جمهورية العراق
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة كربلاء
كلية التربية للعلوم الصرفة
قسم علوم الحياة

دراسة فسلجية وكيموحيوية ونسجية لمرضى ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد غير الوراثي في محافظة كربلاء المقدسة

أطروحة

مقدمة الى مجلس كلية التربية للعوم الصرفة /جامعة كربلاء، قسم علوم الحياة وهي جزء من متطلبات نيل درجة الدكتوراه فلسفة في علوم الحياة / فسلجة

من قبل الطالب

همام علي هادي

بكالوريوس وماجستير كلية التربية للعلوم الصرفة - جامعة كربلاء

بإشراف

أ.د. ستار جاسم حتروش أ.م.د. رشا حسن جاسم

شوال 1439 تموز 2018

بسم الله الرحمن الرحيم

الَّذِي خَلَقَنِي فَهُوَ يَهْدِينِ (78) وَالَّذِي هُوَ يُطْعِمُنِي وَيَسْقِينِ (79) وَإِذَا مَرِضْتُ
فَهُوَ يَشْفِينِ (80) وَالَّذِي يُمِيتُنِي ثُمَّ يُحْيِينِ (81)

صدق الله العلي العظيم

سورة الشعراء الآية 78-81

إلى

فيض الرحمة و مدينة العلم ونور الهدى وسفينة النجاة . . . . رسول الهدى

محمد بن عبد الله وآل بيته الطيبين الطاهرين (صلوات الله عليهم اجمعين)

من خط طريق حياتي وأحاطني بدفء قلبه . . . . والدي أمتنانا وعرفاناً

من آزرتني في حياتها وزرعت فيَّ الأمل ومدتني بسر الحياة . . . . معلمتي الامية والدتي الحنونة

من أجد فيهم النجوى لنفسي والصدى لروحي . . . . أخوتي وأخواتي . . زوجتي و أولادي

من سقوني العلم من بحر علمهم الزاخر . . . . أستاذي المشرفين

من ترتسم صورهُم في مخيلتي دائماً . . . . أصدقائي و أحبتي

اُهدي لهم ثمرةَ جُهدي المتواضع

همام. . . . .

الحمد والشكر والثناء لله رب العالمين والصلاة والسلام على أشرف خلق الله أجمعين سيدنا وحبينا محمد عليه أفضل الصلاة وأتم التسليم وعلى أهل بيته ومن تبعهم بأحسان الى يوم الدين. . . . . .

أتقدم بمزيد من الشكر والعرفان لاناس يقدّرون معنى النجاح والابداع الى من كان لها قدم السبق في ركب العلم والتّعليم أساتذتي المشرفين الأفاضل (أ.د. ستار جاسم حتروش و أ. م.د. رشا حسن جاسم) فهم أهل للشّكر والتّقدير لمنحني الكثير من معرفتهم و لجهودهم المضنية طيلة مدة الدراسة وفي تعليمي أسلوب البحث العلمي القويم، كما تتسابق الكلمات وتتزاحم العبارات لتنظم عقد الشّكر والامتنان الى من بذل ولم ينتظر العطاء الدكتور (أسامة احمد هادي) أخصائي أمراض الدم فأليه أهدي عبارات الشّكر والتّقدير اذ لم يأل جهدا في ارشادي وتوجيهي إثناء عملي في البحث.

من أيّ أبواب الثّناء سندخل وبأيّ أبيات القصيد اعبّر وفي كلّ لمسة من وجودكم وأكفّكم للمكرمات أسطر كنتم كسحابة معطاءة سقت الأرض فاخضرّت الى (ا.م.د. جبار عبادي محمد و م.م. إحسان علي لفتة و م.م. نور صباح مطلب) في كلية التربية للبنات / جامعة الكوفة لجهدهم المضني معي ومساعدتي طيلة فترة البحث .ولا يفوتني أن اشكر الأخوان منتسبي مختبر الأورام السرطانية و أمراض الدم وكذلك اشكر كافة منتسبي مختبر مستشفى عفك العام في محافظة القادسية على مد يد العون والمساعدة والوقوف الى جانبي.

كما أتقدم بوافر شكري وامتناني الى السيد العميد المحترم ورئيس قسم علوم الحياة وكل كادر ومنتسبي قسم علوم الحياة وعمادة كلية التربية للعلوم الصرفة والى كل من ساهم في انجاح وتقدم هذا العمل مع مزيدا من التّقدير والاحترام ولو أنّني أوتيت كلّ بلاغة وأفنيت بحر النّطق في النّظم والنّثر لما كنت بعد القول إلا مقصّراً، ومعترفاً بالعجز عن واجب الشّكر ، وأتقدم بوافر الامتنان الى الدكتور علي رحيم الاسدي في مختبر التقطيع النسجي وكل منتسبيه في مستشفى الحسين التعليمي في محافظة كربلاء. تلوح في سمائنا دوماً نجوم برّاقة، لا يخفت بريقها عنّا لحظةً واحدةً، نترقّب إضاءتها بقلوب ولهانة، ونسعد بلمعانها في سمائنا كلّ ساعة، فاستحقت وبكلّ فخر أن يرفع اسمها في عليائنا زملائي في الدراسة (يعرب مضر ،علاء حسين، قيصر عبد السجاد واحمد سرحان و زينب نزار) وكل زملائي واصدقائي وكل من قصد الله بدعاء لي وكل من مد يد المساعدة لي جزاه الله عني خيرا.

المحتويات

التسلسل	العناوين	رقم الصفحة
	الآية القرآنية	
	الإهداء	
	الشكر والتقدير	
المحتويات		I
قائمة المختصرات		VI
قائمة الأشكال		VII
قائمة الجداول		IX
الخلاصة		
	الفصل الأول – المقدمة والتحري في الأدبيات	
المقدمة		1
1-1	الخلايا اللمفية	3
2-1	تطور الخلايا اللمفية	4
3-1	سرطان الدم	5
4-1	وبائية سرطان الدم	5
5-1	مسببات الإصابة بسرطان الدم	6
6-1	العلامات والأعراض	9
7-1	تشخيص سرطان الدم	10
8-1	فرضيات الإصابة بابيضاض الدم اللمفي الحاد	12
9-1	علاج سرطان الدم	14
10-1	التأثيرات الجانبية للعلاجات الكيميائية	16
11-1	مآل المرض	17
12-1	الأكسدة الخلوية الطبيعية والإجهاد التأكسدي	19
13-1	الإجهاد التأكسدي و السرطان	22
14-1	اللكتينات	24
1-14-1	التعريف	24
2-14-1	نظرة تاريخية على اللكتينات	24
3-14-1	استخدامات اللكتينات	26
15-1	هرمون الاريثروبيوتين	27

16-1	هرمون الببتيد الأذيني المُدر للصوديوم	28
17-1	العناصر النزرة	29
أهداف الدراسة		35
الفصل الثاني - عينات الدراسة وطرق العمل		
1-2	مرضى الدراسة ومجموعة السيطرة	36
2-2	المواد والعدد الكيميائية	38
3-2	الأجهزة و الأدوات المستخدمة	40
4-2	الحصول على عينات الدراسة	41
1-4-2	جمع عينات الدم و المصل	41
2-4-2	سحب نخاع ورشفة نقي العظم	41
1-2-4-2	تحضير مسحات نقي العظم	42
2-2-4-2	تحضير المقاطع النسجية للعظم	42
3-2-4-2	التصبيغ والتحميل	42
4-2-4-2	تحضير شرائح بصبغة سودان نوع B	43
5-2-4-2	التصوير المجهري	43
4-4-2	جمع عينات الإدرار	43
5-2	تقييم مستوى اللكتين C-Type Lectin Domain Family 4 Member E (CLEC4E) البشري في أمصال مجاميع الدراسة	44
6-2	تقدير تركيز المالون ثنائي الالديهايد في أمصال عينات الدراسة	45
7-2	تقدير تركيز وفعالية انزيم السريوبلازمين المؤكسد Ceruloplasmin Oxidase في أمصال عينات الدراسة	47
8-2	قياس مستويات هرمون الاريثروبايوتين في أمصال مجاميع الدراسة	49
9-2	فحوصات الدم	51
1-9-2	التعداد الكلي لخلايا الدم البيض لدى عينات الدراسة	51
2-9-2	حساب العدد الكلي للصفائح الدموية لدى عينات الدراسة	52
3-9-2	تقدير تركيز بروتين الهيموغلوبين في عينات الدراسة	53
4-9-2	قياس مستويات الحديد الكلية في أمصال عينات الدراسة	54
5-9-2	تقدير سعة ارتباط الحديد الكلية في أمصال عينات الدراسة	56
6-9-2	قياس مستويات الفيريتين في أمصال مجاميع الدراسة	57
10-2	تقييم مستويات بعض العناصر النزرة في أمصال عينات الدراسة الحالية	58

11-2	تقييم وظائف الكلية لعينات مجاميع الدراسة	58
1-11-2	قياس مستويات هرمون الببتيد الأذيني المُدر للصوديوم في أمصال مرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد و أفراد مجموعة السيطرة	58
2-11-2	تقدير مستوى اليوريا في أمصال مجموعات الدراسة	59
3-11-2	تقدير مستوى الكرياتنين في أمصال مجموعات الدراسة	61
4-11-2	تقدير تركيز حامض اليورك في أمصال مجموعات الدراسة	62
5-11-2	قياس مستويات الألبومين الدقيق في عينات الإدرار لمجموعتي الدراسة	63
12-2	تقييم وظائف الكبد لمرضى الدراسة ومجموعة السيطرة	65
1-12-2	تقدير فعالية الإنزيمات الناقلة لمجموعة الأمين Aspartate Transaminase (AST) وأنزيم Alanine Transaminase (ALT) في أمصال عينات الدراسة	65
2-12-2	تقدير فعالية أنزيم الفوسفاتيز القاعدي Alkaline Phosphatase (ALP) في أمصال عينات الدراسة	67
3-12-2	تقدير تركيز البروتينات الكلية في أمصال عينات الدراسة	69
13-2	التحليل الإحصائي	70
	الفصل الثالث – النتائج والمناقشة	
1-3	أفراد مجاميع الدراسة	71
2-3	تقيم مستويات اللكتين CLEC4E في أمصال المرضى المصابين بابيضاض الدم اللمفي الحاد و أفراد مجموعة السيطرة	73
3-3	تقيم مستويات الإجهاد التأكسدي في أمصال مجموعتي الدراسة	77
1-3-3	تقيم مستويات Malondialdehyde في أمصال المرضى المصابين بابيضاض الدم اللمفي الحاد و أفراد مجموعة السيطرة	77
2-3-3	تقيم مستويات الفعالية الإنزيمية و تركيز Ceruloplasmin Oxidase في أمصال المرضى المصابين بابيضاض الدم اللمفي الحاد و أفراد مجموعة السيطرة	80
4-3	تقيم مستويات هرمون الاريثروبيوتين في أمصال مجموعتي الدراسة	85
5-3	ارتباطية معايير الدراسة وحساسيتها في التنبؤ بالمرض وتشخيص الإصابة وتعقُب الاستجابة للعلاج الكيميائي	88
6-3	تقييم بعض معايير الدم في عينات مجموعتي الدراسة	92
1-6-3	العدد الكلي لكريات الدم البيض في عينات مرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد و	92

المحتويات

	أفراد مجموعة السيطرة	
2-6-3	تقييم تعداد الصفيحات الدموية في عينات مرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد و أفراد مجموعة السيطرة	95
3-6-3	تقييم مستويات الهيموغلوبين في عينات مرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد و أفراد مجموعة السيطرة	97
4-6-3	مستويات الحديد و قابلية ارتباط الحديد الكلية في عينات مرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد ومجوعة السيطرة	100
5-6-3	مستويات الفريتين في عينات مرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد و أفراد مجوعة السيطرة	105
7-3	تقييم مستويات بعض العناصر النزرة في أمصال مجموعتي الدراسة	108
1-7-3	تقييم مستويات بعض العناصر النزرة في أمصال أفراد مجموعة السيطرة و مرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد عند تشخيص الإصابة	108
2-7-3	تقييم العلاقة الارتباطية بين العناصر النزرة في مجموعتي الدراسة	111
3-7-3	تقييم مستويات العناصر النزرة في أمصال أفراد مجموعة السيطرة و مرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد بعد العلاج	112
4-7-3	العلاقة الارتباطية بين العناصر النزرة المقيمة في مجموعة المصابين بابيضاض الدم اللمفي الحاد بعد تلقيهم العلاج	116
8-3	دراسة اثر الإصابة بابيضاض الدم اللمفي الحاد و تقييم تأثير العلاج الكيميائي في وظائف الكلية	119
1-8-3	تقييم وظائف الكلية لمجموعة الأفراد الأصحاء و مرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد قبل تلقي العلاج الكيميائي	119
2-8-3	دراسة العلاقة الارتباطية لمعايير تقييم وظائف الكلية في مجموعتي الدراسة	123
3-8-3	تقييم وظائف الكلية لمجموعة الأفراد الأصحاء و مرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد بعد تلقي العلاج الكيميائي	124
4-8-3	دراسة العلاقة الارتباطية بين معايير تقييم وظائف الكلية لدى مجموعة المصابين بابيضاض الدم اللمفي الحاد بعد تلقي العلاج الكيميائي	134
9-3	دراسة اثر الإصابة بابيضاض الدم اللمفي الحاد و تقييم تأثير العلاج الكيميائي في وظائف الكبد	136
1-9-3	تقييم وظائف الكبد لمجموعة الأفراد الأصحاء و مرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد قبل تلقي العلاج الكيميائي	136
2-9-3	دراسة العلاقة الارتباطية بين معايير تقييم وظائف الكبد في مجموعتي الدراسة	139

3-9-3	تقييم وظائف الكبد لمجموعة الأفراد الأصحاء و مرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد بعد تلقي العلاج الكيميائي	140
4-9-3	دراسة العلاقة الارتباطية بين معايير تقييم وظائف الكبد في المجموعة المصابة بعد تلقي العلاج الكيميائي	146
10-3	الدراسة النسجية لأثر الإصابة بابيضاض الدم اللمفي الحاد و تقييم تأثير العلاج الكيميائي في الدم المحيطي ونخاع العظم	147
	الاستنتاجات	151
	التوصيات والدراسات المستقبلية	152
	المصادر	153
	الخلاصة باللغة الانكليزية	

Abbreviation	Meaning
ACS	American Cancer Society
ALL	Acute Lymphoblastic Leukemia
AML	Acute Myeloid Leukemia
Analysis of Variance	ANOVA
ANP	Atrial Natriuretic Peptide
CD	Cluster Of Differentiation
CLEC4E	C-Type Lectin Domain Family 4 Member E
CLP	Common Lymphoid Progenitor
CMP	Common Myeloid Progenitor
DLC	Differential Leukocyte Count
DNA	Deoxy Ribonucleic Acid
EOP	Erythropoietin
FAB	French-American-British Classification System
GOT	Glutamate Pyruvate Transaminase
GPT	Glutamate Oxaloacetate Transaminase
Hb	Hemoglobin
HLA	Human Leukocyte Antigen
HSC	Hemopoitic Stem Cell
IHC	Immune Histo Chemistry
MAD	Malondialdehyde
PLT	Platelet
RBCs	Red Blood Cell Count
ROS	Reactive Oxygen Species
SBB	Sudan Black B
TIBC	Total Iron Binding Capacity
WBC	White Blood Cell
WHO	World Health Organization

قائمة الأشكال

رقم الشكل	العنوان	رقم الصفحة
1-1	مواقع إنتاج الخلايا المكونة لنسيج الدم	3
2-1	التركيب لبعض أنواع الجذور الحرة الاوكسجينية والتركيب الكيميائي لـ Malondialdehyde والشكل الفراغي للهيئات الوسطية للمركب	19
3-1	أهم الوظائف الحيوية التي يشارك هرمون EPO بادائها داخل جسم الإنسان	28
1-2	التوزيع التفصيلي لمرضى الدراسة ومجموعة السيطرة	37
1-3	مستويات اللكتين CLEC4E المصلي في عينات المرضى بابيضاض الدم اللمفي الحاد عند التشخيص وبعد تلقي العلاج الكيميائي	75
2-3	مستويات MDA المصلي في عينات المرضى بابيضاض الدم اللمفي الحاد عند التشخيص وبعد تلقي العلاج الكيميائي	79
3-3	تركيز إنزيم Ceruloplasmin Oxidase (g /L) في أمصال عينات المرضى بابيضاض الدم اللمفي الحاد عند التشخيص وبعد تلقي العلاج الكيميائي	84
4-3	مستويات فعالية إنزيم Ceruloplasmin Oxidase (U / L) في أمصال عينات المرضى بابيضاض الدم اللمفي الحاد عند التشخيص وبعد تلقي العلاج الكيميائي	85
5-3	مستويات هرمون EOP لدى مرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد عند التشخيص وبعد تلقي العلاج الكيميائي	87
6-3	تعداد كريات الدم البيض لمرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد عند التشخيص وبعد تلقي العلاج الكيميائي	94
7-3	معدلات الصفيحات الدموية لمرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد عند التشخيص وبعد تلقي العلاج الكيميائي	96
8-3	مستويات الهيموغلوبين لمرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد عند التشخيص وبعد تلقي العلاج الكيميائي	99
9-3	مستويات الحديد في الدم لمرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد عند التشخيص وبعد تلقي العلاج الكيميائي	102
10-3	مستويات قابلية ارتباط الحديد الكلية في الدم لمرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد عند التشخيص وبعد تلقي العلاج الكيميائي	104
11-3	مستويات الفريتين في الدم لمرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد عند التشخيص وبعد تلقي العلاج الكيميائي	107
12-3	مستويات العناصر النزرة (Fe, Cu, Zn, and Ni) المقيمة في أمصال المجموعة المصابة بابيضاض الدم اللمفي الحاد عند التشخيص وبعد تلقي العلاج	113
13-3	مستويات هرمون ANP في أمصال مرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد عند تشخيص إصابتهم بالمرض وبعد تلقيهم العلاج الكيميائي	128

قائمة الأشكال

14-3	الأعضاء الحيوية التي يتداخل هرمونANP في تنظيم وظائفها بشكل مباشر أو غير مباشر	129
15-3	مستويات Urea في أمصال مرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد عند تشخيص إصابتهم بالمرض وبعد تلقيهم العلاج الكيميائي	130
16-3	مستويات Creatinin في أمصال مرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد عند تشخيص إصابتهم بالمرض وبعد تلقيهم العلاج الكيميائي	130
17-3	مستويات Uric Acid في أمصال مرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد عند تشخيص إصابتهم بالمرض وبعد تلقيهم العلاج الكيميائي	133
18-3	مستويات Microalbumin في عينات الإدرار لمرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد عند تشخيص إصابتهم بالمرض وبعد تلقيهم العلاج الكيميائي	134
19-3	مستويات GOT في عينات أمصال مرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد عند تشخيص إصابتهم بالمرض وبعد تلقيهم العلاج الكيميائي	140
20-3	مستويات GPT في عينات أمصال مرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد عند تشخيص إصابتهم بالمرض وبعد تلقيهم العلاج الكيميائي	141
21-3	مستويات ALP في عينات أمصال مرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد عند تشخيص إصابتهم بالمرض وبعد تلقيهم العلاج الكيميائي	141
22-3	مستويات STP في عينات أمصال مرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد عند تشخيص إصابتهم بالمرض وبعد تلقيهم العلاج الكيميائي	142
23-3	مقطع نسجي لخزعة نخاع العظم لمريض بابيضاض الدم اللمفي الحاد قبل العلاج الكيميائي تحت القوة X400	148
24-3	مقطع نسجي لخزعة نخاع العظم لمريض بابيضاض الدم اللمفي الحاد بعد العلاج الكيميائي تحت القوة X400	148
25-3	مسحة لنخاع العظم لمريض مصاب بابيضاض الدم اللمفي الحاد قبل العلاج الكيميائي تحت القوة X400	149
26-3	مسحة لنخاع العظم لمريض مصاب بابيضاض الدم اللمفي الحاد بعد العلاج الكيميائي تحت القوة X400	149
27-3	مسحة الدم لمريض مصاب بابيضاض الدم اللمفي الحاد قبل العلاج الكيميائي تحت القوة X400	150
28-3	مسحة الدم لمريض لمريض مصاب بابيضاض الدم اللمفي الحاد بعد العلاج الكيميائي تحت القوة X400	150

قائمة الجداول

رقم الجدول	العنوان	رقم الصفحة
1-1	الخصائص الخلوية الشكلية للأصناف الثانوية لمرض ALL	11
2-1	أهم العوامل المحددة لمآل مرض ابيضاض الدم اللمفي الحاد	18
1-2	التفصيلات العمرية لأفراد مجاميع الدراسة من الأصحاء والمصابين بابيضاض الدم اللمفي الحاد	38
2-2	المواد والعدد الكيميائية	39
3-2	الأجهزة و الأدوات المستخدمة	40
1-3	عينات الدراسة حسب العمر لمرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد مع الأصحاء	71
2-3	توزيع مجاميع مرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد و الأفراد الأصحاء حسب الجنس	71
3-3	مستويات اللكتين (*pg/ml*) في العينات المصلية لمرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد و الأفراد الأصحاء	74
4-3	مستويات اللكتين CLEC4E (pg / ml) في العينات المصلية لذكور و إناث المرضى بابيضاض الدم اللمفي الحاد و الأفراد الأصحاء	74
5-3	مستويات MDA (mM) في عينات مرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد و الأفراد الأصحاء	77
6-3	مستويات MDA (mM) في العينات المصلية لذكور و إناث المرضى بابيضاض الدم اللمفي الحاد و الأفراد الأصحاء	78
7-3	مستويات تركيز إنزيم Ceruloplasmin Oxidase (g / L) في عينات مرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد و الأفراد الأصحاء	81
8-3	مستويات فعالية إنزيم Ceruloplasmin Oxidase (U / L) في عينات مرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد و الأفراد الأصحاء	81
9-3	مستويات تركيز إنزيم Ceruloplasmin Oxidase (g / L) في العينات المصلية لذكور و إناث المرضى بابيضاض الدم اللمفي الحاد و الأفراد الأصحاء	82
10-3	مستويات فعالية إنزيم Ceruloplasmin Oxidase (U / L) في العينات المصلية لذكور و إناث المرضى بابيضاض الدم اللمفي الحاد و الأفراد الأصحاء	83
11-3	مستويات هرمون EOP في أمصال الأفراد المصابين بابيضاض الدم اللمفي الحاد و الأفراد الأصحاء	85
12-3	مستويات هرمون EOP في أمصال الذكور و الإناث المصابين بابيضاض الدم اللمفي الحاد و الأفراد الأصحاء من الجنسين	86

13-3	مستوى الارتباطية بين المعايير المقيمة كدوال ورمية لتشخيص الإصابة بابيضاض الدم اللمفي الحاد	89
14-3	مستويات الحساسية المحسوبة لكل معيار مقيم ومستويات الحساسية الارتباطية	90
15-3	مستوى الارتباطية بين المعايير المقيمة كمعايير متابعة لاستجابة المرضى المصابين بابيضاض الدم اللمفي الحاد للعلاج الكيميائي	91
16-3	تعداد كريات الدم البيض ($WBCs/cm^3$) لدى الأفراد المصابين بابيضاض الدم اللمفي الحاد ومجموعة السيطرة	92
17-3	مستويات كريات الدم البيضاء في عينات الدم لذكور و إناث المرضى بابيضاض الدم اللمفي الحاد و أفراد مجموعة السيطرة	93
18-3	تعداد الصفيحات الدموية في عينات الأفراد المصابين بابيضاض الدم اللمفي الحاد و الأفراد الأصحاء	95
19-3	تعداد الصفيحات الدموية في عينات الدم لذكور و إناث المرضى بابيضاض الدم اللمفي الحاد والأفراد الأصحاء	96
20-3	مستويات الهيموغلوبين (g / L) في عينات المصابين بابيضاض الدم اللمفي الحاد عند تشخيص الإصابة وكذلك في أفراد مجموعة السيطرة	97
21-3	مستويات الهيموغلوبين (g / L) في عينات الذكور و الإناث المرضى بابيضاض الدم اللمفي الحاد و الأفراد الأصحاء	98
22-3	مستويات الحديد (µg /dl) في عينات الدم للمصابين بسرطان الدم اللمفي الحاد و الأفراد الأصحاء	100
23-3	مستويات الحديد في عينات الدم لذكور و إناث المرضى بابيضاض الدم اللمفي الحاد و الأفراد الأصحاء	101
24-3	مستويات قابلية ارتباط الحديد الكلية في الدم عند المصابين و أفراد مجموعة السيطرة	102
25-3	مستويات قابلية ارتباط الحديد الكلية في عينات الدم لذكور و إناث المرضى بابيضاض الدم اللمفي الحاد والأفراد الأصحاء	103
26-3	مستويات الفرتين في الدم عند الأفراد المصابين التشخيص مقارنة بأقرانهم من الأصحاء	106
27-3	مستـويات الفيرتين في عينات الدم لذكور و إناث المرضى بابيضاض الدم اللمفي الحاد و الأفراد الأصحاء	106
28-3	مستويات العناصر المقيمة في أمصال الأفراد الأصحاء ومرضى ابيضاض الدم	108

	اللمفي الحاد عند التشخيص	
29-3	مستويات Fe و Cu و Zn و Ni المقيمة في أمصال مجموعتي الدراسة من الذكور و الإناث	110
30-3	العلاقات الارتباطية للعناصر النزرة المُقيَمة في أمصال مجموعة السيطرة	111
31-3	العلاقات الارتباطية للعناصر النزرة المُقيَمة في أمصال المجموعة المصابة قبل تلقي العلاج الكيميائي	112
32-3	مستويات العناصر المقيمة في أمصال أفراد مجموعة السيطرة و مرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد بعد تلقي العلاج	113
33-3	مستويات Fe و Cu و Zn و Ni المقيمة في أمصال الأفراد الأصحاء ومجموعتي المرضى بابيضاض الدم اللمفي الحاد من الذكور و الإناث بعد تلقيهم العلاج الكيميائي	115
34-3	العلاقات الارتباطية للعناصر النزرة المُقيَمة في أمصال المجموعة المصابة بعد تلقي العلاج الكيميائي	116
35-3	مستويات بعض المعايير المستخدمة في تقييم وظائف الكلية لدى أفراد مجموعة السيطرة و المصابين بابيضاض الدم اللمفي الحاد قبل تلقي العلاج	120
36-3	مستويات بعض معايير تقييم وظائف الكلية لدى الأفراد الأصحاء من الذكور و الإناث و المرضى بابيضاض الدم اللمفي الحاد عند التشخيص	122
37-3	العلاقات الارتباطية لمعايير تقييم وظائف الكلية في أمصال مجموعة السيطرة	123
38-3	العلاقات الارتباطية لمعايير تقييم وظائف الكلية في أمصال المجموعة المصابة عند التشخيص	124
39-3	مستويات بعض المعايير المستخدمة في تقييم وظائف الكلية لدى أفراد مجموعة السيطرة و المصابين بابيضاض الدم اللمفي الحاد بعد تلقي العلاج	125
40-3	مستويات بعض معايير تقييم وظائف الكلية لدى الأفراد الأصحاء من الذكور و الإناث و المرضى بابيضاض الدم اللمفي الحاد بعد تلقي العلاج الكيميائي	127
41-3	العلاقات الارتباطية لمعايير تقييم وظائف الكلية في أمصال المجموعة المصابة بعد تلقي العلاج الكيميائي	135
42-3	مستويات بعض المعايير المستخدمة في تقييم وظائف الكبد لدى المصابين بابيضاض الدم اللمفي الحاد عند التشخيص الأولي بالإصابة و أفراد مجموعة السيطرة	137
43-3	مستويات بعض معايير تقييم وظائف الكبد لدى الذكور و الإناث المرضى بابيضاض الدم اللمفي الحاد عند التشخيص الأولي بالإصابة والأفراد الأصحاء	138

44-3	العلاقات الارتباطية لمعايير تقييم وظائف الكبد في أمصال مجموعة السيطرة	139
45-3	العلاقات الارتباطية لمعايير تقييم وظائف الكبد في أمصال المجموعة المصابة عند التشخيص	139
46-3	مستويات بعض المعايير المستخدمة في تقييم وظائف الكبد لدى المصابين بابيضاض الدم اللمفي الحاد بعد تلقي العلاج الكيميائي و أفراد مجموعة السيطرة	143
47-3	مستويات بعض معايير تقييم وظائف الكبد لدى الذكور و الإناث المرضى بابيضاض الدم اللمفي الحاد بعد تلقي العلاج الكيميائي والأفراد الأصحاء	144
48-3	العلاقات الارتباطية لمعايير تقييم وظائف الكبد في أمصال المجموعة المصابة بعد تلقي العلاج الكيميائي	146

الخلاصة

ازداد معدل الإصابة بالأمراض السرطانية مع ارتفاع واضح في معدلات الإصابة بسرطان الدم إذ يمثل هذا المرض المرتبة الثانية ضمن الأمراض السرطانية العشرة الشائعة في العراق لعا م 2017 بعد أن كان يمثل المرتبة السابعة عام 1989، كما يمثل المرتبة الأولى ضمن الأمراض السرطانية العشرة الشائعة في الأطفال . يختلف حدوث سرطان الدم بأنواعه كافة باختلاف العمر والجنس والعرق والتوزيع الجغرافي . عالمياً يصاب عشرة أشخاص من100000 شخص بسرطان الدم في حين يشكل المصابين بسرطان الدم اللمفي الحاد نصف عدد المصابين، وعلى نحو خاص، يصيب سرطان الدم الذكور أكثر من الإناث تصل أعلى نسبة للإصابة بابيضاض الدم اللمفاوي الحاد لدى الأطفال من 3 الى7 سنوات. خلال الفترة الممتدة من بداية **شباط 2016** والى نهاية **تشرين الاول2017** في **مركز الأورام السرطانية لأمراض الدم التابع لمدينة الحسين الطبية في محافظة كربلاء** ، تم جمع 30 عينة لمرضى مصابين بابيضاض الدم اللمفي الحاد تراوحت أعمارهم ما بين **2-13سنة** ممن خلا تاريخهم العائلي من أيةَ إصابة سرطانية وذلك قبل تلقيهم للعلاج الكيميائي تم تقسيم مرضى الدراسة الى قسمين استناداً الى الجنس،حيث تضمنت الدراسة 19 ذكراً تراوحت أعمارهم ما بين 2 و12سنة و 11 أنثى مصابة تراوحت أعمارهن ما بين السنة و 13 سنة، تم متابعة مرضى الدراسة خلال مراحل تلقيهم العلاج الكيميائي. اشتملت عينات مجموعة السيطرة على 30 عينة تراوحت أعمارهم مابين 1-13 سنة (18 ذكراً و12 أنثى) تم انتقائهم استنادا الى مجموعة من الضوابط المحددة في الدراسة.

تم تقييم مجموعة من المعايير الكيموحيوية والنسجية في عينات مرضى الدراسة قبل وبعد تلقي العلاج ومقارنة النتائج المسجلة مع ما سُجل في مجموعة السيطرة . بينت نتائج الدراسة أوضحت النتائج المسجلة ارتفاعاً معنوياً ($p<0.05$) في مستويات كل من CLEC4E و MDA و Ceruloplasmin Oxidase Concentration و EOP في مجموعة المصابين بابيضاض الدم اللمفي الحاد، قبل تلقيهم العلاج، مقارنة بالاصحاء. سجلت الدراسة الحالية انخفاضا في مستويات CLEC4E و Ceruloplasmin Oxidase Concentration و Ceruloplasmin Oxidase Activity ، في حين سجلت مستويات هرمون EOP ارتفاعاً كبيراً بعد تلقي العلاج الكيميائي، أما MDA فقد بقيت مستوياتها مقاربة لم تم تسجيله عند التشخيص.

بينت الدراسة وجود فروقات كبيرة ($p=0.000$) عند تقييم عدد من معايير الدم، حيث لوحظ ارتفاعا كبيراً في مستويات WBC و Ferritin Concentration لدى مرضى الدراسة مقارنة بالاصحاء في حين كانت النتائج معاكسة لذلك عند حساب Platelets و Hb Concentration و Iron Concentration و TIBC. بعد العلاج لوحظ انخفاضاً معنوياً في تعداد WBC و Iron Concentration و TIBC و Ferritin Concentration عن ما تم تسجيله عند التشخيص في حين سجل ارتفاع في مستويات Platelets ومن جانب آخر فلم تسجل مستويات Hb Concentration اختلافا إحصائياً عن معدلاتها قبل تلقي العلاج الكيميائي.

عند التشخيص، سجلت الدراسة وجود انخفاضاً معنويا ($p<0.05$) في مستويات كل من Fe و Cu و Zn و Ni في أمصال مجموعة المرضى مقارنة بالاصحاء، إلا أن المعالجة الإحصائية لنتائج عينات المرضى بعد تلقي العلاج الكيميائي ومقارنتها مع مجموعة السيطرة، يُظهر أن تلقي العلاج الكيميائي لم يكن ناجعاً بما يكفي لرفع مستوى العناصر الأربعة في أمصال عينات الدراسة من المصابين بسرطان الدم اللمفي الحاد لتصل الى مستوياتها الطبيعية، حيث بقيت مستويات العناصر المقيمة في العمل الحالي منخفضة معنوية (**$p < 0.05$**) مقارنة بمجموعة الأصحاء.

بهدف دراسة تأثير الإصابة بابيضاض الدم اللمفي الحاد في قيام الكلية بوظائفها الحيوية ومتابعة اثر العلاج الكيميائي في تلك الوظائف فقد تم اختبار مستويات عدد من المعايير، تشير نتائج الدراسة الى وجود ارتفاع معنوي ($p=0.000$) في تركيز كل من ANP و Urea في أمصال المرضى و مستويات Microalbumin البولي مقارنة بمستوياتها في مجموعة السيطرة، وبشكل معاكس أشارت الدراسة الحالية الى انخفاض معنوي ($p=0.001$) في مستوى Creatinin المصلي لدى أفراد المجموعة المصابة مقارنة بمستوياته لدى الأفراد السليمين. أظهرت الدراسة وجود فروقا إحصائية امتازت بالمعنوية (**$p=0.000$**) عند مقارنة ANP و Urea و Creatinin و Uric Acid و

الخلاصة

Microalbumin عند المرضى بابيضاض الدم اللمفي الحاد بعد تلقيهم العلاج الكيميائي مع أقرانهم الأصحاء، حيث لوحظ ارتفاعاً كبيرا للمعايير الخمس المقيمة في عينات المرضى مقارنة بمستوياتها لدى الأصحاء.

عند تقييم وظائف الكبد، لوحظ بقاء مستويات كل من إنزيمي GOT و GPT وكذلك مستويات STP لدى مرضى سرطان الدم ضمن المدى المسجل لدى الأفراد الأصحاء في مجموعة السيطرة من جانب آخر، سجلت الدراسة الحالية وجود ارتفاع في مستويات إنزيم ALP عند المرضى تجاوز ضعف ما تم تسجيله في مجموعة الأطفال الأصحاء. أما بعد تلقي العلاج الكيميائي فقد أظهرت الدراسة ارتفاعاً معنويا ($p=0.000$) لمستويات GOT و GPT و ALP لمجموعة المرضى مقارنة بالاصحاء مقابل انخفاضاً معنويا ($p=0.000$) في مستويات STP في مجموعة المرضى مقارنة بالاصحاء. أشارت الدراسة الى رصد العديد من الفروقات بين الذكور المرضى و الأصحاء وكذلك الحال بين الإناث المصابات والسليمات على مستوى المقارنات الضمنية بين المجموعتين في مرحلة التشخيص وبعد تلقي العلاج، وكما مبين في الجدول أدناه الذي يوجز العلاقة بين المصابين من كلا الجنسين بأقرانهم الأصحاء.

Parameters	قبل تلقي العلاج		Parameters	بعد تلقي العلاج	
	Male	Female		Male	Female
CLEC4E	↑**	↑*	CLEC4E	N.S.	N.S.
MDA	↑*	↑*	MDA	↑*	↑*
Ceruloplasmin Oxidase Concentration	N.S.	↑*	Ceruloplasmin Oxidase Concentration	N.S.	N.S.
Ceruloplasmin Oxidase Activity	↑*	↑**	Ceruloplasmin Oxidase Activity	N.S.	N.S.
EOP	↑**	↑**	EOP	↑**	↑**
WBC	↑**	↑**	WBC	N.S.	N.S.
Platelets	↓**	↓**	Platelets	↓*	↓*
Hb Concentration	↓**	↓**	Hb Concentration	↓*	↓*
Iron Concentration	↓**	↓**	Iron Concentration	↓**	↓**
TIBC	↓**	↓**	TIBC	↓**	↓**
Ferritin Concentration	↑**	↑**	Ferritin Concentration	N.S.	↑*
Fe	↓**	↓**	Fe	↓**	↓**
Cu	↓**	↓**	Cu	↓**	↓**
Zn	N.S.	↓*	Zn	N.S.	↓*
Ni	↓**	↓**	Ni	↓**	↓**
ANP	↑**	↑**	ANP	↑**	↑**
Urea	↑**	↑**	Urea	↑**	↑**
Creatinin	↓*	N.S.	Creatinin	↑**	↑**
Uric Acid	↑**	↑**	Uric Acid	↑**	↑**
Microalbumin	↑**	↑**	Microalbumin	↑**	↑**
GOT	N.S.	N.S.	GOT	↑**	↑**
GPT	N.S.	N.S.	GPT	↑**	↑**
ALP	↑**	↑**	ALP	↑**	↑**
STP	N.S.	N.S.	STP	↓**	↓**

*: تعني ان الفرق بين المجموعتين كانت عند مستوى ($p \leq 0.05$) و **: تعني ان الفرق بين المجموعتين كانت عند مستوى ($p \leq 0.005$)

تضمنت الدراسة الحالية وجود حالات ارتباط معتدة بها إحصائيا عند مقارنة معايير الدراسة الحالية كانت أبرزها ما تم تسجيله من علاقة CLEC4E و EOP التي امتازت بكونها ايجابية في 100% من عينات الدراسة عند التشخيص وسالبة عند ذات العينات بعد تلقي العلاج الكيميائي.

أظهرت نتائج الدراسة النسجية أن نسبة 80% من الأطفال المصابين بابيضاض الدم اللمفي الحاد كانوا من الصنف الأول L_1 و 17% من الصنف الثاني L_2 و 3% من النوع الثالث L_3، وعد الصنف الأول ذو مآل جيد للمرض إذ تكون الاستجابة جيدة للعلاج ويمرون بمرحلة الشفاء بعد أخذ العلاج.

الفصل الاول

المقدمة واستعراض المراجع

يعد ابيضاض الدم اللمفي الحاد من الأمراض السرطانية الخطرة جدا في العالم (Miller and Daoust, 2000)، يعرف بأنه مجموعة من الاضطرابات التي تصيب النسيج المكون للدم Haematopoietic Tissues مسببة تكون خلايا الدم البيض غير الناضجة، والتي تعرف بالأرومات Blasts في نقي العظم Bone Marrow والدم، والتي تؤدي الى فشل نقي العظم في أداء وظائفه الطبيعية (Eyal and Attar, 2010) وفضلا عن ذلك ارتشاح الخلايا غير الناضجة داخل الأعضاء مثل الكبد و الطحال والعقد اللمفية والدماغ و الخصى . يقسم ابيضاض الدم الى نوعين: ابيضاض دم اللمفي الحاد (Acute leukemia) والذي يتطور بسرعة، وابيضاض دم اللمفي المزمن (Chronic leukemia) والذي يتطور ببطئ (National Cancer Institute, 2009; Hoffbrand, *et al*., 2004).

إن الأسباب وراء حدوث مرض ابيضاض الدم لم تحدد بشكل دقيق، ولكن اقترحت الدراسات فعل عدة عوامل في ذلك، منها التعرض للإشعاع والمواد الكيميائية ولكل منها دورٌ في تسرطن خلية الدم لكي تظهر الحالة المرضية المتمثلة بابيضاض الدم (Hoffman *et al*., 2000)، ولكن كيف تتفاعل هذه العوامل مع بعضها البعض حتى تساهم في ظهور المرض، أن ذلك محورا أساسيا لكثير من الدراسات في هذا المضمار (Hewlett, *et al*., 1995; Delima, *et al*., 1997; Seiter, 2007).

يعد سرطان الدم اللمفي الحاد أكثر انتشاراً لدى الأطفال مقارنةً مع البالغين (Reis, *et al*., 2008; Parine, *et al*., 2012) حيث تبلغ ذروة الإصابة بمرض ابيضاض الدم اللمفي الحاد في فترة الطفولة المبكرة إذ يشكل الأطفال (اقل من عشر سنوات) حوالي 85 % من حالات ابيضاض الدم الحاد (Robinson, *et al*., 2000; Litzow, 2001; World Cancer Report, 2014) ثم تزداد نسبة الإصابة بالأنواع الثلاثة الأخرى لمرض ابيضاض الدم اللمفي بتقدم العمر، مما يعطي إشارة الى دور العمر Aging على الخلايا الجذعية المخلقة للدم أو على البيئة الدقيقة لنقي العظم (Redalli *et al*., 2005; Appelbaum, *et al*., 2006)، أوضحت دراسة Linet (Linet, *et al*., 2003) ان نسبة حدوث المرض في الذكور ولجميع الفئات العمرية الى الإناث تصل 1:1.3 مما قد يشير الى امتلاك الذكور ميولا فسلجية لحدوث مرض ابيضاض الدم الحاد وربما لحدوث مرض السرطان بصورة عامة حيث أشارت إحصائيات مجلس السرطان العراقي

(Ministry of Health, Iraqi Cancr Board, 2017) الى ازدياد معدلات الإصابة في الذكور مقارنة مع الإناث ، فقد اشارت هذه الإحصائيات الى ان اعداد المصابين بابيضاض الدم في الفترة التي تلت العام 1993 قد ازدادت بصورة كبيرة عما كانت عليه، وان هذه الزيادة شملت كلا الجنسين ولا سيما في المناطق الجنوبية من العراق (Iraqi Cancer Registry, 1999)، وبهدف التعرف على النسب المئوية للإصابة بمرض ابيضاض الدم اللمفي الحاد في العراق الذي يشكل 46% من باقي السرطانات ومن خلال هذه الزيادة في حالات الإصابة بمرض ابيضاض الدم اللمفي الحاد بالمقارنة مع الأمراض السرطانية الأخرى صممت الدراسة الحالية.

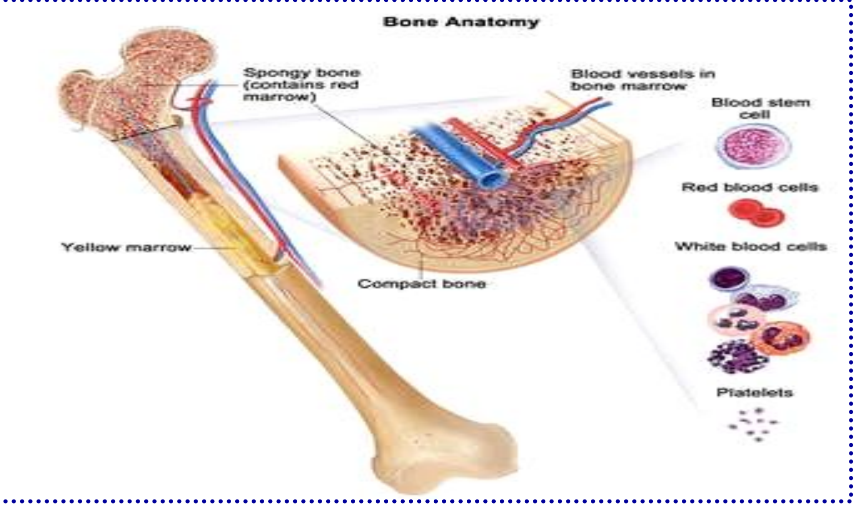
صممت الدراسة الحالية لتحقيق عدداً من الأهداف، يمكن إجمال الأبرز من بينها بما يلي :

- التحري عن مستويات بروتين **CLEC4E** في أمصال المصابين بابيضاض الدم اللمفي الحاد ممن خلا تاريخهم العائلي من الإصابة السرطانية ومقارنتها بمستوياته لدى الأفراد الأصحاء بغية التقصي عن إمكانية تسميته كدالة تشخيصية لحدوث الإصابة، وتتبع مستوياته خلال مراحل العلاج لدراسة إمكانية تسميته كدالة لتتبع مدى الاستجابة للعلاج وتقييم مستوى الشفاء.
- تقدير مستويات هرمون **EOP** في أمصال مجموعة المرضى عند التشخيص وبعد تلقي العلاج لتقييم مستويات الخلل الحاصل في آلية إنتاج مكونات الدم خلال مرحلة الإصابة بسرطان الدم، ودراسة تأثير العلاج الكيميائي في تلك آلية.
- دراسة مستويات الأكسدة الخلوية خلال مرحلة الإصابة بسرطان الدم اللمفي الحاد وتقييم مستوى الضرر الخلوي المحتمل، ومتابعة معدلات التأكسد أثناء تلقي العلاج الكيميائي ودراسة فاعليته العلاجية.
- تقييم مستويات بعض لعناصر النزرة ذات العلاقة بمعايير الدراسة المنتخبة في أمصال مجوعة المرضى عند تشخيص إصابتهم وبعد تلقيهم العلاج الكيميائي ومقارنتها بمستوياتها عند أقرانهم في مجموعة السيطرة.
- تقييم إمكانية الكليتين والكبد في اداء وظائفها خلال مرحلة الإصابة و أثناء مراحل العلاج
- دراسة التغييرات النسيجية المحتملة كنتيجة للإصابة بسرطان الدم اللمفي الحاد ومتابعتها أثناء مراحل تلقي العلاج الكيميائي

1-1: الخلايا اللمفية

تشكل **خلايا الدم اللمفية Lymphocytes** نسبة تتراوح مابين 28-42% من المجموع الكلي لخلايا الدم البيضاء (Rogers, 2011)، ويتراوح قطر الخلية اللمفية في الأوعية الدموية ما بين 15 و 16 مايكرومتر(Junqueir, 2010). تتحرك الخلايا اللمفية بصورة بطيئة في مجرى الدم وتتركز داخل العقد اللمفية والطحال والغدة الزعترية واللوزتين والأنسجة اللمفية في الجهاز الهضمي (Ker, 2009) و تدخل مجرى الدم عبر القنوات اللمفية ويغادر بعضها الأنسجة ويعود الى مجرى الدم وتبقى لسنة واحدة أو أكثر في الأنسجة (Junqueir, 2010). تتميز الخلية اللمفية بقدرتها على الانسلال عبر الأوعية الدموية بعملية Diapedesis و أيضا العودة إلى مجرى الدم (Ker, 2009). تعمل الخلايا اللمفية على تنظيم الاستجابة المناعية المكتسبة، و هي بثلاث أنواع:

- **الخلايا اللمفية البائية (B Lymphocyte):** تنتج وتتطور داخل نقي العظم وجزيئا داخل العقد اللمفية ولها دور في المناعة الخلطية عبر إنتاج الأضداد المناعية.
- **الخلايا اللمفية التائية (T Lymphocyte):** تنتج في نقي العظم ثم تتطور في الغدة الزعترية، تقوم الخلايا اللمفية التائية بتنظيم وظيفة الخلايا البائية، وتساهم بشكل مباشر في قتل المستضدات الغريبة فضلا عن مساهمة الخلايا التائية في الاستجابة المناعية الخلوية وفي عمليات رفض الزرع النسجي وبعض أنواع تفاعلات فرط الحساسية (Steine-Martin *et al*.,1998).
- **الخلايا القاتلة الطبيعية (Natural Killer Cells):** تتميز بقابليتها على تحطيم الخلايا المصابة بالفيروسات فضلا عن تحطيم الخلايا السرطانية (Junqueir, 2010).



الشكل 1-1: مواقع إنتاج الخلايا المكونة لنسيج الدم

2-1: تطور الخلايا اللمفية

إن التمايز المبكر للخلايا الجذعية المكونة للدم إما أن يتخذ المسار المولد للخلايا اللمفية العام Common Lymphoid Progenitor (CLP) أو أن يدخل المسار المولد للخلايا الدموية النخاعية العام Common Myeloid Progenitor (CMP) (Reya *et al*., 2001). تكتسب الخلايا معلمات سطحية Cell Surface Markers وعوامل تحفيز الاستنساخ المميزة لكل مرحلة من مراحل الانقسام، ويقوم المسار المولد للخلايا اللمفية بإنتاج جميع أنواع الخلايا اللمفية (البائية والتائية والخلايا القاتلة الطبيعية) مع فقدان القابلية لتوليد سلالات من الخلايا النخاعية أو الكريات الدموية الحمر أو خلايا النواء Megakaryocytes (Robert *et al*., 2006).

تتطور الخلايا اللمفية بثلاث مراحل هي:

- **المرحلة الأولى(مرحلة الأرومة اللمفية Lymphoblast):** يصل قطرها 10-20 مايكرومتر،يتراوح حجم النواة الى السايتوبلازم كنسبة 1:4، كما تحتوي على نوية أو نوويتين ذات سايتوبلازم قليل
- **المرحلة الثانية (مرحلة ما قبل الأرومة اللمفية Pro-lymphoblast):** يبلغ قطرها 9-18 مايكرومتر ذات كروماتين كثيف نسبيا وتحتوي على نوية.
- **المرحلة الثالثة(مرحلة الخلية اللمفية الناضجة Lymphocyte):** وبدورها تصنف بشكل بسيط الى خلايا لمفاوية صغيرة ومتوسطة وكبيرة، وتصنف الخلايا اللمفية الى نوعين هما الخلايا اللمفية البائية وتشكل 10-20% من الخلايا اللمفية في حين تشكل الخلايا اللمفية التائية 60-80% من الخلايا اللمفية (Ceisla, 2007).

تتطور خلية الأرومة اللمفية إلى خلايا لمفاوية تائية عند توجهها إلى الغدة الزعترية إذ يتطور مسار تخليق الخلايا اللمفية داخل الغدة الزعترية خلال اسبوعين (Eidenschenk *et al*., 2006)، في حين تتطور الخلايا البائية بمرحلتين: **الأولى** تمثل المرحلة غير المعتمدة على المستضدات Antigen Independent Stage والتي تحصل بصورة أساسية في الكبد الجنيني ونقي العظم للأجنة والبالغين، أما **الثانية** فتحدث في العقد اللمفية والطحال بصورة أساسية وتعتمد على المستضدات (Dorshkind and Montecino-Rodriguez, 2007).

1-3: سرطان الدم

يعد السرطان Cancer احد مسببات الوفاة الرئيسة في العالم، إذ يأتي بالمرتبة الثانية بعد أمراض القلب و الأوعية الدموية (Jemal*et al*., 2007;Boyle and Levin, 2008) وقد استخدم مصطلح السرطان لوصف مجموعة العوارض الصحية التي تنشأ عن الانقسام غيرالطبيعي لخلايا شاذة مظهريا ونووياً تتميز بم قدرتها على الانفصال والغزو ومن ثم اختراق أنسجة جديدة غالباً ما تكون بعيدة عن النسيج التي تولدت فيه (Cortes, 2001). تم وصف أكثر من مئة نوع مختلف من الأمراض السرطانية في العالم (Wood, *et al*., 2007)، ويعد سرطان الدم (ابيضاض الدم) واحداً من أكثر أنواع السرطانات شيوعاً (Hoffbrand, *et al*., 2005).

ينجم ابيضاض الدم (هي سرطان الدم و النسيج الإسفنجي الموجود في مركز العظم (نخاع العظم)) عن الزيادة في إنتاج وتوليد وانقسام عدد كبير من الخلايا اللمفاوية غير الناضجة وغير الطبيعية التشكُل وغير القادرة على القيام بوظائفها بشكل صحيح في نخاع العظم على حساب توليد بقية الخلايا البيضاء والحمراء و الصفيحات الدموية الطبيعية.وضعت ملامح الدراسات البحثية الأولى عن ابيضاض الدم في العام 1845حيث شَرع كل منBennett في سكوتلاندا وVirchow في ألمانيا، كُلاً على حِدا،بدراسة أسباب الموت لمجموعة من الجثث التي كان قد ثبُتَ تشريحياً تضخم الكبد و الطحال فيها، ومن هنا ظهر مصطلح الدم الأبيض (Weiss's Blut) الذي أطلقه Virchowوالذي ترجم إلى اللغة الإغريقية فظهرت تسمية **Leukemia** للإشارة الى سرطان الدم.يتميز ابيضاض الدم بازدياد إنتاج خلايا الدم البيضاء Leukocyte و يشتمل هذا النوع من السرطانات على مدى واسع من الأمراض (Ceisla, 2007). في العام 1889 أطلق الطبيب Epstein مصطلح **ابيضاض الدم الحاد****Acute Leukemia**نتيجة ملاحظته لوفاة عدد من الأشخاص خلال اشهر قليلة اثر معاناتهم للأعراض الأولية للمرض (Epstein, 1889).

1-4: وبائية سرطان الدم

ازداد معدل الإصابة بالأمراض السرطانية مع ارتفاع واضح في معدلات الإصابة بابيضاض الدم إذ يمثل هذا المرض المرتبة الثانية ضمن الأمراض السرطانية العشرة الشائعة في العراق لعام2017 (Ministry of Health, Iraqi Cancer Board, 2017) بعد أن كان يمثل المرتبة السابعة عام 1989(Ministry of Health, Iraqi Cancer Board,1993)، كما يمثل ابيضاض

الدم المرتبة الأولى ضمن الأمراض السرطانية العشرة الشائعة في الأطفال (Ministry of Health, Iraqi Cancer Board, 2008)

يختلف حدوث ابيضاض الدم بأنواعه كافة باختلاف العمر والجنس والعرق والتوزيع الجغرافي عالمياً، يصاب عشرة أشخاص من100000 شخص بسرطان الدم في حين يشكل المصابين بسرطان الدم اللمفي الحاد نصف عدد المصابين (Craige, *et al.*, 2006)، وعلى نحو خاص،يصيب سرطان الدم الذكور أكثر من الإناث (Hoffbrand, *et al.*, 2006) إذ تكون نسبة الذكور الى الإناث هي 2:3 في الأنواع الحادة من ابيضاض الدم و 1:2 في ابيضاض الدم اللمفاوي في حين تمثل1,3 :1 في ابيضاض الدم النخاعي.يحدث ابيضاض الدم الحاد في جميع الفئات العمرية ، في حين تنتشر حالات الإصابة بابيضاض الدم النخاعي الحاد في البالغين وتزداد نسبته مع التقدم فيالعمر، من جانب آخر نجد إن الأشخاص في الفئة العمرية مابين 40و60عاماً هم الأكثر عرضة للإصابة بابيضاض الدم و أخيرا تصل أعلى نسبة للإصابة بابيضاض الدم اللمفاوي الحاد لدى الأطفال من 3 الى7 سنوات (Ross, 2003).

1-5: مسببات الإصابة بسرطان الدم

يحدث التحول السرطاني لخلايا الدم نتيجة تدمير آلية السيطرة على عملية الانقسام الخلوي الطبيعي و إيقاف عملية التمايز الخلوي فضلاً عن عدم الخضوع لآلية الموت المبرمج (Gabriel,2004). تمتلك الخلايا المتحولة القابلية العالية على التجدد الذاتي بسبب تراكم الطفرات في الجينات الخلوية المسؤلة عن هذه الفعاليات(Liang and Pui, 2005). يعتقد إن تحول الخلية الطبيعية الى خلية سرطانية يحصل بخطوات متعددة ومتوالية، إذ إن الطفرات تعمل على تغيير سلوك الخلية وذريتها بشكل دائم و ينشأ مرض ابيضاض الدم نتيجة طفرات جسمية في الخلايا المكونة للدم (Lucio,1993). تحدث الطفرات المؤدية الى حدوث السرطانات المختلفة عن مجموعة من العوامل (Hejmadi, 2010)،يأتي في مقدمتها:

- **الإصابات الفيروسية.**
- **التعامل المباشر أو غير المباشر مع المواد الكيميائية المسرطنة Carcinogenesis.**
- **التعرض للإشعاع.**

تتم عملية التحول غير الطبيعية للخلية السليمة في بعض أنواع السرطان عند الإصابة الفيروسية لاحد أنواع الأحماض النووية (Bosch and De Sanjose, 2003; Butel *et al*., 2007).

تنغرس الفيروسات المختصة باستهداف DNA ضمن كروموسومات الخلية الطبيعية، في حين يحمل بعض فيروسات RNA إنزيم الاستنساخ العكسي Reverse Transcriptase الذي يتيح استنساخ DNA من RNA ينغرس الناتج ضمن كروموسومات الخلية مؤدياً الى تنشيط الجينات السرطانية Oncogenes أوتثبيط عمل الجينات الكابحة للسرطان Tumor Suppressor Genes (Ruddon, 2007)، وقد تسبب الفيروسات تغيرات في المادة الوراثية للخلية مثل الكسور الكروموسومية أو تلف لمنطقة او أكثر في الكروموسوم فضلاً عن الانقسامات الخلوية الشاذة (Liang and Pui, 2005). شخصت بعض الفيروسات مثل Feline Leukemia Virus و Bovine Leukemia Virus بكونها من المسببات الأساسية لابيضاض الدم في الحيوان (Butel, 2007).

يعد الفيروس المسبب لابيضاض الخلية التائية **Human T-Cell Leukemia (HTLV-I,II)** النوع الفيروسي الوحيد المثبت علاقته بإحداث ابيضاض الدم في الإنسان (Wartenberg, *et al*., 2008) فقد أشار الباحثان Mahieux و Gessain الى العلاقة الوثيقة بين الفيروس HTLV-I وازدياد نسبة خطورة الإصابة بمرض ابيضاض الدم اللمفي نوع T و سرطان الأنسجة اللمفية Lymphoma (Gessain and Mahieux, 2003)، في حين إن لفيروس Epstein-Barr علاقة باستحثاث مرض ابيضاض الدم اللمفي الحاد Acute Lymphocytic Leukemia نوع β-(β-ALL)، في حين وجد إن لفيروس نقص المناعة Human Immunodeficiency Virus (HIV) أثر في إحداث خلل في عملية التكاثر اللمفي (Ibrahim and Osman, 2011; Butel,2007)

يعد البنزين و مشتقاته من المواد الكيماوية المعروفة بارتباطها بازدياد الإصابة بسرطان الدم وخاصة AML (Yaris, *et al*., 2004; Khan, 2007)، حيث لوحظ ازدياد الإصابة بابيضاض الدم لدى العاملين بالمبيدات والمذيبات الكيماوية وكذلك المتعاملين مع مادة اوكسيد الاثيلين (Ethylene Oxide) (Davico, *et al*., 1998; Shu, *et al*., 2004; Sinner, *et al*., 2005; Belson, *et al*., 2007).

إن استعمال العلاج الكيماوي، وبصفة خاصة المركبات المؤلكلة Alkylating Agents مثل Chlorambucil و Melphalan بوصفها أصناف من العقاقير المستخدمة في علاج الأمراض

السرطانية و الحميدة، ارتبط بازدياد نسب الإصابة بابيضاض الدم عموماً و AML بشكل خاص، علاوة على ذلك فقد لوحظ ان نسب الإصابة هذه تتزايد في حال ترافق العلاج الكيماوي مع العلاج الإشعاعي (Deschler and Lübbert, 2008).

يحدث الفعل التطفيري **للإشعاع** عبر التوليد المتزايد للجذور الحرة التي تلعب دوراً مباشراً في التأثير على المادة الوراثية مسببة تغيرا كمياً أو نوعياً في تركيبها مما يؤدي الى حدوث الطفرات وبالتالي حصول النمو والانقسام غير المسيطر عليه للخلية المصابة (Ikediobi, 2004). تلعب الجذور الحرة دورا كبيرا في تنشيط الجينات المحفزة للإصابة للسرطان الى جانب الدور التي تلعبه في تحفيز انتشار السرطان الى أنسجة جديدة ونشوء ما يعرف بالورم الثانوي وذلك عبر تداخل نشاط الجذور الحرة مع ميكانيكيات الدفاعات المناعية (Ortíz-Ardila, *et al.*, 2017).

تبعاً للأدوار التي تلعبها الجذور الحرة في الخلية الطبيعية وتحولها الى خلية سرطانية تقسم مراحل التأثير الى ثلاث مراحل هي:

- **مرحلة البدء Initiation**

نتيجة لتأثر المادة الوراثية في الحامض النووي منقوص الأوكسجين بنشاط الجذور الحرة تخضع الخلية في هذه المرحلة الى حدوث الطفرات والتغيرات الوراثية مما يؤدي الى حدوث تغيرات و تحورات في الطبيعة التركيبية للخلية، ونتيجة لذلك يحدث زيادة في الانقسام الخلوي(Das, 2002).

- **مرحلة التحفيز Promoting**

تتميز هذه المرحلة بنشاط المسارات الايضية بشكل كبير مؤدية الى توليد عدد من المركبات التي تزيد بدورها من توليد أنواع جديدة من جذور حرة بعد تأثر المادة الوراثية بنشاط الجذور الحرة وانخفاض في فعالية مضادات الأكسدة الدفاعية وتركيزها وبالتالي فقدان حالة التوازن (Das, 2002).

- **مرحلة الانتشار Propagation**

تتسم هذه المرحلة بظهور الورم السرطاني كمحصلة نهائية للزيادة المفرطة في النمو والانقسام والتمايز للخلية السرطانية وتعد المرحلة الأخيرة في حدوث السرطان (Das, 2002; Edmunds, 2007).

يعد مرض ابيضاض الدم ودليل قوي على التأثيرات الإشعاعية وتعتمد الإصابة إحداث بهذا النوع من السرطان على نوعية وكمية الجرعة الإشعاعية وعمر الكائن الحي عند التعرض للإشعاع والزمن الذي مضى بعد التشعيع، وعلى الرغم من ازدياد حدوث مرض ابيضاض الدم في الأشخاص الذين تعرضوا للإشعاع عند قصف مدينتي هيروشيما ونكازاكي في اليابان أبان الحرب العالمية الثانية إلا انه انخفض بعد فترة من التعرض ولا يوجد دليل على أن خطر الإشعاع قد زال وعاد إلى المستويات الطبيعية (Ishimaru and Ishimaru , 1975).

6-1: العلامات والأعراض

تظهر الأعراض والعلامات نتيجة لدخول خلايا الأرومة Blast من نخاع العظم الى مجرى الدم لذا تكون من أوائل العلامات السريرية ارتفاع معدل خلايا الدم البيضاء وقلة في عدد الصفائح الدموية Thrombocytopenia وفقر الدم Anemia (Bain, 2010). يعاني المرضى بصورة عامة من الضعف والإعياء و الحمى وفقدان الوزن والكسل فضلاً عن النزف، وعند ارتشاح خلايا الأرومة Blast إلى الأعضاء المختلفة أو العقد اللمفية فإنها تسبب تضخم الكبد والطحال والعقد اللمفية وقد يؤدي ذلك إلى الآم في العظام نتيجة وجود خلايا الأرومة هناك (Joomla, 2011).

من أهم العلامات السريرية للمرضى المصابين بابيضاض الدم اللمفي الحاد (Joomta, 2011; Mittal and Meehan, 2001).

- **ارتفاع درجة الحرارة:** يعاني المرضى من ازدياد في درجة الحرارة والآم ،كما لا يستجيب المريض الى العلاج بالمضادات الحيوية نتيجة فقدان خلايا الدم البيضاء لاسيما الخلايا الحبيبية الناضجة وكثرة الخلايا غير الناضجة.
- **الآم العظام:** يعاني المريض من الآم العظام والمفاصل نتيجة لترسب الخلايا المسرطنة تحت طبقات السطوح العظمية أو داخل المفصل
- **النزف:** يعاني المصاب من النزف نتيجة لقلة إنتاج الصفائح الدموية أو بسبب جروح صغيرة.
- **انتفاخ في المنطقة البطنية:** انتفاخ يحدث في المنطقة البطنية نتيجة لحصول تضخم الكبد والطحال.
- **تضخم الغدة الزعترية.**

الآم الرأس والتقيؤ: يحصل عند دخول الارومات إلى الجهاز العصبي المركزي (CNS) والمبايض و الخصى والرئة والكلى والقلب والأمعاء وبقية الأعضاء.

ظهور البقع و الإعياء والضعف: انتشار الخلايا السرطانية تحت الجلد يؤدي لظهور بقع ملونة. كذلك دخول الخلايا السرطانية Leukemic cell الى اللثة Gums يؤدي الى الألم والنزف في اللثة .

1-7: تشخيص سرطان الدم

يعتمد التفريق بين سرطان الدم اللمفي الحاد Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) وسرطان الدم النخاعي الحاد Acute Myeloblastic Leukemia (AML) بصورة أساسية على الصفات المظهرية Morphology للخلايا السرطانية واصطباغها بالأصباغ الكيموخلوية Cytochemical Stains (Choson, *et al.*, 1990)، إذ يلعب الشكل المظهري لخلايا الأرومة Blast في نقي العظم دورا خاصاً ومهماً للتفريق بين مرضى ALL وAML (Ching-Hon, *et al.*, 2004).

استنادا الى الأسلوب المتفق عليه والمعروف بالتصنيف الفرنسي الأمريكي البريطاني (FAB)، صُنف **سرطان الدم اللمفي الحاد** الى **ثلاث أنواع ثانوية** هي:

- **النوع الثانوي الأول ويرمز له L_1** الذي يتميز بوجود خلايا موحدة وصغيرة الحجم
- **النوع الثانوي الثاني ويرمز له L_2** والذي يتميز بوجود خلايا متغايرة كبيرة الحجم
- **النوع الثانوي الثالث ويرمز له L_3** وتتميز فيه الخلايا بكونها كبيرة مع وجود فجوات Vacuoles.

يوضح **الجدول 1-1** الخصائص الخلوية الأساسية للتفريق بين الأنواع الثلاث لمرض ابيضاض الدم اللمفي الحاد ALL اعتماداً على الخصائص السايتوبلازمية والنووية فضلاً عن حجم خلية الأرومة (Hoffbrand, *et al.*, 2005).

الجدول 1-1: الخصائص الخلوية الشكلية للأصناف الثانوية لمرض ALL (Ching-Hong, *et al*., 2004; Sarkodee-Adoo, *et al*., 2014)

الخصائص الخلوية	L_1	L_2	L_3
حجم الخلية	صغير عادةً	متغاير وكبيرة الحجم	كبيرة الحجم عادة
هيئة الكروماتين النووي	متجانس وربما يكون كثيف في بعض الخلايا	متغاير	متجانس و Finely Stippled
شكل النواة	منتظم	غير منتظم وذو تعرجات او طيات	منتظم بيضوي أو مستدير
النوية	غير مرئية أو صغيرة وغير واضحة عادةً	مرئية عادةً وكبيرة الحجم	واضحة وبارزة عادةً
كمية السايتوبلازم	قليلة Scanty	متغايرة	متوفر بصورة معتدلة
قاعدية السايتوبلازم	خفيف الى معتدل	متغاير	قاعدي قوي
وجود الفجوات السايتوبلازمية	متغاير	متغاير	بارز وواضح

إذ تكون الأرومة اللمفية من الصنف الأول صغيرة بالحجم ومتجانسة في حين تكون خلايا الأرومة اللمفية متغايرة بالحجم والشكل في الصنف الثانوي الثاني وتكون الأرومة اللمفية Lymphoblast للنوع L_3 بكونها متغايرة في الحجم وذات سايتوبلازم قاعدي قوي مع وجود فجوات سايتوبلازمية واضحة مشابه لمرض Burkett (Gillilland and Tallman, 2002).

تصل نسبة الإصابة في الصنف L_1 لدى الأطفال الى 70-80% يكون أعلى النسب من الحالات ويشكل L_2 نسبة 25% من حالات لدى الأطفال ويشكل L_3 نسبة 1-2% من حالات الإصابة بابيضاض الدم اللمفي الحاد لدى الأطفال (Bain, 2010).

تلعب تقنية Immunophenotyping دوراً أساسياً في تشخيص الأصناف الثلاث لمرض ابيضاض الدم اللمفي الحاد (Bene, *et al*., 1995; Paredes-Aguilera, *et al*., 2001)، إذ يمكن تشخيص ثلاثة أصناف رئيسة لهذا المرض حسب هذه التقنية ، وتشمل هذه الأصناف:طليعة الخلايا البائية (Pre-B Cell ALL) Precursor B lymphoblast وخلايا اللمفية البائية الناضجة Mature B Cell ALL والخلايا اللمفية التائية T Cell ALL (Paredes-Aguilera, *et al*.,

2001). لكل نوع من الخلايا معلمات سطحية خاصة Surface Markers أو معلمات سايتوبلازمية تظهر خلال مراحل تطورها وتستخدم لتمييز الخلايا(Bene, *et al*., 1995).

تكون طليعة الخلايا البائية لمرض ابيضاض الدم اللمفي الحاد Early Pre-B Cell موجبة لمعلمة CD10 وتدعى Common-B cell في حين تظهر الايجابية للكلوبيولينات السطحية نوع -M Surface Immunoglobulin (IgMs) ولكتلتي التمايز CD20 و CD19 في الخلايا البائية الناضجة عادةً (Paredes-Auguilera, *et al*., 2001) في حين اعتمد تصنيف مرض ابيضاض الدم الحاد لسلالة الخلايا اللمفية نوع T (T-Cell ALL) على مراحل التمايز داخل الغدة الزعترية (Onciu, *et al*., 2002).

يفيد التصنيف الثانوي للمرض في تحديد مآل المرض ويساعد في اختيار العلاج الملائم لمرض ابيضاض الدم اللمفي الحاد (Bain, 2010)، وقد اقترحت منظمة الصحة العالمية WHO نظاماً جديداً لتصنيف الأمراض الخبيثة التي تصيب الدم أو اللمف أو الأنسجة المولدة للدم أو اللمف Heamopietic and Lymphoid Tissues، إذ عدت وجود 20 % أو أكثر من خلايا Blast كافياً لتشخيص مرض ابيضاض الدم اللمفي الحاد، ويعتمد كل من التصنيفين WHO و FAB على التقسيم المظهري بصورة كبيرة (Foa and Vitale, 2002).

1-8: فرضيات الإصابة بابيضاض الدم اللمفي الحاد

يُعد الأطفال دون سن ال 13 سنة الفئة الأكثر إصابة ب ALL حيث يمثلون نسبة 80% من مجموع المصابين بسرطان الدم حول العالم (Craige, *et al*., 2006) ويعد هذا المرض نادراً في الأعمار المحصورة من 25-35 سنة (Catovsky, 2005). بهدف تفسير العلاقة بين الإصابة بسرطان الدم من النوع ALL و الأعمار الدنيا للمرض عبر مجموعة من الفرضيات، أهمها:

فرضية Kinlen (فرضية دمج المجتمع Population Mixing Hypothesis)

إذا افترض الباحث ان سبب شيوعا لإصابة بمرض ابيضاض الدم لدى الأطفال يعود الى تعرضهم إلى عوامل العدوى المرضية بعد خلط المجتمع بصورة غير طبيعية مع حاملي المرض (Kinlens, 1995).

فرضية Smith (فرضية العدوى الولادية)

تشير هذه الفرضية الى إن سبب ازدياد نسب الإصابة بمرض ALL لدى الأطفال يعود الى تعرضهم للعدوى في داخل الرحم خلال المرحلة الجنينية مما ينتج عنه الإصابة بال مرض من النوع β (Smith,1998). أشار Lehtinen الى ازدياد مخاطر الإصابة بمرض ALL لأطفال الأمهات المصابات بالعدوى في القناة التناسلية (Lehtinen, 2003)، كما تزداد نسبة مخاطر الإصابة أطفال الأمهات المصابات بفيروس Epstein–Barr، من ناحية أخرى أشارت بعض الدراسات الى إن إصابة الأم بالعدوى خلال فترة الحمل يزيد من خطورة إصابة الطفل بابيضاض الدم (Lehtinen, *et al.*, 2003; Namburg, *et al.*, 2002)، و مازال من غير الواضح كون الإصابة قبل أو بعد الولادة ذات دور بتحفيز تطور مرض ابيضاض الدم أو إن الإصابة خلال كلا الفترتين تؤدي الى ظهور المرض (Mckinney, *et al.*, 1999; McNally and Eden, 2004).

فرضية Greave (فرضية العدوى المتأخرة Delayed Infection Hypothesis)

تشير هذه النظرية الى إن الإصابة بمرض ابيضاض الدم اللمفي تحتاج إلى طفرتين على الأقل لظهور المرض، لذا فعزل الأطفال ذوي النسيلة ما قبل اللوكيمي المكتسبة قبل الولادة في بيئة صحية خلال المرحلة المبكرة من حياتهم (Malcolm *et al.*,1998)،يؤدي الى استجابة مناعية غير طبيعية لاسيما بعد التعرض إلى عوامل العدوى الشائعة في عمر يتزامن مع تطور الخلايا اللمفية، وما يدعم هذه الفرضية أن معظم حالات الأطفال المصابين بابيضاض الدم الذين تتراوح أعمارهم بين 2-6 سنوات يعانون من طفرة في جين TELL-AML و تعد الطفرة الأولى لهذه النظرية (Greaves,1997).

أشار بعض الباحثين (Louhiala, *et al.*, 1995; Smith, *et al.*, 1999) الى وجود علاقة للعدوى بلستحثاث مرض ابيضاض الدم لدى الأطفال، فقد بينت دراسة Greave (Greave, 1988) إن لعوامل العدوى دوراً محفزاً لنشوء ALL لدى الأطفال، من خلال دراسة أنماط أعمار الأطفال المصابين بالعدوى وذروة إصابتهم بمرض ابيضاض الدم.

1-9: علاج سرطان الدم

يتميز مرض ابيضاض الدم اللمفي الحاد بمسار سريري سريع وتكون خلايا الدم البيض فيه غير ناضجة Immature Blood Cells ويتطلب العلاج الآني لسرعة ظهور أعراضه وتجمع الخلايا الخبيثة التي بدورها تنتقل إلى مجرى الدم وتنتشر في أعضاء الجسم (Bain, 2010).

نظراً لخصوصية هذا النوع من السرطان لذا فأن عملية العلاج تعد عملية معقدة ومتعددة الجوانب وتختلف من نوع لآخر من أنواع سرطانات الدم ومن مريض لآخر. تعتمد عملية العلاج على جوانب متعددة ومتداخلة مثل مسلك الخلايا السرطانية وكثافتها ومدى انتشارها إضافة الى عمر المريض وحالته الصحية وبنيته الجسدية. يعد البدء المبكر بالعلاج خطوة مهمة في التعامل مع المرض؛ إذ يستهدف العلاج الوصول بالمريض الى مرحلة حصار الخلايا المصابة بابيضاض الدم والوصول بها الى ما يعرف بحالة الاستقرار وبعد ذلك القضاء عليها (Plummer *et al*., 2016).

تمر مراحل العلاج بعد خطوات تبتدأ **بمرحلة الاستقرار Remission Induction** يليها مرحلة **ترسيخ الاستقرار Consolidation** وهذه تتميز بالحرص على حماية الجهاز العصبي المركزي والمرحلة الأخيرة للعلاج تتضمن عملية **الوقاية والمحافظة Maintenance** على مكتسبات المراحل الأولى من العلاج (Chessells, *et al*.,1995; Chu, *et al*., 2006). يعد التنبؤ بمؤشرات الإصابة المرض و التكهن بالمردود العلاجي أهم متطلبات بدء العلاج وهذه تحدد من قبل الطبيب المختص عبر معطيات الفحوصات السريرية والمختبرية والتي بموجبها يتم تصنيف حالات الإصابة بابيضاض الدم الى ثلاث فئات نسبة الى ضراوة المرض:

- **الأولى:** الفئة ذات الخطر القياسي Standard Risk و هذه الفئة تستجيب للعلاج وتحقق نسب شفاء عالية نسبيا.
- **الثانية:** فئة الخطر المرتفع High Risk
- **الثالثة:** فئة الخطر الشديدVery High Risk

أما الفئتين الأخيرتين فتستلزم أساليب علاجية مكثفة فقد تكون معقدة نسبيا تتنوع أساليب العلاجات المستخدمة في التعامل مع ابيضاض الدم ابتداً **بالعلاج الإشعاعي Radiotherapy** الذي يستخدم في علاج حالات الأورام الحميدة والخبيثة باستخدام X-Ray أوGamma Ray إذ تعمل هذه الأشعة بفعالية كبيرة على قتل الخلايا المصابة في طور التكاثر وذلك من خلال إحداث ضرر في

DNA لهذه الخلايا مما يعدل من التعبير الجيني وموت الخلايا المنقسمة (Lin*et al.*, 2007; Boyle and Levin, 2008). يعد التداخل السلبي الناجم عن التعامل مع الإشعاع احد أهم المشاكل المصاحبة لعلاج مرض ابيضاض الدم؛ حيث يؤثر الإشعاع في خلايا الأنسجة الطبيعية مسبباً ضرراً قد يرتقي الى مستوى الإصابة بنوع جديد من السرطان نتيجة الأذى التطفيري الذي يطال DNA الخلايا السليمة من ناحية أخرى نجد إن للإشعاع تأثيرا سلبيا آخر يشمل في إمكانية تثبيط نخاع العظم مؤديا الى تلفه بشكل دائم (Canalle *et al*., 2004; Alberst, *et al*., 2008).

يمثل **العلاج الكيميائي Chemotherapy** النوع الثاني من العلاجات المستخدمة في التعامل مع سرطان الدم ويتم فيه إعطاء المريض أدوية من نوع Busulfan, Hydroxyurea, Tasigna, Etoposide, glivec, Daunorubicin,(National Cancer Institute, USA; Leukemia-Patient (Version,2014) تمر إستراتيجية العلاج الكيميائي بثلاث مراحل:

- **مرحلة الحث Induction** وفيها يتم تهدئة المرض عبر تدمير واستبدال الخلايا المصابة بأخرى سليمة، وخلال هذه المرحلة يعطى المريض أدوية ذات تأثير قوي لفترة طويلة نسبيا قد تصل الى شهر تبعا لصنف سرطان الدم وفيها تخلق خلايا دم جديدة.
- **مرحلة التكيف Intensification** وهي مرحلة ملاحقة الخلايا السرطانية عبر إعطاء المريض العلاجات الكيميائية المستخدمة في مرحلة الحث ولكن الأدوية قد تعطى في دورة واحدة أو اثنين لخمسة أيام على مدار شهر الى ثلاثة اشهر.
- **مرحلة المداومة Maintenance** وهي المرحلة التي يتم التركيز فيها على الحيلولة دون نمو الخلايا السرطانية مرة أخرى؛ وفيها يتم تلقي علاجات كيميائية اضعف من المرحلتين السابقتين ولكن لفترة زمنية أطول قد تمتد الى ثلاث سنوات. لا تعطى علاجات المداومة في جميع أنواع سرطان الدم لكنها تعتبر مرحلة مقبولة وضرورية في علاج سرطان الدم اللمفي الحاد(Lacklitz,2003).

تستخدم مركبات حيوية ينتجها الجسم طبيعيا أو الأدوية المصنوعة من مركبات حيوية **كعلاجات بيولوجية Biotherapy** في تعزيز دفاعات الجسم ضد المرض نفسه، وهي **بنوعين: الأجسام المضادة للفيروسات ألفا** و**العلاج الموجه** ويكون باستخدام العقاقير التي تهاجم أنواع معينة من الخلايا السرطانية دون الإضرار بالخلايا السليمة.

يمثل **التداخل الجراحي** إجراءاً نادراً ما يستخدم في التعامل مع سرطانات الدم، فعلى سبيل المثال يتم إزالة الطحال جراحيا عند تلقي العلاج الكيميائي مع تقلص الورم الموجود في الطحال والذي يكون متضخما مما يسبب تدمير خلايا الدم الحمراء والصفائح الدموية مما ينجم عنه حدوث النزيف وفقر الدم (Doubek, *et al.*, 2009).

10-1: التأثيرات الجانبية للعلاجات الكيميائية

يعد استخدام العلاج الكيمياوي بوصفه احد الوسائل المستعملة في علاج الأمراض السرطانية الذي ارتبط استخدامه مع ازدياد الإصابة بابيضاض الدم اللمفاوي الحاد (Deschler and Lübbert, 2008) وقد ينشأ ابيضاض الدم اللمفي الحاد بوصفه ورماً ثانياً Second Neoplasm ناتج من ابيضاض الدم النخاعيني الحاد AML نتيجة التأثيرات الجانبية من المعالجة بالعقاقير الكيميائية (Tsuboi, *et al.*, 2003) ، وتشير الدراسات الى ان مرض ابيضاض الدم اللمفي الحاد يمثل ما يقارب 10% من حالات ابيضاض الدم الحاد التي تنشأ بوصفه ورماً ثانيا (SN) في كل من البالغين و الأطفال (Hunger, *et al.*, 1992). إن الإصابة بابيضاض الدم الثانوي Secondary Leukemia قد تنتج عن إصابة سابقة بسوء النمو النخاعي Myelodysplasia أو نتيجة استعمال سابق للعلاج الكيمياوي في علاج أمراض سرطانية أو غير سرطانية (Deschler and Lübert, 2008).

يعد تحديد الجرعة المناسبة من المبادئ الاساسية لعلاج السرطان إذ إن تقليل الجرعة يسبب انخفاضاً في نسب الشفاء، فتقليل جرعة العلاج بنسبة 20% ممكن ان يؤدي الى انخفاض نسب الشفاء بنسبة 50 %، أما في حالة التعرض لجرعات مفرطة عندها قد لا يستطيع المريض تحمل الآثار الجانبية الناتجة عن العلاج، علما إن قتل الخلايا السرطانية لا يزداد مع زيادة جرعة العلاج مما أصبح ضرورة تشكيل قواعد تفصيلية "للجرعات" ، والتي توجه الطبيب إلى الجرعة الصحيحة ، يتم تحديد الجرعة حسب المساحة السطحية لجسم المريض، ويتم حساب المساحة السطحية للجسم من خلال صيغة رياضية ، وذلك باستعمال طول و وزن المريض (Page and Takimoto, 2004). يأتي عمل هذه العلاجات من خلال آلية للتأثير والقضاء عل ى الخلايا السرطانية، حيث يتطلب استخدم العلاجات الكيمياوية فهم شامل لعلم الأورام ، وحركيات الدواء، علاوة على ذلك مقاومة الأدوية ، يتم في الوقت الحالي علاج الإصابات السرطانية في مراحله الأولى باستعمال العلاج الكيمياوي لوحده.

يختلف استخدام العلاج الكيميائي لكل مرحلة من مراحل الإصابة بسرطان الدم باختلاف النوع وعليه يتم تحديد نوع العلاج الكيمائي، وجرعته استناداً الى مدى استجابة المريض للعلاج الكيميائي و مستوى خطورة المرض (Cstagnola, *et al.*, 2005; Thomas, *et al.*, 2006 ;)، حيث تكمن فاعلية العلاج الكيمياوي في قدرته على تثبيط مراحل التطور والنمو السريع للخلايا السرطانية التي هي بطبيعتها خلايا نشطة وسريعة الانقسام والتكاثر، مما يعيق وظائفها الحيوية بالانقسام ويؤدي إلى تدميرها.

هنالك العديد من الآثار الجانبية للعقاقير الكيميائية العلاجية على بعض أنواع الخلايا الطبيعية التي تنمو بسرعة وتتكاثر بغزارة و بشكل مستمر الاستبدال كما هو الحال في الشعر ومخاطية الأمعاء والدم ونخاع العظام ، وهذا يفسر ما يحصل من تأثيرات سمية شائعة للعلاج الكيميائي على الشعر والأمعاء (تقيؤ وإسهال) والدم (انخفاض في عدد خلاياها) ونخاع العظام (انخفاض فعالية الجهاز المناعي) (Aapro, *et al.*, 1998)، ويُعد من أهمها وأكثرها شيوعا ما يعرف اصطلاحاً بتثبيط النخاع العظمي والناجم عن التأثير المدمر للعقاقير الكيمياوية على أنسجة النخاع العظمي وخلاياه.

يستمر تعداد كل نوع من خلايا الدم با لانخفاض خلال مدد متفاوتة عقب تلقي المعالجات، حيث يبلغ تعداد الكريات البيض والصفائح الدموية مستوى الندرة خلال مدد تتراوح ما بين 3 إلى 7 أيام وأحيانا خلال 14 يوم، بينما قد يبلغ تعداد الكريات الحمر ذلك المستوى خلال عدة أسابيع، إذ أنها تعيش لفترة أطول (Lanzkowsky, 2011). علاوة على ذلك تظهر عوارض أخرى عند حالات ابيضاض الدم والأورام اللمفية يعرف **بمتلازمة انحلال الورم** وتعتبر إحدى التأثيرات الجانبية للعلاج الكيمياوي وينتج عن هذا الانحلال السريع للخلايا اللوكيمية واللمفاوية اختلال في نسب بعض المعادن بالدورة الدموية يظهر ذلك بأرتفاع معدلات الفوسفات و حامض البوليك وانخفاض معدلات البوتاسيوم مما يؤثر على الكليتين والقلب والجهاز العصبي (Bethesda, 2006) وبعد عدة جرع من العلاج الكيميائي يصل المريض الى مرحلة الشفاء التام عندما تكون نسبة الارومات اللمفية في نخاع العظم اقل من 5 % مع عدم وجود الارومات اللمفية في الدم المحيطي (Howard and Hamilton, 1999 ; Hean, 1995)

1-11: مآل المرض

يمثل مال المرض النسبة المئوية لمرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد الذين قد يتمكنون من البقاء على قيد الحياة خلال مدة تتراوح ما بين 5-15 سنوات عقب إتمام دورة العلاج، و رغم تواجد تغايرات

عديدة بين المرضى إلا انه توجد عوامل كثيرة محددة ة لمال المرض ويمكن من خلالها التنبؤ بمصير مرضى سرطان الدم اللمفي الحاد أما إن يكون جيد أو سيئ (Mittal and Meehan, 2001). يبين **الجدول 1-2** أهم العوامل التي تحدد مآل ابيضاض الدم اللمفي الحاد.(Schumacher, *et al*., 2002;. Gillil and Tallman, 2002).

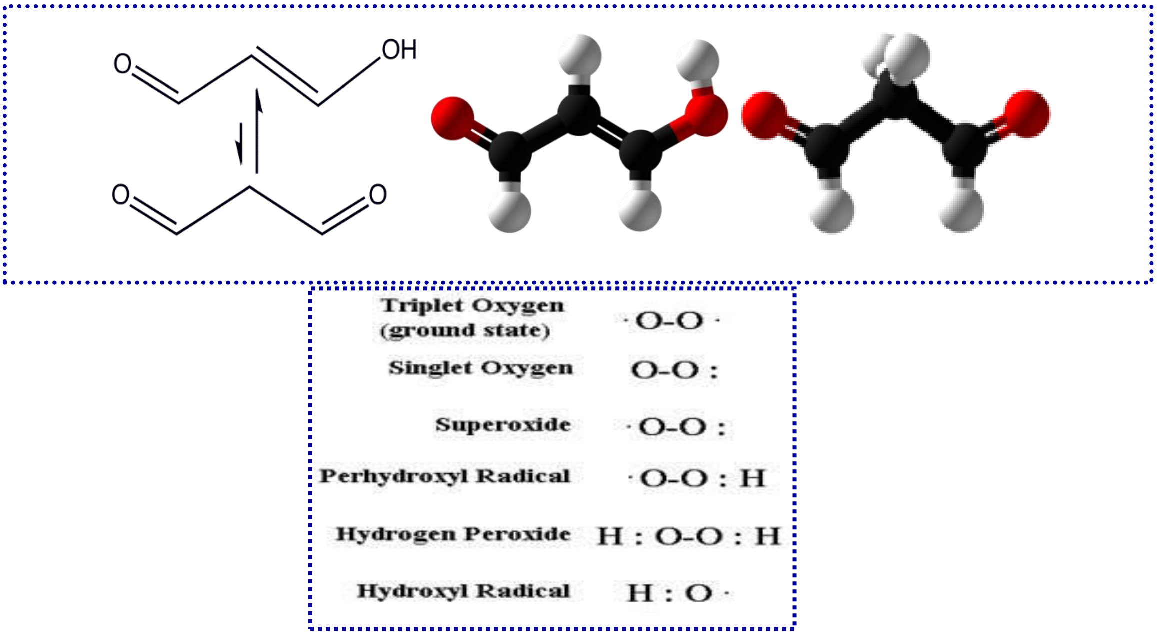
الجدول 1-2: أهم العوامل المحددة لمآل مرض ابيضاض الدم اللمفي الحاد

مصير المرض الجيد Good Prognosis	مصير المرض السيئ Poor Prognosis
العمر يتراوح بين 2-9 سنوات	أكثر من 50 سنة واقل من سنتين
شكل الأرومة (Blast) نوع L_1	شكل الأرومة (Blast) هو L_2
العرق الأبيض	العرق الأسود
الإناث	الذكور
قيمة الهيموغلوبين اقل من 10 غرام /ديسيلتر	قيمة الهيموغلوبين أكثر من 7 غرام /ديسيلتر
عدد خلايا الدم البيض اقل من 10×10^9 /لتر	عدد خلايا الدم البيض أكثر من 50×10^9 /لتر
غياب اصابة الجهاز العصبي المركزي CNS	إصابة الجهاز العصبي المركزي CNS
مرور بفترة تامة للنقاهة Complete Remission بعد 14 يوم من العلاج	عدم المرور بفترة نقاهة تامة Complete Remission بعد 14 يوم من العلاج

يعدُّ مآلُ المصابين بابيضاض الدم اللمفي الحادّ من الأطفال دون سن 13عاماً جيِّداً عادة؛ حيث يحصل تراجعٌ للأعراض للمرض في جميع الأطفال المرضى تقريباً، ويشفى 85% منهم شفاءً كاملاً،أمَّا مآلُه في البالغين المصابين بابيضاض الدم اللمفي الحادّ فهو أقلّ جودةً، لأنَّ 40 % فقط من المصابين بهذه الحالة يشفون تماماً.تقوم معالجةُ ابيضاضِ الدم اللمفي الحاد على توليفةٍ من ال علاج الكيميائي و الإشعاعي، وفي بعض الحالات، يمكن أن يحتاجَ الأمرُ إلى زرع نقي العظم Bone Marrow Transplantation أيضاً لتحقيق الشفاء ،إذا لم يكن الشفاءُ ممكناً، فهناك خطرٌ من أن يؤدِّي غيابُ أو نقص كريَّات الدم السليمة إلى جعل الشخص معرَّضاً بشدَّة لحالات عدوى مهدِّدة للحياة بسبب نقص كريَّات الدم البيضاء أو لنزف خطير وغير مُسَيطَر عليه بسبب نقص الصُّفيحات .(Wartenberg, *et al*., 2008)

12-1: الأكسدة الخلوية الطبيعية والإجهاد التأكسدي

يعد الأوكسجين العنصر الأساس للشروع في عمليات الاحتراق وتحرير الطاقة من الجزيئات الخلوية المختلفة و طبيعياً يتم تحول 1-3% من كمية الأوكسجين المستنشق الى جزيئات فعالة(RS) Reactive Species تعرف بالمؤكسدات **Oxidants** مثل Reactive Oxygen Species (ROS) و Reactive Nitrogen Species (RNS). تقسم الجزيئات الفعالة هذه تبعاً لطبيعتها الى صنفين: **الأول** هي جزيئات الجذور الحرة Free Radicals مثل Superoxide Radicals والصنف **الثاني** هي المركبات غير الجذرية Non Radical Molecules مثل Hydrogen Peroxide و Malondialdehyde.



الشكل 1-2: التركيب لبعض أنواع الجذور الحرة الاوكسجينية والتركيب الكيميائي لل Malondialdehyde والشكل الفراغي للهيئات الوسطية للمركب

تلعب RS أدواراً محورية في عدد من العمليات الحيوية مثل عملية البلعمة Phagocytosis (Atalay and El-Aaksonene, 2000) كذلك تشارك الجذور الحرة في التصنيع الحيوي للProstaglandin من خلال أكسدة الأحماض الدهنية غير المشبعة بعملية الأكسدة الفوقية للدهون في الصفيحات الدموية، كما إن لاوكسيد النتريك ($NO^{\cdot}$) دوراً أساسياً في تنظيم مستوى ضغط الدم، علاوة على الدور المحوري الذي تلعبه في الفعل العلاجي للعقاقير (Ghareeb and Sarhan, 2014) و

أخيراً دورها المساعد في تحطيم الأنسجة السرطانية أثناء العلاج الإشعاعي (Kanner, *et al.*, 1999).

تعد المايتوكوندريا المصدر الرئيسي للجزيئات الفعالة RS المنتجة طبيعياً وذلك عن طريق التحولات الطاقية الحاصلة عبر سلسة نقل الالكترونات (السلسلة التنفسية) على طرفي غشاء المايتوكوندريا أثناء عمليات الأكسدة و إنتاج الطاقة داخل الخلية، على ذلك نجد أن عدداً من إنزيمات Cytochrome 450 تلعب دورا تحفيزياً مهما في إنتاج تلك الجزيئات الفعالة، و اظافة الى إنتاجها داخليا نجد إن هناك العديد من الظروف الخارجية ذات الأثر الكبير في زيادة المنتج الطبيعي من الفصائل الفعالة مثل التعرض للملوثات بأنواعها والتدخين المفرط وارتفاع مستويات أملاح الحديد و الأصباغ الصناعية في الأغذية المستهلكة و أخيراً التعرض للإشعاع المؤين (Fenech, 2000; Szczepanska, *et al.*, 2003; American Cancer Society, 2015).

تقوم الخلية بحماية مكوناتها الحيوية كالبروتينات ووحدات الأحماض الدهنية غير المشبعة Unsaturated Fatty Acids ضمن تركيب الدهون الفوسفاتية Phospholipids في الأغشية الخلوية اظافة الى المكونات النووية، من الضرر الخلوي الذي يمكن إن تسببهُ الجزيئات المؤكسدة المُنتجة خلوياً عبر مجموعة من الأنظمة المضادة للأكسدة **Antioxidant Systems** (Veena, *et al.*, 2012) حيث تؤدي هذه الأنظمة أدوارها في حماية الخلية عبر: القيام بعمليات الإصلاح Repair Processes للمواقع المهاجمة في الخلية أو من خلال القيام بشطر أو تجزئة Compartmentalization الجذور الحرة الناتجة عن عمليات الأكسدة الخلوية مانعة إياها من إظهار فعلها التخريبي من ناحية ومن ناحية أخرى الحيلولة دون تكون جذور حرة جديدة منها (Fahmy, *et al.*, 2014).

تبرز إنزيمات المنظومة الدفاعية **Defense Enzymes** كمضادات للمركبات المؤكسدة مثالها Superoxide Dismutase (SOD) الذي يقوم بتحفيز تفاعل التعامل مع جذر Superoxide الحر، وإنزيمات Catalase وGlutathione Peroxidase التي تحفز تفاعلات التعامل مع جزيئات Hydrogen Peroxide و Lipid Peroxide و أخيراً تضم الخلايا طبيعيا على مضادات التأكسد الداخلية والخارجية المنشأ Endogenous and Exogenous Antioxidants غير الإنزيمية (Dietrich, *et al.*, 2002) التي تعمل ككاسحات تكوين الجذور الحرة Free Radical

Plant Flavonoids و Vitamin C و Vitamin E و Glutathione مثل Scavengers (Fenech, 2000; Prabha, *et al*., 2012).

يعرف **الإجهاد التأكسدي الخلوي Cellular Oxidative Stress** على انه حالة عدم التوازن بين ال فصائل الاوكسجينية أو النايتروجيني ة الفعالة والمعروفة اصطلاحاً بال مؤكسدات **Oxidants** و أنظمة مضادات الأكسدة **Antioxidants** لمصلحة الجزيئات المؤكسدات (Lefta, 2017; Matlab, 2017) ارتبط حدوث الإجهاد التأكسدي الى العديد من الحالات الطبيعية كممارسة الرياضة المفرطة (Lamprecht, *et al*., 2004) الحمل (Sastre, *et al*., 2010) والتقدم في السن (Sohal, 2002) والتدخين (Chang, *et al*., 2017) علاوة على طيف واسع من الحالات المرضية كأمراض القلب الوعائية (Nemeroff and Goldschmidt, 2012) والداء السكر (Al-Maskari, *et al*., 2011) و هشاشة العظام والتهاب المفاصل الرثوي (Ivanov and Vasileva, 2017) و أمراض الكبد والجهاز الهضمي (Bjelakovic, *et al*., 2011) و الزهايمر (Schrag, *et al*., 2013) والتوحد (Frustaci, *et al*., 2012) وأخيرا أشارت الدراسات الى تزامنية حدوث الإجهاد التأكسدي مع أنواع مختلفة من السرطانات (Hangauer, *et al*., 2017).

تصنف ROS حسب تفاعلاتها الى جذور مختزلة Reducing Radicals وجذور مؤكسدة Oxidizing Radicals، وعند اتحاد الجذور الحرة للأوكسجين مع جزيئات المادة الحية في الأنسجة والخلايا الجسمية تحولها الى جذور حرة جديدة، وان هذه السلسلة من التفاعلات المولدة للجذور الحرة تكون منتظمة الحدوث في الجسم وتزداد في الحالات المرضية ملحقة الأذى بالخلايا الحية، وان الضرر الناتج عن تفاعلات الجذور الحرة يكون غير محسوس لحين الوصول الى مرحلة متقدمة من الأذى الذي يسمى بالأذى التأكسد Oxidative Damage (Atalay and El-Aaksonene, 2000).

تُظهر الجذور الحرة فعلها في إلحاقا لأذى وتحطيم الجزيئات الحيوية في الخلية عبر عدة آليات؛ أهمها:

- **الأكسدة الفوقية للدهون Lipid Peroxidation** إذ تعمل الجذور الحرة على بدء وحث عملية الأذى للمركبات الدهنية ثم تحطيمها وتوليد جذور حرة أخرى.
- **تحطيم الأواصر الببتيدية** مؤدية الى تغير في تركيب البروتينات الخلوية مسببة فقدان نشاطها وتغيير في قابليتها على إظهار وظائفها الحيوية.

- **تحطيم الجسيمات الحالة Lysosomes Damage** حيث تؤدي الجذور الحرة دوراً مهماً في تحطيم أغشية الجسيمات الحالة، مما يؤدي الى تحرير الإنزيمات الهاضمة Lysozymes الى داخل الخلية واستهداف أهم العُضيات فيها.
- **تحطيم الأغشية الخلوية Membrane Damage** تهاجم الجذور الحرة الأغشية الخلوية وتؤدي الى فقدان نشاطها النفاذي الطبيعي ، حيث تُحدث عملية الأكسدة الفوقية للدهون عندما يفوق إنتاج الجذور الحرة قدرة الأنظمة الدفاعية المضادة للأكسدة لكسحها او التخلص من نواتجها و نتيجة لأكسدة الأحماض الدهنية غير المشبع الموجود في الأغشية الخلوية يتكون غشاء مشرب تنفذ السوائل والمواد منه واليه بدون تحكم أي فقدان صفة النفاذية الاختيارية للغشاء Selective Permeability (Suwimol, 2005) إذ يتكون هيدروبيروكسيد الدهن Lipid Hydroperoxide عند أكسدة الحوامض الدهنية ومن ثم يحدث تجزؤ Fragmentation في هذه المواد ليتكون بالأخير مركبات ذات سلاسل قصيرة هي Malondialdehyde (MDA) (Block, *et al*., 2002).
- **التغيرات النووية** أشارت الدراسات الى الدور الذي يلعبه جذر الهيدروكسيل ($^{\cdot}OH$)في التفاعل مع جزيء DNA وذلك عبر شطب القواعد النتروجينية المفردة الأواصر الهدروجينية، والGuanine بشكل خاص التي تعد أكثر القواعد النتروجينية حساسية تجاه عمليات الأكسدة (Sheikh, *et al*., 2012) علاوة على ذلك اظهر جذر السوبر اوكسيد السالب (O^-) دوراً كبيراً في الأكسدة غير الطبيعية للأحماض النووية مؤديا الى تولد أنواع جديدة من الجذور الحرة مثل جذرالهيدروكسيل (Costantini, 2014) و بيروكسيد الهيدروجين (H_2O_2) (Kolling, *et al*., 2011).

13-1: الإجهاد التأكسدي و السرطان

تبعا للأدوار التي تلعبها الجذور الحرة في الخلية الطبيعية وتحولها الى خلية سرطانية تقسم مراحل التأثير الى ثلاث مراحل:

المرحلة الأولى- خطوة البدء (الشروع) Initiation Step

نتيجة لتأثُر المادة الوراثية في الحامض النووي منقوص الأوكسجين بنشاط الجذور الحرة تخضع الخلية في هذه المرحلة الى حصول تغيرات على المستوى الجزيئي ينجم عنها حدوث الطفرات

و بالتالي إحداث جملة من ال تغيرات و التحورات في الطبيعة التركيبية للخلية ، ونتيجة لذلك يحدث زيادة في الانقسام الخلوي.

المرحلة الثانية- خطوة التحفيز Promoting Step

تتميز هذه المرحلة بنشاط المسارات الايضية بشكل كبير مؤدية الى توليد عدد من المركبات التي تزيد بدورها من توليد أنواع جديدة من الجذور الحرة بعد تأثر المادة الوراثية بنشاط الجذور الحرة وانخفاض في فعالية الدفاعات الخلوية المضادة لعمليات التأكسد وبالتالي فقدان حالة التوازن و ظهور الخلية السرطانية.

المرحلة الثالثة - خطوة الانتشار Progression Step

تتسم هذه المرحلة بظهور الورم السرطاني كمحصلة نهائية للزيادة المفرطة في النمو والانقسام والتمايز للخلية السرطانية وتعد المرحلة الأخيرة في حدوث السرطان.

خلوياً، تتغير مستويات عدد من مضادات الأكسدة في الحالات المصاحبة لزيادة عمليات الأكسدة المستحثة بالجذور الحرة حيث يصبح النشاط الطبيعي لأنظمة مضادات التأكسد غير كافٍ لكبح و إيقاف الإنتاج المفرط للجذور الحرة أو التعامل مع الأذى الناجم عنها في العديد من الحالات المرضية يتقدمها مرض السرطان (Porporato, *et al.*, 2017)، فقد أشارت الدراسات الحديثة الى إن انخفاض مستويات نظام مضاد التأكسد Mn-SOD يؤدي الى زيادة نشاط الجينات المحفزة للسرطان مؤدياً الى إحداث حالة التسرطن؛ علاوة على ذلك فقد لوحظ نشاط غير مسبوق لمستوى التعبير الجيني للخلايا السرطانية عند انخفاض مستوى إنتاج مضادات التأكسد من النوعMn-SOD (Plastaras, *et al.*, 2002)

أشارت العديد من الدراسات الى الدور الذي تلعبه مضادات الأكسدة غير الإنزيمية مثل الكلوتاثيون في علاج بعض الأورام السرطانية، إذ تعمل هذه المركبات على تثبيط نمو الخلايا السرطانية (Amer, 2001)، في حين أظهرت دراسات أخرى أن لمضادات الأكسدة هذه دوراً في منع حدوث التسرطن من ناحية والقضاء على الخلايا السرطانية من ناحية اخرى (Damianaki, *et al.*, 2000; Pathak, *et al.*, 2003).

حديثاً أشارت عدداً من الدراسات للدور الكبير الذي تلعبه مضادات التأكسد في حماية الجسم من الأمراض المزمنة، فقد أثبتت البحوث أن المغذيات المصنفة كمضادات أكسدة خارجية مثل فيتامين C

وفيتامين E ومجموعة من المركبات الطبيعية والمتناولة تغذوياً والمضادة للتأكسد تلعب دوراً مهماً في كبح نمو الخلايا السرطانية في حين أكدت دراسات أخرى على دور هذه المركبات في الحيلولة دون حدوث السرطان وتقليل احتمال انتشاره (Parolini, *et al.*, 2015) وأدت نتائج هذه الدراسات الى التوجه نحو استخدام مضادات الأكسدة في أنواع عديدة من العلاجات المختلفة ومنها الأورام السرطانية كعلاجات بديلة (Saedi, *et al.*,2014).

1-14: اللكتينات

1-14-1: التعريف

بروتينات (بروتينات سكرية) معقدة التركيب ترتبط على السطح الخلوية وتترافق مع الحشوة الخارج خلوية intracellular Matrix وتعمل كجزيئات تتوسط آليات الترابط بين الخلايا المتجاورة أو داخل الخلية من خلال دورها التركيبي (Rabia, *et al.*, 2013) ، علاوة على ذلك وجودها في جميع الخلايا حقيقية النواة (Raymond, 2007; Pela'ez and Long, 2007; Kim, *et al.*, 2008)، والبعض من الأنواع البكتيرية (Zampini, *et al.*, 2003)، وكذلك في بعض الفيروسات (Optizst, *et al.*, 2007; Chandrasekaranst, *et al.*, 2008) لها القدرة على الارتباط بالسكريات الأحادية البسيطة منها والمشتقة وبانتقائية عالية تجعلها مميزة للنوع المرتبطة اليه فقط (De Wolf and Brett, 2000; Pierini, 2007; Rasha, 2010).

1-14-2: نظرة تاريخية على اللكتينات

اكتشفت اللكتينات وتم عزلها بدايةً في النباتات فقد عزل أول أنواع اللكتينات من نبات الخروع في العقد الأخير من القرن التاسع عشر وعرفت حينها باسم Agglutinin أي المتلازن وذلك لمقدرة هذا النوع من المركبات على التلازن (الارتباط لا تأصريا) الى سطوح كريات الدم الحمراء (Sharon and Lis, 2004) لتبدأ من حينها الدراسات الموسعة عنها والتعرف على أدوارها الحيوية، ثم مالبث أن تم عزل العديد منها من مصادر حيوانية كسمك الانقليس الرفاعي (Keher, *et al.*, 2006) وسرطان البحر من نوع حذوة الحصان (Tirape, *et al.*, 2007) وبعض أنواع الرخويات (Yu, *et al.*, 2007; Huang, *et al.*, 2007) والبكتريا (Aprikian, *et al.*, 2007) عندها تم تسميتها باللكتينات.

للكتينات وظائف عديدة ومتنوعة في الخلايا المختلفة تتدرج من دورها في السيطرة على إنتاج البروتينات السكرية وزيادة الترابط بين الخلايا الى مساهمتها في تحفيز وتطور الجهاز المناعي ضد الأمراض عبر تحفيز انقسام الخلايا اللمفاوية (Morgan and Watkines, 2000). في نهايات القرن العشرين بدأت المحاولات الأولى للتحري عن وجود اللكتينات في جسم الإنسان، بعدها تم عزل وتشخيص أنواع عديدة منها من عينات نسيجية ومصلية للإنسان (Sharon and Lis, 2004; Rasha, 2010).

صنفت اللكتينات المتنوعة في مجموعتين كبيرتين استنادا الى اعتمادها المعدني ، **الأولى:** اللكتينات المعتمدة في تلازنها على وجود ايون الكالسيوم **Ca^{2+}** (**C-Type Lectins**) و **الثانية:** مجوعة اللكتينات المستقلة عن الكالسيوم والمعتمدة على S (**S-Type Lectins**) (Tielker, *et al*. 2005). تتضمن عائلة **C -Type Lectins** كل من اللكتينات القابلة للذوبان في الماء والبروتينات التكاملية في غ شاء الخلية، حيث تتميز بحاجتها لا يون Ca^{2+} من اجل فعاليتها و تركيب متسلسل من الأحماض الامينية الثابتة التي يشتمل وزنها على ما يقار ب 15% منه مكوناً كاربوهيدراتياً (Quesenberry, *et al.*, 2003).

تقسم عائلة C-Type Lectins الى مجموعتين: ترتبط الأولى عبر تكوين أواصر مع سكر الكالكتوز، في حين ترتبط الثانية عبر تكوين اواصر مع سكر المانوز ، ونتيجة لهذه الانتقائية في الارتباط تعمل اللكتينات في هذه العائلة كمستقبلات للروابط الداخلية او الخارجية من ضمنها سطوح خلايا المسببة للأمراض السرطانية بالاستناد الى تركيبها الجيني (Liu,*et al.*, 2007)، كما تؤدي أدوارا حاسمة في المناعة الفطرية ضد الفيروسات والبكتيريا حيث الخلايا القاتلة الطبيعية، ومستقبلات إنزيم البلعم أيضا تشترك بشكل مباشر أو غير مباشر في كبح الخلايا السرطانية (Quesenbery, *et al.*, 2003; Roos, *et al.*, 2007). أكدت الدراسات الحديثة ان Mannose Binding Lectien (MBL) الذي أضيف الى المسارات الدفاعية للخلايا و يعتبر احد المؤشرات الكيميائية التي تتغير مستوياتها عند التعرض للإصابة بالسرطانات كونها وبذا فقد تم تعريفه كأحد الدوال المرضية، وقد تم تحديد مدياته لدى الأفراد الأصحاء وكذلك تم قياس مستوياته لدى المصابين في كثير من الأمراض (Damodaran, *et al.*, 2008)

تعمل اللكتينات كمستضدات بروتينية ترتبط مع البروتينات السكرية على أسطح الخلايا وفي بعض الأحيان تُكُون بروتينات دهنية على خلايا الدم الحمراء والخلايا اللمفاوية كما تعمل بعض أنواع

اللكتينات كمواد مسببة للحساسية Allergens (Fang, *et al*., 2010)، من جانب آخر أكد العديد من العلماء في اختبارات أجريت خارج الجسم على أنواع من اللكتينات يمكن أن تثير استجابات مناعية مختلفة بعد ان يتم سحب بعض أنواع اللكتين من القناة الهضمية للحيوانات المختبرية اذ يمكن ان ترتفع مستويات الأضداد المناعية من نوع IgG وIgE من خلال قياس الأجسام المضادة في الأمعاء والكبد والبنكرياس والطحال وغدة التوثة حيث أظهرت النتائج ارتفاع مستويات الأجسام المضادة للكتين ات في الدم وتقرحات الأمعاء مع ملاحظة وجود علاقة مباشرة بين الارتفاع في تركيز الأجسام المضادة وبين شدة الأعراض الناتجة عن زيادة استهلاك جرع اللكتينات وتعد الأمعاء وغدة التوثة هي الهدف الرئيسي للارتفاع مما يحدث خلل في تطور الخلايا اللمفية وحدوث سرطان الدم (Singh, *et al*., 2009; Rabia, *et al*., 2011; Movafagh, *et al*., 2013)، كذلك أكدت الدراسات على قابلية تلازن اللكتين مع مستضدات الدم وبعض الأحيان لخلايا الدم بشكل كامل من خلال ارتباطه على أسطح تلك الخلايا حيث تعمل الخلايا المناعية من نوع NK (Monocytes, Neutrophils) على الارتباط وحدوث التلازن مع خلايا الدم أو من خلال آلية المتمم بواسطة المسار الكلاسيكي وتحطيمها مما يسبب الأنيميا وسرطان الدم اللمفاوي (Udeogu and Awuchi, 2016).

1-14-3: استخدامات اللكتينات

وظفت خصائص اللكتين وميزاتها العديدة في مجالات مختلفة، فقد استخدمت اللكتينات النباتية والحيوانية الخام وكذلك المنقاة في علاج عدد كبير من المُمرضات البكتيرية والفيروسية والفطرية التي تهاجم أجسام الكائنات المختلفة (Lam and Ng, 2011) فقد أشارت الدراسات الى امتلاك انواع من اللكتينات فعالية مضادة للبكتريا إذ سببت تثبيط نمو البكتريا مثل *E.coli,* و *K.pnuemonea* و *Salmonella Typhi* (Wani, *et al*., 2011). تم استخدام اللكتينات كمضادات للفيروسات، وجد ان MBL فعالاً في منع الإصابة والعدوى بفيروسH9، في حين أشارت الدراسات الى دور MBL في الحيلولة دون الإصابة بفيروس نقص المناعة المكتسبة (HIV-1) لدى الإنسان (Lam and Ng, 2011) وذلك عبر منع تضاعف هذا الفيروس (Swanson, *et al*., 2010). علاوة على ماتقدم، وجد أن للكتينات تأثيراً مضاداً لنشاط فيروسات الكورونا Anti-Corona Viral Activity، وخاصة اللكتين من النوع MBL حيث يتدخل في مرحلة مبكرة من دور النسخ المتماثل Replication Cycle (Keyaerts, *et al*., 2007) . فضلا عن التطبيقات المذكورة أنفا للكتينات،

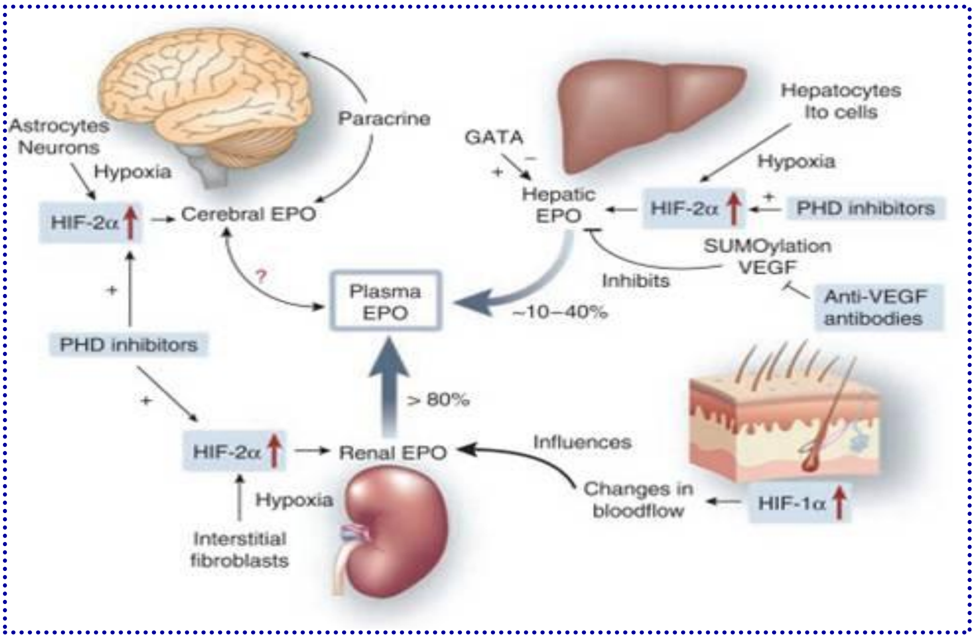
فهنالك دراسات متفرقة أشارت الى فعاليتها المضادة للجراثيم الممرضة (Ngai and Ng 2007)، ونجاحها في مكافحة الديدان الخيطية (Wang, *et al.* 2005).

استخدمت اللكتينات في تميز فصائل الدم المختلفة (Ng, *et al.*, 2006) والتحري عن الإصابات المرضية المختلفة والسرطانية منها بشكل خاص لدى الانسان ورصد تقدمها (Hatakeyama, *et al.*, 2007). تعمل بعض اللكتينات على تثبيط تطور بعض الإمراض كالأمراض السرطانية ، فمثلا اللكتين المنقى من الفطر *Flammulinavelutipes* أدى إلى تثبيط انتشار سرطان الدم leukemia (Ng, *et al.*, 2006) و اللكتين المنقى من الفاصوليا الحمراء الداكنة يعمل على تقليل نشاط خلايا ابيضاض الدم اللمفي، كما وجد أن للكتينات المقدرة على الارتباط مع العقاقير المضادة للأورام السرطانية مثل مركبات Olaunomy وChlorambucil اذ ظهرت زيادة في فعالية هذه المركبات العلاجية بوجود اللكتينات معها (Mody, *et al.* 1995; Lam and Ng, 2011).

استخدمت اللكتينات على نطاق واسع في التحضيرات التشخيصية والأغراض التحليلية في الكيمياء الحياتية والخلية والمناعة والعلوم الأخرى (Mody, *et al.*, 1995)، كاستخدامها في دراسة الكاربوهيدرات ومشتقاتها على سطوح الخلايا (Sharon, 1987) ، واستخدامها كدلائل لتمييز الخلايا كتمييز الخلايا الجذعية عن طريق تحديد الكاربوهيدرات الموجودة على سطح الخلية (Wearne *et al.*, 2006) .

15-1: هرمون الاريثروبيوتين

Erythropoietin (EPO) بروتين سكري وزنه الجزيئي 30,4 كيلو دالتون ؛ ينتج من الخلايا الطلائية الشعرية حول الفصية Peritubular Capillary Endothelial Cells في الكلية بشكل أساسي عند البالغين وبكميات قليلة في الكبد عند الأجنة (Marie, *et al.*, 2017). يسيطر EPO على إنتاج كريات الدم الحمر Erythropoiesis من نخاع العظم الأحمر الذي يعد مصدراً له. يؤدي انخفاض مستويات إنتاج هذا الهرمون أو تعطل عمله الى توقف إنتاج جسيمات الدم الحمراء والخلايا الموجودة في نخاع العظم فتتوقف عندها عملية إنتاج كريات الدم الحمراء (Harroon, *et al.*, 2003). يعتمد تخليق وإفراز هذا الهرمون على تركيز الأوكسجين في الدم إذ يعد نقصان مستوى الأوكسجين عاملاً محفزاً رئيسياً لإنتاج EPO (Percy, 2008).



الشكل 1-3: أهم الوظائف الحيوية التي يشارك هرمون EPO بادائها داخل جسم الإنسان

1-16: هرمون الببتيد الأذيني المُدر للصوديوم

ينتج هرمون الببتيد الأذيني المُدر للصوديوم (ANP) **Atrial Natriuretic Peptide** بشكل بدائي من هرمون أولي Preprohormones ثم يتحول الى الهيئة الفعالة المتمثلة بتوكيب حلقي طرفي مؤلف من 17 حامض أميني متصلة بجسور ثنائية الكبريت (Morikis, *et al.*, 2015). يخزن هرمون ANP في حبيبات خاصة في الخلايا العضلية القلبية للأذين ابتداء بشكل ببتيد أولي ويفرز إلى ببتيد ناضج متكون من 28 حامض أميني ويدخل الدورة الدموية استجابة إلى الضغط الحاصل في جدران الأذين (Angeli, *et al.*, 2015). هناك نسخة أخرى لهرمون ANP تعرف ب Urodilatin تحتوي على 4 أجزاء طرفية من N-terminal يوجد في الكلية وهنالك ببتيدات أخرى تعود إلى عائلة الببتيدات الصوديومية Natriuretic Peptide مثل الببتيد الصوديومي نوع ب Natriuretic Peptide B-Type الذي يتواجد في الحويصلات الأذينية ويكون مستواه مرتفعاً في البطين استجابة إلى إجهاد القلب خصوصا لدى مرضى فشل القلب Congestive Heart Failure Patients و الببتيد الصوديومي نوع C Natriuretic Peptide C- type إذ يتواجد بمستويات منخفضة في القلب ويتواجد بمستويات عالية في الخلايا الغضروفية وله دور في نمو العظام الطويلة (Nathanson, *et al.*, 2016).

يبلغ عمر النصف للـ ANP 3 دقائق وللـ BNP 21 دقيقة، ينتج هرمون ANP ويخزن وينطلق بوساطة شرايين العضلة القلبية إذ يتم إفرازه استجابة إلى العديد من الإشارات التي تنتج من فرط الدم (Wang, *et al.*, 2013). ينظم هرمون ANP التوازن لسوائل الجسم كما يسيطر على توازن الماء و الصوديوم والبوتاسيوم والدهون إذ يتحرر من خلايا العضلة القلبية من الردهة العليا للشريان استجابة إلى ضغط الدم العالي (Schlueter, *et al.*, 2014) من خلال الدراسات الفسيولوجية و الكيموحيوية وجد أن هرمون ANP يؤثر أيضا على فعاليات أعضاء أخرى في الجسم مثل الدماغ والكلى والرئة (Angeli, *et al.*, 2015) .

يزال هرمون ANP عبر مستقبلات نوع NPR-C الموجودة في الرئة والكليتين والكبد والأنسجة الدهنية ، إذ إن تنشيط ANP وتثبيط عمله يتم عبر تقسيمه من خلال أنزيم Neutral Endo Peptidases (NEPs) داخل النبيبات الكلوية وخلايا الأوعية الدموية (Jujic´, *et al* ., 2014) حيث يرتبط الهرمون بمستقبلاتها لتعمل على اختزال حجم الدم ولذلك يقل النتاج القلبي وبالتالي تنظيم ضغط الدم، وتزيد من عملية تحليل الدهون وتقلل إعادة امتصاص الصوديوم من الكلية ، و يؤثر هرمون ANP على الجسم من خلال التأثير على ضغط الدم وهذه الزيادة تحدث بوساطة نظام الرنين-انجيوتنسين-الالديستيرون (RAAS) والتأثير على مواقع التنظيم في الدماغ حيث يحافظ هذا النظام على توازن الماء في الجسم (Potter, 2011).

بينت عدد من الدراسات أن ارتفاع مستوى هرمون ANP يستخدم علامة مهمة للعديد من الأمراض منها الأمراض التي لها علاقة بالقلب والكبد والدم (Andrade, *et al.*,2011; Benedini, *et al.*,2012) كما ترتفع مستويات الـ ANP في الدم ويدل هذا الارتفاع على حدوث خلل في معدل ترشيح كبيبات الكليتين نتيجة الإصابة ببعض الإمراض السرطانية مثل سرطان البروستات ابيضاض الدم الحاد بالإضافة إلى تأثيرات بعض العقاقير المستخدمة في العلاج الكيميائي لابيضاض الدم على القلب والكليتين (Bando, *et al.*, 2014; Uhlman, *et al.*, 2017).

1-17: العناصر النزرة

مجموعة من العناصر الانتقالية المتواجدة بمستويات ضئيلة للغاية لا تتعدى 50 ملي غرام / كيلوغرام، في أنسجة وسوائل الجسم (Davidm, *et al.*, 2011). يحصل عليها تغذوياً ولا غنى للجسم عنها كونها تلعب أدواراً محورية في استمرارية العديد من الفعاليات الحيوية يتقدمها الدور الذي تظهره غالبيتها كمرافقات إنزيمية لعدد من الأنظمة الإنزيمية في الخلية، فقد تزامن نقصان مستوياتها

مع ظهور العوارض المرضية المرتبطة بتلكؤ الإنزيمات في اداء أدوارها المساعدة كعوامل محفزة للتفاعلات الحيوية داخل الخلايا (Rana and Salah, 2016)

أشارت العديد من الدراسات الى إن التغيرات في مستوى عدد من العناصر النزرة كان مصاحباً لطيفٍ واسعٍ من الاعتلالات الصحية البسيطة منها، كتساقط الشعر ومشاكل الجلد واضطرابات الهضم ونوبات البرد المتكررة واضطرابات النوم والتعب غير المبرر الى المشاكل الصحية الكبيرة والمعقدة مثل أمراض القلب و الأوعية الدموية والداء السكري والتعقيدات طويلة الأمد الناجمة عنه والسمنة والتوحد والزهايمر وأخيراً الإصابة بالسرطان وتقدم مراحله بسرعة (Ozgur, *et al.*, 2013; Hamidreza, *et al.*, 2017).

يعد **النحاس Copper** احد العناصر النزرة الأساسية في إنتاج الطاقة عبر المشاركة على عمليات الأكسدة والاختزال (Zuo, *et al.*, 2006)، علاوة على الدور الذي يلعبه في عملية تخليق الدم والسيطرة على عمل الهيموغلوبين (Gaetke, *et al.*, 2014). يساعد النحاس في عملية التمثيل الغذائي وتنظيم ضغط الدم وسرعة التئام الجروح وحماية الجسم من الإصابة بفقر الدم المنجلي وهشاشة العظام ويعمل مع كل من الخارصين و فيتامين C في عمل الأنسجة المرنة ويلعب دورا مهما في تنظيم التعبير الجيني و الحيلولة دون الإصابة بسرطان الدم (Khoshdel, *et al.*, 2015; Zaki and Farag, 2010)

يؤدي نقصان مستوى النحاس المتناول تغذوياً أو تعطل آليات الاستفادة منه خلوياً الى ظهور العديد من العوارض المرضية تتدرج من بعض الاختلاجات العصبية البسيطة واضطرابات انتقال الإشارات الكهربائية في الجهاز العصبي المركزي الى واضطراب نخاع العظم و فقر الدم و أخيراً نقص إنتاج كريات الدم البيضاء (Angelova, *et al.*, 2011; Labib, *et al.*, 2014). يمكن أن يعود انخفاض مستوى النحاس في الدم الى مرض موروث كما هي الحال في Meknes's Disease الذي يشخص المريض فيه بعدم إمكانية امتصاص النحاس في الأمعاء (Ozgur, *et al.*, 2013)، أما الزيادة في تركيز النحاس (ما يعرف بالتسمم بالنحاس) فغالبا ما يعود الى بعض الأمراض مثلWilson Disease وفيه يقل طرح النحاس عبر الصفراء ويتراكم في الكبد والكلية والدماغ (Sadhra, *et al.*, 2007).

يوجد حوالي 2 غرام من **الخارصين Zinc** في جسم الإنسان البالغ يتوزع بنسبة 25% في العضلات و65% في العظام وما تبقى في أجزاء الجسم الأخرى، يتواجد الخارصين في كافة مكونات

الخلايا ويتركز في النواة. تعد الغدة الكظرية والجلد وبعض مناطق من الدماغ والبنكرياس ومشيمة العين و البروستات والنطف من الأنسجة الغنية بالخارصين (Mazdak, *et al.*, 2010). يعد الخارصين من المعادن الأساسية غذائيا ويؤثر بصورة جلية في ايض ا لبروتينات والدهون و الكاربوهيدرات والفسفور في معظم الكائنات الحية (Molina, *et al.*, 2015)، فضلا عن ذلك فهو مهم في تصنيع الأحماض النووية والتي تسيطر على مستويات إنتاج البروتينات في الخلية (Carl, *et al.*, 2008).

أحد أهم وظائف الخارصين في الجسم هي وضيفته كمرافق انزيمي Cofactor في المنظومة الكاملة Holoenzyme للإنزيمات المعدنية المعروفة باحتياجها للزنك في اداء وظيفتها ، حيث يعد الخارصين Cofactor لحوالي 300 إنزيم.

يكون الخارصين ضرورياً لاستقرار الاندماج بين الإنزيم والمادة الأساس في بعض الإنزيمات وفي إنزيمات أخرى يمثل الخارصين الايون المركزي لفاعلية تلك الإنزيمات ولكن غالباً ما يقوم الخارصين بأداء كلتا الوظيفتين مثلما يحدث في إنزيم Alcohol Dehydrogenase والإمكانية الثالثة للخارصين هي تنشيط فاعلية بعض الإنزيمات.بتأثر ثلاثة أنزيمات بشكل كبير با لتغيير في مستويات الخارصين وهي: Alkaline Phosphatase في العظام و Carboxypeptidase A في البنكرياس، و Deoxythimidine Kinase في الأنسجة الرابطة تحت الجلد (Johnson, 2001).

يشترك الخارصين في دورة كريبس Krebs Cycle لإنتاج الطاقة (Dar, *et al.*, 2008)، يتداخل الخارصين مع فيتامين E وفي حالة وجود الخارصين بمستوى قليل أو معدوم فان فيتامين E يكون غير فعال وزيادة نسبة وجود الخارصين تمكنه من ان يحتل مواقع ارتباط كل من الحديد والنحاس في الدهون والبروتين، وكذلك الحامض النووي DNA، وبذلك تظهر قدرته الفعلية المباشرة كمضاد للأكسدة، لان عنصر الحديد يعد من العناصر الفعالة في عملية الأكسدة والاختزال وبذلك يستطيع أن يكون الجذور عالية الفعالية من ال H_2O_2 الذي يحلل بيروكسيدات الدهون الى جذر Peroxyl و Alloxyl وهذه الجذور تعمل على أكسدة الدهون (Stevens and Lowe, 2000; Yelinova, *et al.*, 1996)، ومن الوظائف المهمة الأخرى للخارصين هي مشاركته في النظام الدفاعي لمضادات الأكسدة وان التحطم التأكسدي للغشاء الخلوي الذي يتم بواسطة الجذور الحرة يحدث في حالة عدم وجود الخارصين أو وجوده بنسبة ضئيلة جدا (Prasad and Kicuk, 2002)، إن الآلية التي يعمل من خلالها الخارصين كمضاد للأكسدة غير معروفة بشكل دقيق ولكن وجد إن

الخارصين يزيد من عملية بناء Metallothionein وكذلك البروتين الغني بالحامض الاميني Csystein الذي يعمل كطارد للجذور الحرة (Radhakrishnan, *et al*., 2013). وجد إن الغذاء المقدم للفئران والحاوي على نسبة من الخارصين و الكروم قد قلل بشكل معنوي مستوى إنتاج Malondialdehyde في المصل والأنسجة (Lefta, 2017)، كما أثبتت الدراسات الطبية أهمية الخارصين في التئام الجروح والحروق (Carpentieri, *et al*., 1986).

ينتشر الخارصين بشكل واسع خلال الجسم ويلعب دوراً أساسياً في عدد من العمليات الوظيفية للجسم فعند إعطاء الخارصين المشع عن طريق الفم او الوريد يصل تركيزه الأعلى في الكبد وامتصاصه من الأمعاء الدقيقة عادة يتراوح من 40-50% من الكمية المتناولة، وينخفض امتصاص الخارصين عندما يكون الغذاء غنياً بالكالسيوم (Hardi, *et al*., 2003).

اختلاف الوظائف العامة لهذا العنصر يتأثر بتركيز الخارصين نفسه، و يختلف الاحتياج الدقيق للخارصين باختلاف العمر والجنس، كذلك تختلف الجرع الموصى بها تغذوياً في اليوم الواحد للبالغين تبعا للبلدان، ففي الولايات المتحدة الأمريكية تكون الجرعة الموصى بها 15ملي غرام للذكور و 12 ملي غرام للإناث مع ملاحظة إضافة5 ملي غرام للمرضعات في الاشهر الاربعة الاولى من الرضاعة و2,5 ملي غرام في الأشهر المتبقية من الرضاعة (NAS / NRC, 1989 ; WHO, 2013).

طبيعياً، يطرح الخارصين عن طريق الغائط و البول و غدد الشعر الدهنية و الجلد و العرق و السائل المنوي و الحيض . تتزامن مجموعة كبيرة من العوارض الصحية مع نقصان مستويات الخارصين في الجسم وتعالج هذه الأعراض بتناول الأطعمة و المكملات الغذائية الحاوية على هذا العنصر(Shils and Shike, 2006)، في حين ترتبط حالات الإصابة ب فقر الدم المنجلي وخلل فيالوظيفة المناعية لخلايا T- lymphocyte مع النقص الحاد في الخارصين (Molina, *et al*, 2015).

يُعد **الحديد Iron** احد العناصر النزرة المهمة لديمومة العديد من العمليات الحيوية في الجسم، كميته في الجسم لا تزيد عن 5 غرامات،60 % منها يتركز في الدم وفي الكبد والكلى ونخاع العظم(Yang, 2015). يدخل الحديد في تركيب الهيموغلوبين (البروتين الأساس في تركيب كريات الدم الحمراء والذي يقوم بعملية نقل الأوكسجين من الرئتين الى خلايا الجسم بهدف ديمومة عمليات الأكسدة) كذلك يدخل في تركيب Myoglobin (البروتين المسؤل عن خزن الأوكسجين لاستخدامه آنياً في انقباض العضلات (Yu, *et al*., 2007).

يلعب الحديد دور العامل المرافق لعدد كبير من إنزيمات الأكسدة والاختزال ويخزن الحديد في الطحال بوساطة البروتين الخازن للحديد Ferritin (Yamanishi, *et al*., 2005)، ينتقل الحديد في الدم محمولاً بوساطة البروتين الناقل للحديد Transferrin، و طبيعيا يكون مشبعا بالحديد بنسبة 30%. تعرف سعة ارتباط الحديد الكلية Total Iron Binding Capacity (TBIC) على إنها كمية الحديد التي تشبع Transferrin بشكل كامل (100%) (Toyokuni, 2002)، وتعكس TIBC حالة الحديد في الجسم حيث يشير ارتفاع هذه النسبة الى انخفاض مستوى الحديد في الدم والعكس صحيح. يعد الاختلال في نسبة TIBC مؤشراً معتداً به صحيا للدلالة على حدوث العديد من العوارض الصحية الوراثية منها وغير الوراثية،أهمها اعتلالات الكبد والأنيميا الناتجة عن نقص الحديد والالتهابات المزمنة وسوء التغذية والعديد من أنواع السرطانات يأتي في سرطان الدم في مقدمتها (Mazdak, *et al*., 2010).

النقص الحاصل في مستويات الحديد يؤدي الى خلل أو تعطل العمليات الحيوية التي يشارك بها هذا العنصر، وينجم هذا النقص عن العديد من العوامل أهمها:

- **النقصان في كمية الحديد المتناولة تغذوياً** : يشمل الحديد هيئتين رئيسيتين ،الأولى هي حديد الهيم Hem Iron الموجودة في الأغذية الحيوانية والثانية هيئة الحديد غير الهيمي وهي الهيئة الموجودة في الأغذية النباتية، وامتصاص الهيئة الأولى للحديد يكون أسهل (Garnbino, *et al*., 2006)
- **عدم القدرة على امتصاص الحديد** : طبيعيا ، يتم امتصاص 15% من الحديد المتناول تغذويا، ويشكل عدم مقدرة الجسم على امتصاص تلك النسبة نتيجة لمرض مناعي ذاتي (حساسية القمح Celiac disease) او نتيجة استئصال جزء من المعدة جراحيا أو في حالات القرحة المعدية الشديدة (Zarychanski, *et al*., 2008)، وقد يعود الخلل في امتصاص الحديد ناجماً عن تناول الأدوية الخاصة بعلاج الروماتزم (Oppenheimer, 2001)، كذلك تعد الإصابة الفطرية للجسم أو القصور الكلوي الحاد وأخيراً يشكل إصابة احد أجزاء الجهاز الهضمي (المعدة والقولون تحديداً) أهم مسببات قصور الجسم عن امتصاص الحديد (Iyama, *et al*.,2003; Ozgur, *et al*., 2013).

- **النزف وفقدان الدم**: يحدث طبيعيا فقدان حجم معين من الدم لدى الإناث البالغة وهذا يمكن تعويضه طبيعيا، إلا إن فترات الحيض الطويلة والمتزامنة مع حجم غير طبيعي من الدم المفقود يسبب نقصان في مستويات الحديد (Fairbanks, *et al.*, 2007).

النيكل Nickel من العناصر النزرة التي تعمل كعامل مرافق لعدد من الإنزيمات ، تتقدمها منظومة الإنزيمات الدفاعية المضادة للتأكسد (Das and Dhundasi, 2008)، و يساهم النيكل كمكون أساسي في بناء فيتامين B_{12}. يسبب نقص النيكل بطئ النمو ومشاكل في الخصوبة وخلل في تنظيم عمل العناصر الأخرى، أما زيادة مستوياته الى اضطراب النمو و وعدم القدرة في إنتاج خلايا الدم (Knight, *et al.*, 2004). وجد ان كربونات النيكل إحدى المركبات الكيميائية التي تحث تحول الخلية الطبيعية الى خلية سرطانية، كونه مركب شديد السمية ينتقل من الرئتين بالتنفس وينتقل الى الدم مما يؤدي الى استسقاء الدماغ مؤديا الى الإصابة بالسرطان (Nielsen, 2008).

الفصل الثاني
عينات الدراسة وطرق العمل

1-2: مرضى الدراسة ومجموعة السيطرة

خلال الفترة الممتدة من بداية **شباط 2016** والى نهاية **تشرين الاول 2017** في **مركز الأورام السرطانية لأمراض الدم التابع ل مدينة الحسين الطبية في محافظة كربلاء** ، تم جمع 30 عينة لمرضى مصابين بابيضاض الدم اللمفي الحاد تراوحت أعمارهم ما بين **2-13سنة** (**6,80 ± 3,79**) ممن خلا تاريخهم العائلي من أيةَ إصابة سرطانية وذلك قبل تلقيهم للعلاج الكيميائي بعد الحصول على الموافقات الرسمية وبمساعدة الكادر الطبي المشرف على المرضى في هذ ا المركز. تم تقسيم مرضى الدراسة الى قسمين استناداً الى الجنس،حيث تضمنت الدراسة 19 ذكراً تراوحت أعمارهم ما بين 2 و12سنة و 11 أنثى مصابة تراوحت أعمارهن ما بين 2 و13 سنة.

تمت عملية التشخيص الأولي للإصابة (قبل تلقي العلاج الكيميائي) من قبل الأطباء المختصين و عبرمجموعة من الفحوصات السريرية والمختبرية . دونت المعلومات الكاملة عن مرضى الدراسة الحالية عبر المحاورة الشفوية مع ذوي المرضى وبالتعاون مع الأطباء المشرفين عليهم ووفقاً للأسئلة الواردة في استمارة الاستبيان الخاصة بالعمل الحالي والمعدة مسبقا استناداً الى رأي المختصين.

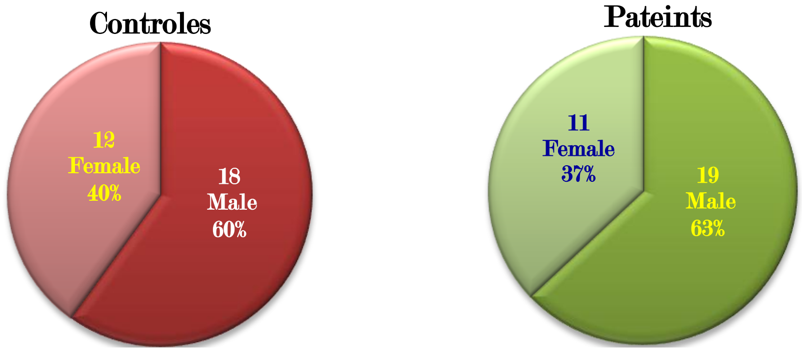
استمارة الاستبيان للمريض:		
العمر:	المستوى التعليمي:للفرد/للوالدين/	
الجنس:	الوضع الاجتماعي والمادي:	
عنوان السكن:	مركز المدينة:	القرى و الأرياف :
الأدوية المستعملة:	التاريخ المرضي:	
	التاريخ العائلي للمرض	
الأخوةوالأخوات:	الأخوال والخالات:	
الأقارب:	الأعمام والعمات:	

تم انتقاء الأفراد الأصحاء كمجموعة سيطرة وفقاً لمجموعة من المحددات، تضمنت:

1) أن يكون أفراد مجموعة السيطرة ممن يبدون بمظهر صحي، وان يكونوا من ذوي السلوكيات التغذوية الجيدة و من ذوي البنى الجسمانية الطبيعية من حيث الوزن والطول.
2) أن تكون اعمار أفراد مجموعة السيطرة مقارب للمدى العمري لمجموعة الأفراد المصابين بابيضاض الدم اللمفي الحاد مع مراعاة التنوع في الجنس للأفراد المختارين بما يسمح إجراء المقارنة الإحصائية للنتائج المتحصل عليها لتميز الفروق الفردية.
3) أن لايكون الفرد مصاباً حالياً أو بوقت سابق بأي نوع من أنواع السرطان علاوة على النوع موضوع الدراسة الحالية.
4) يجب أن يكون التاريخ العائلي لأفراد مجموعة السيطرة خلواً من أي إصابة سرطانية.
5) تجنب الأفراد الذين خضعوا لأي تداخل جراحي سابق (فترة تقل عن الخمس سنوات عن وقت إجراء الدراسة الحالية).
6) أن لايكون الأفراد المنتقيين ممن يعاني نوعاً من الأمراض التي تستلزم تلقي علاجاً بشكل دائم.

لغرض التأكد من المعلومات الخاصة بمجموعة السيطرة تم الاستعانة بذوي الأطفال قبل اخذ العينة.

الشكل 2-1 يظهر التوزيع التفصيلي لعينات الدراسة والنسب المئوية للجنسين في مجموعة المصابين بابيضاض الدم اللمفاوي ومجموعة الأفراد الأصحاء (مجموعة السيطرة).



الشكل 2-1: التوزيع التفصيلي لمرضى الدراسة ومجموعة السيطرة

الجدول 2-1 يبين التفصيل الكامل لمتوسط أعمار المجاميع المتضمنة في الدراسة مع المديات العمرية لكل مجموعة.

الجدول2-1: التفصيلات العمرية لأفراد مجاميع الدراسة من الأصحاء والمصابين بابيضاض الدم اللمفي الحاد

Subjects (n)	Gender (n)	Age (Year) Mean ± S.D.	Min-Max Age (Year)	Age Range (Year)
Patients 30	Male 19	6.690 ± 3.941	2.000 - 12.000	10.000
	Female 11	7.000 ± 3.651	2.000 -13.000	11.000
Controls 30	Male 18	5.960 ±3.355	1.000 - 12.000	11.000
	Female 12	6.700 ±3.773	2.000 - 13.00	11.000

2-2: المواد والعدد الكيميائية

تعود المواد الكيميائية والعدد المختبري ة الجاهزة الى عدد من الشركات ذات المناشيء المختلفة، و **الجداول 2-2** يبين المواد والعدد الكيميائية المستخدمة في الدراسة الحالية والشركات المجهزة وبلد التجهيز.

الجدول 2-2: المواد والعدد الكيميائية

Kits and Chemicals	Company and Country
ALP Kit	Biomeriux,
ANP Kit	Elabscience, China
Biotinylated Enzyme	Demeditec Diagnostics Gmbh, Germany
Creatinine Kit	Arkray, Japan
EDTA	BDH, England
Erythropoietin-EPO Kit	Abcam, U.S.A
Ferritin Kit	Boditech, Korea
GOT Kit	Randox, France
GPT Kit	Randox, France
Human CLEC4E (C-Type Lectin Domain Family 4 Member E) ELISA Kit	Elabscience, China
Iron Test Kit	Giesse, Korea
Leishmane Stain	Sigma, U.S.A
Microalbumin Kit	Linear Chemicals, Spain
Peroxidase Enzyme	Demeditec Diagnostics Gmbh Germany,
P-Phenylenediamine	Merck, Germany
Sodium Azide	Fluka, Switzerland
Sodium Chloride	BDH, England
Sudan Black B Stain	Sigma, U.S.A
Thiobarbituric Acid	Merck ,Germany
Total Iron Binding Capacity Kit	Boditech, Korea
Total Protein Kit	Randox, France
Trichloro Acetic Acid	Hokio and Williams, England
Uric Acid Kit	Pariksha Biotech Private Limited, India
Ethanol	Merck, Germany
Methanol	Fluka, Switzerland

Xylene	Merck, Germany
Haematoxylin-Eosin Dye	Sigma, U.S.A
Violet Gentian Dye	Sigma, U.S.A

2-3: الأجهزة و الأدوات المستخدمة

تم انجاز الفحوصات الخاصة بمعايير الدراسة الحالية بشكل تام في كل من: م ختبر الكيمياء الحياتية - قسم الكيمياء - كلية التربية للبنات – جامعة الكوفة و المختبر المركزي التابع لكلية الصيدلة – جامعة الكوفة، واخيراً المختبر المركزي التابع لمستشفى عفك العام – محافظة القادسية.

الجدول 2-3 يبين التفصيل الخاص بالشركات المصنعة للأجهزة المستخدمة في العمل الحالي و طراز هذه الأجهزة.

الجدول 2-3: الأجهزة و الأدوات المستخدمة

Instruments	Manufacturers and Country	Model
Atomic Absorption	Shimadzu	AA – 6300
Centrifuge	Hermle, Germany	Z 200 A
Cooled Incubator	Memmrt, Germany	854-Schwabach
Distillator	Manesty, Denmark	
ELISA (Micropate Washer)	Genex Laboratories, USA	MW – 100A
ELISA(Micropate Reader)	Genex Laboratories, USA	MR – 100
Frozen	Kelon, Chain	-
Microscope	Olympus, UK	

Sensitive Balance	**A&B Company, Japan**	**D 0001**
Spectrophotometer	**Emclab, Germany**	**V-1100D Spect.**
Water Bath	**Korea**	**LWB-111D**

2- 4: الحصول على عينات الدراسة

2-4-1: جمع عينات الدم و المصل

صباحاً وبعد فترة صيام لا تقل عن ثمان ساعات، تم جمع 5 **مللي لتر** من الدم الوريدي لكل من المرضى الذين تم تشخيصهم كمصابين بابيضاض الدم الوريدي وأفراد مجموعة السيطرة، نقل 100مايكروليتر منه الى انبوبة ابندروف لاتمام فحص حساب العدد الكلي لكريات الدم البيض، في حين وضع نصف مليلتر من الدم في انبوبة تحوي مانع التخثر لاجل اتمام فحوصات المسحات الدموية وعدد الصفيحات الدموية ومستوى الهموغلوبين. ترك الدم المتبقي في درجة حرارة المختبر حتى التخثر، بعدها تم فصل المصل عند سرعة **3000 دورة / دقيقة** لمدة **10دقائق** باستخدام جهاز الطرد المركزي. تم تقسيم العينات المصلية الى عدة اقسام وحفظت في أنابيب ابندروف: **القسم الأول** تم استخدامه لانجاز فحوصات تقدير مستويات اللكتين و الفريتين وهرمون الايرثيروبايوتين، **القسم الثاني** خُصص لانجاز فحوصات تقييم مستوى الإجهاد التأكسدي الخلوي، أما**القسم الثالث** فتم استخدامه لتقييم وظائف الكبد والكليتي ن، في حين خصص **القسم الأخير** من العينة المصلية لقياس مستوى بعض العناصر النزرة التي يتوقع أن يكون لها علاقة بابيضاض الدم اللمفي الحاد. حفظت الأمصال بعد تقسيمها عند درجة حرارة – **20**°م لحين إجراء الفحوصات المختبريۃ المحددة لمعايير الدراسة الحالية.

2-4-2: سحب نخاع ورشفة نقي العظم

تم الحصول على عينة من نخاع ونقي العظم للأفراد المصابين بابيضاض الدم اللمفي الحاد عن طريق التدخل المباشر و الحصري للطبيب المختص، حيث تم اخذ العينة من عظم الورك باستخدام محقنة خاصة اعدت لهذا الغرض، فيخرج سائل نقي العظم اللزج مخلوطا ببعض الدم، ثم وباستعمال نيدل خاصة بقطر كبير نسبيا وذات نهاية دائرية حادة تدخل في العظم نفسه فتقطع وتؤخذ الخزعة (Biopsy) على شكل اسطوانة دقيقة من العظم.

2-4-2-1: تحضير مسحات نقي العظم

تم تحضير مسحات نقي العظم لمرضى الدراسة الحالية عند التشخيص واثناء العلاج بوضع قطرات صغيرة من رشفة نقي العظم على بعد 1 سم من حافة الشريحة ثم سحب العينة على الشريحة بواسطة شريحة ثانية بزاوية 30 °تقريباً لغرض توزيع مكونات عينة نقي العظم على الشريحة بطول 3-5 سم.

2-4-2-2: تحضير المقاطع النسجية للعظم

تم تحضير المقاطع النسجية لمرضى الدراسة الحالية عند التشخيص واثناء العلاج من خلال **تثبيت النسيج** في محلول Formal Saline لمدة 12- 48 ساعة. بعد مرور فترة التثبيت تم غسل شضية العظم بالماء المقطر وتركت مدة 12ساعة لتجف.بعد جفاف عينة العظم المستخدمة تم تمريرها في احواض من الكحول الاثيلي بتواكيز تصاعدية (70 و 80 و 90 و 95 و 100% على التوالي) حيث بقيت لمدة 1,5-2 ساعة في كل تركيز وذلك لإزالة الماء منها ، تلا ذلك ترويق العينات بالزايلين مرتين ولمدة تراوحت ما بين 1-1,5 ساعة في كل مرة وذلك للتأكد من ازالة كل بقايا المحاليل الكحولية منها. شُربت العينات بشمع البرافين المنصهر بدرجة حرارة 56-58°م وذلك بوضع مقاطع العينات فيه مرتين ولمدة 1-1,5 ساعة لكل مرة، وبعد اتمام خطوة التشريب تم طمر العينات فـي قوالب خاصة حاوية على شمع البرافين المنصهر وتركت لتتصلب. تم تحضير مقاطع نسيجية بسمك 4 مايكروميترباستخدام جهاز المشراح الدوار Rotary Microtome وثبتت

النماذج على شرائح زجاجية باستعمال لاصق Meyers Albumin، بعدها وضعت الشرائح في الفرن بدرجة 56-58°م بصورة عمودية لمدة 20دقيقة لإزالة الشمع الزائد منها.

2-4-2-3: التصبيغ والتحميل

صبغت جميع المقاطع النسجية بصبغة الهيماتوكسلين–الايوسين Haematoxylin-Eosin وتم وضع الشرائح في الزايلين لمدة خمس دقائق للتخلص من الشمع بعدها مررت بسلسلة تراكيز تنازلية من الكحول الاثيلي (100%، 90%، 80%، 70%، 50%) لمدة دقيقتين في كل تركيز، بعدها غمرت بصبغة الهيماتوكسلين لمدة دقيقة واحدة ثم غسلت بالماء المقطر لمدة دقيقتين ثم مررت بالكحول الحامضي ثلاث مرات لازالة الصبغة الزائدة، بعدها صبغت بصبغة الايوسين لمدة 15 ثانية بعدها مررت بسلسلة من التراكيز التصاعدي من الكحول الاثيلي (50%، 70%، 80%، 90%، 95%، 100%) لمدة دقيقتين في كل تركيز ماعدا التركيز الاخير لمدة خمس دقائق ثم خضعت لمرحلة الترويق بالزايلين لمدة 10 دقائق، بعدها مرحلة التحميل وتثبيت غطاء الشريحة وتركت على صفيحة ساخنة لمدة 8 ساعات وبذلك كانت جاهزة للفحص.

2-4-2-4: تحضير شرائح بصبغة سودان نوع B

بعد تحضير الشرائح تم وضعها في بخار الفورمالين لمدة عشر دقائق من خلال وضع ورقة الترشيح في الفورمالين ثم نقلت الى داخل الحاضنة في درجة 37°م بعدها غسلت الشرائح بالماء العادي لمدة عشر دقائق وتركت لتجف، بعدها غمرت بمحلول الصبغة لمدة ساعة، ثم مررت مرتين في الكحول الاثيلي بتركيز 70% لمدة 3-5 دقائق ثم غسلت بالماء العادي لمدة دقيقتين وتركت لتجف، وثم صبغت بصبغة ليشمان لمدة خمس دقائق

- **حضرت صبغة ليشمان بأذابة 1 غرام من مسحوق الصبغة في 100 مل من كحول الميثانول.**

2-4-2-5: التصويرالمجهري

صورت المقاطع النسجية باستخدام المجهر الضوئي من نوع MEIJI Light Microscope المزود بكاميرا عالية الدقة من نوع Canon Digital Camera.

2-4-4: جمع عينات الادرار

تم جمع عينات الادرار باخذ أول عينة ادرار صباحا و باهمال الادرار ببداية التبول وذلك بتوصية الامهات اثناء جمع العينة، اخذت عينات البول من المرضى اثناء فترة التشخيص وبعد تلقي العلاج بمعدل 5 مل في علبة بلاستيكية، كذلك جمع الادرارمن مجموعة السيطرة بنفس المقدار.

2-5: تقييم مستوى اللكتين C-Type Lectin Domain Family 4 Member E (CLEC4E) البشري في امصال مجاميع الدراسة

تم تقييم مستوى اللكتين في العينات المصلية لمجموعتي الدراسة الحالية باستخدام العدة المجهزة من قبل شركة Elabacince.

الاساس النظري

اتبعت طريقة Sandwich-EnzymeLinked Immune Sorbent Assay **(Sandwich-ELISA)** في تقدير كمية اللكتين في امصال عينات الدراسة. تستند هذه التقنية الى التفاعل بين اللكتين CLEC4E الموجود في المصل (وكذلك في العينة المرجعية "Standared" المجهزة في عدة القياس) مع الجسم المضاد المتخص **(Specific Antibody)** باللكتين CLEC4E ثم ربط الكاشف عن الجسم المضاد المتخصص باللكتين الى البايوتين **(Biotinylated Detection Antibody Specific CLEC4E)**. يتميز البايوتين بقابلية عالية للارتباط بالافيدين **Avidin** والذي بدوره يرتبط بواقع اربع وحدات مع الانزيم **Horseradish Peroxidase (HRP)** لتكوين معقد **Avidin-HRP Conjugate**. تحدث عملية التقدير عند تتبع الفعالية الانزيمية الناجمة عن عمل انزيم **HRP** على مادته الاساس عند اظافتهاويلاحظ التغير وحدوث التفاعل عبر مراقبة التغير في اللون الى الازرق على صفيحة العمل. يتم ايقاف التفاعل باظافة حامض الكبريتيك عندها سيتحول اللون الى الاصفر مباشرة. تقاس الكثافة الضوئية باستخدام المطيافية اللونية عند الطول الموجي 450±2 نانوميتر. تقاس كمية

اللكتين في العينات المصلية عبر مقارنتها مع المنحنى القياسي المحضر من التراكيز المرجعية المتدرجة (**78,13، 156,25، 312,5، 625، 1250، 2500,5000بيكوغرام/ مليلتر**) و المجهزة في عدة العمل.

طريقة العمل

تتضمن طريقة العمل اضافة 100مايكروليتر من العينة المصلية او العينة القياسية الى الصفيحة المجهزة مع عدة العمل ثم تحضن الصفيحة عند درجة حرارة 37°م لمدة 90 دقيقة. بعد اكتمال فترة الحضن يتم اضافة BiotinylatedDetection Antibod ثم تحضن الصفيحة لمدة ساعة واحدة وعنددرجة حرارة37°م. يتم غسل الصفيحة لثلاث مرات بمحلول الغسل المجهز في عدة العمل، يستبعد محلول الغسل في كل مرة بعدها يتم اضافة 100مايكروليتر من **HRP Conjugate** وتعاد الصفيحة الى الحاضنة لمدة 30 دقيقة وعند درجة الحرارة ذاتها. تعاد خطوة الغسيل للصفيحة بمحلول الغسل ولخمس مرات، بعدها يتم اضافة 90 مايكروليتر من محلول المادة الاساس، بعد اتمام عملية الاضافة الاخيرة تعاد الصفيحة الى الحاضنة لمدة 15دقيقة وعنددرجة حرارة37°م. واخيراً، يضاف 50 مايكروليتر من محلول الايقاف الى كل تقعر في الصفيحة المستخدمة. تقرأ النتيجة عند الطول الموجي 450 نانوميتر عقب اضافة محلول الايقاف مباشرةً ثم تحسب التراكيز وفقاً للبرنامج المجهز مع جهاز ELISA.

ملاحظة: للحصول على افضل النتائج واكثرها دقة، يجب مراعاة ان تكون المحاليل المجهزة في عدة القياس عند درجة حرارة الغرفة (18–25°م) قبل البدء بالعمل.

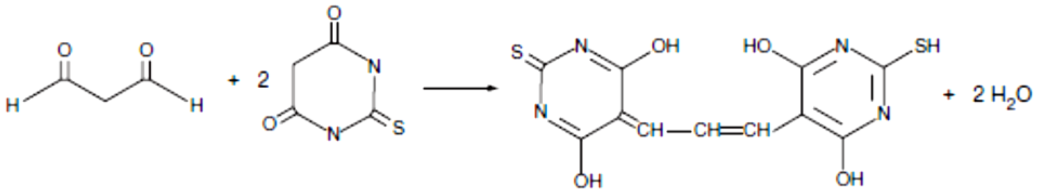
2-6: تقدير تركيز المالون ثنائي الالديهايد في امصال عينات الدراسة

يعتبر المالون ثنائي الالديهايد دالة مهمة للاكسدة الفوقية للدهون Lipid Peroxidation وهو الناتج النهائي لها، وعليه فان عملية قياس مستويات المالون ثنائي الالديهايد تعد احدى اهم وسائل تقييم معدل الاجهاد التاكسدي الخلوي.

الاساس النظري

يستند الاساس النظري لتقييم مستوى المالون ثنائي الالديهايد الى التفاعل اللوني الحاصل بين المالون ثنائي الالديهايد وحامض الثايوباربيتيوريك لتكوين:

Malondialdehyde -ThiobarbituricAcid (MDA-TBA) Complex



MDA **TBA** **MDA-TBA Adduct**

تعد طريقة تفاعل حامض الثايوباربيتيوريك مع المادة الاساس واحدة من الطرق القليلة والمهمة في تقدير مستوى المالون ثنائي الالديهايد المنتج خلوياً، و تتطلب هذه الطريقة اتمام التفاعل اعلاه في درجات حرارة عالية (90-100°م) وفي محيط حامضي. يمثل الطول الموجي بين 530-540 نانوميتر الطول الموجي الاعظم لقياس المعقد الناتج (MDA-TBA).

طريقة العمل

تتضمن طريقة العمل مزج 150 مايكروليتر من المصل مع 1 مليلتر من حامض الخليك ثلاثي الكلور (Trichloro Acetic Acid (TCA بتركيز 17.5%، بعدها يضاف 1 مليلتر من حامض الثايوباربيتيوريك (Thiobarbituric Acid (TBA بتركيز 0.6 %. باستخدام المازج الكهربائي (Vortex) يتم مجانسة مكونات الانابيب المستخدمة، بعد اتمام خطوة المجانسة يتم تسخين الانابيب في حمام مائي بدرجة حرارة 100°م لمدة 15 دقيقة.

تبرد الانابيب باستخدام ماء الحنفية، بعد الوصول الى درجة حرارة المختبر يتم اضافة 1 مليلتر من محلول حامض الخليكثلاثي الكلور بتركيز 70%، يترك المزيج مستقراً لمدة 20 دقيقة وبدرجة حرارة 25°م، ثم تفصل الطبقتين العضوية و المائية عن بعضهما البعض باستخدام جهاز الطرد المركزي بمعدل3000 دورة بالدقيقة لمدة 15 دقيقة. يتم عزل الطبقة العضوية الحاوية على المعقد الناتج والذي يقاس تركيز المالون ثنائي الالديهايد فيه لونيا عند الطول الموجي 534 نانوميتر.

المحاليل المستخدمة

- **محلول حامض الخليك ثلاثي الكلور (17.5%):** حضر المحلول بإذابة 17,5 غم من حامض الخليك ثلاثي الكلور في 100 مليلتر من الماء المقطر. يُحفظ المحلول بدرجة حرارة 4°م.
- **محلول حامض الخليك ثلاثي الكلور (70%):** حضر المحلول بإذابة 70 غم من حامض الخليك ثلاثي الكلور في 100مل من الماء المقطر. يمكن حفظ المحلول بدرجة حرارة 4°م لحين استخدامه.
- **محلول حامض الثايوباربيتيورك (0.6%):** حضر هذا المحلول عند القياس (آنياً) وذلك بإذابة 0.6 غم من حامض الثايوباربيتيوريك في 100مل من الماء المقطر.

7-2: تقدير تركيز وفعالية انزيم السريوبلازمين المؤكسد Ceruloplasmin Oxidase في امصال عينات الدراسة

تم تقييم مستويات التركيز والفعالية الانزيمية للسيرلوبلازمين المؤكسد باتباع طريقة Rice المحورة.

الاساس النظري

يقوم الاساس النظري لتقدير الفعالية الانزيمية للسيرلوبلازمين المؤكسد على متابعة تحول االوني للمادة الاساس التي يعمل عليها الانزيم فعله الحيوي الى نتاج في محيط معتدل الحامضية (pH~5-5.4)، وبارا-فينيلين ثنائي الامين ***p*-phenylenediamine** هي المادة الاساس في هذا التفاعل.

طريقة العمل

تضمنت طريقة العمل استخدام انبوبتين زجاجيتين: الاولى للنموذج **(A)** والثانية للخلب Blank **(B)**، اما خطوات العمل فكانت كالاتي: اضيف 1مليلتر من محلول المادة الاساس Substrate Buffer الى كل من الانبوبة A و B وحضنت لمدة 5 دقائق في درجة حرارة 37°م، ثم تمت اضافة 100 مايكروليتر من المصل الى الانبوبة A و 100 مايكروليتر من الماء اللاايوني الى الانبوبة B ثم اعيدتالانابيب للحضن عند نفس الدرجة الحرارية ولمدة 15 دقيقة. الخطوة

الاخيرة تضمنت اضافة 3 مليلتر من محلول التثبيط العامل البارد Cold Working Inhibition Solution الى كل من الانبوبتين ثم قياس الامتصاصية عند الطول الموجي (λ)450 نانوميتر لتقييم الفعالية الانزيمية للسيرلوبلازمين المؤكسد، في حين كان قياس الامتصاصية عند الطول الموجي605 يمثل تركيز انزيم السيرلوبلازمين المؤكسد.

المحاليل المستخدمة

- **ملح *p*-phenylenediamine.2HCl:** تم تحضير الملح باذابة 2غم من *p*-phenylenediamine في اقل حجم من كحول الايثانول المطلق Absolute Ethanolثم الترشيح خلال ورق ويتمان رقم 1. تدريجياً وبلطف تم اضافة حامض الهيدروكلوريك المركز الى الراشح عندها ظهر الراسب الوردي. رُشح الراسب الناتج ثم غُسل بالكحول المثيليMethanol بعدها تم تجفيف الملح الناتج(*p*-phenylenediamine.2HCl) عند درجة حرارة 70°م.

بهدف الحصول على ملح تام النقاوة تم اذابة الملح الناتج من الخطوة السابقة في الماء المقطر الساخن الى درجة حرارة 60°م مع اضافة مسحوق الفحم Charcoal Powder الى المحلول الملحي الساخن وتركه لمدة 5 دقائق ثم رشح المزيج. بُردالمحلول الملحي النقي ثم رسب الملح باضافة الاسيتون الباردبالتدريج حتى ظهرت العُكرة، لاجل الحصول افضل النتائج تم اجراء الخطوة الاخيرة بوضع الاناء الحاوي على المحلول الملحي في حمام ثلجي. ترك الاناء الحاوي على الملح النقي في الثلاجة لعدة ساعات بعدها تم ترشيح بلورات الملح النقي من المحلول البارد وجفف الى هيئته البلورية تحت الضغط المخلخل باستخدامVacuum Desiccators.

- **محلول الخلات المنظم Acetate Buffer Solution (بتركيز 0.1 مولاري و pH 5.2):** حضر المحلول المنظم بواسطة الاظافة التدريجية من الحجم الكافي من محلول خلات الصوديوم بتركيز 0.4 مولاري **(Solution A)** الى محلول حامض الخليك بتركيز 0.4 مولاري**(Solution B)** حتى الوصول بالدالة الحامضية للمحلول المنظم الى 5.2.

  - **Solution A:** حُضر باذابة 3.28 غم من خلات الصوديوم في 100 مليلتر من الماء المقطر مع المزج.

Solution B: حضر المحلول باخذ 2.31 مليلتر من حامض الخليك الثلجي ومزج مع الماء المقطر في قنينة حجمية واكمل الحجم الى 100مليلتر بالماء المقطر.

المحلول المنظم للمادة الاساس Substrate Buffer Solution: تم تحضير هذا المحلول باذابة0.1 غم من بلورات ملح *p*-phenylenediamine.2HCl في 100 مليلتر من محلول الخلات المنظم Acetate Buffer Solution(بتركيز 0,1مولاري و pH 5.2 الحاوي على 0.4 مايكرومولاري من EDTA-2Na).

محلول التثبيط الاصل Stock Inhibition Solution: تم وزن 0.65 غم من ازيد الصوديوم (0.1 مولاري) و 2.922 غم من كلوريد الصوديوم (0.5 مولاري) ثم ذوبت في 100مليلتر من الماء اللاايوني،وحفظ المحلول بدرجة حرارة -20°م لحين الاستخدام.

محلول التثبيط العامل Working Inhibition Solution: حضر المحلول العامل باخذ 3 مليلتر من محلول التثبيط الاصل واكمل الحجم الى 100 مليلتربواسطة الماء اللاايوني، وحفظ عند درجة حرارة لاتزيد عن 4°م حيث أُستُخدم بارداً.

الحسابات

تم حساب كل من الفعالية والتركيز لانزيم السيرلوبلازمين المؤكسد وفقاً للمعادلات الاتية:

الفعالية الانزيمية للسيرلوبلازمين المؤكسد (وحدة/ ليتر) = امتصاصية (B - A) ×349,04

تركيز انزيم السيرلوبلازمين المؤكسد (غم/ ليتر) = امتصاصية (B - A) ×87,5

2-8: قياس مستويات هرمون الايريثروبايوتين في امصال مجاميع الدراسة

تمت عملية قياس مستوى هرمون الايريثروبايوتين في العينات المصلية لافراد مجموعتي العمل الحالي باستخدام العدة الخاصة بقياس مستويات هرمون الايريثروبايوتين و المصنعة من قبل شركة Abcam.

الاساس النظري

ارتكزت طريقة قياس مستويات هرمون الايرثروبايوتين في امصال مجموعتي الدراسة الحالية الطريقة- Sandwich-EnzymeLinked Immune Sorbent Assay **(Sandwich-ELISA)**.يقوم مبدأ العمل على ارتباط الاريرثروبايوتين (Ag) في عينة المصل مع الجسم المضاد احادي النسيلة المختص بالايرثروبايوتين المعزول من الفأر Mouse Monoclonal Antibody Specific for Erythropiotin (Ab_1) الذي غطيت به حفر صفيحة العمل المجهزة. حضن المزيج المتكون **(Ab_1-Ag)** مع الجسم المضاد المختص بالايريثروبايوتين متعدد النسيلة المعزول من الارنب Rabbit Anti-Erythropiotin Polyclonal Antibody (Ab_2) والمقترن الى انزيم Horseradish Peroxidase (HRP)، بعد تكون المعقد **(Ab_1-Ag-Ab_2)** Double-Antibody عندها تضاف المادة الاساس (مادة ملونة) ليتم التفاعل الانزيمي، وبتاكسد المادة الاساس يحدث التغير اللوني وتكوين المعقد الازرق. يتم ايقاف التفاعل الانزيمي باضافة الحامض المجهز مع عدة العمل ليتغير لون المعقد الى الاصفر. شدة لون المعقد الناتج تتناسب بشكل مباشر مع تركيز هرمون الايرثروبايوتين في العينة المقاسة، والذي يقارن مع المنحنى القياسي المحضرعبر قياس الامتصاصية لتراكيز متدرجة (0، 2,5 ، 5، 20، 50، 100، 200 ملي وحدة دولية / مليلتير على التوالي) من هرمون الايريثروبايوتين والمجهزة ضمن مكونات عدة العمل.

طريقة العمل

ابتدأت عملية القياس بضبط درجة حرارة كل من العينات المصلية ومحاليل العدة المجهزة من قبل الشركة المصنعة عند درجة حرارة المختبر (درجة الحرارة لا تقل عن 20°م ولا تزيد عن 25°م) تضمنت الخطوات الاولية للعمل تخفيف كل من محاليل التراكيز المتدرجة لمنحنى المعايرة القياسية باستخدام Erythropoietin Assay Diluent والعينات المقاسة باستخدام المحلول المنظم Specimen Diluent المجهزة في عدة العملوبنسبة تخفيف **1:1** مع المزج باستخدام Shaker.

اضيفت 100 مايكروليتر من محلول العينة المصلية المخفف (التراكيز القياسية لهرمون الايرثيروبايوتين) الى كل حفرة من الصفيحة المجهزة في عدة العمل مع التحريك البسيط لمدة دقيقة

واحدة فقط، غطيت الصفيحة بالغطاء الخاص بها ثم تركت عند درجة حرارة المختبر لمدة ساعتين. بعد انقضاء مدة الحضن المقررة حسب تعليمات كتيب العدة المجهزة تم التخلص تجفيف حفر الصفيحة المستخدمة بعد التخلص من السائل الموجود فيها بطريقة الصب اولاً تلا ذلك عملية التجفيف باستخدام اوراق التجفيف الخاصة. اضيف 200 مايكروليتر من محلول Ab_2 المقترن الى انزيم HRP الى كل حفرة من الصفيحة المجهزة مع التحريك برفق ثم تغطية الصفيحة بغطاء جديد، وتركت عند درجة حرارة المختبر لساعتين اخرى بعدها تم التخلص من السائل المتبقي في جمع حفر الصفيحة بطريقة الصب ثم غسلت الصفيحة لثلاث مرات متوالية باستخدام محلول الغسل المجهز مع العدةوبعد اتمام عملية الغسل بما لايقل عن 400 مليليتر (الحجم الكلي المستخدم من محلول الغسل) تمت عملية التخلص من بقايا محلول الغسل بطريقة التجفيف باوراق التجفيف المجهزة مع عدة العمل ثم قلبت الصفيحة على ورقة التجفيف.

تم اضافة 200 مايكروليتر من محلول المادة الاساس (0.01عياري من محلول بيروكسيد الهيدروجين + 0.35 غرام / ليتر من رباعي مثيل البنزيدين)، المحضر قبل فترة لا تتجاوز ال 15 دقيقة، لكل حفرة مع التحريك بلطف ثم الحضن لمدة 25 دقيقة بدرجة حرارة المختبر. 100 مايكروليتير من محلول الايقاف (2عياري من محلول حامض الكبريتيك) تمت اضافتها الى كل حفرة من الصفيحة مع التحريك بقوة لحين تغير اللون الى الاصفر. في غضون 15 دقيقة فقط تمت عملية القياس الامتصاصية عند الطول الموجي 450 نانوميتير.

2-9: فحوصات الدم

2-9-1: التعداد الكلي لخلايا الدم البيض لدى عينات الدراسة

تم حساب عدد كريات الدم البيض في العينات الدموية لكل من مجموعة المرضى بابيضاض الدم اللمفي الحاد ومجموعة الافراد الاصحاء.

الاساس النظري

تستند طريقة حساب عدد كريات الدم البيض في عينة الدم الى استخدام محلول حامضي ملون **(Turk's Solution)** يعمل على تكسير كريات الدم الحمر ويصبغ نواة كريات الدم البيض مما يجعل عملية تعدادها سهل.

طريقة العمل

تضمنت طريقة القياس اضافة 0,4 مليلتر من Turk's Solution الى20 مايكروليتر من الدم، ثم اخذت قطرة من المزيج على حافة شريحة زجاجية مخصصة لعد الكريات وفحصت تحت المجهر.

المحاليل المستخدمة

- **Turk's Solution:** حُضرمحلول Turk بإضافة 2 مليليتر من حامض الخليك الثلجي في المحلول المائي لصبغة Gentian Violet بتركيز 1% في قنينة حجمية سعة 100 مليليتر.

الحسابات

تم حساب عدد خلايا الدم البيضاء في المربعات الطرفية الاربعة التي يقسم كل منها الى 16 مربع وقسمت على عدد المربعات وضربت في عامل التخفيف (200) ثم استخرج العدد الكلي لخلايا الدم البيض ووفقا للمعادلة الاتية:

[عدد خلايا الدم البيض الكلي/ سم^3 = عدد الخلايا المحسوبة في المربعات الطرفية الاربعة × عامل التخفيف × الحجم]

عدد خلايا الدم البيض الكلي/ سم^3 = عدد الخلايا المحسوبة في المربعات الطرفية الاربعة × 200×10^6

2-9-2: حساب العدد الكلي للصفائح الدموية لدى عينات الدراسة

تم حساب العدد الكلي للصفيحات الدموية في عينات مجموعة المرضى بابيضاض الدم اللمفي الحاد ومجموعة الافراد الاصحاء المتضمنين في الدراسة الحالية.

الاساس النظري

يستند احتساب العدد الكلي للصفائح الدموية الى مبدأ تحليل كريات الحمراء في نموذج الدم المقاس وذلك عبر مفاعلته مع محلول اوكزالات الامونيوم بعد مزجه مع مانع التخثر Ethylene Diamine Tetra Acetate (EDTA)، حيث تظهر الصفائح الدموية واضحة ولامعة بعد تحلل كريات الدم الحمراء.

طريقة العمل

تم سحب 1.9 مليلتر من محلول 1% اوكزالات الامونيوم بواسطة الماصة الدقيقة Micropipate واضيف الى100 مايكروليتر من الدم (الذي وضع في انبوبة حاوية على EDTA (مانع التخثر))، ثم رُجت انبوبة الخليط جيداً وتُركت لمدة 10 دقائق. حُضرت شريحة العد (Chumber) المعروفة ب Haemocytometer، تم التخلص من قطرتين من المزيج عبر مسح قمة الماصة بالقطن ثم وضع ت قطرات من المحلول على شريحة العد ثم غطيت الشريحة بالغطاء الزجاجي المنظف مسبقاً بواسطة محلول اوكزالات الامونيوم، بعدها وضعت الشريحة في طبق بتري الحاوي على ورقة ترشيح مرطبة (لعمل بيئة رطبة) وتركت لمدة 20 دقيقة في درجة حرارة المختبر(20-25°م) كي تستقر الصفائح الدموية . وضعت الشريحة تحت المجهر ليتم العد باستخدام قوة التكبير40 مع تقليل الضوء عبر التحكم بالمكثف.

المحاليل المستخدمة

محلول اوكزلات الامونيوم (1%): تم تحضر محلول اوكزالات بإذابة 1 غرام من اوكزالات الامونيوم في 100 مل من الماء المقطر. رُشح المحلول المحضر باستخدام أوراق ترشيح بقطر 0.22 مايكرومتر وحفظ بدرجة حرارة 4°م.

الحسابات

حسبت عدد الصفائح الكلية وفقاً للمعادلة الاتية :

[عدد الصفائح الدموية / سم^3= عدد الصفائح المحسوبة × عامل التخفيف × الحجم]

عدد الصفائح الدموية / سم^3 = عدد الصفائح الدموية المحسوبة × 200 × 10^6

2-9-3: تقدير تركيز بروتين الهيموغلوبين في عينات الدراسة

اتبعت طريقة **Drabkin** في تقدير تركيز الهيموغلوبين في عينات مجموعة المرضى بابيضاض الدم اللمفي الحاد ومجموعة الافراد الاصحاء.

الاساس النظري

يستند قياس مستوى الهيموغلوبين الى مقارنة شدة اللون للمعقد الناتج من تفاعل السيانيد مع الهيموغلوبين عند الطول الموجي 540 نانوميترمع مرجع قياسي.

طريقة العمل

اضيف 20 مايكروليتر من الدم الى 5 مليليتر من محلول Drabkin، مُزج الناتج جيداً وتركت الانبوبة الحاوية على المزيج لمدة 10 دقائق في درجة حرارة المختبر ثم تم القياس عند الطول الموجي 540 نانوميتر وسُقطت نتيجة القراءة على المنحنى القياسي المحضر من عدد متدرج من الهيموغلوبين مع محلول Drabkin لايجاد تركيز الهيموغلوبين في العينة المقاسة.

المحاليل المستخدمة

•• **محلول Drabkin:** حضر المحلول باذابة كل من سيانيد البوتاسيوم (50 مليغرام) و سيانيد البوتاسيوم الحديديكي (200 مليغرام) وبيكاربونات الصوديوم (100 مليغرام) في 100مليلتر من الماء المقطر.

الحسابات

تم حساب تركيز الهيموغلوبين بتطبيق المعادلة الاتية:

ي × عامل التخفيف

1000 ×

2-9-4: قياس مستويات الحديد الكلية في امصال عينات الدراسة

تم حساب تركيز الحديد الكلي في مصل الدم لعينات مجموعة المرضى قبل وبعد العلاج وافراد مجموعة السيطرة باستخدام العدة المجهزة Kit من قبل شركة Giesse.

••**الاساس النظري**

يقوم اساس تقدير تركيز الحديد في الدم على مبدأ تفكيك ايون الحديديك Ferric ion عن البروتين الحامل له Transferrin في وسط حامضي (pH = 4.8) ثم اختزالهُ إلى ايون الحديدوز Ferrous ion.

طريقة العمل

اشتملت عملية القياس استخدام ثلاثة انابيب: **الاولى** انبوبة العينة و**الثانية** انبوبة الكفؤ و**الثالثة** انبوبة المحلول القياسي. تضمنت طريقة العمل اضافة 900 مايكروليتر من **Working Reagent** الى الانابيب الثلاثة والتي تحوي كل منها على 200 مايكروليتر من: العينة (في الانبوبة الاولى) والماء المقطر (في الانبوبة الثانية) و المحلول القياسي (في الانبوبة الثالثة)، ثم تمزج الانابيب بقوة، بعدها اضيف 100 مايكروليتر من **Reagent C**، بعد مزج الانابيب تم

حضنها لمدة 5 دقائق في الحاضنة عند درجة حرارة 37°م. تم قياس الامتصاصية عند الطول الموجي 593 نانوميتربعد انتهاء فترة الحضن مباشرة.

المحاليل المستخدمة

- **Working Reagent:** خضر الكاشف العامل باذابة **Reagent B** في القنينة الحاوية على **Reagent A** مع المزج حتى تمام الذوبان.
  - **Reagent A:** تحوى قنينة هذا المحلول على 45 مليلتير من محلول Thiourea Hydrochloric Guanidine Buffer بتركيز 100 مايكرومولار.
  - **Reagent B:** تضم العبوة الحاوية على 10 ملي مولار من الباودر الكافي لتكوين 45 مليلتير من المحلول المختزل.
- **Reagent C:** تحتوي قنية هذا الكاشف على 20 مليلتير من Ferene Buffer بتركيز 19 ملي مولار.
- **Standard Solution:** تحتوي القنينة على 10 مليلتير من المحلول القياسي للحديد بتركيز 100مليغرام/ 100 مليلتير.

ملاحظة: المحلول العمل يكون زنبيقي فعالاً عند بقائه في درجة حرارة المختبر، اما في حال حفظه بدرجة حرارة 4 – 8°م فسيبقى فعالاً لثلاثة اسابيع.

الحسابات

تم حساب تركيز الحديد الكلي في العينات المصلية وفقاً للمعادلة الاتية:

$$\text{تركيز الحديد الكلي (مايكروغرام/ 100 مليلتر)} = \frac{(\text{امتصاصية العينة} - \text{امتصاصية المحلول الكفؤ}) \times \text{تركيز المحلول القياسي}}{\text{امتصاصية المحلول القياسي} \times 1000}$$

2-9-5: تقدير سعة ارتباط الحديد الكلية في امصال عينات الدراسة

تم حساب سعة ارتباط الحديد الكلية في مصل الدم لعينات مجموعة المرضى قبل وبعد العلاج وافراد مجموعة السيطرة باستخدام العدة المجهزة من قبل شركة **Boditech**.

الاساس النظري

يرتبط الحديد المصلي الى البروتين الناقل للحديد Transferrin لكن هذا البروتين يرتبط الى ثلث مقدار الحديد المصلي فقط، اما المقدار المتبقي من الحديد فيمثل سعة ارتباط الحديد الكلي غير المشبع للبروتين الناقل للحديد Unsaturated Iron-Binding Capacity of Transferrin (UIBC) اما مقدار الحديد الذي يشبع مواقع البروتين الناقل للحديد فيعرف بسعة الحديد الكلي المرتبط Total Iron-Binding Capacity (TIBC).

تعتمد الطريقة اللونية في تقدير TIBC على اشباع مواقع البروتين الناقل للحديد بزيادة من ايون الحديديك Fe^{+3} اما المتبقي من ايون الحديديك فيتم امتصاصه بواسطة كاربونات المغنيسيوم والراسب الناتج يتم فصله بواسطة تقنية الطرد المركزي ليتم بعدها تقدير كمية الحديد في الراسب الناتج.

طريقة العمل

تضمنت طريقة تقدير الحديد الكلي في المصل مزج 250 مايكروليتر من المصل مع 500 مايكروليتر من المحلول $\mathbf{R_1}$ (محلول ايون الحديديك Fe^{+3} بتركيز 86,5 مايكرومولاري) في انبوبة ذات استخدام واحد Disposable Centerifuge Tube، ثم مزج الخليط وترك ليستقر لمدة 20 دقيقة في درجة حرارة المختبر. تمت اضافة 180 مليغرام من المادة $\mathbf{R_2}$ (كاربونات المغنيسيوم) الى كل انبوب بحذرثم حُرك المزيج وتُرك ليستقر لمدة 30 دقيقة بعدها مزج الخليط بقوة لمدة 5 دقائق، تلا ذلك عملية ادخال الانابيب في جهاز الطرد المركزي لمدة 10 دقائق عند سرعة 3000 دورة / دقيقة بعدها تم استخدام 500 مايكروليتر من الراشح لقياس كمية الحديد لونياً عند الطول الموجي 580±20 نانوميتر.

الحسابات

تم حساب سعة الارتباط الحديد الكلي في المصل وفقاً للمعادلة الاتية:

$$\frac{\text{... القياسي} \times \text{عامل التخفيف}}{\text{...ول القياسي}}$$

2-9-6: قياس مستويات الفيريتين في امصال مجاميع الدراسة

تمت عملية قياس مستوى البروتين الخازن للحديد (**Ferritin**) في العينات المصلية لافراد مجموعتي الدراسة الحالية باستخدام خطوات العمل المحددة بالعدة الخاصة بقياس مستويات الفريتين و المصنعة من قبل شركة Boditech.

الاساس النظري

تقوم فكرة تقدير مستوى الفريتين على مبدأ التفاعل المناعي (Antibody-Antigen) بطريقة **SandwichFlourescenceImmuno Assay** حيث يتم تكوين معقد Recombinant Ferritin-Antibody من تفاعل Anti Human Ferritin-Flourescence Conjugated ليتم بعدها تفاعل تثبيت المعقد المتكون بواسطة Immobilized-Antigen المجهز على صفيحة Nitrocellulose Matrix، حيث تزداد شدة اشارة الفلورة مع ازدياد تركيز الفيرتين في العينة المقاسة.

طريقة العمل

تضمنت طريقة العمل اضافة 30 مايكروليتر من المصل الى الانبوب الحاوي على المحلول المنظم التشخيصي وغلق الانبوب باحكام ثم مزج المحتوى بقوة، بعد ذلك تم سحب 75 مايكروليتر من محتوى الانبوب وحمل على خرطوشة الاختبار المجهزة مع عدة العمل ثم ترك النموذج المحمل على الخرطوشة لمدة 10دقائق في درجة حرارة المختبر. تمت قراءة النتيجة عبر وضع الخرطوشة المحمل عليها مزيج التفاعل في جهاز القياس. النتيجة المتحصل عليها كانت نتيجة التسقيط على منحنى قياسي محضر لتراكيز متدرجة من الفريتين وبواقع ثلاث مكررات لكل تركيز مماجعل عملية القياس دقيقة للغاية.

10-2: تقييم مستويات بعض العناصر النزرة في امصال عينات الدراسة الحالية

تمت عملية تقدير مستويات كل من **الحديد والنحاس والزنك والنيكل** في العينات المصلية لكل من مجموعة الاطفال المصابين سرطان الدم اللمفي الحاد ومجموعة الافراد الاصحاء باستخدام تقنية المطيافية الذرية اللهبية.

2-11: تقييم وظائف الكلية لعينات مجاميع الدراسة

2-11-1: قياس مستويات هرمون الببتيد الأذيني المُدر للصوديوم في امصال مرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد وافراد مجموعة السيطرة

تمت عملية تقييم مستويات هرمون الببتيد الاذيني المدرللصوديوم **Atrial Natriuretic Peptide (ANP)** في امصال مجموعة مرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد (عند التشخيص واثناء مرحلة تلقي العلاج الكيميائي) و مجموعة افراد مجموعة السيطرة باستخدام العدة المناعية المجهزة من قبل شركة Elabacince.

الاساس النظري

تقوم فكرة تقدير مستويات هرمون ANP في المصل على مبدأ التنافس بين تركيز معلوم من هذا الهرمون محتوى في صفيحة القياس المجهزة مع عدة العمل وتركيزه المراد ايجاده في العينة المقدمة للتحليل للارتباط مع Biotinylated Detection Antibody باستخدام تقنية Competitive-EnzymeLinked Immune Sorbent Assay**(Competitive-ELISA)** يلي ذلك ارتباط المعقد الناتج **(Ag$_{(Known+Sample)}$-Ab)** الى **Avidin-HRP Conjugate** ثم قياس تركيز الهرمون عبرمتابعة تركيز المادة الاساس المتحولة الى ناتج بفعل انزيم **HRP** حيث يتناسب تركيز الهرمون تناسبا طردياً مع شدة اللون المتحصل عليها.

طريقة العمل

تضمنت عملية القياس اضافة 150 مايكروليتر من عينة المصل (او التراكيز المتدرجة القياسية المجهزة مع العدة) الى حفرالصفيحة (Micro Wells) ثم أضيف 150 مايكروليتر من Biotinlated Detection Antibody لكل حفرة، بعدها تم تغطيِ الصفيحة بالغطاء الخاص بها والمجهز مع العدة وحضنها لفترة 45 دقيقة في درجة حرارة المختبر.

بعد اتمام فترة الحضن تمت عملية الغسل للصفيحة لثلاث مرات بحجم كلي من محلول الغسيل مقداره 350 مايكروليتر بعدها تم ازالة المتبقي من محلول الغسيل بشكل كامل بواسطة الماصة ثم قلبت الصفيحة على ورقة سليلوزية مجهزة ضمن مكونات العدة لغرض التجفيف.

الخطوة التالية تضمنت اضافة 100 مايكروليتر من الانزيم المرتبط الى الافيدين HRP الى كل حفرة ثم تحريك الصفيحة بشكل دائري، ثم اعقب ذلك خطوة الحضن لمدة 30 دقيقة عند درجة حرارة 37°م، بعدها تم غسل الصفيحة وسحب الفائض من محلول الغسل مرة اخرى، تلا خطوة الغسيل اضافة 90 مايكروليتر من محلول المادة الاساس لكل حفرة وتحريك الصفيحة ثم حضنها عند درجة حرارة 37°م لفترة 15 دقيقة.

اخيراً، اضيف 150 مايكروليتر من محلول الايقاف ليتحول عندها لون الصفيحة من اللون الازرق الى الاصفر، حيث تتناسب شدة اللون الناتج ضوئياً مع تركيز الهرمون في العينة. تمت القراءة عند الطول الموجي 450 نانوميتر.

2-11-2: تقدير مستوى اليوريا في امصال مجموعات الدراسة

تم تقدير تركيز اليوريا في امصال مرضى الدراسة الحالية عند التشخيص واثناء العلاج علاوة على الافراد الاصحاء في مجموعة السيطرة باستخدام العدة التحليلية المجهزة من قبل شركة Biomeriux.

الاساس النظري

يستندالاساس النظري لتقدير تركيز اليوريا عبر احتساب فعالية إنزيم Urease في المحيط القاعدي حيث تتفاعل الأمونيا مع Salicylate و Hypochlorite ليتكون -2,2 Dicarboxyindophenol أخضر اللون والذي تقاس شدته عند الطول الموجي 580 نانوميتر.

$$\textbf{Amonium Ion + Salicylate + Hypochlorite} \longrightarrow \textbf{Indophenol}$$

طريقة العمل

اعتمدت طريقة العمل المقارنة المباشرة بين امتصاصية العينة المصلية مجهولة التركيز للاشعاع المسلط مقارنة بامتصاصية عينة قياسية. تضمنت طريقة القياس اضافة 10 مايكروليتر من المصل و 10 مايكروليتر من العينة القياسية في انبوبيتين منفصلتين ثم اضافة 1 مليليتر من

Working Solution الى كل من الانبوبتين ثم مزجت بقوة و تركت بدرجة حرارة 20-25°م لمدة 5 دقائق، بعد ذلك تم اضافة 200 مايكروليتر من Alkalin Solution (محلول الايقاف) ومزجت محتويات الانابيب بقوة ثم تركت لعشر دقائق تماما بدرجة حرارة 20-25°م، واخيرا تم قراءة الامتصاصية عند الطول الموجي 580 نانوميتر.

المحاليل المستخدمة

- **محلول العينة القياسية Standard Solution:** تحتوي العبوة على محلول Urea بتركيز 8.33 ملي مولار
- **المحلول العامل Working Solution:** تم تحضيره بمزج محتويات عبوة المحلول **Reagent 2** الى مكونات العبوة الحاوية على المحلول **Reagent 3** ثم مزج المكونات حتى تتجانس.
  - **Reagent 2:** يتكون هذا المحلول من Sodium salicylate بتركيز 62 ملي مولار و Sodium Nitroprusside بتركيز 3.35 ملي مولار و EDTA بتركيز 1 ملي مولار.
  - **Reagent 3:** وهو عبارة عن Phosphate Buffer Solution (بتركيز 50 ملي مولار و عند pH =8)
- **المحلول القاعدي Alkaline Reagent:** يتكون هذا المحلول من Sodium Hydroxide بتركيز 0,5 مولار و Sodium Hypochlorite بتركيز 4,8 ملي مولار.

الحسابات

تم حساب مستوى اليوريا في المصل بتطبيق المعادلة الآتية :

لقياسي

2-11-3: تقدير مستوى الكرياتينين في امصال مجموعات الدراسة

تم تقدير مُستوى الكرياتينين في امصال مجاميع الدراسة باستخدام العدة التشخيصية المُجهزة من قبل شركة Biolabo.

الاساس النظري

اعتمد مبدا امكانية تفاعل **Creatinine** مع **Picric Acid** لتكوين محلول **Creatinine Picrate** ذو لون اصفر مائل الى البرتقالي في وسط قاعدي كاساس لتقييم مستوى **Creatinine**.

طريقة العمل

تضمنت عملية قياس مستوى **Creatinine** في المصل اضافة 1 مليلتيتر من **Working Reagent** الى كل من 100 مايكرولتر من المصل (انبوبة العينة) و 100 مايكرولتر من الماء المقطر (انبوبة الكفؤ) و 100 مايكرولتر من المحلول القياسي (انبوبة المحلول القياسي)، مزجت الانابيب بقوة ثم تمت عملية القياس عند الطول الموجي 490 نانوميتر.

حضرَ كاشف العمل بحسب الإرشادات المدونة في ورقة التعليمات الخاصة بالعدة التشخيصية عن طريق مزج كمية من المحلول مع كمية متساوية من المحلول ورُج المحلول جيدا، تم حُفظ Working Reagent والمحاليل الاخرئ بدرجة حرارة 2-8°م.

المحاليل المستخدمة

- **Working Reagent:** حضر هذا المحلول حسب الارشادات المبينة في عدة العمل عبر مزج حجوم متساوية من **Reagent 2** و **Reagent 1** ثم مزجت المكونات وحفظ المحلول الناتج في الثلاجة بدرجة حرارة 2- 8°م خلال فترة العمل.
  - **Reagent 1:** محلول **Picric Acid** بتركيز 38 ملي مولار
  - **Reagent 2:** محلول **Sodium Hydroxide** بتركيز 1,6 ملي مولار
- **Standard Creatinine Solution:** وهو المحلول القياسي المستخدم وتركيزه 177ملي مولار

الحسابات

تم حساب مستوى Creatinine في امصال مجاميع الدراسة عبر تطبيق المعادلة الاتية:

الكفؤ

اصية الكفؤ

2-11-4: تقدير تركيز حامض اليورك في امصال مجموعات الدراسة

تم تقييم مستويات uric acid في امصال عينات الدراسة باستخدام العدة المجهة من قبل شركة Pariksha Biotech Private Limited.

الاساس النظري

يتأكسد Uric Acid بوجود انزيم Uricase ليكون Allantoin مع بيروكسيد الهيدروجين والذي له القابلية على اكسدة Dichlorohydroxy Benzene Sulphonic Acid (DCHBS) و(4-AAP) 4-Aminoantipyrine بوجود انزيم Peroxidase (POD) ليتكون معقد احمر يقرأ امتصاصيته عند الطول الموجي 505 نانوميتر.

$$\textbf{Uric Acid} + O_2 + 2H_2O \xrightarrow{\textbf{Uricase}} \textbf{Allantoin} + CO_2 + H_2O_2$$

$$2H_2O_2 + \textbf{DCHBS} + \textbf{4AAP} \xrightarrow{\textbf{POD}} \textbf{Red Quinoneimine Complex} + HCl + 4H_2O$$

طريقة العمل

تضمنت عملية تقدير مستوى **Uric Acid** في المصل اضافة 1 مليلتير من **Enzyme Reagent** الى كل من 100 مايكروليتر من المصل (انبوبة العينة) و 100 مايكروليتر من الماء المقطر (انبوبة الكفؤ) و 100 مايكروليتر من المحلول القياسي (انبوبة المحلول القياسي)، مزجت الانابيب بقوة ثم حضنت لمدة 10 دقائق بعد ضبط درجة حرارة الحاضنة عند 37°م، بعدها تمت عملية القياس عند الطول الموجي 505 نانوميتر.

الحسابات

تم حساب مستوى **Uric Acid** في امصال مجاميع الدراسة عبر تطبيق المعادلة الاتية:

$$\mathbf{10} \times \frac{\text{...ساصية الكفؤ}}{\text{... امتصاصية الكفؤ}}$$

2-11-5: قياس مستويات الالبومين الدقيق في عينات الادرار لمجموعتي الدراسة

تمت تقييم مستويات البروتين البولي الدقيق Microalbuminurin في عينات الادرار لافراد مجموعتي الدراسة باستخدام العدة المجهزة من قبل شركة Linear Chemicals

الاساس النظري

تستند فكرة تقييم مستويات Microalbumin الى تفاعل مجموعة الامين الحرة (القاعدية - الطرفية) من البروتين مع **Pyrogallol Red Molibdate (PRM)** في محيط حامضي لتكوين معقد يمتص الاشعة المرئية عند الطول الموجي 600 نانوميتر.

$$\textbf{PRM + Urine Protein} \xrightarrow{\textbf{pH=2.5}} \textbf{PRM-Protein Complex}$$

طريقة العمل

تضمنت طريقة العمل استخدام ثلاثة انابيب: **انبوبة العينة** و **انبوبة الكفؤ** و **انبوبة المحلول القياسي**، احتوت الانبوبة الاولى على 20 مايكروليتر من الادرار في حين احتوت الثانية على 20 مايكروليتر من الماء المقطر اما الانبوبة الاخيرة فاحتوت على 20 مايكروليتر من المحلول القياسي. تمت اضافة 1 مليليتر من **Reagent 1** الى كل واحدة من الانابيب الثلاثة ثم مزجت بقوة وحضنت عند درجة حرارة 37°م لمدة خمس دقائق. تمت القراءة عند الطول الموجي 600 نانوميتر.

المحاليل المستخدمة

- **Reagent 1 (Pyrogallol Reagent):** ويتكون من Succinat Buffer عند pH 2,5 وبتركيز 60 ملي مولار+ Pyrogallol Red بتركيز 0,06 ملي مولار + Sodium Molibdate بتركيز 0,04 ملي مولار + Sodium Dodocyl Sulphate (SDS) بتركيز 0,08 ملي مولار
- محلول بروتين البول القياسي: تحتوي عبوة المحلول القياسي على Albumin بتركيز 2 غرام / ليتر.

الحسابات

تم حساب مستوى Microalbumin في ادرار مجاميع الدراسة عبر تطبيق المعادلة الاتية:

ركيز المحلول القياسي

محلول

12-2: تقييم وظائف الكبد لمرضى الدراسة ومجموعة السيطرة

1-12-2: تقدير فعالية الانزيمات الناقلة لمجموعة الامين Aspartate Transaminase (AST) وأنزيم AlanineTransaminase (ALT) في امصال عينات الدراسة

تم الاستعانة بالعدة المجهزة من قبل شركة Randox في قياس مستويات الفعالية الانزيمية لكل من الانزيمين الناقلين للمجموعة الامينية.

الاساس النظري

يرتكز تقييم مستوى فعالية الانزيمات الناقلة لمجموعة الامين الى احتساب كمية المركبات الايضية الناتجة عن عمل هذه الانزيمات. يعمل انزيم Aspartate Transaminase (AST/GOT) على نقل مجموعة الامين من حامض الاسبارتيك (Aspartate) الى الفا-كيتوحامض كلوتاريك (α-Ketoglutarate) منتجاً بذلك اوكزالاوالخلات (Oxaloacetate).من جانب اخر، يحفز انزيم AlanineTransaminase (ALT/GPT) تفاعل انتقال مجموعة الامين من الحامض الاميني الالنين (Alanine) الى الفا-كيتوحامض الكلوتاريك (α-Ketoglutarate) منتجاً بذلك البايروفيت (Pyruvate) .

$$\textbf{Aspartate+}\alpha\textbf{-Ketoglutarate} \xrightarrow{\text{GOT}} \textbf{Oxaloacetate + Glutarate}$$

$$\textbf{Alanine + }\alpha\textbf{-Ketoglutarate} \xrightarrow{\text{GPT}} \textbf{Pyruvate + Glutarate}$$

تُقييم مستويات فعالية هذين الانزيمين عبر قياس مستويات **2,4-Dinitro Phenyl Hydrazine** والتي تمثل الهيئة المشتقة لكل من Oxaloacetate و Pyruvate.

طريقة العمل

تضمنت خطوات قياس مستوى فعالية انزيم GOT اضافة 1مليلتر من الكاشف رقم1 **(Reagent-1 "R_1")** في انبوبة الاختبار ثم الحضن عند درجة حرارة 37°م ولمدة 5 دقائق بعدها تم اضافة 200 مايكروليتر من المصل مع المزج بقوة بعدها تعاد الانابيب الى الحاضنة لمدة ساعة واحدة وعند نفس الدرجة الحرارية. بعد انتهاء فترة الحضن الاخيرة تم اضافة 1 مليلتر من الكاشف رقم 3 **(Reagent-3 "R_3")** مكونات الانابيب ثم مزجها بقوة وترك الانابيب في درجة حرارة المختبر لمدة 20 دقيقة، واخيراً تم اضافة 10 مليلتير من محلول الايقاف (هيدروكسيد الصوديوم بتركيز 0,4عياري) مع المزج بقوة بعدها تركت الانابيب لمدة 5 دقائق فقط بدرجة حرارة المختبر. تم القياس عند الطول الموجي 505 نانوميتر.

لغرض قياس فعالية انزيم GPT تم اضافة 1 مليلتر من الكاشف رقم 2 **(Reagent-2 "R_2")** الى انابيب اختبار زجاجية ثم حضنت هذه الانابيب في درجة حرارة 37°م ولمدة 5 دقائقبعدها تم اضافة 200 مايكروليتر من المصل مع المزج بقوة بعدها اعيدت الانابيب الى الحاضنة لمدة 30 دقيقة بدرجة حرارة 37°م تلا ذلك اضافة 1 مليليتر من الكاشف رقم 3 **(Reagent-3 "R_3")** مزجت محتويات الانابيب بقوة ثم تركت بدؤجة حرارة المختبر لمدة 10 دقائق بعد ذلك تم اضافة 10 مليلتر من هيدروكسيد الصوديوم بتركيز 0,4عياري مع المزج لمحتويات التفاعل، بعدها تركت الانابيب بدرجة حرارة المختبر لمدة 5 دقائق قبل القياس عند الطول الموجي 505 نانوميتر.

طبقت خطوات العمل باستخدام عينات قياسية مجهزة مع كل عدة لاجل احتساب الفعالية الانزيمية لكل من انزيم GOT و GPT.

المحاليل المستخدمة

- **R_1:** يتكون من محلول Phosphate Buffer عند pH 7,5 وبتركيز 85 ملي مولاري؛ وAspartate بتركيز200 ملي مولاري واخيراً α-Ketoglutarate بتركيز 2ملي مولاري. هذا الكاشف مجهز بقنينة سعة 100 مليلتير معتمة وهو محلول المادة الأساس لانزيمGOT.
- **R_2:** ويتكون من محلول Phosphate Buffer عند pH 7,5 وبتوكيز 85 ملي مولاري؛ وAlanine بتوكيز 200 ملي مولاري واخيراً α-Ketoglutarate بتركيز 2ملي مولاري.هذا الكاشف مجهز بقنينة سعة 100 مليلتيرمعتمة وهو محلول المادة الأساس لانزيمGPT .
- **R_3:** ويتكون من 2,4-Dinitro Phenylhydrazin بتركيز 1ملي مولاري وحامض الهيدروكلوريك بتركيز 0,1 ليتر/ ليتر . وهذا المحلول ملون ويجب التعامل معه بحذر لامكانية اذاه للعين والجهاز التنفسي والجلد.
- **هيدروكسيد الصوديوم NaOH بتركيز 0,4عياري:** وتحضر من إذابة 1غم من Sodium Hydroxide في لتر من الماء المقطر.

ملاحظة: هذه العدة يجب أن تحفظ في درجة حرارة لاتزيد عن 8 ْم.

الحسابات

طبقت المعادلة الآتية لإيجاد الفعالية الإنزيمية لكل من أنزيم GOT و GPT.

زيمية للعينة القياسية

2-12-2: تقديرفعالية أنزيم الفوسفاتيز القاعدي Alkalin Phosphatase (ALP) في امصال عينات الدراسة

تم تقدير فعالية أنزيم الفوسفاتيز القاعدي الموجود في امصال مرضى الدراسة الحالية عند التشخيص واثناء العلاج علاوة على الافرادالاصحاء في بمجموعة السيطرة باستخدام العدة التحليلية المجهزة من قبل شركة Biomeriux.

الاساس النظري

يستند الاساس النظري في تقديرفعالية انزيم الفوسفاتيز القاعدي الى احتساب كمية الفينول Phenol المتحررباستخدام **Potassium Ferric Cyanide**، ثم ايقاف التفاعل الانزيمي باستخدام مادة 4-Amino Antipyrine مع Sodium Arsenate.

طريقة العمل

تضمنت طريقة العمل استخدام اربعة انابيب زجاجية، الاول للعينة Sample والثاني كان انبوب السيطرة Control والثالث كان للمادة القياسية Standard والاخير كان الانبوب الخلب (الكفؤ) Blank. الخطوة الاولى اشتملت على اضافة 2 مليلتير من الكاشف رقم 1 **(Reagent-1 "R$_1$")** الى الانابيب الاربعة ثم تم حضن الانابيب الاربعة لمدة 5 دقائق وعند درجة حرارة 37°م. بعدها تم اضافة 50 مايكروليتر من المصل الى انبوبة العينة Sample و 50 مايكروليتر من الكاشف رقم 2 **(Reagent-2 "R$_2$")** الى انبوبة Standard و 50 مايكروليتر من الماء المقطر الى انبوبة الخلب، تعاد الانابيب الى الحاضنة عند درجة حرارة 37°ملمدة 15 دقيقة. بعد انتهاء فترة الحضن الاخيرة تم اضافة 0,5 مليلتير من الكاشف رقم 3**(Reagent-3 "R$_3$")** الى الانابيب الاربعة مع المزج بقوة بعدها تم اضافة 0,5 مليلتر من الكاشف رقم 4 **(Reagent-4 "R$_4$")** للانابيب الاربعة مع المزج بقوة ثم وضعت الانابيب الاربعة في مكان مظلم لمدة 10 دقائق. تمت عملية القياس عند الطول الموجي 510 نانوميتر.

المحاليل المستخدمة

R_1: وهو محلول المادة الأساس ويتكون من Disodium Phenyl Phosphate بتركيز 5 ملي مولاري مع المحلول المنظم Carbonate - Bicarbonate بتركيز 50 ملي مولاري و pH 10.

R_2: وهو محلول الفينول بفعالية الذي يسبب فعالية انزيمية مقدارها 142 وحدة / ليتر.

R_3: وهو محلول المادة الموقفة للتفاعل ويتألف من 4-Aminoantipyrine بتركيز 60 ملي مولاري مع Sodium Arsenate بتركيز 75 غم/ ليتر.

R_4: وهو محلول ملون شديد السمية لانه مكون من Potassium Ferriccyanide بتركيز 150 ملي مولاري.

الحسابات

لغرض حساب الفعالية الانزيمية لكل عينة مقاسة تم اتباع المعادلة الاتية:

$$142 \times \frac{\text{Contr}}{\text{Blank}}$$

3-12-2: تقدير تركيز البروتينات الكلية في امصال عينات الدراسة

تم تقدير كمية البروتين الكلي في العينات المصلية لمجاميع الدراسة باستخدام العدة المجهزة من قبل شركة Randox.

الاساس النظري

يرتكز الأساس النظري لتقدير كمية البروتين الى طريقة Biurate والتي تعتمد على التفاعل المباشر بين البروتين مع **Copper Sulphate** في وسط قاعدي لتكوين معقد ازرق – بنفسجي يقاس عند الطول الموجي 540 نانوميتر.

طريقة العمل

تضمنت عملية قياس كمية البروتين الكلي في المصل مزج 50 مايكرولتر من المصل (او عينة البروتين القياسي) مع 2,5 مليلتر **Biurate Reagent** من ، ثم الحضن لمدة 30 دقيقة عند ردجة حرارة 37°م، تلا ذلك تمت عملية القياس عند الطول الموجي 540 نانوميتر.

المحاليل المستخدمة

- **Biurate Reagent:** جهز هذا الكاشف في عبوة بلاستيكية معتمة سعة 100 مليلتر، ويتكون هذا الكاشف من: Sodium Hydroxide بتركيز 100 ملي مولار+Potassium Sodium Tartatate بتركيز 16 ملي مولار + Potassium Azide بتركيز 15ملي مولار + Copper Sulphate بتركيز 6 ملي مولار.
- **Standared Protein Solution:** جهز هذا المحلول من قبل الشرركة المصنعة في عبوة زجاجية سعة 5 مليلتير وبتركيز 6غرام/ 100مليليتر.

الحسابات

تم حساب كمية البروتين في كل عينه من عينات الدراسة باستخدام المعادلة الاتية:

× تركيز العينة القياسية

ة العينة

13-2: التحليل الاحصائي

تم التحليل الاحصائي للنتائج المتحصل عليها في الدراسة الحالية باستخدام الاصدارالعشرين من البرنامج Statistical Packagefor the Social Science (SPSS). تم التعبير عن النتائج بدلالة المتوسط ± الانحراف المعياري Mean ± Standard Deviation (Mean ± S.D.). باستخدام اختبار الطالب t - test (Student's *t* - test) تمت عملية المقارنة الاحصائية بين مجموعتي الدراسة الرئيسيتين، في حين تم تطبيق اختبار تحلل المتغيرات Analysis of Variance (ANOVA) لمقارنة نتائج المجاميع الفرعية الاربعة المتضمنة في الدراسة و المستندة الى الاختلاف في الجنس. تم تطبيق احتساب معامل الارتباط بيرسيون Person's Correlation لقياس مستويات الارتباط بين المعايير المقيمة في الدراسة الحالية. اعتمدت النتائج المحللة احصائياً عند مستوى احتمالية اقل 5٪ (**p** **<0.05**).

الفصل الثالث

النتائج والمناقشة

3-1: أفراد مجاميع الدراسة

شملت عينات الدراسة الحالية على 60 فردا تقسموا في مجموعتين تضمنت الأولى 30 مريضاً 19منهم من الذكور **(63%)** و 11 أنثى **(37%)** أما المجموعة الثانية فقد تضمنت 30 طفلاً من الأصحاء، 18منهم من الذكور حيث شكلوا بنسبة60 % من أفراد مجموعة السيطرة و 12 أنثى سليمة بنسبة 40 % من أفراد هذه المجموعة. **الجدول 3-1** يظهر متوسط أعمار أفراد مجموعتي الدراسة الحالية والمديات العمرية لهم، في حين يبين **الجدول 3-2** توزيع المرضى المصابين بابيضاض الدم اللمفي الحاد و الأفراد الأصحاء حسب الجنس.

الجدول 3-1: عينات الدراسة حسب العمر لمرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد مع الأصحاء

Subjects (n)	Mean ± S.D. (Year)	Min-Max Age (Year)	Age Range (Year)	p - value
Patients 30	6.800 ± 3.786	2.000 - 13.000	11.000	0.528
Controls 30	6.200 ± 3.452	1.000 - 13.000	12.000	

الجدول 3-2: توزيع مجاميع مرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد و الأفراد الأصحاء حسب الجنس

Subjects (n)	Gender (n)	Age (Year) Mean ± S.D.	Min-Max Age (Year)	Age Range (Year)	p- value
Patients 30	Male 19	6.690 ± 3.941	2.000 - 12.000	10.000	0.831 For 1vs2 0.603 For 3vs4 0.527 For 1vs3 0.856 For 2vs4
	Female 11	7.000 ± 3.651	2.000 -13.000	11.000	
Controls 30	Male 18	5.960 ± 3.355	1.000 - 12.000	11.000	
	Female 12	6.700 ± 3.773	2.000 - 13.00	11.000	

1: Male Patients, 2:Female Patients, 3: Healthy Males, and 4:Healthy Females. The Mean Difference is Significant at 0.05 Level

أوضحت الدراسة إن نسبة الإصابة بابيضاض الدم اللمفي الحاد عند الذكور كانت اكبر مما في الإناث، أما انتقاء أفراد مجموعة السيطرة فقد جاء للتماشي مع أعداد أفراد مجموعة المرضى، و قد جاءت هذه النتائج متقاربة مع الإحصائيات المحلية و العالمية حول وبائية هذا النوع من السرطانات (Boyle and Levin, 2008، وزارة الصحة، مجلس السرطان في العراق، 2008) و التي أكدت على ارتفاع نسبة الإصابة بابيضاض الدم اللمفي الحاد لدى الذكور مقارنة بالإناث، إذ كانت نسبة إصابة الذكور الى الإناث هي 1.3 :1. أشارت الدراسات السابقة الى ان الاختلاف في نسب الإصابة بابيضاض الدم اللمفي الحاد عند الذكور مقارنة بالإناث يعود الى التأثير المحتمل للهرمونات والعوامل المرتبطة بالجنس (Linet, *et al.*, 2003).

أوضحت النتائج المتحصل عليها من استمارة الاستبيان المصممة في الدراسة الحالية تأثير كل من عوامل التدخين السلبي و التعرض للمواد الكيمياوية ومشتقات النفط والعلاجات السابقة التي تناولها المرضى إضافة الى مجموعة من العوامل و الملوثات غير المشخصة قد أسهمت في إحداث الإصابة بابيضاض الدم وجاءت النتائج متفقة مع عدد من الدراسات التي أوعزت أسباب الإصابة الى عوامل بيئية وكيميائية مختلفة (American Cancer Society, 2014; Linet, *et al.*, 2007). أوجدت الدراسة الحالية ان التعرض ل لإشعاع المؤين قد تصدر الأسباب التي قد ترتبط بالإصابة بمرض ابيضاض الدم اللمفي الحاد وقد اتفقت نتائج العمل الحالي مع عدد من الدراسات المرتكزة الى عينات لمصابين بابيضاض الدم اللمفي الحاد (Liang and Pui, 2005; Larson and Anastasi, 2008; Wartenberg, *et al.*, 2008).

بينت المعلومات الإحصائية لوبائية مرض السرطان والتي ارتكزت إليها الدراسة الحالية أن عدد الحالات السرطانية المسجلة في محافظة كربلاء المقدسة على مدى خمسة أعوام فقط (من 2012 و لغاية 2017) قد بلغت 3892 إصابة، وفي إحصائية أكثر حداثة سجلت إصابة 127 طفل بابيضاض الدم اللمفي الحاد في محافظة كربلاء المقدسة للعام 2017 غالبيتهم ممن خلا تاريخهم العائلي من الإصابات السرطانية. يُعزى ارتفاع أعداد الإصابات السرطانية لا سيما سرطان الدم نتيجة لتعرض المنطقة للتلوث الإشعاعي والكيميائي بشكل كبير مما ادى الى ازدياد حدوث الطفرات المسببة للإصابة في توليد ابيضاض الدم Leukemogensis ومن ثم حصول المرض (اللبان، 2012؛ اسماعيل، 2010؛ الشمري، 2005؛ الدليمي، 2003 ؛ العبيدي، 2002).

تشير النتائج المتحصل عليها في استمارة الاستبيان الخاصة بأفراد الدراسة الحالية إن المناطق الريفية و الأطراف قد سجلت حالات الإصابة الأكثر من بين أفراد المجموعة المصابة وقد يفسر ذلك من جوانب عدة: **(1)** الإصابة السرطانية أتت كنتيجة للإصابة BLV virus والذي يعد احد الأسباب الرئيسية في أحداث مرض ابيضاض الدم الحاد لدى الأشخاص الذين يتعاملون مع الماشية المصابة بهذا الفيروس الرجعي، إذ تم دراسة إمراضية هذا الفيروس في 571 حالة مصابة بابيضاض الدم الحاد في الدول الآسيوية (Lee, *et al*., 2005). **(2)** قد يعود السبب في ارتفاع معدلات الإصابة لقاطني المناطق الريفية و أطراف المدن كناتج للتعامل المباشر مع المبيدات، فقد درس الدور المسرطن للمبيدات في الحيوانات (IARC, 1991) كما درست أهم التغيرات الوراثية الخلوية التي قد يتعرض لها العمال في مجال صناعة واستخدام المبيدات (Turner, 2010; Ohrr, *et al*., 1991) مما يعطي إشارة إلى أثر المواد الكيميائية والمبيدات الزراعية في رفع حالات الإصابة. **(3)** و أخيرا، تعرض المناطق الريفية و أطراف محافظة كربلاء المقدسة للإشعاع من خلال استخدام الأسلحة الحاوية على اليورانيوم أبان حرب الخليج و ماتلتها من معارك ولما كان هذا العنصر ذو نشاط إشعاعي كبير حيث تنحل ذراته ببطيء مطلقة طاقة على هيئة إشعاع، ويبلغ عمر نصف اندثار **4.9×10^{9} سنة** مما يجعل هذه المناطق ملوثة لفترة طويلة للغاية، والمعلوم وفقا للعديد من الدراسات السابقة فان هذا العنصر يسبب العديد من الطفرات المؤدية بنتيجتها الى حدوث السرطان، والسرطان محور الدراسة الحالية يعد من أكثر الأنواع حدوثاً (Iraqi Cancer Board,2003; Kufe, *et al*., 2000; Habib, *et al*., 2005، سعد،2008)

3-2: تقيم مستويات اللكتين CLEC4E في أمصال المرضى المصابين بابيضاض الدم اللمفي الحاد و أفراد مجموعة السيطرة

أوضح التحليل الإحصائي باستخدام **اختبار الطالب *t*-** وجود فرقاً معنوياً (**p = 0.000**) عند مقارنة مجموعتي الدراسة (**المرضى بابيضاض الدم اللمفي الحاد والأفراد الأصحاء**) معاً، حيث أوضحت النتائج المسجلة ارتفاعاً شديداً في مستويات اللكتين المقاس، قارب الضعف، في أمصال المجموعة محور الدراسة (المرضى بابيضاض الدم اللمفي الحاد) عنه في مجموعة السيطرة وكما يظهر في **الجدول 3-3**.

الجدول 3-3: مستويات اللكتين (pg / ml) في العينات المصلية لمرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد و الأفراد الأصحاء

Subjects (n)	CLEC4E Concentration (pg / ml) Mean ± S.D.	Min-Max CLEC4E Concentration (pg / ml)	Range	p- value
Patients 30	0.429 ± 0.265	0.030 - 1.070	1.040	0.000
Controls 30	0.222 ± 0.129	0.060 - 0.480	0.420	

بغية التقصي عن تأثير الجنس في مستويات اللكتين المصلي المنتج، تم تطبيق التحليل الإحصائي للمتغيرات **Analysis of Variance (ANOVA)** لمقارنة النتائج المسجلة في عينات الدراسة بعد تصنيفها استنادا الى جنس العينة. أوجدت الدراسة الحالية ارتفاعاً معتد به إحصائياً **(p = 0.005)** لمستويات اللكتين المقاس في العينات المصلية للذكور المصابين بابيضاض الدم اللمفي الحاد مقارنةً بأقرانهم في مجموعة السيطرة، وهذه النتيجة كانت متلائمة مع ما سُجل عند مقارنة مستويات اللكتين في عينات الإناث المصابات مع أقرانهن في مجموعة السيطرة **(p = 0.019)** في حين لم تسجل أي فروق معنوية لمستويات اللكتين المصلي عند إجراء المقارنة بين الجنسين في كل من مجموعتي الدراسة كُلاً على حدا، وكما مبين في **الجدول 3-4**.

الجدول3-4: مستويات اللكتين CLEC4E (pg / ml) في العينات المصلية لذكور و إناث المرضى بابيضاض الدم اللمفي الحاد و الأفراد الأصحاء

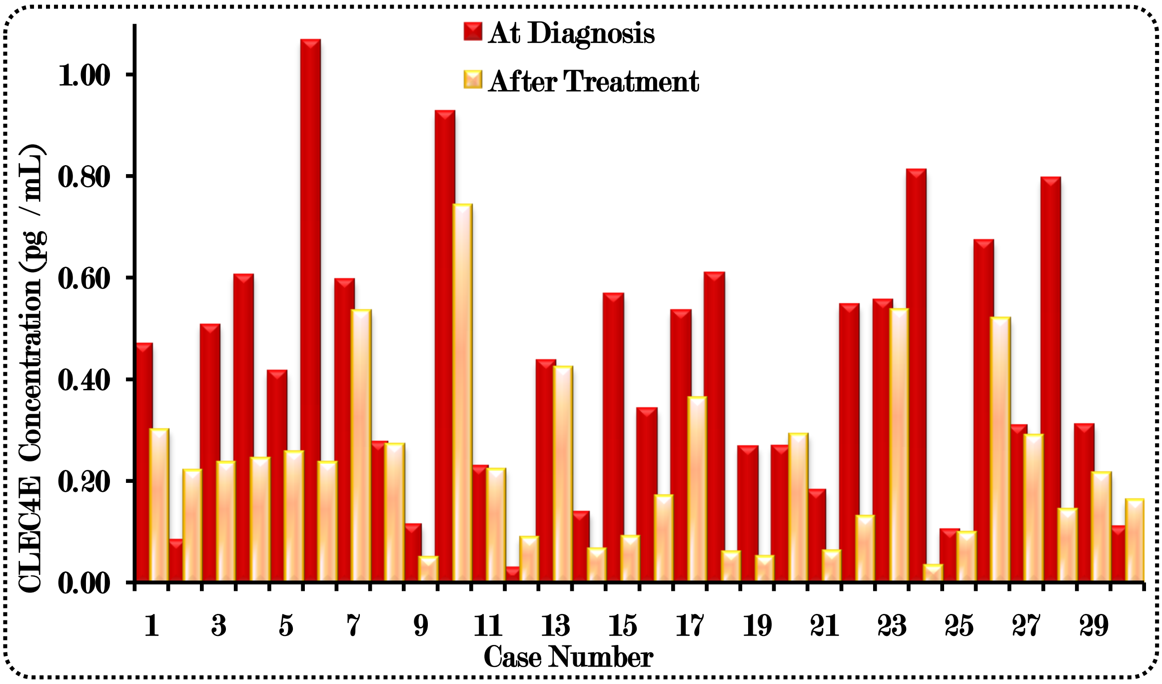
Subjects (n)	Gender (n)	CLEC4E Concentration (pg / ml) Mean ± S.D.	Min-Max CLEC4E Concentration (pg / ml)	Range	p- value
Patients 30	Male 19	0.424 ± 0.269	0.030 -1.070	1.040	0.865 For 1vs2
	Female 11	0.438 ± 0.271	0.100 -0.810	0.710	0.832 For 3vs4
Controls 30	Male 18	0.228 ± 0.130	0.062 - 0.480	0.420	0.005 For 1vs3
	Female 12	0.210 ± 0.131	0.060 - 0.460	0.400	0.019 For 2vs4

1: Male Patients, 2:Female Patients, 3: Healthy Males, and 4:Healthy Females. The Mean Difference is Significant at 0.05 Level

على الرغم من إن أوطأ مستويات اللكتين المسجلة (**0.030 pg/ml**) في مجموعة مرضى الدراسة قد كانت في عينة لذكر بعمر 12 عاماً كانت إصابته في مراحلها الأولى، إلا إن أعلى مستويات اللكتين المقيم (**1.070 pg/ml**) كانت أيضا من نصيب عينة لذكر في الخامسة من العمر، وهذا يمكن أن يشير الى إن لسن المصاب دوراً في قابلية التصدي للإصابة السرطانية مما يفسر نسب الشفاء العالية في الأطفال بسن يزيد عن 7 سنوات مقارنة بأقرانهم في أعمار اقل.

بغية التقصي عن تأثير العلاج الكيميائي في إنتاج اللكتين المصلي تم متابعة مستوياته في عينات المرضى بعد تلقي ما لا يقل عن جرعتين متواليتين من العلاج الكيميائي.

يظهر **الشكل 3-1** انخفاضاً في مستويات اللكتين المصلي المقاس لدى **80 %** من مرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد(**24 من 30 مريضاً**) بعد تلقيهم ما لا يقل عن جرعتين من العلاج الكيميائي.



الشكل 3-1: مستويات اللكتين CLEC4E المصلي في عينات المرضى بابيضاض الدم اللمفي الحاد عند التشخيص وبعد تلقي العلاج الكيميائي

لم تشر نتائج التحري في المراجع و الأدبيات السابقة الى وجود دراسة لتقييم مستويات اللكتين **CLEC4E** في عينات الأفراد الأصحاء أو عينات لمصابين بابيضاض الدم اللمفي الحاد مما يجعل الدراسة الحالية محاولة لتقديم دراسة كاملة عن مستويات هذا الصنف من اللكتينات في عينات سليمة و

أخرى مصابة بابيضاض الدم اللمفي الحاد، ومن ناحية أخرى صممت الدراسة الحالية كمحاولة لتقديم هذا النوع من اللكتينات كدالة ورمية جديدة لتميز الإصابة السرطانية عن عدمها.

أظهرت نتائج العمل موضوع الدراسة أن هذا الصنف من اللكتينات ينتج طبيعيا لدى الإنسان إلا إن مستوياته ترتفع بمقدار كبير للغاية عند حدوث الإصابة بالسرطان من النوع ALL ، حيث سجلت الدراسة ارتفاع في مستويات **CLEC4E** في 26 من اصل 30 عينة مقيمة **(الحساسية 87%)**، علاوة على ذلك فقد وجد إن مستويات هذا البروتين تزداد بشكل طردي مع تقدم الإصابة السرطانية.

أشارت الدراسة الى عدم وجود فروقاً في مستويات هذا النوع من البروتينات بين الجنسين ضمن المجموعة الواحدة سواء كانت لإفراد مصابين أو أصحاء، في حين بينت الدراسة الى ان المستويات الدنيا لهذا البروتين كانت أعلى عند الإناث منها في الذكور في حين سجلت عينة الذكور المصابين المستويات الفردية الأعلى عما سجل في الإناث.

يمكن أن تفسر الزيادة المرصودة في مستوى اللكتين **CLEC4E** لدى المصابين بابيضاض الدم اللمفي الحاد من خلال ارتباط استحثاث تخليقها بالتحول الحاصل في الخلايا السرطانية، وقد جاءت نتائج الدراسة الحالية متوافق مع دراسات أخرى عملت على تقييم أنواع مختلفة من اللكتينات في عينات لأفراد مصابين لانواع مختلفة من السرطانات (Rasha, *et al.*, 2010; Pradhan, *et al.*, 2011; Sallenbach, *et al.*, 2011; Asgharzadeh, *et al.*, 2015).

أثبتت الدراسة انخفاضا ملحوظا في مستويات اللكتين **CLEC4E** بعد تلقي العلاج الكيميائي مما يشير الى إمكانية استخدام هذا البروتين في متابعة الحالة الصحية للمريض ومدى استجابته للعلاج، ويمكن أن يدل هذا النقصان في مستويات اللكتين بشكل يقاربها من مستويات نظرائهم في مجموعة السيطرة على استجابة الجسم للعلاج المقدم عبر كبح تكاثر الخلايا السرطانية مما يؤدي الى انخفاض إنتاج هذا البروتين، كذلك قد ينجم النقصان في مستوى اللكتين **CLEC4E** كرد فعل لعملية الإبادة التي تحصل في الخلايا السليمة والمصابة بعد تلقي العلاج الكيميائي، أما العينات الأربع التي لم يسجل فيها انخفاض لمستوى اللكتين فقد يعود السبب في ذلك الى تقدم مراحل الإصابة أو نتيجة مقاومة العلاج المطبق. جاءت النتائج المتحصل عليها في هذا الجانب متوافقة مع عدد من الدراسات (Nomura, *et al.*, 2006; Song, *et al.*, 2008; Lam and Ng, 2011) التي ارتكزت الى دراسة مستويات اللكتينات الخام (Crude Lectins) في المرضى المصابين بسرطان الكلية فقد عزت

هذه الدراسات الزيادة الحاصلة في مستوى اللكتين على انه احد أنواع البروتينات المخلقة و المفرزة بسبب الإصابة بالأمراض ولاسيما السرطانية منها.

3-3: تقيم مستويات الإجهاد التأكسدي في أمصال مجموعتي الدراسة

تم تقييم مستوى الإجهاد التأكسدي الخلوي المحتمل حدوثه كرد فعل للإصابة السرطانية في عينات مرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد مقارنة بالأفراد الأصحاء في مجموعة السيطرة عبر تقييم مستوى **المالون ثنائي الالديهايد Malondialdehyde (MDA)** كمعيار للأكسدة الخلوية في حين تم تقييم مستويات فعالية وتركيز الإنزيم المؤكسد للسيرلوبلازمين **Ceruloplasmin Oxidase** كمعيار لنظام الدفاع الداخلي المضاد للأكسدة.

3-3-1: تقيم مستويات Malondialdehyde في أمصال المرضى المصابين بابيضاض الدم اللمفي الحاد و أفراد مجموعة السيطرة

أوضحت النتائج المسجلة لتقييم مستويات **MDA** في عينات الدراسة الحالية ارتفاعاً معنوياً **(p < 0.05)** لهذا المعيار في مرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد مقارنة بمجموعة السيطرة وكما مبين في **الجدول 3-5**.

الجدول 3-5: مستويات MDA (mM) في عينات مرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد و الأفراد الأصحاء

Subjects (n)	MDA Concentration (mM) Mean ± S.D.	Min-Max MDA Concentration (mM)	Range	p - value
Patients 30	0.433 ± 0.481	0.010 - 1.860	1.850	0.001
Controls 30	0.126 ± 0.111	0.000 - 0.390	0. 390	

عند مقارنة أفراد مجموعتي الدراسة من الذكور و الإناث ضمنياً، بينت الدراسة غياب الفروق الإحصائية عند مقارنة الذكور مع الإناث في كل مجموعة، في حين سجلت الدراسة وجود فرقاً إحصائيا كبيرا **(p = 0.010)** لمستويات **MDA** عند مقارنة الذكور المصابين مع أقرانهم في مجموعة السيطرة، وبنفس المنوال، فقد سجلت الدراسة وجود فرقا معنويا **(p = 0.043)** لمستويات **MDA** عند إجراء المقارنة بين مجموعتي الإناث المرضى و الأصحاء وكما مبين في **الجدول 3-6**.

الجدول 3-6: مستويات MDA (mM) في العينات المصلية لذكور و إناث المرضى بابيضاض الدم اللمفي الحاد و الأفراد الأصحاء

Subjects (n)	*Gender (n)*	*MDA Concentration (mM) Mean ± S.D.*	*Min-Max MDA Concentration (mM)*	*Range*	*p - value*
Patients 30	*Male 19*	*0.424 ± 0.423*	*0.010 - 1.410*	*1.400*	*0.848 For 1vs2* *0.977 For 3v4* *0.010 For 1v3* *0.043 For 2v4*
	Female 11	*0.451 ± 0.605*	*0.010 -1.860*	*1.850*	
Controls 30	*Male 18*	*0.127 ± 0.116*	*0.000 - 0.390*	*0.390*	
	Female 12	*0.123 ± 0.107*	*0.010 - 0.290*	*0.290*	

1: Male Patients, 2:Female Patients, 3: Healthy Males, and 4:Healthy Females. The Mean Difference is Significant at 0.05 Level

بعد ما لا يقل عن اسبوعين من تلقي ثاني جرعة من العلاج الكيميائي (كحدٍ أدنى للجرعات المطبقة في خطة العلاج) تم قياس مستويات MDA في أمصال مجموعة المرضى ومقارنة النتائج مع ما تم تسجيله لتلك العينات قبل تلقي العلاج. بينت النتائج وجود انخفاض نسبي غير مقبول إحصائيا في 18 عينة من مرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد، في حين سجلت الدراسة ارتفاعاً لمستوى MDA في 10 عينات مصابة في حين لم تتغير مستويات هذا المعيار في 2 من العينات المقيمة، وكما يلاحظ في **الشكل 3-2**.

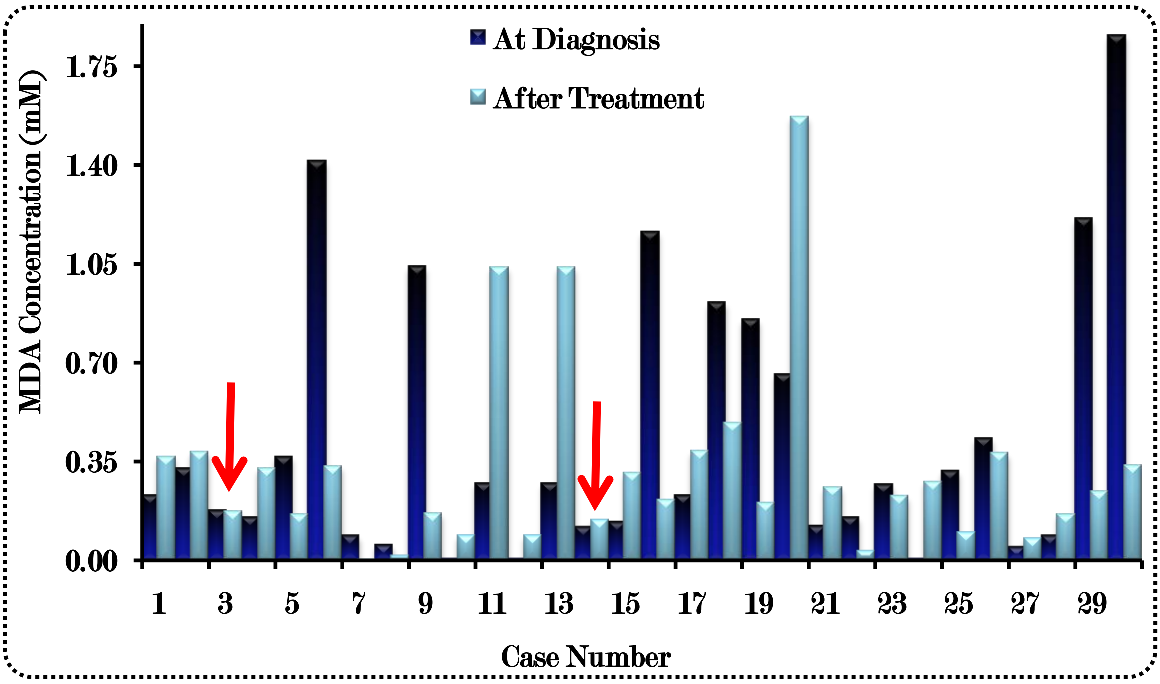
يمكن أن يفسر التذبذب في مستويات MDA المتحصل عليها عبر عدة فرضيات:

الفرض الأولى: يمكن ان يفسر النقصان المعتدل في مستويات MDA بعد تلقي جرعتين من العلاج الكيميائي في إن عدد الجرعات المأخوذة (جرعتين) كانت غير كافية في إحداث الأثر المطلوب في خفض مستوى الضرر الخلوي الناجم عن فرط التأكسد، و مما يؤكد صحة هذا الفرض الانخفاض الشديد المسجل لل MDA في كل من العينات بالأرقام **6** و **9** و **16** و **18** و **19** و **29** و **30** على التوالي والتي تلقى أصحابها أكثر من جرعتين (3-6 جرعات) من العلاج الكيميائي و هذا يشير الى ان

مستويات التأكسد الخلوي المفرط يتراجع بشكل مباشر مع تقدم خطة العلاج المطبقة، مما يمنح هذا المعيار أهمية في تتبع نجاح خطة العلاج.

الفرض الثاني: قد يرجع الارتفاع في مستويات MDA المسجلة الى مقاومة الخلية للعلاج الكيميائي مما ينجم عنه ارتفاع في مقدار الإجهاد التأكسدي كرد فعل على المركب الكيمياوي المستخدم في العلاج.

الفرض الثالث: يمكن أن تفسر المستويات المتقاربة لل MDA عند نفس العينات (المؤشرة بالأسهم في **الشكل 3-2**) أثناء التشخيص وبعد تلقي العلاج الكيميائي بعدم ملائمة العلاج المستخدم او تقدم المرحلة السرطانية مما يجعل العلاج غير مجدي في كبح التسرطن او منع امتداد الورم.



الشكل 3-2: مستويات MDA المصلي في عينات المرضى بابيضاض الدم اللمفي الحاد عند التشخيص وبعد تلقي العلاج الكيمياوي

يصاحب عملية تحول الخلية الطبيعية الى خلية سرطانية تغير في العديد من الفعاليات الايضية مما يؤدي الى تولد عدد من الجزيئات بمستويات أعلى من الطبيعي، وتعد وسطيات ونواتج تفاعلات الأكسدة من ابرز تلك المنتجات الخلوية غير الطبيعية (Chen, *et al*., 2001).

طبيعياً يتواجد نظام صارم ومسيطر عليه لدخول وخروج المواد من والى داخل الخلية الطبيعية، و أن نظام تدفق المواد Efflux System إلى داخل الخلية الطبيعية يمنع من دخول أو تراكم المركبات

الغريبة الى داخل الخلية أما في الخلايا السرطانية فأن هذا النظام يكون معطلاً كلياً أو جزئياً مما يسمح بدخول تلك المركبات الى داخل الخلية وبالتالي يؤثر عليها سلبا بالرغم من إن الخلل الحقيقي لنظام نفاذية جدران الخلايا السرطانية غير معروف لحد الآن.(Banerjee and Manda, 2015)

MDA مركب عضوي ذا وزن جزيئي واطئ ، ينتج من الأكسدة الفائقة للدهون، يتفاعل مع مجموعة الأمين للحامض الاميني ال قاعدية (الارجنين واللايسين والهستدين) ، كذلك تتفاعل هذه الجزيئة مع كل من الكيتونات و الديهايدات من مصادر مختلفة كالسكريات أو المنتجات السكرية المرتبطة الى البروتينات أو الدهون والأحماض النووية (Marnett, 1999; Donald and Judithg, 2005;). توجد جزيئة MDA بهيئتين الأولى حرة و الأخرى مرتبطة م جاميع الأمين و الثايول للأحماض النووية والبروتين والبروتينات الدهنية (Draper, *et al.*, 2000). جاءت نتائج الدراسة الحالية متفقة مع دراسة (Nahleh *et al.*, 2011) والتي وجدت أن لجزيئة MDA المقدرة على التفاعل المباشر مع الحوامض النووية مسببة بذلك حدوث الطفرات الوراثية عبر تحفيز Tumor Suppressor Genes ومن ثم تفاقم مضاعفات الأعراض السرطانية.

اتفقت نتائج الدراسة الحالية مع عدد من الدراسات التي ركزت على متابعة مستويات الإجهاد التأكسدي الناجم عن الإصابات السرطانية المختلفة عبر تقييم معايير كيموحيوية مختلفة (Jozefczak, *et al.*, 2012; Hegde, *et al.*, 2015; Matlab and Jasim, 2017; Pasha, *et al.*, 2017). أتت نتائج الدراسة متماشية مع عدد من الدراسات التي تحرت مستويات الإجهاد التأكسدي قبل وبعد تلقي العلاجات غير الجراحية في العديد من السرطانات (Deschler and Lübbert, 2008; Banerjee and Manda, 2015).

3-3-2: تقييم مستويات الفعالية الإنزيمية و تركيز Ceruloplasmin Oxidase في أمصال المرضى المصابين بابيضاض الدم اللمفي الحاد و أفراد مجموعة السيطرة

سجلت نتائج الدراسة الحالية وجود اختلافاً معتد به إحصائيا **(p = 0.005)** لتركيز إنزيم **Ceruloplasmin Oxidase** المقاس في عينات مجموعتي الدراسة وكما مبين في **الجداول 3-7.**

الجدول 3-7: مستويات تركيز إنزيم Ceruloplasmin Oxidase (g / L) في عينات مرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد و الأفراد الأصحاء

Subjects (n)	*Ceruloplasmin Oxidase Concentration (g / L) Mean ± S.D.*	*Min-Max Ceruloplasmin Oxidase Concentration (g / L)*	*Range*	*p - value*
Patients 30	*35.660 ± 29.670*	*0.440 - 142.800*	*142.360*	*0.005*
Controls 30	*19.630 ± 25.240*	*0.960 -76.740*	*75.780*	

في حين جاءت عملية مقارنة مستويات فعالية إنزيم **Ceruloplasmin Oxidase** في مجموعتي الدراسة مناقضة لنتائج مقارنة مستويات تركيزه حيث لم تلاحظ فروقا معنوية **($p > 0.05$)** لفعالية هذا الإنزيم بين مجموعتي الدراسة (**الجدول 3-8**).

الجدول 3-8: مستويات فعالية إنزيم Ceruloplasmin Oxidase (U / L) في عينات مرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد و الأفراد الأصحاء

Subjects (n)	*Ceruloplasmin Oxidase Activity (U/ L) Mean ± S.D.*	*Max-Min Ceruloplasmin Oxidase Activity (U/ L)*	*Range*	*p - value*
Patients 30	*111.720 ± 146.740*	*0.700 - 602.440*	*601.740*	*0.096*
Controls 30	*110.500 ± 89.190*	*8.380 - 316.230*	*307.850*	

من النتائج أعلاه يمكن الاستنتاج أن هذا الإنزيم يخلق بمستويات عالية لدى أفراد مجموعة المرضى بابيضاض الدم اللمفي الحاد كناتج للحالة المرضية (وفقاً لتعريف السرطان) التي يتعرض لها الجسم وهنا يظهر دوره كأحد بروتينات الحالة الحادة Acute Phase Proteins، إلا أن هذا الإنزيم لم يتمكن من إظهار وظيفته الحيوية وقد يعزى ذلك الى مجموعة التحولات الحاصلة خلال عملية الانتقال من الخلية الطبيعية الى الخلية السرطانية وما يرافقها من فقدان العديد من المكونات والمنتجات الخلوية لوظائفها الحيوية.

عند تطبيق اختبار **ANOVA** للمقارنة بين المجاميع الضمنية من الذكور و الإناث في الدراسة الحالية، أخفقت نتائج التحليل الإحصائي في إيجاد فروقاً معنوية لتركيز إنزيم Ceruloplasmin Oxidase عند مقارنة كل من الذكور الى الإناث في المجموعة الأفراد الأصحاء في حين لوحظت

فروقات لمعدلات تركيز هذ الإنزيم بين مجموعتي الذكور و الإناث في مجموعة الأفراد المصابين (كما يظهر في **الجدول 3-9**)، وبنفس الوتيرة لم تسجل اختلافات معتد بها إحصائياً عند مقارنة الذكور المصابين بابيضاض الدم اللمفي الحاد مع نظراؤهم في مجموعة السيطرة، في حين سجلت فروقاً عالية عند إجراء المقارنة بين الإناث المصابات مع أولئك السليمات **الجداول 3-9**.

الجدول 3-9: مستويات تركيز إنزيم Ceruloplasmin Oxidase (g / L) في العينات المصلية لذكور و إناث المرضى بابيضاض الدم اللمفي الحاد و الأفراد الأصحاء

Subjects (n)	*Gender (n)*	*Ceruloplasmin Oxidase Concentration (g / L) Mean ± S.D.*	*Min-Max Ceruloplasmin Oxidase Concentration (g / L)*	*Range*	*p - value*
Patients 30	*Male 19*	*26.470 ± 24.021*	*0.44 - 83.13*	*82.69*	*0.378 For 1vs2* *0.048 For 3vs4* *0.093 For 1vs3* *0.006 For 2vs4*
	Female 11	*36.062 ± 53.020*	*2.63 - 142.80*	*140.17*	
Controls 30	*Male 18*	*27.221 ± 16.09*	*6.56 - 58.28*	*51.72*	
	Female 12	*21.282 ± 25.870*	*0.96 - 76.74*	*75.78*	

1: Male Patients, 2:Female Patients, 3: Healthy Males, and 4:Healthy Females. The Mean Difference is Significant at 0.05 Level

بينت نتائج مقارنة مستويات فعالية إنزيم **Ceruloplasmin Oxidase** في المجاميع الضمنية وجود فرقاً معنوياً بين الذكور و الإناث في مجموع المصابين بابيضاض الدم اللمفي الحاد في حين لم تسجل مثل هذه النتيجة عند مقارنة الجنسين في مجموعة السيطرة (**الجدول 3-10**). أثبتت نتائج الدراسة وجود فروقات عالية عند إجراء المقارنة بين الذكور في مجموعتي الدراسة **(p = 0.023)** وبنفس المنوال ولكن بمستوى معنوية أعلى تم رصد فروقاً معنوية كبيرة **(p = 0.004)** عند إجراء المقارنة بين الإناث المصابات مع نظيراتهن من السليمات.

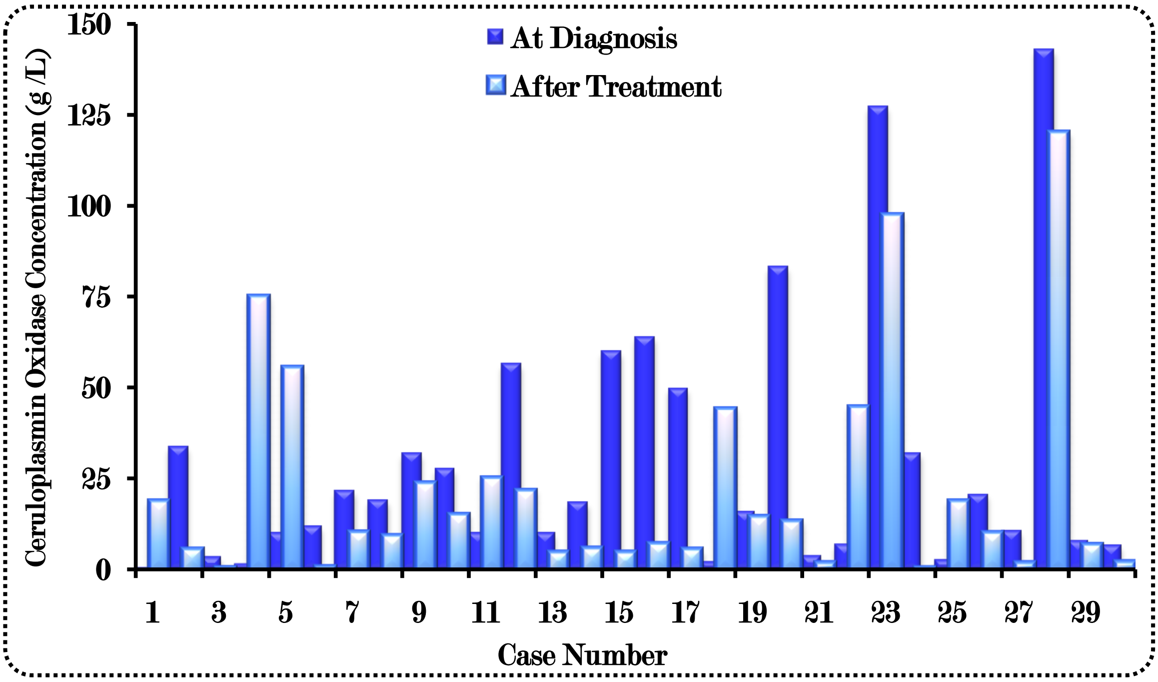
الجدول 3-10: مستويات فعالية إنزيم Ceruloplasmin Oxidase (U / L) في العينات المصلية لذكور و إناث المرضى بابيضاض الدم اللمفي الحاد و الأفراد الأصحاء

Subjects (n)	Gender (n)	Ceruloplasmin Oxidase Activity (U/ L) Mean ± S.D.	Max-Min Ceruloplasmin Oxidase Activity (U/ L)	Range	p - value
Patients 30	Male 19	83.100 ± 82.710	0.700 - 261.780	261.080	0.061 For 1vs2
	Female 11	168.960 ± 222.430	14.660 - 602.440	587.780	0.005 For 3vs4
Controls 30	Male 18	128.870 ± 78.320	33.860 - 269.810	235.950	0.023 For1vs3
	Female 12	73.740 ± 102.140	8.380 - 316.230	307.850	0.004 For 2vs4

من ابرز الملاحظات المسجلة في الدراسة الحالية ظهر أن أعلى معدلات التركيز **(36.062 g/L)** والفعالية **(168.960 U/L)** لإنزيم Ceruloplasmin Oxidase قد سجلت في عينات الإناث المصابات بابيضاض الدم اللمفي الحاد، أما في الحالات الطبيعية فقد لوحظ أن معدل مستويات تركيز وفعالية إنزيم Ceruloplasmin Oxidase كانت أعلى في عينات الذكور الأصحاء عنها مما في عينات الإناث.

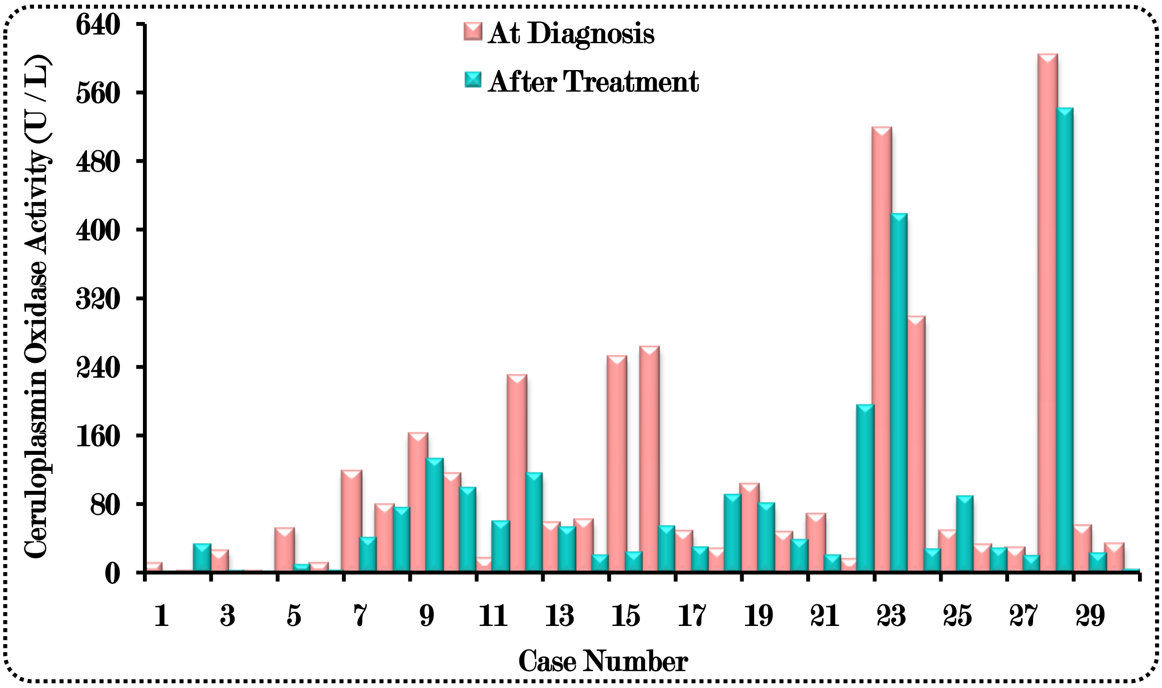
جاءت نتائج الدراسة مقاربة للعديد من الدراسات السابقة حول تقييم مستويات إنزيم Ceruloplasmin Oxidase في أنواع مختلفة من السرطانات (Seenaa, 2014; Demirpençe, *et al*., 2014; Matlab, 2017).

تعقب مستويات إنتاج إنزيم Ceruloplasmin Oxidase تشير الى نقصان في تركيز هذا الإنزيم لدى 23حالة مصابة (حوالي 77% من الحالات المتضمنة في الدراسة) عقب تلقيهم جرعتين على الأقل من العلاج الكيميائي **(الشكل 3-3)**، وهذه النتيجة من الممكن إن تؤكد دور هذا الإنزيم ضمن منظومة الحماية ضد أي حالة إمراضية قد يتعرض لها الجسم وانخفاض مستوياته دلالة على بدء الاستجابة للعلاج وتراجع انقسام وتكاثر الخلايا السرطانية وهلاك عدد من الخلايا الموجودة في الجسم قبل بدء تلقي العلاج.



الشكل 3-3: تركيز إنزيم Ceruloplasmin Oxidase (g /L) في أمصال عينات المرضى بابيضاض الدم اللمفي الحاد عند التشخيص وبعد تلقي العلاج الكيميائي

إن الانخفاض الكبير والمعنوي المسجل في معدلات فعالية إنزيم Ceruloplasmin Oxidase في 25 حالة (**83 %**) من المصابين بابيضاض الدم اللمفي الحاد اثر تلقيهم العلاج الكيميائي يشير الى تراجع عمل منظومة مضادات الأكسدة في خلايا الجسم بعد تلقي العلاج الكيميائي وقد يعود التراجع بفعالية هذا الإنزيم الى عجز منظومة إنزيمات مضادات التأكسد في التصدي لفيض نواتج الأكسدة الخلوية الناتجة عن التعامل مع العلاج الكيميائي وما يؤيد إمكانية إن يكون هذا الفرض واقعا هو ما تم تسجيله في استمرار إنتاج الخلايا لمعدلات عالية من المؤكسدات بعد تلقي جرعتين من العلاج الكيميائي (**الفقرة 3-3-1**). علاوة على ما تقدم، لوحظ إن أوطأ مستويات الفعالية الإنزيمية قد سجلت في عينات لمرضى في مراحل إصابة متقدمة.



الشكل 3-4: مستويات فعالية إنزيم Ceruloplasmin Oxidase (U / L) في أمصال عينات المرضى بابيضاض الدم اللمفي الحاد عند التشخيص وبعد تلقي العلاج الكيميائي

3-4: تقيم مستويات هرمون الاريثروبيوتين في أمصال مجموعتي الدراسة

بينت نتائج تقييم مستويات هرمون Erythropoietin **(EOP)** وجود ارتفاع في مستويات هذا الهرمون لدى المرضى بابيضاض الدم الحاد عن مستوياته لدى الأصحاء. يشير **الجدول 3-11** الى وجود فروقات معنوية معتدٌ بها إحصائياً **(p = 0.000)** عند مقارنة مستويات EOP في أمصال الأفراد المصابين بأقرانهم من الأصحاء.

الجدول 3-11: مستويات هرمون EOP في أمصال الأفراد المصابين بابيضاض الدم اللمفي الحاد و الأفراد الأصحاء

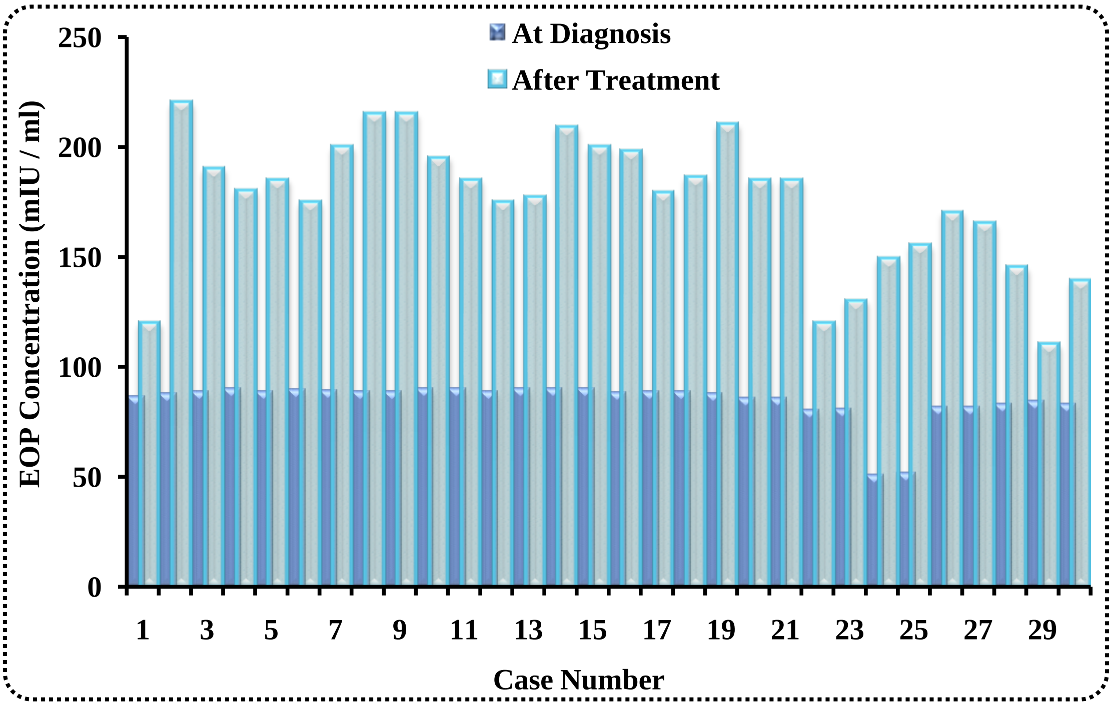
Subjects (n)	*EPO Concentration (m IU/ml) Mean ± S.D.*	*Min-Max EPO Concentration (m IU/ml)*	*Range*	*p - value*
Patients 30	*84.780 ± 9.541*	*51.000 - 90.100*	*39.100*	*0.000*
Controls 30	*13.233 ± 1.203*	*11.200 - 15.000*	*3.800*	

سُجلت أعلى مستويات EOP **(90.100 mIU/ml)** لدى الذكور المصابين بسرطان الدم اللمفي الحاد في حين أتت أوطأ مستوياته **(11.200 mIU/ml)** لدى الإناث السليمة في مجموعة السيطرة. اظهر التحليل الإحصائي وجود فروقا معنوية عند مقارنة الذكور و الإناث المصابين معاً، في حين لم تسدل مثل هذه النتائج لدى أفراد مجموعة السيطرة عند مقارنة الجنسين معاً، من جانبٍ آخر فقد نجحت الدراسة في تسجيل فروقٍ معنوية عاليةٍ عند مقارنة الذكور في المجموعة المصابة مع اقرأنهم الأصحاء وكذلك الحال عند مقارنة نتائج هذا الهرمون لدى الإناث المصابات مع اؤلئك السليمات، وكما موضح في **الجدول 3-12**.

الجدول 3-12: مستويات هرمون EOP في أمصال الذكور و الإناث المصابين بابيضاض الدم اللمفي الحاد و الأفراد الأصحاء من الجنسين

Subjects (n)	*Gender (n)*	*EPO Concentration (m IU/ml) Mean ± S.D.*	*Min-Max EPO Concentration (m IU/ml)*	*Range*	*p - value*
Patients 30	*Male 18*	*88.905 ± 1.128*	*86.000 - 90.100*	*4.100*	*0.000 For 1vs2 0.301 For 3vs4 0.000 For 1vs3 0.000 For 2vs4*
	Female 12	*76.530 ± 13.312*	*51.000 - 86.000*	*35.000*	
Controls 30	*Male 19*	*13.960 ± 0.634*	*13.000 - 15.000*	*2.000*	
	Female 11	*11.780 ± 0.545*	*11.200 - 13.100*	*1.900*	

1: Male Patients, 2:Female Patients, 3: Healthy Males, and 4:Healthy Females. The Mean Difference is Significant at 0.05 Level



الشكل 3-5: مستويات هرمون EOP لدى مرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد عند التشخيص وبعد تلقي العلاج الكيميائي

بعد تلقي العلاج الكيميائي لوحظ ارتفاع في مستويات هرمون EOP في جميع أفراد المجموعة المصابة، وقد بلغ في اغلب العينات مستوى الَضعف مقارنة بمستوياتها عند تشخيص الإصابة (**الشكل 3-5**).

يفرز هرمون EOP من قبل الكلية والكبد استجابة لانخفاض مستويات الأوكسجين ويعمل على زيادة إنتاج الخلايا الحمر في نخاع العظم وبالتالي يزداد عدد الكريات الحمر الذي يؤدي الى زيادة إيصال الأوكسجين إلى الأنسجة (Descatha, *et al.*, 2005).

أشارت العديد من الدراسات السابقة الى حقيقة ارتفاع مستويات هذا الهرمون كمؤشر لحدوث السرطان بشكل عام وابيضاض الدم اللمفي الحاد بشكل خاص والإصابة بأمراض فقر الدم الخبيث (Valent, 2008; Deneka, *et al.*, 2016).

خلال مراحل التحول السرطاني يحدث نقصان في تعداد كريات الدم الحمراء المنتجة بسبب الخلل الذي يطال نخاع مسبباً بذلك حدوث فقر الدم الخبيث والذي يتميز بنقصان معدلات الأوكسجين المجهزة وخلال هذه المرحلة يحدث ان يقوم الجسم بالاستنفار لزيادة كمية الأوكسجين الواصلة للخلايا

عبر رفع إنتاجية هرمون EOP. اتفقت الدراسة الحالية مع عدد من الدراسات السابقة والتي أشارت الى إصابة مرضى السرطان بفقر الدم الذي يتزامن مع ازدياد مستويات EOP (Richmond, 2005; Powers, *et al.*, 2007; Ernest, 2008).

أشارت دراسات سابقة الى إن مستويات هذا الهرمون تعاود الرجوع الى مستوياتها الطبيعية عقب انتهاء فترة العلاج المقرر من قبل الأخصائيين (Urabe, 2005; Valent, 2008) وهذه النتائج تتفق مع الملاحظات المرصودة في الدراسة الحالية التي بينت ان المرضى الذين تلقوا ما يزيد عن 4 جرعات من العلاج الكيميائي قد سجلوا مستويات أوطأ من هرمون EOP عن ما تم تسجيله لديهم عقب تلقي جرعتين فقط من العلاج الكيميائي.

3-5: ارتباطية معايير الدراسة وحساسيتها في التنبؤ بالمرض وتشخيص الإصابة وتعقُب الاستجابة للعلاج الكيميائي

بعد تقييم المعايير الأربعة المنتخبة لأجل فحص إمكانية استخدامها كدوال ورمية، عمدت الدراسة الحالية الى اختبار طبيعة العلاقة الرابطة بين المعايير المقيمة عبر استخدام **Person's Correlation** بعد ذلك تم تطبيق معادلة احتساب النسبة المئوية لحساسية كل معيار و أخيرا تم الربط بين المعايير لأجل متابعة إمكانية رفع حساسية التقصي عن الإصابة بابيضاض الدم اللمفي الحاد في مراحله الأولى وكذلك متابعة مدى استجابة المرضى للعلاج المقدم.

أشارت حسابات العلاقات الارتباطية بين المعايير المقيمة في الدراسة الحالية الى وجود علاقة ارتباطية موجبة عند دراسة مستويات CLEC4E مع كل من Ceruloplasmin Oxidase Concentration (في ~**36%** من العينات المصابة عند مستوى معنوية **0.042 = p**) و EOP (في ~**74%** من العينات المصابة عند مستوى معنوية **0.015 = p**)، على التوالي. من ناحية اخرى وجد ان مستويات هرمون EOP أظهرت ارتفاعات متزامنة مع مستويات MDA لدى 32% من العينات المصابة وعند مستوى مع معنوية **0.042 = p**. سجلت أعلى مستويات الارتباطية (في**86 %** من العينات المصابة عند مستوى معنوية **0.000 = p**) في الدراسة الحالية عند تقييم معامل الارتباط بين تركيز وفعالية إنزيم Ceruloplasmin .Oxidase. في حين غابت التوافقية عن التغييرات الحاصلة في المعايير الأخرى عند تقييم علاقاتها الارتباطية معاً، مما جعل قيمة معامل الارتباط r واطئ للغاية ومستويات احتمالية المحسوبة غير معنوية إحصائياً، وكما مبين في **الجدول 3-13**.

الجدول3-13: مستوى الارتباطية بين المعايير المقيمة كدوال ورمية لتشخيص الاصابة بابيضاض الدم اللمفي الحاد

	Parameters	*CLEC4E*	*MDA*	*Ceruloplasmin Oxidase Concentration*	*Ceruloplasmin Oxidase Activity*	*EOP*
r / *p*	*CLEC4E*	1	0.407 0.052	0.359 0.042	0.234 0.213	0.735 0.015
	MDA	0.407 0.052	1	-0.128 0.500	-0.170 0.369	0.321 0.048
	Ceruloplasmin Oxidase Concentration	0.359 0.042	-0.128 0.500	1	0.864 0.000	0.223 0.086
	Ceruloplasmin Oxidase Activity	0.234 0.213	-0.170 0.369	0.864 0.000	1	-0.387 0.062
	EOP	0.735 0.015	0.321 0.048	0.223 0.086	-0.387 0.062	1

استناداً الى التقرير السريري المقدم من الطبيب المختص تم احتساب مستوى حساسية المعيار المنتقى في الدراسة الحالية وتقييم كفاءته التشخيصية كدالة ورمية. يشير **الجدول 3-14** الى ان CLEC4E كان قد اظهر استجابة لدى 87% من العينات المشخصة بإصابتها بابيضاض الدم اللمفي الحاد، في حين بلغت استجابة كل من MDA و Ceruloplasmin Oxidase Concentration و Ceruloplasmin Oxidase Activity 63% و70% و47%، على التوالي. بلغت اعلى استجابة منفردة عند هرمون EOP حيث سجلت مستويات هرمونية اعلى من Cutoff Value لدى 27 عينة من بين الثلاثين (90%) عينة المشخص إصابتها سريرياً.

تشير نتائج الدراسة الحالية الى ان حساسية الكشف لكل معيار قد ازداد ت عند مزاوجة كل معيارين معا عند القياس حيث ازدادت حساسية CLEC4E في تشخيص الإصابة بسرطان الدم اللمفي الحاد في عينات العمل الحالي لتصل الى 100% وذلك عند إجراء القياس تزامنياً مع هرمون EOP، وبنفس المنوال نجد ان كفاءة التشخيص لهذا اللكتين قد ارتفعت الى 93% و91% و88% عند تقييم مستوياته في ان واحد مع كل من MDA و Ceruloplasmin Oxidase Concentration و Ceruloplasmin Oxidase Activity على التوالي. وجد ان حساسية هرمون EOP التشخيصية قد ازدادت لتصل نسبة التحسس الايجابي الى **93%** عند قياس هذا الهرمون مع كل من MDA و

Ceruloplasmin Oxidase Concentration في حين بقيت عند مستواها الأصلي **(90%)** عند قياسه تزامنياً مع Ceruloplasmin Oxidase Activity. ازدادت كفاءة التحسس في المعايير المتبقية عند تقييمها بشكل متزامن مع بعضها البعض وكما يلاحظ في **الجدول 3-14**.

يُستنتج من الملاحظات المسجلة ان كل من EOP و CLEC4E تصلح كدوال ورمية منفردة في تشخيص الإصابة بابيضاض الدم اللمفي الحاد، في حين يمثل قياسهما بشكل متزامن طريقة قطعية لتشخيص الإصابة بهذا النوع من السرطانات.

الجدول3-14: مستويات الحساسية المحسوبة لكل معيار مقيم ومستويات الحساسية الارتباطية

	Parameters	*CLEC4E*	*MDA*	*Ceruloplasmin Oxidase Concentration*	*Ceruloplasmin Oxidase Activity*	*EOP*
Sensitivity %	*CLEC4E*	87	93	91	88	100
	MDA	93	63	70	67	93
	Ceruloplasmin Oxidase Concentration	91	70	70	77	93
	Ceruloplasmin Oxidase Activity	88	67	77	47	90
	EOP	100	93	93	90	90

بعد تلقي العلاج الكيميائي، تمت دراسة ارتباطية المعايير المقيمة معاً، حيث يبين **الجدول 3-15** وجود علاقة ارتباطية موجبة معنوية **($p < 0.05$)** لمستويات CLEC4E مع معدلات كل من Ceruloplasmin Oxidase Concentration و Ceruloplasmin Oxidase Activity في حين كانت العلاقة معنوية سالبة **($r = -0.866$ at $p = 0.012$)** لمستويات هذا اللكتين مع هرمون EOP.

لوحظ إن الانخفاض الحاصل في مستويات تركيز وفعالية إنزيم Ceruloplasmin Oxidase جاءت متناغمة في 90% من العينات المشاركة في الدراسة الحالية، وقد لوحظ ارتباطها بشكل عكسي مع مستويات هرمون EOP وبمستوى معنوية معتد بها إحصائيا (**الجدول 3-15**).

الجدول3-15: مستوى الارتباطية بين المعايير المقيمة كمعايير متابعة لاستجابة المرضى المصابين بابيضاض الدم اللمفي الحاد للعلاج الكيميائي

	Parameters	*CLEC4E*	*MDA*	*Ceruloplasmin Oxidase Concentration*	*Ceruloplasmin Oxidase Activity*	*EOP*
r *p*	*CLEC4E*	1	0.107 0.725	0.375 0.026	0.571 0.043	-0.866 0.012
	MDA	0.107 0.725	1	-0.117 0.721	-0.245 0.542	-0.276 0.584
	Ceruloplasmin Oxidase Concentration	0.375 0.026	-0.117 0.721	1	0.901 0.000	-0.783 0.050
	Ceruloplasmin Oxidase Activity	0.571 0.043	-0.245 0.542	0.901 0.000	1	-0.801 0.037
	EOP	-0.866 0.012	-0.276 0.584	-0.783 0.050	-0.801 0.037	1

النتائج المرصودة في **الفقرات 3-2 و 3-4** تشير الى حدوث تغيير معنوي متدرج لمستويات كل من CLEC4E و هرمون EOP خلال مرحلة تلقي العلاج الكيميائي مما يدل على إمكانية استخدام هذين المعيارين كدوال تتبعية لمدى استجابة المرضى للعلاج المقدم. اما النتائج المثبتة في **الفقرة 3-3-1** فقد أكدت عدم جدوى استخدام MDA كدالة في تتبع الحالة الصحية للمرضى بابيضاض الدم اللمفي الحاد إثناء تلقي العلاج الكيميائي و تقييم مدى استجابتهم للعلاج ومستوى تعافيهم. **الفقرة 3-3-2** أشارت الى إن التغيير الحاصل في مستويات تركيز وفعالية إنزيم Ceruloplasmin Oxidase كان متناسقاً بين المعيارين إلا إن الملاحظة العملية بينت إن مقدار التغيير في مستوياتهما لم تكن مترابطة مع مدى الضرر الناجم عن تقدم الإصابة السرطانية أو مع عدد الجرعات المستلمة، ماعدا ما تم رصده في المراحل المتقدمة من الإصابة السرطانية او ما تم تسجيله في أمصال المرضى بعد الجرعة الخامسة من العلاج الكيميائي و هذه الملاحظة تؤكد ان عدم حساسية هذا الإنزيم كدالة للتتبع أو تحديد مدى الاستجابة للعلاج.

3-6: تقييم بعض معايير الدم في عينات مجموعتي الدراسة

3-6-1: العدد الكلي لكريات الدم البيض في عينات مرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد و أفراد مجموعة السيطرة

بينت المعالجة الإحصائية باستخدام **Student *t*-test** وجود ارتفاع معنوي **($p = 0.000$)** في العدد الكلي لكريات الدم البيض لعينات المصابين بابيضاض الدم اللمفي الحاد مقارنةً بأقرانهم في مجموعة السيطرة **(الجدول 3-16).**

الجدول 3-16: تعداد كريات الدم البيض ($WBCs /cm^3$) لدى الأفراد المصابين بابيضاض الدم اللمفي الحاد ومجموعة السيطرة

Subjects (n)	*WBCs /cm³ Mean ± S.D.*	*Min-Max WBCs /cm³*	*Range*	*p - value*
Patients 30	*22.65 ± 33.81*	*10.000 - 85.000*	*75.000*	*0.000*
Controls 30	*9.067 ±1.211*	*5.900 - 11.000*	*5.100*	

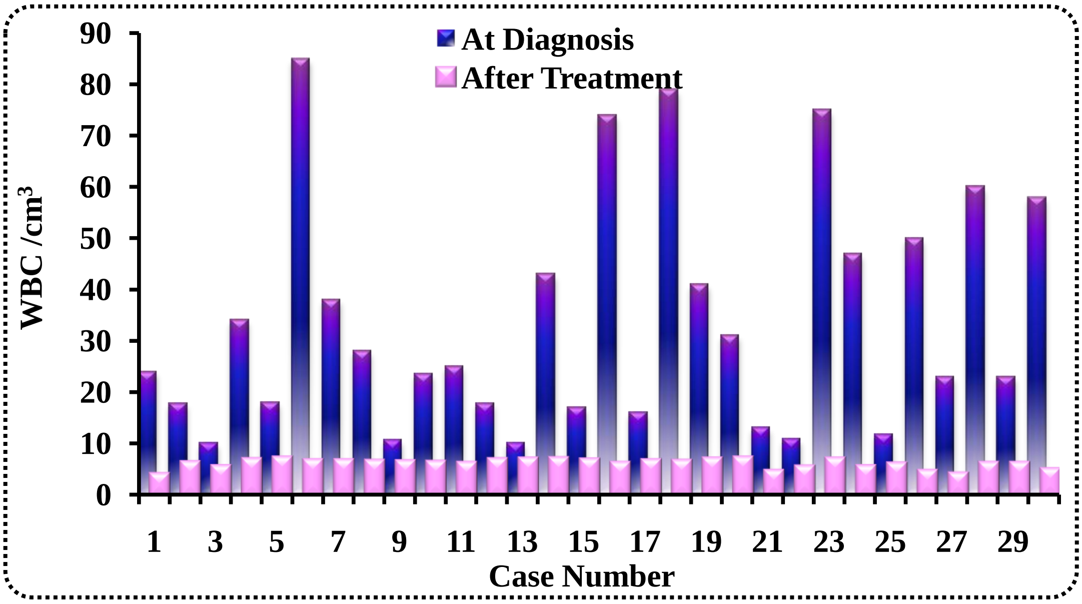
بهدف التحري عن احتمالية وجود فروقات بين الجنسين تؤثر في توليد خلايا الدم البيض خلال مراحل التحولات السرطانية، وعليه تم تقسيم كل مجموعة من مجموعتي الدراسة الى مجموعتين أدنى اعتمادا على جنس أفرادها. أظهرت النتائج عدم وجود فروقاً معنوية بين الجنسين ضمن المجموعة الواحدة سواء كانت المجوعة لمصابين او أصحاء، في حين كانت الفروقات تمتاز بالمعنوية العالية **($p = 0.000$)** عند تقييم أعداد كريات الدم البيض في المجاميع المصابة مع الأصحاء من نفس الجنس، كما يلاحظ في **الجدول 3-17**، حيث تشير الدراسة الى الارتفاع الكبير في تعداد كريات الدم البيض لدى الأفراد المصابين مقارنة بنظرائهم الأصحاء.

الجدول 3-17: مستويات كريات الدم البيضاء في عينات الدم لذكور و إناث المرضى بابيضاض الدم اللمفي الحاد و أفراد مجموعة السيطرة

Subjects (n)	Gender (n)	WBCs /cm^3 Mean ± S.D.	Min-Max WBCs /cm^3	Range	p - value
Patients 30	Male 19	32.130 ± 22.636	10.000 - 85.000	75.000	0.427 For 1vs2
	Female 11	37.160 ± 23.505	10.800 - 75.000	64.200	0.912 For 3vs4
Controls 30	Male 18	9.300 ± 1.185	5.900 - 11.000	5.100	0.000 For 1vs3
	Female 12	8.600 ± 1.185	6.900 - 10.500	3.600	0.000 For 2vs4

1: Male Patients, 2:Female Patients, 3: Healthy Males, and 4:Healthy Females. The Mean Difference is Significant at 0.05 Level

نتائج التعاطي مع العلاج الكيميائي جاءت ممتازة للغاية حيث رصدت الدراسة انخفاضا ملموساً في تعداد كريات الدم البيض لدى جميع أفراد المجموعة المصابة بابيضاض الدم اللمفي الحاد بعد اسبوعين من تلقي ثاني الجرع المحددة في برنامج العلاج المحدد من قبل الطبيب المختص، وكما مبين في **الشكل 3-6.**



الشكل 3-6: تعداد كريات الدم البيض لمرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد عند التشخيص وبعد تلقي العلاج الكيميائي

ارتفع العدد المطلق لخلايا الدم البيضاء في عينات مرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد، كما شمل هذا الارتفاع أرومات الخلايا أيضا وهذا يعود الى الخلل الحاصل في نشوء الخلايا وتأثر الخلايا المنتجة لها Lymphoid Progenitors في نقي العظم. يُعد تعداد خلايا الدم البيض مؤشراً للصحة العامة حيث يتراوح عددها لدى الأسوياء مابين 4-11×10^3 خلية/مل، وعند نقصان هذا العدد فهو إشارة الى الإصابة بحالة مرضية تعرف بقلة الخلايا البيض Leucopenia وفيها يكون تعداد كريات الدم البيض دون 4×10^3 خلية/مل، أما إذا كان تعدادها يفوق ال 11000 خلية/مل عندها تعرف الحالة بزيادة تخليق خلايا الدم البيض Leucocytosis وتعد زيادة إنتاج خلايا الدم البيضاء مؤشراً لحدوث الالتهاب والأورام الدموية والأورام الصلبة في الأنسجة.

في حالات الإصابات الورمية سواء في نسيج الدم او الأنسجة الصلبة، تتأتى الزيادة في إنتاجية خلايا الدم البيض في الغالب من زيادة العدلات وزيادة اللمفاويات، ولا يرافق زيادة ملحوظة في تعداد الخلايا البيض الكلية حالات السرطانات ذات القابلية على إخفاء مستضداتها. يحدث انخفاض واضح في تعداد الخلايا البيض في الأورام التي تعالج بالأشعة أو بالعلاج الكيماوي (Sporn and Lippmans, 2000) وبعدها تعود لمعدلاتها السوية بعد العلاج تدريجيا. اتفقت نتائج الدراسة الحالية مع دراسة Kryczek التي سجلت انخفاض أعداد كريات الدم اللمفاوية و خلايا T المساعدة (TH17) على وجه الخصوص بعد العلاج الكيميائي (Kryczek, *et al.*, 2007). يعتبر العلاج الكيميائي

واستخدام العقاقير الكيميائية هي الأكثر تأثيرا في كريات الدم البيض وبالذات الخلايا اللمفاوية والمتعادلة والوحيدة وربما يعود السبب الى كون الخلايا المتعادلة والوحيدة هي الأكثر تأثرا لكونها تمثل الخط الأساسي في الدفاع عن الجسم فتكون الهدف الأساسي للعقاقير الكيميائية باعتبارها مواد سامة. بينت الدراسات السابقة أهمية فحص تعداد خلايا الدم البيض ، كونها تعتبر قاعدة معلومات أساسية للطبيب المعالج لغرض اختيار العلاج المناسب لكل حالة، فضلا عن متابعة تطور المرض والاستجابة خلال مراحل العلاج المختلفة (Hoffbrand, *et al*., 2005).

3-6-2: تقييم تعداد الصفيحات الدموية في عينات مرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد و أفراد مجموعة السيطرة

يشير **الجدول 3-18** الى انخفاض معنوي **(p = 0.000)** في تعداد الصفيحات الدموية لدى مجموعة المرضى في الدراسة الحالية مقارنة بالأفراد الأصحاء.

الجدول 3-18: تعداد الصفيحات الدموية في عينات الأفراد المصابين بابيضاض الدم اللمفي الحاد و الأفراد الأصحاء

Subjects (n)	*Platelets / cm^3 Mean ± S.D.*	*Min-Max Platelets / cm^3*	*Range*	*p - value*
Patients 30	*73.000 ±55.644*	*15.000 - 220.000*	*205.000*	*0.000*
Controls 30	*323.333 ±36.703*	*245.000 - 400.000*	*155.000*	

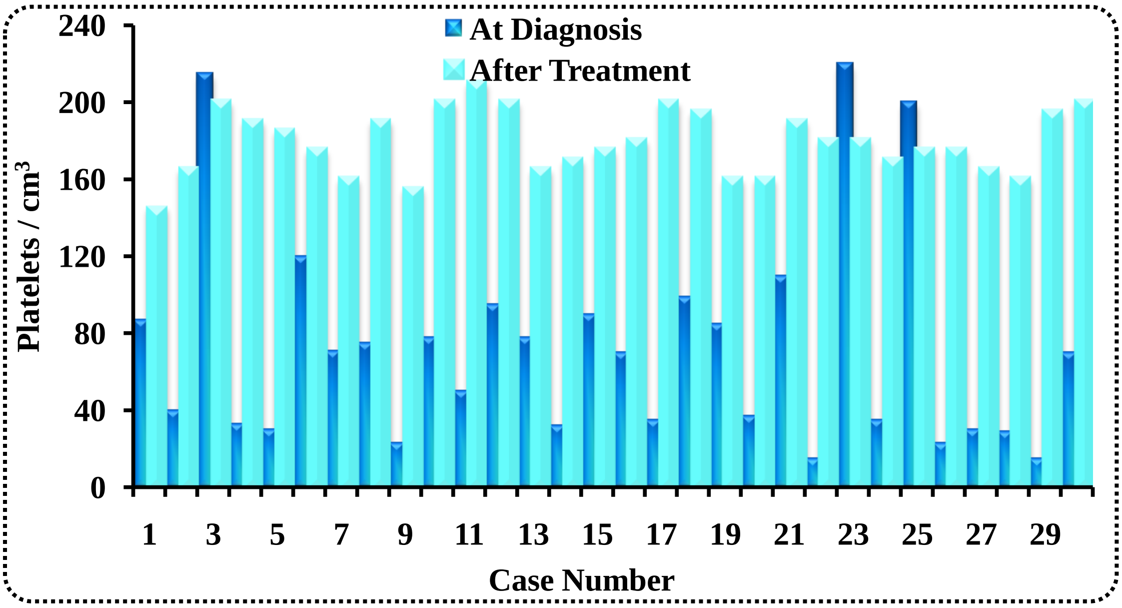
أبرزت نتائج العمل الحالي وجود انخفاضاً معنويا **(p = 0.000)** في تعداد الصفيحات الدموية في كل من عينات الذكور و الإناث المصابين مقارنة مع اقرأنهم من نفس الجنس في مجموعة السيطرة، في حين لم تلاحظ مثل تلك الفروقات عند إجراء المقارنة بين الجنسين ضمن المجموعة الواحدة كُلاً على حدا وكما موضح في **الجدول 3-19**.

الجدول 3-19: تعداد الصفيحات الدموية في عينات الدم لذكور و إناث المرضى بابيضاض الدم اللمفي الحاد والأفراد الأصحاء

Subjects (n)	Gender (n)	Platelets / cm^3 Mean ± S.D.	Min-Max Platelets / cm^3	Range	p - value
Patients 30	Male 19	72.150 ± 43.651	23.000 - 215.000	192.000	0.891 For 1vs2
	Female 11	74.700 ± 77.132	15.000 -220.000	205.000	0.891 For 3vs4
Controls 30	Male 18	322.500 ± 37.539	245.000 - 395.000	150.000	0.000 For 1vs3
	Female 12	325.000 ± 36.893	275.000 - 400.000	125.000	0.000 For 2vs4

1: Male Patients, 2:Female Patients, 3: Healthy Males, and 4:Healthy Females. The Mean Difference is Significant at 0.05 Level

الشكل 3-7 يبرز الارتفاع المعنوي في تعداد الصفيحات الدموية المقاسة في 90 % (27 من 30 مريضاً) من مرضى اللوكيميا اللمفي الحاد بعد تلقيهم ما لا يقل عن جرعتين من العلاج الكيميائي



الشكل 3-7: معدلات الصفيحات الدموية لمرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد عند التشخيص وبعد تلقي العلاج الكيميائي

اتفقت نتائج الدراسة الحالية مع عدد من البحوث والدراسات السابقة ومنها دراسة Rao, Rao) 2010) في حين جاءت نتائج الدراسة غير متوافقة مع دراسة Weeda and Hassan و التي أشارت الى عدم وجود اختلاف إحصائي بين المصابين و الأصحاء عند حساب عدد الصفيحات الدموية في عيناتهم سواء عند تشخيص الإصابة بسرطان الدم اللمفي الحاد او بعد تلقي جرعات العلاج الكيميائي (Weeda and Hassan, 2010).

أوضحت النتائج أن نسبة 10% من مرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد قد اظهروا النقصان في عدد الصفائح الدموية في عيناتهم بعد تلقيهم العلاج الكيميائي العلاج وهي بذلك تتفق مع ما سجلته دراسة Bassan (Bassan, *et al.*, 2004). أشارت البحوث السابقة الى إن عدد الصفائح الدموية يعتبر من معايير التقصي عن مصير المرض لدى مرضى سرطان الدم اللمفي الحاد، حيث وجد ان نسبة خطورة عدم الاستجابة للعلاج الكيميائي او حدوث الانتكاسة تقل في حال ازدياد عدد الصفائح الدموية في الدم (Donadieu, *et al.*, 2000; Khalid, *et al.*, 2010).

3-6-3: تقييم مستويات الهيموغلوبين في عينات مرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد و أفراد مجموعة السيطرة

تشير نتائج الدراسة الحالية الى انخفاض مستويات الهيموغلوبين في عينات مرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد مقارنة بأفراد مجموعة السيطرة حيث اظهر التحليل الإحصائي لهذه العينات وجود فروقاً معتد بها إحصائيا بين مجموعتي الدراسة وكما مبين في **الجدول 3-20**.

الجدول 3-20: مستويات الهيموغلوبين (g / L) في عينات المصابين بابيضاض الدم اللمفي الحاد عند تشخيص الإصابة وكذلك في أفراد مجموعة السيطرة

Subjects (n)	*Hb Concentration (g / L) Mean ± S.D.*	*Min-Max Hb Concentration (g / L)*	*Range*	*p - value*
***Patients* 30**	*7.790 ± 1.158*	*6.100 - 9.900*	*3.800*	*0.000*
***Controls* 30**	*12.433 ± 0.858*	*11.000- 14.000*	*3.000*	

أشارت نتائج الدراسة الى إن أوطأ مستويات الهيموغلوبين كانت قد سجلت في عينات الإناث المصابات بالمرض (**6.10 g / L**)، من جانب آخر لم تسجل الدراسة وجود فروقا في مستويات هذا

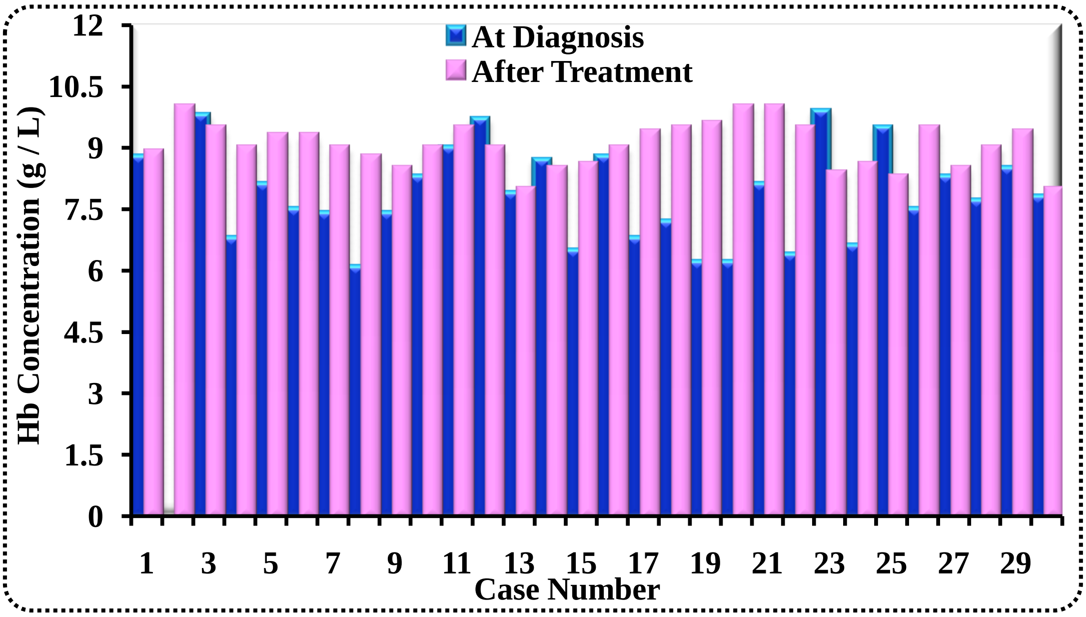
البروتين بين الجنسين في المجموعة المصابة وكذلك بين الجنسين في مجموعة الأصحاء ($p >$ 0.05)، في حين أظهرت النتائج وجود فرقا معنويا كبيراً ($p < 0.05$) عند إجراء تحليل المتغيرات **ANOVA** للمقارنة بين الذكور المصابين و الأصحاء وكذلك الإناث المصابات مع اقرانهن من الأصحاء، كما يلاحظ في **الجدول 3-21**.

الجدول 3-21: مستويات الهيموغلوبين (g / L) في عينات الذكور و الإناث المرضى بابيضاض الدم اللمفي الحاد و الأفراد الأصحاء

Subjects (n)	Gender (n)	Hb Concentration (g / L) Mean ± S.D.	Min-Max Hb Concentration (g / L)	Range	p - value
Patients 30	Male 19	7.670 ± 1.190	6.100 - 9.800	3.700	0.359 For 1vs2 0.100 For 3vs4 0.000 For 1vs3 0.000 For 2vs4
	Female 11	8.030 ± 1.106	6.400 -9.900	3.500	
Controls 30	Male 18	12.650 ±0.875	11.000 - 14.000	3.000	
	Female 12	12.000 ±0.667	11.000 - 13.000	2.000	

1: Male Patients, 2:Female Patients, 3: Healthy Males, and 4:Healthy Females. The Mean Difference is Significant at 0.05 Level

يبين **الشكل 3-8** ارتفاعا طفيفا (غير معنوي إحصائياً) في مستويات الهيموغلوبين المقيم في عينات 21 مريضاً بابيضاض الدم اللمفي الحاد بعد تلقي جرعتين من العلاج الكيميائي، في حين ارتفع مستوى هذا البروتين بمقدار يزيد عن نصف تركيزه عند التشخيص بعد تلقي 6 جرعات من العلاج الكيميائي لدى 5 من المرضى، في حين لوحظ انخفاض في مستوى الهيموغلوبين لدى 4 من الحالات المصابة وتلك العينات كانت للأطفال الإناث الأصغر سناً من بين عينات الدراسة.



الشكل 3-8: مستويات الهيموغلوبين لمرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد عند التشخيص وبعد تلقي العلاج الكيميائي

يعاني غالبية مرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد من الشحوب نتيجة لقلة كمية الهيموغلوبين الناتج من قلة مولد كريات الدم الحمر Erythroblast بسبب تراكم الارومات غير الطبيعية لنقي العظم وتكاثرها على حساب بقية الخطوط الخلوية مؤدياً الى فشل في نقي العظم (Hoffbrand, 2005). يمكن أن يفسر الانخفاض في مستويات الهيموغلوبين لدى اغلب الأفراد المرضى بسرطان الدم اللمفي الحاد وفقا لدراسات سابقة أكدت إن اغلب المصابين بالسرطان يعانون من فقر الدم (Steinberg, 1989; Wartenberg, *et al.*, 2008; Lanzkowsky, 2011). توافقت نتائج الدراسة الحالية مع عدد من الدراسات منها دراسة Hassan and Weeda و دراسة Nasir and Kabir الذين أشارت نتائج دراستهم الى انخفاض مستويات الهيموغلوبين عند الإصابة بابيضاض الدم اللمفاوي الحاد وقبل اخذ جرعات العلاج، كما اظهرت نتائج الدراسة ارتفاعاً معنوياً في مستويات هيموغلوبين الدم في مجموعة المرضى المعالجين بالقياس مع مجموعة المرضى غير المعالجين مما يشير الى استجابة المرضى للعلاج الكيميائي (Nasir and Kabir, 2005; Hassan and Weeda, 2010).

أشارت العديد من الدراسات السابقة (Elusoji, *et al*, 2008; Rao, 2010; Hassan and Weeda, 2010) الى انخفاض مستويات الهيموغلوبين عقب تلقي العلاج الكيميائي وقد عزي ذلك

الانخفاض لتأثير العلاج الكيميائي على نخاع العظم مما أدى الى انخفاض قيمة الهيموغلوبين. أشارت دراسة Donadieu الى تناقص نسبة خطورة عدم الاستجابة للعلاج كلما قل تركيز الهيموغلوبين حيث أوضحت الدراسة إلى أن 20% من المرضى يعانون من قلة تركيز الهيموغلوبين بعد العلاج (Donadieu, *et al.*, 2000) كما بينت النتائج ان المرضى يعانون من تباين تركيز الهيموغلوبين وهو مشابه لدراسة Bassan (Bassan, *et al.*, 2004) ومتوافق مع ما جاء في الدراسة الحالية.

أشار Jonathan في دراسته حول مرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد الى إن قلة محتوى الهيموغلوبين، يعد من العوامل الجيدة لمآل المرض إذ يستجيب المرضى للعلاج بصورة جيدة (Jonathan, *et al.*, 1990).

3-6-4: مستويات الحديد و قابلية ارتباط الحديد الكلية في عينات مرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد ومجوعة السيطرة

استكمالاً لبقية فحوصات الدم الروتينية، تم تقييم مستويات الحديد في عينات الدم لمرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد علاوة على أفراد مجموعة السيطرة. **الجدول 3-22** يبين انخفاضاً ملموسا في تركيز الحديد لمجموعة المرضى مقارنة بالاصحاء.

الجدول 3-22: مستويات الحديد (µg /dl) في عينات الدم للمصابين بسرطان الدم اللمفي الحاد و الأفراد الأصحاء

Subjects (n)	Iron Concentration (µg /dl) Mean ± S.D.	Min-Max Iron Concentration (µg /dl)	Range	p - value
Patients 30	61.533 ± 16.693	33.000 - 88.000	55.000	0.000
Controls 30	87.933 ± 14.189	70.000 - 120.000	50.000	

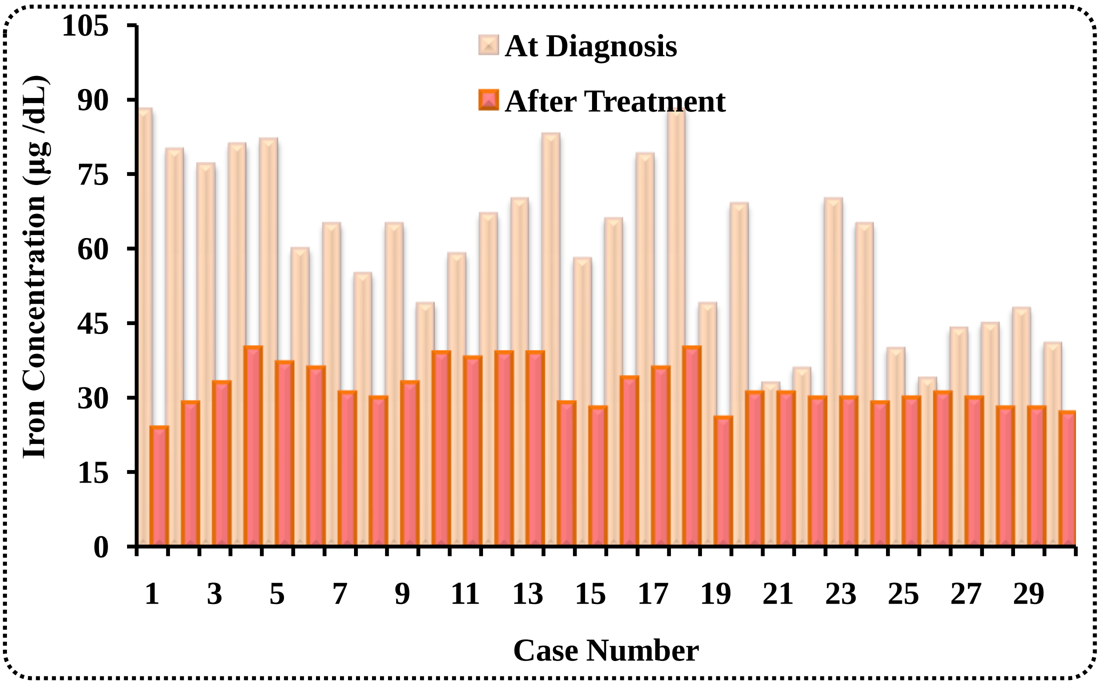
سُجلت أوطأ معدلات الحديد وكذلك أوطأ تركيز لهذا العنصر لدى الإناث المصابات في حين أتت أعلى معدلات الحديد و أعلى تركيز له لدى عينات الإناث السليمات. يلاحظ في **الجدول 3-23** وجود اختلافات معنوية ما بين الذكور و الإناث في المجموعة الواحدة لصالح الإناث في مجموعة السيطرة وعلى نقيض ذلك في مجموعة الأفراد المصابين بابيضاض الدم اللمفي الحاد، وبنفس المنوال فقد رصدت فروقا معنوية **(p = 0.000)** بين الإناث في المجموعتين المشاركة في الدراسة، كذلك الحال سجلت نفس النتائج عند إجراء المقارنة بين الذكور في كلتا المجموعتين.

الجدول3-23: مستويات الحديد في عينات الدم لذكور و إناث المرضى بابيضاض الدم اللمفي الحاد و الأفراد الأصحاء

Subjects (n)	*Gender (n)*	*Iron Concentration (µg /dl) Mean ± S.D.*	*Min-Max Iron Concentration (µg /dl)*	*Range*	*p - value*
Patients 30	*Male 19*	*69.500 ± 12.258*	*49.000 - 88.000*	*39.000*	*0.000 For 1vs2 0.000 For 3vs4 0.003 For 1vs3 0.000 For 2vs4*
	Female 11	*45.600 ± 12.554*	*33.000 -70.000*	*37.000*	
Controls 30	*Male 18*	*79.600 ± 5.695*	*70.000 - 90.000*	*20.000*	
	Female 12	*104.600 ± 10.977*	*88.000 - 120.000*	*32.000*	

1: Male Patients, 2:Female Patients, 3: Healthy Males, and 4:Healthy Females. The Mean Difference is Significant at 0.05 Level

الشكل 3-9 يظهر انخفاض معدلات تركيز الحديد لدى جميع الأطفال بعد تلقيهم العلاج الكيميائي وهذا الرصد أتى متلائما مع تم ملاحظته فيما يخص ارتفاع مستويات هرمون EOP عقب تلقي العلاج الكيميائي، مما يؤكد تعرض خلايا الدم الحمر الى النقصان اثر تأثرها بالعلاج الكيميائي.



الشكل 3-9: مستويات الحديد في الدم لمرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد عند التشخيص وبعد تلقي العلاج الكيميائي

بهدف مراقبة الكمية الحرة والمرتبطة من الحديد في الدم تمت عملية تقييم مستوى سعة الارتباط الكلية للحديد **TIBC** عند كل من الأفراد المصابين و الأصحاء المشاركين في الدراسة الخالية. يظهر **الجدول 3-24** وجود انخفاض معنوي كبير في قيم TIBC في عينات مرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد مقارنة بنظرائهم في مجموعة الأصحاء.

الجدول 3-24: مستويات قابلية ارتباط الحديد الكلية في الدم عند المصابين و أفراد مجموعة السيطرة

Subjects (n)	*TIBC (mg / dl) Mean ± S.D.*	*Min-Max TIBC (mg / dl)*	*Range*	*p - value*
Patients 30	*222.400 ± 26.740*	*179.000 - 250.000*	*71.000*	*0.000*
Controls 30	*322.283 ± 16.724*	*290.000 - 341.000*	*51.000*	

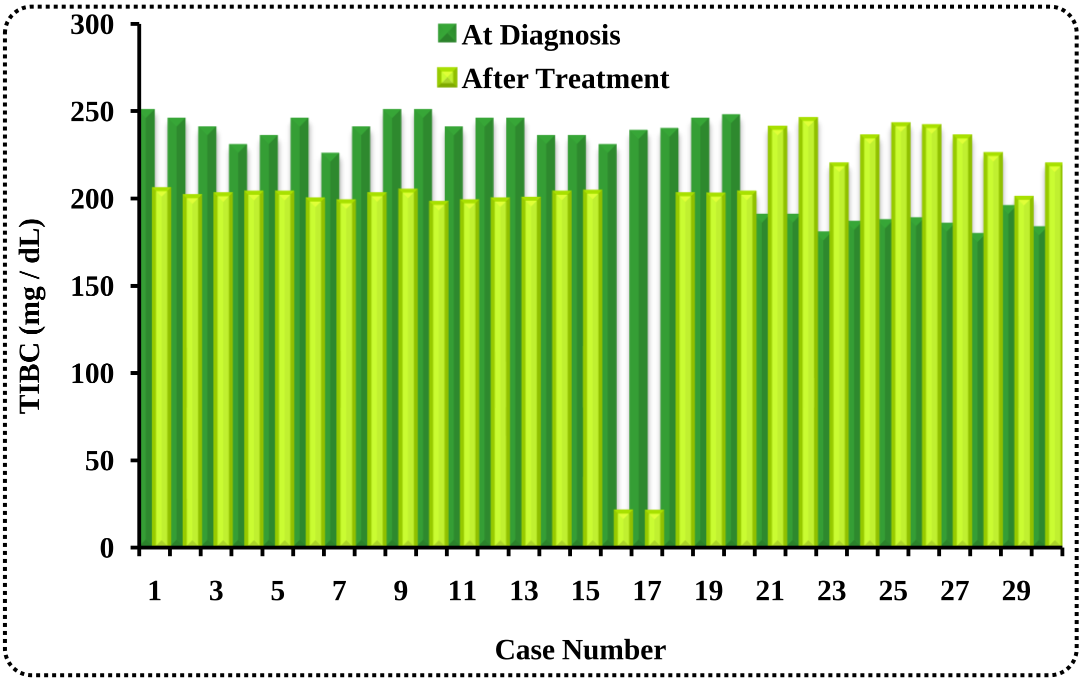
كانت نتائج تقييم مستويات TIBC متوافقة مع ما تم رصده من نتائج عند تقييم مستويات الحديد، حيث سجلت أوطأ قيم ومعدلات هذا المعيار عند الإناث المصابات بسرطان الدم اللمفي الحاد، في حين كانت أعلى مستوياته لدى الذكور الأصحاء. يشير **الجدول 3-25** الى وجود فروقات معنوية إحصائيا **(p = 0.000)** مابين الجنسين في المجموعة الواحدة (سواء في مجموعة المرضى أو الأصحاء) وكذلك عند إجراء المقارنة ما بين الذكور في المجموعتين وكذلك الإناث، كُلاً على حدا.

الجدول 3-25: مستويات قابلية ارتباط الحديد الكلية في عينات الدم لذكور و إناث المرضى بابيضاض الدم اللمفي الحاد والأفراد الأصحاء

Subjects (n)	*Gender (n)*	*TIBC (mg / dl) Mean ± S.D.*	*Min-Max TIBC (mg / dl)*	*Range*	*p - value*
Patients 30	*Male 19*	*240.450 ± 7.163*	*225.000 - 250.000*	*25.000*	*0.000 For 1vs2*
	Female 11	*186.300 ± 4.855*	*179.000 - 195.000*	*16.000*	*0.000 For 3vs4*
Controls 30	*Male 18*	*333.350 ± 5.393*	*324.000 - 341.000*	*17.000*	*0.000 For 1vs3*
	Female 12	*300.150 ± 4.842*	*290.000 - 305.000*	*15.000*	*0.000 For 2vs4*

1: Male Patients, 2:Female Patients, 3: Healthy Males, and 4:Healthy Females. The Mean Difference is Significant at 0.05 Level

يظهر **الشكل 3-10** انخفاضاً معنوياً **(p = 0.050)** في مستويات TIBC لدى 20 حالة من مرضى الدراسة بعد تلقيهم العلاج الكيميائي، في حين ارتفع مستوى هذا المعيار لدى 10 من المصابين.



الشكل 3-10: مستويات قابلية ارتباط الحديد الكلية في الدم لمرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد عند التشخيص وبعد تلقي العلاج الكيميائي

أن وجود الحديد بصورته الحرة في جسم الإنسان يعد مادة سامة، وعادة يكون بكميات ضئيلة أو غير محسوسة عند الأشخاص الأصحاء إذ يكون في اغلب حالاته مرتبط بجهاز الدوران عن طريق بروتين ناقل للحديد Transferrin ومخزون في الخلايا ب واسطة Ferritin أو Hemosiderin (Franchini, *et al.*, 2008). يعد الحديد عنصراً آمنا نسبياً ضمن المكونات الخلوية ولا يمتلك صفات مُسرطنة مقارنة بالمعادن الأخرى كالزرنيخ والكروم والنيكل على الرغم من أن حمل الحديد يرتبط بشكل واضح بالمستويات العالية للمُسرطنات Carcinogenesis (Huang, 2003)، وهذا واضح من حقيقة الاضطرابات الشائعة في مرضى اصطباغ الدم الوراثي (Deugnier and Turlin, 2001) والذي يؤثر بنسبة 30 % من المرضى متصاحبا مع ترسب الحديد في أنسجة الجسم، وهناك أشكال أخرى للسرطان تزامنت مع اضطرابات في أيض الحديد مثل سرطان المريء Esophageal Cancer وسرطان الجلد Skin Melanoma وابيضاض الدم الحاد Acute Myeloid Leukemia (AML) (Papanikolaou and Pantopoulos, 2005).

بقيت المعلومات حول الآلية التي يَستحث فيها الحديد تَكُون الورم محدودة، إلا انه من الواضح إن حمل الحديد يعرقل التوازن في تفاعلات الأكسدة والاختزال داخل الخلية مسبباً تولد جهد أكسدة

مزمن و الذي يولد شبكة من الإشارات تساهم في إحداث السرطان (Benhar, *et al.*, 2002). يؤدي الإجهاد التأكسدي في كبد الإنسان لتنشيط إنزيمات عملية الموت الخلوي المبرمج Apoptosis لخلايا الكبد وينشط الخلايا النجمية Satellite لإنتاج بروتين النسيج خارج خلوية وبذلك يبدأ لتكوين Fibrogenesis. من جانب آخر، فقد أشارت البحوث السابقة الى إن حمل الحديد المزمن يعمل على استحثاث حدوث الطفرات في الجين المسؤل عن إصلاح الDNA (Pietrangelo, *et al.*, 1995).

تتأثر مقدرة الجسم على تجديد الخلايا بشكل كبير في حالة انخفاض مستويات الحديد، وعلى هذا النحو فأن ضمور الأنسجة المخاطية في الفم واللسان وقشرة الرأس وهشاشة الأظافر تكون ناتجة عن هذا الانخفاض كما أن للحديد دوراً مهماً في نمو وتكامل أنسجة الدماغ عند الأطفال، ونقصه يؤدي إلى انخفاض في نسبة الذكاء (Beghetti, *et al.*, 1993)، في حين أشارت دراسة Berger الى إن انخفاض الحديد يؤدي إلى انخفاض في أداء الخلايا اللمفاوية T-lymphocytes بمقدار 20% عند الأطفال (Berger, *et al.*, 1992).

من الممكن أن يفسر انخفاض مستويات الحديد في حالات الإصابة بسرطان الدم اللمفي الحاد نتيجة لازدياد Cytokines على اعتبار إن الإصابة السرطانية هي إصابة التهابية وفقاً للتعريف الأولي للسرطان، مما يسبب ارتباط Cytokines بالبروتين الناقل للحديد Transferrin مما يقلل من ارتباطية الحديد إليه وبذلك يقل تركيز الحديد في المصل.

بينت النتائج انخفاض في مستويات الحديد وسعة الحديد الكلية للمرضى مقارنة بالأصحاء كما تتطابق نتائج الدراسة الحالية مع دراسة Gambino التي تتضمن انخفاض نسبة الحديد وبالتالي انخفاض قابلية ارتباط الحديد الكلية لدى مرضى ابيضاض الدم قبل وبعد العلاج الكيميائي (Gambino, *et al.*, 2005)، في حين أكدت دراسة Mahap ان سبب انخفاض نسبة الحديد في المصابين بسرطان الدم هو ا نخفاض إعداد خلايا الدم الحمراء علاوة على ذلك زيادة مستويات الفيرتين قبل العلاج الكيميائي (Mahap, *et al.*, 2010).

3-6-5: مستويات الفريتين في عينات مرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد و أفراد مجوعة السيطرة

سجلت الدراسة الحالية ارتفاعاً معنوياً في مستويات تركيز الفريتين لدى الأفراد المصابين (53.341 ng / ml) عند مقارنتهم بالاصحاء في المجموعة الضابطة باستخدام اختبار ***Student's t-test*** (**الجدول 3-26**).

الجدول 3-26: مستويات الفرتين في الدم عند الأفراد المصابين التشخيص مقارنة بأقرانهم من الأصحاء

Subjects (n)	Ferritin Concentration (ng / ml) Mean ± S.D.	Min-Max Ferritin Concentration (ng / ml)	Range	p - value
Patients 30	53.341 ± 374.63	270.000 - 440.000	170.000	0.000
Control 30	41.110 ± 200.733	115.000 - 270.000	155.000	

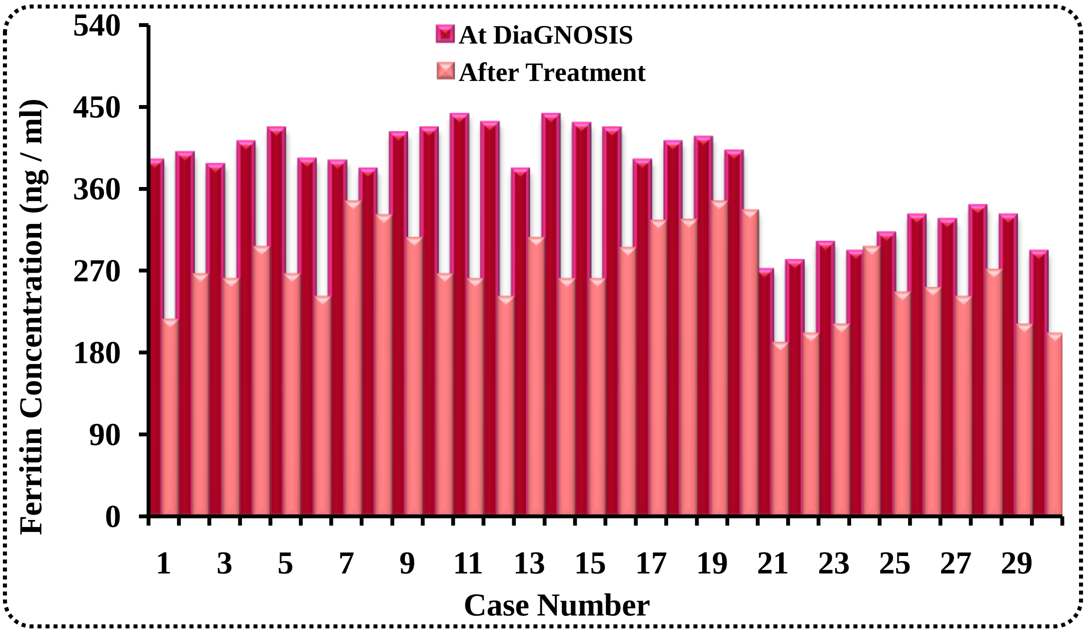
أظهرت نتائج اختبار تحليل المتغيرات ANOVA للمجموعات المتضمنة في العمل الحالي، ارتفاع مستويات الفريتين في عينات الذكور من المصابين و الأصحاء مقارنة بإناث كلا المجموعتين عند إجراء المقارنة الضمنية بينهم، حيث سجلت أعلى معدلات هذا البروتين في مجموعة الذكور المصابين (**408.700 ng / ml**) وكذلك كانت أعلى قيمة مسجلة للفريتين (**440.000 ng / ml**) في نفس هذه المجموعة. تشير الدراسة الى وجود فروق معنوية بين الذكور و الإناث في المجموعة الواحدة (سواء كانت مجموعة الأفراد المصابين أو المجموعة الضابطة)، من **الجدول 3-27**.

الجدول 3-27: مستـويات الفيرتين في عينات الدم لذكور و إناث المرضى بابيضاض الدم اللمفي الحاد و الأفراد الأصحاء

Subjects (n)	Gender (n)	Ferritin Concentration (ng / ml) Mean ± S.D.	Min-Max Ferritin Concentration (ng / ml)	Range	p - value
Patients 30	Male 19	408.700 ± 20.103	380.000 - 440.000	60.000	0.000 For 1vs2
	Female 11	306.500 ± 24.043	270.000 -340.000	70.000	0.000 For 3vs4
Controls 30	Male 18	217.650 ±35.136	140.000 - 270.000	130.000	0.000 For 1vs3
	Female 12	166.900 ±30.523	115.000 - 220.000	105.000	0.000 For 2vs4

1: Male Patients, 2:Female Patients, 3: Healthy Males, and 4:Healthy Females. The Mean Difference is Significant at 0.05 Level

يبين **الشكل 3-11** تأثر مستويات الفريتين بتلقي العلاج الكيميائي من قبل مرضى سرطان الدم اللمفي الحاد، حيث سجل انخفاض مستويات الفرتين لدى 97 % من المرضى بعد تلقيهم ما لا يقل عن جرعتين من العلاج الكيميائي.



الشكل 3-11: مستويات الفرتين في الدم لمرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد عند التشخيص وبعد تلقي العلاج الكيميائي

يُعد الفيرتين احد الدوال الطبية المهمة وال ذي يدل على مقدار الحديد في الجسم ويعتبر احد العلامات المهمة للتشخيص (Waalen, *et al.*, 2008). تتطابق نتائج الدراسة الحالية مع دراسة Maggio التي بينت علاقة ارتفاع مستويات الفرتين ببعض الأمراض ومنها أمراض القلب الوعائية والأمراض السرطانية (Maggio, *et al.*, 2007). أظهرت دراسة Kabat ارتفاع مستويات الفيرتين لدى مرضى ابيضاض الدم اللمفاوي الحادة ALLوالتي اشتملت على فئات عمرية مختلفة ممن سجل لديهم تاريخ عائلي للإصابة بالسرطان، وقد عزي ذلك الارتفاع في مستويات الفيرتين الى إنتاج كميات كبيرة من الحديد الحر Free iron باعتباره عاملاً مسرطناً مثل بقية الجذور الحرة والذي يعمل على تحطيم الـ DNA (Kabat, *et al.*, 2007)، كذلك تطابقت نتائج الدراسة الحالية مع الدراسة التي أجرتها Mary (Mary, *et al.*, 2009).

3-7: تقييم مستويات بعض العناصر النزرة في أمصال مجموعتي الدراسة

تم تقييم مستويات عدد من العناصر النزرة (**الحديد والنحاس والخارصين والنيكل**) ذات الأهمية الحيوية في أمصال مرضى الدراسة عند التشخيص وبعد تلقي العلاج، علاوة على أفراد مجموعة السيطرة باستخدام تقنية مطيافية الامتصاص الذري اللهبي.

3-7-1: تقييم مستويات بعض العناصر النزرة في أمصال أفراد مجموعة السيطرة و مرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد عند تشخيص الإصابة

عند مقارنة نتائج تقييم مستويات العناصر النزرة الأربع المقيمة في عينات مرضى سرطان الدم اللمفي الحاد (ALL) عند تشخيص الإصابة مع نظيراتها في عينات مجموعة السيطرة، فقد وجد أن مستويات العناصر الأربعة كانت منخفضة في عينات المرضى مقارنة بمجموعة الأصحاء، حيث اظهر التحليل الإحصائي باستخدام Student's *t*-test وجود فروق معنوية عالية **($p = 0.000$)** عند تقييم كل من **الحديد والنحاس والنيكل** ، في حين كان الفرق اقل معنوية عند تقييم مستوى الخارصين **($p = 0.011$)** كما مبين في **الجدول 3-28.**

الجدول 3-28: مستويات العناصر المقيمة في أمصال الأفراد الأصحاء ومرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد عند التشخيص

Subjects (n)	*Fe (ppm) Mean ± S.D. Min-Max Range*	*Cu (ppm) Mean ± S.D. Min-Max Range*	*Zn (ppm) Mean ± S.D. Min-Max Range*	*Ni (ppm) Mean ± S.D. Min-Max Range*
Patients 30	*6.548 ± 1.055* *4.140 - 8.840* *4.690*	*2.338 ± 0.592* *1.140 - 3.280* *2.140*	*0.933 ± 0.513* *0.100 - 3.210* *3.110*	*12.095 ± 7.889* *1.580 - 46.940* *45.360*
Controls 30	*8.883 ± 1.064* *6.560 – 10.770* *4.210*	*3.522 ± 2.267* *3.170 – 3.980* *0.081*	*1.621 ± 1.493* *1.290 – 8.390* *8.100*	*28.046 ± 6.763* *15.760 – 40.490* *24.720*
p - value	*0.000*	*0.000*	*0.011*	*0.000*

بهدف تقصي الفروقات المحتملة في مستويات العناصر النزرة الأربع المقاسة الناجمة عن الاختلاف في الجنس تم مقارنة نتائج العناصر الأربع بينياً في المجموعة الواحدة من ناحية وبين المجاميع الفرعية (المرضى والأصحاء) من نفس الجنس من ناحية اخرى وذلك بتطبيق اختبار **ANOVA.**

بينت الدراسة وجود فروق معنوية بين الذكور و الإناث المصابين عند تقييم مستويات كل من الحديد (**$p = 0.048$**) والنحاس (**$p = 0.000$**) على التوالي، في حين لم تسجل الدراسة نتائج مماثلة عند مقارنة مستويات كل من الخارصين والنيكل عند الذكور و الإناث في مجموعة الأفراد المصابين بابيضاض الدم اللمفي الحاد. من جانب آخر، رصدت الفروق بين الذكور والإناث على مستوى تقييم عنصري النحاس (**$p = 0.014$**) والنيكل (**$p = 0.004$**) فقط لدى الأفراد في مجموعة السيطرة أما مستويات عنصري الحديد والخارصين فقد كانت متقاربة لدى الذكور و الإناث الأصحاء.

عند مقارنة مجموعة الإناث المصابات (قبل بدء العلاج) مع نظيراتهن السليمات، سجلت الدراسة الحالية وجود فروق معنوية (**$p = 0.000$**) في كل من عناصر الحديد والنحاس والنيكل على التوالي، في حين لم تنجح الدراسة في إيجاد فروق معتداً بها إحصائيا لمستويات نصر الخارصين عند مقارنة مجموعة الإناث المصابات مع السليمات (**الجدول 3-29**).

جاءت نتائج المقارنة بين مجوعتي الذكور (الذكور المصابين بابيضاض الدم اللمفي الحاد عند تشخيص إصابتهم بالمرض و أفراد مجموعة السيطرة الذكور) متوافقة مع ما تم رصده عند إجراء المقارنة بين إناث مجموعتي الدراسة، يستثنى من تلك النتائج ما تم ملاحظته عند مقارنة مستويات عنصر **الخارصين** لدى مجموعتي الذكور حيث لوحظ فرقاً معنوياً معتداً به إحصائيا (**$p = 0.030$**) بين هاتين المجموعتين، كما موضح في **الجدول 3-29**.

الجدول 3-29: مستويات Fe و Cu و Zn و Ni المقيمة في أمصال مجموعتي الدراسة من الذكور و الإناث

Trace Element (ppm)	Subjects (n)				p - value
	Patients 30		Controls 30		
	Male 19 Mean ± S.D. Min-Max Range	Female 11 Mean ± S.D. Min-Max Range	Male 18 Mean ± S.D. Min-Max Range	Female 12 Mean ± S.D. Min-Max Range	
Fe	6.278 ± 1.028 4.140 - 8.150 4.000	7.089 ± 1.093 5.520 - 8.840 3.310	9.401 ± 1.064 7.730 - 10.630 2.900	8.625 ± 1.099 6.560 - 10.770 4.210	0.048 For 1vs2 0.058 For 3vs4 0.000 For 1vs3 0.000 For 2vs4
Cu	2.032 ± 1.046 1.140 - 2.760 1.620	2.952 ± 1.024 2.470 - 3.280 1.081	3.743 ± 1.018 3.460 - 3.980 0.520	3.412 ± 1.016 3.170 - 3.680 1.052	0.000 For 1vs2 0.014 For 3vs4 0.000 For 1vs3 0.000 For 2vs4
Zn	1.019 ± 1.061 1.010 - 3.210 3.110	1.076 ± 1.017 1.045 - 1.040 1.059	1.783 ± 0.825 0.590 - 3.360 2.76	1.540 ± 1.749 1.029 - 8.390 8.100	0.523 For 1vs2 0.545 For 3vs4 0.574 For 1vs3 0.030 For 2vs4
Ni	11.582 ± 4.138 3.680 - 18.960 15.270	14.121 ± 12.633 1.580 - 46.940 45.360	34.472 ± 3.730 30.100 - 40.490 10.390	24.833 ± 5.532 15.760 - 33.320 17.560	0.442 For 1vs2 0.004 For 3vs4 0.000 For 1vs3 0.000 For 2vs4

1: Male Patients, 2:Female Patients, 3: Healthy Males, and 4:Healthy Females. The Mean Difference is Significant at 0.05 Level

3-7-2: تقييم العلاقة الارتباطية بين العناصر النزرة في مجموعتي الدراسة

عمدت الدراسة الحالية الى تقييم العلاقة الرابطة بين العناصر النزرة المقاسة بتطبيق **Person's Correlation** في كل من مجموعة مرضى سرطان الدم اللمفي الحاد عند التشخيص و قبل تلقي العلاج إضافة الى مجموعة السيطرة.

الجدول 3-30 يبين وجود علاقات ارتباطية معتد بها إحصائيا **(p = 0.021)** بين كل من الحديد والنحاس حيث ارتبطت مستويات هذين العنصرين توافقياً في **42%** من عينات أفراد مجموعة السيطرة. ارتبط **55%** من عينات مجموعة السيطرة بعلاقة ارتباطية موجبة وبمستوى معنوية مرتفع **(p = 0.002)** عند اختبار العلاقة بين عنصري **الحديد والنيكل**.

الجدول3-30: العلاقات الارتباطية للعناصر النزرة المُقيَمة في أمصال مجموعة السيطرة

	Trace Element (ppm)	Fe	Cu	Zn	Ni
r p	Fe	1	0.420 0.021	0.165 0.385	0.549 0.002
	Cu	0.420 0.021	1	-0.013 0.945	0.787 0.000
	Zn	0.165 0.385	-0.013 0.945	1	0.089 0.641
	Ni	0.549 0.002	0.787 0.000	0.089 0.641	1

أظهرت الدراسة الحالية وجود علاقة ارتباطية موجبة ذات مستوى معنوية عالياً إحصائياً **(r = 0.787 عند p = 0.000)** عند دراسة العلاقة بين عنصري **النحاس والنيكل** المقيمة في عينات مجموعة السيطرة (**الجدول 3-30**)، من جانب آخر فقد خلت العلاقات الرابطة بين **الخارصين** وكل من **النحاس والنيكل**، على التوالي الى المعنوية.

سجلت الدراسة وجود علاقة ارتباطية موجبة معتد بها إحصائيا بين **الحديد والنحاس** فقط في حين خَلت العلاقات الارتباطية بين باقي العناصر الأربع المقاسة من المعنوية. وبنفس الوتيرة المسجلة

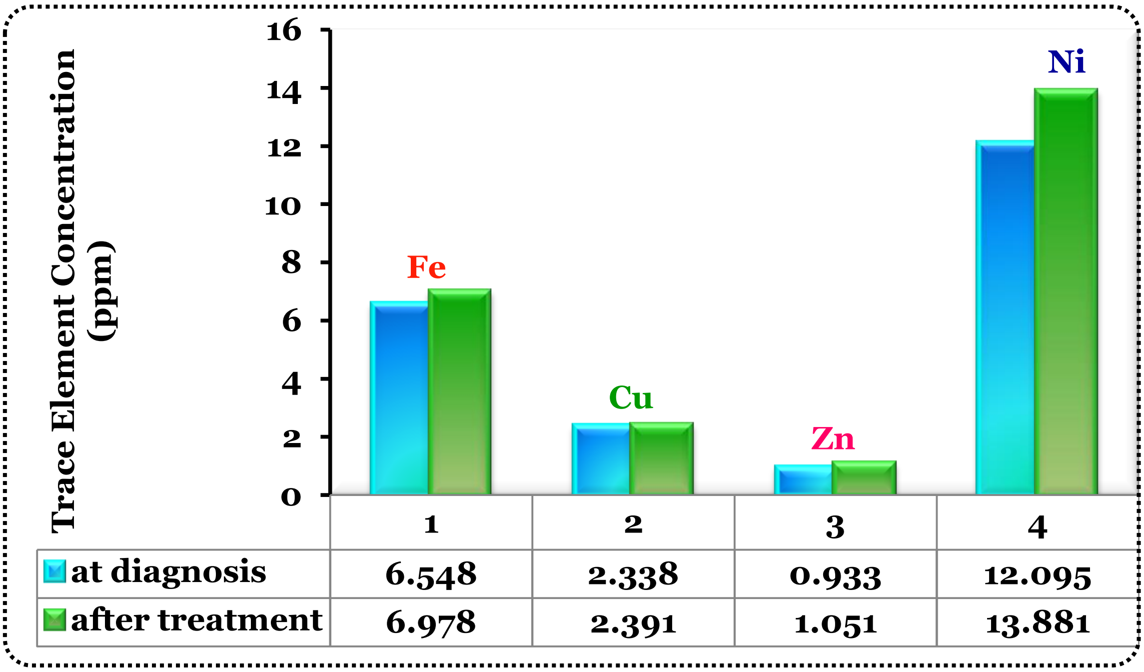
في نتائج مجموعة السيطرة ولكن بمستوى ارتباط اكبر، وجد إن العلاقة بين **النحاس والخارصين** كانت سالبة في ~ **25%** من العينات المقيمة لمرضى الدراسة قبل تلقي العلاج الكيميائي، كما في **الجدول 3-31**.

الجدول 3-31: العلاقات الارتباطية للعناصر النزرة المُقيَمة في أمصال المجموعة المصابة قبل تلقي العلاج الكيميائي

	Trace Element (ppm)	Fe	Cu	Zn	Ni
r p	Fe	1	0.515 0.004	0.043 0.822	0.243 0.196
	Cu	0.515 0.004	1	-0.253 0.178	0.121 0.523
	Zn	0.043 0.822	-0.253 0.178	1	0.033 0.863
	Ni	0.243 0.196	0.121 0.523	0.033 0.863	1

3-7-3: تقييم مستويات العناصر النزرة في أمصال أفراد مجموعة السيطرة و مرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد بعد العلاج

على الرغم من الارتفاع النسبي في مستويات العناصر النزرة المقيمة في العينات المصابة بعد تلقي العلاج مقارنة بمستوياتها عند التشخيص كما يظهر في **الشكل 3-12**، إلا أن المعالجة الإحصائية لنتائج عينات المرضى بعد تلقي العلاج الكيميائي ومقارنتها مع مجموعة السيطرة يُظهر أن تلقي العلاج الكيميائي لم يكن ناجعاً بما يكفي لرفع مستوى العناصر الأربعة في أمصال عينات الدراسة من المصابين بسرطان الدم اللمفي الحاد لتصل الى مستوياتها الطبيعية، حيث بقيت مستويات العناصر المقيمة في العمل الحالي منخفضة معنوية **($p < 0.05$)** مقارنة بمجموعة الأصحاء (**الجدول 3-32**).



الشكل 3-12: مستويات العناصر النزرة (Fe, Cu, Zn, and Ni) المقيمة في أمصال المجموعة المصابة بابيضاض الدم اللمفي الحاد عند التشخيص وبعد تلقي العلاج

الجدول 3-32: مستويات العناصر المقيمة في أمصال أفراد مجموعة السيطرة و مرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد بعد تلقي العلاج

Subjects (n)	*Fe (ppm) Mean ± S.D. Min-Max Range*	*Cu (ppm) Mean ± S.D. Min-Max Range*	*Zn (ppm) Mean ± S.D. Min-Max Range*	*Ni (ppm) Mean ± S.D. Min-Max Range*
Patients 30	*6.978 ± 1.209 4.420 – 9.870 5.450*	*2.391 ± 1.058 1.250 – 3.310 2.060*	*1.051 ± 1.081 1.037 – 4.930 4.560*	*13.881 ± 11.288 2.510 – 65.210 62.710*
Controls 30	*8.883 ± 1.064 6.560 – 10.770 4.210*	*3.522 ± 2.267 3.170 – 3.980 0.081*	*1.621± 1.493 1.290 – 8.390 8.100*	*28.046 ± 6.763 15.760 – 40.490 24.720*
p - value	*0.000*	*0.000*	*0.034*	*0.000*

بهدف متابعة تأثير التعاطي لكل جنس من المرضى مع العلاج الكيميائي واختبار مدى تأثيره في مستويات العناصر النزرة، تم إجراء المقارنة الضمنية بين الجنسين في أعقاب تلقي أفراد مجموعة

المرضى ما لايقل عن جرعتين من العلاج الكيميائي ومن ناحية أخرى أجريت مقارنة مستويات العناصر النزرة لمجموعتي المرضى من كلا الجنسين مع نظرائهم في مجاميع السيطرة.

الجدول 3-33 يشير الى تباينٍ إحصائي عالٍي في مستويات كلاِ من **الحديد والنحاس** بين الإناث والذكور في مجموعة مرضى الدراسة الحالية، فعلى الرغم من ازدياد مستوى هذين العنصرين بعد تلقي العلاج الكيميائي (**الشكل 3-12**) إلا إن استجابة الإناث كانت أعلى مما سجل لدى ذكور هذه المجموعة بالإضافة الى إن أعلى مستويات لهذين العنصرين كانت قد سجلت في مجموعة الإناث وكما مبين في **الجدول 3-33**. لم تسجل فروق معنوية بين الإناث والذكور المصابين بابيضاض الدم اللمفي الحاد عند تقييم مستويات كل من **الخارصين (p = 0.255) والنيكل (p = 0.242)** على التوالي.

أوجدت الدراسة فرقاً إحصائياً معنوياً **(p = 0.000)** عند مقارنة الإناث والذكور المرضى مع نظرائهم في مجموعة السيطرة لكل من الحديد والنحاس والنيكل، في حين أخفقت الدراسة في إيجاد فرقاً معنوياً **(p = 0.305)** بين الإناث المرضى بعد تلقي العلاج والإناث السليمات عند تقييم مستوى **الخارصين** لديهم، في حين كان الفرق في مستويات هذا العنصر بين الذكور المرضى والأصحاء مقبول إحصائياً **(p = 0.027)**.

الجدول 3-33: مستويات Fe و Cu و Zn و Ni المقيمة في أمصال الأفراد الأصحاء ومجموعتي المرضى بابيضاض الدم اللمفي الحاد من الذكور و الإناث بعد تلقيهم العلاج الكيميائي

Trace Element (ppm)	Subjects (n)				p - value
	Patients 30		Controls 30		
	Male 19 Mean ± S.D. Min-Max Range	Female 11 Mean ± S.D. Min-Max Range	Male 18 Mean ± S.D. Min-Max Range	Female 12 Mean ± S.D. Min-Max Range	
Fe	6.616 ± 1.099 4.420 - 7.870 3.450	7.703 ± 1.328 5.730 - 9.870 4.140	9.401 ± 1.064 7.730 - 10.630 2.900	8.625 ± 1.099 6.560 - 10.770 4.210	0.000 For 1vs2 0.058 For 3vs4 0.000 For 1vs3 0.000 For 2vs4
Cu	2.098 ± 1.047 1.250 - 2.800 1.550	2.978 ± 1.020 2.720 - 3.310 1.059	3.743 ± 1.018 3.460 - 3.980 0.520	3.412 ± 1.016 3.170 - 3.680 1.052	0.000 For 1vs2 0.014 For 3vs4 0.000 For 1vs3 0.000 For 2vs4
Zn	1.204 ± 1.096 1.037 - 4.930 4.560	1.075 ± 1.017 1.055 - 1.098 1.043	1.783 ± 0.825 0.590 - 3.360 2.76	1.540 ± 1.749 1.029 - 8.390 8.100	0.255 For 1vs2 0.545 For 3vs4 0.305 For 1vs3 0.027 For 2vs4
Ni	12.925 ± 3.949 6.850 - 21.590 14.740	16.7940 ± 19.089 2.510 - 65.210 62.710	34.472 ± 3.730 30.100 - 40.490 10.390	24.833 ± 5.532 15.760 - 33.320 17.560	0.242 For 1vs2 0.004 For 3vs4 0.000 For 1vs3 0.000 For 2vs4

1: Male Patients, 2:Female Patients, 3: Healthy Males, and 4:Healthy Females. The Mean Difference is Significant at 0.05 Level

3-7-4: العلاقة الارتباطية بين العناصر النزرة المقيمة في مجموعة المصابين بابيضاض الدم اللمفي الحاد بعد تلقيهم العلاج

بعد تلقي العلاج الكيميائي، ارتفعت نسبة العينات الّتي سجلت ارتبلطا ايجابيا عند تقييم عنصري **الحديد والنحاس** معاً لتصل الى **66%** من مجموع عينات مرضى الدراسة، وقد لوحظ إن العلاقة الارتباطية هذه اتسمت بالاتساق والمعنوية العالية (**p = 0.000**).

الجدول3-34: العلاقات الارتباطية للعناصر النزرة المُقيَمة في أمصال المجموعة المصابة بعد تلقي العلاج الكيميائي

	Trace Element (ppm)	Fe	Cu	Zn	Ni
r p	Fe	1	0.656 0.000	-0.214 0.256	0.494 0.005
	Cu	0.656 0.000	1	-0.438 0.016	0.223 0.235
	Zn	-0.214 0.256	-0.438 0.016	1	-0.135 0.477
	Ni	0.494 0.005	0.223 0.235	-0.135 0.477	1

ازداد عدد العينات المرتبطة ايجابياً مع بعضها البعض عند تقييم العلاقة بين **الحديد والنيكل** لتصل الى 50% من مجموع العينات المقيمة وبمستوى معنوية كبير (**p = 0.005**). سجلت نتائج الدراسة ارتفاعاً ملموساً في معامل الارتباط (**r = - 0.438**) بين **النحاس والخارصين** وزيادة في تناسق النتائج المسجلة مما أدى الى زيادة المعنوية الإحصائية.

تحولت العلاقة بين عنصري **الخارصين والحديد وكذلك الخارصين والنيكل** لتكن عكسية (**سالبة**) (**0.214 -** و **0.135 -** مع كل من **الحديد والنيكل** على التوالي) بعد تلقي العلاج الكيميائي وهي بذلك تخالف طبيعة الارتباط المسجلة للخارصين مع هذين العنصرين في عينات مجموعة السيطرة.

نتيجة للدور الحيوي الذي تؤديه مجموعة العناصر المقاسة في العمل الحالي تم افتراض مجموعة من الفرضيات لتفسير التغيرات الناتجة على مستوياتها: **(1)** يؤثر السرطان سلبياً على التوازن الطبيعي للمغذيات ومنها العناصر النزرة على وجه الخصوص بسبب مجموعة من العوامل يأتي في مقدمتها نقص التغذية وفقدان الشهية والتقيؤ و سوء الهضم و سوء الامتصاص (Ursula, *et al.*, 2006; Saadia, *et al.*, 2016). **(2)** من السمات المميزة للتحولات الخلوية غير الطبيعية هو تراجع مقدرة الخلية السرطانية على تخليق عدد من البروتينات وقد تكون البروتينات الخازنة أو الناقلة لعدد من العناصر النزرة او البروتينات المؤثرة عليها بشكل غير مباشر ضمن هذه البروتينات، وقد عززت هذا الفرض عدد من البحوث والدراسات السابقة التي أشارت الى تناقص مستويات عدد من البروتينات التي تؤدي مثل هذه الوظائف (Mustafa, *et al.*, 2013; Ihsan, 2017) ومن ضمنها دراسة مرتبطة بالبحث الحالي التي أثبتت تناقص في مستويات Ferritin لدى مرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد والذي ارتبط بشكل مباشر بانخفاض مستوى الحديد في عينات مرضى الدراسة (Humam, *et al.*, 2018). **(3)** العناصر المقيمة في العمل الحالي (**عدا النيكل**) تشترك في كونها مرافقات إنزيمية لعدد كبير من الإنزيمات المحفزة لتفاعلات الأكسدة والاختزال، وترتبط بشكل مباشر مع الإجهاد التأكسدي الخلوي الحاصل، ولما كان التقدم في الإصابة السرطانية يؤدي الى تعطل او نقصان كفاءة منظومة إنزيمات مضادات التأكسد مع تقدم مراحل المرض مما يؤدي الى تناقص مستويات العناصر المترافقة معها (Zuo, *et al.*, 2006; Inas, et al., 2017).

اتفقت نتائج الدراسة الحالية مع عدد كبير من الدراسات التي أشارت الى انخفاض مستوى Fe تزامنيا مع حدوث الإصابة السرطانية وتقدمها بشكل عام (Suzy and Frank, 2013; Merav, *et al.*, 2016; Yan, *et al.*, 2018) ومع سرطان الدم اللمفي الحاد بشكل خاص (Al-Ganimi, 2011; Terwilliger and Abdul-Ha, 2017)، في حين أتت النتائج متعارضة مع دراسات أخرى (Benhar, *et al.*, 2002).

كانت مستويات النحاس منخفضة في عينات المصابين بابيضاض الدم اللمفي الحاد وهذه النتائج كانت متخالفة مع العديد من الدراسات الخاصة بالعديد من أنواع الإصابات المرضية السرطانية وغير السرطانية (Eiman, *et al.*, 2016; Rana and Salah , 2016)

يؤثر Zn على نمو و تطوير وسلامة الجهاز المناعي وقد أشارت العديد من الدراسات الى أن نقص Zn يمكن أن يسبب خلل الخلايا التائية ويضعف وظائف المناعة الخلوية (Jackleen, 2014). جاءت نتائج الدراسة الحالية متوافقة مع عدد من الدراسات التي أثبتت حدوث انخفاضا كبيراً في

مستويات Zn في أمصال مرضى سرطان الدم اللمفي الحاد بالمقارنة مع مجموعة السيطرة (Cengiz, *et al.*, 2011; Atieh, *et al.*, 2012; Hussein, *et al.*, 2015).

بالرغم من تعثر الحصول على دراسات سابقة تشير الى دور النيكل في عملية حدوث التسرطن أو تأثر مستوياته بتقدم مراحل الإصابة وكون البحوث السابقة كانت قد أشارت الى دور هذا العنصر فقط في تحفيز ظهور أعراض المتزامنة الايضية المتمثلة باكتساب الوزن و ارتفاع مستوى الكولسترول والدهون الثلاثية وارتفاع ضغط الدم (Ihsan and Rasha, 2017)، كذلك أشارت دراسة أخرى الى إن الذين يتمتعون بمستويات عالية من النيكل كانوا اقل عرضة للإصابة البنكرياس بنسبة تتراوح ما بين 33% و 95%، وذلك مقارنة بمن يعانون من انخفاض مستويات هذه العناصر بالجسم إلا إن نتائج الدراسة الحالية تمثل نقطة شروع للعديد من الأعمال الخاصة بتأثير التغير في مستوى عنصر النيكل في سوائل الجسم المختلفة إثناء الإصابات المرضية المختلفة.

تعود الارتفاعات غير المعنوية إحصائيا في مستويات العناصر الأربع المقيمة في الدراسة الحالية الى طبيعة العلاج الكيميائي وما يحدثه من تأثيرات سمية في الأنسجة المصابة والسليمة والذي بدوره قد يعوق عملية العديد من العمليات الخلوية التي تتضمن إنتاج عدد من البروتينات المؤثرة بشكل مباشر في مستويات العناصر النزرة والية عملها في الخلايا، وقد اتفقت العديد من الدراسات السابقة والتي ارتكزت الى تقييم مستويات العناصر النزرة قبل وبعد تلقي العلاج الكيميائي في العديد من الإصابات السرطانية (استخدم البحوث الخاصة بالعلاجات الكيميائية).

3-8: دراسة اثر الإصابة بابيضاض الدم اللمفي الحاد و تقييم تأثير العلاج الكيميائي في وظائف الكلية

تعد الكلية عضو الإخراج الرئيسي ولها دورا مهم في تنظيم الماء وتوازن الايونات طبقا لاحتياج الجسم لها (Hall, 2011)، كما إن الكليتين تتحسس لتركيز البلازما من الأحماض الامينية و الكرياتنين و الكلكوز وتعد منظما مهما لعملية ضغط الدم و ايض الكلكوز (Shimmi, *et al.*, 2011) وتلعب الكليتين دورا أساسيا في آليات التوازن المائي في جسم الإنسان بو اسطة إعادة امتصاص المواد المترشحة والايونات و إخراج العديد من نواتج الايض الثانوية (Newman and Price, 1999)، تم دراسة عدد من المعايير الفسلجية والكيميائية لتقييم وظائف الكليتين لمرضى الدراسة عند تشخيص الإصابة بابيضاض الدم اللمفي الحاد وبعد تلقي العلاج الكيميائي ومقارنتها بنتائج هذه المعايير في مجموعة السيطرة.

3-8-1: تقييم وظائف الكلية لمجموعة الأفراد الأصحاء و مرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد قبل تلقي العلاج الكيميائي

تشير نتائج الدراسة الى وجود ارتفاع معنوي **(p = 0.000)** في تركيز كل من هرمون الببتيد الأذيني المُدر للصوديوم (ANP) و Urea في أمصال مجموعة مرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد مقارنة بمستوياتها في أمصال مجموعة السيطرة، وبنفس المنوال فقد سجلت الدراسة ارتفاعات معنوية **(p = 0.000)** في مستوى Microalbumin في العينات البولية لمجموعة المرضى مقارنة بمجموعة الأفراد الأصحاء. بشكل معاكس أشارت الدراسة الحالية الى انخفاض معنوي **(p = 0.001)** في مستوى Creatinin المصلي لدى أفراد المجموعة المصابة مقارنة بمستوياته لدى الأفراد السليمين. لم تسجل الدراسة وجود أي اختلافات معتد بها إحصائياً بين مجموعتي الدراسة عند تقييم مستوى Uric Acidفي أمصال العينات حيث بقيت مستويات هذا الناتج الأيضي ضمن مدياته الطبيعية **(2.4 - 6.5 mg/dl)**، وعلى الرغم من حالات فقدان الشهية وسوء التغذية المصاحبة لحالة الإصابة بالمرض إلا إن الدراسة رصدت عدد من القيم العالية نسبياً **(5.200 mM)** لدى الأطفال المصابين، وكما يلاحظ في **الجدول 3-35**.

الجدول3-35: مستويات بعض المعايير المستخدمة في تقييم وظائف الكلية لدى أفراد مجموعة السيطرة و المصابين بابيضاض الدم اللمفي الحاد قبل تلقي العلاج

Parameters	Subjects (n)		p - value
	Patients 30	Controls 30	
	Mean ± S.D. Min-Max Range	Mean ± S.D. Min-Max Range	
ANP Concentration (pg/ml)	55.773 ± 7.392 42.500 - 66.000 23.500	9.520 ± 0.572 8.400 - 10.500 2.100	0.000
Urea Concentration (mM)	29.100 ± 5.536 18.000 - 41.000 23.000	13.367± 3.681 4.000 - 18.000 14.000	0.000
Creatinin Concentration (mM)	0.737± 0.230 0.300-1.300 3.700	0.957± 0.267 0.600-1.400 0.800	0.001
Uric Acid Concentration (mg/dl)	3.750 ± 0.774 1.500 - 5.200 1.000	3.527± 0.448 3.000 - 4.200 1.200	0.177
Microalbumin Concentration (mg/dl)	37.767 ± 3.170 31.000 - 41.900 10.900	17.697 ± 3.550 9.50 - 22.000 12.500	0.000

بهدف متابعة التأثير المحتمل للاختلاف في الجنس لدى أفراد مجموعتي الدراسة في مستويات المعايير المقيمة لمتابعة وظائف الكلية خلال مرحلة الإصابة والعلاج، تمت المقارنة الضمنية للجنسين في المجموعة الواحدة ومابين المجموعتين لنفس الجنس.

أثبت اختبار تحليل المتغيرات **ANOVA** وجود ارتفاعاً **(p = 0.000)** في مستوى هرمون ANP عند الذكور المصابين بابيضاض الدم اللمفي الحاد مقارنة بإناث نفس المجموعة، حيث سجلت لدى ذكور هذه المجموعة أعلى معدل لهذا الهرمون وكذلك أعلى قيمة تركيز مسجلة في الدراسة الحالية وكما مبين في **الجدول 3-36**، في حين لم تسجل أية فروقات إحصائية بين الجنسين

لدى أفراد مجموعة السيطرة . أثبتت الدراسة وجود ارتفاعاً كبيراً وذو معنوية إحصائية **(p = 0.000)** في مستويات هرمون ANP لدى كل من ذكور وإناث المجموعة المصابة مقارنة بنظرائهم في مجموعة السيطرة.

على الرغم من أن أعلى معدلات Urea كانت قد سجلت لدى الأطفال الإناث المصابات بسرطان الدم اللمفي الحاد، في حين سجلت أعلى قيمة لهذا المعيار لدى ذكر مصاب بالمرض ، إلا ان نتائج العمل الحالي لم تسجل وجود فروقات مقبولة إحصائيا في مستويات Urea عند مقارنة إناث وذكور أفراد كل مجموعة من مجموعتي الدراسة معاً. وجدت الدراسة اختلافاً كبيراً في مستوى هذا المعيار لدى كل من ذكور و إناث المجموعة المصابة بسرطان الدم اللمفي الحاد مقارنة بنظرائهم في مجموعة السيطرة **(الجدول 3-36)**.

جاءت نتائج مقارنة فحوصات Creatinin للجنسين في المجموعة الواحدة مشابهاً لما تم ملاحظته في نتائج فحوصات Urea على الرغم من النقصان المسجل في مستويات هذا المعيار لدى المصابين مقارنة بالاصحاء وكما يظهر في **الجدول 3-36**. أظهرت الدراسة وجود فروقا إحصائية **(p = 0.007)** عند مقارنة الذكور المصابين مع الأصحاء، في حين أخفقت الدراسة في إيجاد اختلافاتٍ معنوية عند إجراء المقارنة الإناث في مجموعتي الدراسة.

أظهرت الدراسة ارتفاعاً في مستوى Uric Acid **(من حيث معدل Uric Acid وأعلى قيمة منفردة مسجلة للمعيار)** عند إناث المجموعة المصابة مقارنة بذكور تلك المجموعة **(سجلت أوطأ مستويات Uric Acid لدى الذكور المصابين بابيضاض الدم اللمفي الحاد من بين جميع الأفراد المشاركين في العمل الحالي)** في حين لم تسجل مثل هذه النتيجة عند المقارنة بين الإناث والذكور الأصحاء، من جاب آخر فقد كان للتقارب بين معدلات Uric Acid لدى الذكور في المجموعتين أثرا في غياب الفرق المعنوي عند مقارنة المجموعتين، في حين رصدت الدراسة وجود فروقا معنويا **(p = 0.001)** عند إجراء المقارنة بين إناث مجموعتي الدراسة **(الجدول 3-36)**.

الجدول 3-36: مستويات بعض معايير تقييم وظائف الكلية لدى الأفراد الأصحاء من الذكور و الإناث و المرضى بابيضاض الدم اللمفي الحاد عند التشخيص

Parameters	Subjects (n)				p - value
	Patients 30		Controls 30		
	Males 19 Mean ± S.D. Min-Max Range	Females 11 Mean ± S.D. Min-Max Range	Males 18 Mean ± S.D. Min-Max Range	Females 12 Mean ± S.D. Min-Max Range	
ANP Concentration (pg/ml)	59.950 ± 3.374 54.000 - 66.000 12.000	47.42 ± 5.98 2.900 - 42.500 20.400	9.870 ± 0.230 9.500 - 0.500 1.000	8.820 ± 0.391 8.400 - 9.500 1.100	0.000 For 1vs2 0.386 For 3vs4 0.000 For 1vs3 0.000 For 2vs4
Urea Concentration (mM)	28.100 ± 5.955 18.000 - 41.000 23.000	31.100 ± 4.149 25.000 - 38.000 13.000	12.500 ± 3.940 4.000 - 18.000 14.000	15.100 ± 2.424 11.000 - 18.000 7.000	0.097 For 1vs2 0.149 For 3vs4 0.000 For 1vs3 0.000 For 2vs4
Creatinin Concentration (mM)	0.7200 ± 0.248 0.300 - 1.300 1.000	0.770 ± 0.195 0.500 - 1.200 0.700	0.945 ± 0.254 0.600 - 1.400 0.800	0.980 ± 0.305 0.600 - 1.400 0.800	0.612 For 1vs2 0.722 For 3vs4 0.007 For 1vs3 0.068 For 2vs4
Uric Acid Concentration (mg/dl)	3.4900 ± 0.711 1.500 - 4.600 3.100	4.270 ± 0.643 3.400 - 5.200 1.800	3.595 ± 0.457 3.000 - 4.200 1.200	3.390 ± 0.418 3.000 - 4.000 1.000	0.001 For 1vs2 0.366 For 3vs4 0.569 For 1vs3 0.001 For 2vs4
Microalbumin Concentration (mg/dl)	39.775 ± 1.260 38.000 - 41.900 3.900	33.750 ± 1.465 31.000 - 36.000 5.000	19.040 ± 2.732 11.500 - 22.000 10.500	15.010 ± 3.591 9.500 - 18.600 9.1000	0.000 For 1vs2 0.000 For 3vs4 0.000 For 1vs3 0.000 For 2vs4

1: Male Patients, 2:Female Patients, 3: Healthy Males, and 4:Healthy Females. The Mean Difference is Significant at 0.05 Level

بصورة عامة لوحظ إن أوطأ مستويات Microalbumin البولي كانت قد سجلت في عينات الإناث بصرف النظر عن كونها مصابة أو سليمة. بيت الدراسة وجود اختلافات معنوية كبيرة بين الذكور والإناث في كل مجموعة من مجموعتي الدراسة على حدا، كذلك لوحظت الفروق ذاتها عند مقارنة الذكور المصابين مع أقرانهم الأصحاء وبنفس المنوال سجلت فروقا مماثلة عند مقارنة مستويات Microalbumin في العينات البولية للإناث المصابات بسرطان الدم اللمفي الحاد مع نظيراتهم السليمات (**الجدول 3-36**).

3-8-2: دراسة العلاقة الارتباطية لمعايير تقييم وظائف الكلية في مجموعتي الدراسة

بهدف تقييم العلاقات الارتباطية بين المعايير المنتقاة في العمل الحالي لمتابعة وظائف الكلية وما يطرأ عليها من تأثير ناجم عن الإصابة السرطانية، تم اعتماد Person's Correlation لإيجاد مدى تزامنية التغير في مستويات المعايير المختبرة معا.

يشير **الجدول 3-37** الى غياب المعنوية عن العلاقات الارتباطية المختبرة في أربع من المعايير المقيمة لمتابعة وظائف الكلية لدى الأفراد في مجموعة السيطرة، في حين سجلت الدراسة وجود علاقة ارتباطية موجبة لمستويات هرمون ANP المصلي مع Microalbumin المقاس في إدرار عينات الأطفال السليمين.

الجدول3-37: العلاقات الارتباطية لمعايير تقييم وظائف الكلية في أمصال مجموعة السيطرة

	Parameters	ANP	Urea	Creatinin	Uric Acid	Microalbumin
r p	ANP	1	-0.340 0.066	-0.010 0.959	0.252 0.180	0.560 0.001
	Urea	-0.340 0.066	1	-.0008 0.967	-0.058 0.759	-0.186 0.326
	Creatinin	-0.010 0.959	-.0008 0.967	1	0.229 0.224	0.227 0.228
	Uric Acid	0.252 0.180	-0.058 0.759	0.229 0.224	1	0.303 0.103
	Microalbumin	0.560 0.001	-0.186 0.326	0.227 0.228	0.303 0.103	1

أما في مجموعة الأفراد المصابين بابيضاض الدم اللمفي الحاد (قبل تلقيهم العلاج) فقد سجلت الدراسة وجود علاقات ارتباطية معتد بها إحصائيا، حيث لوحظت علاقة ارتباطية سالبة لدى **66%** من أفراد المجموعة المصابة وبمستوى معنوية **p = 0.031** عند مقارنة مستويات هرمون ANP مع Uric Acid، في حين أظهرت النتائج الإحصائية وجود علاقة ارتباطية موجبة لمستويات هذا الهرمون مع مستويات Microalbumin في ما يقارب **86%** من عينات المجموعة المصابة وبمستوى معنوية **0.000 = p**. من جانب آخر، سجلت الدراسة وجود علاقة ارتباطية سالبة لمستويات Uric Acid مع مستويات Microalbumin **(r = - 0.607 at p = 0.026)**، في حين فشلت كل من Urea و Creatinin في إظهار علاقة ارتباطية مع بعضهما أو مع باقي المعايير المقيمة، وكما مبين في **الجدول 3-38**.

الجدول3-38: العلاقات الارتباطية لمعايير تقييم وظائف الكلية في أمصال المجموعة المصابة عند التشخيص

r p	Parameters	ANP	Urea	Creatinin	Uric Acid	Microalbumin
	ANP	1	-0.224 0.235	0.051 0.790	-0.660 0.031	0.864 0.000
	Urea	-0.224 0.235	1	0.119 0.531	0.304 0.103	-0.221 0.240
	Creatinin	0.051 0.790	0.119 0.531	1	-0.121 0.523	-0.182 0.337
	Uric Acid	-0.660 0.031	0.304 0.103	-0.121 0.523	1	-0.607 0.026
	Microalbumin	0.864 0.000	-0.221 0.240	-0.182 0.337	-0.607 0.026	1

3-8-3: تقييم وظائف الكلية لمجموعة الأفراد الأصحاء و مرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد بعد تلقي العلاج الكيميائي

تشير نتائج الدراسة الحالية الى حدوث خللاً في كفاءة الكلية مما يؤدي الى تلكؤها للقيام بوظائفها نتيجة للإصابة السرطانية، و لأجل متابعة تراجع الأذى الخلوي المفترض حصوله نتيجة تلقي العلاج الكيميائي تم مراقبة معايير تقييم الكفاءة الكلوية لدى أفراد المجموعة المصابة.

يظهر **الجدول 3-39** وجود فروقا إحصائية امتازت بالمعنوية **(p = 0.000)** عند مقارنة المعايير المنتقاة لتقييم وظائف الكلية عند المرضى بابيضاض الدم اللمفي الحاد بعد تلقيهم العلاج الكيميائي مع أقرانهم الأصحاء، حيث لوحظ ارتفاعاً كبيرا للمعايير الخمس المقيمة في عينات المرضى مقارنة بمستوياتها لدى الأصحاء.

الجدول3-39: مستويات بعض المعايير المستخدمة في تقييم وظائف الكلية لدى أفراد مجموعة السيطرة و المصابين بابيضاض الدم اللمفي الحاد بعد تلقي العلاج

Parameters	*Subjects (n)*		*p - value*
	Patients 30	*Controls 30*	
	Mean ± S.D. Min-Max Range	*Mean ± S.D. Min-Max Range*	
ANP Concentration (pg/ml)	*50.413 ± 3.876* *41.200 - 54.600* *13.400*	*9.520 ± 0.572* *8.400 - 10.500* *2.100*	*0.000*
Urea Concentration (mM)	*46.867 ± 3.277* *39.000 - 54.000* *15.000*	*13.367± 3.681* *4.000 - 18.000* *14.000*	*0.000*
Creatinin Concentration (mM)	*1.730 ± 0.218* *1.300 - 2.300* *1.000*	*0.957 ± 0.267* *0.600-1.400* *0.800*	*0.000*
Uric Acid Concentration (mg/dl)	*4.907 ± 0.840* *3.600 - 6.600* *3.000*	*3.527 ± 0.448* *3.000 - 4.200* *1.200*	*0.000*
Microalbumin Concentration (mg/dl)	*65.807 ± 5.434* *58.400 - 73.500* *15.100*	*17.697 ± 3.550* *9.50 - 22.000* *12.500*	*0.000*

يبين **الجدول 3-40** وجود فروقاً معنوية **(p = 0.000)** بين الإناث والذكور المصابين بعد تلقيهم العلاج الكيميائي عند مقارنة مستويات هرمون ANP في أمصال المجموعتين لصالح مجموعة

الذكور، في حين لم تسجل الدراسة مثل هذه الفروق بين الجنسين في مجموعة السيطرة. كانت الاختلافات معنوية (**p = 0.000**) عند مقارنة المصابين مع أقرانهم الأصحاء من ذات الجنس.

لم تسجل الدراسة وجود اختلافات بين الإناث والذكور المصابين بعد تلقي العلاج عند تقييم مستويات Urea لديهم، حيث بقيت مستوياتها متقاربة في الجنسين، في حين سجلت الدراسة ارتفاعات كبيرة لمستويات Urea عند الذكور والإناث المرضى مقارنة بنظرائهم من الأصحاء.

بعد تلقي العلاج الكيميائي، بينت نتائج الدراسة حدوث تغييرات كبيرة في مستويات Creatinin لدى مجموعة المرضى من الجنسين مقارنة بأقرانهم من كلا الجنسين في مجموعة السيطرة، في حين بقيت الفروقات بين الجنسين في المجموعة الواحدة (مجموعة المرضى أو مجموعة الأصحاء على حد سواء) تخلو من المعنوية (**الجدول 3-40**).

على الرغم من الارتفاع في مستويات Uric Acid بعد تلقي العلاج الكيمياىئي بمقدار كبير لدى مجموعة المرضى بابيضاض الدم اللمفي الحاد مقارنة بالأفراد الأصحاء في مجموعة السيطرة إلا إن مستوياته بقيت مرتفعة (**5.390 mg/dl**) بمقدار ملحوظ لدى الإناث المصابات مقارنة بالذكور في نفس المجموعة.

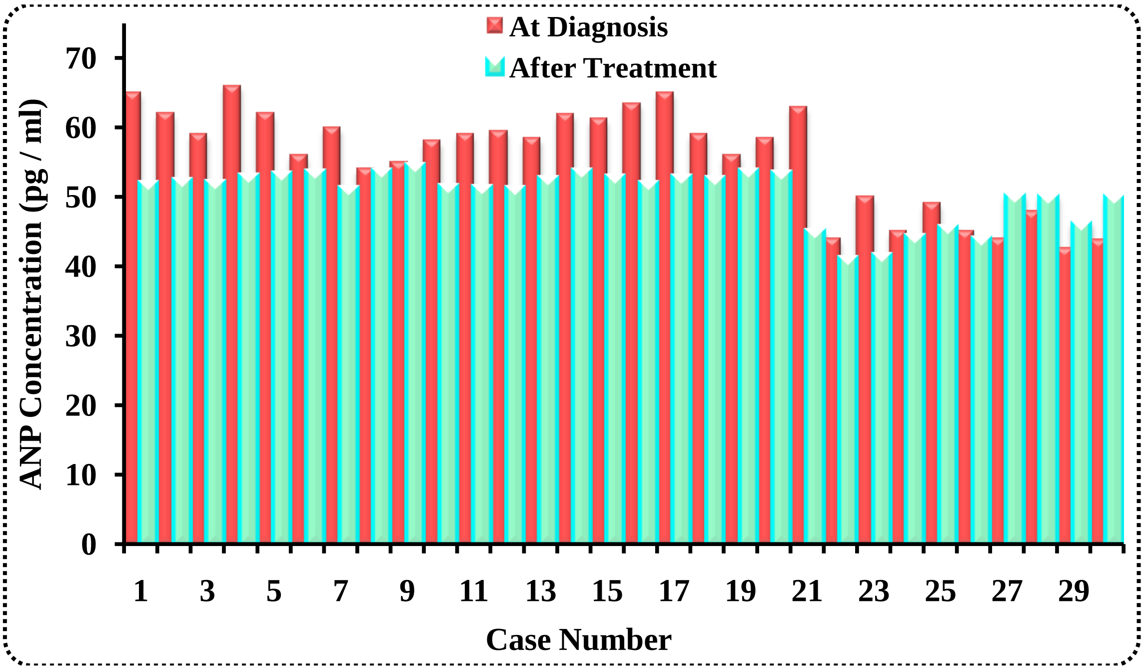
ظلت مستويات Microalbumin مرتفعة لدى ذكور كلا المجموعتين مقارنة بإناثها، وكما يظهر في **الجدول 3-40**، من جانب أخر سجلت الدراسة فروقا إحصائية كبيرة عند مقارنة الذكور المصابين بعد تلقي العلاج مع الأصحاء، وبنفس المنوال سجلت الدراسة فروقا معنوية عالية (**p = 0.000**) عند مقارنة الإناث المصابات بأقرانهن السليمات في مجموعة السيطرة.

الجدول 3-40: مستويات بعض معايير تقييم وظائف الكلية لدى الأفراد الأصحاء من الذكور و الإناث و المرضى بابيضاض الدم اللمفي الحاد بعد تلقي العلاج الكيميائي

Parameters	Subjects (n)				p - value
	Patients 30		Controls 30		
	Males 18 Mean ± S.D. Min-Max Range	Females 12 Mean ± S.D. Min-Max Range	Males 19 Mean ± S.D. Min-Max Range	Females 11 Mean ± S.D. Min-Max Range	
ANP Concentration (pg/ml)	52.720 ± 0.963 51.200 - 54.600 3.400	45.800 ± 3.315 41.200 - 50.100 8.900	9.870 ± 0.230 9.500 - 0.500 1.000	8.820 ± 0.391 8.400 - 9.500 1.100	0.000 For 1vs2 0.068 For 3vs4 0.000 For 1vs3 0.000 For 2vs4
Urea Concentration (mM)	47.150 ± 3.774 39.000 - 54.000 15.000	46.300 ± 2.003 44.000 - 50.000 6.000	12.500 ± 3.940 4.000 - 18.000 14.000	15.100 ± 2.424 11.000 - 18.000 7.000	0.524 For 1vs2 0.055 For 3vs4 0.000 For 1vs3 0.000 For 2vs4
Creatinin Concentration (mM)	1.730 ± 0.166 1.500 - 2.100 0.600	1.730 ± 0.309 1.300 - 2.300 1.000	0.945 ± 0.254 0.600 - 1.400 0.800	0.980 ± 0.305 0.600 - 1.400 0.800	0.996 For 1vs2 0.717 For 3vs4 0.000 For 1vs3 0.000 For 2vs4
Uric Acid Concentration (mg/dl)	4.665 ± 0.764 3.600 - 6.600 3.000	5.390 ± 0.809 4.000 - 6.600 2.600	3.595 ± 0.457 3.000 - 4.200 1.200	3.390 ± 0.418 3.000 - 4.000 1.000	0.005 For 1vs2 0.407 For 3vs4 0.000 For 1vs3 0.000 For 2vs4
Microalbumin Concentration (mg/dl)	68.785 ± 4.064 61.000 - 73.500 12.500	59.850 ± 1.059 58.400 - 61.200 2.800	19.040 ± 2.732 11.500 - 22.000 10.500	15.010 ± 3.591 9.500 - 18.600 9.1000	0.000 For 1vs2 0.000 For 3vs4 0.000 For 1vs3 0.000 For 2vs4

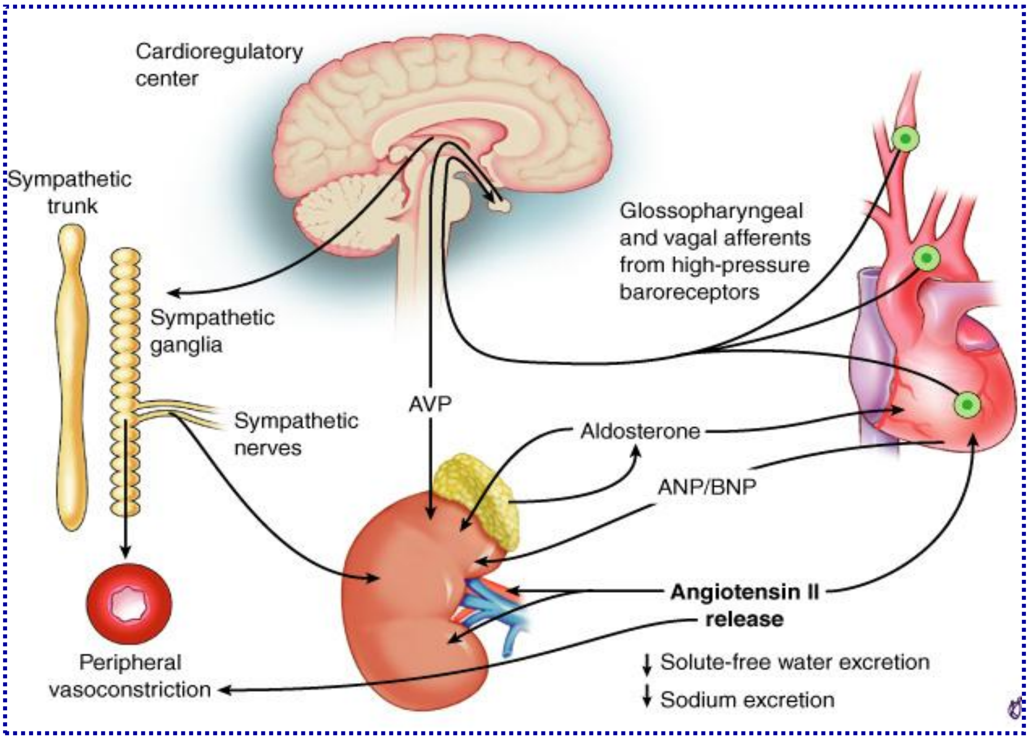
1: Male Patients, 2:Female Patients, 3: Healthy Males, and 4:Healthy Females. The Mean Difference is Significant at 0.05 Level

يشير **الشكل 3-13** الى انخفاض معتدل نسبيا في مستويات هرمون الببتيد الأذيني المُدر للصوديوم لدى 27 حالة من المرضى المشاركين في الدراسة الحالية، في حين بقيت مستويات هذا الهرمون دون تغيير لدى 3 من المصابين، في حين سجلت الدراسة وجود ارتفاع **($p \leq 0.005$)** في مستويات كل من و Urea و Creatinin و Uric Acid و Microalbumin لدى جميع الأفراد المصابين بسرطان الدم اللمفي الحاد عقب تلقيهم العلاج الكيميائي وكما مبين في **الأشكال 3-15 و3-16و 3-17 و3-18** ;على التوالي.



الشكل 3-13: مستويات هرمون ANP في أمصال مرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد عند تشخيص إصابتهم بالمرض وبعد تلقيهم العلاج الكيميائي

هناك عدة أدلة على قيام هرمون ANP في السيطرة على ضغط الدم بعدة طرق منها أن يعمل هرمون ANP بالحث المباشر على استرخاء الأوعية بوساطة القنوات الأيونية في خلايا العضلات الملساء للأوعية الدموية وبالتالي يحدث فرط استقطاب غشاء الخلية (Dora, *et al.*, 2001). يحدث تأثير الهرمون عند ارتباط هرمون ANP بمستقبلات في غشاء الخلية، معظم هذه المستقبلات موجودة في الكلية و ارتباط ANP الى مستقبلات يمكن أن تنتج عنه عدة استجابات منها انخفاض ضغط الدم و زيادة معدل ترشيح الكبيبة، وبالتالي ذلك سيقود إلى إدرار المزيد من البول Diuresis وطرح الصوديوم (Birkenfeld, *et al.*, 2005; Sarzani, *et al.*, 2008).

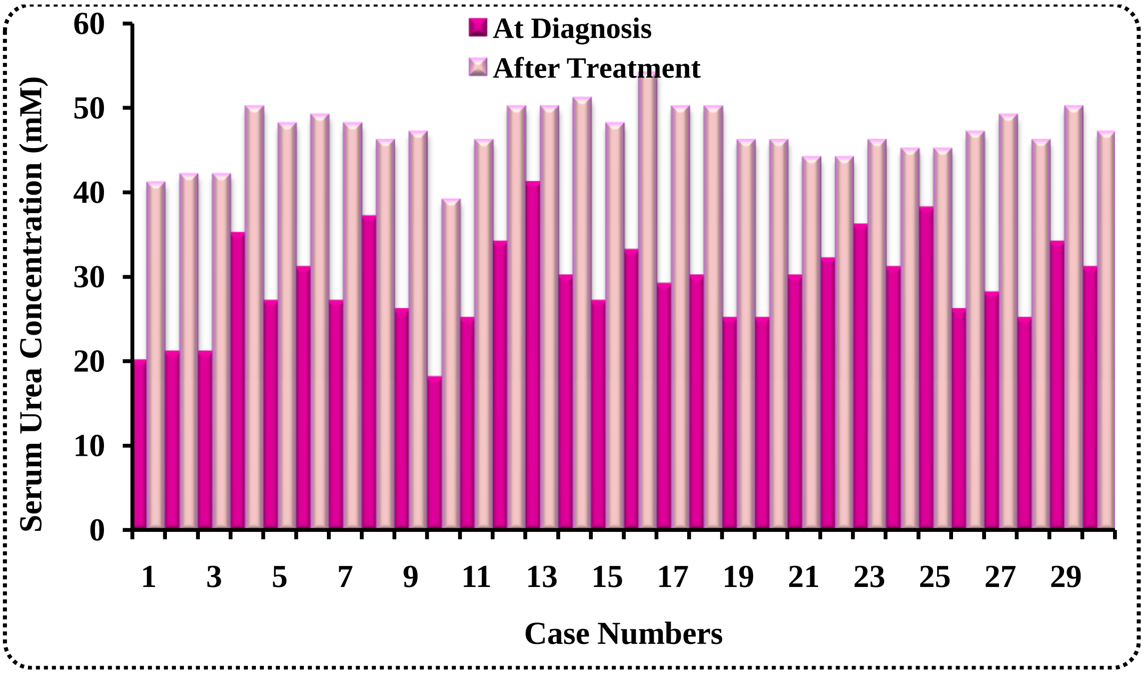


الشكل 3-14: الأعضاء الحيوية التي يتداخل هرمونANP في تنظيم وظائفها بشكل مباشر أو غير مباشر

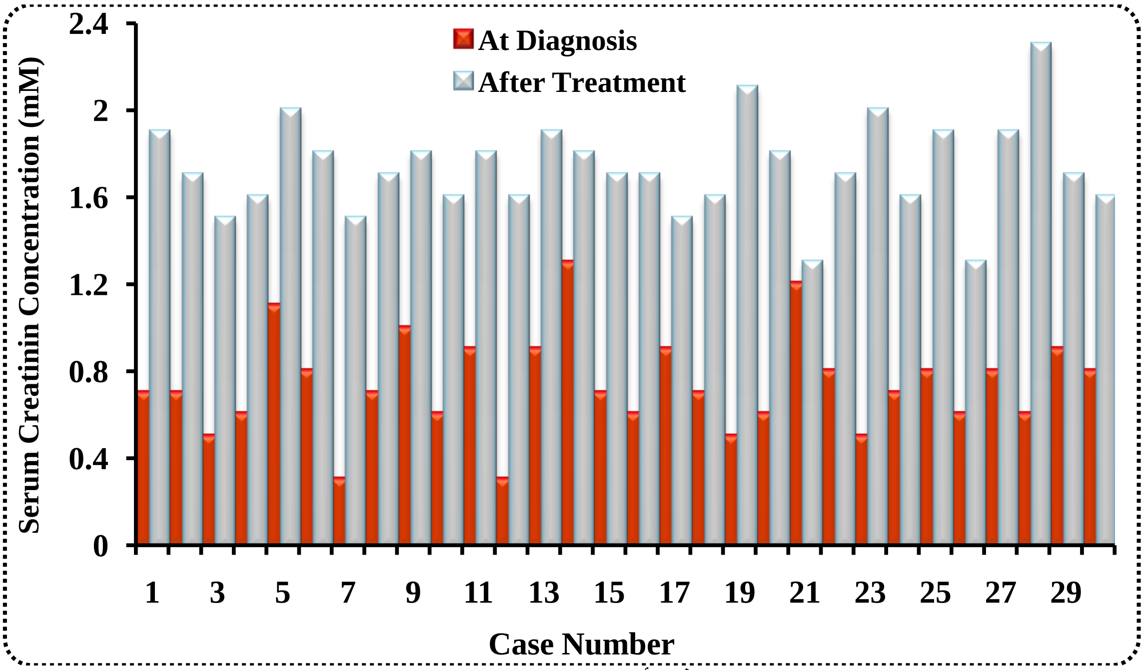
بينت عدد من الدراسات أن ارتفاع مستوى هرمون ANP يُستخدم كأحد الدوال المهمة للعديد من الأمراض منها الأمراض التي لها علاقة بالقلب و تحديدا الاحتساء القلبي الحاد و الأمراض السرطانية (Andrade, *et al*., 2011; Benedini, *et al*., 2012; Wang, *et al*., 2013)، في حين أظهرت دراسات سابقة أن ارتفاع مستويات الـ ANP لدى مرضى السرطان بشكل كبير مقارنة بالأفراد الأصحاء وربما يعود السبب الى تداخله مع عمل الألبومين (Milman and Pedersen, 2007).

تتفق نتائج الدراسة الحالية مع دراسة Keiichi التي أشارت الى ارتفاع مستويات الـANP في عينات أمصال مرضى لعدد من السرطانات (Keiichi, *et al*., 2007)، كذلك كانت النتائج متناسقة مع دراسة Hayakawa والتي بينت ارتفاع مستويات الـ ANP لدى الأطفال الذين يعانون من ابيضاض الدم اللمفي الحاد والذين خضعوا للعلاج الكيميائي بعقار الدوكسوروبين (Hayakawa, *et al*., 2006) في حين أشارت دراسات حديثة الى الأدوار الحيوية التي يظهرها هرمون ANP في كبح حدوث التحولات السرطانية من ناحية وتثبيط عملية انبثاث الخلايا السرطانية الى أنسجة جديدة لذلك

وظفت هذه الإمكانية في تدعيم عمل العلاج الكيميائي (Serafino and Pierimarchi, 2014; Takashi, *et al.*, 2015; Nojiri, *et al.*, 2015).



الشكل 3-15: مستويات Urea في أمصال مرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد عند تشخيص إصابتهم بالمرض وبعد تلقيهم العلاج الكيميائي



الشكل 3-16: مستويات Creatinin في أمصال مرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد عند تشخيص إصابتهم بالمرض وبعد تلقيهم العلاج الكيميائي

تعد **Urea** احدى المركبات النيتروجينية التي تنتج بشكل رئيسي من عمليات التمثيل الغذائي للبروتينات في الكبد حيث تنقل في الدم إلى الكلى و تطرح مع البول (Mani, 2003). رغم أن مستوى Urea في الدم يعتبر مؤشراً غير حساس لتقييم الوظيفة الكلوية إلا أن سهولة قياسه جعلته من الاختبارات الشائعة، وترجع عدم حساسية هذا الاختبار الى كون Urea تترشح بصورة حرة خلال النبيبات الكلوية. 50 % من اليوريا المترشحة يعاد امتصاصها لهذا يتم استخدام فحص Creatinin للتحري عن الوظيفية الكلوية حيث يترشح كليا دون إن يعاد امتصاصه من قبل النبيبات الكلوية (Loughridge and Lewis, 2008).

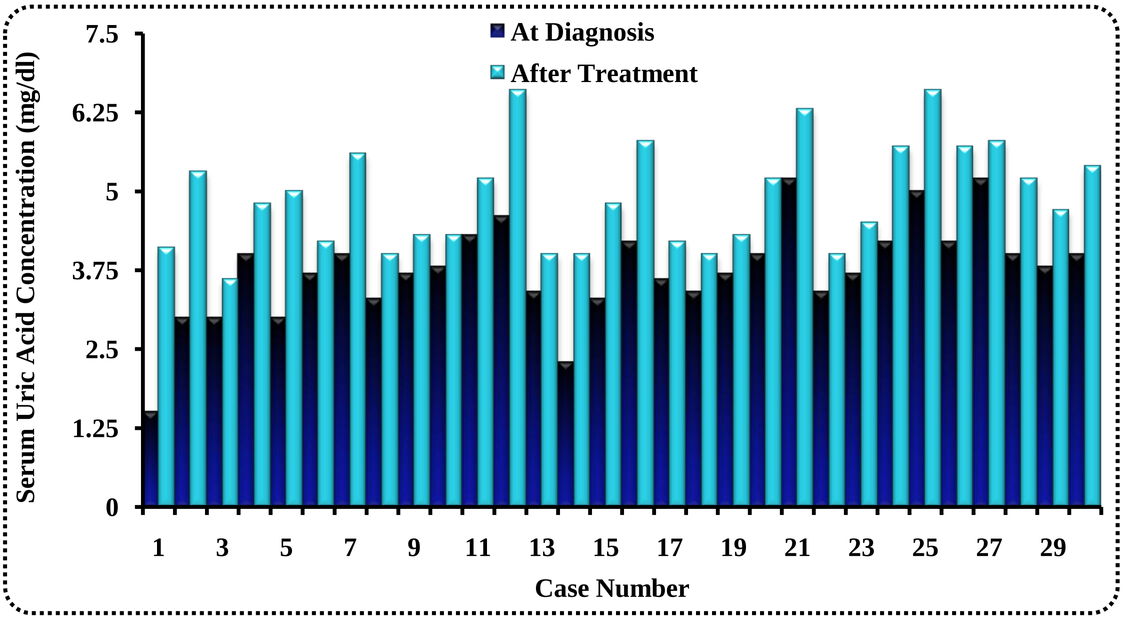
ترتفع مستويات Urea في الدم تزامناً مع عدد من الاعتلالات منها الالتهاب الكلوي الحاد والمزمن والتهاب الكبيبة الكلوية والفشل الكلوي و تصلب الكلية والانسداد البولي والاصابات السرطانية.

سجلت الدراسة الحالية ارتفاعات كبيرة لل Urea في عينات المصابين بسرطان الدم اللمفي الحاد عند التشخيص وبعد تلقي العلاج الكيميائي، ويمكن ان يفسر هذا الارتفاع كناتج لزيادة عمليات الهدم الخلوي من ناحية وتعزيز للمسارات الايضية الهدمية للبروتينات في الخلايا السليمة بهدف امداد الخلايا السرطانية بالمواد الاولية لمواكبة النشاط البنائي المفرط وغير المسطير عليه، اما العلاج الكيميائي فله اثر كبير في تعزيز مستويات Urea المنتجة بسبب حالات الجفاف وذلك لفقد كمية كبيرة من السوائل مثل القيء المستمر والإسهال الشديد الناتج من الأعراض الجانبية للعلاج الكيميائي. جاءت نتائج الدراسة متفقة مع عدد كبير من الدراسات (Whitby, *et al*., 1987; Dixon and Brunskill, 1999; Braunwald, *et al*., 2005; Ghafil, *et al*., 2012).

يعتبر **Creatinin** من المركبات النتروجينية غير البروتينية ينتج من فقدان جزيئة ماء من **Creatine**، اما في الانسجة العضلية الهيكلية فينتج من **Creatine Phosphate** ويستخلص من الدم بوساطة الكلى، إذا يترشح في النبيبات الكلوية ويطرح عن طريق الإدرار للخارج من دون إعادة امتصاص من قبل النبيبات الكلوية الصغيرة (Miyauchi and Hruska,1990)، ويكون تركيزه ثابتاً تقريبا في الدم لدى الأشخاص الأصحاء و حتى عند وجود خلل طفيف في عمل الكلية، إذ لا ترتفع مستوياته في عامة الإمراض الكلوية إلا في حالة وجود تلف كبير في الكلية يمنعها من الترشيح وطرح الفضلات.

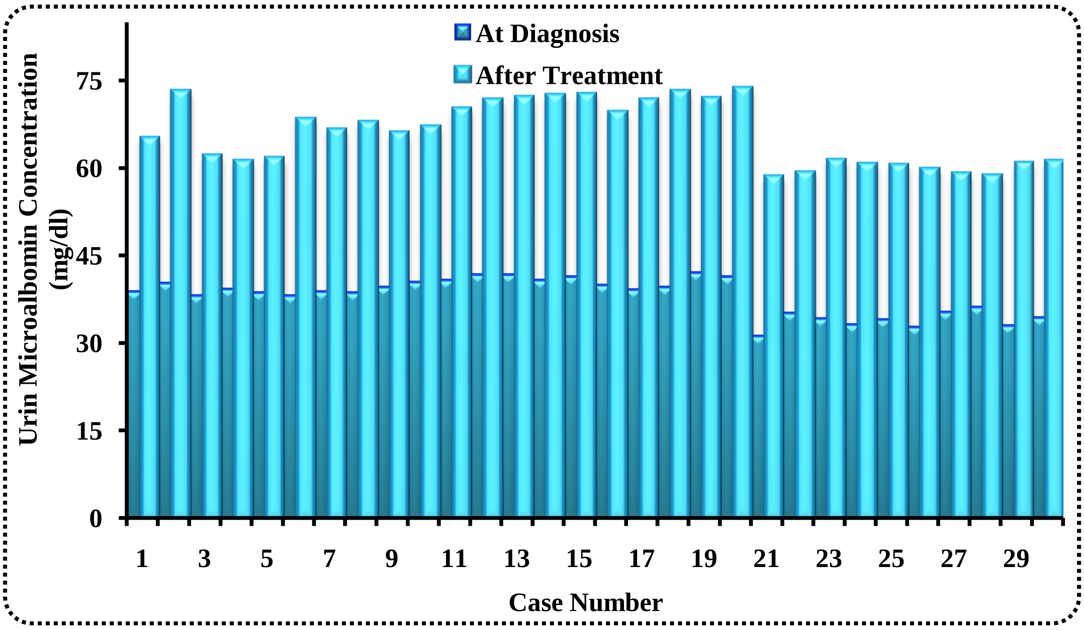
بشكل عام وجد ان مستويات Creatinin لدى الذكور أعلى منها في الإناث، من جانب آخر وجد إن مستويات هذا المركب لدى النباتين تعد واطئة مقارنة بمن تكون وجباتهم الغذائية حاوية على اللحوم. يزداد مستوى Creatinin في الدم في حالات ضرر النسيج الكلوي او حالات الفشل الكلوي الحاد اوالمزمن اوانسداد المجاري البولية (Roger, *et al*., 1997) ونتيجة لثبات مستواه في الدم إلى حد كبير لذا يستعمل كموشر لوظيفية الكبيبة (Stevens and Levy, 2005).

اشارت الدراسة الحالية الى وجود انخفاض كبير في مستويات Creatinin لدى افراد المجموعة المصابة وبالاخص الذكور منهم، وقد يعزى النقصان هذا الى: **(1)** نقصان البروتين المتناول تغذوياً بسبب سوء التغذية وفقدان الشهية المتزامن مع الاصابة بالسرطان **(2)** ضمور العضلات الناجم عن تقدم الاصابة السرطانية وقلة الحركة والوهن الجسمي **(3)** اظطراب عمل الكلية الناجم عن نقصان حجم الدم المتزامن مع حدوث السرطان مما يؤدي الى انخفاض في كفاءة الترشيح عبر الكبيبة. في حين سجلت الدراسة ارتفاعاً في مستويات Creatinin عقب العلاج الكيميائي وقد يعود ذلك الارتفاع الى: **(1)** الضرر الذي يلحق بالأنسجة بعد معاملتها بالعلاج الكيميائي مسببا لها انحلال لعدد كبير من الخلايا **(2)** كذلك قد يعود الارتفاع في مستوى Creatinin عقب التعاطي مع العلاج الكيميائي الى الفشل الكلوي المحتمل الحدوث في عدد كبير من المصابين بالأمراض السرطانية (3) و أخيرا قد يكون ذلك الارتفاع ناجم عن الجفاف والذي يمثل احد التعقيدات المهمة المتزامنة مع تطبيق العلاج الكيميائي ويكون ذلك التأثير في أشده عند الأطفال.



الشكل 3-17: مستويات Uric Acid في أمصال مرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد عند تشخيص إصابتهم بالمرض وبعد تلقيهم العلاج الكيميائي

لم تسجل الدراسة فروقا معنوية لمستويات **Uric Acid** عند مقارنة المرضى بالأصحاء، في حين كانت الفروقات واضحة للغاية بين الجنسين في عينة مرضى الدراسة من ناحية ومن ناحية أخرى بين الإناث المصابات والسليمات، ومن الممكن ان يعود ارتفاع مستوى Uric Acid الى الخلل في التمثيل الأيضي لمركبات Purines الناجم عن الإصابة السرطانية (Johnstone, 2005; Olayinka and Olukowade, 2010)، جاءت الدراسة م توافقة مع دراسة Chaudhary والتي عزت الارتفاع في مستويات Uric Acid للإصابة بداء النقرس والسرطان (Chaudhary, *et al.*, 2013).



الشكل 3-18: مستويات Microalbumin في عينات الإدرار لمرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد عند تشخيص إصابتهم بالمرض وبعد تلقيهم العلاج الكيميائي

تتباين سمية العقاقير المستعملة في العلاج الكيميائي للسرطان تبعاً لعدة عوامل منها: سمية العقار وجرعته وجدول إعطائه وطريقة وقابلية المريض للتأثر به وجنس المريض، اذ وجد أن الإناث يمكن أن تتأثر عند جرعة منخفضة من العقار مقارنة بالرجال (Eli and Company, 2003)، من جانب آخر أكدت دراسة Engstrom إن الاختلافات التركيبية و الفسلجية بين الجنسين أدت دورا مهما باختلاف مستويات الإنزيمات إضافة إلى عوامل أخرى منها مستوى تخلص الجسم من العقار الكيميائي وهذا بدوره يعتمد على عاملي جنس الشخص وعمره (Engstrom, *et al*., 1998).

3-8-4: دراسة العلاقة الارتباطية بين معايير تقييم وظائف الكلية لدى مجموعة المصابين بابيضاض الدم اللمفي الحاد بعد تلقي العلاج الكيميائي

بعد تلقي العلاج الكيميائي ودراسة تأثيره في معايير تقييم وظائف الكلية، تمت دراسة العلاقات بين تلك المعايير وقد بينت الدراسة وجود علاقات ارتباطية معترف بها إحصائيا **($p < 0.05$)** عند اختبار المعايير الخمس المقيمة مع بعضها البعض. أشارت الدراسة الى وجود علاقة معنوية سالبة لمستويات هرمون ANP مع مستويات Uric Acid **($r = -0.631$** عند **$p = 0.044$)** في حين امتاز الارتفاع في مستوى هذا الهرمون بالانسجام والتوافقية مع الارتفاع في مستوى

Microalbumin لدى ~90% من العينات المضمنة في العمل الحالي، وبنفس المنوال وجد ان الارتفاع في مستويات Microalbumin جاء متوافقاً في ما يقارب **65%** من عينات الدراسة مع الارتفاع في مستويات Uric Acid، في حين لم تسجل باقي المعايير المقاسة أي علاقات ارتباطية مقبولة إحصائيا وكما مبين في **الجدول 3-41**.

الجدول3-41: العلاقات الارتباطية لمعايير تقييم وظائف الكلية في أمصال المجموعة المصابة بعد تلقي العلاج الكيميائي

r p	Parameters	ANP	Urea	Creatinin	Uric Acid	Microalbumin
	ANP	1	0.222 0.238	0.173 0.360	-0.631 0.044	0.895 0.000
	Urea	0.222 0.238	1	0.020 0.915	0.114 0.548	-0.221 0.240
	Creatinin	0.173 0.360	0.020 0.915	1	-0.168 0.374	-0.182 0.337
	Uric Acid	-0.631 0.044	0.114 0.548	-0.168 0.374	1	0.549 0.012
	Microalbumin	0.853 0.000	-0.221 0.240	-0.182 0.337	0.649 0.012	1

3-9: دراسة اثر الإصابة بابيضاض الدم اللمفي الحاد و تقييم تأثير العلاج الكيميائي في وظائف الكبد

صممت الدراسة الحالية لتقيم وظائف الكبد الرئيسية الثلاث التصنيعية والوظائف التنظيمية المعتمدة على سلامة الخلايا الكبدية وأخيرا الوظيفية الإستخراجية في أمصال مرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد عند التشخيص الأولي بالإصابة بهدف التحقق عن تأثير الإصابة السرطانية في فعالية الخلايا الكبدية ثم متابعة التحري عن الأثر الناجم عن تلقي العلاج الكيميائي في وظائف الكبد، ولأجل تحقيق عملية التقييم هذه تم انتقاء مجموعة معايير مرجعية هي : تقدير مستوى البروتينات الكلية في المصل Serum Total Proteins (STP) كأساس لتقيم **الوظيفة التصنيعية** وتقيم مستوى الفعالية الإنزيمية لكل من Aspartate Aminotransferase (AST/**GOT**) and Alanine Aminotransferase (ALT/**GPT**) كأساس لتقييم **كفاءة الكبد التنظيمية** ، في حين تم اعتماد مستوى الفعالية الإنزيمية لإنزيم Alkaline Phosphatase (ALP) كمرجع **للوظيفة الإستخراجية** في الكبد.

3-9-1: تقييم وظائف الكبد لمجموعة الأفراد الأصحاء و مرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد قبل تلقي العلاج الكيميائي

خلال فترة التشخيص الأولي بالإصابة وقبل تلقي العلاج الكيميائي تم تقييم مستويات معايير تتبع فاعلية الخلايا الكبدية في القيام بوظائفها الحيوية عبر مقارنتها بالأفراد الأصحاء في مجموعة السيطرة وذلك من خلال تطبيق **Student's *t*- test**.

يشير **الجدول 3-42** الى بقاء مستويات كل من إنزيمي GOT و GPT لدى مرضى سرطان الدم ضمن المدى المسجل لدى الأفراد الأصحاء في مجموعة السيطرة، حيث لم تسجل أي اختلافات معنوية عند مقارنة المجموعة المصابة مع أولئك في مجموعة السيطرة مما يؤكد استمرارية قيام الخلايا الكبدية بوظيفتها التنظيمية دون المساس بكفاءة تلك الوظيفة بتأثير الإصابة السرطانية. من جانب آخر، سجلت الدراسة الحالية وجود ارتفاع في مستويات إنزيم ALP تجاوز ضعف ما تم تسجيله في مجموعة الأطفال الأصحاء، هذه النتيجة تشير الى حدوث خلل في الوظيفة الإخراجية للخلايا الكبدية مما يؤكد تراكم منتجات الايض الحيوي غير المرغوب بها حيويا ضمن أنسجة الجسم لدى المصابين بسرطان الدم.

لم تسجل نتائج العمل الحالي وجود أي فروقات معنوية عند مقارنة مستويات STP في عينات مرضى سرطان الدم اللمفي الحاد بأقرانهم في مجموعة السيطرة وكما مبين في **الجدول 3-39**، هذه النتيجة تشير الى استمرارية الخلايا الكبدية باداء وظيفتها الحيوية في إنتاج البروتينات ضمن المعدلات الطبيعية.

الجدول3-42: مستويات بعض المعايير المستخدمة في تقييم وظائف الكبد لدى المصابين بابيضاض الدم اللمفي الحاد عند التشخيص الأولي بالإصابة و أفراد مجموعة السيطرة

Parameters	*Subjects (n)*		*p - value*
	Patients 30	*Controls 30*	
	Mean ± S.D. Min-Max Range	*Mean ± S.D. Min-Max Range*	
GOT (U / L)	*28.233 ± 5.399* *13.000 - 36.000* *23.000*	*26.100 ± 4.3180* *17.000 - 33.000* *16.000*	*0.096*
GPT (U / L)	*30.200 ± 6.244* *20.000 - 44.000* *24.000*	*29.467 ± 4.960* *19.000 - 40.000* *21.000*	*0.616*
ALP (U / L)	*150.200 ± 44.495* *53.000 - 231.000* *178.000*	*78.567 ± 10.398* *54.000 - 95.000* *41.000*	*0.000*
STP Concentration (g / dl)	*6.637 ± 0.596* *5.300 - 8.100* *2.800*	*6.747 ± 0.556* *5.300 - 8.100* *2.800*	*0.463*

أشارت الدراسة الحالية الى غياب الفروقات الإحصائية (**$p > 0.05$**) لمستويات المعايير المقيمة في متابعة كفاءة الكبد للقيام بوظائفه وذلك عند إجراء المقارنة بين الجنسين ضمن المجموعة الواحدة سواء كانت المقارنة قد تمت في مجموعة الأطفال الأصحاء أو في مجموعة الأطفال المصابين بسرطان الدم، من ناحية أخرى نجد إن المعنوية الإحصائية قد غابت أيضا عن نتائج التحليل الإحصائي عند المقارنة بين الأصحاء والمصابين من نفس الجنس، عدا ما تم رصده عند تقييم فعالية

إنزيم ALP، حيث رصدت فروقات معنوية كبيرة ($p < 0.05$) عند مقارنة مستويات هذا الإنزيم عند الذكور المصابين مع اقرأنهم الأصحاء وبنفس المنوال تم تسجيل ذات الفروق الإحصائية عند مقارنة الإناث المصابات مع اقرانهن السليمات وكما موضح في **الجدول 3-43**.

الجدول 3-43: مستويات بعض معايير تقييم وظائف الكبد لدى الذكور و الإناث المرضى بابيضاض الدم اللمفي الحاد عند التشخيص الأولي بالإصابة والأفراد الأصحاء

Parameters	*Subjects (n)*				*p - value*
	Patients 30		*Controls 30*		
	Males 19 Mean ± S.D. Min-Max Range	*Females 11 Mean ± S.D. Min-Max Range*	*Males 18 Mean ± S.D. Min-Max Range*	*Females 12 Mean ± S.D. Min-Max Range*	
GOT (U / L)	*27.450 ± 6.013* *13.000 - 36.000* *23.000*	*29.800 ± 3.676* *23.000 - 35.000* *12.000*	*25.700 ± 4.932* *17.000 - 33.000* *16.000*	*26.900 ± 2.767* *24.000 - 31.000* *7.000*	*0.220 For 1vs2* *0.529 For 3vs4* *0.263 For 1vs3* *0.190 For 2vs4*
GPT (U / L)	*30.000 ± 5.876* *22.000 - 44.000* *22.000*	*30.600 ± 7.245* *20.000 - 41.000* *21.000*	*28.700 ± 5.602* *19.000 - 40.000* *21.000*	*31.000 ± 3.019* *27.000 - 36.000* *9.000*	*0.786 For 1vs2* *0.300 For 3vs4* *0.472 For 1vs3* *0.875 For 2vs4*
ALP (U / L)	*143.850 ± 43.611* *53.000 - 231.000* *178.000*	*162.900 ± 45.776* *89.000 - 217.000* *128.000*	*77.050 ± 11.473* *54.000 - 95.000* *41.000*	*81.600 ± 7.427* *69.000 - 91.000* *22.000*	*0.132 For 1vs2* *0.716 For 3vs4* *0.000 For 1vs3* *0.000 For 2vs4*
STP Concentration (g / dl)	*6.535 ± 0.568* *5.300 - 7.400* *2.100*	*6.840 ± 0.628* *5.900 - 8.100* *2.200*	*6.760 ± 0.504* *6.000 - 7.600* *1.600*	*6.720 ± 0.676* *5.600 - 7.600* *2.000*	*0.177 For 1vs2* *0.858 For 3vs4* *0.222 For 1vs3* *0.643 For 2vs4*

1: Male Patients, 2:Female Patients, 3: Healthy Males, and 4:Healthy Females. The Mean Difference is Significant at 0.05 Level

3-9-2: دراسة العلاقة الارتباطية بين معايير تقييم وظائف الكبد في مجموعتي الدراسة

تشير نتائج التحليل الإحصائي باستخدام Person's Correlation Test الى وجود علاقة ارتباطية لمستويات إنزيمي GOT و GPT في كلا مجموعتي الدراسة ولكن هذه العلاقة كانت أعلى نسبة ومعنوية لدى مجموعة المصابين من الأطفال وكما ملاحظ في **الجداول 3-44 و 3-45**.

غابت العلاقة الارتباطية عن المعايير المقيمة عند دراستها مع بعضها البعض وفي كلتا مجموعتي الدراسة.

الجدول3-44: العلاقات الارتباطية لمعايير تقييم وظائف الكبد في أمصال مجموعة السيطرة

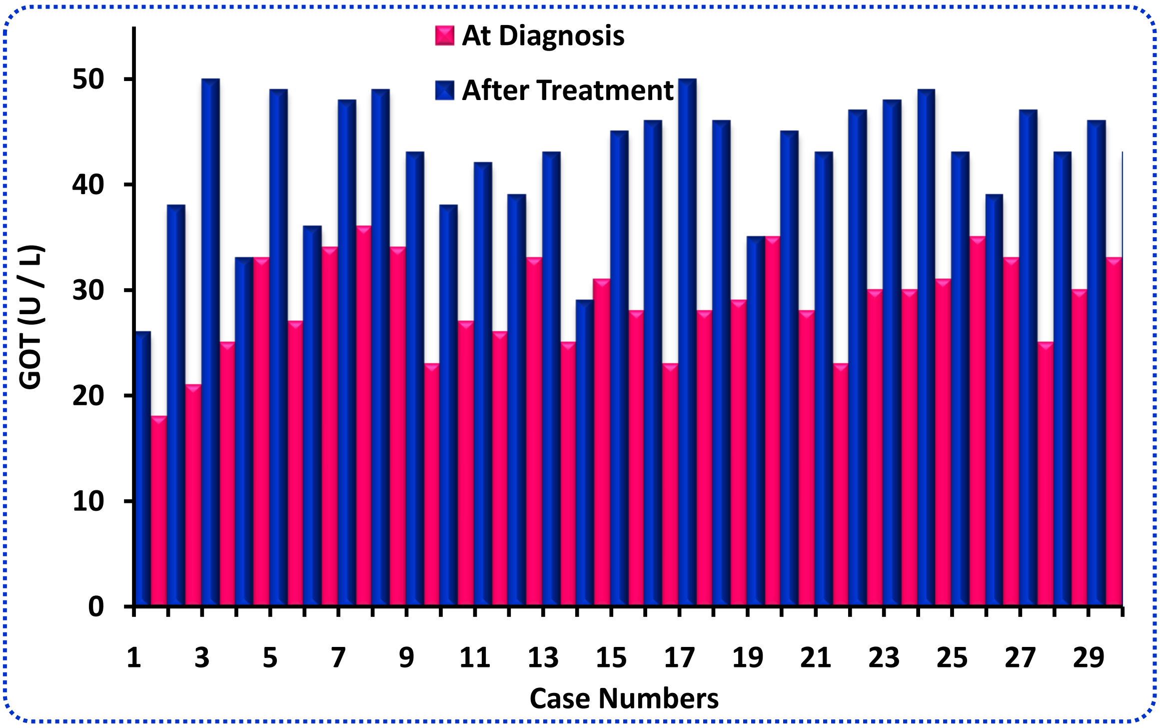
r p	Parameters	GOT	GPT	ALP	STP
	GOT	1	0.378 0.039	0.079 0.679	0.093 0.626
	GPT	0.378 0.039	1	-0.137 0.470	0.261 0.163
	ALP	0.079 0.679	-0.137 0.470	1	0.178 0.347
	STP	0.093 0.626	0.261 0.163	0.178 0.347	1

الجدول3-45: العلاقات الارتباطية لمعايير تقييم وظائف الكبد في أمصال المجموعة المصابة عند التشخيص

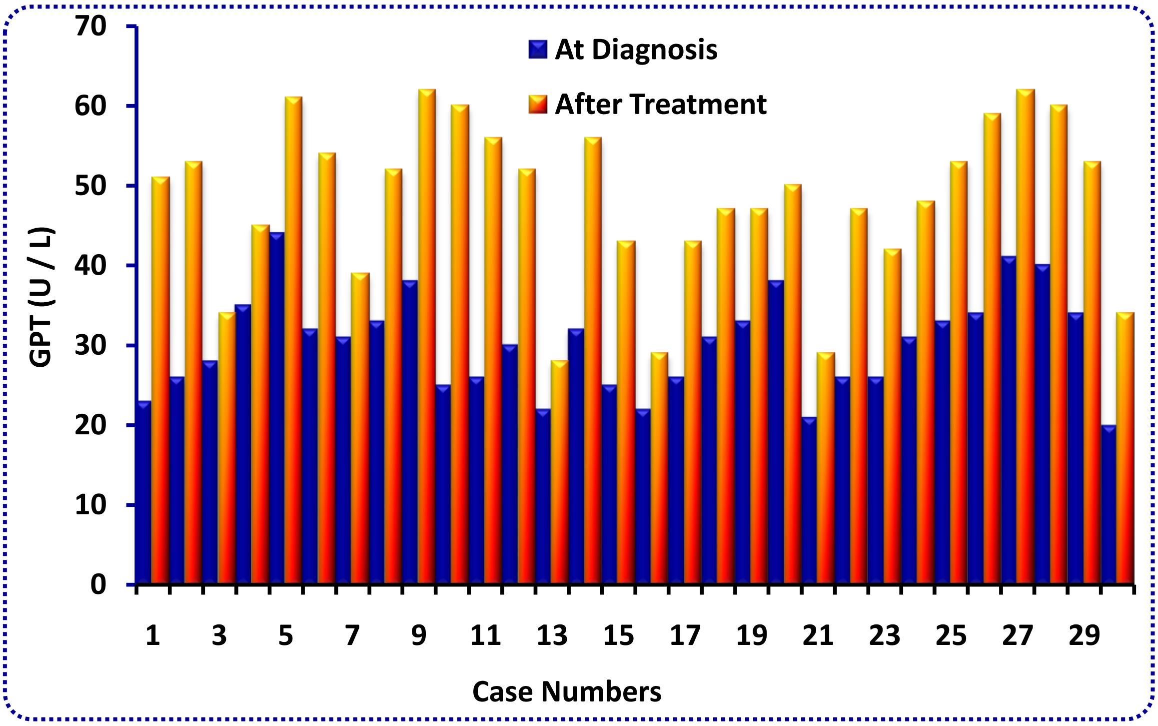
r p	Parameters	GOT	GPT	ALP	STP
	GOT	1	0.658 0.013	0.079 0.679	0.093 0.626
	GPT	0.658 0.013	1	-0.137 0.470	0.261 0.163
	ALP	0.079 0.679	-0.137 0.470	1	0.178 0.347
	STP	0.093 0.626	0.261 0.163	0.178 0.347	1

3-9-3: تقييم وظائف الكبد لمجموعة الأفراد الأصحاء و مرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد بعد تلقي العلاج الكيميائي

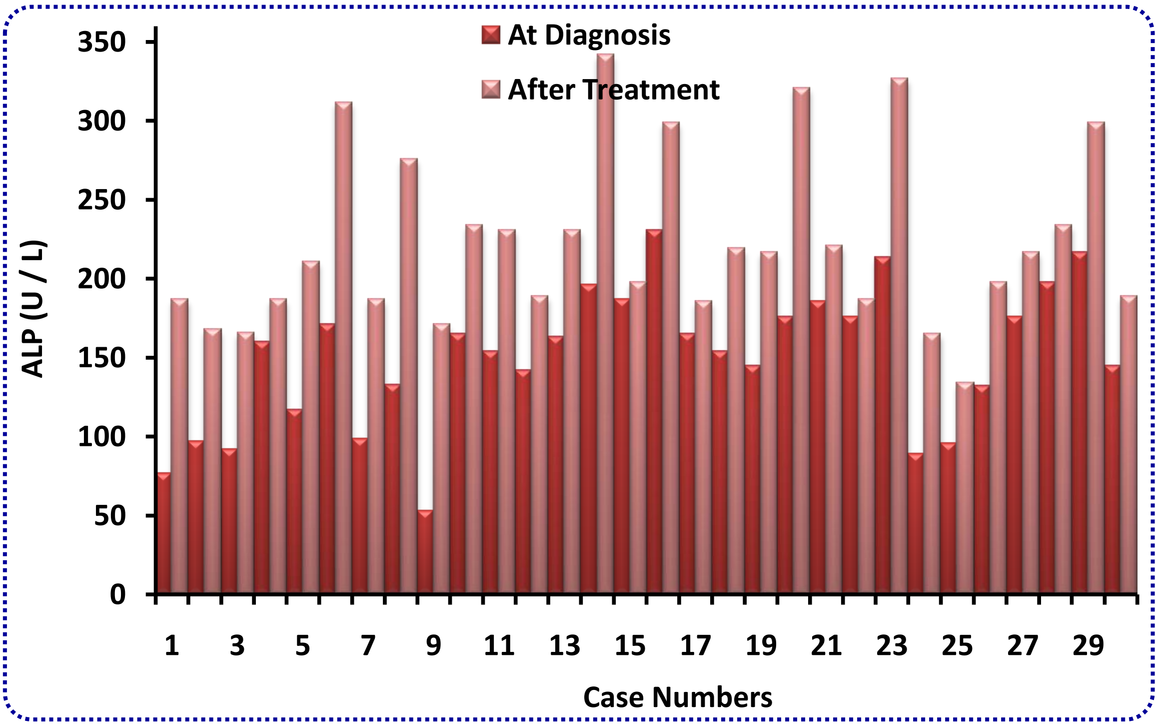
بعد تلقي العلاج الكيميائي، أظهرت نتائج الدراسة ارتفاعا كبيرا في مستويات الإنزيمات المقيمة في العمل الحالي لدى الأطفال المصابين بابيضاض الدم اللمفي الحاد مقارنة بمستويات هذه الإنزيمات قبل تلقي العلاج الكيميائي وكما مبين في **الأشكال 3-19** و**3-20** و **3-21** على التوالي، في حين يظهر **الشكل 3-22** انخفاض مستويات البروتينات الكلية في أمصال المرضى بعد تلقيهم العلاج الكيميائي مقارنة بمستوياتها عند التشخيص الأولي للمرض.



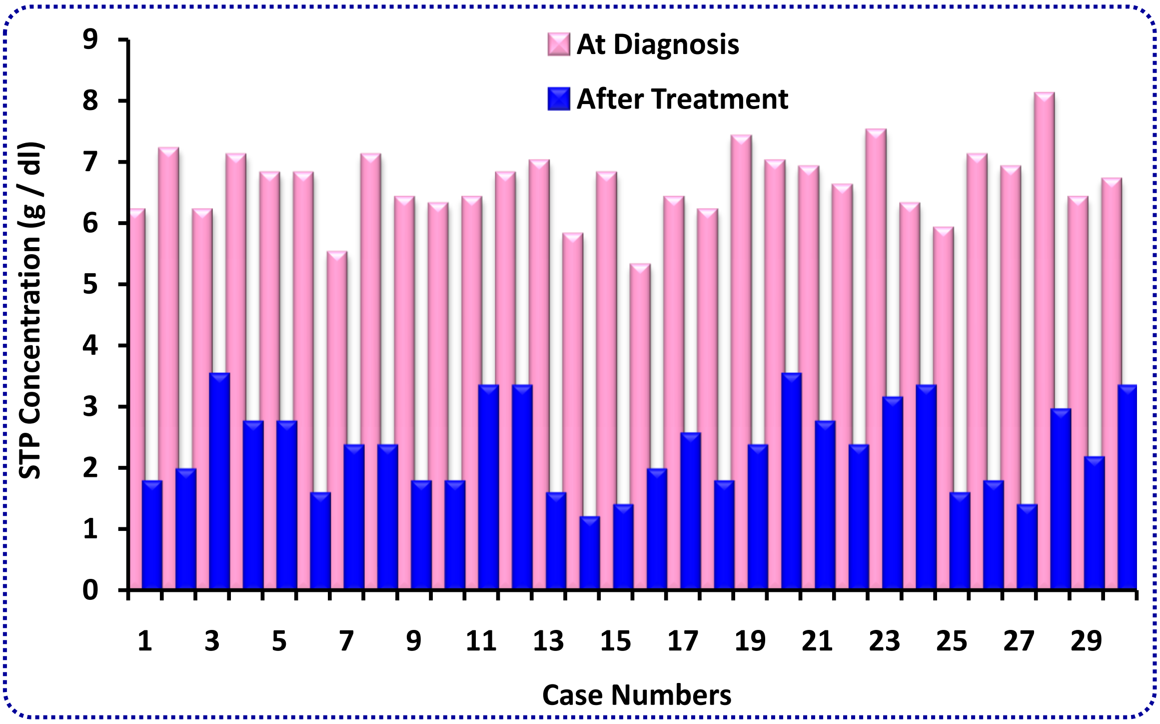
الشكل 3-19: مستويات GOT في عينات أمصال مرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد عند تشخيص إصابتهم بالمرض وبعد تلقيهم العلاج الكيميائي



الشكل 3-20: مستويات GPT في عينات أمصال مرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد عند تشخيص إصابتهم بالمرض وبعد تلقيهم العلاج الكيميائي



الشكل 3-21: مستويات ALP في عينات أمصال مرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد عند تشخيص إصابتهم بالمرض وبعد تلقيهم العلاج الكيميائي



الشكل 3-22: مستويات STP في عينات أمصال مرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد عند تشخيص إصابتهم بالمرض وبعد تلقيهم العلاج الكيميائي

يشير **الجدول 3-46** الى وجود اختلافات معنوية **(p = 0.000)** للإنزيمات المقيمة عند مقارنة مستوياتها في أمصال مرضى ابيضاض الدم اللمفي الحاد مع الأفراد الأصحاء، حيث سجلت ارتفاعات كبيرة في مستوياتها عند المرضى مقارنة بالاصحاء.

لوحظ انخفاض كبير للغاية في مستويات البروتينات الكلية في المصل لدى أفراد المجموعة المصابة بعد تلقيهم العلاج الكيميائي مقارنة بالاصحاء، حيث يبين الجدول أوطأ قيمة مسجلة للبروتين المصلي **(1.170 g / dl)** في المجموعة المصابة، وكما مبين في **الجدول 3-46**.

الجدول3-46: مستويات بعض المعايير المستخدمة في تقييم وظائف الكبد لدى المصابين بابيضاض الدم اللمفي الحاد بعد تلقي العلاج الكيميائي و أفراد مجموعة السيطرة

Parameters	*Subjects (n)*		*p - value*
	Patients 30	*Controls 30*	
	Mean ± S.D. Min-Max Range	*Mean ± S.D. Min-Max Range*	
GOT (U / L)	*42.600 ± 6.157* *26.000 - 50.000* *24.000*	*26.100 ± 4.3180* *17.000 - 33.000* *16.000*	*0.000*
GPT (U / L)	*48.300 ± 10.076* *28.000 - 62.000* *34.000*	*29.467 ± 4.960* *19.000 - 40.000* *21.000*	*0.000*
ALP (U / L)	*223.433 ± 55.037* *134.000 - 342.000* *208.000*	*78.567 ± 10.398* *54.000 - 95.000* *41.000*	*0.000*
STP Concentration (g / dl)	*2.327 ± 0.722* *1.170 - 3.510* *2.340*	*6.747 ± 0.556* *5.300 - 8.100* *2.800*	*0.000*

عند إجراء المقارنة بين الجنسين في مجموعتي الدراسة الحالية، لوحظ ان معدلات منتجات الكبد من البروتينات ومن ضمنها الإنزيمات كانت متقاربة لدى الجنسين في المجموعة الواحدة، في حين لوحظ ارتفاع كبير في معدلات إنزيمات الكبد الثلاث المقيمة في مجاميع كل من الذكور و الإناث المصابين مقارنة بمستوياتها لدى مجموعة السيطرة (لاحظ **الجدول 3-47**)، وبنفس المنوال ولكن بشكل معكوس سجلت الدراسة حدوث انخفاض معنوي كبير للغاية لمستويات البروتينات الكلية في المصل عند أفراد مجموعة الأطفال المصابين بابيضاض الدم اللمفي الحاد من كلا الجنسين مقارنة بأقرانهم في مجموعة السيطرة.

الجدول 3-47: مستويات بعض معايير تقييم وظائف الكبد لدى الذكور و الإناث المرضى بابيضاض الدم اللمفي الحاد بعد تلقي العلاج الكيميائي والأفراد الأصحاء

Parameters	Subjects (n)				p - value
	Patients 30		Controls 30		
	Males 19 Mean ± S.D. Min-Max Range	Females 11 Mean ± S.D. Min-Max Range	Males 18 Mean ± S.D. Min-Max Range	Females 12 Mean ± S.D. Min-Max Range	
GOT (U / L)	41.500 ± 7.038 26.000 - 50.000 24.000	44.800 ± 3.084 39.000 - 49.000 10.000	25.700 ± 4.932 17.000 - 33.000 16.000	26.900 ± 2.767 24.000 - 31.000 7.000	0.112 For 1vs2 0.559 For 3vs4 0.000 For 1vs3 0.000 For 2vs4
GPT (U / L)	48.100 ± 9.846 28.000 - 61.000 34.000	48.700 ± 11.056 29.000 - 62.000 33.000	28.700 ± 5.602 19.000 - 40.000 21.000	31.000 ± 3.019 27.000 - 36.000 9.000	0.848 For 1vs2 0.463 For 3vs4 0.000 For 1vs3 0.000 For 2vs4
ALP (U / L)	226.600 ± 54.5184 166.000 - 342.000 176.000	217.100 ± 58.468 134.000 - 327.000 193.000	77.050 ± 11.473 54.000 - 95.000 41.000	81.600 ± 7.427 69.000 - 91.000 22.000	0.544 For 1vs2 0.771 For 3vs4 0.000 For 1vs3 0.000 For 2vs4
STP Concentration (g / dl)	2.262 ± 0.728 1.170 - 3.510 2.340	2.457 ± 0.731 1.365 - 3.315 1.950	6.760 ± 0.504 6.000 - 7.600 1.600	6.720 ± 0.676 5.600 - 7.600 2.000	0.443 For 1vs2 0.875 For 3vs4 0.000 For 1vs3 0.000 For 2vs4

1: Male Patients, 2:Female Patients, 3: Healthy Males, and 4:Healthy Females. The Mean Difference is Significant at 0.05 Level

يتبين من النتائج المتحصلة من تتبع الكبد للقيام بوظائفه، إن الضرر الناجم عن الإصابة السرطانية يطال الوظيفة الإخراجية تحديدا (**ارتفاع مستوى إنزيم ALP**) وهذا يتماشى مع النتائج

المسجلة فيما يخص متابعة مستويات الضرر الخلوي وارتفاع محصلة ايضيات التأكسد الخلوي بشكل مفرط وكذلك الانحرافات الملموسة في معايير الدم والحاصلة خلال مرحلة التسرطن وهذا يؤكد إمكانية افتراض ارتفاع كبير لمستويات المركبات ذات السمية والواجب طرحها خارج الجسم أو التعامل معها من قبل الكبد في سوائل الجسم المختلفة، في حين استمر الكبد في اداء وظيفتيه التصنيعية والتحويلية بكفاءة حيث بقيت مستويات البروتينات الكلية للمصل وكذلك مستويات الإنزيمين الناقلين لمجموعة الأمين (**GOT** و**GPT**).

بعد تلقي العلاج الكيميائي من قبل الأفراد المصابين، النتائج جاءت مغايرة بشكل كامل لما تم رصده في عينات الدراسة قبل تلقي العلاج الكيميائي حيث لوحظ اختلال تام لوظائف الكبد الثلاث من خلال الارتفاع الكبير والملموس لكل من الإنزيمات الكبدية الثلاثة مقابل انخفاض كبير للغاية لمستويات البروتينات المصلية الكلية حيث سجلت مستويات بروتين واطئة للغاية في مجموعة الذكور المصابين (**1.170 g / dl**)، إضافة الى ذلك فقد رصدت اكبر التغيرات لدى الأطفال الذين تلقوا جرعات أكثر من العلاج الكيميائي وهذا يتماشى مع الفرض الأصلي الذي ارتكزت إليه الدراسة الحالية في كون المواد المستخدمة في العلاج الكيميائي يتم التعامل معها من قبل أنسجة الجسم المختلفة بشكل عام والكبد على وجه الخصوص،على انها مركبات تسبب الضرر للخلايا السليمة والخلايا المصابة على حدٍ سواء.

جاءت نتائج الدراسة الحالية متوافقة مع دراسات سابقة تتبعت مقدار الضرر الذي يطال الخلايا الكبدية بفعل الإصابات السرطانية المختلفة و أثناء مراحل تلقي العلاج الكيميائي وكيفية التعامل معه (Geen and Flamm, 2002; Chan. *et al*., 2003; Golan, *et al.*, 2005; Erosckenko, 2005; Skandalakis, *et al.*, 2009; Milne, *et al.*, 2011; Bertino, *et al*., 2013).

3-9-4: دراسة العلاقة الارتباطية بين معايير تقييم وظائف الكبد في المجموعة المصابة بعد تلقي العلاج الكيميائي

تشير العلاقات الارتباطية المحسوبة في الدراسة الحالية لمعايير وظائف الكبد بعد تلقي العلاج الكيميائي الى وجود علاقة ارتباطية موجبة بين الإنزيمين التحويليين GOT و GPT لدى 70% من المرضى بعد تلقيهم العلاج لكن الارتفاعات المرصودة لم تكن متوافقة في العينة نفسها مما جعل العلاقة بين هذين الإنزيمين تفتقد الى المعنوية.

جاءت العلاقة طردية ومعنوية بمقدار كبير عند مقارنة مستويات إنزيم GPT و ALP حيث ارتفعت بشكل توافقي لدى 52% من العينات المصابة بعد تلقيهم العلاج، في حين كانت العلاقة بين مستويات البروتينات الكلية في المصل و مستويات ALP عكسية **(سالبة)** في 70% من الأفراد المصابين و تمتاز بالمعنوية الإحصائية العالية **($p = 0.008$)**، وكما مبين في **الجدول 3-48.**

الجدول3-48: العلاقات الارتباطية لمعايير تقييم وظائف الكبد في أمصال المجموعة المصابة بعد تلقي العلاج الكيميائي

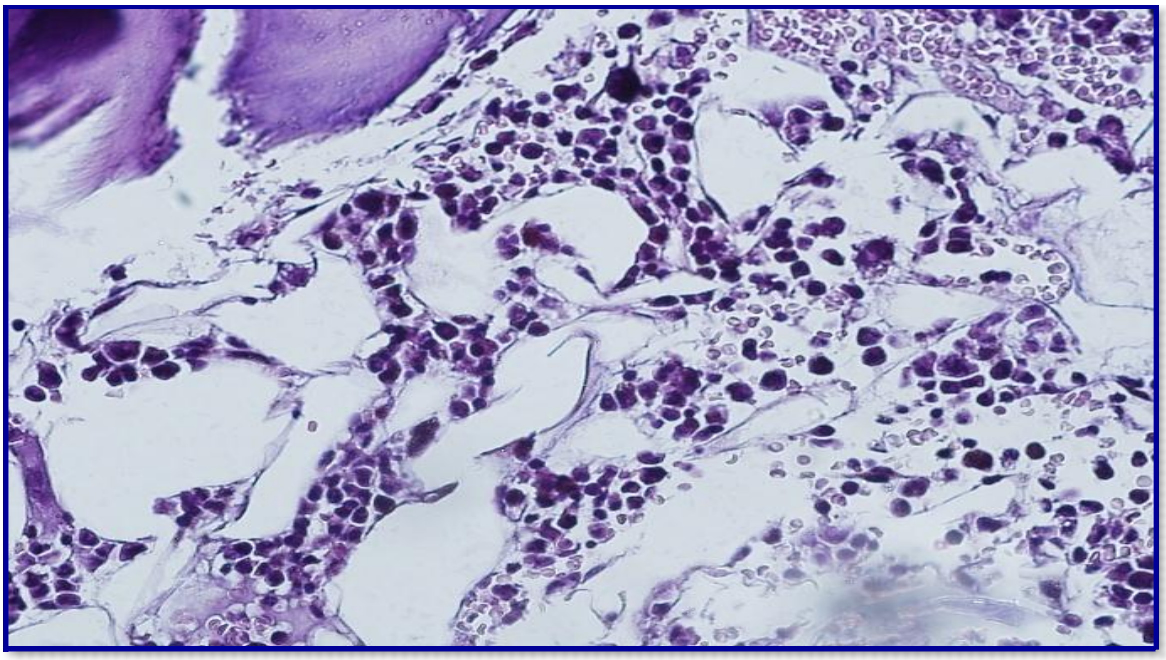
r p	*Parameters*	*GOT*	*GPT*	*ALP*	*STP*
	GOT	*1*	*-0.644* *0.213*	*-0.083* *0.663*	*-0.347* *0.061*
	GPT	*-0.644* *0.213*	*1*	*0.516* *0.032*	*-0.225* *0.232*
	ALP	*-0.083* *0.663*	*0.516* *0.032*	*1*	*-0.701* *0.008*
	STP	*-0.347* *0.061*	*-0.225* *0.232*	*-0.701* *0.008*	*1*

10-3: الدراسة النسجية لأثر الإصابة بابيضاض الدم اللمفي الحاد و تقييم تأثير العلاج الكيميائي في الدم المحيطي ونخاع العظم

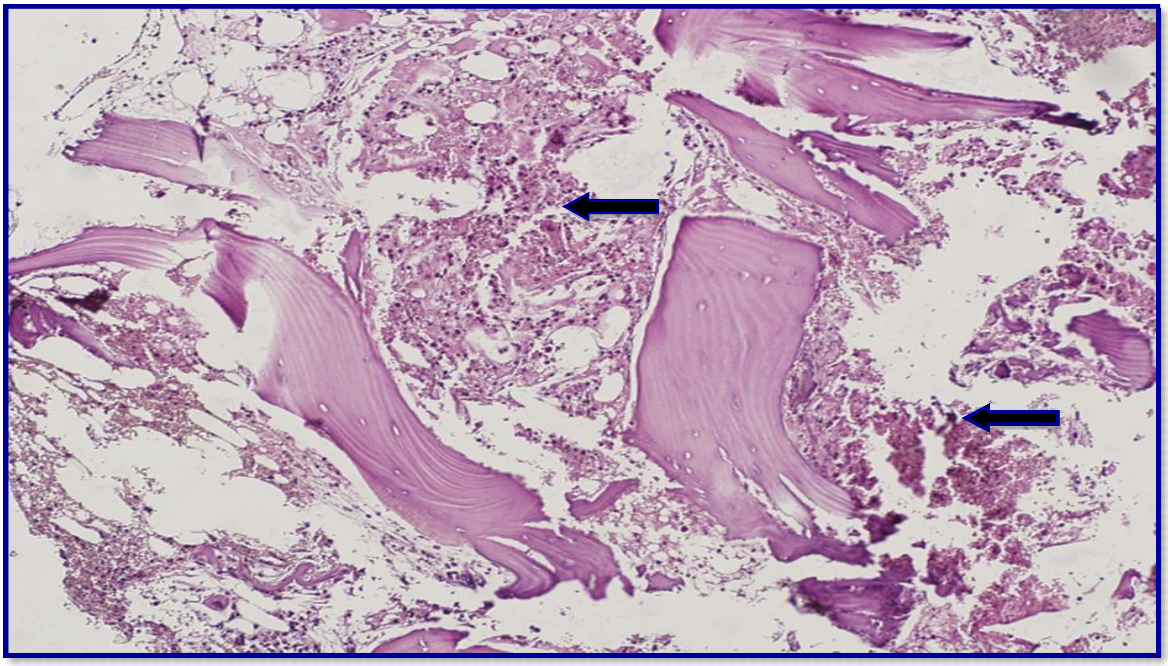
يمثل **الشكل 3-23** مقطع نسجي لخزعة نخاع العظم لمريض بابيضاض الدم اللمفي الحاد قبل العلاج الكيميائي وتتميز خلايا الأرومة بكونها متفاوتة و أيضا تميزت خلايا الأرومة في نقي العظم بحجمها الكبير مع بروز الفجوات في سايتوبلازم الأرومة اللمفية ، اما **الشكل 3-24** مقطع نسجي لخزعة نخاع العظم لمريض بابيضاض الدم اللمفي الحاد بعد العلاج الكيميائي.

الشكل 3-25 يُظهر مسحة لنخاع العظم لمريض بعمر أربع سنوات مصاب بابيضاض الدم اللمفي الحاد قبل تلقي العلاج الكيميائي إذ تتميز خلية الأرومة بكونها صغيرة الحجم وكبر حجم النواة الى السايتوبلازم، أما **الشكل 3-26** فيظهر مسحة لنخاع العظم ل نفس المريض بعد تلقيه العلاج الكيميائي. **الشكل 3-27** مسحة الدم لمريض مصاب بابيضاض الدم اللمفي الحاد قبل العلاج الكيميائي اذ يبين خلية الأرومة اللمفية و **الشكل 3-28** يظهر مسحة الدم لمريض مصاب بابيضاض الدم اللمفي الحاد بعد العلاج الكيميائي حيث يلاحظ اختفاء الارومات اللمفية بعد العلاج الكيميائي مما يدل على الاستجابة للعلاج ومن اجل التشخيص النهائي للمرض استخدمت الصبغتين التفاضليتين وهما صبغة PAS و سودان السوداء نوع B، لغرض التصنيف التفريقي لمرض ابيضاض الدم الحاد اللمفي عن النخاعي إذ إن أرومة الخلايا اللمفية سالبة لصبغة سودان السوداء نوع B، في حين تكون موجبة لصبغة PAS لأغلب الحالات (Swerdlow, *et al.*,2008).

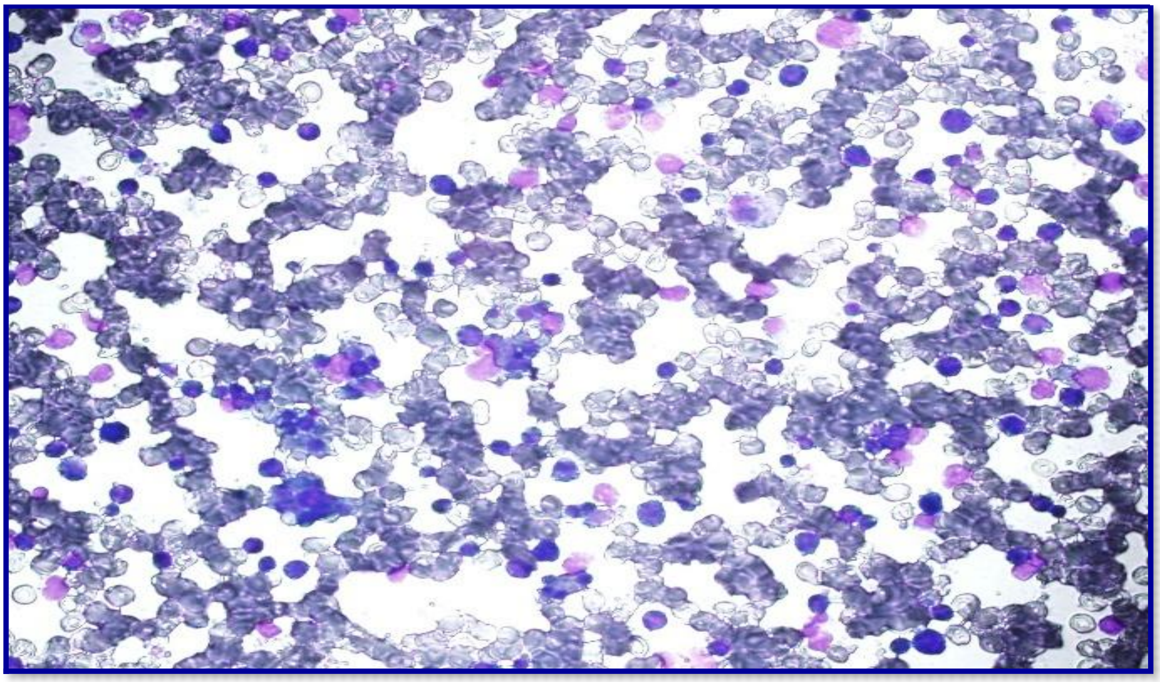
أظهرت نتائج الدراسة إلى أن نسبة 80% من الأطفال المصابين بابيضاض الدم اللمفي الحاد كانوا من الصنف الاول L_1 و17% من الصنف الثاني L_2 و3% من النوع الثالث L_3، وعد الصنف الأول ذو مآل جيد للمرض إذ تكون الاستجابة جيدة للعلاج ويمرون بمرحلة الشفاء بعد أخذ العلاج وجاءت النتائج متفقة مع دراسة (Kalid, *et al.*, 2010)، إذ إن فحص نخاع العظم يعد العامل الرئيس لتشخيص المرض والذي يعتمد أساساً على وجود خلايا الارومه في نخاع العظم بنسبة أكثر من 20% من خلايا الأرومة اللمفية السرطانية لنخاع العظم (Dacie and Lewis, 2006) حيث لا تظهر الأعراض السريرية للمرض لبعض المرضى عند بداية الإصابة المرض.



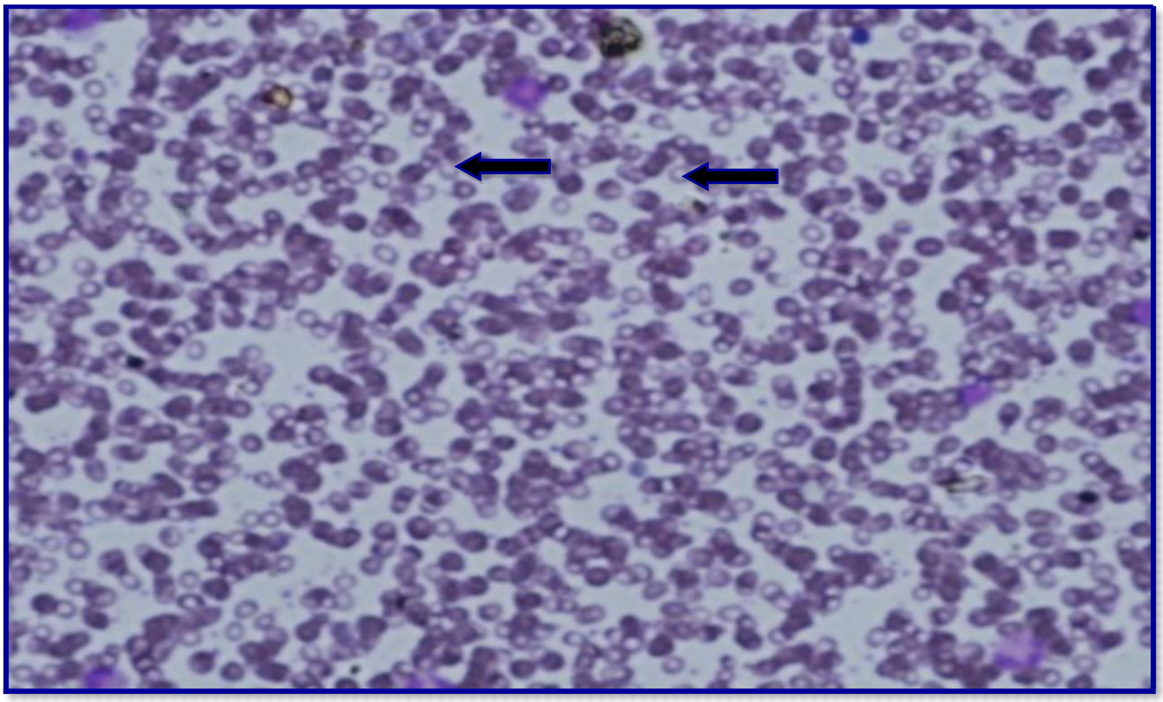
الشكل 3-23: مقطع نسجي لخزعة نخاع العظم لمريض بابيضاض الدم اللمفي الحاد قبل العلاج الكيميائي تحت القوة X400



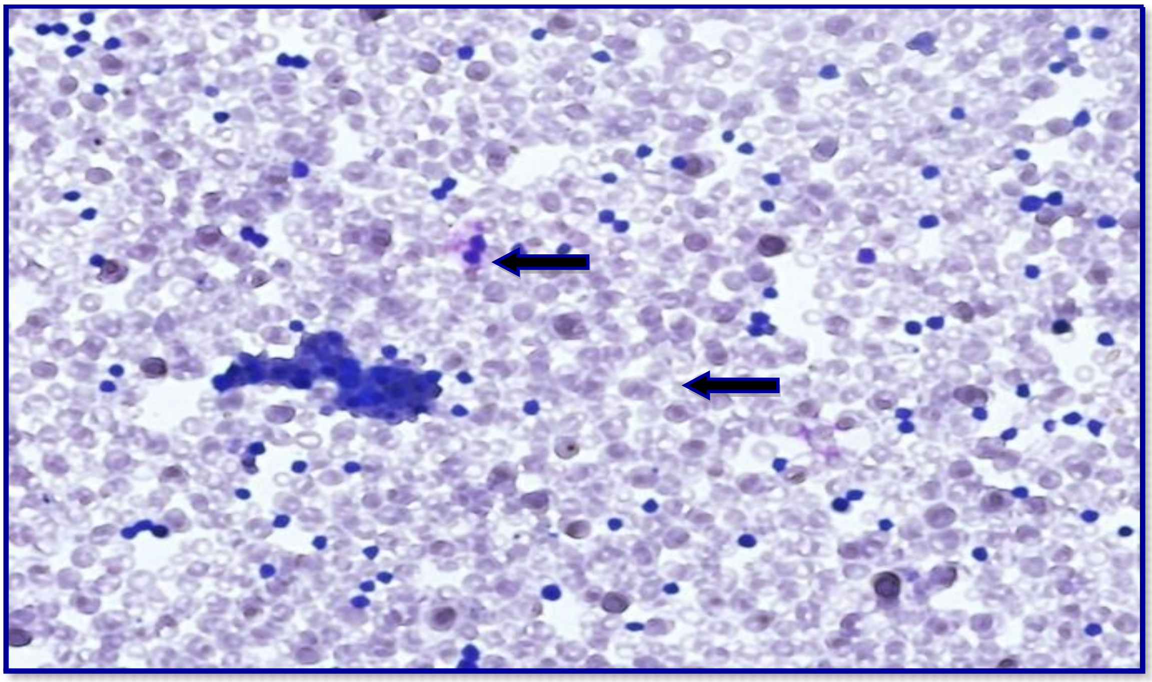
الشكل3-24: مقطع نسجي لخزعة نخاع العظم لمريض بابيضاض الدم اللمفي الحاد بعد العلاج الكيميائي تحت القوة X400



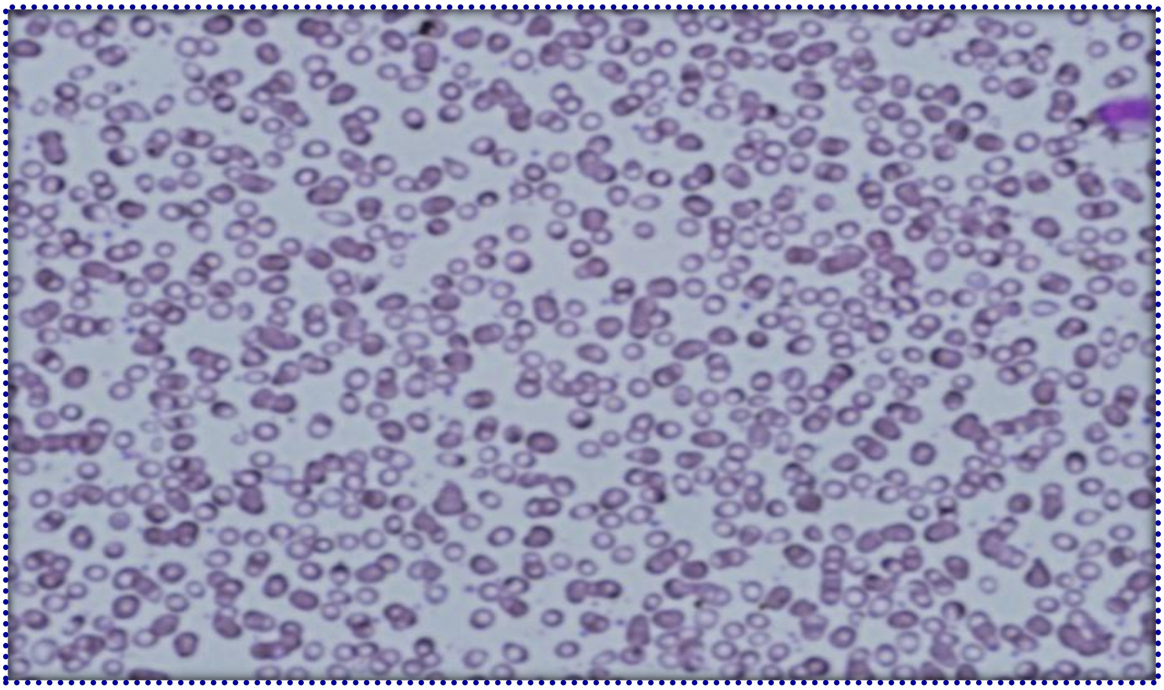
الشكل 3-25: مسحة لنخاع العظم لمريض مصاب بابيضاض الدم اللمفي الحاد قبل العلاج الكيميائي تحت القوة X400



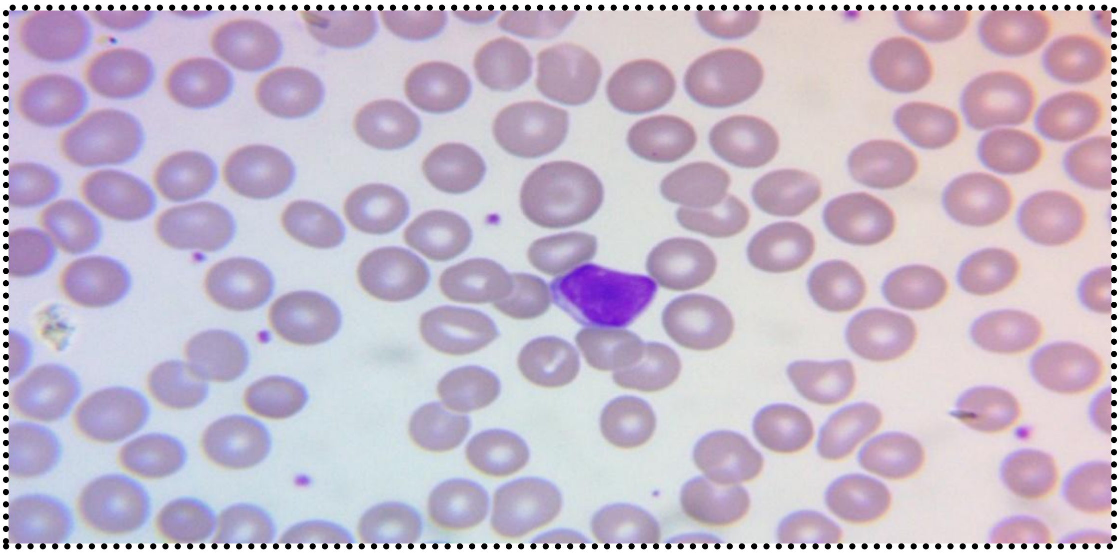
الشكل 3-26: مسحة لنخاع العظم لمريض مصاب بابيضاض الدم اللمفي الحاد بعد العلاج الكيميائي يلاحظ الأرومة اللمفية بصورة قليلة تحت القوة X400



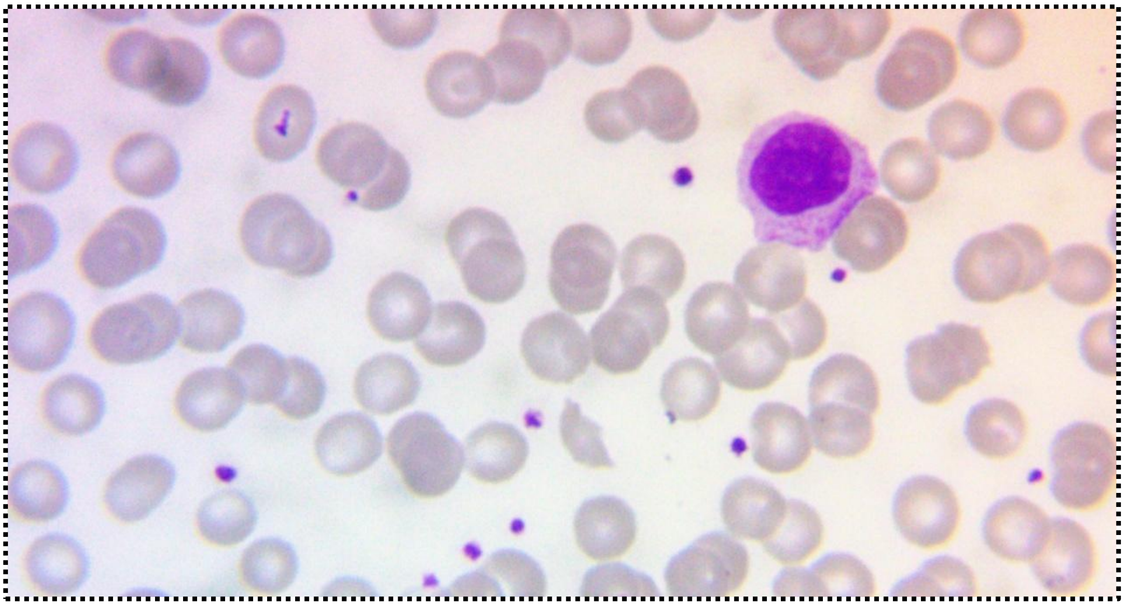
الشكل 3-27: مسحة الدم المحيطي لمريض مصاب بابيضاض الدم اللمفي الحاد قبل العلاج الكيميائي يلاحظ الخلايا اللمفاوية الغير ناضجة باللون القرمزي الباهت تحت القوة X400



الشكل 3-28: مسحة الدم لمريض لمريض مصاب بابيضاض الدم اللمفي الحاد بعد العلاج الكيميائي تحت القوة X400



شكل3- 29: خلايا لمفية غير ناضجة في الدم المحيطي لمرض مصاب بابيضاض الدم اللمفي الحاد قبل العلاج الكيميائي يلاحظ حجم النوات كبير جدا وكرماتيد النوية باهت والسايتو بلازم قليل جدابقوة تكبير x1000



الشكل3-30: مسحة من الدم المحيطي لمريض مصاب بابيضاض الدم اللمفي الحاد بعد تلقي العلاج يلاحظ شكل الخلية اللمفية المنتظم وحجم السايتوبلازم قوة التكبير x1000

الاستنتاجات

استناداً الى النتائج المتحصل عليها من العمل الحالي يمكن التوصل الى مجموعة من الاستنتاجات أهمها:

- الذكور أكثر عرضة للإصابة بابيضاض الدم اللمفي الحاد من الإناث بالرغم من خلو التاريخ العائلي لكلا الجنسين من الإصابات السرطانية.
- المناطق التي تعرضت الى الأسلحة الكيميائية هي الأكثر تسجيلاً للإصابات من المناطق الأخرى.
- يصلح CLEC4E كدالة ورمية جديدة لتميز الإصابة بسرطان الدم اللمفي الحاد وفي مراحلها الأولى كذلك في التحري عن مدى تقدم الإصابة السرطانية والاستجابة للعلاجات المقدمة من قبل الأخصائيين.
- العلاج الكيميائي يطال بضرره أنظمة دفاعات الجسم مما يحول دون التخلص من الضرر التأكسدي الناجم عن الإصابة السرطانية ويزداد هذا الضرر عند التعاطي مع العلاج الكيميائي من قبل الأطفال في مراحل الإصابة المتقدمة.
- يعد هرمون الايريثروبايوتين دالة ساندة وحساسة في التحري عن الإصابة بسرطان الدم وتعيين مستوى الإصابة، إلا إنها لا تصلح في ان تكون دالة لتعقب مدى الاستجابة للعلاج الكيميائي.
- الخلل الناجم عن الإصابة بسرطان الدم اللمفي الحاد يطال كافة مكونات الدم و مواقع تصنيعه لا يقتصر على الخلايا اللمفية فقط.
- التغيير في مستويات العناصر النزرة مرتبط بشكل مباشر الى الخلل في منظومة مضادات التأكسد الداخلية Endogenous Antioxidant System حيث تعمل هذه العناصر كعوامل مرافقة لأنزيماتها المختلفة مما يؤهلها أن تكون مؤشرات ممتازة لتقييم حالة الجسم الداخلية ومدى مقاومته للعديد من الإصابات المرضية.
- تتأثر فعالية الأعضاء في اداء بعض وظائفها الحيوية نتيجة للإصابة بسرطان الدم اللمفي الحاد ، في حين يكون للعلاج الكيميائي الأثر الأكبر في تردي كفاءة هذه الأعضاء.

الدراسات المستقبلية

توصي الدراسة الحالية المستفيدين في حقل الاختصاص للشروع بمجموعة من البحوث أهمها:

- إجراء دراسة على المستوى النسيجي لمقارنة التغيرات الحاصلة على المستوى الخلوي لمصابين بسرطان الدم اللمفي الحاد ممن يضم تاريخهم العائلي إصابات سرطانية سابقة مع عينات الدراسة الحالية.
- العمل على دراسة الجين المسؤل عن تخليق **CLEC4E** ومتابعة آلية عمله والعوامل المؤثرة عليه.
- إجراء دراسة مقارنة لمعايير العمل الحالي تطبق في الأنواع الأخرى من سرطانات الدم ومقارنة نتائجها مع نتائج العمل الحالي.
- انتخاب وسطيات أخرى تنتج في عمليات الأكسدة الخلوية المفرطة وتقييم مستوياتها في عينات مماثلة لعينات العمل الحالي.
- دراسة تأثير قامعات الأكسدة خارجية المصدر في كبح تقدم الإصابة السرطانية و كذلك في التقليل من الآثار المترتبة على تلقي العلاج الكيميائي.
- متابعة مستويات المعايير المنتخبة في الدراسة الحالية في عينات الأطفال المشاركين في العمل الحالي في مرحلة مابعد الشفاء، للتقصي عن إمكانية استخدامها كدوال متابعة.

المصادر

- الدليمي، إياد عبد المحسن احمد حسين . (2003): النشاط الإشعاعي البيئي في جنوب العراق. اطروحة دكتوراه، كلية العلوم / جامعة بغداد.
- العبيدي ، لمى حسن علوان . (2002): دراسة انتقال اليورانيوم المنضب عبر المنتجات الغذائية الحيوانية وتأثيره في بعض العوامل الحيوية والجزيئية في الكائنات المتعرضة له . رسالة ماجستير ، كلية العلوم / جامعة بغداد .
- الشمري، علي عطية عبد .(2005): تقييم مياه الشرب في محافظة كربلاء من الناحية البكتريولوجية والفيزيوكيميائية. رسالة ماجستير، كلية العلوم / الجامعة المستنصرية.
- Aapro M S, Martin C, & Hatty S. (1998): **Gemcitabine A Safety Review**, J. Anticancer Drugs, 9 (3) : 191-201.
- Alberts B, Johnson A, Lewis, J, Raff M, Roberts K, & Walter P. (2002): **Peroxisomes, In Molecular Biology Of The Cell** . 4th Ed. Garl& .
- AL-Amery H, & Abdul-Baki. (2002): **Free Radicals & Carcenoma Of Urinary Bladder. Basic**. Med. 2(2): 148-152.
- AL-Ganimi Y. (2011): **Genetic & Phyisyological Study For Sample Of Acute Myeloid Leukemia Patient In Karbala City**., Ph.D. , College Of Education , University Karbala.
- Al-Hasnawi S M , Al Mosawi A J , Al Khzaie A, Unan O F, Fadhil H M, & Sami S. (2009): Cancer **In Iraq: Distribution By Primary Tumor Site**. New Iraqi J. Med., 5 (1): 5- 8.
- AL-Maskari, Al-Maskari, &Al-Sudairy, S. (2011): **Oral Manifestations & Complications Of Diabetesmellitus**: A Review. Sultan Qaboos Univ. Med. J. 11, 179–186.
- Appelbaum FR, Gundacker H, & DR Head. (2006):**Age & acute myeloid leukemia. Blood,** 107: 3481-3485.
- Amer MA. (2001): **Modulation Of Age-Related Biochemical Changes& Oxidative Stress By Vitamin C & Glutathione Supplementation In Old Rats**, Ann. Nut. Metab. J. 46: 165-168.
- American Cancer Society. (2013): **Leukemia--Chronic Myeloid (Myelogenous). Www.Cancer.Org .**
- &radeE ,GonçalvesN, De OliveiraT, Dos SantosC, Souza,C FirmesL, De MagalhãesA,& SoaresT, Et Al.(2011): **Natriureticpeptide System: A Link Between Fat Mass & Cardiac Hypertrophy &hypertension In Fat-Fed Female Rats Regulatory Peptides**. 167 149–155.

- Angeli F, Angeli E ,Verdecchia P.(2015): **Novel Electrocardiographic Patterns For The Prediction Of Hypertensive Disorders Of Pregnancy—From Pathophysiology To Practical Implications**. Int. J. Mol. Sci., *16* :18454-18473 .
- Angelova M, Asenova S, Nedkova V, &Koleva R. (2011): **Copper In The Human Organism.** Trakia Journal Of Sciences. Vol. 9, No. 1, P:88-98.
- Aprikian P,Tchesnokova V, Kidd B, Yakovenko O, Yarovyarovoy V, Trinchina E, Vogel V,Thomas W, & Sokurenko E , (2007**): Interdomain Interaction In The Fim H Adhesion Of E. Coli Regulates The Affinity To Mannose.** Bio. Chem.,282(32): 23437 – 23446.
- Arain SS, Kazi TG, Arain JB, Afridi HI, Kazi AG, Nasreen S, & Brahman KD, (2014): **Determination Of Nickel In Blood & Serum Samples Of Oropharyngeal Cancer Patients Consumed Smokeless Tobacco Products By Cloud Point Extraction Coupled With Flame Atomic Absorption Spectrometry**. Environ Scipollut Res Int. 21(20):12017-12027.
- Asano N, Manabe T, YoshimuraT, Ohshio G, & Imanishi, K.(1991): Role Of Free Radical Scavengers In Pancreatic Carcinoma Of Hamsters. Nippon Gekahokan; 60 (6): 387-395.
- Asgharzadeh M, Samadi Kafil H, Pourostadi M. (2015): **Mannose Binding Lectin (MBL) & Its Clinical Significance .** J Babol Univ Med Sci Vol 17, Issu 4; Apr P:61-73.
- Atalay M , & EL-Aaksonene D. (2000): **Diabetes Oxdative Stress & Physical Exercise. J. Of Spo**. Sci.& Med. 1: 1-14.
- Atieh, M, Molouk H, AhmadR, Rocsanna N, Mohammad A, Ardeshir G. (2012): **Trace Elements (Se, Zn, & Cu) Levels In Patients With Newly Diagnosed Acute Leukaemia**. International Journal Of Haematology Oncology & Stem Cell Research, 6: 5-10.
- Bain B.(2010): **Leukemia Diagnosis.John Wiley & Sons Ltd The Atrium, Southern Gate, Chichester, West Sussex**, PO19 8SQ, UK.
- Ballmer PE, Reinhart WH, & Gey K F. (1994) : **Antioxidant Vitamins & Disease – Risks Of A Suboptimal Supply.** The Chirop. Reso. Organ. 51 (7): 467-474.

- B&o S, Soeki T, Matsuura T, Tobiume T, Ise T, Kusunose K, Yamaguchi K, Yagi S, Fukuda D, Iwase T, Et Al. (2017): **Plasma Brain Natriuretic Peptide Levels Are Elevated In Patients With Cancer.** Plos ONE12, E0178607
- Banerjee K, & M&al M. (2015): **Oxidative Stress Triggered By Naturally Occurring Flavone Apigenin Results In Senescence &chemotherapeutic Effect In Human Colorectal Cancer Cells.** Redox Biology, Vol. 5, Pp. 153–162,.
- Bartosikova L, NecasJ, Kubinova R, Iliek J, Saplachate J, Florian T, Frydruch M, Frana P., Frana L, & Dzurova J. (2003a): **Atioxidative Effect Of Morine In Ischemia Reperfusionof Kidney In The Laboratory Rate**. Acta Vet. Br. 72 :87-94.
- BassanR, Gatta G, TondiniC, & Willemze R. (2004): Adult **Acute Lymphoblastic Leukaemia.** Critical Reviews In Oncology/ Hematology, 50: 223-261.
- Beckman KB, & Ames BN. (1999): **Endogenous Oxidative Damage Of Mtdna**. Mutat Res.424:51-58.
- Belson M, Kingsley B. , & Holmes A. (2007) : **Risk Factors For Acute Leukemia In Children** . Environmental Health Perspective ,115(1) :138-145 .
- Bene MC, Castoldi G, & Knapp W. (1995): **European Group For The Immunological Characterization Of Leukemias (EGIL). Proposals For The Immunological Classification Of Acute Leukemias. Leukemia**., 9:1783-1786.
- Benedini S, VillaP, Luz iL, & Bevilacqua M.(2012): **Pioglitazone Does Not Modify ANP Levels Of Type 2 Diabetic Patients**. World Journal Of Cardiovascular Diseases., 2: 277-282.
- Benhar M, Engelberg D,&Levitzki A. (2002): **ROS, Stress-Activated Kinesis & Stress Signaling In Cancer.** EMBO. Rep., 3:420– 425.
- Bennett JH, BassanR, Gatta G,Tondini C, & Willemze R.(2004): **Adult Acute Lymphoblastic Leukaemia.** Critical Reviews In Oncology/ Hematology, 50: 223-261
- Bertino G, Ardiri AM, Calvagno GS, Malaguarnera G, Interl& D, Vacante M, Bertino N, Lucca F, Madeddu, R, Motta, M. (2013): **Carbohydrate 19.9 Antigen Serum Levels In Liver Disease**. Biomed. Res. Int531640.
- Berger & Gravitis , E . (1997): **Overview Of Developing Clinical Importance & Antibiotic Resistance Of Acinetobacter Spp** . J.Med . Bacteriol. ,46:721-736.

- Bethesda,M D.(2006). **Childhood acute myeloid leukemia .National cancer Institute** .9.25-39.
- BirkenfeldL, BudziarekP, BoschmannM, MoroC, Frauke AdamsF ,FrankeG, BerlanM, LuftF, MarquesM, Lafontan C G, & JensJ.(2008): **Atrial Natriuretic Peptide Induces Postpr&ial Lipid Oxidation In Humans. Diabetes**. 57: 3199–3204.
- Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Et Al. (2011): **Antioxidantsupplements For Liver Diseases.** Cochrane Database Ofsystematic Reviews Issue 3.
- Block C, Dietrich M, Norkus E, Morrow, J.D, & Poker L. (2002): **Factors Associated With Oxidative Stress In Human Populations.** Am J. Of Epidemiol. 156 (3): 274-278.
- Boon NA, Colledge NR, Walker B.R, & Hunter J.A.A. (1975**):(Eds .)Davidson Ś Principle & Practice Of Medicine** . 20th Ed. . Churchill Livingstone Elsevier , New York . Pp : 999-1065 . Continents . UICC. (Cited By Peto Et Al.,
- Bor NM, Unver Y, Kiling K, & Dereagzi, H. (1994): **Tissue Malondialdehyde Levels In Zinc Deficient Rats.** J. Of Islam. Acad. Of Sci. 7.(12).
- Bosch FX, de Sanjosé S.(2003) **: Human papillomavirus & cervical cancer-burden & assessment of causality.** J Natl Cancer Inst Monogr.;(31):3-13.
- Boyle P , & Levin B. (2008): **World Cancer Report (2008). International Agency For Research On Cancer. France** . Pp: 12-43.
- Braunwald E, Isselbacher K,J, Petersdorf, R.G.; Wilson, J.D, Martin J.B, & Fauci AS. (1987): **Harrison's Principles Of Internal Medicine,Vol2,11th Ed., The Mcgraw-Hill Companies**, New York., Pp: 1140
- Buettner G R. (1993): **The Pecking Order Of Free Radical &antioxidants: Lipid Peroxidation , A-Tocopherol, & Ascorbate.** Arch Of Biochem & Biophys. 300 (2): 535-543.
- Butel JS. (2007) : **Human Cancer Viruses . In : Brook** G.F, Carroll KC, Butel , J.S. & Morse , S.A. (Eds.) . Jawetz , Melnick&Adelberg'S Medical Microbiology . 24th Ed. , Mcgraw-Hill , Inc. USA. PP: 585-602
- Berger R, BernheimA, Le Coniat M, Vecchione D, PacotA, Daniel , M.-T, & Fl&rin G. (1986): **Abnormalities Of The Short Arm Of Chromosome 12 In Acute**

Nonlymphocytic Leukemia & Dysmyelopoietic Syndrome . Cancer Genetics & Cytogenetics , 19(3-4) :281-289

- Canalle R, Burim RV, Tone L.G, & Takahashi C.S. (2004): **Genetic Polymorphism & Susceptibility To Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia .** Environ Mol Mutagen. ,43(2):100-109.
- Carl A, Edward R, David E, & Barbara G. (2008): **Fundamentals Of Clinical Chemistry**. 6th Edition.
- Carpentieri U, Myers J, Thorpe L, Daeschnercw& Haggard ME. (1986): **Copper, Zinc, &iron In Normal & Leukemic Lymphocytes Fromchildren.** Cancer Research. 46 (2): 981-984.
- Castagnola C, Lunghi M, Caberlon S, Bonfichi M, Pascutto C, & Lazzarino M. (2005): **Long Term Outcome Of Ph-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia In Adults : A Single Centre Experience**. Acute Haematol., 113 (4) : 234 – 40.
- Catovsky D .(2005)Del**(9q) acute myeloid leukaemia: clinical & cytological characteristics & prognostic implications.**J, Swansbury First published: 31 August
- Cengiz D, Halit D, Ramazan E, Abidin S, Murat A, Murat A. (2011):**Altered Serum Levels Of Elements In Acute Leukemia Cases In Turkey** . Asian Pacific Journal Of Cancer Prevention, Vol 12: 3471-3474
- Ch&rasekaran A, Srinivasan1 A, Raman R, Viswanathan K, Raguram S,Tumpey T M, Sasisekharan V, & Sasisekharan R. (2008): **Glycan Topology Determines Human Adaptation Of Avian H5N1 Virus Hemagglutinin. Nature Biotechnology** .J. Vol. 10, P 1-7.
- Chang KH, Et Al. (2017): **"NADPH Oxidase (NOX) 1 Mediates Cigarette Smoke-Inducedsuperoxide Generation In Rat Vascular Smooth Muscle Cells**. (In Eng), Toxicol. Invitro 38 Feb 49–58.
- Charushila YK & Subodhini AA. (2015):**Evaluation Of Serum Antioxidants During Adjuvant Chemotherapy Of Breast Cancer- A Prospective Observational Study.** Biochem Anal Biochem.:4:171
- Chaudhary K, Malhotra K, Sowers J, Aroor A. (2013**): Uric Acid — Key Ingredient In Therecipe For Cardiorenal Metabolic Syndrome**. Cardiorenal Med. 3 208–220.

- Chen FD, Wu, M..; Wang HE, Hwang JJ, Hong CY, HuangyT, Yen SH, & Ou Y.H. (2001): **Sensitization Of Tumor But Not Normal Tissue, To The Cytotoxic Effect Of Ionizing Radiation Using Panax Notoginseng Extract**. Am J. Chin. Med., 16:234-242.

- Chessells JM, Bailey C, & Richards SM. (1995):**Intensification Of Treatment & Survival In All Children With Lymphoblastic Leukemia: Results Of UK Medical Research Council Trial UKALL X.** Medical Research Council, Childhood Leukemia. Lancet; 345 Pp: 143-80.

- Ching-Hon M.D, Mary V, Relling PD, James R, & Downing MD. (2004): **Acute Lymphoblastic Leukemia**. N. Engl. J. Med., 350:1535-48.
- Choson BD, Cassileth PA, & Head DR. (1990): **Report Of The National Cancer Institute-Sponsored Workshop On Definitions Of Diagnosis & Response In Acute Myeloid Leukemia.** J. Clin. Oncol., 8: 813–9.

- Chu T, et al. (2006): **New component of ESCRT-I regulates endosomal sorting complex assembly.** *J Cell Biol* 175(5):815-23

- Ciesla B.(2007):**Hematology In Practice. Davis Company** .Arch Street Philadelphia.
- Cleary K.M.C. (2001): **The Role Of Natural Medicine In Conventional Cancer Treatment.** Reprinted From Soil & Health. 60 (5): 15-17.
- Cortes J. (2001**): Central Nervous System Involvement In Adult Acute Lymphocytic Leukemia. Hematol. Oncol**. Clin. North. Am., 15:145-162.
- Costantini D. (2014): **Oxidative Stress & Hormesis In Evolutionary Ecology &physiology.** Berlin: Springer.
- Craig JIO, Mcclell& DB L , & Ludlam CA .(2006) : **Blood Disorders . In**
- Damianaki A, Bakogeorgou E, Kampa M, Notas G, & Castancas E. (2000): **Potent Inhibitory Action Of Red Wine Polyphenols On Human Breast Cancer Cells**. Cellular Biochem. J. 78: 429-441.
- Dar N A, Mir I, Salam Et Al. (2008): **Association Be-Tween Copper Excess, Zinc Deficiency, & TP53 Mu-Tations In Esophageal Squamous Cell Carcinoma From**

Kashmir Valley, India: A High Risk Area. Nutrition & Cancer, Vol. 60, No. 5, Pp. 585-591.

- Das K, Das S, &Dhundasi S. **(2008): Nickel, Its Adverse Health Effects & Oxidative Stress.** Indian J Med Res. Vol. 128, P:412-425.
- **Das,** UN. (2002) **A Radical Approach To Cancer**. Med Scimonit. 8:79-92.
- DavicoL, Sacerdote C, Ciccone G, Pegoraro L, Kerim S, Ponzio G, & Vineis P. (1998): **Chromosome 8Occupational Exposure Smoking & Acute Nonlymphocytic Leukemia : A Population –Based Study** . Cancer Epidemiol Biomarkers Prev , 7:1123-1125.
- David C, Ernestina F, Gerardo C, &Liliana D. (2011): **Pediatric Trace Elements. Clinical Update. Actapediatrica De Mexico.** Vol. 32, No. 5, P:287-291.
- Davies, KJA. (1987): **Protein Damage & Degradation By Oxygen Radicals**. J. Biol Chem. 262:9895-9902.
- Demir S, Yilmaz M, Akalin N, & Aslan D. (2003**): Role Of Free Radicals In Peptic Unclear & Gastritis.** Turk J. Gastroenterol. 14 (1) : 39-43.
- Demirpençe O, Sevim B., Yıldırım M, Nurlu N.A, Mert D O, Evliyaoğlu . (2014): Serum **Paraoxonase, TAS, TOS & Ceruloplasmin In Brucellosis**, Int. J. Clin. Exp. Med, , 7 (6), 1592-1597.
- Deneka A. (2016):**Differentiating Chronic Lymphocytic Leukemia From Small Lymphocytic Lymphoma: A Manitoba Cancer Registry Perspective**. J Registry Manag43:90-1.
- DescathaA,JenabianA,CosoF,& AmeilleJ.(2005):**Occupational Contributing To Disease –Manifestation In Low Risk MDS.**Leuk.Res.32 Data.Cancer .16(8).939-953.
- Deschler B , & Lübbert M. (2008): **Acute Myeloid Leukemia: Epidemiology & Etiology**. In: Estey, E.H.; Faderl, S.H. & Kantarjian, H.M. (Eds.). Hematologic Malignancies: Acute Leukemias. Springer. Berlin. PP: 47-57
- De Wolf F A, & Brett G M. (2000): **Lig&-Binding Proteins: Their Potential For Application In Systems For Controlled Delivery & Uptake Of Lig&s.** Pharmacological Reviews. Vol. 52, No. 2, P 207-236.

- Deugnier Y,& Turlin, B. (2001**): Iron & Hepatocellular Carcinoma**. J. Gastroente. Hepatol., 16: 491– 494.
- Dietrich M, Block G, Hudes M, Morrow D, Norkus P , & Packer, Disease J, Nutr .(2001):131:S616-33. **Disorder Or An Adaptive, Beneficial Response**? Can Med Assoc J
- Dietrich M, Block G, Hudes M, Morrow D, Norkus P, & Packer J. (2002):**Antioxidnt Supplementation Decreases Lipid Peroxidation Biomarker F(2)-Isoprostanes In Plasma Of Smokers.** Can. Epidem. Biomar. 11 (5): 501-506.
- Dixon R , & Brunskill NJ. (1999):**Activalion Or Mitogenic Pathways By Albumin In Kidney Proximal Tubule Eithelial Cells: Implicationsfor The Pathophysiology Or Proteinuric States.** J Am Socnephrol. 10: 1487–1497
- Doll R, Muir C , & Water House J. (1970):**Cancer Incidence In Five**
- Donadieu J, Auclerc M-F, Baruchel A, Perel Y, Bordigoni P , & L&man-Parker J.(2000): **Prognostic Study Of Continuous Variables (White Blood Cell Count, Peripheral Blast Cell Count, Haemoglobin Level, Platelet Count & Age) In Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia.** Analysis Of A Population Of 1545 Children Treated By The French Acute Lymphoblastic Leukaemia Group (FRALLE). British Journal Of Cancer 83, (12): 1617–1622.
- Donadieu J, Auclerc M-F, Baruchel A, Perel Y, Bordigoni P, & L&man-Parker J.(2000): **Prognostic Study Of Continuous Variables (White Blood Cell Count, Peripheral Blast Cell Count, Haemoglobin Level, Platelet Count & Age) In Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia. Analysis Of A Population Of 1545 Children Treated By The French Acute Lymphoblastic Leukaemia Group (FRALLE)**. British Journal Of Cancer 83, (12): 1617–1622.
- Donald V, & Judithg V. (2005): **Biochemistry. 2nd Ed. Johan , Wiley & Sons**, INC, New York, USA 791.
- DorshkindK, & Montecino-Rodriguez E. (2007): **Fetal B-Cell Lymphopoiesis & The Emergence Of B-1-Cell Potential.** Nat. Rev. Immunol., 7:213.
- Doubek M, Folber F, & Koristek Z Et.(2009): **Al Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation In Adult Acute Lymphoblastic Leukemia**: Still Not Out Of Fashion. Ann Hematol. Sep 88(9) Pp: 881-70.

- Eiman A, Abdalsalam A, Amel O. (2016**): Assessment Of Serum Level Of Electrolytes & Trace Elements In Leukaemia Patients In Sudan** . Sudan Journal Of Science & Technology 17(2): 26-32

- Edmunds SC. (2007**): Genetics & Cancer. In: Gabriel, J. (Ed.). The Biology Of Cancer. 2ndedn. John Wiley & Sons Ltd.** Engl& . Pp: 63-78.
- Eidenschenk C, Jouanguy E, & Alcaïs A. (2006): **Familial NK Cell Deficiency Associated With Impaired IL-2- & IL-15-Dependent Survival Of Lymphocytes.** J. Immunol.,177:8835.
- Epstein W. (1889). Cited By Ciesla, B.(2007):**Hematology In Practice. Davis Company .Arch Street Philadelphia.**
- Ernest,H.(2008):**Anemia Causes & Treatment .Hematology.15.1-7. Exposures & Hematological Malignancies Overview On Human Recent Carcinogenesis** .Pub Med .18(10).1047-1053.
- EroschenkoVP.(2005): **Difiore's Atlas Of Histology With Functional Correlations ,10thed** .Lippincott Williams & Wilkins,Philadelphia ,339-340 .
- Eyal C, Attar M.D. (2010)**Massachusetts General HospitalCancer Center Leukemia** .Review: Types, Diagnostics, Treatments
- Fairbanks VF, & Tefferi A. (2000): **Normal Ranges For Packed Cell Volume & Hemoglobin Concentration In Adults: Relevance To `Apparent Polycythemia'** . *Eur J Haematol* , 65: 285-296 .
- FahmySR, Abdel-Ghaffar F, Bakry, F.A., Sayed S.A. (2014): **Ecotoxicologicaleffectofsublethal Exposure To Zinc Oxide Nanoparticles On Freshwater Snailbiomphalariaalex&rina. Arch. Environ.** Contam. Toxicol. 67, 192–202.

- Fenech M. (2000):**The Role Of Folic Acid & Vitamin B12 In Genomic Stability Of Human Cells.** Mutationresearch 475:57–67.

- Fang EF, Lin P, Wong JH, Tsao SW, Ng TB A. (2010):**lectin withanti- HIV-1 reverse transcriptase, antitumor, & nitric oxide inducingactivities from seeds of Phaseolus vulgaris cv. extralong autumn purplebean.** J Agric Food Chem.; 58: 2221–2229.

- Foa, R. & Vitale, A. (2002): **Towards An Integrated Classification Of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. Rev.** Clin. Exp. Hematol., 6:181-199.
- Franchini M, Targher G,MontagnanaM, Lippi G.(2008): **Iron & Thrombosis. Ann. Hematol** .,87:167–73.
- FreireichEmilJ.(2008):**Acute Leukemia.Leukemia**. Mercll Manual10.1-6.
- Frustaci A, Neri M, Cesario A, Adams JB, Domenici E, Dallabernardina B Et Al. (2012): Oxidative **Stress-Related Biomarkers In Autism: Systematic Review & Meta-Analyses**. Free Radicbiol Med. 52: 2128-2141
- Gabriel J.(2004): **The Biology Of Cancer.** Printed & Bound In The UK By Athenaeum Press Limited, Gateshead, Tyne & Wear.
- Gaetke LM, Chow-Johnson HS, Chow CK. (2014**): Copper: Toxicological Relevance& Mechanisms.** Arch Toxicol. Nov; 88(11): 1929-38.
- GambinoT,SitH, & Lone J.(2005):**Iron & Iron Binding Capacity**
- GarbinoR.(2006):**The Relationshipe Between Chemically Measured Total Iron –Binding Capacity Concentration & Immunologcally Measuredtransferin Concentration .Clin.**Chem.*43*(12).240-242.
- Gaynon PS, Angiolillo AL, Franklin J.L, & Reaman GH. (2003): **Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia In**. Cancer Medicine. 6th Ed. Hamilton, Ontario:.BC Decker Inc.
- Gessain A, & Mahieux R. (2003): **HTLV-1 & associated adult t-cell leukemia/lymphoma. rev clin exp hematol.** dec;7(4):336-61.
- Ghafil F A, Al-ZubaidiF A, & Almedeny S A. (2012):**Assessment Of Nephro Protective Role Of Irbesartan Against Gentamicin Induced Nephrotoxicity In Rats**. Kufa Journal For Veterinary Medical Sciences Vol. (3) No. (2).
- Ghareeb DA, & Sarhan EME. (2014): **Role Of Oxidative Stress In Male Fertility & Idiopathic Infertility:Causes & Treatment.** J Diagn Tech Biomed Anal. 2:107.
- Gillil &, D.G. & Tallman, M.S. (2002**): Focus On Acute Leukemias. Cancer Cell**, 1:417-420.
- Golestan University Of Medical Sciences Comparison Of The Serum Levels Of Trace Elements In Areas With High Or Low Rate Of Esophageal Cancer

- Gore SD, Kastan MB, & Civin CI. (1991**): Normal Human Bone Marrow Precursors That Express Terminal Deoxynucleotidyltransferase Include T-Cell Precursors & Possible Lymphoid Stem Cells.** Blood, 77:1681-1690.
- Greaves M. (1993): **A Natural History For Pediatric Acute Leuke-Mia**. Blood, 82: 1043-51.
- Greaves, M. (2005): **In Utero Origins Of Childhood Leukaemia**. Early Hum. Dev., 81:123-129.
- Greaves M F, & Alex&er F E. (1988): **An Infectious Etiology For Common Acute Lymphoblastic Leukemia In Childhood?**. Leukemia, 7: 349–360.
- Greaves M.(1999): **Molecular Genetics, Natural History & The Demise Of Childhood Leukaemia.** Eur. J. Cancer, 35:173-185.
- Greaves MF. (1997**): Aetiology Of Acute Leukaemia. Lancet**., 349:344-349.
- Habib SO, Al-Ali J, Al-Wiswasi, K.M, AH Ajeel,N, Al-Asady, GO, Khalaf,A.A, Al-Mayah ZA.(2005): **Cancer Registration In Basrah 2005: Preliminary Results, Asian** Pacific J Cancer Prev., 8: 187- 190.
- Hall J E. (2011): **Guyton & Hall Textbook Of Medical Physiology**. Twelfth Edition. Copyright© 2010 Saunders, An Imprint Of Elsevier. Philadelphia.
- Hall M.H, Muldoon, M.F, JenningsJ.R, Buysse, DJ Flory, JD. & Manuck SB.(2008):**Selfreported Sleep Duration Is Associated With The Metabolic Syndrome In Midlife Adults**.Sleep., 31(5): 635–643.
- Hamidreza J, Honey-Sadatmirkarimi, Sima B, Gholamrezarosh&el, Omidsanaei, Mojgann. (2017):**Golestan Leukemia From Diverse Ancestry. Blood**.
- Hangauer M J , Viswanathan, V. S. , Ryan, M. J. , Bole, D, Eaton, J. K, Matov, A. , Galeas, J. , Dhruv, H. D. , Berens, M. E. , Schreiber, S. L. , Mccormick, F. , Mcmanus, M. T. (2017) :**Drug - Tolerant Persister Cancer Cells Are Vulnerable To GPX4 Inhibition.** Nature. 10.1038/Nature24297
- Hanna J. (2014): **Expression Of Cd95 In Acute Lymphocytic Leukemia (All) In Egyptianchildren Before & After Treatment**, J. Blood Disorders Transf, 6:1
- Harris N.L, Jaffe E.S, & Diebold J. (1999): **World Health Organization Classification Of Neoplastic Diseases Of The Hematopoietic & Lymphoid Tissues: Report Of The**

Clinical Advisory Committee Meeting-Airlie House, Virginia. J. Clin. Oncol., 17:3835-3849.

- Haroon Z.A, AminK,& JiangX.(2003):**Anovel Role Of Erythropoietin During Fibrin Induced Wound Healing Response.**AM.J. Pathol. *3*.993-1000.
- Hassan HR, Husain, M. K & Jasiem R H. (2009): **Evaluation Of Lectin Level As New Tumor Marker For Urinary Tract & Prostate Cancers** .J. Of Kufa For Chemical Science .42-62 .
- Hegde, M. Chianeh Y.R., Shetty J., Fern&es D.J., Rao P. (2015): **CA-125 & Ceruloplasmin Levels In Ovarian Cancer Patients**, Cukurova Medica Journal40 (3), 510-516. Hematological Diseases .Haematol.183(4).407-421.
- Hoffbr& A.V, Pettit J.E, & Moss P.A.(2005): Essential Hematology, Blackwell Sceintific Publication, Oxford, ISBN 0-62305-153-1.
- Hoffman, Donna L. & Novak, Thomas P. (2000). **How to acquire customerson the Web. Harvard Business Review,** 78(3), 179–188.
- Howard S, Pedrosa, M. & Lins M.(2004): **Establishment of a pediatric oncology program & outcomes of childhood acute lymphoblastic leukemia in a resource-poor area**. JAMA,291 :2471–2475.
- Huang X, Tsuji N, Miyoshi T, Nakamura-Tasuruta S, Hirabayashi J, & Fujisaki K. (2007): **Molecular Characterization & Oligosaccharidebinding Properties Of A Galectin From The Argasid Tick Ornithodoros Moubata. Glycobiology**. Vol. 17, No.3, P 313-323.
- Humam A H , Rasha H J, & Sattar JH. (2018): **CLEC4E As Novel Tumor Marker. A Biochemical Study For Prediction Acute Lymphocytic Leukemia At Iraqi Children**., J. Pharm. Sci. & Res. Vol. 10(3), 556-561 .
- Hussein K. (2015): **Determination The Levels Of Zinc & Copper In Patients With Leukemia** Int.J.Curr.Microbiol.App.Sci 4(8): 812-816
- IARC. (1991): **Occupational Exposures In Insecticide Application, & Some Pesticides. IARC Working Group On The Evaluation Of Carcinogenic Risks To Humans**. Lyon, 16–23 October 1990. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 53:5–586.

- Ibrahim M E,& Osman E. I. (2011**): Myeloid Leukemia: A Molecular Focus On Etiology & Risk Within Africa.** In: Koschmieder, S. (Ed.). Myeloid Leukemia-Basic Mechanisms Of Leukemogenesis.465-484.
- Ikediobi O, Badisa, V, Ayuk-Takem L, Latinwo, M, & West J. (2004): **Response Of Antioxidant Enzeymes & Redox Metobolites To Cadimium-Induced Oxidative Stree In CRL-1439 Normal Rate Liver Cells**. Int. J. Mol. Med. 14 (1): 87-92.
- Inas A, Hany M, Rasha M, Mahmoud S. (2017): **Assessment Of Copper, Zinc & Nitric Oxide Status In Patients Withchronic Lymphocytic Leukemia**. Can Res Metastasis Vol 1 No 1
- Iraqi Cancer Board/Cancer Registry Center. (2000): **Iraqi Cancer Registry. Ministry Of Health. Baghdad- Iraq**
- Ivanova S, Vasileva, L .(2017): **Current & Emerging Strategies In Osteoporosis Management.** Curr. Pharm. Des.
- Jaffe ES, Harris N.L, Stein H, & Vardiman JW. (2001**): Pathology & Genetics Of Tumours Of Haematopoietic & Lymphoid Tissues. Lyon, France**:
- IARC Press. (2001):111-187. World Health Organization Classificatmion Of Tumours Series.
- Jasim RH. (2011**): Evaluation Of Oxidative – Ant Oxidative Balance In Serum Of Patients With Non Acute Hepatitis Virus Type B.** International Conference On Chemistry & Chemical Process. Vol. 10, P:237 – 244.
- Jemal A, Siegel, R, Ward E, MurryT, & Thun M.J.(2007): **Cancer Statistics.**CA Cancer J.Clin., 57:43-66.
- Jemal A, Tiwari, RC, & Murray T. (2004**): Cancer Statistics, 2004. CA Cancer** J. Clin., 54:8-29.
- Jujic´ A, Nilsson PM, Engstro¨M, G, Hedblad B, & Mel&er O. (2014**): Atrial Natriuretic Peptide & Type 2 Diabetes Development – Biomarker & Genotype Association Study**. Plos ONE 9(2):1-6.
- Johnson S. (2001): **The Possible Crucial Role Of Iron Accumulationcombined With Low Tryptophan, Zinc & Manganese Incarcinogenesis**. Med Hypotheses.

- Johnston S D, Starrs, A P, Danids, C. B., & Orgeiny S. (2002): **Ontogeny Of The Pulmonary Surfactant & Antioxidant Enzyme Systems In The Viviparous Lizard,Tiliquarugosa**. Physiol & Biochem. Zoology. 15(3): 260-272.Jun 28
- Johnstone A. (2005) : **Gout – The Disease & Non-Drug Treatment – Hospital Pharmacist,** Vol. 12, 391-393.
- Jonathan J, Shuster, J.M, Falletta, D, Jeanette P, William M, Crist, G, Bennett H, & Barry L.D. (1990): **Prognostic Factors In Childhood T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Pediatric Oncology Group Study**. Blood, Vol 75, No 1 (January 1) , Pp 166-173
- Jozefczak M. F, Remans, T, Vangronsveld, J,& Cuypers A. (2012): **Glutathione Is A Key Player In Metal-Induced Oxidative Stress Defenses**. Int. J. Mol. Sci. 13: 3145-3175
- Junqueira L. (2010): **Basic Histology. Mcgraw-Hill Companies. In The United States Of America. Cancer .**ASTRO.*69*(5).1417-1423 In Atrial Natriuratic Peptides After Radiotherapy For Thoracic Esophagel
- KabatG,Rohan,T,& SalonenR.(2007):**Dose Excess Iron Play Arol In In Leukemia Patiants** .Hemattology .9.44-48.
- Kampa M, Hatzoglou A, Notas G, Damianaki A, Bakogeorgou E, Gemetz C, & Castanas E. (2000): **Wine Antioxidant Polyphenols Inhibit The Proliferation Of Human Prostate Cancer Cell Lines.** Nutr & Cancer . 37(92):223-233.
- Kanner, J., Harel, S. & Grant R. (1991) :Nitricoxide In Atherosclerosis As Antioxidant. Arch Biochembiophys. 289: 130-136
- KeherJC, Zilliges Y, Springer, A,Disney ,M.D. ;Ratner DD, Bouchier C, Seeberger P . H , Marsac N T , & Dittmann E . (2006): **A Mannan Binding Lectin Is Involved In Cell – Cell Attachment In A Toxic Strain Of Microcystis Aeruginosa**. Mol. Microbiol., 59 (3) : 893 – 906.
- KeiichiJ,Kengi,N,TomohiroK,&minakoO. (2007):Temporal Changes
- Ker, J.(2009):Diagnostic Heamatology.Springer-Verlag London.
- Keyaerts E, Vijgen L, Pannecouque C, Van Damme E, Peumans W, Egberink H, Balzarini J, & Van R. M. (2007) : **Plant Lectins Are Potent Inhibitors Of**

Coronaviruses By Interfering With Two Targets In The Viral Replication Cycle. Antivir Res ., 75:179–187 .

- Khalid S, Moiz B, Naseem S, & Khurshid M. (2010): **Retrospective Review Of Pediatric Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia: A Single Center Experience**. Indian J. Pathol.,: 53 : 704-710.
- Khan HA. (2007): **Benzene's Toxicity: A Consolidated Short Review Of Human & Animal Studies .** Human & Experimental Toxicology ,
- Khoshdel Z, Naghibalhossaini F, Abdollahi K, Shojaei S, Moradi M, Malekzadeh M. (2011): **Serum Copper & Zinc Levels Among Iranian Colorectal Cancer Patients.** Biol Trace Elem Res 2015;170:294-9. Doi: 10.1007/S1015-0483-4.
- Kim J Y, Kim Y M, Cho S K, Choi K S, & Cho M. (2008**): Noble T&em -Repeat Galectin Of Manila Clam Ruditapes Philippinarum Is Induced Upon Infection With The Protozoan Parasite Perkinsus Olseni.** Developmental & Comparative Immunology J. Vol. 32, P 1131-1141.
- Kinlen, L. J. (1995): **Epidemiological Evidence For An Infective Basis In Childhood Leukemia [Editorial].** British Journal Of Cancer, 71:1–5.
- Knight K, Wade S, Balducci L. **Prevalence & Outcomes Ofanemia In Cancer: A Systematic Review Of The Literature**. Am J Medam J Med. (2004):Apr 5;116 Suppl 7A:11S-26S.
- Kollingj,Scherereb,Da Cunha AA,Da Cunha MJ,Wyse AT.(2011**): Homocysteine Induces Oxidative-Nitrative Stress In Heart Of Rats**. Prevention By Folic Acid. Cardiovasctoxicol11: 67–73.
- Krupanidhi S, Sreekumar A, &Sanjeevi C B. (2008**): Copper & Biological Health.** Indian J. Med Res. Vol. 28, P:448-461.
- Kryczek,I;Wei,S.&zou,L.(2007):**T H 17 & Regulatory T Cell Dynamics & The Regulation By IL-2 In Tumor Microenviroment** . J Immunol.178.
- Kufe DW, Advani S, & Weichselbanm R.R.(2000**): Cancer Gene Therapy .In: Bast**, R.C.; Kufe, D.W.; Pollock, R.F.; Weichselboum, R.R.; Holl&, J.F.; Ferri III, E. & Ganster, T.E. (Eds.). Cancer Medicine (5th Ed.). BC. Decker Inc. Canada.

- Kuo C. Y Wong R. H., Lin J. Y, Lai J C, & Lee H. (2006): **Accumulation Of Chromium & Nickel Metals In Lung Tumors From Lung Cancer Patients In Taiwan**. Journal Of Toxicology & Environmental Health, Part A, 69(14), 1337-1344.
- Labib HA, Hassanein M, Etewa RL. (2014): **Serum Copper Is A Simple But Valuable Prognostic Marker In B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia.** Int J Hematol100:575-81. Doi: 10.1007/S12185-014-1686-8.
- Lacklititz,B.(2003):**Adult Leukemia.Acomprehensive Guide For Patients & Families.** Med.Line.*10.*1-9.
- Lam S K, & Ng T.B .(2011): Lectins**: Production & Practical Applications.** Appl Microbiol Biotechnol ., 89:45–55.
- Lamprecht M, Greilberger J, Oettl K. (2004**): Analytical Aspects Of Oxidatively Modified Substances In Sports & Exercises.** Nutrition 20:728–730
- Lanzkowsky P.(2011):**Manual Of Pediatric Hematology & Oncology (5th Ed.).**Burlington ,MA: Academic Press
- Larson R. A, & Anastasi J.(2008**): Acute Lymphoblastic Leukemia: Clinical Presentation , Diagnosis , & Classification .** In : Estey , E.H. ; Faderl , S.H. & Kantarjian , H.M. (Eds.). Hematologic Malignancies: Acute Leukemias . Springer . Berlin . PP: 109-119 . Leukemia Therapy .Oncologist.12.14-21.
- Lee J , Tsang W , Lee Y , Yang , S , Hung P . & Chen C . (2005): **Association Of GSTP1 Polymorphism & Survival For Esophageal .** American Association For Cancer Research .11 : 4749 – 4753.
- Lefta A A. (2017): **Biochemical Evaluation Of The Levels Of Oxytocinserotonin & Some Oxidative Stress Parameters In Sera Of Patients With Morbid Obesity.** ,M.S., Department Of Chemistry / Faculty Of Education For Girls/ University Of Kufa
- Lehihosh, M.; Ueda, M. & Budiyanto, A. (2003): **UV-Induced Skin Damage** . J. Toxicology. 189: 21-39.
- Lehtinen M, Koskela P, & Ogmundsdottir H. M. (2003): **Maternal Herpes Virus Infections & Risk Of Acute Lymphoblastic Leukemia In The Offspring**. American Journal Of Epidemiology, 158: 207–213.

- Liang D, & Pui C-H. (2005): **Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia . In : Hoffbr& , A.V. ; Catovsky , D. ; & Tuddenham , E.G.D. .** (Eds.) . Postgraduate Hematology. 5th.Ed. . Blackwell . U.K. , PP: 542-560.
- Linet M.S, Schubauer-Berigan M.K,Weisenburger , D.D, Richardson , D.B, L&gren , O, Blair , A,Silver , S, Field , R.W. Caldwell , G, Hatch , M. & Dores G.M. (2007): **Chronic Lymphocytic Leukaemia: An Overview Of Aetiology In Light Of Recent Developments In Classification & Pathogenesis .** Br J Haematol ,139: 672–686 .
- Linet M.S, Wacholder S, & Zahm S.H. (2003**): Interpreting Epidemiologic Research: Lessons From Studies Of Childhood Cancer .** Pediatrics , 112(1): 218-232.
- Liu YC, Li F H, Dong B, Wang B, Luan W, & Zhang X J. (2007**): Molecular Cloning, Characterization & Expression Analysis Of A Putative C-Type Lectin (Fclectin) Gene In Chinese Shrimp Fenneropenaeus Chinensis.** Mol Immunol. Vol. 44, No. 4, P 598-607.
- Lombardi L, Newcomb E.W, & Dalla-Favera, R. (1987): **Pathogenesis Of Burkitt Lymphoma: Expression Of An Activated C-Myconcogene Causes The Tumorigenic Conversion Of EBV-Infected Human B Lymphoblasts. Cell**, 49:161-170.
- Losada M, & Alio L. (1997**): Malondialdehyde Serum Concentration In Type I Diabetic With & Without Retinopathy.** Doc-Ophalmol. 93 (3) :223-229. (Sited By 2001 الراشدي،)
- Liu J, & Cordess J.F. (2004): **DNA Marker Technology & Their Applications In Aquaculture Genetics** , Aquaculture1-37.
- Lucio L. (1993): **Leukemia:A Genetic Disorder Of Haemopoietic Cells.** B.MJ., 307: 579-580.
- Maggio A.(2007):**Light & Shadows In The Iron Chelation Treatment Of Therapy In Mylodysplastic Syndrome** .Hematology .5.1-5.
- Maha A,Linda,V,Jocelyn,M. & Heather A.(2010):**Red Blood Cell**
- Malcolm A, Smith R.S, Howard D, Strickler, G.M, Lynn, A.; Gloeckler, R. & Martha, S.L.(1998):**Evidence That Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Is Associated**

With An Infectious Agent Linked To Hygiene Conditions. Cancer Causes & Control, 9, Pp. 285-298.

- Marie E, Gaine, Daniel J, Sharpe, James S, Smith, Hilary A.A, Colyer, Vivien M. Hodges, Terry R. Lappin, & **Ken I. (2017): Millsgata2 Regulates The Erythropoietin Receptor In T**(12;21) Alloncotarget. Sep 12; 8(39): 66061–66074.
- Marnett L. (1999): **Lipid Peroxidation-DNA Damage By Malondialdehyde**. Mutat. Res. 424 (2): 83-95.
- Mary E, & JacobR.(2007):**Recent Developments In Acute Myelogenous**
- Masaki H, Astumi T, & Sakurai H. (1995): **Deteection Of Hydrogen Peroxide & Hydroxyl Radicals In Murine Skin Fibroblasts Under UVB Irradiation**. Biochembiophys Res Comm. 206: 474-479.
- Matlab N, & Jasim R. (2017): **Assessment Of The Cellular Balance For Production Of Oxidants – Antioxidants In Serum Samples Of Patients With Advanced Stages Of Cancer Tumors**.,J. International Peer Reviewed , Published Online On 27th May
- Mazdak H, Yazdekhasti F, Movahedian A, Mirkheshtin, Shafieian M. (2010): **The Comparative Study Of Serum Iron, Copper, & Zinc Levels Between Bladder Cancer Patients& A Control Group**. Inturolnephrol. 42:89-93.
- Mazdak H, Yazdkhasty F, Mirkhesht N, Shafieyan M, Behzad E. (2010):**Serum Iron, Copper, Zinc Levels In Bladder Cancer Patients In Comparison With Healthy Individuals.** Res Med 34:56-60.
- Mckinney P A, Juszczak E, Findlay E, Smith K, & Thomson C S. (1999): **Pre- & Perinatal Risk Factors For Childhood Leukaemia & Other Malignancies: A Scottish Case Control Study**. British Journal Of Cancer, 80: 1844–1851.
- Mcnally RJE, & Eden TOB. (2004): **An Infectiousaetiology Of Childhood Acute Leukaemia: A Review Of The Evidence**. Br. J. Haemato1., L27: 243-263.
- Merav D, Yair P, Mingyang L, Yang-Sung S, Ola Karmia, Sagi Tamira, Fang BaicDE, Luhua Songf, Patricia A. Jenningsg, Eli Pikarskyh, Tamar Geigerb, José N. OnuchiccDE. (2016) :**Ron Mittlerf,2, & Rachel Nechushtaia., Breast Cancer Tumorigenicity Is Dependent On Highexpression Levels Of NAF-1 & The Lability Of Itsfe-S Clusters.**, PNAS | September 27, Vol. 113 No. 39

- Miller K B , & Daoust, P. R. (2000): **Clinical manifestations of acute myeloid leukemia In : Hematology Basic Principles & Practice** . 3rd ed. Hoffman R,. Benz EJ, Shattil SJ et al (eds.). Churchill Livingstone, Edinburgh, pp999-1023.
- Ministry Of Health , Iraqi Cancer Board. (2017) : **Results Of Iraqi Cancer Registry 2017** .
- Ministry Of Health , Iraqi Cancer Board(1993): **Results Of Iraqi Cancer Registry 1989** .
- Ministry Of Health , Iraqi Cancer Board (2008): **Results Of Iraqi Cancer Registry 1993** .
- Mittal,P. &. Meehan, K.(2001):**The Acute Leukemias.Clinical Review Article.**
- Milne E, Royle J.A, Bennett L, Klerk, N, Bailey H, Bower C, & Miller M. (2011): **Maternal Consumption Of Coffee & Tea During Pregnancy & Risk Of Childhood ALL: Results From An Australian Case–Control Study.** Cancer Causes Control, 22:207–218.
- Miyauchi A,&hruska K.(1990**): Osteoclast Cytosolic Calcium.** J. Cell Bio.,11:2593.
- Molina-Lopez J, Florea, D, Herrera-Quintana, L , Adam V , Kizek, R , Quintero ,B& Planells, E Et Al. (2015): **Biomarkers Of Zn Status Associated To Colorectal Cancerpathogenesis .**Journal Of Metallomics & Nanotechnologies, 2: 11—18.
- Morgan W T, & Watkines W M.(2000): **Unraveling The Biochemical Basis Of Blood Group ABO & Lewis Antigenic Specifity.** Glycoconj. J. 17:501 – 530.
- Morikis VA, Radecke C, Jiang Y, Heinrich V, Curry FR, Simon SI. (2015): **Atrial Natriuretic Peptidedown-Regulates Neutrophil Recruitment On Inflamed Endothelium By Reducing Cell Deformability &resistance To Detachment Force.** Biorheology52, 447–463.
- Moriyama T, Yang YL, Nishii R Et Al. (2013):**Novelvariants In & Thiopurine Intolerance In Children With Acute Lymphoblastic Micronutrients/Wheat_Maize_Fort**.Pdf [Last Accessed On Dec].
- Mody R , Joshi S , & Chaney W . (1995): **Use Of Lectins As Diagnostic & Therapeutic Tools For Cancer.** J. Pharmacol. Toxicol. Methods.,33:1 –

- Mostafa T, Rashed L A, Osman I, & Marawan M.(2014): **Seminal Plasma Oxytocin & Oxidative Stress Levels In Infertile Men With Varicocele.** First International Journal Of &rology. Vol. 47, No. 2, P:209-213.
- Movafagh A, Ghanati K, Amani D, Mahdavi SM, HashemiM, Davood Zare Abdolahi Z, Darvish H, Gholami M, HaghNejad L, Mosammami S, Safari S, Darehgazani R., Rahimi M, Naini NS, Motlagh MG, Zamani M.(2013):**The structure Biology & Application ofPhytohemagglutinin (PHA) in Phytomedicine: With special up-to-datereferences to lectins.** Journal of Paramedical Sci.; 4.
- Mustafa K, Ibrahim K, Mutalip C, Fatih C. (2013): **The Relationship Between Trace Elements & Ceruloplasmin With Severity Offascioliasis Patients.** J. Acta Medica Mediterranea, , 29: 177.
- Nahleh Z, Bhatt M, & Mal, M.(2011): **How To Reduce Your Cancer Risk: Mechanisms & Myths.** International Journal Of General Medicine. PP277-287.
- Nasir T A, & Kabir A. (2005): **Chemotherapy Induced Toxicities In Therapeutics Trials Of Acute Lymphoblastic Leukemia**. Mymensingh Med. J. , 14 (1) : 61 – 6.
- Nathanson D, Frick M, Bengt Ullman B,& Nyström T.(2016):**Exenatide Infusion Decreases Atrial Natriuretic Peptide Levels By Reducing Cardiac Filling Pressures In Type 2 Diabetes Patients With Decompensated Congestive Heart Failure**.Diabetol Metab Syndr., ***8***:5.
- Naumburg E, Bellocco, R, Cnattingiu S, Jonzon, A. & Ekbom, A. (2002): **Perinatal Exposure To Infection & Risk Of Childhood Leukemia Med**. Pediatroncol., 8:391-397.
- Nemeroff C B, & P J. (2012):**Goldschmidt-Clermont, "Heartache& Heartbreak-The Link Between Depression & Cardiovasculardisease,**" Nature Reviews Cardiology, Vol. 9, No. 9, Pp. 526–539,.
- Nielsen F, Davis C, & Milne D. (2003):**Lowdietary Zinc & Coppernegatively Affect Plasma & Urine Indicators Of Bone Health .** USDA , ARS , Gr& Forks Human Nutrition Research Centergr& Forks , N.D.
- Nielsen F H. (1980): **Effect Of Form Of Iron On The Interaction Between Nickel & Iron In Rats: Growth & Blood Parameters.** J Nutr. Vol. 110, P: 965-73.

- Nielsen F H. (2008): **Ultratrace Elements Possible Importance For Human: Au Update. Hyper Trace Elements & Disease**. Vol. 101, P:355-376.
- Ng T B , Ngai PH , Xia L . (2006): **An Agglutinin With Mitogenic & Antiproliferative Activities From The Mushroom Flammulina Velutipes.** Mycologia 98:167–171 .
- Ngai P, & Ngi T. (2004**): Isolation Of A Mushroom (Ganoderma Carpense) Lectin With Spectacular Thermo Stability, Potent Mitogenic Activity On Splenocytes & Antiproliferative Activity On Tumour Cells**. Biochem. Biophy. Res. Commun., 314, 988- 993 .
- Ngai P.H, & Ng TB . (2007): **A Lectin With Antifungal & Mitogenic Activities From Red Cluster Pepper (Capsicum Frutescens) Seeds.** Appl Microbiol Biotechnol 74:366–371.
- Nojiria TB, Hosodac H, Tokudomea T, Miurack, Shin Ishikanea, Kentaro Otanic, Ichiro Kishimotod, Yasushi Shintanib, Masayoshi Inoueb, Toru Kimuraa,B, Noriyoshi Sawabatab, Masato Minamib, Tomoyuki Nakagirib, Soichiro Funakib, Yukiyasu Takeuchie, Hajime Maedae, Hiroyasu Kidoyaf, Hiroshi Kiyonarig, Go Shioig, Yuji Araih, Takeshi Hasegawai, Nobuyuki Takakuraf, Megumi Horij, Yuko Ohnoj, Mikiya Miyazatoa, Naoki Mochizukik, Meinoshin Okumurab, & Kenji Kangawaa 1. (2015):**Atrial Natriuretic Peptide Prevents Cancer Metastasisthrough Vascular Endothelial Cells.**,J. Medical Sciences .,March 31, . Vol. 112 . No. 13 | 4091
- Noll C, Hamelet J, Matulewicz E, Paul JL, Delabar JM, Janel N.(2009**): Effects Of Red Wine Polyphenolic Compounds On Paraoxonase-1 & Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 In Hyperhomocysteinemic Mice.** J Nutrbichem20: 586–596.
- Nomura T, Huang W C, Zhau H E, Wu D, Xie Z, Mimata H, Zayzafoon M, Young A N, Marshall F F, Weitzmann M N, & Chung L W.(2006): **B2-Microglobulin Promotes The Growth Of Human Renal Cell Carcinoma Through The Activation Of The Protein Kinasea, Cyclic Amp-Responsive Element-Binding Protein, & Vascular Endothelial Growth Factor Axis.** Clin Cancer Res. Vol. 12, No. 24, P 7294-7305.
- Ohrr HC, Nam CM, & Lee SH. (1991**): A Cohort Study On The Relationship Between Pesticide Use & Mortality, & Cancer Mortality**. Korean J Prev Med 24:390–399.

- Olayinka E T, & Olukowade I L. (2010): **Effect Of Amoxicillin / Clavulanic Acid (Augmentin 625) On Antioxidant Indices & Markers Of Renal & Hepatic Damage In Rats.** J. Toxicol. Environ. Health. Sci. 2(6):85-92.
- Onciu M, Lai R, Vega F, Bueso-Ramos C, & Medeiros LJ. (2002): **Precursor Tcell Acute Lymphoblastic Leukemia In Adults: Age-Related Immunophenotypic, Cytogenetic, & Molecular Subsets.** Am. J. Clin. Pathol., 117:252-258.
- Opitz L, Salakang J, Büttner H, Reichl U, & Wolff M W. (2007): **Lectin-Affinity Chromatography For Downstream Processing Of MDCK Cell Culture Derived Human Influenza A Viruses.** Vaccine. Vol. 25, P 939-947.
- Ortiz-Ardila AE, Correa-Cuadros JP, Celiz-Zambrano CA , Rodriguez-Bocanegra MX, Robles-Carmargo J, Sequeda-Castañeda LG. (2017):**Antioxidant & Antimicrobial Capacity Of Cecropiamutisianamildbr. (Cecropiaceae) Leave Extracts**. Emir J Food Agric,; 29(1):25-35.
- Ozgur E, Halit D, Erkan D, Ramazan E , Tugba G ,Canan D , Edip G ,Nedim T,& Mehmet F . (2013): **Plasma Concentrations Of Some Trace Element & Heavy Metalsin Patients With Metastatic Colon Cancer .** Journal Of Cancer Therapy, 4: 1085-1090
- Ozmen H F A, Erulas F, Karatas A, Cukurovali & Yalcin O.(2006) :**Comparison Of The Concentration Of Trace Metals (Ni, Zn, Co, Cu & Se), Fe, Vitamins A, C & E, & Lipid Peroxidation In Patients With Prostate Cancer,"** Clinical Chemistry & Laboratory Medicine, Vol. 44, No. 2, , Pp. 175-179.
- Palmieri B, &Sblendorio V. (2007): **Oxidative Stress Tests : Overview On Reliability & Use. European Review For Medical & Pharmacological Sciences**. Vol. 11, P:309 – 342.
- Pages F,Berger A,& Camus M.(2005):**Effector momory T cells ,early metastasis & survival in colorectel cancer .**N Engl.J.Med.353.205- 209.
- P&ey S K, & Banik RM. (2012):**Selection & Optimization Of Nutritional Constituents For Enhanced Production Of Alkaline Phosphatase By Bacillus Licheniformis** MTCC 1483, J. Of Agricultural Technology;8(4): 1317-1333.

- Papanikolaou G.& Pantopoulos K.(2005): **Iron Metabolism & Toxicity. Toxicol App**.L Phar .,202:199-211.
- Paredes-Aguilera R, Romero-Guzman L, Lopez-Santiago N, Burbano-Ceron L, Camacho-Del Monte O. & Nieto-Martinez S. (2001): **Flow Cytometric Analysis Of Cell-Surface & Intracellular Antigens In The Diagnosis Of Acute Leukemia.** Am. J. Hematol., 68:69-74.
- Parolini M, Romano M, Caprioli M., Rubolini D, & Saino N. (2015): **Vitamine Deficiency In Last-Laid Eggs Limits Growth Of Yellow-Legged Gull Chicks.** Funct. Ecol. 29, 1070-1077.
- Pasha K, Reddy DM, Kumar RB, Ayesha Q, Srinivasulu M, Et Al. (2017): **Study Of Oxidative Stress & Antioxidant Status In Ascitic Patients With Ovarian Cancer In Comparison To Liver Cirrhosis Patients.** MOJ Proteomics Bioinform 6(1): 00186. DOI: 10.15406/Mojpb.2017.06.00186
- Pathak S.K, Sharma RA, & Mellon J. (2003): **Chemoprevention Of Prostate Cancer By Diet-Derived Antioxidant Agent & Hormonal Manipulation**. Int. J. Oncol; 22:5-13.
- Percy MJ.(2008):**Again – Of – Function Mutation In The HIF2A Gene In The Familial Erythrocytosis .**N Eng J Med .8.162.200.
- Plastaras J P, Guengerich F P, Nebert D W, &Marnett L J. (2000): **Xenobiotic-Metabolizing Cytochromes P450 Convert Prostagl&in Endoperoxide To Hydroxyheptadecatrienoic Acid & The Mutagen, Malondialdehyde**. J Biol Chem. Vol. 275, P:11784 –11790.
- Plummer M, De Martel C, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Franceschi S.(2016**):Global Burden Of Cancers Attributable To Infections: A Synthetic Analysis. Lancet Glob Health**. Sep;4(9):E609-16.
- Potter L R.(2011):Natriuretic **Peptide Metabolism Clearance & Degradation**. FEBS Journal., ***278*** : 1808–1817.
- Porporato P E N, Filigheddu J M B S, Pedro G, Kroemer, & Galluzzi.(2017): “**Mitochondrial Metabolism & Cancer,”** Cellresearch,.

- Pradhan V, Gorakshakar A. (2011):Are Mannose-Binding Lectin Gene 2 (MBL2) Polymorphisms & MBL Deficienry Associated With Infections?. Indian J Hum Genet.;17(2):45-7.

- Qian SY. & Buettner G R. (1999): **Iron & Dioxygen Chemistry Is An Important Route To Initiation Of Biological Free Radical Oxidation: An Electron Paramagnetic Resonance Spin Trapping Study. Free Radical Biol**. & Med.26 (11/12). 1447-1456.
- Quesenberry M S, Ahmed H, Elola M T, O'Leary N, & Vasta G R. (2003): **Diverse Lectin Repertoires In Tunicates Mediate Broad Recognition & Effector Innate Immune Responses.** Integrative & Comparative Biology. Vol. 43, No. 2, P323-330.
- Rana K. Mohammed & Salah M. (2016**): Determination Of Some Trace Element Levels In Iraqi Male Patients With Colorectal Cancer** .Ibn Al-Haitham Jour. For Pure & Appl. Sci. Vol. 29 (2).
- Rao DS, Shih MS, & Mohini R. (1993): **Effect Of Serum Parathyroid Hormone & Bone Narrow Fibrosis On The Response To Erythropoietin Uremia**. Eng. J. Med., 328: 171 – 175.
- Rao PN, Hayworth-Hodge R, Carrol A.J, Bowden DW, & Pette-Nati MJ.(1994) : **Further Definition Of 20q Deletion In Myeloid Leukemia Using Fluorscence In Situ Hybridization . Blood** , 84:28212823 .
- Rasha H, Hathama R, & Majed K. (2011): **Detection, Isolation, Purification, & Characterization Of Mannose Binding Lectin (Manbl) From Patients With Different Kidney Diseases & Healthy Individuals.** Pakistan Journal Of Chemistry.Vol. 1, No. 2, P 4-15.
- Raymond R W. (2007): **Biochemistry Of Cancer. In:** ***Cancer Biology.*** Section 1.P 108-120.
- Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, & Weissman IL. (2001): **Stem Cells, Cancer, & Cancer Stem Cells.** Nature, 414:105.
- Rice E W. (1962**): Ceruloplasmin Assay In Serum: St&ardization Of Ceruloplasmin Activity In Terms Of International Enzyme Unit "St&ard Methods Of Clinical Chemistry"**. 4th Eddition, Siligson D., New York, Academic Press.

- Ries L, Smith M, & Gurney J. (1999): **Cancer Incidence & Survival Among Children & Adolescents:** United States SEER Program 1975–1995. [NIH Pub.No. 99-4649]. Bethesda, MD: National Cancer Institute, SEER Program.
- Reis L A G, Melbert D, & Krapcho M. (2008). **SEER cancer statistics review, 1975–2005. Bethesda: National Cancer Institute. http://seer.cancer**. gov/csr/ 1975_2005/, based on 2007 SEER data submission, posted to SEER web site 2009.
- Robert L, Gearhart J, Hogan B, Melton D, Pedersen R, Thomson J, Thomas E, & West, M. (2006): **Essentials Of Stem Cell Biology**. Elsevier Inc.
- Robison L, & Ross J. (1995). **Epidemiology of leukaemias & lymphomas in childhood. In Bailliere's Clinical Paediatric**s (Chessells J, Hann I, eds). London: WB Saunders Co., pp pp. 639-657.
- Roger K, Low MD, Marshall L, & Stoller M.D.(1997):**Uric Acid Related Nephrolithiasis ,Urologic Of North America**.24:135-148 .
- Rogers K. (2011): **Blood Physiology & Circulation.Encyclop Britannica,** Inc.
- Roos A, Daha M R, Pelt J, & Berger S P. (2007): ***Mannose-Binding Lectin & The Kidney***. Nephrol Dial Transplant. Vol. 22, P3370-3377.
- Ross J A, Spector L G, & Davies S M. (2005): **Biological Basis Of Cancer & Blood Disorder. Etiology Of Childhood Cancer:** Recent Reports. Pediatric Blood & Cancer, 45: 239–241.
- Rothman KJ GS, Lash TL.(2008**): Modern Epidemiology, 3rd. Ed.: Lippincott** Williams & Wilkins.
- Ruddon RW. (2007): **Cancer Biology .** 4th Ed. Oxford University Press, Inc. New York . Pp:321-351.
- Sadzuka Y, Sugiyama T, & Hirota S. (1998**): Modulation Of Cancer Chemotherapy By Green Tea.** Clin. Cancer Res. 4:153-156.
- Saedi TA, Noor SM, Ismail P, Othman F. (2014):**The Effects Of Herbs & Fruits On Leukaemia**. Evid Based Complement Alternat Med, 2014;: 494136.
- Sallenbach S, Thiel S, Aebi C, Otth M, Bigler S, Jensenius JC Et Al. (2011):**Serum Concentrations Of Lectin-Pathway Components In Healthy Neonates, Children & Adults: Mannan-Binding Lectin (MBL) M-, L-, & H-Ficolin, & MBL-Associated Serine Protease-2 (MASP-2).** Pediatr Allergy Immunol.;22(4):424-30.

- Seenaa A. (2014): **Study Of Some Biochemical Parameters In Iraqi Children With Acute Lymphoblastic Leukemia .** Baghdad Science Journal Vol.12(2)2015

- Sastre-Serra J, Company MM, Garau I, .(2010): **Estrogen Down-Regulates Uncoupling Proteins & Increases Oxidative Stress In Breast Cancer.** Free Radicbiol Med 48: 506–512
- Schrag M, Mueller C, Zabel M, Crofton A, Kirsch WM, Ghribi O, Squitti R, Perry G. (2013): **Oxidative Stressin Blood In Alzheimer's Disease & Mild Cognitive Impairment: A Meta-Analysisneurobiol**. Dis59, 100–110.
- Serafino A., & Pierimarchi P. (2014): **Atrial Natriuretic Peptide: A Magic Bullet For Cancer Therapy Targetingwnt Signaling & Cellular Ph Regulators.** J.,Current Medicinal Chemistry, 21, 2401-2409 2401.
- Seiter J, & Dutson E. (2007): **The effect of compliments on tippingbehavior in hairstyling salons.** Journal of Applied Social Psychology, 37, 1999–2007.
- Sewerynek J, Wiktorska J, Nowak D, & Lewinski M. (2000): **Methimazole Protection Against Oxidative Stress Induced By Hyperthyrodism InGraves Disease**. Endocrine Regulations34 :

- Schlueter N, De Sterke A, Willmes M, Spranger J, Jordan J,& Birkenfelda L. (2014): **Metabolic Actions Of Natriuretic Peptides & Therapeutic Potential In The Metabolic Syndrome.** Pharmacology & Therapeutics., ***144*** : 12–27.

- Singh K, Kaur M, Rup PJ, Singh J. (2009):**Effects of Indian coraltree, Erythrina indica lectin on eggs & larval development of melon fruitfly, Bactrocera cucurbitae**. J. Environ. Biol.; 318: 509-514. Sitohy M., Doheim M., Badr H. Isolation & characterization

- Sharon N , & Lis H .(2004): **History Of Lectins: From Hemagglutinins To Biological Recognition Molecules.** Glycobiol.,14(11) : 53 – 62 .

- Sheikh N, Abid R, Qureshi AW, & Basheer T.(2012): **Expression Of Low Molecularweight Proteins In Patients With Leukaemia** .West Indian Med J 61 (3): 235-239

- Shils ME ,&Shike M. (2006): **Modern Nutrition Inhealth & Disease.** Lippincott Williams &Wilkins
- Shu X.O, Perentesis JP, Wen W, BuckleyJ.D, Boyle E, Ross JA, & Robison LL. (2004): **Parental Exposure To Medications & Hydrocarbons & Ras Mutations In Children With Acutelymphoblastic Leukemia: A Report From The Children's Oncology Group .** Cancer Epidemiol Biomarkers Prev ,13(7):1230-1235.
- Steinberg A G. (I960): **The Genetics Of Acute Leukemia In Children**. Cancer (Philad.), 13: 985 Pp.
- Steven LA, & Levy AS. (2005): **Measurement Of Kidney Function.** Medical Clinical North America.,89:457-473.
- Suzy V,& Frank M. (2013): **Iron & Cancer: More Ore To Be Minednat Rev Cancer**. May ; 13(5): 342–355.
- Sinner PJ, James R, Cerhan JR, Folsom AR, & Ross JA. (2005) : **Positive Association Of Farm Or Rural Residence With Acute Myeloid Leukemia Incidence In A Cohort Of Older Women .** Cancer Epidemiol Biomarkers Prev ,14(10):2446- 2448 .
- Smith M A, Simon R. & Strickler HD. (1998): **Evidence That Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Is Associated With An Infectious Agent Linked To Hygiene Conditions**. Cancer Causes & Control,9: 285–298.
- Sohal RS. (2002): **Oxidative Stress Hypothesis Of Aging**. Free Radicbiol Med 33: 573–574
- Solvason N, & Kearney JF. (1992): **The Human Fetal Omentum: A Site Of B Cell Generation.** J. Exp. Med., 175:397.
- Song J, Sun X, Sokoll L J, Maki M, Chan D W, & Zhang Z. (2008): **Prevalence & Characteristics Of Autoantibodies To Annexin A11 In Different Types Of Human Cancer.** Abstracts From The 4th Annual USHUPO Conference, Bethesda.
- Steine-Martin E.A, Lotspeich-Steininger CA, & Koepke JA. (1998**): Clinical Hematology: Principles, Procedures, & Correlations**. 2nd Ed. Philadelphia: Lippincott, 326–327.
- Stevens A, & Lowe J.(2000): **Pathology, (2nded)., Mosby**, London. Pp: 79-104

- Suwimol J. (2005**): Malondialdehyde (MDA), A Lipid Oxidation Product. Free Radicals In Biology & Medicine.** Vol. 77, No. 222, P:1 – 10.
- Swanson MD, Winter HC, Goldstein IJ,& Markovitz DM . (2010): **A Lectin Isolated From Bananas Is A Potent Inhibitor Of HIV Replication.** J Biol Chem., 285:8646–8655 .
- Saadia R, Asma E, Tariq M, & Asma R . (2016): **Distributive Variability Of Selected Trace Elements In The Blood Samples Of Leukemia Patients.** Journal Of Heavy Metal Toxicity & Diseases ,Vol 1.
- Switzerl& . (2009) : H P://**Www.Who.Int/Nutrition**/Publications/
- Takashi B, Hiroshi H, Takeshi T, Koichi M, Shin I, Kentaro O, Ichiro K, Yasushi S, Masayoshi I, Toru B, Noriyoshi S, Masato M, Tomoyuki N, Soichiro F, Yukiyasu T, Hajime M, Hiroyasu K, Hiroshi K, Go S, Yuji A, Takeshi H, Nobuyuki T, Megumi H, Yuko O, Mikiya M, Naoki M, Meinoshin O, & Kenji K. (2015**): Atrial Natriuretic Peptide Prevents Cancer Metastasisthrough Vascular Endothelial Cells.** J. Pnas , March 31vol. 112 No. 13.
- Terstappen LW, Huang, S. & Picker, L.J. (1992): **Flow Cytometric Assessment Of Human T-Cell Differentiation In Thymus & Bone Marrow. Blood,** 79:666-667.
- Terwilliger T., & Abdul-Hay M., (2017): **Acute Lymphoblastic Leukemia: A Comprehensive Review &2017 Update ,**Blood Cancer Journal 7, E577
- Thomas K,Daniel B,LipkaC,& Thomas F.(2010):**FLT3 as therapeutic target in AML .still challenging after all these years .Blood** .116(24). 1-19.
- Tielker D, Hacker S, Loris R,Strathmann M,Wingender J, Wilhelm, S Rosena F, & Jaeger K E . (2005): **Pseudomonas Aeruginosa Lectin Lec B Is Located In The Outer Membrane & Is Involved In Biofilm Formation**. Microbiol.,151:1313 - 1323.
- Tirape A, Bacque C, Brizard R, V&enbulcke F, & Boulo V. (2007): **Expression Of Immune-Related Genes In The Oyster Crassostrea Gigas During Ontogenesis.** Dev Comp Immunol. Vol. 31, No. 9, P 859-873.
- Tormos C, Javier C F, Garcia MJ, Garrido F, Jover R, & Saez GT. (2004): **Role Of Glutathione In The Induction Of Apoptosis & C-Fos & C -Jun Mrnas By Oxidative Stress In Tumor Cells.** Cancer J. 208 (1): 103-113.

- Tournier C, Feron G, Sulmont-Rossé C. (2016): **Salivary Flow Decreases In Healthy Elderly People Independently Of Dental Status & Drug Intake.** J. Texture Stud., 47, 353–360.
- Toyokuni S. (2002) :**Iron & Carcinogenesis: From Fenton Reaction To Target Genes**. Redox Rep 7:189-197.
- Travis LB, Holowaty EJ, Bergfeldt K, Lynch CF, Kohler BA, Wiklund T, Curtis RE, Hall P, &ersson M, Pukala E, Sturgeon J, & Stovall M. (1999) : **Risk Of Leukemia After Platinum –Based Chemotherapy For Ovarian Cancer** . N Engl J Med ,340(5):351-357 .
- Tsuboi H, et al. (2003): **Analysis of the pyruvate permease gene (JEN1) in glucose derepression yeast (Saccharomyces cerevisiae) Isolated from a 2-deoxyglucose-tolerant mutant, & its application to sake making**. *Biosci Biotechnol Biochem* 67(4):765-71
- Turkdogan MK, & Hekim H. (1998): **Lipid Peroxidation & Upper Gastrointestinal Cancers.** Eastern J. Med. 3(2): 39-42.
- Turner MC,Wigle DT, & Krewski D. (2010): **Residential Pesticides & Childhood Leukemia: A Systematic Review & Meta-Analysis. Environ**. Health Perspect., 118:33–41.
- Udeogu E, Awuchi C. (2016):**Effect Of Some Processing Methods On Hemagglutinin Activity Of Lectin Extracts From Selected Grains (Cereals & Legumes)** I. J., Advanced Academic Research Vol. 2, Issue 12 (December
- Uhlman MA, Bing MT, Lubaroff DM. (2014): **Prostate Cancer Vaccines In Combination With Additional Treatmentmodalities**. Immunol. Res., 59, 236–242.
- Urabe A.(2005):**Erythropoietin Determination In Clinical Medicine**.Pub Med.
- Ursula R,Mauro F, Luís G, Maria D. (2006**):Nutritional Assessment & Serumzinc & Copper Concentrationamong Children With Acutelymphocytic Leukemia: A Longitudinal Study.** Sao Paulo Med J.;124(6):316-20.
- Ursula RS, Mauro F, Luís G T, Maria RL. (2006): **Nutritional Assessment & Serum Zinc & Copper Concentration Among Children With Acute Lymphocytic Leukaemia: A Longitudinal Study**. Sao Paulo Medical Journal, 124: 316- 320

- Valent,P.(2008):**Lowerythropoitinproductionasnononcogeniccofactortransfusionin dependence Following** The Initiation Of Iron Chelation
- Veena S, Munish K, Kiran D, Rakesh D, & Ragini S. (2012): **Erythrocytic Pyruvate Kinase & Malondialdehyde Levels In Acute Leukaemia Patients.** JCDR .6:3- (361-363)
- Waalen J, Felitti V, Gelbart T, & Beutler F. (2008): **Screening For Hemochromatosis By Measuring Fe Rritin Levels.Amor Effective Approach**
- Wang X, Raulji P, Mohapatra SS, Patel, R.; Hellermann G, Kong X, Vera PL, Meyer-Siegler KL, Coppola D, Mohapatra S. (2011): **Natriuretic Peptide Receptor A As A Novel Target For Prostate Cancer.** Mol. Cancer,10, 56.
- Wartenberg D, Groves FD, & Adelman AS. (2008): **Acute Lymphoblastic Leukemia: Epidemiology & Etiology . In : Estey , E.H. ; Faderl , S.H. & Kantarjian, H.M. (Eds.). Hematologic Malignancies: Acute Leukemias** . Springer . Berlin . PP: 77-95.
- Wani IH, Makhdoomi M A,Sakeena RafiqS, Ganie S A, Khan M , Mustafa K G, Ganai B. A , Masood A , & Hamid R. (2011): Isolation & Partial Characterization Of A Lectin From Prunella Vulgaris& Evaluation Of Its Potential Antimicrobial Activity .J Pharm :4(10): 3531-3534 .
- Wang Z , Zhang K, Sun X, Tang K, Zhang J. (2005**): Enhancement Of Resistance To Aphids By Introducing The Snowdrop Lectin Gene Gna Into Maize Plants**. J Biosci 30:627–638 .
- Wang J, Lee b C, Hsieh J, ChenY, & Hsu B.(2013): **Inverse Association Of Long-Acting Natriuretic Peptide With Metabolic Syndrome In Congestive Heart Failure Patients**. Diabetology & Metabolic Syndrome., ***5***(19).
- Wartenberg D, Groves FD, & Adelman AS. (2008**): Acutelymphoblastic Leukemia: Epidemiology & Etiology. In: Estey, E.H.; Faderl, S.H. & Kantarjian, H.M. (Eds.). Hematologic Malignancies: Acute Leukemias.** Springer. Berlin. PP: 77-95.
- Wearne K A , Winter H C , O'Shea K , & GoldsteinIJ.(2006**): Use Of Lectins For Probing Differentiated Human Embryonic Stem Cell For Carbohydrates. Glycobiol.**,16(10):981 – 990.

- WHO/ FAO .[2002]: **Zinc. In: Human Vitamin & Mineral Requirements. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation.** FAO, Rome; p: 257-270.
- WHO, FAO.(2000): **Meeting Report: Interim Consensus Statement, WHO, Regional Office For Europe, Air Quality Guidelines. Second Edition**, Copenhagen, Denmark.
- WHO. (2007): **Recommendations On Wheat & Maize Fl Our Fortification**.
- Wood B, Borowitz M, Abraham N, Massey H, Bluth M Miller J, Threatte G, Hutchison R, Unger, E. & Lifshitz, M. (2007): "**Henry's Clinical Diagnosis & Management BY Laboratory Methods "**, Twenty First Edition Pp.599-600.
- World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research. (2014)**Available at: http://www.diet&cancerreport.org/**. Accessed August 19,.
- Wood J N D D, Glynn B, Phillips M D, Hauser. (2007): **The perception of rational goaldirectedaction in non-human primates.** Science 317, 1402
- Yamanishi,H.;Kimura, S. & Yanagihara, T. (2005**): Fully Automated Of Serum Iron Measurements** .Clin.Chem.40.540-551.Chromosomal Modifications. Int. J. Cancer, 125(8):1764-1770.
- Yang WC .(2015): **Iron Metabolism & Leukemia Advanced Techniques In Biology & Medicineadv** Tech Biol Med 2015, 3:1
- Yaris F, Dikici M, Akbulut T, Yaris E, & Sabuncu H. (2004**): Story Of Benzene & Leukemia : Epidemiologic Approch Of Muzafferakosy** . J Occup Health ,46: 244-247 .26: 677–685.
- Yelinova V, Glazachev Y, Khramtsov V, Kudryashova L, Rykova V, Salganik R. (1996): **Studies Of Human & Rat Bloodunder Oxidative Stress: Changes In Plasma Thiol Level, Antioxidant Enzyme Activity, Protein Carbonyl Content, &fluidity Of Erythrocyte Membrane**. Biochembiophysrescommun. 221:300-3.
- Yu Y, Kovacevic Z, Richardson DR. (2007): **Tuning Cell Cycle Regulation With An Iron** Key. Cell Cycle 6: 1982-1994.
- Zaki FS . (2007) : **Purification & Characterizatiuon Of The Surface Mannos Specific Lectin From Escherichia Coli . Msc . Thesis,** Genetic Engineering & Biotechnology Institute,Baghdad University.

- Zuo X, Chen J, Zhou X, Li X, & Mei G. (2006**): Levels Of Selenium, Zinc, Copper, & Antioxidantenzyme Activity In Patients With Leukemia.** Biological Trace Element Research. 114 (1-3): 41-53.
- Zur H. (1996**): Papilloma Virus Infection: Amajor Cause Of Human Cancer.** Biochem. Biophys. Acto., 1288:155-159.
- Zur H. (2009): **Childhood Leukemias & Other Hematopoietic Malignancies: Interdependence Between An Infectious Event & Blood** (9).100-110.

Summary

The rate of cancer infection has increased with a clear rise in the incidence of leukemia in Iraq's common diseases in 2017, which was the seventh place in 1989, as follows. Generally, about 10 among 100,000 people are infected with leukemia, male have the biggest ratio between the patients with leukemia, finally, Acute Lymphocytic Leukemia is increased at patients with 3 to 7 years old. During the period from the beginning of February 2016 to the first week of 2017 in the Center of Oncology of Hematology in the medical city of Hussein in Karbala', 30 patients with acute lymphocytic leukemia their age were ranged from 2-13 years old (19 male and 11 female), without familiar history with cancerous disease. The samples were collected before treatment with chemotherapy, and they were follow-up during the stages of treatment. The control group included 30 samples ranging from 1-13 years (18 males and 12 females)

Numerous biochemical and histological parameters were assessed in the samples of study patients before and after receiving treatment and the recorded results were compared to the control group. The results of the study showed significant results ($p<0.05$) at the levels of CLEC4E, MDA, Ceruloplasmin Oxidase Concentration and EOP in the group of animals with acute lymphocytic leukemia before receiving treatment compared to healthy individuals. The current study showed decreased concentrations of CLEC4E, Ceruloplasmin Oxidase Concentration, Ceruloplasmin Oxidase Concentration and Ceruloplasmin Oxidase Activity, while EOP levels increased after chemotherapy, while MDA remained at an unrecognized level at diagnosis.

The study showed significant differences ($p=0.000$) when elevating a number of blood parameters, WBC level and Ferritin concentration. When the stud recorded statistically significant rise in the level of platelets and Hb concentration before chemotherapy.

At diagnosis, the present study showed a significant difference ($p<0.05$) in Fe, Cu, Zn and Ni levels in the patients group, before treatment. However, statistical analysis of trace elements in the sera of patients after treatment didn't show significant differ than their levels at diagnosis.

The study the effect of acute lymphocytic leukemia in the function of kidney showed significant increase in the levels of ANP and Urea in sera of patient samples as well as levels of urinary microalbumin comparison to control group levels, contrast to that, Creatinin levels showed significant ($p=0.001$) decrease in serum of patients group. Comparative study showed that there were statistically significant differences ($p=0.000$) of ANP, Urea, Creatinin, Uric Acid, and Microalbumin in patients with acute lymphocytic leukemia after receiving chemotherapy compared to healthy peers.

In order to evaluate liver function, GOT and GPT levels as well as STP levels in patients with leukemia were observed within the range recorded in healthy individuals. On the other hand, the current study showed a rise in the levels of ALP enzyme in patients exceeded twice that recorded in the group of healthy children. After receiving chemotherapy, the study showed a significant increase ($p=0.000$) for GOT, GPT and ALP levels for the group of patients compared to healthy individuals, a significant decrease ($p=0.000$) of STP levels in the group of patients compared to healthy patients. The study identified many differences between patients and healthy males as well as between infected and healthy females at the level of implicit

comparisons between the two groups at diagnosis and after treatment, as shown in the table below which summarizes the relationship between patients of both ganders with their healthy peers.

Parameters	Before Treatment		Parameters	After Treatment	
	Male	Female		Male	Female
CLEC4E	↑**	↑*	CLEC4E	N.S.	N.S.
MDA	↑*	↑*	MDA	↑*	↑*
Ceruloplasmin Oxidase Concentration	N.S.	↑*	Ceruloplasmin Oxidase Concentration	N.S.	N.S.
Ceruloplasmin Oxidase Activity	↑*	↑**	Ceruloplasmin Oxidase Activity	N.S.	N.S.
EOP	↑**	↑**	EOP	↑**	↑**
WBC	↑**	↑**	WBC	N.S.	N.S.
Platelets	↓**	↓**	Platelets	↓*	↓*
Hb Concentration	↓**	↓**	Hb Concentration	↓*	↓*
Iron Concentration	↓**	↓**	Iron Concentration	↓**	↓**
TIBC	↓**	↓**	TIBC	↓**	↓**
Ferritin Concentration	↑**	↑**	Ferritin Concentration	N.S.	↑*
Fe	↓**	↓**	Fe	↓**	↓**
Cu	↓**	↓**	Cu	↓**	↓**
Zn	N.S.	↓*	Zn	N.S.	↓*
Ni	↓**	↓**	Ni	↓**	↓**
ANP	↑**	↑**	ANP	↑**	↑**
Urea	↑**	↑**	Urea	↑**	↑**
Creatinin	↓*	N.S.	Creatinin	↑**	↑**
Uric Acid	↑**	↑**	Uric Acid	↑**	↑**
Microalbumin	↑**	↑**	Microalbumin	↑**	↑**
GOT	N.S.	N.S.	GOT	↑**	↑**
GPT	N.S.	N.S.	GPT	↑**	↑**
ALP	↑**	↑**	ALP	↑**	↑**
STP	N.S.	N.S.	STP	↓**	↓**

: Meaning there are higher differences ($p \le 0.05$), **: Meaning there are highest differences ($p \le 0.00$)

The current study showed statistically significant statistically associations, the clearest among them was recorded when CLEC4E correlated to EOP, which were positive in 100% of the study samples at diagnosis and negative in the same samples after receiving chemotherapy.

The results of the study showed that 80% of children with acute lymphocytic leukemia were with type 1, L_1, 17% of type 2, L_2 and 3% of the third type L_3, the promise of the first type has a good outcome of the disease as the response is good for treatment and go through recovery after treatment.

Republic of Iraq
Ministry of Higher Education and Scientific Research
University of Karbala
College of Education for Pure Science
Department of Biology

A Physiological, Biochemical, and Histological Study to Non- Genetic Acute Lymphocytic Leukemia for Patients in Karbala City

A Thesis
Submitted to The College of Education for Pure Science,
University of Karbala
In Partial Fulfillment of The Requirements for The Degree of Doctorate of Philosophy Ph.D. in Biology / Physiology

By

Humam Ali Hade

Supervised by

Assist. Prof. Dr. Rasha Hasan Jasim **Prof. Dr. Sattar Jasim Hatrosh**

Shawal 1439 July 2018