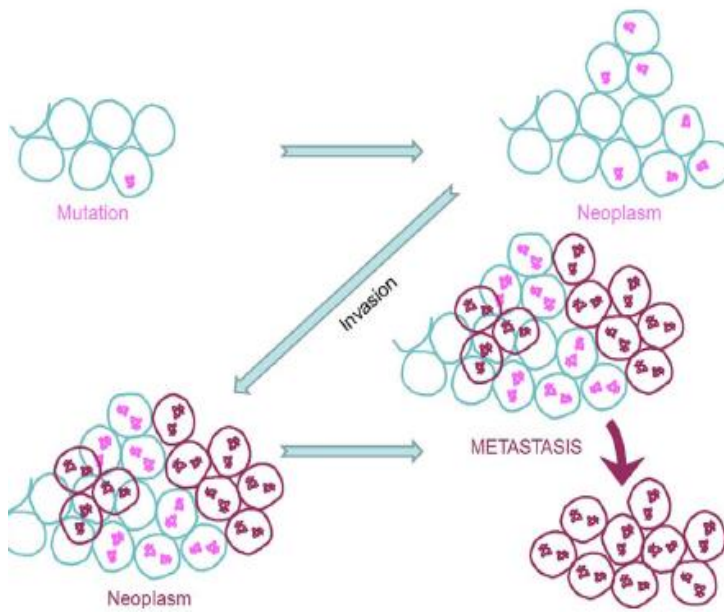
صغيراً نسبياً مقارنة بعدد الخلايا الكلي 100

ترليون خلية وعدد الخلايا المتشكلة يومياً. [84]

تكون بعض الطفرات في DNA مقاومة

لعمليات الموت الخلوي المبرمج، وتستمر في

الانقسام لتنتهي بتشكيل كتلة من الخلايا الطافرة .



الشكل 8 الخلية السرطانية (تشكل، غزو، نقائل)

تحمل الخلايا السرطانية إمكانية غزو الخلايا المجاورة، ولا تتثبط بالتماس، وتتكاثر بشكل أسرع من الخلايا

السليمة، وتبدي طفرات جينية، وتتجاوز جميع نقاط التفتيش الخلوي، وتستهلك كميات كبيرة من المواد المغذية

للخلية. بالإضافة إلى إمكانية انفصال خلية ورمية وعبورها عن طريق الدم لتتزرع في مكان بعيد وتشكل ما يسمى

بالنقائل. وتحسن الإشارة إلى أن خلايا النقائل تمتلك مجموعة مختلفة تماماً من الطفرات، وهذا الأمر يجعل

استجابتها للعلاج الكيماوي مختلفة عن استجابة الورم البدئي. [85]

بسبب الحاجة المتزايدة للطاقة في الخلية السرطانية فإنها تلجأ إلى آليات أخرى تختلف عن الخلية الطبيعية

لاكتساب الطاقة اللازمة، وهذا يسمى إعادة برمجة الاستقلاب Metabolic reprogramming. [86, 87]

بناءً على ذلك فإن الفهم الجيد لآليات نمو السرطان تساعد في اكتشاف أدوية جديدة أكثر فاعلية وأقل سمية

ولكن نتائجها لا تكون سريعة كالعلاج الشعاعي والكيماوي، بل قد تستمر لأشهر حتى تظهر النتائج.

يعرف الاستقلاب بأنه التوازن بين عمليات البناء والهدم الخلوي، إذ يتم تحويل البروتينات والدهم والكربوهيدرات

إلى طاقة ATP.

تتحول الكربوهيدرات إلى غلوكوز الذي يتحول بدوره إلى بيروفات وأستيل كوانزيم A ثم يستقلب إلى سلسلة من

الوسائط بواسطة سبيل حمض ثلاثي الكربوكسيل أو ما يعرف بحلقة كريبس. ويتحرر ATP وجزيئات حاملة

لطاقة عالية NADPH .

أما البروتينات فيتم هدمها وتحويلها إلى حموض أمينية تساعد في بناء البيروفات وجزيئات الأستيل كوانزيم A .

ويتم هدم الشحوم وتحويلها إلى جزيئات ثلاثية الكربون، قصيرة السلسلة، وجليسيرول، وحموض دسمة.

يتم تنظيم سبيل الهدم والبناء الخلوي عن طريق هرمونات متعددة (غلوكاغون ستيروئيدات قشرية، أنسولين،

هرمون النمو).

من وجهة نظر علاجية إن الحاجة إلى فهم استقلاب الخلية السرطانية ضرورية جداً، لأن السبل العلاجية

تتضمن استهداف سبل استقلابية متعددة من بينها تحلل السكر، وحلقة كريبس، والفسفرة التأكسدية OXPHOS

واستقلاب الغلوتامين، وأكسدة الحوض الدسمة، واصطناع الحموض النووية، واصطناع الدسم، واستقلاب

الحموض الأمينية.

1.9. نقص الأكسجة في السرطان:

ذكر Wigerup في بحثه عام 2016 أن كل العلامات الواسمة للسرطان تتضمن جينات محرضة

بنقص الأكسجة. [88]

ولكي نفهم آلية تأثير نقص الأكسجة في الخلية الورمية يجب أن نعرف مصطلح البيئة الورمية

Microenvironment (TME) وهي جانب مهم من بيولوجيا السرطان، وتساهم في البدء الورمي والتطور

والتأثير في الاستجابة العلاجية. [89]

تتضمن البيئة الورمية الأوعية الدموية المحيطة، وأرومات الليف، والخلايا الالتهابية المشتقة من نقي العظم،

والخلايا المناعية، والإشارات الجزيئية، والمطرقة خارج الخلوي.

تتفاعل الخلايا السرطانية مع البيئة الورمية المحيطة لتستجيب موضعياً بتشكيل الاوعية الحديثة ومحيطياً بتطويع

الخلايا المناعية وارتشاحها.

تختلف TME باختلاف منشأ الورم، ودرجة التطور بسبب عدم التوازن الجيني لتصبح متغايرة جينياً وتبدي أنماطاً ظاهرية وخصائص شكلية مختلفة.

تحتوي معظم الأورام الصلبة على مناطق ناقصة الأكسجة، وذلك بسبب التكاثر غير الطبيعي للخلايا الذي يؤدي إلى حرمانها من الأكسجين. ينظم الاستتساخ الخلوي بالعامل المحرض بنقص الأكسجة HIF الذي يستهدف جينات تنتج ما يسهم في تطور الورم.

سنذكر في هذا الجدول الجينات التي تسهم في عملية تحلل السكر؛ إذ تعد من التأثيرات الباكرة والأكثر وضوحاً زيادة التعبير عن مستقبلات الأنزيمات المساهمة في تحلل السكر، وبالمقابل نقص التعبير عن المستقبلات لحقة كريبس. [90]

Gene product	دوره في تطور السرطان
Glucose transporter 1	قبط الجلوكوز
Glucose phosphate isomerase	استقلاب الجلوكوز، عدم موت الخلية
Hexokinase 1+2	فسفرة الجلوكوز، بقاء الخلية
Lactate Dehydrogenase A	استقلاب الجلوكوز
Pyruvate Dehydrogenase kinas1	استقلاب الجلوكوز
Pyruvate kinase M2	استقلاب الجلوكوز

يؤدي HIF دوراً هاماً في جميع جوانب بيولوجيا السرطان تقريباً، إذ يستهدف بالإضافة إلى استقلاب السكر،

التكاثر والبقاء الخلوي، والغزو، والنقائل، وتعديل PH، والهروب من الخلايا المناعية.

2.9. تأثير فاربورغ (Warburg effect)

إنه الفارق الأساسي في الاستقلاب بين الخلية الطبيعية والخلية السرطانية. حيث تقوم الخلية السرطانية

باتباع آليات غير تقليدية، ومختلفة لاكتساب الطاقة، وذلك لتحافظ على معدل نمو متزايد وغير مسيطر عليه.

فبينما تلجأ الخلية الطبيعية إلى تحلل الجلوكوز اللاهوائي أي استقلاب الجلوكوز إلى حمض اللبن في غياب

الأكسجين، تلجأ الخلية السرطانية إلى تحلل السكر اللاهوائي، حتى في حال وجود الأكسجين، وقد اكتشفت هذه

الظاهرة منذ ما يقارب القرن من قبل العالم فاربورغ.

تكون الخلايا السرطانية عادة شرهة للجلوكوز بشكل كبير ويتم تسهيل زيادة قبط الجلوكوز بفرط التعبير عن

ناقلات الجلوكوز الغشائية GLUTs واستخدمت هذه الخاصية في التصوير المقطعي البوزيتروني PET scan

حيث يتم رسم المنطقة المصابة باستخدام FDG-18. [91, 85]

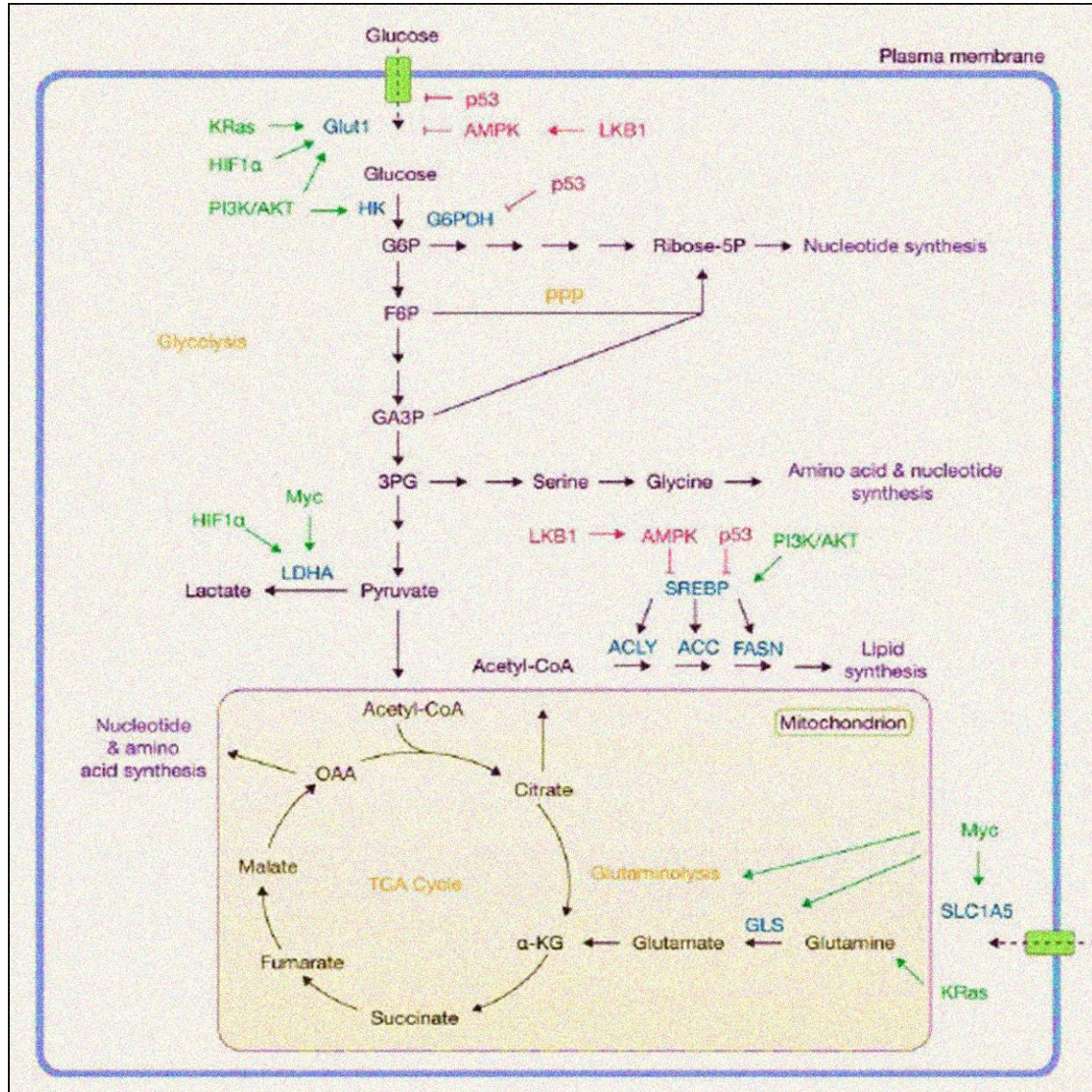
3.9. السبل استقلابية السرطان:

تعرض السبل المولدة للورم العمليات الاستقلابية الضرورية لإنتاج الخلايا، إذ إنها توفر الأساس لتشكيل

الجزيئات الكبيرة، بما فيها البروتينات والحموض النووية والليبيدات الغشائية الضرورية لنمو الخلايا والتكاثر

الخلوي. وعلاوة على ذلك فإن إعادة برمجة الاستقلاب يسمح للخلية السرطانية بالبقاء والنمو ضمن الظروف

محدودة الأوكسجين والمغذيات والموجودة عادة في الأورام سريعة النمو، بسبب التروية غير الكافية. [86, 87]



الشكل 9 تحليل الجلوكوز

تحلل الجلوكوز:

يعد الجلوكوز المادة المغذية الأساسية في الخلية السرطانية، ولكي تبقى مخزنة في الخلية يجب أن تحول

إلى جلوكوز 6 فوسفات عن طريق عمل الهكسوكيناز.

إن للنمطين الأول والثاني من مأكبات الهكسوكيناز الأربعة أهمية خاصة، لأنهما يمكن أن ينتقلا إلى غشاء

المتقدرات حيث يستخدمان الـ ATP المتشكل حديثاً لتحفيز هذه العملية.

إن نقل المتقدرات للهيسوكيناز أساسي لمنع الموت الخلوي في الخلية السرطانية. ويعيق الحذف الجيني لـ HK2

بدء الورم ويحظره وكذلك التطور لنموذج سرطاني حتى في السرطانات الغدية في الرئة.

الخطوة الأولى هي تحول غلوكوز 6 فوسفات إلى فركتوز 6 فوسفات، ومن ثم فسفرته بواسطة

الفوسفوفريكتوكيناز (PFK1) إلى فركتوز 1.6 ثنائي الفوسفات.

إن الفعالية غير المحدودة لـ PFK1 يمكن أن تحدد وجود المستقلبات لسبل التشكل الخلوي الأخرى، خاصة سبيل

البنتوز فوسفات الذي يعد أساسياً لإعادة تشكيل NADPH وتشكيل الريبوز والنيكليوتيد.

الخطوة الثانية في تحلل السكر هي انشطار الفركتوز 6،2 فوسفات إلى غليسيريل ألدهيد 3 فوسفات و ديهيروكسي

أسيون فوسفات بواسطة الألدولاز.

إن زيادة التعبير عن الألدولاز A هو جزء من الاستجابة الاستتساخية المتوسطة بالعامل المحرض بنقص

الأكسجة HIF1A و A2 إذ يزداد تحلل السكر في الخلايا ناقصة الأكسجة.

من أنزيمات تحلل السكر التي استحوذت على الاهتمام في الآونة الأخيرة البيروفات كيناز PK الذي يحفز تحول

الفوسفواينول بيروفات PEP إلى بيروفات PYR في تفاعل يعتمد على ATP. [85]

حلقة ثلاثي الكربوكسيل (حلقة كريبس):

تمثل في المتقدرات مركزاً هاماً للاصطناع الخلوي في الخلايا السرطانية. تنتقل البيروفات إلى مطرق

المتقدرات بواسطة حاملات البيروفات المتقدرية MPCs.

تتشطر البيروفات إلى أستيل كوانزيم A وثاني أوكسيد الكربون بواسطة البيروفات ديهيدروجيناز PDH الذي

يتحكم به البيروفات ديهيدوجيناز كيناز PDK وفوسفاتاز PDP.

يتم تحريض PDK استجابة لنقص الأكسجة من خلال HIF، وهذا الأمر يثبط فعالية PDH ويمنع استخدام

البيروفات في الاستقلاب التأكسدي. مما يقود إلى نموذج فاربورغ للاستقلاب. في هذه الحالات يتم تحويل

البيروفات إلى لاكتات بواسطة أنزيم اللاكتات ديهيدروجيناز LDH وتطرح من الخلية.

مما يثير الاهتمام أن استهداف هذا النمط من التعديل يمكن أن يؤدي إلى سمية في الخلية السرطانية، وذلك

بسبب إعادة تفعيل PDH بتنشيط فعالية PDK بواسطة دي كلور أسيتات DCA، وهذا ما يسبب الموت الخلوي

في الخلية السرطانية. [85]

4.9. التغيرات الجينية التي تؤثر في الاستقلاب:

تتضمن تعديل التعبير عن الأنزيمات المشاركة في عملية الاستقلاب، فالمولد الورمي RAS هو عبارة

عن GTPase صغير يفعل عادة في السرطانات عن طريق طفرات تعمل على إبقاء هذا البروتين فعالاً.

يعزز RAS قبط الجلوكوز وتحلله لذلك يزيد من تواجد الوسائط المسؤولة عن تحلل السكر.

وهذا ما يزيد التعبير عن ناقلات الجلوكوز GLUT1 عن طريق تفعيل العامل المحرض بنقص الأكسجة HIF،

يفعل أيضاً استقلاب الجلوتامين من أجل الإصلاح الخلوي وإنتاج NADPH.

إن تفعيل RAS يزيد من اعتماد الخلية على البلعمة الذاتية، وهي عملية تنظم انحلال المكونات الخلوية لتوليد

المغذيات في أثناء فترات المخصصة (starvation).

إن العديد من الخلايا السرطانية تعبر عن مستويات عالية من المولد الورمي MYC، خاصة خلال تفعيل

الاستنساخ والتضخيم الجيني والتوازن الشاذ للبروتين.

ومثل RAS فإن MYC يفعل استقلاب الجلوكوز بتحريض التعبير عن ناقلات الجلوكوز وأنزيمات تحلل

الجلوكوز. فضلاً زيادة قبط وتحلل الجلوتامين. وهو يفعل التعبير عن الماكب M2 من البيروفات كيناز عن

طريق تحريض ثلاثة بروتينات hnRNP وبالتالي تحديد فعالية البيروفات كيناز ويسمح بتحويل وسائط تحلل

الجلوكوز إلى تفاعلات البناء الخلوي.

إن الأورام هي بنى معقدة تتضمن جزءاً من الخلايا السرطانية المتحولة والعديد من الخلايا الداعمة (stromal

cells) التي تخضع إلى تفاعلات متغيرة معقدة، هذه الأنماط من الخلايا تمتلك متطلبات استقلابية محددة،

ويظهر ذلك بوضوح في النتائج الاستقلابية.

إن دور تفاعل الخلايا الداعمة مع الخلايا السرطانية والتلقيح الراجع بينها له أهمية كبيرة في الاستقلاب.

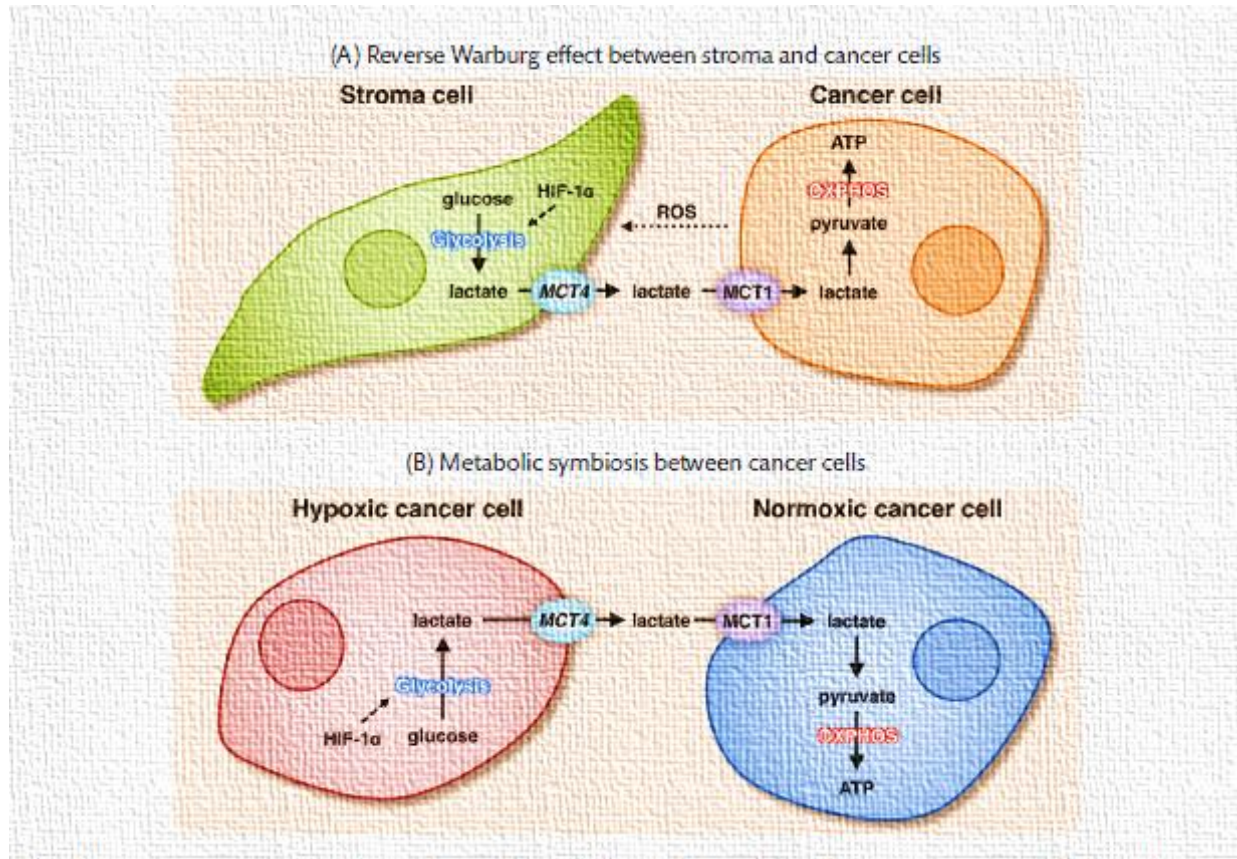
فثمة فرق بين الخلايا الناقصة والطبيعية من حيث الأكسجة إذ إن اللاكتات المتحرر من الخلايا قليلة الأكسجة

يستقلب بواسطة LDH-B ليتحول إلى بيروفات، ويدخل بعدها في حلقة كريبس ضمن خلية أفضل من حيث

الأكسجة.

وهذا ما ينتج عنه تناقص استخدام تحلل الجلوكوز في الخلايا ذات الأكسجة الجيدة بسبب فعالية حلقة كريبس،

وبالتالي يسمح لكميات أكبر من الجلوكوز أن تذهب إلى الخلايا قليلة الأكسجة وتستقلب بتحلل الجلوكوز. [92]



التبادل المحتمل للاكتات بين الخلايا السرطانية والداعمة تم تسميته تأثير فاربورغ العكسي.

الفصل العاشر

اللاكتات ديهيدروجيناز

يعد أنزيم اللاكتات ديهيدروجيناز أنزيماً سيتوبلازمياً ناقلاً للبروتون يتواجد في معظم أنسجة الجسم،

وينسب عالية في العضلات، والكبد، والكلية، ونسبة متوسطة في الكريات الحمر.

تحتوي معظم الخلايا على مماكباته الخمسة، وكل مماكب يتألف من نمطين من تحت الوحدات M و H.

إن التقييم الكمي للأنزيم LDH له أهمية سريرية كبيرة، كونه يعكس الحالات المرضية المتعلقة بالأنسجة. لذلك

يمكن استخدامه بوصفه علامة واسمة لأذية الأنسجة، إذ تقوم بتحريره في الدوران الدموي، وقد يستمر ارتفاعه في

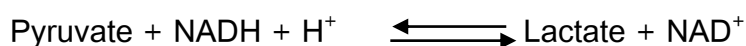
الدم حتى سبعة أيام، حسب نمط أذية الخلايا.

تختلف أسباب تخرب الخلايا من الموت الخلوي إلى الاحتشاءات القلبية، وفقر الدم، والصمات الرئوية، والتهابات

الكبد، والقصور الكلوي الحاد...

أما بخصوص السرطانات فيعد LDH الواسم المصلي الوحيد لتقييم الميلاينوما في مرحلة الانتقالات.

إذ إنه يحفز التحول العكوس للببيروفات إلى لاکتات باستخدام NADH عن طريق التفاعل:

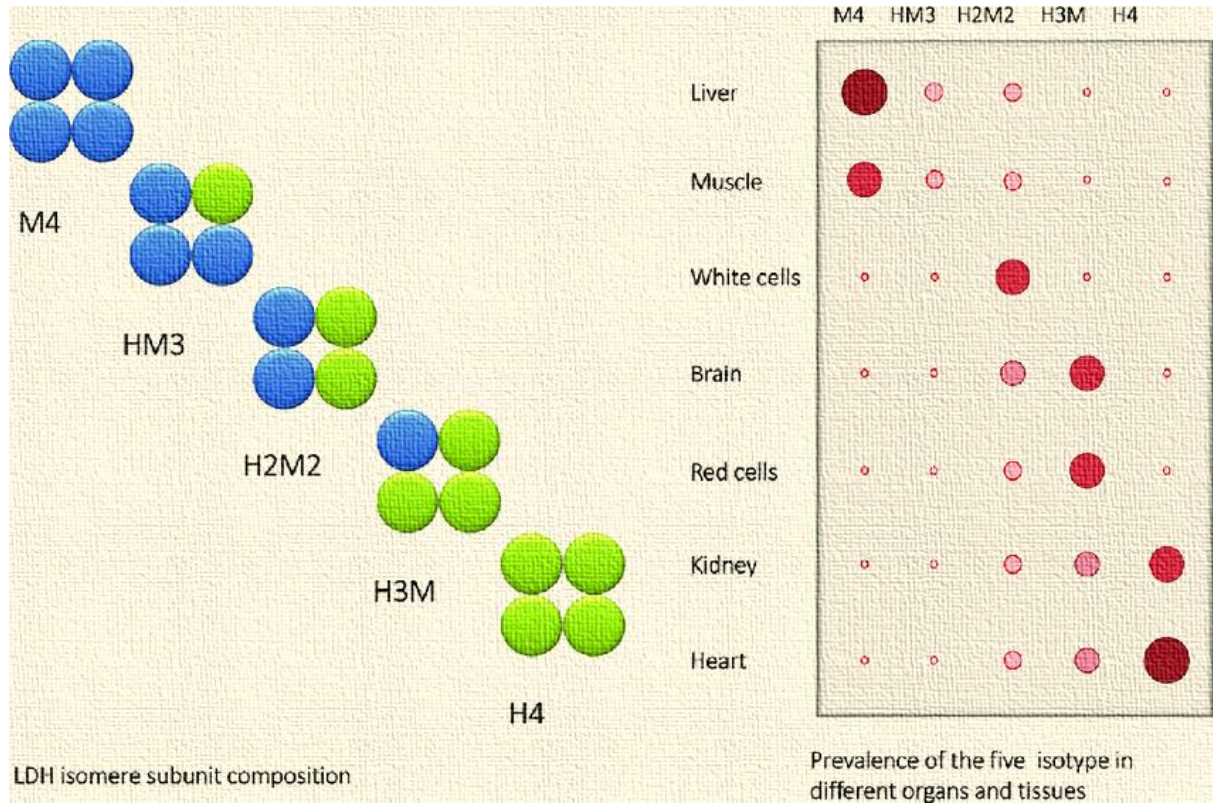


خاصة في الظروف اللاهوائية أو عند نقص الأكسجة.

دور عيار اللاكتات ديهيدروجيناز في اللعب في تشخيص سرطانات الفم والغدد اللعابية/ د.مجد عمار 65

وهو علامة إنذارية مهمة، خاصة أن المرضى مرتفعي نسبة LDH تتناقص معدلات البقيا لديهم. بالإضافة إلى

احتمالية كونه هدفاً علاجياً ممكناً في حالات الملاريا والسرطان. [93]



الشكل 11 ممكبات LDH وأماكن تواجدها في الجسم

الفصل الحادي عشر

الواسمات الورمية

حسب المعهد الوطني للسرطان يعرف الواسم على أنه جزيئات بيولوجية توجد في الدم وسوائل الجسم

الأخرى أو الأنسجة ويشكل دلالة على العمليات الطبيعية وغير الطبيعية في الجسم.

وقد عرف (ليثو وبونتين) الواسمات الورمية بأنها جزيئات كبيرة خلوية نوعية أو جديدة أو معدلة بنيوياً، أو

جزيئات طبيعية معدلة كمياً أو مكانياً أو بشكل مؤقت ومرتبطة بالخلايا التنشؤية الخبيثة (وبحالات قليلة سليمة).

[94]

قد تكون جينات أو منتجات هذه الجينات موجودة فقط في الخلايا الورمية، أو موجودة في الخلايا الطبيعية،

وتعبر عن نفسها بشكل شاذ في الخلايا الورمية. [95]

1.11. استخدامات الواسمات الورمية: [96]

1. المسح عند الأفراد بصورة عامة

2. تحديد التشخيص التفريقي عند المرضى العرضيين

3. تحديد درجة الورم

4. تقدير حجم الورم

5. مؤشر على إنذار التطور الورمي.
6. تقييم العلاج ونجاحه ومراقبته.
7. تحري النكس الورمي.
8. تحديد مكان الورم بالوسم المناعي الشعاعي، ونوع العلاج المناعي.

2.11. اللعاب بوصفه وسيلة تشخيصية مثالية:

أشير سابقاً إلى احتواء اللعاب على طيف واسع من العناصر المهمة في تشخيص السرطان ومنها

البروتينات و mRNA و DNA. [97]

كذلك يمتلك اللعاب مجموعة من الإيجابيات مقارنة بالبلازما بوصفه وسيلة تشخيصية بسبب سهولة تجميعه

وتخزينه ونقله بالإضافة إلى التكلفة المادية القليلة، وتوفره بكميات كافية للتحليل، ولجمع عينات متكررة للمراقبة

والمتابعة. [98]

بناءً على ذلك فالتحليل المعتمدة على اللعاب وتطوير استخداماته التشخيصية لها أهمية كبيرة خاصة في تحديد

المجموعات ذوات الخطورة العالية للإصابة بالسرطان أو المرضى المصابين بالسرطان سابقاً. [99]

الفصل الثاني عشر

الدراسة العملية

1.12. خلفية البحث وهدفه:

إن أورام الفم والغدد اللعابية من أكثر أورام الرأس والعنق شيوعاً وتتنزايد الإصابة بها سنوياً إذ وصلت إلى

275 ألف حالة سنوياً. كما أن تأخر التشخيص ووصول الورم إلى مراحل متقدمة له تأثير سلبي على نوعية

الحياة لدى المرضى، وهو يزيد من نسبة الوفيات.

ازدادت في الآونة الأخيرة أهمية دور الواسمات الورمية في الأنسجة وسوائل الجسم في تدبير أورام الرأس والعنق،

والعديد من الأبحاث أوجدت أن اللعب يمكن استخدامه ليكون وسيلة تشخيصية غير راضة، وسهلة من حيث

الحصول عليها في التحاليل المخبرية للتشخيص.

تهدف الدراسة بشكل أساسي إلى دراسة إمكانية استخدام اللعب ليكون وسيلة تشخيصية لآفات الخبيثة في الفم

والغدد اللعابية عن طريق معايرة أنزيم اللاكتات ديهيدروجيناز فيه، كون هذا الأنزيم يؤدي دوراً مهماً في عملية

تحلل الغلوكوز اللاهوائي التي يعتمد عليها السرطان في إنتاج الطاقة اللازمة لعمليات الانقسام والتشكل الخلوي.

2.12. المواد والطرائق:

1.2.12. تصميم الدراسة:

دراسة تقديمية تستهدف مرضى آفات الفم والغدد اللعابية المراجعين للعيادة الأذنية في مشفى المواساة

والبيروني الجامعي، وذلك في الفترة الممتدة بين حزيران 2019 وآذار 2021.

2.2.12. المرضى:

هم المرضى المراجعون للعيادة الأذنية في مشفى المواساة ومشفى البيروني الجامعي الذين يعانون من

آفة فموية، أو آفة غدة لعابية لمدة تزيد عن 4 أسابيع، وغير معالجين سابقاً (جراحياً أو شعاعياً أو كيميائياً) خلال

الفترة الممتدة بين حزيران 2019 وآذار 2021.

معايير الاستبعاد: وجود أمراض فموية ترفع نسبة LDH، مثل التهاب حول الأسنان، والأورام الناكسة،

والمرضى الذين رفضوا الدخول في البحث.

3.2.12. الطرائق:

جُمع المرضى من الحالات المراجعة للعيادة الأذنية في مشفى المواساة ومشفى البيروني، بعد فحصهم والتأكد

من تحقيقهم لمعايير القبول، وليس لديهم أي من معايير الاستبعاد واستُخدم استبيان طُبّق على جميع أفراد العينة،

وجُمعت عن طريقه البيانات الآتية:

- هوية المريض الشخصية.
- سوابق التدخين.
- نتيجة التشريح المرضي.
- تحديد حجم الورم الخبيث ودرجة تمايزه الورمي.
- نتيجة تحليل LDH في اللعب.

جمع عينات اللعب وتحري قيمة LDH فيها: حُصِرَ المرضى صباحاً بعد مدة صيام لا تقل عن 6 ساعات،

وذلك لتجنب وجود تبدلات كيميائية في تركيب اللعب خلال النهار وبعد الطعام.

طُلب من المرضى المضمنة جيداً بكمية 30 مل من الماء، وأُخذت العينة عن طريق البصاق في عبوة عقيمة،

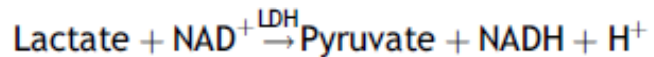
وذلك بعد جمع 2مل تقريباً من اللعب خلال 5 دقائق (لعب غير محرض)، ثم نُقلت إلى المختبر مباشرة أو بعد

حفظها في البراد لمدة 24 ساعة كحد أقصى، وذلك لعدم وجود تغير هام في قيم LDH خلال المدة السابقة.

أُجري تثجيل العينة لمدة خمس دقائق وبسرعة 2000 دورة في الدقيقة ثم نُقلت إلى جهاز المعايرة، وقد اعتمدت

الطريقة المقترحة من IFCC وتوصيات الجمعية الألمانية للكيمياء السريرية GSKC، هذه الطريقة تسمح بقياس

فعالية LDH عن طريق مراقبة إرجاع NAD^+ عند طول موجة 340 nm، بالاعتماد على التفاعل الآتي:



إذ تتناسب فعالية LDH بشكل مباشر مع تغير الامتصاصية عبر الزمن بسبب تحويل NAD^+ إلى NADH .

4.2.12. التحليل الإحصائي:

تضمنت الدراسة 100 حالة قُسمت حسب نتائج التشريح المرضي إلى خمس مجموعات تحتوي كل منها على 20 حالة وهي (الأورام الخبيثة في الفم، والأورام السليمة في الفم، والأورام الخبيثة في الغدد اللعابية، والأورام السليمة في الغدد اللعابية ومجموعة الشواهد) والمقارنة بينها وبين الدراسات المرجعية.

استُخدم برنامج (SPSS v 22) لتحليل البيانات وتوصيفها، وقد استخدم اختبار الترابط لـ Pearson لتحري وجود ترابط بين الجنس والعمر والتدخين وقيمة LDH في اللعب في عينات الشواهد (وبذلك نستبعد وجود تداخل في نتائج الترابط بسبب وجود الآفات).

واستُخدم اختبار one way ANNOVA (اختبار التباين الأحادي للعينات المستقلة) لدراسة العلاقة بين قيم

LDH في اللعب ونتائج التشريح المرضي، ودرجة التمايز الورمي، وحجم الورم.

وعُتمدت قيمة $p \leq 0.05$ كقيمة إحصائية هامة.

3.12. النتائج:

1.3.12. الخصائص الديموغرافية للعينة:

1.1.3.12. توزع العينة حسب الجنس:

قُسم العدد الإجمالي المرضى إلى خمس مجموعات:

الأولى مجموعة سرطانات الفم 20 حالة (13 ذكور و7 إناث)

الثانية مجموعة الأورام السليمة في الفم 20 حالة (9 ذكور و11 إناث)

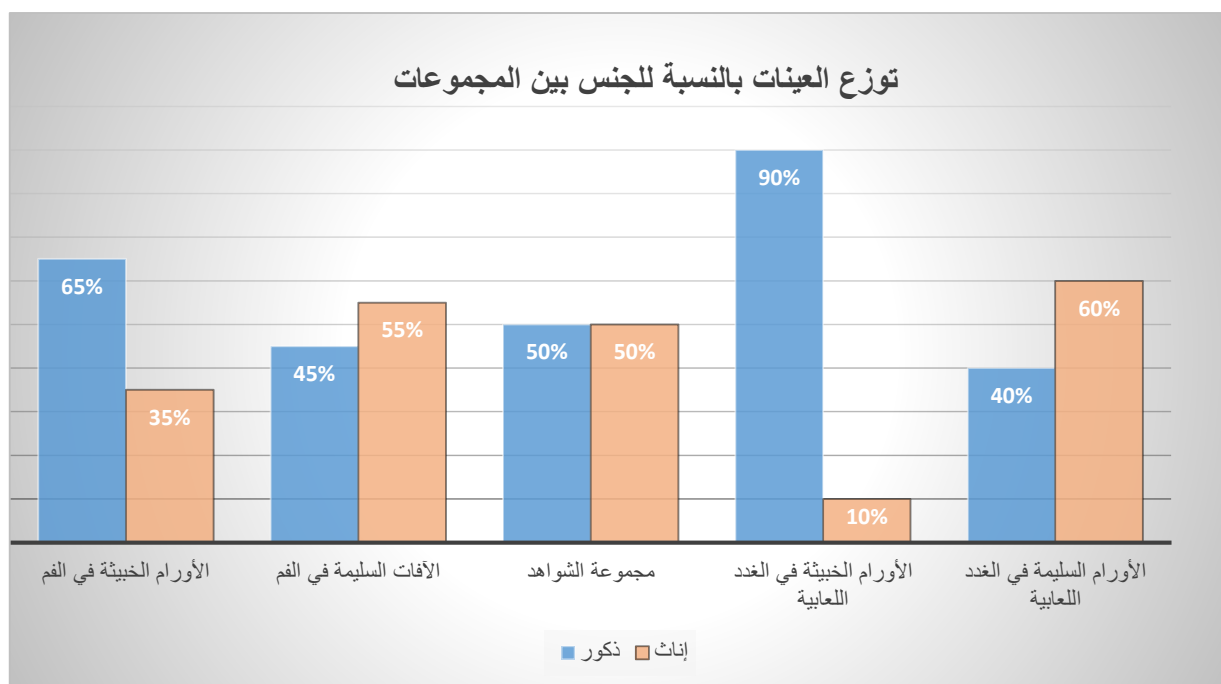
الثالثة مجموعة الشواهد أو الأشخاص السليمين 20 حالة (10 ذكور و10 إناث).

الرابعة مجموعة سرطانات الغدد اللعابية 20 حالة (18 ذكور و2 إناث)

الخامسة مجموعة أورام الغدد اللعابية السليمة 20 حالة (8 ذكور و12 إناث)

الجدول 1 يبين توزع العينة بحسب الجنس بين المجموعات:

الجنس	الأورام الخبيثة في الفم	الآفات السليمة في الفم	مجموعة الشواهد	الأورام الخبيثة في الغدد اللعابية	الأورام السليمة في الغدد اللعابية
ذكور	(13) 65%	(9) 45%	(10) 50%	(18) 90%	(8) 40%
إناث	(7) 35%	(11) 55%	(10) 50%	(2) 10%	(12) 60%
المجموع	(20) 100%	(20) 100%	(20) 100%	(20) 100%	(20) 100%



المخطط 1: يوضح توزع العينات بالنسبة للجنس

2.1.3.12. توزع العينة حسب العمر:

الجدول 2: يوضح متوسط أعمار المرضى في مجموعات الدراسة:

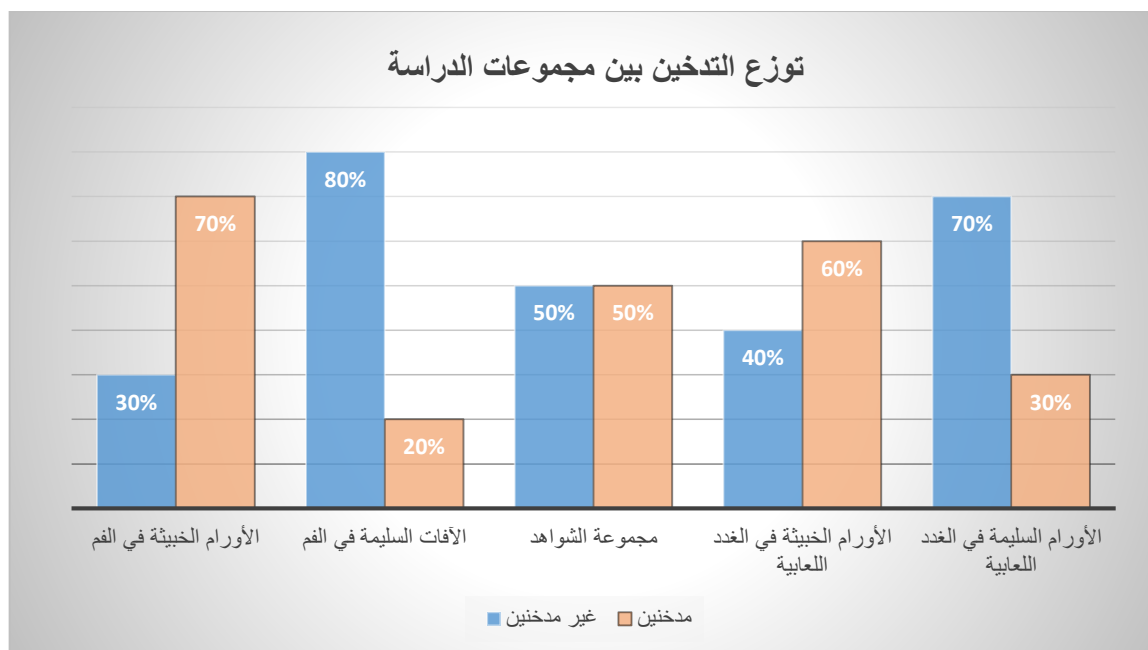
المجموعات	المتوسط	الانحراف المعياري	أصغر عمر	أكبر عمر
الأورام الخبيثة في الفم	61.2 سنة	12.8	40	82
الآفات السليمة في الفم	45.2 سنة	17.5	13	77

مجموعة الشواهد	47.4 سنة	21.7	18	83
الأورام الخبيثة في الغدد اللعابية	60.5 سنة	12.1	35	81
الأورام السليمة في الغدد اللعابية	39.9 سنة	16.1	16	75

3.1.3.12. توزيع عينة الدراسة حسب سوابق التدخين:

الجدول 3: يوضح توزيع المدخنين في كل من مجموعات الدراسة:

الأورام السليمة في الغدد اللعابية	الأورام الخبيثة في الغدد اللعابية	مجموعة الشواهد	الآفات السليمة في الفم	الأورام الخبيثة في الفم	
(14) 70%	(8) 40%	(10) 50%	(16) 80%	(6) 30%	غير مدخنين
(6) 30%	(12) 60%	(10) 50%	(4) 20%	(14) 70%	مدخنين

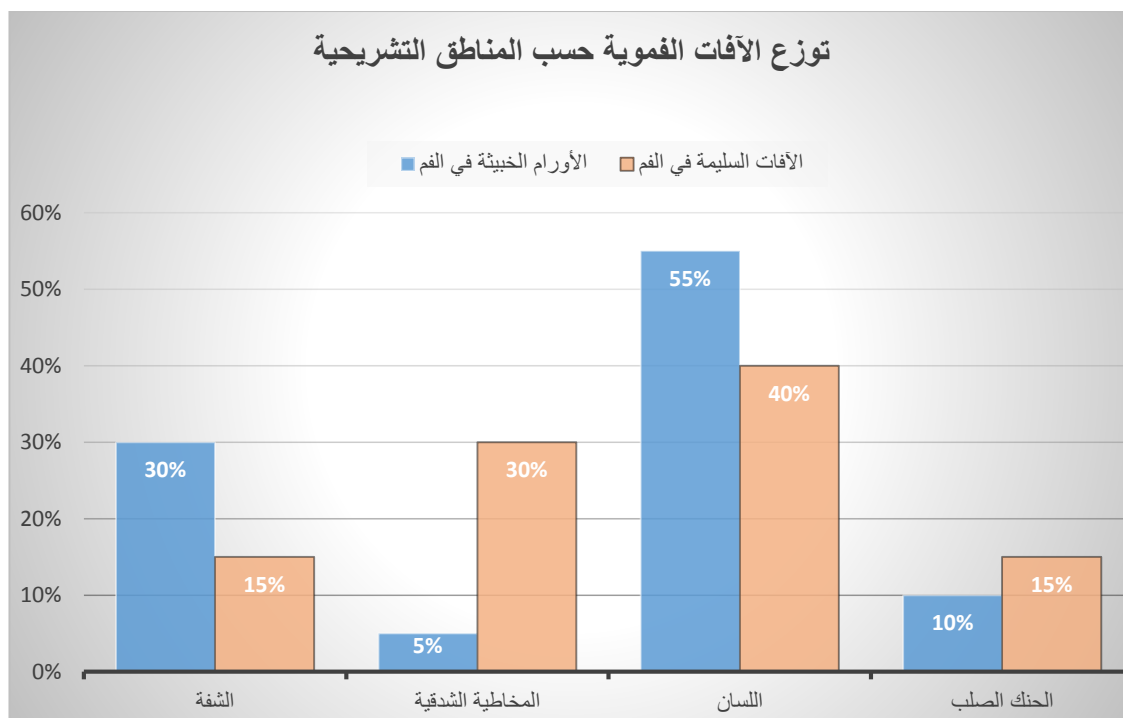


المخطط 2: يوضح توزع التدخين بين مجموعات الدراسة

4.1.3.12. توزع الإصابات حسب المناطق التشريحية:

الجدول 4: يوضح توزع الآفات الفموية بالنسبة للمناطق التشريحية:

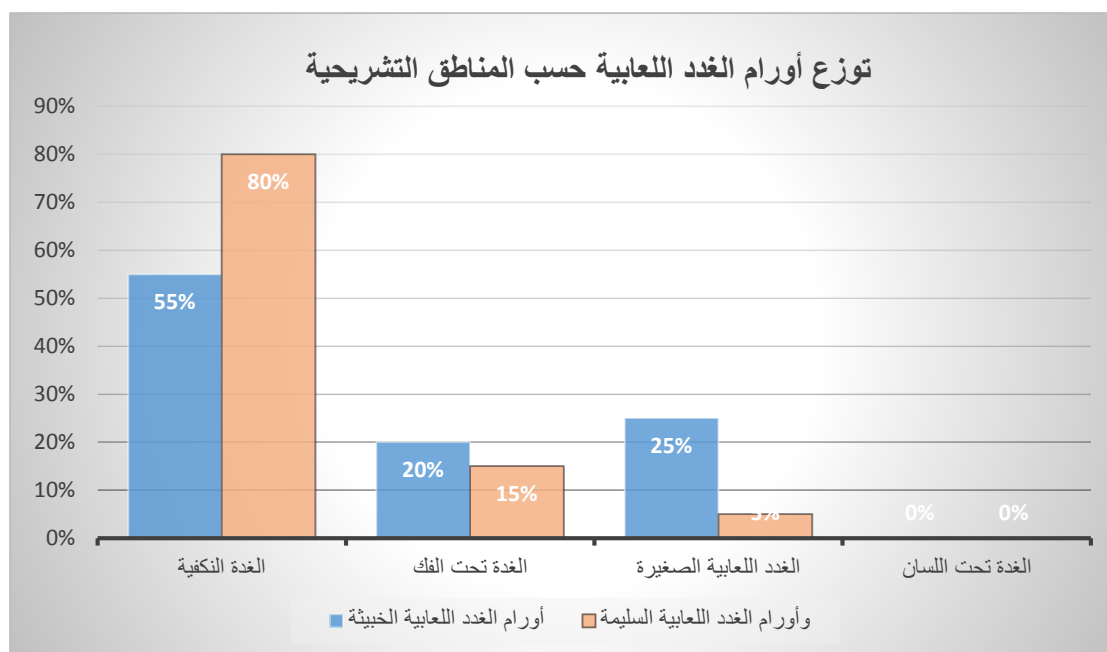
الحنك الصلب	اللسان	المخاطية الشدية	الشفة	
10% (2)	55% (11)	5% (1)	30% (6)	أورام الفم الخبيثة
15% (3)	40% (8)	30% (6)	15% (3)	آفات الفم السليمة



المخطط 3: يوضح توزع الآفات الفموية حسب المناطق التشريحية

الجدول 5: يوضح توزع أورام الغدد اللعابية حسب المناطق التشريحية:

أورام الغدد اللعابية	الغدة النكفية	الغدة تحت الفك	الغدة اللعابية الصغيرة	الغدة تحت اللسان
أورام الغدد اللعابية الخبيثة	(11) 55%	(4) 20%	(5) 25%	0%
وأورام الغدد اللعابية السليمة	(16) 80%	(3) 15%	(1) 5%	0%



المخطط 4: يوضح توزع أورام الغدد اللعابية حسب المناطق التشريحية

5.1.3.12. توزع سرطانات الفم حسب حجم الورم ودرجة التمايز الورمي:

الجدول 6: يوضح توزع حالات سرطانات الفم بحسب حجم الورم ودرجة التمايز الورمي:

درجة التمايز الورمي		حجم الورم	
(5) 25%	Grade I	(4) 20%	T1
(11) 55%	Grade II	(9) 45%	T2
(4) 20%	Grade III	(4) 20%	T3
		(3) 15%	T4

2.3.12. دراسة نتائج LDH في اللعاب عند مجموعة الشواهد:

دُرست نتائج LDH في اللعاب بحسب العمر والجنس وسوابق التدخين، وتحري وجود ترابط إحصائي

هام بينها في مجموعة الشواهد فقط، وذلك لأن العوامل السابقة ترتبط ارتباطاً كبيراً بسلامة أو خباثة الآفات ومن

ثم فإن دراسة علاقة ترابطها مع قيم LDH في المجموعات كافة سيعطي نتائج غير صحيحة بسبب تداخل

عوامل التأثير فيما بين المتغيرات.

يوضح الجدول 7 متوسط قيم LDH في عينة الشواهد:

		المتوسط	الانحراف المعياري	أصغر قيمة	أعلى قيمة
الجنس	ذكور	272.3 وحدة/ل	80.1	160	401
	إناث	291.6 وحدة/ل	76.3	194	424
التدخين	لا	291.9 وحدة/ل	89.3	160	424
	نعم	272 وحدة/ل	65.3	183	378

بعد التأكد من أن قيم LDH تتبع التوزيع الطبيعي، وباستخدام معامل الارتباط لـ Pearson درست علاقة الترابط،

والنتائج موضحة في الجدول 8:

الجدول 8: الترابط بين كل من العمر والجنس والتدخين مع قيم LDH في اللعب

		LDH	age	gender	Smoking
LDH	Pearson Correlation	1	-.072	.129	-.133
	Sig. (2-tailed)		.763	.588	.576
	N	20	20	20	20

حسب الجدول السابق استنتج ما يأتي:

لا يوجد ترابط بين قيم LDH في اللعب والجنس إذ بلغت قيمة $\text{sig}=0.588 > 0.5\%$ ومن ثم فإن علاقة

الترابط بين المتغيرين مرفوضة.

وبالنسبة للترابط بين قيمة LDH في اللعب والعمر فقد بلغت قيمة $\text{sig}=0.763 > 0.05$ وبناءً على ذلك فإن

علاقة الترابط بين المتغيرين مرفوضة.

وكذلك علاقة الترابط بين قيمة LDH في اللعب والتدخين مرفوضة إذ بلغت قيمة $\text{sig}=0.756$ وهي أكبر من

0.05

وبذلك أثبت عدم وجود تأثير للعمر أو الجنس أو التدخين في قيم LDH في اللعب.

3.3.12. دراسة علاقة نتائج LDH في اللعب بنتيجة التشريح المرضي في آفات الفم

وأورامه: حيث كانت جميع نتائج التشريح المرضي للآفات الخبيثة SCC

الجدول 9: الإحصاء الوصفي لقيم LDH في اللعب بحسب نتيجة التشريح المرضي في آفات الفم وأورامه:

أعلى قيمة	أصغر قيمة	الانحراف المعياري	المتوسط	
910	520	123	678.65 وحدة/ل	أورام الفم الخبيثة
432	102	98.6	253.7 وحدة/ل	آفات الفم السليمة
424	160	76.78	281.95 وحدة/ل	الشواهد

لدراسة هذه العلاقة أجرينا اختبار One way ANOVA، وهو اختبار التباين الأحادي للمقارنة بين المتوسطات

في المجموعات الثلاث (الخبيثة والسليمة والشواهد) وتحري العلاقة بينها.

فرضية العدم: لا يوجد اختلاف بين متوسطات المجموعات.

الفرضية البديلة: يوجد اختلاف بين اثنين من المتوسطات على الأقل.

الجدول 10: اختبار Levene لتجانس التباين بين مجموعات التشريح المرضي:

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
3.349	2	57	.042

الجدول 11: نتيجة اختبار التباين الأحادي ANOVA بين مجموعات التشريح المرضي:

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	2258343.033	2	1129171.517	110.205	.000
Within Groups	584029.700	57	10246.135		
Total	2842372.733	59			

الجدول 12: اختبار Games-Howell للمقارنات المتعددة:

Multiple Comparisons

Dependent Variable: LDH

Games-Howell

(I) pathology	(J) pathology	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Control	benign	28.25000	27.94690	.575	-40.0730	96.5730
	malignant	-396.70000*	32.41432	.000	-476.3704	-317.0296
Benign	control	-28.25000	27.94690	.575	-96.5730	40.0730
	malignant	-424.95000*	35.24377	.000	-511.0669	-338.8331
Malignant	control	396.70000*	32.41432	.000	317.0296	476.3704
	benign	424.95000*	35.24377	.000	338.8331	511.0669

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

نلاحظ من الجدول 11 لاختبار التباين الأحادي أن قيمة $\text{sig} < 0.05$ ، وبناءً على ذلك فإن فرضية العدم

مرفوضة، وسنقبل الفرضية البديلة، أي أنه يوجد اختلاف في قيمة LDH في اللعب تبعاً لنتيجة التشريح

المرض.

نستنتج من الجدول 10 لاختبار Levene عدم وجود تجانس في التباين بين المجموعات، إذ بلغت قيمة

$$\text{Sig} = 0.04 \text{ وهي أصغر من } 0.05$$

لذلك نلجأ في الاختبارات اللاحقة للمقارنات المتعددة إلى استخدام اختبار Games-Howell الموضح في

الجدول 12 الذي نستنتج منه:

- الفارق في قيمة LDH في اللعب بين مجموعتي الحالات السليمة والشواهد غير هام إحصائياً إذ بلغت

$$\text{قيمة sig}=0.575 \text{ وهي أكبر من } 0.05$$

- الفارق في قيمة LDH في اللعب بين مجموعتي الحالات الخبيثة والشواهد هام إحصائياً، وذلك لأن قيمة

$$\text{sig}<0.05, \text{ وبحسب إشارة الفارق بين المتوسطات نستنتج أنه تزداد قيمة LDH في حالات الأورام}$$

الخبيثة في الفم عنها في حالات الشواهد.

- الفارق في قيمة LDH في اللعب بين مجموعتي الحالات السليمة والخبيثة هام إحصائياً، إذ إن قيمة

$$\text{sig}<0.05, \text{ وحسب إشارة الفارق بين المتوسطات نستنتج أنه تزداد قيمة LDH في حالات الأورام}$$

الخبيثة في الفم عنها في حالات الآفات السليمة.

4.3.12. دراسة علاقة نتائج LDH في اللعب بحجم الورم في أورام الفم الخبيثة:

الجدول 13: يوضح الإحصاء الوصفي لقيم LDH في اللعب بحسب حجم الورم الخبيث (SCC) في الفم:

أكبر قيمة	أصغر قيمة	الانحراف المعياري	المتوسط	
861	611	106.4	718.8 وحدة/ل	T1
910	553	119.7	702.67 وحدة/ل	T2
776	520	119.2	598.5 وحدة/ل	T3
851	526	169.8	660 وحدة/ل	T4

أُجري اختبار One way ANOVA للمقارنة بين المتوسطات في المجموعات الأربع.

فرضية العدم: لا يوجد اختلاف بين متوسطات المجموعات.

الفرضية البديلة: يوجد اختلاف بين اثنين من المتوسطات على الأقل.

الجدول 14: يوضح نتيجة اختبار التباين الأحادي ANOVA بين مجموعات حجم الورم:

ANOVA

LDH

	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	38362.800	3	12787.600	.822	.501
Within Groups	248875.750	16	15554.734		
Total	287238.550	19			

نلاحظ من الجدول 14 أن قيمة $\text{sig}=0.501$ وهي أكبر من 0.05 وبناءً على ذلك نقبل الفرضية العدم أي أنه

لا يوجد اختلاف في قيمة LDH في اللعب تبعاً لحجم الورم، وبذلك لا حاجة لإجراء الاختبارات اللاحقة.

5.3.12. دراسة علاقة نتائج LDH في اللعب بدرجة التمايز الورمي في أورام الفم

الخبیثة:

الجدول 15: يوضح الإحصاء الوصفي لقيم LDH في اللعب بحسب درجة التمايز الورمي:

أعلى قيمة	أصغر قيمة	الانحراف المعياري	المتوسط	
625	520	48.1	566.8 وحدة/ل	Grade I
836	545	96.4	683.1 وحدة/ل	Grade II
910	603	137.9	806.3 وحدة/ل	Grade III

أُجري اختبار One way ANOVA للمقارنة بين المتوسطات في المجموعات الثلاث.

وفيما يلي النتائج:

الجدول 16: يوضح اختبار Levene لتجانس التباين بين مجموعات التمايز الورمي:

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.094	2	17	.154

الجدول 17: نتيجة اختبار التباين الأحادي ANOVA بين مجموعات التمايز الورمي:

ANOVA

LDH

	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	127896.091	2	63948.045	6.823	.007
Within Groups	159342.459	17	9373.086		
Total	287238.550	19			

الجدول 18: يوضح اختبار LSD للمقارنات المتعددة:

Multiple Comparisons

Dependent Variable: LDH

LSD

		Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
(I) grade	(J) grade				Lower Bound	Upper Bound
I	II	-116.29091*	52.21797	.040	-226.4612	-6.1206
	III	-239.45000*	64.94527	.002	-376.4726	-102.4274
II	I	116.29091*	52.21797	.040	6.1206	226.4612
	III	-123.15909*	56.52761	.044	-242.4219	-3.8963
III	I	239.45000*	64.94527	.002	102.4274	376.4726
	II	123.15909*	56.52761	.044	3.8963	242.4219

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

نلاحظ من الجدول 17 لاختبار التباين الأحادي أن قيمة $\text{sig}=0.07$ وهي أصغر من 0.05 وبناءً على ذلك

فإن فرضية العدم مرفوضة، وسنقبل الفرضية البديلة أي أنه يوجد اختلاف في قيمة LDH في اللعب تبعاً درجة التمايز الورمي.

نستنتج من الجدول 16 لاختبار Levene وجود تجانس في التباين بين المجموعات، إذ بلغت قيمة $\text{sig} =$

0.154 وهي أكبر من 0.05

لذلك نلجأ في الاختبارات اللاحقة للمقارنات المتعددة إلى استخدام اختبار LSD الموضح في الجدول 18 الذي

نستنتج منه:

- الفارق في قيمة LDH في اللعب بين مجموعتي الدرجتين II،I هام إحصائياً، إذ بلغت قيمة

$\text{sig}=0.040$ وهي أصغر من 0.05، وبحسب إشارة الفارق بين المتوسطات نستنتج أن قيم LDH في

أورام الدرجة الثانية أعلى منها في أورام الدرجة الأولى.

- الفارق في قيمة LDH في اللعب بين مجموعتي الدرجتين III،II هام إحصائياً وذلك لأن قيمة

$\text{sig}=0.044$ وهي أصغر من 0.05، وبحسب إشارة الفارق بين المتوسطات نستنتج أن قيم LDH في

أورام الدرجة الثالثة أعلى منها في أورام الدرجة الثانية.

- الفارق في قيمة LDH في اللعب بين مجموعتي الدرجتين III،I هام إحصائياً إذ إن قيمة $\text{sig}=0.002$

وهي أصغر من 0.05، وبحسب إشارة الفارق بين المتوسطات نستنتج أن قيم LDH في أورام الدرجة

الثالثة أعلى منها في أورام الدرجة الأولى.

6.3.12. دراسة علاقة نتائج LDH في اللعب بنتيجة التشريح المرضي في أورام الغدد

اللعابية:

الجدول 19: الإحصاء الوصفي لقيم LDH في اللعب بحسب نتيجة التشريح المرضي في أورام الغدد اللعابية:

أعلى قيمة	أصغر قيمة	الانحراف المعياري	المتوسط	
560	190	103.3	340.2 وحدة/ل	الأورام الخبيثة
440	129	74.8	336.2 وحدة/ل	الأورام السليمة
424	160	76.78	281.95 وحدة/ل	الشواهد

أُجري اختبار One way ANOVA للمقارنة بين المتوسطات في المجموعات الثلاث (السليمة والخبيثة

والشواهد).

الجدول 20: نتيجة اختبار التباين الأحادي ANOVA بين مجموعات التشريح المرضي في أورام الغدد اللعابية:

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	42272.533	2	21136.267	2.860	.066
Within Groups	421266.050	57	7390.632		
Total	463538.583	59			

دور عيار اللاكتات ديهيدروجيناز في اللعاب في تشخيص سرطانات الفم والغدد اللعابية/ د.مجد عمار 88

نلاحظ من الجدول 14 أن قيمة $\text{sig}=0.066$ وهي أكبر من 0.05 وبناءً على ذلك نقبل الفرضية العدم أي أنه

لا يوجد اختلاف في قيمة LDH في اللعاب تبعاً لنتيجة التشريح المرضي في أورام الغدد اللعابية، وبذلك لا حاجة

لإجراء الاختبارات اللاحقة.

4.12. المقارنة مع الدراسات العالمية:

1.4.12. تقدير قيمة اللاكتات ديهيدروجيناز اللعابي عند مرضى الطلوان الفموي

والسرطانة شائكة الخلايا الفموية: دراسة كيميائية حيوية في الهند 2018

Estimation of salivary lactate dehydrogenase in oral leukoplakia and oral

squamous cell carcinoma: A biochemical study

Shrikant Patel, Rashmi Metgud Department of Oral and Maxillofacial Pathology, Pacific

Dental College and Hospital, Pacific Academy of Higher Education and Research (PAHER)

University, Udaipur, Rajasthan, India

اشتملت الدراسة على 75 حالة، قسمت إلى ثلاث مجموعات: الأولى 25 شخصاً سليماً، الثانية 25 مريض

طلوان فموي دون سوابق أخرى، الثالثة 25 مريض SCC فموي، حُللت قيمة LDH اللعابي لهم.

أظهرت نتائج المقارنات بين المجموعات أن قيم LDH اللعابي تزداد عند مرضى طلوان الفم عن الأشخاص

السليمين، وتزداد بشكل أكبر عند مرضى SCC الفم، وبإجراء مقارنة حسب درجات التمايز الورمي وجدوا أن

قيمة LDH اللعابي تزداد بازدياد الدرجة الورمية.

خلصت الدراسة إلى أن تحليل أنزيم LDH اللعابي يعكس تغيراً هاماً في قيم LDH عند مرضى الطلوان و SCC

الفم. ويوضح الجدول 21 مقارنة لمتوسطات قيم LDH بين الدراستين، وقد لوحظ أن متوسطات القيم بين

مجموعات المقارنة في الدراستين متقاربة.

الجدول 21: يوضح مقارنة متوسطات قيم LDH اللعابي في المجموعات بين دراسة Patel.S et al ودراستنا

متوسط قيمة LDH اللعابي	دراسة Patel.S et al.	دراستنا
مرضى SCC الفم	686.40±	678.65 ± 123
الشواهد	261.16	281.95
Grade I	745.53	566.8 ± 48.1
Grade II	799.129	683.1 ± 96.4
Grade III	828.25	806.3 ± 137.9

2.4.12. الأهمية الإنذارية لقيم LDH في اللعاب والمصل قبل الجراحة عند مرضى

SCC الفم: دراسة أجريت في الهند 2018

Prognostic Significance of Preoperative Salivary and Serum Lactate

Dehydrogenase in Oral Squamous Cell Carcinoma Patients

Swetha Acharya¹, Jyoti Kale², Kaveri Hallikeri³ and Anil Desai⁴

اشتملت الدراسة على 90 شخصاً (60 مرضى SCC فم، 30 شواهد) أُجري تقييم مستوى LDH لديهم في

اللعاب والمصل مع جعل 450 وحدة/ل الحد الفاصل بين القيم الطبيعية والمرضية.

أظهرت النتائج ارتفاع قيم LDH اللعابي ≤ 450 وحدة/ل في 70% من مرضى SCC الفم، وبينت أن متوسط

قيمة LDH اللعابي لديهم أعلى بشكل ملحوظ عند المرضى منه عند الشواهد.

ومتوسط قيم LDH اللعابي ازدادت ازدياداً ملحوظاً عند امتداد الورم ليشمل العظم أكثر من المرضى الذين لم

يمتد الورم ليغزو العظم لديهم.

أما بالنسبة لـ LDH المصل فقد لوحظ ارتفاعه ≤ 228 وحدة/ل عند 83% من مرضى SCC الفم، ومتوسط

قيمة LDH في المصل لديهم أعلى بشكل ملحوظ عند المرضى منه عند الشواهد. وإن متوسط LDH في

المصل أعلى بشكل ملحوظ عند مرضى النقائل العقدية أكثر منه عند المرضى الذين لا توجد لديهم نقائل عقدية،

ومتوسط قيمة LDH اللعابي أكبر من متوسط قيمة LDH المصلي مع وجود علاقة ترابط إيجابية بينها.

ولم يُلاحظ أي فارق إحصائي هام بين المجموعات في قيم LDH اللعابي بحسب العمر، والجنس، والموقع،

والعادات الشخصية ومدتها، وحجم الورم ومرحلته، ودرجة التمايز الورمي، وعمق الإصابة، والنقائل العقدية،

وغزو الجلد، ونسبة الحمضات، والغزو حول الأعصاب أو تبرعم الورم.

وبناءً على ذلك خلصت الدراسة إلى أن ارتفاع قيم LDH قد يكون دليلاً على تطور المرض، وإن ازدياد قيم

LDH قد يشير إلى وجود الخباثة وامتداد الورم.

قمنا بمقارنة لمتوسطات قيم LDH بين الدراستين في مجموعتي مرضى SCC الفم والشواهد في الجدول 22

الجدول 22: يوضح مقارنة متوسطات قيم LDH اللعابي في المجموعات بين دراسة Acharya.S et al ودراستنا

متوسط قيمة LDH اللعب	دراسة Acharya.S et al	دراستنا
مرضى SCC الفم	1143.70 ± 749.53	678.65 ± 123
الشواهد	268.23 ± 67.84	281.95 ± 76.78

يلاحظ وجود تقارب في المتوسطات في مجموعتي الشواهد، أما مجموعة SCC فيلاحظ أن متوسط قيم LDH

لديهم أعلى من المتوسط في دراستنا، مع ملاحظة أن قيمة الانحراف المعياري في دراستهم أعلى بكثير.

3.4.12. مستويات اللاكتات ديهيدروجيناز والبروتين الارتكاسي C والمستضد الورمي

125 عند مرضى الحزاز المسطح و SCC الفم: إيران 2021:

Salivary Lactate Dehydrogenase, C – reactive protein, and Cancer

Antigen 125 Levels in Patients with Oral Lichen Planus and Oral

Squamous Cell Carcinoma

Marieh Honarmand 1 Ramin Saravani 2, Leila Farhad–Mollashahi 3 and Amin Smailpo

وهي دراسة حالة شاهد، أُجري فيها تقييم الواسمات اللعابية في لعاب غير محرض عند 55 مريضاً (15 مريضاً لديه SCC فم، 20 مريضاً لديه حزاز مسطح و 20 شخصاً سليماً).

أظهرت النتائج أن مستوى LDH و CA125 أبدى ارتفاعاً ملحوظاً عند مرضى SCC الفم والحزاز المسطح مقارنة بمجموعة الأشخاص السليمين.

أما مستوى CRP في المصل فقد أبدى ارتفاعاً ملحوظاً عند مرضى SCC الفم مقارنة بمرضى الحزاز المسطح، إضافة إلى أن مستوى CRP عند مرضى الحزاز المسطح كان أعلى منه في مجموعة الشواهد، لكن هذا الاختلاف لم يكن ذا أهمية إحصائية.

وبذلك خلصت الدراسة إلى أن تحري مستويات LDH و CA125 و CRP في اللعاب قد يقدم وسيلة غير غازية، ومناسبة للتنبؤ بالتبدلات السرطانية، وإن استخدامها في الممارسة السريرية يحتاج إلى أبحاث أكثر.

يوضح الجدول 23 مقارنة لمتوسطات قيم LDH اللعابي بين الدراستين، إذ نلاحظ تقارباً في متوسطات قيم

LDH بين الدراستين.

الجدول 23: مقارنة متوسطات قيم LDH اللعابي في المجموعات بين دراسة Honarmand.M et al ودراستنا

متوسط قيمة LDH اللعابي	دراسة Honarmand.M et al	دراستنا
مرضى SCC الفم	505.44 ± 126.79	678.65 ± 123
الشواهد	215.98 ± 114.1	281.95 ± 76.78

4.4.12. اللاكتات ديهيدروجيناز اللعابي تقنية جديدة لكشف سرطان الفم وتشخيصه:

الهند 2015:

Salivary Lactate Dehydrogenase (LDH), a Novel Technique in Oral Cancer

Detection and Diagnosis.

Kavyashree Lokesh¹, Jayanthi Kannabiran², Mahesh Dathu Rao³

تضمنت الدراسة 30 مريضاً مشخصاً SCC فم و 20 شخصاً سليماً ليكونوا مجموعة شواهد، وقد جُمعت عينات

لعاب غير محرض منهم، وأُجريت معايرة لمستوى LDH فيها ثم أُجريت مقارنة النتائج بين المجموعتين.

أظهرت النتائج أن متوسط قيمة LDH عند مجموعة الشواهد 497 ومتوسط القيمة عند مرضى SCC الفم

1225، وبالمقارنة بين المجموعتين لوحظ وجود فارق ملحوظ وهام.

وكذلك أُجريت مقارنة بين قيم LDH حسب درجة التمايز الورمي، وكانت نتائج المتوسطات 1049.07،

1309.50 و 1586.2 على التوالي لجيدة التمايز، ومتوسطة التمايز، وسيئة التمايز، وبناءً على ذلك فالفرق

بينها له أهمية من الناحية الإحصائية.

وخلصت الدراسة إلى أن الارتفاع في أنزيم LDH قد يستخدم بوصفه وسيلة تشخيصية خاصة إذا أُجريت تحاليل

مساعدة لواسمات أخرى.

الجدول 24: يبين مقارنة متوسطات قيم LDH اللعب في المجموعات بين دراسة Lokesh.K et al ودراستنا:

متوسط قيمة LDH اللعب	دراسة Lokesh.K et al	دراستنا
مرضى SCC الفم	1225 ± 221.79	678.65 ± 123
الشواهد	497 ± 51.57	281.95 ± 76.78
Grade I	1049.07 ± 46.89	566.8 ± 48.1
Grade II	1309.50 ± 68.79	683.1 ± 96.4
Grade III	1586.2 ± 203.20	806.3 ± 137.9

5.12. المناقشة:

يعد السرطان السبب الثاني للوفاة في الولايات المتحدة الأمريكية بعد حوادث السير، إن أعراضه غير نوعية، وقد لا يتظاهر سريريا إلا في مرحلة متقدمة، وبعد انتشار انتقالاته في الجسم. لذلك فإن الكشف المبكر عنه وتشخيصه يعد عاملاً مهماً جداً في نجاح العلاج.

في الآونة الأخيرة تطورت وسائل التشخيص وتقنياته، ومن بينها الطبقي المحوري، والرنين المغناطيسي، والتصوير المقطعي البوزيتروني، إذ تمتلك هذه الوسائل حساسية عالية لكن التكلفة المادية المرتفعة والتعرض للأشعة حدّ من استخدامها لأغراض المسح الاستقصائي، وبذلك فنحن بحاجة إلى وسيلة موثوقة، وغير مكلفة، وغير راضة للتشخيص الباكر.

يحتوي اللعب على 99% من تركيبته على الماء، وتتنوع المكونات الباقية بين الجزيئات الصغيرة، والكبيرة بما فيها DNA و RNA والبروتينات والأنزيمات مثل اللاكتات ديهيدروجيناز، ويمكن القول إن التغيرات في تراكيز هذه المواد ونواتج الاستقلاب يمكن استخدامها في التحري الباكر عن السرطان، وتقييم الاستجابة للتدابير

العلاجية. [101]

على خلاف الخلايا الطبيعية تعتمد الخلية السرطانية تحلل الجلوكوز اللاهوائي بدلاً عن الفسفرة التأكسدية للحصول على الطاقة الكافية لتكاثر الخلايا السرطانية، حتى في بيئة منخفضة تركيز الأكسجين وتسمى هذه الظاهرة بتأثير فاربورغ.

يؤدي LDH دوراً أساسياً في تحفيز المرحلة الأخيرة لتحلل الجلوكوز اللاهوائي، إذ يحفز التحول العكوس

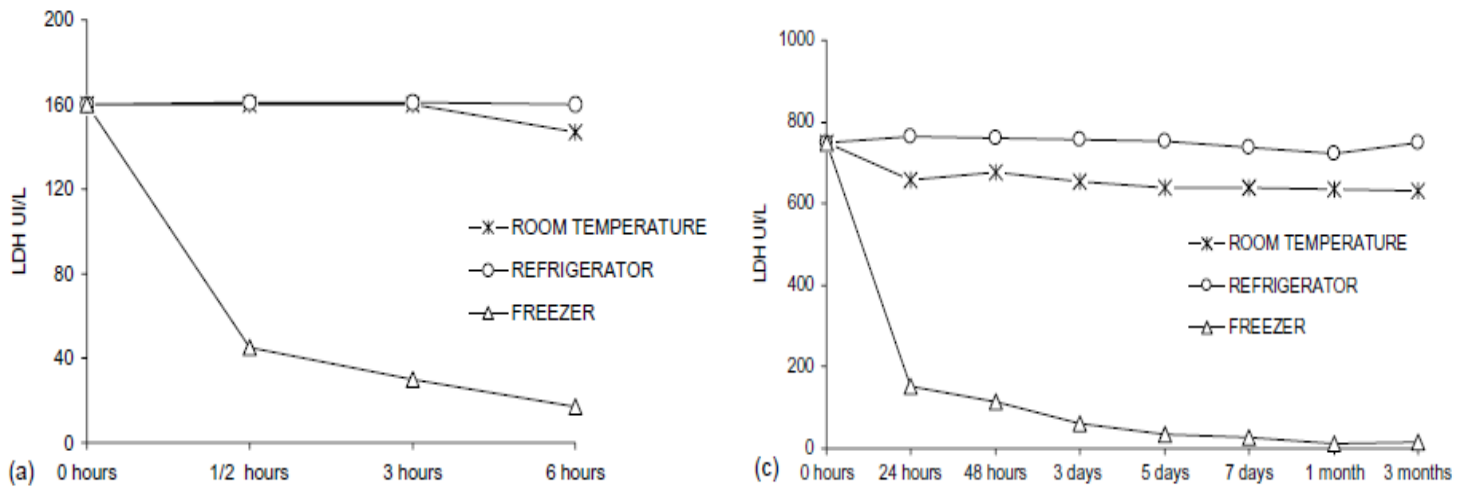
للبيروفات إلى لاكتات، وتترافق أيضاً مع تحويل NADH إلى NAD^+ [102].

وقد اعتمد هذا المبدأ في بحثنا حيث أُجريت معايرة الأنزيم في المختبر مباشرة بعد جمع عينة اللعاب أو خلال

مدة أقصاها 24 ساعة، وذلك لعدم وجود تغير هام في قيم LDH خلال المدة السابقة حسب الدراسات المُعدّة،

ومنها دراسة (Alonso.V 2004) إذ لوحظ تناقص قيمة LDH عند حفظ العينة في المجمدة فقط، أما ضمن

حرارة الغرفة أو في البراد فلم يُلاحظ فارق مهم في النتائج. [100]



الشكل 12 تغير قيم LDH اللعاب عبر الزمن وحسب طريقة الحفظ

ومن خلال النتائج أظهرت دراستنا وجود ارتفاع في قيم LDH اللعابي بين مرضى SCC الفم مقارنة بمرضى

الآفات السليمة والشواهد، وهذا ما توافق مع خلاصة مجموعة من الدراسات العالمية. ويعزى السبب الرئيسي في

هذا الارتفاع إلى ارتفاع معدل الانقسام الخلوي في الخلايا السرطانية، ومن ثم إنتاج الخلية لكميات أكبر من

حمض اللاكتات. وقد خلصت دراسة nagler إلى أن معظم مصدر LDH اللعابي ليس من الغدد اللعابية بل من

خلايا المخاطية الفموية. [103]

كذلك فإن تخرب النسيج الورمية أو النسيج المجاورة وموتها الخلوي يحرر الأنزيمات ويدفعها إلى الدوران الدموي

وهذا الأمر يؤدي إلى ارتفاع في مستويات الأنزيمات. [104]

وقد اتفقت دراستنا مع دراسة Patel.S. et al [105] على ارتفاع قيم LDH اللعابي عند مرضى SCC الفم

عنها في حالات الشواهد. الجدول 21. لكن الاختلاف كان من ناحية المجموعة الثانية إذ أجرى الباحثون دراسة

تحليل LDH اللعابي عند مرضى الطولون، أما في دراستنا فكانت مجموعة المقارنة الثانية مخصصة لمرضى

الآفات السليمة في الفم، إذ لم نجد تأثيراً لوجود آفة سليمة في الفم على قيم LDH في اللعاب.

وكذلك اتفقت الدراستان على ازدياد قيمة LDH اللعابي بازدياد درجة التمايز الورمي، وهذا يتفق مع النظرية التي

قدمها Nagler فيما يخص النظرة المستقبلية لاستخدامات LDH في اللعاب، لتحري عدوانية السرطانات الفموية،

إذ تزداد معدلات الانقسام الخلوي كلما ازدادت عدوانية الورم وهذا الأمر يفترض ازدياداً في قيم LDH. [103]

وبمقارنة نتائجنا مع نتائج دراسة Acharya.S [106] فقد كان الاتفاق على عدم وجود ترابط بين قيمة LDH

اللعابي والعمر أو الجنس أو العادات الشخصية (التدخين) أو حجم الورم.

كما تتفق هذه الدراسة مع دراستنا من ناحية وجود ارتفاع هام في قيم LDH اللعابي عند مرضى SCC الفم

مقارنة بالأشخاص الأصحاء. الجدول 22. مع وجود فارق وهو أنهم قاموا بتقسيم القيم إلى فئتين فقط (≥ 450)

و $(450 \leq)$ وكذلك قسموا عمر المرضى إلى فئتين ($45 \leq$ و $45 >$) أما في دراستنا فقد قمنا بإجراء الاختبارات

الإحصائية على القيم باعتبارها متغيراً كمياً عددياً وهذا ما يعطي قيمة إحصائية أعلى للنتائج.

وتختلف الدراستان من ناحية درجة التمايز الورمي، إذ لم تبدِ دراسة Acharya.S et al وجود علاقة بين درجة

التمايز الورمي وبين قيمة LDH اللعابي، أما دراستنا فقد وجدت ارتفاعاً في قيم LDH اللعابي كلما ازدادت درجة

التمايز الورمي.

أما بالمقارنة مع نتائج دراسة Honarmand.M [107]، فلكذلك تتفق دراستنا معها من ناحية ارتفاع مستويات

LDH اللعابي عند مرضى SCC الفم، مقارنة بمجموعة الشواهد. الجدول 23. والفرق أنهم قاموا بدراسة مجموعة

من مرضى الحزاز المسطح الفموي، أما في دراستنا فقد درست مجموعة من مرضى آفات الفم السليمة، والسبب

في مقارنتنا للأورام السليمة مع الخبيثة هو وجود بعض السمات المشتركة بينهما من حيث الزيادة في الانقسام

الخلوي، وآليات الهروب من الموت الخلوي، والجهاز المناعي، وكذلك تراجع آليات تثبيط التضاعف، لكنها لا

تمتلك خاصية الارتشاح ضمن الخلايا السليمة، والقدرة على إطلاق نقائل بعيدة، لذلك فإن استئصالها جراحياً يعد

علاجاً ناجحاً.

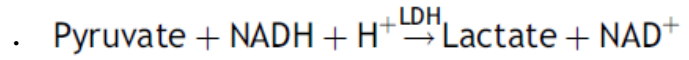
وقد لوحظ اختلاف كبير في متوسطات القيم بين دراستنا ودراسة Lokesh.S [108] في الجدول 24. إذ كان

الاتفاق بين الدراستين على وجود علاقة هامة بين قيمة LDH اللعابي ووجود SCC في الفم، كذلك وجود علاقة

هامة بين قيمة LDH اللعابي ودرجة التمايز الورمي. لكن فرق القيم منتظم بين المجموعات كافة، ويعزى ذلك

إلى الاختلاف في طريقة التحليل الكيميائي، فقد اعتمدت طريقتهم على قياس تناقص الامتصاصية عند طول

موجة 340 nm بالاعتماد على سرعة أكسدة NADH وفق المعادلة:



أما بالنسبة إلى أورام الغدد اللعابية فبحسب معلوماتنا لا يوجد أي بحث سابق يدرس العلاقة بين قيم LDH في

اللعب مع خبثة الآفات في الغدد اللعابية، وقد وجدنا من خلال إجراء الاختبارات الإحصائية أنه لا توجد علاقة

بين خبثة الآفات أو سلامتها وقيم LDH في اللعب.

ولتفسير هذه النتائج قمنا بوضع فرضيتين:

أولاً: لما كان اعتماد الخلية الورمية على تحلل الجلوكوز اللاهوائي لإنتاج الطاقة اللازمة للتكاثر الخلوي فإن

ارتفاع قيم LDH ضمن البيئة الورمية محقق، لكننا نفترض أن هذه الزيادة في LDH لا تُنقل بواسطة اللعب إلى

جوف الفم، بل تُطرح في الدم ليرتفع تركيزه في البلازما. والحقيقة أن ما خلص إليه بحث Nagler يوضح لنا أن

ارتفاع تراكيز LDH في لعاب مرضى سرطانات الفم لم يكن عن طريق زيادة إفرازه من الغدد اللعابية، ولكن بسبب

التغيرات الحاصلة في خلايا مخاطية الفم، والتنخر والتخرب الخلوي المرافق للسرطانات [103]. وكذلك فإن

التبدلات الالتهابية في مخاطية الفم ترفع قيم LDH. وفي هذا السياق استبعدنا أحد الحالات من الدراسة في أثناء

جمع العينات لمرضى آفات الغدد اللعابية إذ كان المستبعد ذكراً عمره 45 سنة، ولديه كتلة تمتد حتى الفص

العميق للنكفة، وتسبب ضرراً شديداً تعذر معه فحص الفم للتحقق من سلامته، وبالرغم من ذلك قمنا بجمع عينة

اللعاب، وكانت نتيجة التحليل 1400 وهي مرتفعة بشكل كبير مقارنة بباقي النتائج، ثم أُجري فحص جوف الفم بعد الجراحة إذ لوحظ وجود التهاب لثة مع نخور سنية متعددة، أي أن الارتفاع الشديد في قيمة LDH في اللعاب كان بسبب وجود حالة التهابية ضمن جوف الفم، وليس بسبب خباثة الآفة.

ولإثبات هذه الفرضية نحتاج إلى إجراء دراسة جديدة لمقارنة نسبة LDH المصل و LDH اللعاب، وتحري وجود اختلاف في النتائج بين عينات الآفات السليمة والخبيثة والشواهد. وقد استخدمت هذه النسبة في التحري عن خباثات الجنب إذ أعطت قيمة تنبؤية عالية مع حساسية ونوعية عالية أيضاً. [109]

الفرضية الثانية تقترح اختلافاً في النمط الاستقلابي لدى أورام الغدد اللعابية، أي اعتمادها على عمليات البلعمة الذاتية للحصول على المكونات الأساسية للاصطناع الخلوي. وهي عملية من الانحلال المنظم للمكونات الخلوية لتأمين الطاقة والمغذيات في حالات المخمصة الخلوية (starving).

وقد لوحظ هذا النمط في أورام البنكرياس، إذ _ كما ذكرنا في المقدمة النظرية فيما يخص عمليات البلعمة الخلوية _ فإن تفعيل العامل المحرض بنقص الأكسجة يفعل RAS proto-oncogene ليؤثر في الخلايا لتتمكن من الحصول على الحموض الأمينية عن طريق قبط كل البروتينات في البيئة المحيطة من خلال عملية تدعى micropinocytosis. وقد ذكر Bryant في بحثه 2014 أن نسبة تفعيل RAS في أورام البنكرياس تصل إلى 95% من الحالات، وإن عملية قبط البروتينات قد تكون المصدر الأساسي المغذي للخلية السرطانية البنكرياسية. [109]

من خلال بحثنا يمكننا القول أنه بالرغم من وجود العديد من العوامل المؤثرة في ارتفاع LDH بشكل عام، من الممكن أن يكون مشعراً مناسباً للتوجه إلى خبائث الآفات في الفم دون تحديد نوع الورم وبشرط الالتزام بطريقة جمع عينات اللعاب، وجمعها صباحاً وبعد مدة من الصيام عن الطعام والشراب، وهذا مايساعد على إعطاء نتائج أفضل وأكثر موثوقية، أما بالنسبة لأورام الغدد اللعابية فلم نجد له دلالة هامة على خبائث هذه الأورام.

13. الخلاصة:

من خلال هذه الدراسة يمكننا استنتاج أن عيار أنزيم اللاكتات ديهيدروجيناز في اللعاب لا يتأثر بعمر المريض أو جنسه أو سوابقه من التدخين، وبناءً على ذلك فهي طريقة واعدة لتشخيص السرطانات الفموية، فضلاً عن إمكانية التنبؤ بدرجة تمايزها الورمي، وتستحق المزيد من الأبحاث والدراسات لعينات أكبر عدداً بالإضافة للمشاركة مع عدة واسمات أخرى للوصول إلى أكثر الطرق موثوقية في التشخيص الباكر. أما فيما يخص عدم دلالاته على خبائث أورام الغدد اللعابية فإنه يفتح آفاقاً بحثية جديدة لمحاولة فهم الآليات الاستقلابية لهذه الأورام وإيجاد طرق جديدة لتشخيصها.

14. التوصيات:

- 1- تأكيد أهمية الكشف المبكر للسرطانات، والتوجه نحو زيادة الوعي المجتمعي لضرورة الاستقصاء عن أية آفة تستمر أكثر من 4 أسابيع.
- 2- إجراء البحث على عينات مرضية أكبر، مع دراسة حالات ما قبل سرطانية فموية.

3-استمرار البحث عن طرق تشخيصية جديدة عن طريق معايرة مجموعة من الواسمات والمستقلبات الورمية في

اللعاب كونه قليل الكلفة، وسهل الجمع، وغير راض للمرضى.

4-استمرار البحث في الآليات الاستقلابية لأورام الغدد اللعابية، كونها تسهم في إيجاد طرق تشخيصية جديدة

نوعية وبالتالي علاج أفضل وأكثر فعالية.

15. المراجع:

1-Keith L. Moore, Arthur F. Dalley and Anne M. R. Agur (2014), Clinically Oriented Anatomy, 7th ed; chapter7. P: 914-951.

2-Raza pasha and Justin Golub (2018) otolaryngology head and neck surgery 5th ed; chapter 2, 6. P: 76- 96, 203-218.

3-Parviz Janfaza, Parviz Janfaza, Robert Galla, Richard L. Fabian, 2011.Surgical Anatomy of the Head and Neck,: p 36 – 43

4-Marco Lucioni, Practical Guide to Neck Dissection, chapter4, p: 19 – 24.

5-Peter A. Brennan,Vishy Mahadevan ,Barrie T.Evans 2016. Clinical Head and Neck Anatomy for Surgeons, Taylor & Francis Group, LLC

6- K.J Lee 2008.Essential Otolaryngology Head & Neck Surgery, 10th Edition by The McGraw-Hill Companies, Inc. 2012

7- Paul W. Flint, K. Thomas Robbins, Bruce H. Haughey, J. Regan Thomas, Valerie Lund, Marci M. Lesperance and John K. Niparko. 2013. Cummings otolaryngology head & neck surgery. 6th ed; 86: 1202-1358.

8-Nagato T, Tandler B: 1986.Gap junctions in rat sublingual gland. Anat Rec 214:71,

9-Palmer RM: The identification of myoepithelial cells in human salivary glands. 1986. A review and comparison of light microscopical methods. J Oral Pathol 15:221,

10- Shear M: 1966. The structure and function of myoepithelial cells in salivary glands. Arch Oral Biol 11:769.

- 11- Nachlas NE, 1991, Johns ME: Physiology of the salivary glands. In Paparella MM, editor: Otolaryngology: Basic Science and Related Principles, Vol 1, ed 3, Philadelphia, WB Saunders, p 391
- 12- Baum BJ: 1993. Principles of saliva secretion. Ann N Y Acad Sci 694:17.
- 13- Gartner LP .1994. Oral Anatomy and Tissue Types. Semin Dermatol. Jun; 12(2): 68-73. PMID: 8060828.
- 14- Arglebe C: 1981. Biochemistry of human saliva. Adv Otorhinolaryngol 26:97.
- 15- Mandel ID: 1980. Sialochemistry in diseases and clinical situations affecting salivary glands. Crit Rev Clin Lab Sci 12:321.
- 16- Epstein LH, Paluch R, Smith JD, et al: 1997. Allocation of attentional resources during habituation to food cues. Psychophysiology 34:59.
- 17- Dennesen P, van der Ven A, Vlasveld M, et al: 2003. Inadequate salivary flow and poor oral mucosal status in intubated intensive care unit patients. Crit Care Med 31:781.
- 18- Humphrey SP, Williamson RT: 2001 A review of saliva: normal composition, flow, and function. J Prosthet Dent 85:162.
- 19- Bergler W, Petroianu G, Metzler R: 1992 [Diminution of epidermal growth factor in saliva of patients with carcinoma of the oropharynx]. Acta Otorhinolaryngol Esp 43:173.
- 20- Bardow A, Lynge Pedersen AM, Nauntofte B. Saliva. In: Miles TS, Nauntofte B, Svensson P, eds. 2004 Clinical oral physiology. Quintessence Publishing Co; 17-52.
- 21- Varga G, (2015). Physiology of the salivary glands, Surgery.
- 22- Turner RJ: 1993 Mechanisms of fluid secretion by salivary glands. Ann N Y Acad Sci 694:24.
- 23- Izutsu K: 1989. Salivary Electrolytes and Fluid Production in Health and Disease, Boca Raton, CRC Press.
- 24- Baum BJ: 1993 Principles of saliva secretion. Ann NY Acad Sci 694:17.
- 25- Martinez JR: 1987 Ion transport and water movement. J Dent Res 66(Spec No):638.

- 26-Kiran KK, Ranganathan K, Uma DM, et al: 2007. Oral submucous fibrosis: a clinico-histopathologic study in Chennai. Indian J Dent Res18:106–111.
- 27-Ward KA, Napier SS, Winter PC, et al: 1995 Detection of human papillomavirus DNA-sequences in oral squamous cell papillomas by the polymerase chain reaction. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 80:63.
- 28- Bouquot JE, Nikai H: 2001. Lesions of the oral cavity. In Gnepp DR, editor: Diagnostic Surgical Pathology of the Head and Neck, Philadelphia, WB Saunders, p 141.
- 29-Waner M, Suen JY, Dinehart S: 1992 Treatment of hemangiomas of the head and neck. Laryngoscope 102:1123.
- 30-Nastri AL, Wiesenfeld D, Radden BG, et al: 1995 Maxillary ameloblastoma: a retrospective study of 13 cases. Br J Oral Maxillofac Surg 33:28.
- 31-David C. Upton, MD, Justin P. McNamar, MD, Nadine P. Connor ,PhD, Paul M. Harari, MD, and Gregory K. Hartig, MD, Madison. (2007). Parotidectomy: Ten-year review of 237 cases at a single institution, Otolaryngology–Head and Neck Surgery 136, 788-792.
- 32- John W. Eveson, Roderick A. Cawson, , Warthin’s tumor (cystadenolymphoma) of salivary glands, A clinicopathologic investigation of 278 cases, London, England, Oral Surg.March.
- 33- Chulam TC, Noronha Francisco AL, Goncalves Filho J, Pinto Alves CA,Kowalski LP. 2013. Warthin’s tumour of the parotid gland: our experience. Acta Otorhinolaryn gol Ital; 33:393–397
- 34- John C Watkinson MSc, Raymond W Clarke BA. 2019. ScottBrown’s Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 8th Ed, vol 3: 1115 – 1129.
- 35-C.-Mme.S Erotiix, Salivary Gland Tumors in the Parotid Gland, Submandibular Gland, and the Palate Region, Cancer, No. 6.P: 1415 –1418.
- 36-Orlando Guntinas-Lichius, MD; J. Peter Klussmann, MD; Claus Wittekindt, MD; Eberhard Stennert, MD,2006. Parotidectomy for Benign Parotid Disease at a University Teaching Hospital: Outcome of 963 Operations, the American Laryngological, Rhinological and Otological Society, Inc; 534 – 540
- 37-Greene A, Rogers G, Mulliken J. 2004. Management of parotid hemangioma in 100 children. Plast Reconstr Surg Jan; 113(1): 53–60 Mehta D, Willging JP.
- 38- Pediatric salivary gland lesions. Sem Pediatr Surg 2006 May; 15(2):76–84
- 39-. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik-M, et-al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet].

Lyon-,France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, [Accessed 19 Jan2018].

40- Mashberg A, Boffetta P, Winkelman R, et-al. 1993. Tobacco smoking, alcohol drinking, and cancer of the oral cavity and oropharynx among US veterans. Cancer; 72: 1369–75.

41- Macfarlane GJ, Zheng T, Marshall JR, et al. 1995. Alcohol, tobacco, diet and the risk of oral cancer: a pooled analysis of three case-control studies. Eur J Cancer B Oral Oncol; 31B: 181–87.

42- Samet JM. 1992. The health benefits of smoking cessation. Med Clin North Am; 76: 399–414.

43- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2010. Vital signs: current cigarette smoking among adults aged 18 years – United States, 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep; 59: 1135–40.

44- McCormack VA, Boffetta P. 2011. Today's lifestyles, tomorrow's cancers: trends in lifestyle risk factors for cancer in low- and middle-income countries. Ann Oncol; 22: 2349–57.

45- Saba NF, Goodman M, Ward K, et al. 2011. Gender and ethnic disparities in incidence and survival of squamous cell carcinoma of the oral tongue, base of tongue, and tonsils: a surveillance, epidemiology and end results program-based analysis. Oncolog.20–12 :81

46- Shiboski CH, Schmidt BL, Jordan RC. 2005. Tongue and tonsil carcinoma: increasing trends in the US population ages 20–44 years. Cancer; 103: 1843–49.

47- Sugiyama M, Bhawal UK, Kawamura-M, et al. 2007. Human papillomavirus-16 in oral squamous cell carcinoma: clinical correlates and 5-year survival. Br J Oral Maxillofac Surg; 45: 116–22.

48- Kulkarni SS, Vastrad PP, Kulkarni BB, et-al. 2011. Prevalence and distribution of high-risk human papillomavirus (HPV) Types 16 and 18 in Carcinoma of cervix, saliva of patients with oral squamous cell carcinoma and in the general population in Karnataka, India. Asian Pac J Cancer Prev;12: 645–48.

49- Singh B, Balwally AN, Shaha AR, et al. 1996. Upper aerodigestive tract squamous cell carcinoma: the human immunodeficiency virus connection. Arch Otolaryngol Head Neck Surg; 122: 639–43.

50- Larsson PA, Edstrom S, Westin T, et al. 1991. Reactivity against herpes simplex virus in patients with head and neck cancer. Int J Cancer; 49: 14–18.

51- La Vecchia C, Altieri A, Tavani A. 2001. Vegetables, fruit, antioxidants and cancer: a review of Italian studies. Eur J Nutr; 40: 261–67.

52- UNSCEAR 2000. The United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Health Phys; 79:314 :

53-Saku T, Hayashi Y, Takahara O, et al.1997. Salivary gland tumors among atomic bomb survivors, 1950-1987. Cancer.75–1465 :79

54-Klussmann JP, Wittekindt C, Florian-PS, et al. 2006. High risk for bilateral Warthin tumor in heavy smokers: review of 185 cases. Acta Otolaryngol; 126: 1213–17.

55- Melnick M, Sedghizadeh PP, Allen CM, Jaskoll T. 2011. Human cytomegalovirus and mucoepidermoid carcinoma of salivary glands: cell-specific localization of active viral and oncogenic signaling proteins is conrmatory of a causal relationship. Exp Mol Pathol; 92: 118–25.

56- Spector ME, Wilson KF, Light EL, et al. 2011. Clinical and pathologic predictors of recurrence and survival in spindle cell carcinoma. Otolaryngol Head Neck Surg 145(2):242–247.

57-de Sampaio Goes FC, Oliviera DT, Dorta RG, et al. 2004. Prognoses of oral basaloid squamous cell carcinoma and squamous cell carcinoma: a comparison. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 130:83–86.

58- Patients with osteogenic sarcoma of the head and neck. 2002. Cancer 95 .1503–1495

59-Solomon LW, Frustino JL, Loree TR, et al: 2008. Ewing sarcoma of the mandibular condyle: multidisciplinary management optimizes outcome. Head Neck 30:405–410.

60-Patel SG, Prasad ML, Escrig M, et al. 2002. Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck. Head Neck 24:247–257.

61- Ellis GL, Auclair PL. 1996. Atlas of Tumor Pathology: Tumors of the Salivary Glands, Washington DC, Armed Forces Institute of Pathol- ogy, pp 155–175.

62- Brandwein MS, Ivanov K, Wallace DI, et al. 2001: Mucoepidermoid carcinoma: a clinicopathologic study of 80 patients with special reference to histological grading. Am J Surg Pathol 25:835–845

63- Tandler B. 1971: Ultrastructure of adenoid cystic carcinoma of salivary gland origin. Lab Invest 24:504–512.

64-Cheng J, Saku T, Okabe H, et al:1992. Basement membranes in adenoid cystic carcinoma. An immunohistochemical study. Cancer 69:2631– 2640.

- 65- Amit M, Binenbaum Y, Sharma K, et al. 2013: Analysis of failure in patients with adenoid cystic carcinoma of the head and neck. An international collaborative study. Head Neck [epub ahead of print].
- 66- Eveson JW, Cawson RA: 1985. Salivary gland tumours. A review of 2410 cases with particular reference to histological types, site, age and sex distribution. J Pathol 146:51–58.
- 67- Gomez DR, Katabi N, Zhung J, et al. 2009: Clinical and pathologic prognostic features of acinic cell carcinoma of the parotid gland. Cancer 115:2128–2137.
- 68- Barnes L, Rao U, Contis L, et al. 1994: Salivary duct carcinoma. Part II. Immunohistochemical evaluation of 13 cases for estrogen and progesterone receptors, cathepsin D, and c-erbB-2 protein. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 78:74–80.
- 69- Lewis JE, McKinney BC, Weiland LH, et al. 1996. Salivary duct carcinoma. Clinicopathologic and immunohistochemical review of 26 cases. Cancer 77:223–230.
- 70- Brandwein MS, Jagirdar J, Patil J, et al: 1990. Salivary duct carcinoma (cribriform salivary carcinoma of excretory ducts). A clinicopathologic and immunohistochemical study of 12 cases. Cancer 65:2307–2314.
- 71-Batsakis JG. 1983: Primary squamous cell carcinomas of major salivary glands. Ann Otol Rhinol Laryngol 92:97–98.
- 72-Shemen LJ, Huvos AG, Spiro RH. 1987: Squamous cell carcinoma of salivary gland origin. Head Neck Surg 9:235–240.
- 73- Gaughan RK, Olsen KD, Lewis JE. 1992: Primary squamous cell carcinoma of the parotid gland. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 118:798–801.
- 74- Nagao T, Gaffey TA, Olsen KD, et al. 2004. Small cell carcinoma of the major salivary glands: clinicopathologic study with emphasis on cytokeratin 20 immunoreactivity and clinical outcome. Am J Surg Pathol 28:762–770.
- 75-Gnepp DR, Corio RL, Brannon RB. 1986: Small cell carcinoma of the major salivary glands. Cancer 58:705–714.
- 76- Malata CM, Camilleri IG, McLean NR, et al. 1997: Malignant tumours of the parotid gland: a 12-year review. Br J Plast Surg 50:600–608.
- 77-Malata CM, Camilleri IG, McLean NR, et al. 1998. Metastatic tumours of the parotid gland. Br J Oral Maxillofac Surg 36:190–195.
- 78- American Joint Committee on Cancer staging manual. 2018. 8th ed. June.

- 79- Peter Zbañren, MD; Catherine Schaer, MD; Michel A. Hotz, MD; Heinz Loosli, MD, 2001. Value of Fine-Needle Aspiration Cytology of Parotid Gland Masses, The Laryngoscope Lippincott Williams & Wilkins, Inc., Philadelphia. The American Laryngological.
- 80- Zhang S, Bao R, Abreo F. 2009. Fine needle aspiration of salivary glands: 5-year experience from a single academic center. Acta Cytol Jul–Aug; 53(4):375–382.
- 81-Inohara H, Akahani S, Yamamoto Y, et al. 2008. The role of fine-needle aspiration cytology and magnetic resonance imaging in the management of parotid mass lesions. Acta Otolaryngol Oct; 128(10):1152–1158.
- 82-Deepak Mehta, MD, Jay Paul Willging, MD, (2006) Pediatric salivary gland lesions, Seminars in Pediatric Surgery 15: 76-84.
- 83-Vincent Q. Joei Per-Lennart Westesson, Tumors of the Parotid Gland:MR Imaging Characteristics of Various Histologic Types, AJR;163:433-438.
- 84-3] R.J. Deberardinis, N. Sayed, D. Ditsworth, C.B. Thompson, (2008). Brick by brick: metabolism and tumor cell growth, Curr. Opin. Genet. Dev. 18 (1) 54–61.
- 85-Kalyanaraman.B. (2017). Teaching the basics of cancer metabolism: Developing antitumor strategies by exploiting the differences between normal and cancer cell metabolism. Redox Biology 12 833–842
- 86-Potter, M., Newport, E., & Morten, K. J. (2016). The Warburg effect: 80 years on. Biochem Soc Transact, 44(5), 1499– 505.
- 87-Suchorolski, M. T., Paulson, T. G., Sanchez, C. A., Hockenbery, D., Reid, B. J. (2013). Warburg and Crabtree effects in premalignant Barrett's esophagus cell lines with active mitochondria. PloS One, 8(2), e56884.
- 88-Wigerup, C., Pahlman, S., & Bexell, D. (2016). Therapeutic targeting of hypoxia and hypoxia- inducible factors in cancer. Pharmacol Ther, 164, 152– 69.
- 89- Damaghi, M., Tafreshi, N. K., Lloyd, M. C., et al. (2015). Chronic acidosis in the tumour microenvironment selects for overexpression of LAMP2 in the plasma membrane. Nature Communications, 6, 8752.
- 90-Semenza, G. L. (2016a). Dynamic regulation of stem cell specification and maintenance by hypoxia- inducible factors. Mol Aspects Med, 47– 8, 15– 23.
- 91-14] W.H. Koppenol, P.L. Bounds, C.V. Dang. (2011). Otto Warburg's contributions to current concepts of cancer metabolism, Nat. Rev. Cancer 11 (5) 325–337.

92-Lisanti, M. P., Martinez- Outschoorn, U. E., & Sotgia, F.(2013) . Oncogenes induce the cancer- associated fibroblast phenotype: metabolic symbiosis and ‘fibroblast addiction’ are new therapeutic targets for drug discovery. Cell Cycle (Georgetown, Tex), 12,(17) 2723– 32.

93-Farhana.A, Lappin.SL. 2021. Lactate dehydrogenase. [Update 2021 May7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.

94- Lehto VP, Pontén J. 1989. Tumor markers in human biopsy material. Acta Oncol; 28:743-62

95- -Rassekh CH, Johnson JT, Eibling DE. 1994. Circulating markers in squamous cell carcinoma of the head and neck: A review. Eur J Cancer B Oral Oncol; 30B: 23-8

96- Chan DW, Sell S. 1994. Tumor markers. In: Burtis CA, Ashwood ER, editors. Tietz’s Textbook of Clinical Chemistry. 2nd ed. Philadelphia: WB, Saunders; p. 897-925

97- Jiang J, Park NJ, Hu S, Wong DT. 2009. A universal pre-analytic solution for concurrent stabilization of salivary proteins, RNA and DNA at ambient temperature. Arch Oral Biol; 54:268-73.

98- -Wong DT. 2006. Salivary diagnostics powered by nanotechnologies, proteomics and genomics. J Am Dent Assoc; 137:313-21.

99- Shah FD, Begum R, Vajaria BN, Patel KR, Patel JB, Shukla SN, et al. 2011. A review on salivary genomics and proteomics biomarkers in oral cancer. Indian J Clin Biochem; 26:326-34.

100- Victor Alonso de la Penaa, Pedro Diz Diosa,, Santiago Lojo Rocamondeb, Rafael Tojo Sierrac, and Santiago Rodriguez-Segade. (2004) A standardised protocol for the quantification of lactate dehydrogenase activity in saliva. Archives of Oral Biology 49, 23—27

101-Xiaoqian Wang¹, Karolina Elżbieta Kaczor-Urbanowicz, and David T.W. Wong. 2017. Salivary Biomarkers in Cancer Detection. Med Oncol ; 34 (1): 7. doi:10.1007/s12032-016-0863-4.

102- Ping Miao, Shile Sheng, Xiaoguang Sun, Jianjun Liu, Gang Huang. 2013. Lactate Dehydrogenase A in Cancer: A Promising Target for Diagnosis and Therapy. International Union of Biochemistry and Molecular Biology Volume 65, Number 11, November, Pages 904–910

103-21-Nagler RM, Lischinsky S, Diamond E, Klein E, Reznick AZ. 2001. New insights into salivary lactate dehydrogenase of human subjects. J Lab Clin Med; 137:363–69

104-Saluja TS. et al. (2016). “Equating salivary lactate dehydrogenase (LDH) with LDH-5 expression in patients with oral squamous cell carcinoma. An insight into metabolic reprogramming of cancer cell as a predictor of aggressive phenotype”. Tumour Biology 37.4: 5609-5620.

105- Shrikant Patel, Rashmi Metgud. 2015. Estimation of salivary lactate dehydrogenase in oral leukoplakia and oral squamous cell carcinoma: A biochemical study. Journal of Cancer Research and Therapeutics - Volume 11 - Issue 1

106- Swetha Acharya., et al. (2018). “Prognostic Significance of Preoperative Salivary and Serum Lactate Dehydrogenase in Oral Squamous Cell Carcinoma Patients”. Acta Scientific Cancer Biology 2.8: 02-10.

107- Marieh Honarmand , Ramin Saravani , Leila Farhad-Mollashahi and Amin Smailpoor. 2021. Salivary Lactate Dehydrogenase, C-Reactive Protein, and Cancer Antigen 125 Levels in Patients with Oral Lichen Planus and Oral Squamous Cell Carcinoma. Int J Cancer Manag.; 14(3):e108344.

108-Kavyashree Lokesh et al. 2016. Salivary Lactate Dehydrogenase (LDH) - A Novel Technique in Oral Cancer Detection and Diagnosis. Journal of Clinical and Diagnostic Research. Vol-10(2): ZC34-ZC37

109- Bryant, K. L., Mancias, J. D., Kimmelman, A. C., & Der, C. J.(2014) . KRAS: feeding pancreatic cancer proliferation. Trends Biochem Sci, 39(2), 91–100

Abstract

Background and objectives: Oral and salivary gland cancers considered one of the most common head and neck cancers; they are associated with high rates of mortality especially during advanced stages. Early detection and proper management obviously improve survival rates and decrease mortality. On one-hand cancers depends on anaerobic glycolysis to produce the important energy needed for mitosis and biogenesis, on the other hand lactate dehydrogenase enzyme plays a major role in anaerobic glycolysis, for these reasons this research aims to study the effectiveness of using the saliva as a diagnostic tool for oral cancers by estimation of lactate dehydrogenase.

Methods: this prospective study involved 100 cases admitted to Al-Mowassat university hospital and Al-Bayrouni hospital subdivided into five groups (Oral cancers, oral benign lesions, control group, benign salivary gland tumors and salivary glands cancers). The saliva samples collected in the morning and the patients prohibited from consuming water or food for at least 12 hours before sampling to prevent food and water interference in salivary enzyme levels.

Results: an elevation in salivary LDH noticed in oral cancers group compared to benign and control groups, it also noticed between the three grades groups but no correlation has improved between salivary LDH and tumors size. for salivary glands tumors the results didn't show correlation between salivary LDH and malignancies.

Conclusion: the increase in salivary LDH levels may be used as a diagnostic tool, furthermore the levels significantly correlated with the histopathological grade of the tumors.



Syrian Arab Republic

Damascus University

Faculty of medicine

Department of Otorhinolaryngology, head and
neck surgery

The diagnostic role of lactate dehydrogenase in oral cavity and salivary gland cancers

A dissertation submitted in partial fulfillment of the requirements for
the degree of Master in Department of otorhinolaryngology Head and
Neck Surgery

By

Majd Ammar

Supervisor

Prof. Ahmad Mustafa

2021