



الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الباطنة

دراسة العلاقة بين حمض البول والإنذار في مرضى الابيضاض النقوي الحاد لدى البالغين

A Study of Relation between Serum Uric Acid Level and Prognosis in Adult's Acute Myloid Leukemia

بحث علمي أعد لنيل إجازة الماجستير في أمراض الدم

إشراف: أ.د. أمين سليمان أ.د. رائد أبو حرب

إعداد طالبة الدراسات العليا

د. إيمان عبد الرزاق غنوم

٢٠١٨م

الاهداء

إلى عائلتي الغالية

أمي الحنون ... أبي الطيب ... أخوتي الغاليين

إلى زوجي الغالي محمود وعائلتي الثانية..

إلى أساتذتي الأكارم و أخص أستاذي العزيز الدكتور أمين سليمان

إلى الأصدقاء والزملاء الأعزاء

لكل من ساهم في إنجاز هذا العمل ...

شكرااا لكم على تشجيعي و مساندتي ...حتى تكتمل هذه الرسالة وجزاكم

الله خيرا على كل ما قدمتموه لي من دعم معنوي أو مادي ..

كلمة شكر

الحمد لله رب العالمين أولاً وأخيراً

شكراً لكل يد بيضاء ساعدتني أو شجعتني و دعمتني ...

شكراً لكل من له فضل علي منذ بداية طريقي التعليمي ...

الفهرس :

أولاً- المقدمة النظرية:

١. الالبيضااض النقوي الحاد ١٠
٢. التظاهرات السريرية والمخبرية ١١
٣. عوامل الإنذار الحسن ١٢
٤. عوامل الإنذار السيء ١٢
٥. العوامل المختلف عليها ١٣
٦. التصنيف الفرنسي- الأمريكي- البريطاني للالبيضااض النقوي الحاد ١٤
٧. حمض البول (UA)Uric acid ١٥
٨. الآليات الإمراضية لارتفاع حمض البول ١٦
٩. علاقة حمض البول مع السرطان ١٧

ثانياً- القسم العملي:

١. الملخص ٢١
٢. خلفية البحث ومبرراته ٢٣
٣. هدف الدراسة ٢٣
٤. المواد وطرق الدراسة ٢٤
٥. معايير الاشتمال والاستبعاد ٢٥
٦. طريقة العمل ٢٥
٧. فرضية البحث والسؤال البحثي ٢٧
٨. الدراسة الإحصائية ٢٧
٩. استمارة البحث ٢٨
١٠. الاعتبارات الأخلاقية ٢٩
١١. الموافقة المستنيرة ٣٠

ثالثاً- النتائج

١. حجم العينة ٣١
٢. توزع العينة ٣٢
٣. دراسة علاقة حمض البول مع المتغيرات:
 - دراسة علاقة مستوى حمض البول مع الجنس ٣٧
 - دراسة علاقة مستوى حمض البول مع العمر ٣٨
 - دراسة علاقة مستوى حمض البول مع تعداد الكريات البيض (WBC) ٣٩
 - دراسة علاقة مستوى حمض البول مع الكرياتينين (Cr)Creatinine ٤١
 - دراسة علاقة مستوى حمض البول مع اللاكتات ديهيدروجيناز (LDH) ٤٢
 - دراسة علاقة مستوى حمض البول مع نسبة الأرومات باللطاخة ٤٣

• دراسة علاقة مستوى حمض البول مع نسبة الأرومات ببزل النقي.....٤٥

٤. دراسة علاقة حمض البول مع إنذار مرضى الابيضاض النقوي الحاد:

• علاقة مستوى حمض البول مع حدوث الهدأة.....٤٦

• علاقة مستوى حمض البول مع النكس خلال أول ٦ أشهر٤٨

• علاقة مستوى حمض البول مع النكس بعد ٦ أشهر٥٠

• علاقة مستوى حمض البول مع احتمال الوفاة٥٢

رابعاً"- مناقشة النتائج ومقارنتها مع الدراسات الأخرى.....٥٤

خامساً" - الاستنتاج والتوصيات٥٧

سادساً" - المصطلحات٥٨

أخيراً" - المراجع٥٩

فهرس المخططات:

- مخطط ١ سير المرضى ٣١
- مخطط ٢ توزع المرضى حسب مكان التشخيص..... ٣٢
- مخطط ٣ توزع المرضى حسب الجنس ٣٣
- مخطط ٤ توزع المرضى حسب الفئات العمرية ٣٤
- مخطط ٥ توزع المرضى حسب التصنيف الفرنسي - الأمريكي - البريطاني (FAB)..... ٣٥
- مخطط ٦ توزع المرضى حسب مستوى حمض البول..... ٣٥
- مخطط ٧ توزع المرضى نسبة لمتوسط حمض البول..... ٣٦
- مخطط ٨ دراسة العلاقة بين حمض البول والعمر..... ٣٩
- مخطط ٩ دراسة العلاقة بين مستوى حمض البول وتعداد الكريات البيض ٤٠
- مخطط ١٠ دراسة العلاقة مستوى حمض البول والكرياتنين..... ٤٢
- مخطط ١١ دراسة العلاقة بين مستوى حمض البول واللاكتات ديهيدروجيناز (LDH)..... ٤٣
- مخطط ١٢ دراسة العلاقة بين مستوى حمض البول ونسبة الأرومات باللطاخة ٤٥
- مخطط ١٣ دراسة العلاقة بين مستوى حمض البول ونسبة الأرومات بالبزل ٤٦

فهرس الجداول:

- جدول ١ توزع المرضى حسب مكان التشخيص ٣٢
- جدول ٢ توزع المرضى حسب الجنس ٣٢
- جدول ٣ الحد الأدنى والأعلى ومتوسط الأعمار ٣٣
- جدول ٤ توزع الفئات العمرية ٣٣
- جدول ٥ توزع المرضى حسب تصنيف الفرنسي - الأمريكي - البريطاني (FAB) ٣٤
- جدول ٦ توزع المرضى حسب الجنس ٣٧
- جدول ٧ دراسة العلاقة بين حمض البول والجنس ٣٧
- جدول ٨ اختبار التوزع الطبيعي لبيانات العمر وحمض البول ٣٨
- جدول ٩ دراسة العلاقة بين متغير العمر وحمض البول ٣٨
- جدول ١٠ اختبار التوزع الطبيعي لبيانات حمض البول ٣٩
- جدول ١١ دراسة العلاقة بين حمض البول وتعداد الكريات البيض ٤٠
- جدول ١٢ اختبار توزع مستوى الكرياتنين ٤١
- جدول ١٣ دراسة العلاقة بين مستوى حمض البول والكرياتنين ٤١
- جدول ١٤ اختبار التوزع الطبيعي للاكتات ديهيدروجيناز ٤٢
- جدول ١٥ دراسة العلاقة بين اللاكتات ديهيدروجيناز وحمض البول ٤٣
- جدول ١٦ اختبار التوزع الطبيعي لنسبة الأرومات بالطاخة ٤٤
- جدول ١٧ دراسة العلاقة بين مستوى حمض البول ونسبة الأرومات بالطاخة ٤٤
- جدول ١٨ اختبار نسبة توزع الأرومات ببزل النقي ٤٥
- جدول ١٩ دراسة العلاقة بين نسبة الأرومات ببزل النقي وحمض البول ٤٦
- جدول ٢٠ أثر مستوى (UA) باحتمال الدخول بهداة عبر اختبار كاي مربع ٤٧
- جدول ٢١ أثر مستوى (UA) باحتمال الدخول بهداة عبر معامل بيتا ٤٧
- جدول ٢٢ اختبار التوزع الطبيعي بين عينتي الهداة ٤٨
- جدول ٢٣ معنوية الفروقات بين متوسطي ال (UA) بين من دخلوا بهداة وغيرهم.. ٤٨

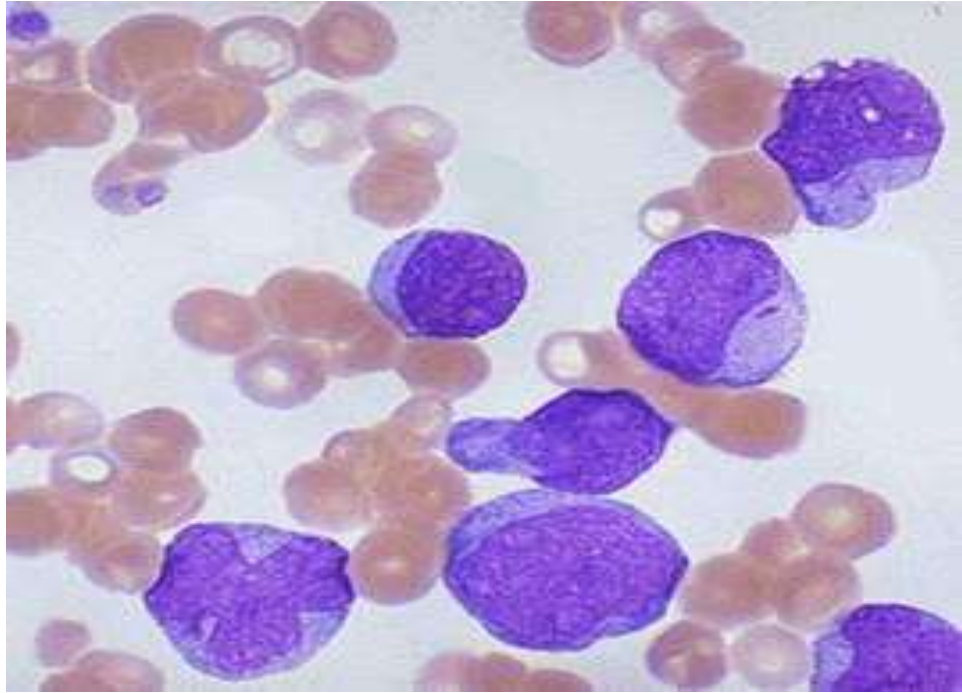
- جدول ٢٤ علاقة مستوى (UA) مع النكس أول ٦ أشهر عبر اختبار كاي مربع ٤٩
- جدول ٢٥ علاقة مستوى (UA) مع النكس أول ٦ أشهر عبر معامل بيتا ٤٩
- جدول ٢٦ اختبار التوزيع الطبيعي لل (UA) بين عينتي النكس من عدمه أول ٦ أشهر..... ٤٩
- جدول ٢٧ اختبار تجانس الفروقات بين عينتي النكس من عدمه أول ٦ أشهر..... ٥٠
- جدول ٢٨ أثر مستوى (UA) باحتمال النكس بعد ٦ أشهر عبر اختبار كاي مربع..... ٥٠
- جدول ٢٩ أثر مستوى (UA) باحتمال النكس بعد ٦ أشهر عبر معامل بيتا ٥١
- جدول ٣٠ اختبار التوزيع الطبيعي لل (UA) بين عينتي النكس من عدمه بعد ٦ أشهر ٥١
- جدول ٣١ معنوية الفروقات بين متوسطي ال (UA) بين الناكسين وغيرهم بعد ٦ أشهر..... ٥٢
- جدول ٣٢ تأثير مستوى ال (UA) على احتمال وفاة المريض عبر اختبار كاي مربع ٥٢
- جدول ٣٣ تأثير مستوى ال (UA) على احتمال وفاة المريض عبر معامل بيتا..... ٥٢
- جدول ٣٤ التوزيع الطبيعي لل (UA) بين عينتي المتوفين ومن لازالوا أحياء..... ٥٣
- جدول ٣٥ تجانس الفروقات بين عينتي المتوفين ومن لازالوا أحياء عبر اختبار T..... ٥٣
- جدول ٣٦ مقارنة بين الدراسة الحالية ودراسة يابانية ٥٦

القسم النظري

الابيضاض النقوي الحاد:

Acute myelogenous leukemia (AML)

هو مرضٌ خبيثٌ ينشأ على حساب الخلية الجذعية متعددة الكمون، ويتظاهر بتكاثرٍ نسيليٍّ لخلايا أروميةٍ شاذةٍ في نقي العظام، وإنتاجٍ مضطربٍ للخلايا الدموية، ويؤدي إلى: فقر الدم - نقص الصفائح - وتفاوتٍ بعدد كريات الدم البيضاء فيمكن أن تكون (منخفضة، طبيعية، أو مرتفعة) وذلك تبعاً لعدد الخلايا الابيضاضية في الدم (١).



لطاخة دموية تبدي ارومات نقوية وبعضها يحوي عصية أور

الوبائيات (Epidemiology):

يتراوح معدل وقوع الابيضاض النقوي الحاد (AML) في الولايات المتحدة (United State) من ٣ - ٥ حالة لكل مئة ألف نسمة.

وقد قدرت الحالات الجديدة المشخصة في عام ٢٠١٥م لوحده ب ٢٠٨٣٠ حالة جديدة، كما توفي أكثر من ١٠ آلاف مريض بهذا المرض في نفس العام (٢) .

يزداد معدل وقوع الابيضاض النقوي الحاد مع التقدم بالعمر، حيث يبلغ معدل وقوعه ١.٣ لكل ١٠٠ ألف (عند من أعمارهم أقل من ٦٥ عاماً)، بينما تزداد هذه النسبة إلى ١٢.٢ حالة لكل ١٠٠ ألف (عند من أعمارهم تفوق ٦٥ عاماً) (٣) .

التظاهرات السريرية:

١. أعراض تعكس فقر الدم وهي: الشحوب، التعب، الخفقان، والزلة التنفسية الجهدية.
٢. أعراض تعكس نقص الصفائح وهي: الكدمات، الحبرات، الرعاف، نزف اللثة والملتحمة، وتطاول زمن النزف بعد الجروح الصغيرة.
٣. أعراض تعكس نقص العدلات وهي: الانتانات.
٤. نقص الشهية والوزن .
٥. الحمى.
٦. ضخامة خفيفة بالطحال والكبد (وتتظاهر في ثلث المرضى)، وتضخم العقد اللمفاوية وهو غير شائع عدا بالنمط الوحيد.
٧. الارتشاح بالخلايا الالبيضاوية ويمكن أن يحدث في أي عضو من الجسم (١).
٨. المتلازمة الانحلالية الورمية: وتنتج عادةً عن الموت السريع للخلايا الالبيضاوية التالي للبدء بالمعالجة الكيماوية، ويمكن أن تشاهد عند التشخيص وبشكل خاص عند من لديهم ارتفاع شديد بالكريات البيض، خلل سابق بوظيفة الكلية، وارتفاع بمستوى حمض البول عند التشخيص (٤).
٩. التظاهرات المفصلية: إن غزو الخلايا الالبيضاوية للغشاء الزليل بالمفاصل هو تظاهر غير شائع عند مرضى الالبيضاخ النقي الحاد، ويمكن أن يقلد التهاب المفاصل الرثياني، ويستجيب فقط لمعالجة الالبيضاخ (٥).

التظاهرات المخبرية:

- يكون فقر الدم ونقص الصفائح موجوداً لدى غالبية المرضى عند التشخيص، ويكون عدد الصفائح عند حوالي نصف المرضى أقل من $50 \times 10^9/L$.
- يكون عدد كريات الدم البيضاء White blood cells (WBC) أقل من $5 \times 10^9/L$ عند حوالي نصف المرضى، ويكون العدد المطلق للعدلات أقل من $1 \times 10^9/L$ عند أكثر من نصف المرضى عند التشخيص.
- تشكل الأرومات النقية حوالي ٣ - ٩٥% من تعداد الكريات البيض بالدم المحيطي، ويمكن أن تحوي نسبة منها على عصيات أور (Aure rods).
- تشكل الخلايا الأرومية نسبة ٢٠% أو أكثر من الخلايا ضمن النقي.
- تكون الاضطرابات الصبغية موجودةً عند حوالي ثلث المرضى وأشيعها: t(8;21) inv 16-(15;17) t والإزفاءات التي تتضمن 11q.
- تكون مستويات حمض البول Uric acid (UA) و اللاكتات ديهيدروجيناز عادةً مرتفعة.
- أما الاضطرابات الشاردية فهي ليست بالشائعة، لكن يمكن أن يحدث نقص بوتاسيوم شديد، كما يمكن أن نجد ارتفاعاً كاذباً بالبوتاسيوم عند المرضى الذين لديهم تعداد كريات بيض عالٍ جداً.
- يحدث نقص السكر والأكسجة الكاذبين عند المرضى الذين لديهم تعداد كريات بيض مرتفع جداً، وينتج عن استهلاكهما من قبل الخلايا الأرومية بعد سحب العينة (٦).

ذكرت العديد من العوامل التي لها علاقة بالإنداز، سنذكر أهمها:

أولاً"- عوامل الإنذار الحسن:

- التخلص الباكر من الأرومات خلال فترة إحداث الهدأة (٧-٨).
- الاضطرابات الصبغية التالية:
- $t(8;21)$ - $t(15;17)$ - $t(16;16)$ - inv (16) - trisomy 21 (٩)
- غياب خلل تنسج النقي (١٠).
- مستوى Terminal deoxynucleotidyl transferase (TDT) أقل من ٥ % (١١).
- التعبير عن طفرة CCAAT/enhancer-binding protein alpha (CEBPA) (١٢).
- التعبير عن مورثة Nucleophosmin 1 (NPM1) (١٣).
- ارتفاع تعداد العدلات والصفائح عند الهدأة الكاملة (١٤).
- تعداد الأرومات أقل من ٥% في اليوم ١٤ من الشوط، ويتنبأ بهدأة كاملة ولكن ليس بفترة البقيا (١٥).

ثانياً"- عوامل الإنذار السيء:

- العمر المتقدم: وله الأثر الأكبر، فالأطفال في فترة الخمس عشرة سنة الأولى من الحياة- باستثناء مرحلة الوليد- لديهم معدل أعلى للدخول بالهدأة الدموية وفترة أطول للبقاء بدون نكس، أما المرضى الذين أعمارهم تفوق الستين سنة فليدهم نصف فرصة البالغين الصغار للدخول بالهدأة (١٦).
- الشذوذات الصبغية التالية:
- deletion (5), deletion (7), deletion(5q), deletion(7q), hyperdiploidy, trisomy 8, t(6;9), trisomy11 (٩)
- النمط المقاوم للأدوية المتعددة كالخلايا الأرومية التي تعبر عن (P-glycoprotein) (١٧).
- وجود طفرة KIT مع $t(8;21)$ (١٨).
- وجود اضطراب دموي نسيلي سابق (١٩).
- تعداد الكريات البيض أكثر من ٣٠ ألفاً/مك أو تعداد أرومات أكثر من ١٥ ألفاً/مك بالدم المحيطي (٢٠).
- تعداد الصفائح أقل من ٣٠ ألفاً/مك بالدم المحيطي (٢١).

- ارتفاع LDH (٢٢).
- وجود أمراض مزمنة مرافقة: البدانة المفرطة، السكري، القصور الكلوي المزمن.
- نقص الألبومين.
- الحاجة للتنبيب أو التهوية الآلية أثناء طور تحريض الهواة (٢٣).
- وجود طفرات Wild Type 1 (WT1) مع نمط صبغي طبيعي (٢٤).
- زيادة التعبير عن: B-cell lymphoma 2 (Bcl2)- Myeloid cell leukemia 1 (Mcl1).
- Cluster Differentiation 34 (CD34) (٢٦-٢٨).
- ارتفاع مستويات $\beta 2$ Microglobuline ($\beta 2$ M) عند البالغين الذين أعمارهم أقل من ٦٠ سنة (٢٩).
- التعبير عن مورثة (BAALC) Brain and acute leukemia, cytoplasmic (٣٠).
- زيادة التعبير عن EVI1 (Ectropic viral integration site 1) (٣١).
- التعبير عن CD56 في الالبيضاض بسليفات الأرومات النقية (M3) (٣٢).
- الالبيضاض النقوي الحاد الناتج عن علاج كيميائي أو شعاعي (٣٣).
- التعبير عن CD25 (IL-2 Receptor alpha) (٣٤).

ثالثاً- العوامل المختلف عليها أو غير المؤكدة من حيث التأثير على الإنذار:

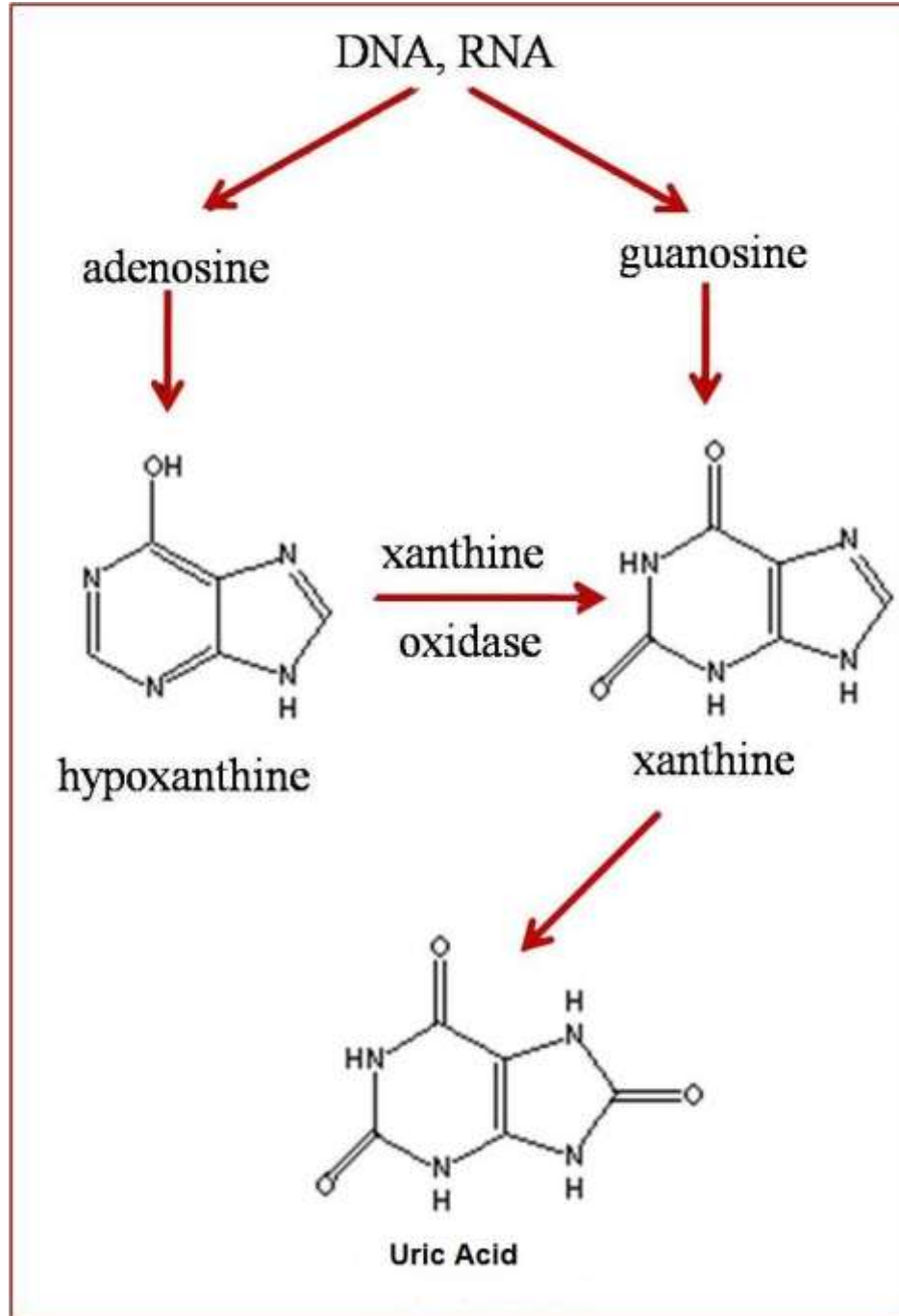
- النمط الصبغي المركب أو وجود زيوغ (aberration) ثانوية لدى المرضى الذين لديهم: t(9;11) - t(16;16) - inv(16) - t(8;21) (٣٥).
- التعبير عن المستضد النقوي CD11b (٣٦).
- إيجابية طفرة FLT3 - ITD أو ASP835 عند مرضى الالبيضاض بالسليفات النقية (٣٧).
- مستويات البادىء Caspase (٣٨).
- استمرار نقص الصفيحات بعد الهدأة (٣٩).
- العرق: أظهرت بعض الدراسات أن الأفارقة الأمريكيين لديهم معدلات أقل للدخول بهداة من الأمريكيين البيض (٤٠).
- حديثاً: حمض البول (٤١).

تصنيف مرضى الالبيضاخ النقي الحاد حسب تصنيف ال FAB (٢٤):

FAB Subtype	Name	Adult AML patients (%)
M0	AML with minimal differentiation	3%
M1	AML without maturation	20%
M2	AML with maturation	30%
M3	Acute promyelocytic leukemia	10%
M3v	Microgranular variant of APL	Rare
M4	Acute myelomonocytic leukemia	20%
M4eos	Acute myelomonocytic leukemia with eosinophilia	5%
M5(a,b)	Acute monocytic leukemia	10%
M6	Acute erythroid leukemia	3-5%
M7	Acute megakaryocytic leukemia	Rare

حمض البول (Uric acid):

هو مركبٌ عضويٌّ صيغته الجزيئية (2,6,8 trioxypurine – C₅H₄N₄O₃)، وهو الناتج النهائي قليل الانحلال لاستقلاب البورينات عند الإنسان، ويجول في البلازما على شكل يورات (Urate)، وي طرح معظمه عن طريق الكلية (٦٥ - ٧٥%)، والباقي عن طريق البراز (١٥ - ٣٥%) (٤٣-٤٤-٤٥).



الطريق الاستقلابي للحموض النووية

الآليات الإمراضية لارتفاع حمض البول:

لابد من معرفة الآلية الإمراضية لتفسير معايير الاستبعاد التي ستذكر لاحقاً.

يدل مستوى حمض البول بالدم على التوازن بين تدرك البورينات ومعدل إخراج حمض البول. ويعرف ارتفاع حمض البول بأكثر من ٧ مغ/دل عند الرجال، و ٦ مغ/دل عند النساء (٤٦). يشكل ارتفاع مستوى حمض البول ١٦% من مجمل أسباب الوفيات، وعند ٣٩% ممن لديهم أمراض قلبية وعائية (٤٧).

وينتج ارتفاع مستوى حمض البول بالدم عن نقص الإطراح أو زيادة الإنتاج أو الاشتراك بين هاتين الآليتين.

أولاً- نقص الإطراح: يشكل أشيع أسباب ارتفاع حمض البول وينتج عن:

- نقص الرشح الكبي: كما في القصور الكلوي علماً أن حمض البول لا يرتفع إلا عندما تصبح التصفية الكلوية أقل من ٢٠ مل/د، لكن هناك اضطرابات كلوية مثل اعتلال الكلية المزمن بالرصاص والداء الكيسي اللبي يلاحظ فيها ارتفاع مستوى حمض البول حتى في حال القصور الكلوي الخفيف.
- نقص إفراز الأنابيب الكلوية: كما في حال الحمض الكيتوني السكري، الانسمام بالايثانول أو الساليسيلات، والحمض الناتج عن المجاعة.
- زيادة عودة الامتصاص بالأنابيب: العلاج بالمدرات، أو البيلة التفهة السكرية.

ثانياً- زيادة الإنتاج : وأسبابها:

- الحماية الغنية بالبورينات.
- زيادة تدرك نكليوتيدات البورين.
- اضطرابات أنزيمية: كمتلازمة Lesh-Nyhan حيث يحدث عوز تام لأنزيم (HXPRT) hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferas أو عوز جزئي له كما في: متلازمة Kelly – Seegmiller.
- زيادة تدرك البورينات بسبب التكاثر الخلوي السريع والتقلب كما في (النوبة الأرومية في الابيضاض)، أو الموت الخلوي (انحلال العضلات المخططة rabdomyolysis)، والعلاج السام للخلايا.
- أدواء خزن الغليكوجين النمط الثالث والرابع والخامس.

الآليات المشتركة (نقص الإطراح مع زيادة الإنتاج):

- استهلاك الكحول: وهو السبب الأشيع.
- الخلل الأنزيمي: ويشمل أدواء خزن الغليكوجين النمط الأول، وعوز الألدولاز B (٤٨).

علاقة حمض البول مع السرطان:

ينتج حمض البول عن أكسدة الكزانتين والهيوكزانتين عن طريق Xanthine Oxidoreductase (XOR).

في عام ١٩٨٢ افترض Ames et al أن حمض البول يشكل خطأ دفاعياً أولياً ضد الخلايا السرطانية اعتماداً على مطاوعته لكسح ذرة أكسجين أحادية، وميله لثبيط فوق أكسدة الدهون، ووجوده بمستويات عالية عند البشر (٤٩).

لكن على العكس في عام ١٩٨٣ أظهرت دراسة أخرى أجريت على ١٢٧ مريضاً توفوا من أصل ٧٧٢٥ مريضاً (دخلوا بالدراسة وتبعوا خلال ٦ سنوات) وقسموا لثلاث مجموعات: وفيات لأسباب قلبية وعائية – وفيات بسبب الكحولية – وفيات بسبب السرطان وجود ارتباط بين كل مجموعة منها وارتفاع تركيز اليورات بالمصل. كما قسم المرضى الذين توفوا لأسباب سرطانية لمجموعتين: باكراً خلال فترة أقل من سنتين ونصف من التشخيص أو متأخرة بعدها فكانت هناك علاقة قوية بين الوفيات المبكرة وارتفاع تركيز اليورات بالمصل (٥٠) على عكس

الفرضية السابقة:

حالياً هناك اهتمام متزايد بارتفاع حمض البول وعلاقته بأمراض الكلية الحادة (٥١) والمزمنة (٥٢-٥٣)، ارتفاع الضغط (٥٤-٥٦)، الأمراض القلبية الوعائية (٥٧-٥٩)، والمتلازمة الاستقلابية (٦٠-٦٢)، كما أن ارتفاع حمض البول يزداد مع تقدم العمر، استهلاك الغول، والعوامل المرتبطة بالحمية كجزء من المتلازمة الاستقلابية وبالتالي يرتبط مع زيادة خطورة التعرض لسرطان الكولون، الثدي، البروستات، وإنذار الابيضاض النقوي الحاد (٦٧، ٦٦، ٦٥، ٦٤، ٦٣، ٤١).

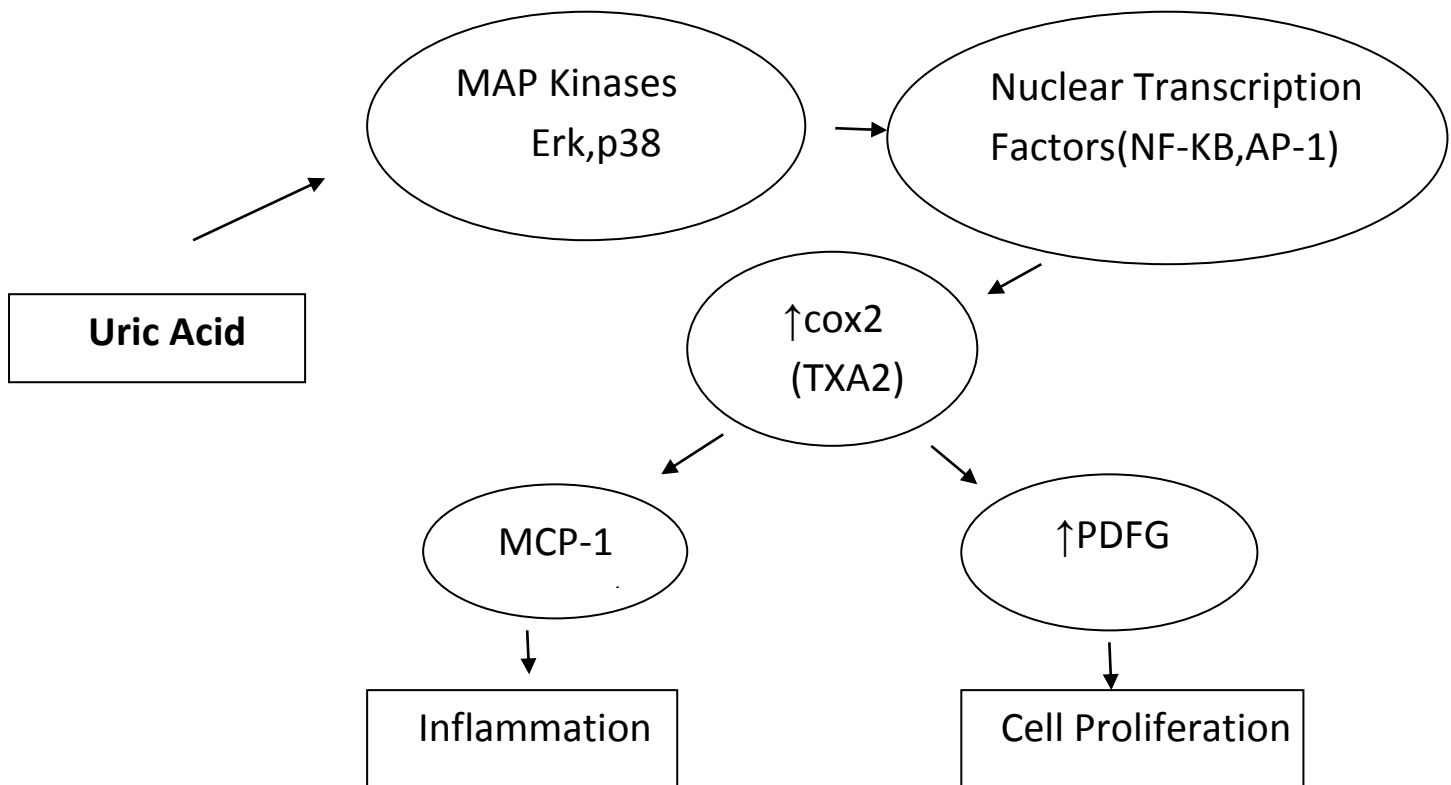
كما وجد أن حمض البول يشجع الالتهاب بطريقتين :

أولاً- بلورات حمض البول أحادي الصوديوم:

تعمل كمحسّ خطر (Danger signal)، وتتدخل في العديد من الاضطرابات الالتهابية، حيث أن تفعيل مستقبلات (Toll receptor) عن طريق بلورات حمض البول أحادية الصوديوم يحفز إنتاج الكريات البيض للسيتوكينات البادئة للالتهاب (٦٨-٧٠).

ثانياً – الشكل المنحل لحمض البول:

الذي يدخل إلى الخلايا ويفعل (MAP Kinases) mitogen- activated protein kinases [extracellular signal-regulated kinase (ERK) و P38] والتي تحفز NF κB والتعبير عن الوسائط الالتهابية: (MCP-1) Monocyte Chemoattractant Protein 1 و C- Reactive Protein (CRP) (٧١-٧٤)



وقد أجريت دراسات أخرى على مستوى حمض البول قبل وبعد إعطاء المعالجة الكيماوية ومنها دراسة في عام ٢٠١٦م أجريت على ٣٠ مريضاً مصاباً بابيضاض حاد ومزمن (AML,ALL,CLL,CML) ونشرت في International Journal of Applied Research وأظهرت وجود انخفاض هام بمستوى حمض البول بعد شهر من المعالجة، وبالتالي لمستوى حمض البول دوراً هاماً من الناحية الإنذارية (٧٥).

لقد أكدت دراسة أجريت في جامعة يابانية ونشرت في (Anticancer Research Journal) عام ٢٠١٣ م، وشملت ٥٦ مريضاً: أن ارتفاع مستوى حمض البول أكثر من ٥ مغ/دل يرتبط بسوء الإنذار عند مرضى الابيضاض النقوي الحاد، كما أظهرت النتائج أن المرضى ذوي المستوى ≥ ٥ مغ/دل لديهم إنذار أفضل من حيث فترة البقاء (٤١).

وفي دراسة ترقبية بإسبانيا على ٧٧٢ مريض اببيضاض نقوي حاد ونشرت في موقع www.clincancerres.aacrjournals.org لوحظت المتلازمة الانحلالية الورمية عند ١٣٠ مريضاً (١٧%)، واعتبرت السبب الأول لوفيات عند ٢% من المرضى (٧٦).

في دراسة أخرى أعدت في (University of Texas) على ٥٩١ مريض اببيضاض نقوي حاد أعمارهم ستين فما فوق، وجد أن: العوامل المورثية ذات الإنذار السيء، الحالة العامة السيئة، ارتفاع $\beta 2M$ ، حمض البول، LDH كلها عوامل مستقلة تنبئ بقصر مدة البقاء وتشكل أساساً لنظام حرز البقاء (٧٧).

Scoring system for survival model:

Covariate	Relative risk	Score
Cytogenetic, risk		
Poor	2.08	2
Other	1.00	0
Performance status		
>1	1.70	1
0-1	1.00	0
β2M, mg/dL		
>3	1.42	1
<3	1.00	0
Uric acid		
>ULN	1.42	1
<ULN	1.00	0
LDH		
>1.5_ ULN	1.28	1
<1.5_ ULN	1.00	0

القسم العملي

الملخص:

خلفية البحث: حمض البول هو ناتج تحطم الحموض النووية للخلايا الالبيضاوية، ويمكن أن يكون علامةً لعدوانية المرض.

الهدف: دراسة علاقة مستوى حمض البول لدى مجموعة من مرضى الالبيضااض النقوي الحاد مع الإنذار.

الطرائق ومواد البحث: تمت دراسة ٤٦ مريضاً بالالبيضااض النقوي الحاد دراسةً مستقبليةً بالنسبة لمستوى حمض البول عند التشخيص والإنذار. كما درست علاقة حمض البول مع العمر، الجنس، تعداد الكريات البيض، اللاكتات ديهيدروجيناز، الكرياتينين، نسبة الأرومات بلطاخة الدم وبزل النقي.

النتائج: كان متوسط حمض البول هو ٥,٢ مغ/دل (تراوح بين ٠,٦ – ١١ مغ/دل).

لم يكن هنالك ارتباط مابين مستوى حمض البول والعمر، الجنس، اللاكتات ديهيدروجيناز، نسبة الأرومات بلطاخة الدم أو نسبتها ببزل النقي، بينما كان هناك ارتباط لمستوى حمض البول مع تعداد الكريات البيض ومستوى الكرياتينين.

لا علاقة لمستوى حمض البول بدخول المرضى بهجوعٍ تامٍ أو بالنكس قبل ستة أشهر أو بعدها من التشخيص.

هناك علاقةً لمستوى حمض البول بالمصل مع معدل البقيا عند مرضى الالبيضااض النقوي الحاد مع تطور وزيادة حمض البول.

الاستنتاج: إن مستوى حمض البول يمكن أن يكون له علاقة بإنذار مرضى الالبيضااض النقوي الحاد وهو فحص غير مكلف لمثل هذه الغاية.

الكلمات المفتاحية: حمض البول – الالبيضااض النقوي الحاد – الإنذار.

Abstract

Background : Uric acid in serum (S-UA) is produced by the breakdown of the cellular nucleic acids of leukemia cells, and may be a marker of disease aggressiveness.

Objective: A study of relation between S-UA levels and acute myeloid leukemia (AML) prognosis in a group of patients.

Materials and Methods: Forty- six patients with AML were evaluated prospectively for uric acid at diagnosis and their prognosis, and the relation between S-UA, age, gender, WBC, LDH, Cr, blasts percentage in blood smear and bone marrow sample were studied.

Results: The median S-UA level at diagnosis was 5.2 mg/dl (range 0.6-11mg/dl).

The S-UA levels did not correlate with age, gender, lactat dehydrogenase, or blasts percentage in blood smear and bone marrow sample. Where S-UA were correlated with white blood cell counts and creatinine. There was no relation between S-UA and complete remission, or relapse dure the first six months from diagnosis or after.

S-UA levels were significantly associated with AML survival rate due to S-UA elevation.

Conclution: Thus, the S-UA level may predict the prognosis of AML, and is a cost-effective test for such a purpose.

Key Word: Uric acid, prognosis, AML.

خلفية البحث ومبرراته:

الابيضاض النقوي الحاد: هو مرضٌ خبيثٌ نسيليٌ يصيب الأنسجة المولدة للدم، ويشكل حوالي ٨٠% من الابيضاضات الحادة عند البالغين، و١٥-٢٠% عند الأطفال.

ومن المألوف وجود ارتفاع خفيفٍ إلى متوسطٍ بمستويات حمض البول قبل المعالجة الكيماوية عند مرضى الابيضاض النقوي الحاد، وتكون نسبته أعلى عند مرضى الابيضاض النقوي الوحيدى الحاد (AML-M4) والابيضاض الوحيدى الحاد (AML-M5) مقارنةً مع الأنماط الأخرى (٧٨).

هنالك مجموعةٌ من العوامل التي تلعب دوراً مؤكداً في حسن أو سوء الإنذار عند مرضى الابيضاض النقوي الحاد كالعمر والنمط الصبغي (٧٨)، بينما ما زال بعضها الآخر ومنها مستوى حمض البول (٤١) - استمرار نقص الصفائح بعد الهدأة (٣٩) - مستويات البادى Caspase (٣٨) - وجود المستضد النقوي CD11b (٣٦) وعوامل أخرى قيد الدراسة.

وقد برهنت العديد من الدراسات على ارتباط ارتفاع مستوى حمض البول مع زيادة خطورة السرطان ومعدل النكس والوفيات (٦٣-٦٤-٦٥)، وأنه على الرغم من أن حمض البول يمكن أن يعمل كمضاد أكسدةٍ جهازى (٤٩)، فإن خصائصه الالتهابية مسلّمٌ بدورها الهام في الآلية الإمراضية للسرطان (٦٨-٧٤).

كما أن انحلال الخلايا الورمية يؤدي إلى انطلاق الشوارد (البوتاسيوم والفوسفور)، وكذلك الحموض النووية إلى الدم، والتي تستقلب إلى Hypoxanthine ثم إلى Xanthin وأخيراً إلى حمض البول، وبذلك يعكس مستوى حمض البول زيادة تحطم الخلايا الورمية وهو علامة لزيادة التقلب الخلوي (٧٩).

إن الدراسات العالمية قليلةٌ في هذا المجال، ولكنها موجودةٌ وأظهر بعضها نتائج تحتاج للمتابعة، في حين لا يوجد دراسةٌ محليةٌ في جامعاتنا لذا فقد تم اختيار هذه الدراسة. مع العلم أن اختبار مستوى حمض البول يعد فحصاً سهلاً وغير مكلفٍ، مقارنةً بغيره من الفحوص التي لها علاقة بإنذار الابيضاض النقوي الحاد كالدراسة الصبغية .

هدف الدراسة:

- تحديد وجود علاقةٍ بين مستوى حمض البول وإنذار الابيضاض النقوي الحاد عند البالغين .
- علاقة مستوى حمض البول بالمتغيرات الأخرى: العمر، والجنس، وتعداد الكريات البيض، والكرياتنين، و LDH، ونسبة الأرومات في اللطاخة و بزل النقي.
- تحديد القيمة المخبرية لحمض البول التي ستفصل بين المرضى ذوي الإنذار الجيد والسيئ إن وجدت.

المواد وطرق الدراسة:

تصميم الدراسة:

دراسة سريرية مستقبلية ترقبية طولانية.

مكان الدراسة:

مستشفى المواساة الجامعي ومستشفى الأسد الجامعي، كما تمت متابعة المرضى في حال تحويلهم لمستشفى ابن النفيس أو البيروني.

زمن الدراسة:

من ٢٠١٥/٣/١م إلى ٢٠١٧/١/١ (اثنان وعشرون شهراً) حيث تمت متابعة كل مريض لمدة ٦ أشهر بعد التشخيص على الأقل.

عينة الدراسة:

مرضى الابيضاض النقوي الحاد البالغون المشخصون حديثاً الذين تتراوح أعمارهم بين ١٥-٦٠ سنة، وقد تم اختيار هذه الفئة لأن أفرادها لديهم الإنذار نفسه من حيث الفئة العمرية.

طريقة الاختيار:

جميع المرضى المراجعون لمستشفى الأسد والمواساة الجامعيين المشخص لهم ابيضاض نقوي حاد حديثاً وذلك لقلّة شيوع المرض وتعدد معايير الاستبعاد وتسرب جزء من العينة للمعالجة بمشافي أخرى.

حجم العينة:

بالاعتماد على عدد مرضى الابيضاض النقوي الحاد المراجعين لمستشفى الأسد والمواساة الجامعيين خلال العام الماضي والذي بلغ حوالي ٦٠ مريضاً، يكون حجم العينة المطلوب ٥٤ مريضاً على الأقل بفاصلة ثقة ٩٥%.

مجموعات الدراسة:

تم تقسيم المرضى لمجموعتين بالاعتماد على متوسط مستوى حمض البول لدى العينة:

المجموعة الأولى:

وتتكون من مرضى الابيضاض النقوي الحاد الذين لديهم مستوى حمض البول المصلي أقل من المتوسط.

المجموعة الثانية:

وتتكون من مرضى الابيضاض النقوي الحاد الذين لديهم مستوى حمض البول أعلى أو يساوي المتوسط. تم اعتماد التقسيم السابق بناءً على الدراسة اليابانية المذكورة في المقدمة.

معايير الاشتمال:

- (١) مرضى الالبيضاض النقوي الحاد البالغون المشخصون حديثاً.
- (٢) أعمارهم تتراوح بين ١٥ و ٦٠ سنة.
- (٣) ليس لديهم أي معيارٍ من معايير الاستبعاد.

معايير الاستبعاد:

- (١) ارتفاع سابقٌ معروفٌ بمستوى حمض البول المصلي قبل تشخيص المرض.
- (٢) المعالجة بطارحات حمض البول قبل تشخيص المرض.
- (٣) مرضى الالبيضاض النقوي الثانوي الناتج عن اضطرابٍ دمويٍ نسيليٍّ آخرٍ أو الناتج عن معالجةٍ كيميائيةٍ أو شعاعيةٍ.
- (٤) وجود قصورٍ كلويٍّ مزمنٍ قبل التشخيص (فقط في حال كانت التصفية أقل من ٢٠ مل/د).
- (٥) استخدام المدرات التيازيدية أو مدرات العروة سابقاً.
- (٦) وجود خبائثٍ مرافقةٍ أخرى.

طريقة العمل :

تم تشخيص المرضى بناءً على التحاليل المخبرية خاصةً تعداد الكريات البيض والخضاب والصفائح وLDH والطلاخة الدموية وبزل النقي والتنميط المناعي (flow cytometry)، وأجريت الصيغة الصبغية (karyotype) أو تحري الشذوذات الصبغية المحددة بطريقة الفلورة: Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) لكل مريضٍ قادرٍ على إجراءها خارجياً.

كما أجريت عدة تحاليلٍ كيميائيةٍ للمرضى وأهمها: حمض البول، البولة والكرياتنين، الشوارد، سرعة التثفل، البروتين الارتكاسي C: C-Reactive Protein (CRP)

كما تم تصنيف المرضى وفقاً لتصنيف ال **FAB** (٤٢) وإعطائهم المعالجة وفقاً لذلك حيث:

تلقى المرضى (ماعدًا مرضى الالبيضاض بالسليفات النقية M3) المعالجة المعيارية للدخول بالهدأة بالالبيضاض النقوي الحاد (شوط إلى شوطين "٣+٧") وهو عبارة عن تسريبٍ مستمرٍ لمدة ٧ أيام للـ "cytarabin" بجرعة ١٠٠ مغ/م مع تسريبٍ لأحد الانتراسكلينيات Doxorubicin ٢٠ - ٣٠ مغ / م أو Daunorubicin ٤٥ مغ/م أو Idarubicin ١٢ مغ/م تسريباً وريدياً خلال حوالي نصف ساعة لمدة ٣ أيام (٨٠).

أما مرضى الابيضاض بسليفات الأرومات (M3) علاجهم التعزيزي يكون بإعطاء الـ ATRA ٤٥ مغ/م ٢ مع الانتراسكلين مع إضافة Cytarabine Arabinoside عند المرضى عالي الخطورة (٨١).

تم بعد ذلك تقييم دخول المرضى بهدأة من خلال عدة معايير:

- تعداد العدلات بالدم المحيطي < 1000 /مكل.
- تعداد الصفيحات بالدم المحيطي < 100000 /مكل.
- غياب الأرومات بالطاخة الدموية.
- خلوية نقي جيدة مع أرومات أقل من ٥%.
- غياب أي ارتشاح خارج النقي.

في حال الدخول بهدأة أعطي المريض علاجاً تعزيزياً وهو تسريب جرعة عالية من "Cytarabin" بمعدل (٣-١) غ/م ٢ مرتين يومياً صباحاً ومساءً في الأيام الأول والثالث والخامس.

أما مرضى الابيضاض بالسليفات فعلاجهم التعزيزي كان إعطاء الـ ATRA مع Idarubicin أو Mitoxantrone مع إضافة الـ Cytarabin عند المرضى عالي الخطورة (٨٢).

تمت متابعة المرضى خلال فترة تحريض الهدأة، وفترة العلاج التعزيزي وما بعدها، ودراسة العلاقة بين مستوى حمض البول والاستجابة للمعالجة والوفيات.

معايرة مستوى حمض البول:

تمت عند التشخيص وقبل إعطاء Allopurinol بسحب عينة دموية والمعايرة بالطريقة الأنزيمية اللونية، والتي تعتمد على اليوريكاز - بيروكسيداز والقراءة اللونية بواسطة جهاز Olympus أو Hitachi، علماً أن القيم المرجعية هي:

٢١٠-٤٢٠ ممول/ل أو ٣,٥-٧,١ مغ/دل (عند الرجال).

١٥٠-٣٥٠ ممول/ل أو ٢,٥-٥,٩ مغ/دل (عند النساء).

بعد شوط الدخول بالهدأة (induction) تم تحديد معايير الدخول بهدأة بـ:

- تعداد الدم الكامل: وأجري على عينة دم طازجة.
- الفحص السريري مع التركيز على الضخامات الحشوية.
- لطاخة دموية: تم عد ١٠٠ كرية بيضاء وتحديد نسبة الأرومات أو الخلايا المشتبهة.
- بزل النقي: أجرى من القص أو العرف الحرقفي الخلفي العلوي وحددت نسبة الأرومات بعد عد ٢٠٠ خلية منواة (٨٣).

فرضية البحث:

هناك علاقة بين مستوى حمض البول والإنذار عند مرضى الالبيضاخ النقوي الحاد عند البالغين، لكون مستوى حمض البول يرتبط بامتداد الورم وزيادة التقلب الخلوي.

السؤال البحثي:

هل هناك علاقة بين مستوى حمض البول والإنذار عند مرضى الالبيضاخ النقوي الحاد عند البالغين؟

الدراسة الإحصائية:

تم إدخال كافة المعلومات ضمن البرنامج الإحصائي Excel SPSS النسخة ٢٢، واستخدام عدة اختبارات:

- اختبار Shapiro-Wilk و Kolmogorov-Smirnov وذلك لاختبار التوزيع الطبيعي للمتغيرات
- استخدم لاختبار علاقة حمض البول مع المتغيرات t-test في حال كون التوزيع طبيعياً و معامل ارتباط سبيرمان بحال كون توزيع العينة غير طبيعي.
- لتقييم تأثير مستوى حمض البول في الدخول بهدأة و النكس والوفيات استخدمت عدة اختبارات:

الانحدار اللوجستي - اختبار كاي مربع (Chi-square test) - اختبار مان وتني ثنائي الذيل (Mann-Whitney two tailed test)

تم اعتماد قيمة p أقل من ٠,٠٥ , لتكون ذات أهمية إحصائية.

استمارة البحث

اسم المريض الثلاثي : الجنس : العمر :

رقم الإضبارة : رقم الهاتف :

تاريخ التشخيص : نوع الابيضاض :

مخبرياً عند التشخيص :

WBC : N/L : HB : PLT :

UA : Cr : CRP : LDH :

لطاخة الدم :

بزل النقي :

.....

Flowcytometry :

.....

Karyotype :

هل دخل المريض بهدأة : نعم هل هي جزئية أم تامة كم شوطاً تحريضياً" تلقى :

لا

الأشواط التعزيزية (Consolidation):

تاريخ ال (Cons1) :

تاريخ ال (Cons2) :

تاريخ ال (Cons3) :

تاريخ ال (Cons4) :

هل فقد المريض الهدأة خلال أول ستة أشهر من التشخيص : نعم بتاريخ لا

هل توفي المريض خلال فترة الدراسة : نعم ← تاريخ الوفاة لا

ما هو سبب الوفاة

الاعتبارات الأخلاقية للبحث:

- يتم أخذ الموافقة المستنيرة من المرضى قبل إشراكهم في الدراسة.
- المحافظة على السرية التامة للمعلومات.
- الفحوص المجرة للمرضى سواءً البسيطة منها كتعداد الدم ومستوى حمض البول، أو الرضاة كبزل النقي هي فحوصٌ تجرى بشكل منهجي لجميع مرضى الابيضاض بغض النظر عن كونهم مشمولين بالدراسة أم لا
- التدخل العلاجي على المرضى هو ذاته بغض النظر عن مستوى حمض البول وهو المعالجة المعيارية المعتمدة لأنه لا توجد دراسات حتى الآن تبين عكس ذلك.
- ليس هنالك تعويض مادي مقابل الاشتراك بالدراسة.
- في حال الانسحاب من المشاركة ينال المريض حقه كاملاً من الرعاية الصحية دون أي تبعات.

الموافقة المستنيرة:

عنوان البحث: دراسة علاقة مستوى حمض البول مع الإنذار عند مرضى الالبيضاخ النقي الحاد البالغين.

قبل الموافقة على المشاركة يرجى الاطلاع على ما يلي:

إن هذا البحث يهدف لدراسة علاقة مستوى حمض البول مع سوء الإنذار عند عينة من مرضى الالبيضاخ النقي الحاد البالغين.

إن موافقتكم على الاشتراك في بحثنا هذا يعني تزويدنا بالمعلومات المتعلقة بمرضكم من أجل إتمام البحث، ولا ينجم عنها أي مخاطر، وأود أن أؤكد أن هذه المعلومات ستبقى سريةً ولا يمكن لأحد الاطلاع عليها كما سيتم ترميز المشاركين والمشاركات (إعطائهم أرقام دون ذكر أسمائهم).

كما أود أن أشير إلى أن المشارك لن يحصل على أي تعويضاتٍ أو مقابلٍ مادي، كما أن رفض المشاركة ليس له أية تبعاتٍ وسينال حقه من العناية الطبية اللازمة.

وعليه فالمشاركة ليست إلزاميةً وللمشارك الحرية الكاملة في اختيار المشاركة من عدمها، وله حق الانسحاب متى شاء، فمن يرغب المشاركة فليسجل اسمه مع التوقيع أسفل الاستمارة.

الموافقة على المشاركة :

لقد قرأت الاستمارة الخاصة بالموافقة المستنيرة وأوافق طوعاً على الاشتراك في هذا البحث، وأدرك أنني أملك فرصة الاستفسار عن أي أمرٍ مع ضرورة الإجابة، كما وأملك الحق في الانسحاب في أي وقتٍ أشاء، وأن ذلك لن يعرضني لأي ضررٍ وعليه أوقع:

توقيع المشارك:

اسم المشارك:

التاريخ:

.....

.....

.....

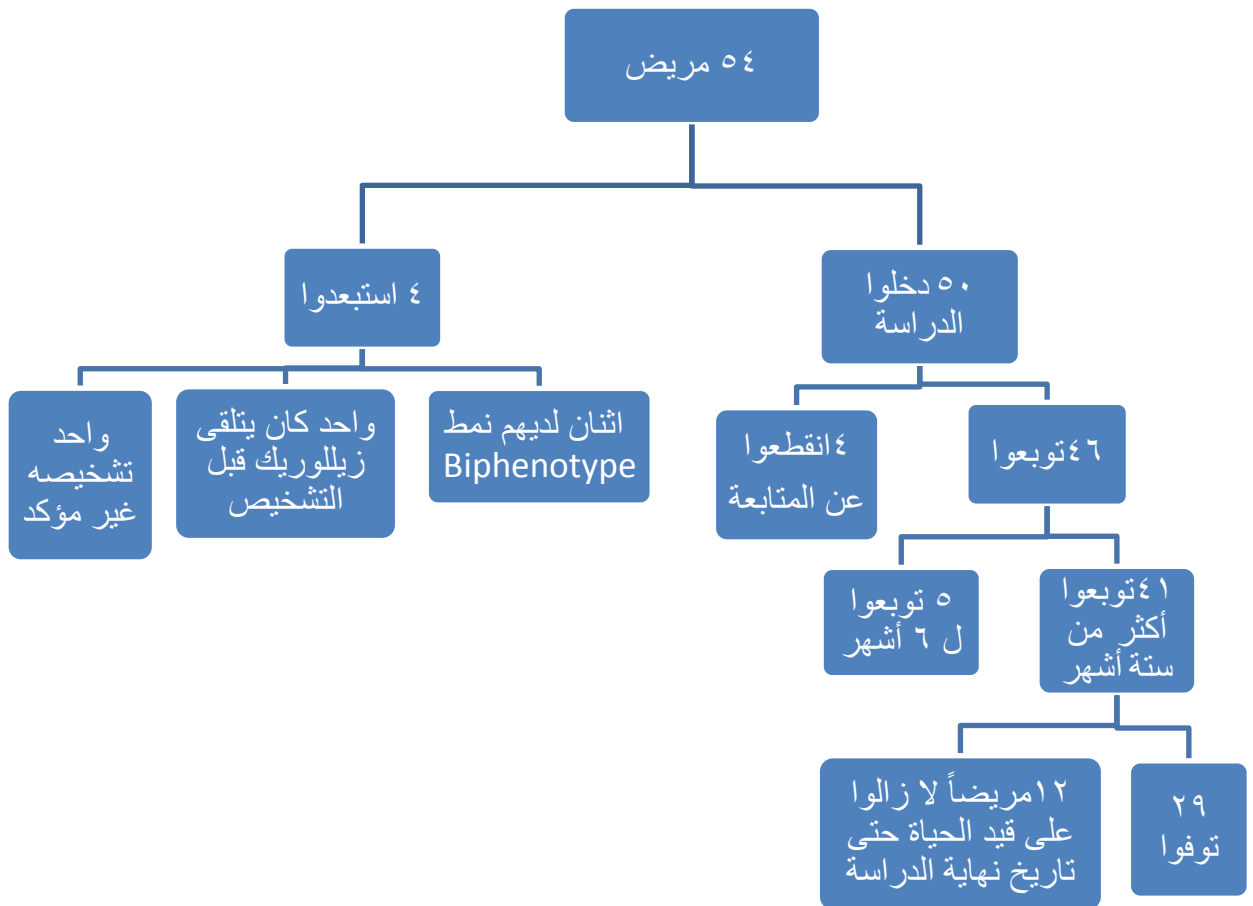
توقيع الباحث:

النتائج:

شملت الدراسة ٥٤ مريضاً حيث تم تشخيص ابيضاض نقوي حاد لديهم، لكن استبعد أربعة من المرضى: مريض تلقى الزيلوريك، واثنان شخص لهما ابيضاض ثنائي النمط (Biphenotype Leukemia) والأخير لم يكن تشخيصه مؤكداً.

من ٥٠ مريضاً:

- توبع ٤٦ مريضاً لفترة:
 - ستة أشهر فقط وبلغ عددهم ٥ (١٠,٩%) من المرضى.
 - أكثر من ستة أشهر وحتى سنة وعشرة أشهر وبلغوا ٤١ (٨٩,١%) مريضاً.
- تسرب ٤ مرضى (مريضان ومريضتان) من العينة قبل إكمال فترة ستة أشهر، حيث لم يراجعوا مركز الدراسة دون معرفة الأسباب.
- في نهاية فترة الدراسة: بلغ عدد الوفيات ٢٩ (٦٣%) مريضاً، و١٢ (٢٦,١%) مريضاً لازالوا على قيد الحياة حتى نهاية فترة الدراسة.



مخطط (١) يوضح سير المرضى الذين دخلوا بالدراسة

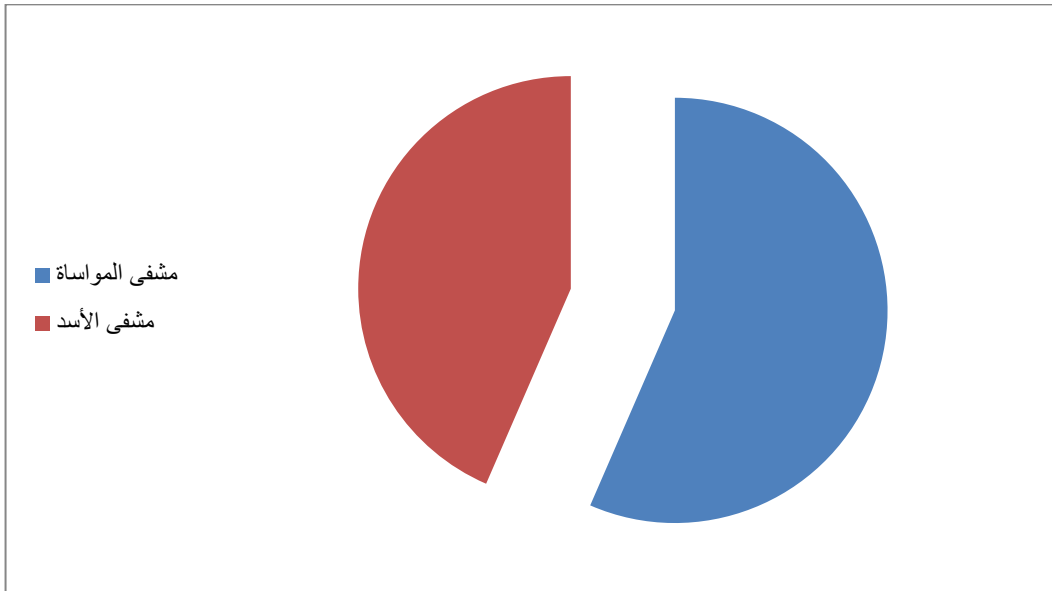
توزيع العينة:

أولاً: من حيث مكان التشخيص:

تم تشخيص العدد الأكبر من المرضى وهم (٢٦ مريضاً) في مستشفى المواساة الجامعي (٥٦.٥%)، بينما شخص (٢٠) مريضاً في مستشفى الأسد الجامعي (٤٣.٥%)، وتم توزيعهم حسب الجدول (١) والمخطط (١):

مكان التشخيص	عدد المرضى (٤٦)	النسبة المئوية
مشفى المواساة الجامعي	٢٦	٥٦.٥%
مشفى الأسد الجامعي	٢٠	٤٣.٥%

جدول (١) يوضح توزيع المرضى من حيث مكان التشخيص



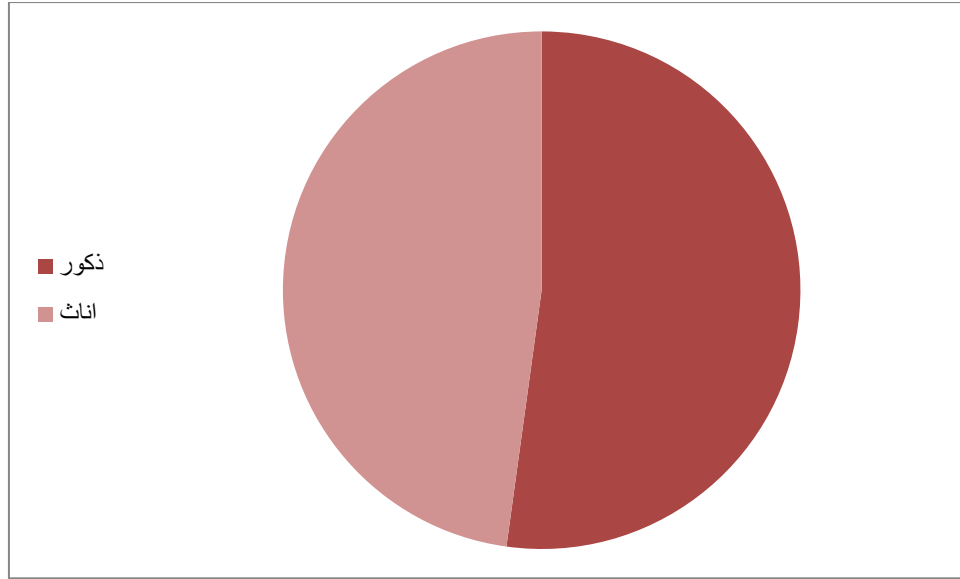
مخطط (٢) بياني يبين توزيع المرضى بين مشفوي المواساة والأسد الجامعيين

ثانياً: من حيث الجنس:

بلغ عدد المرضى الذكور ٢٤ مريضاً (٥٢.١%)، وعدد المرضى الإناث ٢٢ (٤٧.٩%)، ويوضح ذلك الجدول (٢) والمخطط (٢):

الجنس	عدد المرضى	النسبة المئوية	متوسط حمض البول (مغ/دل)
ذكور	٢٤	٥٢.١%	٥.٧٨
إناث	٢٢	٤٧.٩%	٤.٥١

جدول (٢) يوضح توزيع المرضى من حيث الجنس



مخطط (٣) يوضح توزع المرضى من حيث الجنس

نلاحظ أن نسبة المرضى الذكور أعلى بقليل من الإناث وتقريباً: نسبة ١.١ : ١ (ذكر: أنثى).

ثالثاً: توزع مرضى الدراسة بحسب العمر:

تراوحت أعمار المرضى ما بين ١٥ - ٦٠ سنة بمتوسط ٣٩.٣ سنة مع ملاحظة أن أكثر الأعمار تكراراً من ٥٠ - ٥٥ سنة ويوضح ذلك الجدول التالي :

	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
العمر بالسنوات	١٥	٦٠	٣٩.٣	١٢.٨

جدول (٣) يوضح الحد الأدنى والأقصى ومتوسط الأعمار

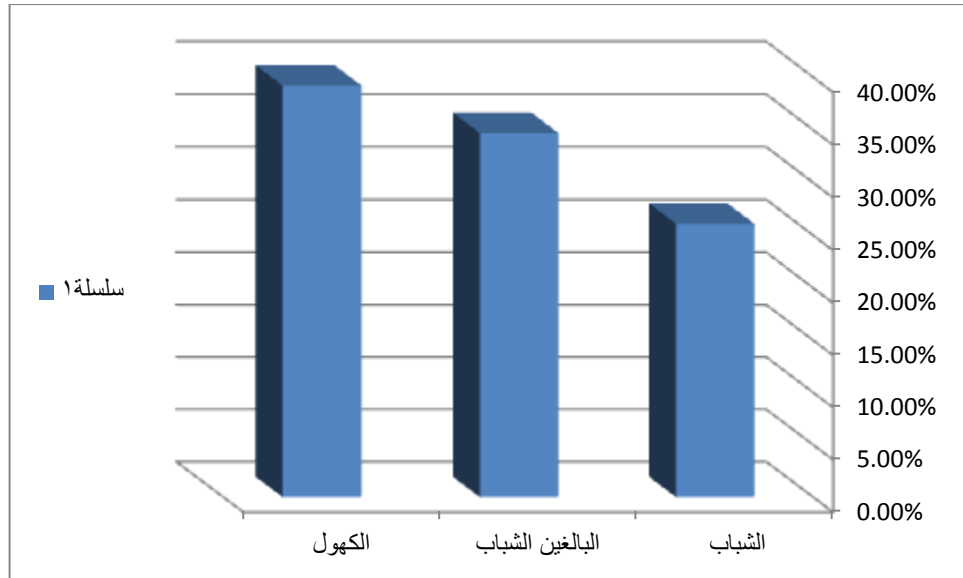
تم توزيع المرضى لثلاث مجموعات بحسب الفئات العمرية :

- الشباب من (١٥ - ٢٩ سنة) : بلغ عددهم ١٢ مريضاً و حوالي ٢٦.١% من المرضى.
- البالغين الشباب من (٣٠ - ٤٤ سنة) : بلغ عددهم ١٦ مريضاً ونسبتهم حوالي ٣٤.٧% من المرضى.
- الكهول من (٤٥ - ٦٠ سنة) : ويشكلون ١٨ مريضاً ونسبتهم حوالي ٣٩.٢% من المرضى، ويشكلون أعلى نسبة من المرضى.

ويوضح ذلك الجدول (٤) والمخطط (٤):

الفئة العمرية	عدد المرضى	النسبة المئوية
٢٩ - ١٥	١٢	٢٦.١%
٤٤ - ٣٠	١٦	٣٤.٧%
٦٠ - ٤٥	١٨	٣٩.٢%

جدول (٤) يوضح توزع الفئات العمرية



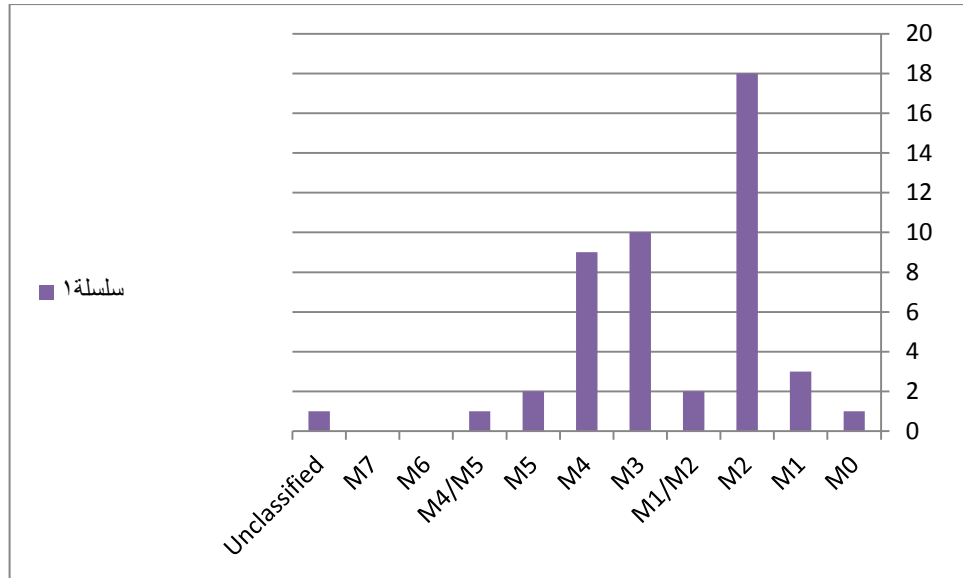
مخطط (٤) يوضح توزيع الفئات العمرية

رابعاً: توزيع المرضى بالنسبة لتصنيف ال FAB:

صنف المرضى بحسب تصنيف French-American-British classification من AML-M0 إلى AML-M7 وكان توزيعهم كالتالي:

FAB subtype:	Number:	%
M0	١	٢.١
M1	٣	٦.٤
M2	١٨	٣٨.٣
M1/M2	٢	٤.٣
M3	١٠	٢١.٣
M4	٩	١٩.١
M5	٢	٤.٣
M4/M5	١	٢.١
M6	٠	٠
M7	٠	٠
Unclassified	١	٢.١

جدول (٥) يوضح توزيع المرضى حسب تصنيف ال FAB



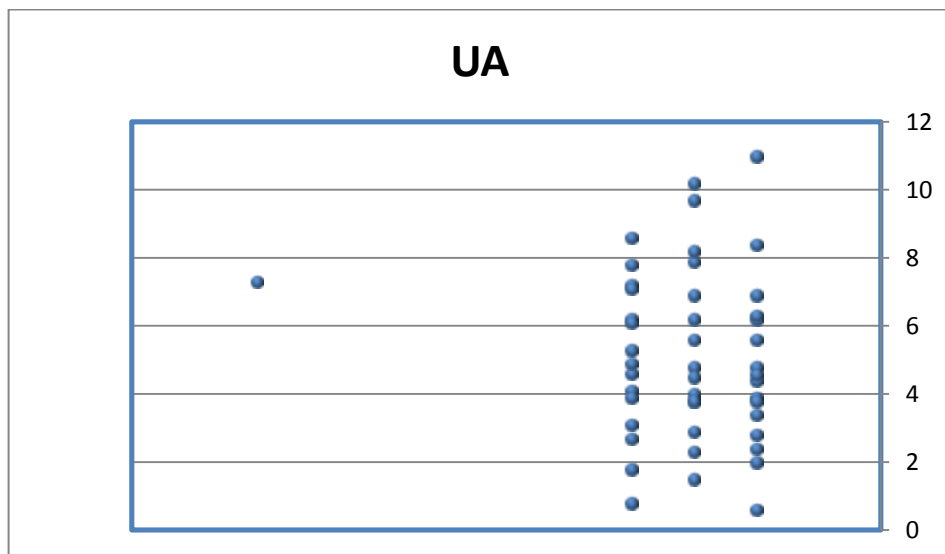
مخطط (٥) يوضح توزع المرضى من حيث تصنيف ال FAB

نلاحظ أن النمط **AML-M2** هو النمط المسيطر في العينة ويشكل ٣٨.٣% و ذلك يتوافق مع كونه هو النمط المسيطر بشكل طبيعي، بينما لم تدخل بالدراسة أية حالة من النمطين **AML M6** - أو **AML - M7** و ذلك أيضاً متوافق مع كونهما أندر الأنماط.

وهناك حالة وحيدة لم نستطع تحديد النمط الأكيد لها كون البزل جاف وتم وضع التشخيص بناءً على تلوين أسود السودان و الشكل المجهرى للخلايا بقراءة طبعة خزعة نقي العظم.

خامساً: توزع المرضى بالنسبة لحمض البول :

تراوحت قيم حمض البول عند المرضى المقبولين والمجراة بطريقة المعايرة الأنزيمية اللونية ما بين (0,6 – 11) مغ/دل مع متوسط 5,2 مغ.دل .

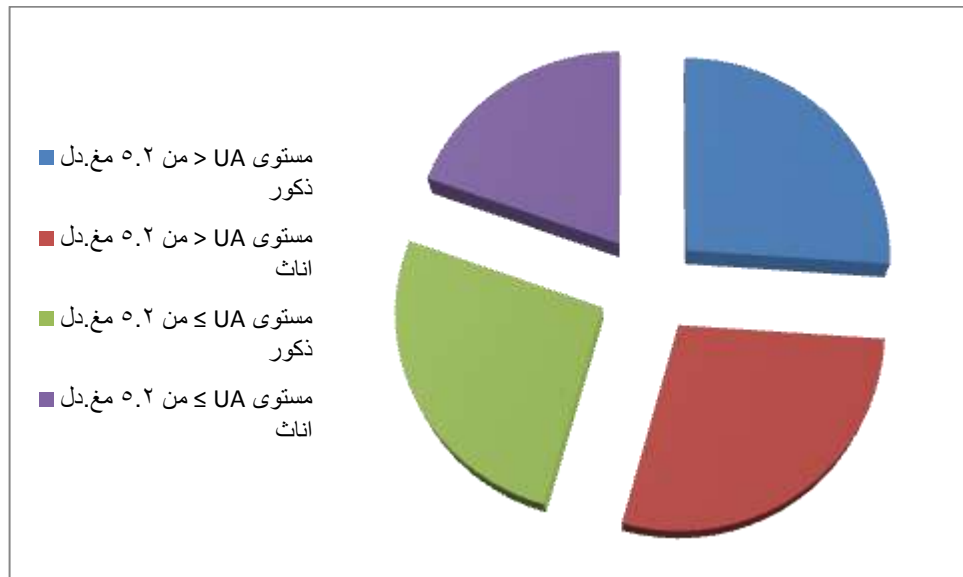
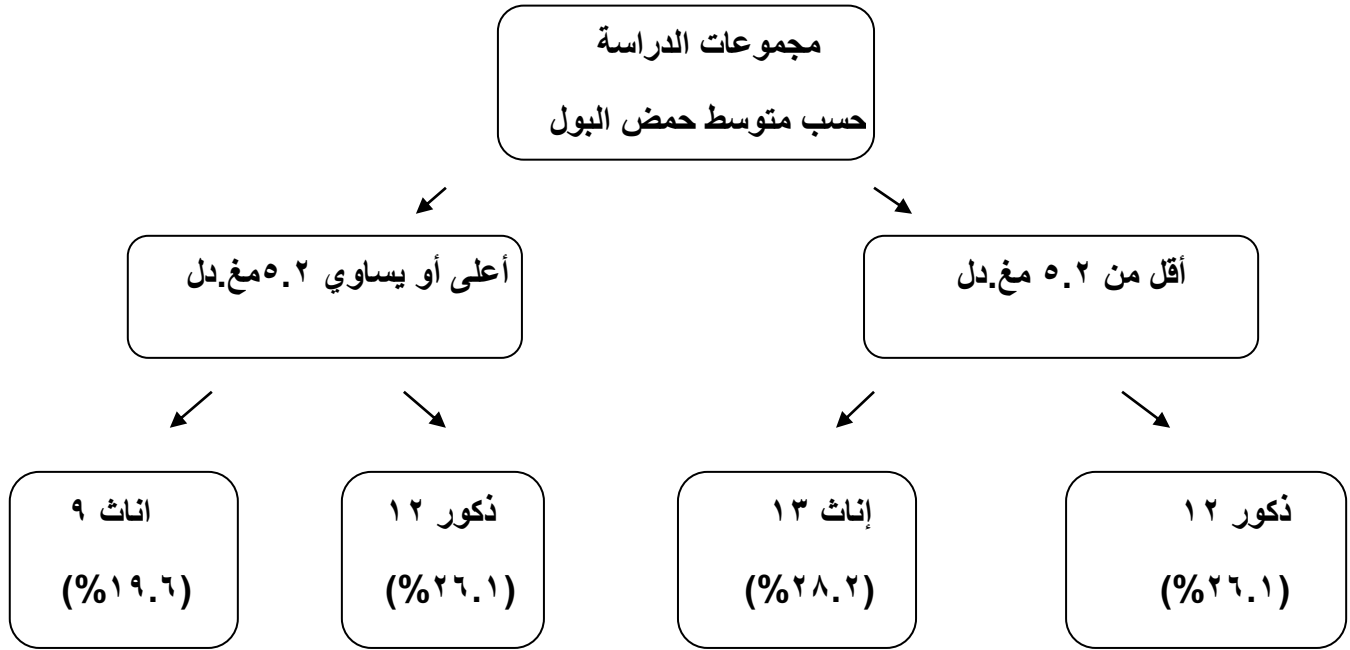


مخطط (٦) يوضح توزع المرضى بالنسبة لمستوى حمض البول

وتم تقسيم المرضى نسبة لمتوسط حمض البول وهو (٥.٢ مغ.دل) إلى مجموعتين :

المجموعة الأولى: المرضى الذين لديهم مستوى حمض البول أقل من المتوسط ويشكلون ٢٥ مريضاً (٥٤.٣ %) ، ١٣ (٢٨.٢ %) منهم اناث و ١٢ (٢٦.١ %) منهم ذكور

المجموعة الثانية: المرضى الذين لديهم مستوى حمض البول يساوي أو أكثر من المتوسط ويشكلون ٢١ مريضاً (٤٥.٧ %) ، ١٢ (٢٦.١ %) منهم ذكور ، ٩ (١٩.٦ %) منهم اناث.



مخطط (٧) يوضح توزيع مستوى UA نسبة للمتوسط مع نسبة الذكور والإناث في كل مجموعة

نلاحظ أن نسبة المرضى الذين لديهم مستوى حمض البول أقل من المتوسط هي الأعلى وتشكل (٥٤.٣%) و غالبيتهم من الإناث ،بينما نسبة المرضى الذين لديهم مستوى حمض البول أعلى من المتوسط أقل و غالبيتهم ذكور.

دراسة علاقة مستوى حمض البول مع المتغيرات الأخرى:

أولاً. علاقة UA مع الجنس:

حتى نعرف مدى اختلاف UA باختلاف الجنس علينا أولاً اختبار التوزيع الطبيعي للـ UA عند كل من الذكور والإناث، عبر اختباري Kolmogorov-Smirnov & Shapiro-Wilk كمايبين الجدول (٦):

الجنس	Kolmogorov-Smirnov		Shapiro-Wilk	
	P-value	Statistic	P-value	Statistic
ذكر	0.200	0.143	0.190	0.943
أنثى	0.200	0.109	0.543	0.963

جدول (٦): مدى توزع بيانات الـ UA طبيعياً حسب الجنس

نلاحظ من الجدول (٦) أن قيمة P في كلا الاختبارين ($P\text{-value} > 0.05$) مما يدل على عدم اختلاف توزيع البيانات جوهرياً عن التوزيع الطبيعي، ويعني ذلك بالنتيجة أن بيانات متغير UA للمرضى موزع طبيعياً سواء للذكور أو للإناث.

اختبار الفرضيات:

الفرضية الصفرية (١): ليس هناك من اختلاف جوهري في مستوى UA بين الذكور والإناث.

الفرضية البديلة (١): هناك اختلاف جوهري في معدل الـ UA باختلاف الجنسين.

للتحقق من الفرضية الصحيحة سنلجأ لاختبار T لعينتين مستقلتين (ذكور/ إناث) كون البيانات موزعة طبيعياً، كما يبين الجدول:

العلاقة بين مستوى حمض البول والجنس باستخدام t-test			
95% Confidence Interval of the Difference		P-value	T
Upper	Lower		
2.69772	-0.16393-	0.081	1.784

جدول (٧) يوضح العلاقة بين مستوى حمض البول والجنس

يلاحظ من الجدول (٧) إن قيمة P-value ($P = 0.081 > 0.05$) عند قيمة ($T = 1.784$)، مما يدعونا لقبول الفرضية الصفرية بأنه ليس هناك اختلافات جوهريّة في معدل الـ UA بين كل من الذكور والإناث.

ثانياً. العلاقة بين عمر المريض والـ UA:

قبل اختبار العلاقة يجب اختبار مدى توزع المتغيرين العمر والـ UA طبيعياً عبر اختباري Kolmogorov-Smirnov & Shapiro-Wilk كمايلي:

Shapiro-Wilk		Kolmogorov-Smirnov		
P-value	Statistic	P-value	Statistic	
0.075	0.955	0.200	0.098	العمر
0.779	0.984	0.200	0.088	UA

جدول (٨): اختبار التوزيع الطبيعي لبيانات العمر والـ UA

نلاحظ من الجدول (٨) أن قيمة P-value في كل الاختبارين ($P > 0.05$) ولكل من متغيري العمر والـ UA للمرضى، مما يدل على عدم وجود اختلافات جوهرية بين توزيع بيانات كل من المتغيرين وبين التوزيع الطبيعي.

اختبار الفرضيات:

الفرضية الصفرية (٢): ليس هناك علاقة بين عمر المريض ومستوى الـ UA.

الفرضية البديلة (٢): هناك علاقة بين متغيري عمر المريض ومستوى الـ UA.

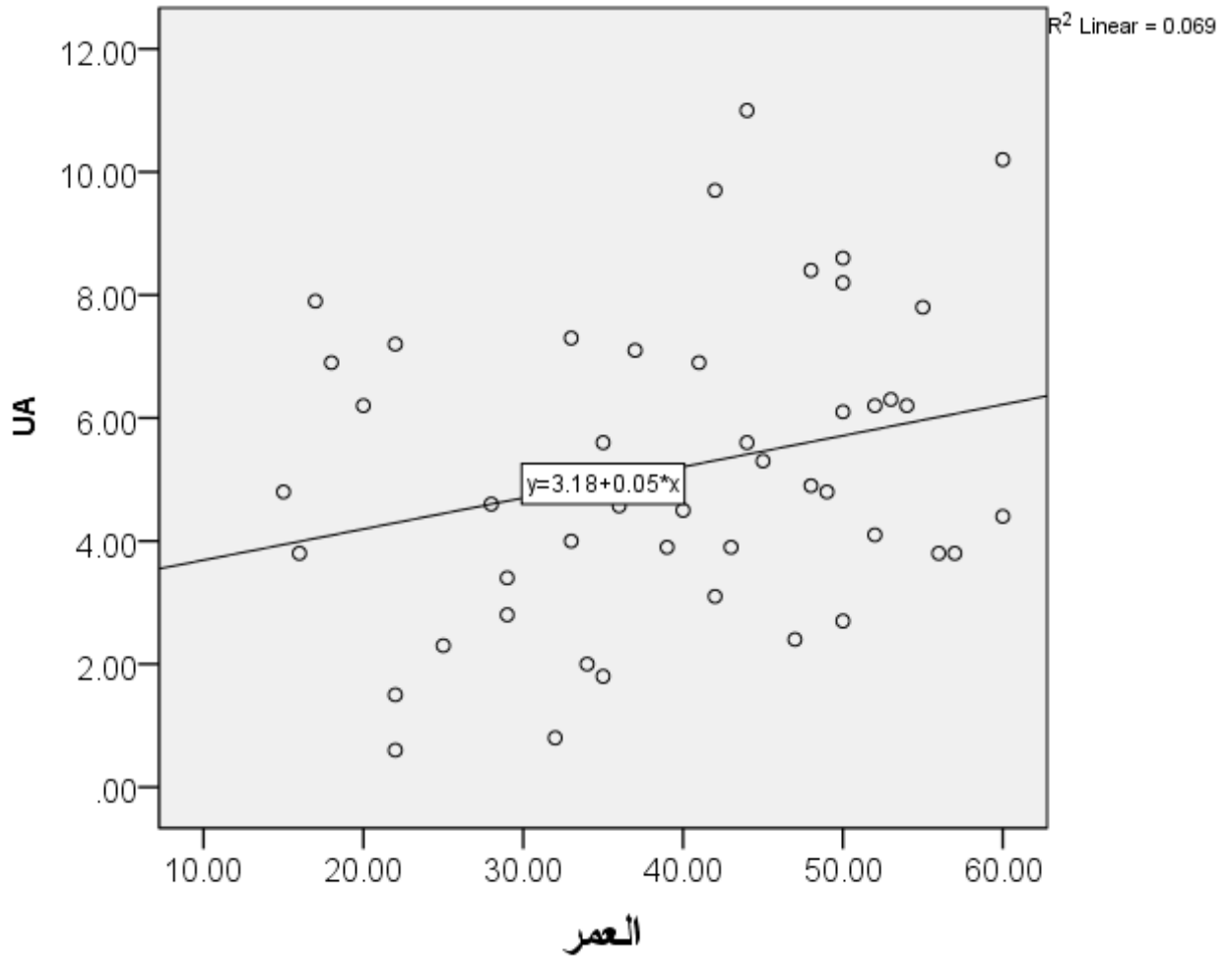
للتحقق من الفرضية الصحيحة سنلجأ لاختبارها عبر معامل ارتباط بيرسون، كون البيانات موزعة طبيعياً، وذلك كما يوضح الجدول التالي:

البيان	الرقم
Pearson Correlation	0.263
P-value (2-tailed)	0.077
N	46

جدول (٩): اختبار العلاقة بين متغيري العمر والـ UA

نلاحظ من خلال الجدول (٩) أن قيمة معامل ارتباط بيرسون هي (٢٦.٣%) بين المتغيرين، ولكن ليس له دلالة إحصائية ($P\text{-value} = 0.077 > 0.05$)، مما يدعونا لقبول الفرضية الصفرية بأنه لا توجد علاقة بين عمر المريض ومستوى الـ UA.

وبين المخطط (٨) العلاقة الخطية الظاهرية بين المتغيرين كمايلي:



مخطط (٨) دراسة العلاقة بين ال UA والعمر

ثالثاً. العلاقة بين متغيري WBC & UA

قبل اختبار العلاقة يجب اختبار مدى توزع متغير WBC طبيعياً عبر اختباري Kolmogorov-Smirnov & Shapiro-Wilk كمايلي:

الجدول (١٠): اختبار التوزيع الطبيعي لبيانات WBC

Shapiro-Wilk		Kolmogorov-Smirnov		
P-value	Statistic	P-value	Statistic	
0.000	0.712	0.000	0.277	WBC

نلاحظ من الجدول (١٠) أن قيمة P في كل الاختبارين ($P < 0.05$) مما يدل على وجود اختلافات جوهرية بين توزيع بيانات WBC وبين التوزيع الطبيعي.

اختبار الفرضيات:

الفرضية الصفرية (٣): ليس هناك علاقة بين WBC لدى المريض ومستوى الـ UA.

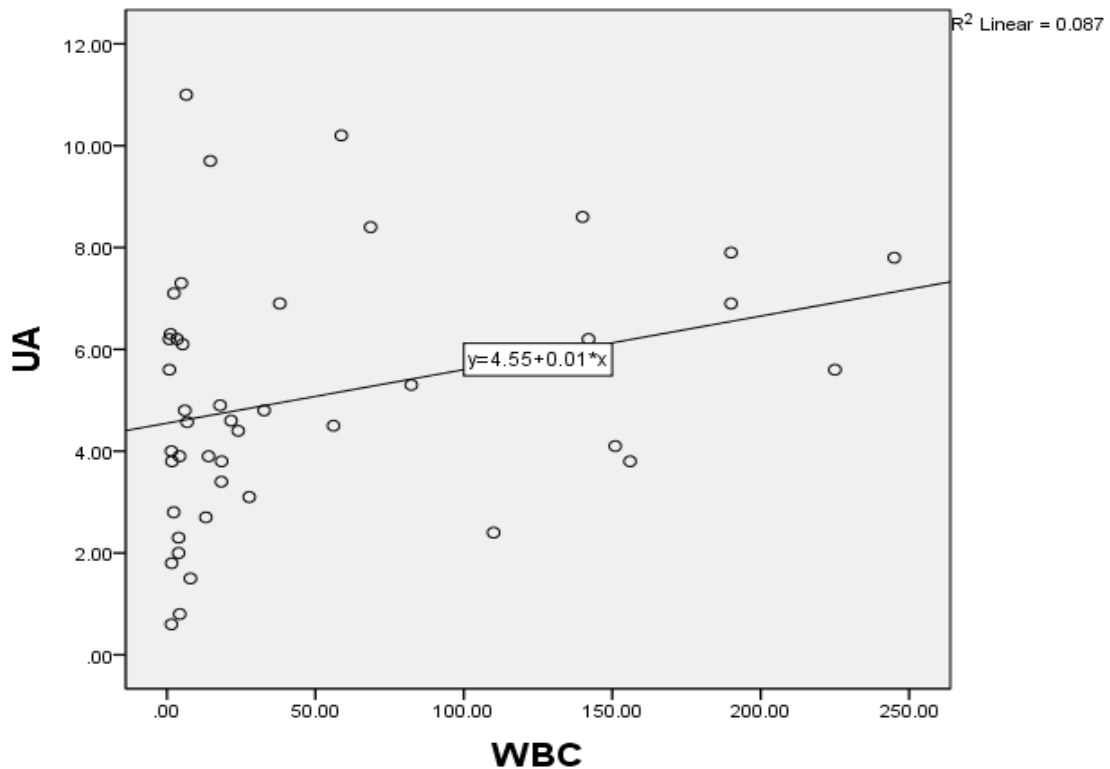
الفرضية البديلة (٣): هناك علاقة بين WBC لدى المريض ومستوى الـ UA.

للتحقق من الفرضية الصحيحة سنلجأ لاختبارها عبر معامل ارتباط سبيرمان، كون البيانات غير موزعة طبيعياً كما يوضح الجدول التالي:

جدول (١١): مدى معنوية العلاقة بين متغيري UA & WBC

البيان	الرقم
Spearman's rho	0.299
P-value. (2-tailed)	0.049

نلاحظ من خلال الجدول (١١) أن قيمة معامل ارتباط سبيرمان إيجابية وهي تقريباً (٣٠%) بين المتغيرين، كما أن قيمة P ($P = 0.049 < 0.05$)، مما يدعونا لقبول الفرضية البديلة بأن هناك علاقة بين UA & WBC، وهذا يعني أنه كلما زاد أحد المتغيرين فسيزيد معه المتغير الآخر والعكس صحيح ويبين الشكل التالي العلاقة الخطية الحقيقية بين UA & WBC:



مخطط (٩) العلاقة بين UA & WBC

رابعاً. العلاقة بين متغيري Cr & UA

علينا قبل اختبار العلاقة معرفة مدى توزع متغير Cr طبيعياً عبر اختباري Kolmogorov-Smirnov & Shapiro-Wilk كمايلي:

الجدول (١٢): اختبار التوزيع الطبيعي لبيانات Cr

Shapiro-Wilk		Kolmogorov-Smirnov		Cr
P-value	Statistic	P-value	Statistic	
0.000	0.863	0.000	0.256	

نلاحظ من الجدول (١٢) أن قيمة P-value في كلا الاختبارين ($P < 0.05$) مما يدل على وجود اختلافات جوهرية بين توزيع بيانات CR وبين التوزيع الطبيعي.

اختبار الفرضيات (٤):

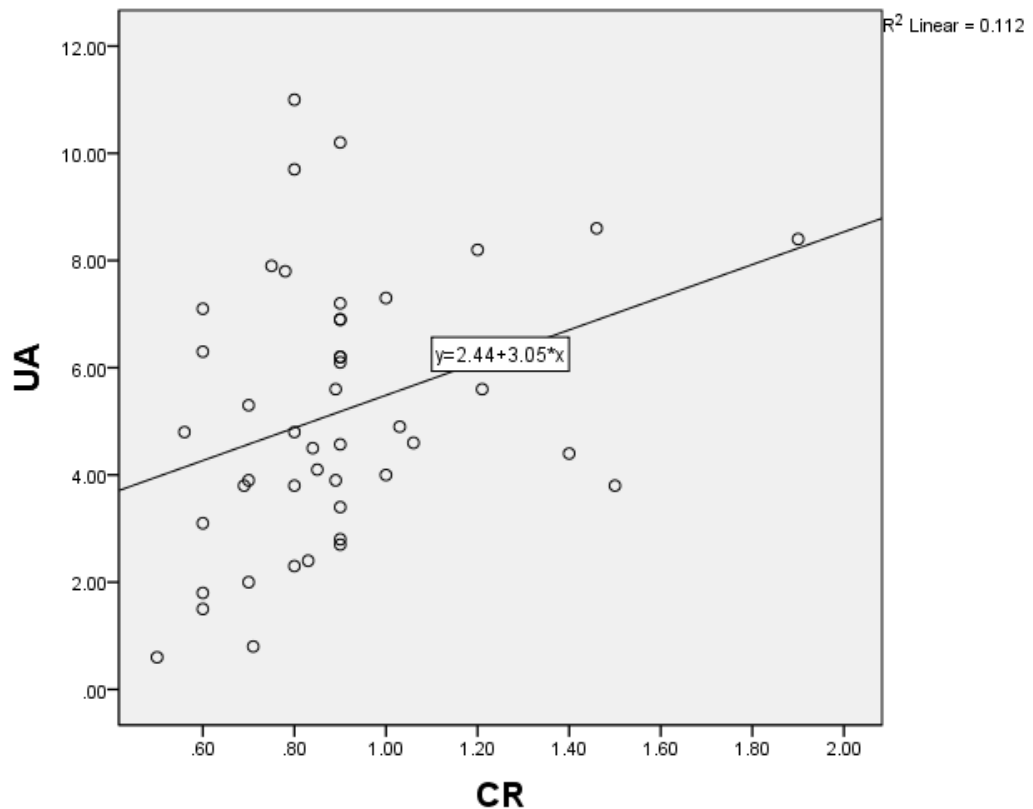
الفرضية الصفرية (٤): ليس هناك علاقة بين مستوى Cr لدى المريض ومستوى الـ UA.
الفرضية البديلة (٤): هناك علاقة بين مستوى Cr لدى المريض ومستوى الـ UA.

لمعرفة أيّ الفرضيتين هي الصحيحة سنلجأ لمعامل ارتباط سبيرمان، كون البيانات غير موزعة طبيعياً، وذلك كما يوضح الجدول (١٣):

جدول (١٣): اختبار العلاقة بين UA & Cr

البيان	الرقم
Spearman's rho	0.348
P-value (2-tailed)	0.018
N	46

يبين الجدول (١٣) أن قيمة معامل ارتباط سبيرمان = ٣٤.٨%، و ($P = 0.018 < 0.05$)، مما يدعونا لقبول الفرضية البديلة بأنّ هناك علاقة بين UA & Cr، وهذا يدل على أن زيادة أحد المتغيرين سيرافقها زيادة في المتغير الآخر، والعكس صحيح أيضاً.
وبين المخطط (١٠) العلاقة الخطية الحقيقية بين المتغيرين كمايلي:



مخطط (١٠) اختبار العلاقة بين UA & Cr

خامساً. العلاقة بين متغيري UA & LDH

يجب قبل اختبار العلاقة معرفة مدى توزع متغير LDH طبيعياً عبر اختباري :

Kolmogorov-Smirnov & Shapiro-Wilk كمايلي:

الجدول (١٤): اختبار التوزع الطبيعي لبيانات LDH

Shapiro-Wilk		Kolmogorov-Smirnov		
P-value	Statistic	P-value	Statistic	
0.001	0.905	0.002	0.172	LDH

نلاحظ من الجدول (١٤) أن قيمة P في كل الاختبارين ($P < 0.05$) مما يدل على وجود

اختلافات جوهرية بين توزيع بيانات LDH وبين التوزيع الطبيعي.

اختبار الفرضيات (٥):

الفرضية الصفرية (٥): ليس هناك علاقة بين LDH لدى المريض ومستوى الـ UA.

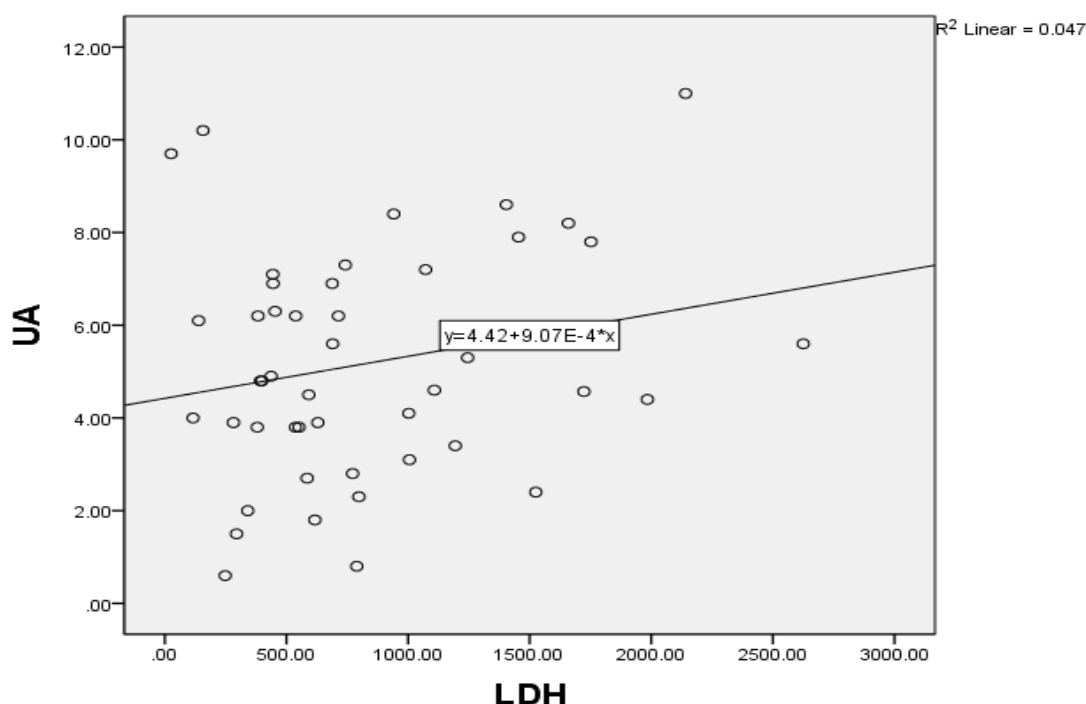
الفرضية البديلة (٥): هناك علاقة بين LDH لدى المريض ومستوى الـ UA.

لمعرفة أيّ من الفرضيتين هي الصحيحة سنلجأ لمعامل ارتباط سبيرمان، كون البيانات غير موزعة طبيعياً، وذلك كما يوضح الجدول التالي:

جدول (١٥): اختبار العلاقة بين متغيري UA & LDH

البيان	الرقم
Spearman's rho	0.162
P-value (2-tailed)	0.283
N	46

يظهر بوضوح من الجدول (١٥) أن قيمة معامل ارتباط سبيرمان وهي تقريباً (١٦%)، ولكن ليس لها دلالة إحصائية ($P = 0.283 > 0.05$)، مما يدعونا لقبول الفرضية الصفرية بأنّه ليس هناك علاقة بين UA & LDH، وبين المخطط (١١) العلاقة الخطية الظاهرية بين المتغيرين كمايلي:



مخطط (١١) اختبار العلاقة بين UA & LDH

سادساً. العلاقة بين متغيري نسبة الأرومات في لطاخة الدم و UA

يجب قبل اختبار العلاقة معرفة مدى توزع متغير نسبة الأرومات في لطاخة الدم طبيعياً.

يوضح الجدول (١٦) اختباري Kolmogorov-Smirnov & Shapiro-Wilk كمايلي:

الجدول (١٦): اختبار التوزيع الطبيعي لبيانات نسبة الارومات بلطاخة الدم

Shapiro-Wilk		Kolmogorov-Smirnov		
P-value	Statistic	P-value	Statistic	
0.004	0.891	0.048	0.158	نسبة الارومات بلطاخة الدم

نلاحظ من الجدول (١٦) أن قيمة P في كل الاختبارين ($P < 0.05$) مما يدل على وجود اختلافات جوهريّة بين توزيع بيانات نسبة الأرومات بلطاخة الدّم وبين التوزيع الطبيعي.

اختبار الفرضيات (٦):

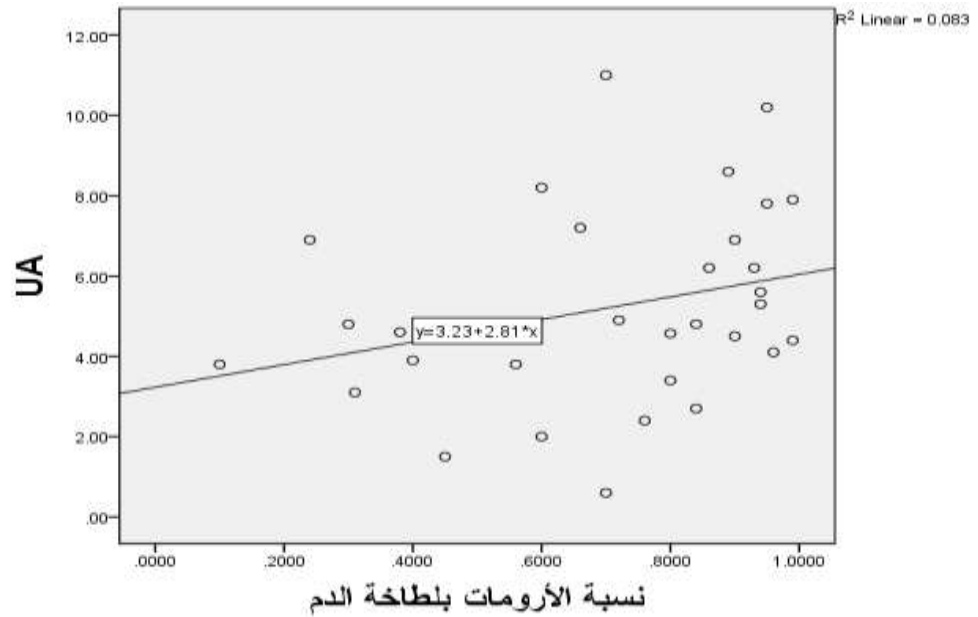
الفرضية الصفرية (٦): ليس هناك علاقة بين نسبة الارومات بلطاخة الدم ومستوى ال UA.

الفرضية البديلة (٦): هناك علاقة بين نسبة الارومات بلطاخة الدم ومستوى ال UA للحكم على صحة إحدى سنلجاً لمعامل ارتباط سبيرمان، كون البيانات غير موزعة طبيعياً، وذلك كما يوضح الجدول (١٧) التالي:

جدول (١٧): اختبار العلاقة بين متغيري نسبة الأرومات بلطاخة دم المريض و UA

البيان	الرقم
Spearman's rho	0.289
P-value (2-tailed)	0.115
N	31

يتبيّن من الجدول (١٧) أن قيمة معامل ارتباط سبيرمان تقريباً (٢٩%)، ولكن ليس لها دلالة إحصائية ($P = 0.115 > 0.05$)، مما يدعونا لقبول الفرضية الصفرية بأنّه ليس هناك علاقة بين نسبة الأرومات بلطاخة دم المريض وال UA، ويبين المخطط (١٢) العلاقة الخطية الظاهرية بين المتغيرين كمايلي:



مخطط (١٢) اختبار العلاقة بين نسبة الأرومات بلطاخة الدم و UA

سابعاً. العلاقة بين متغيري نسبة الأرومات بيزل النقي ومستوى ال UA:

يجب قبل اختبار العلاقة معرفة مدى توزع متغير نسبة الأرومات في بزل النقي طبيعياً.

يبين الجدول (١٨) اختباري Kolmogorov-Smirnov & Shapiro-Wilk كمايلي:

الجدول (١٨): مدى توفر التوزيع الطبيعي لبيانات نسبة الأرومات بيزل النقي

Shapiro-Wilk		Kolmogorov-Smirnov		
P-value	Statistic	P-value	Statistic	
0.000	0.855	0.000	0.209	نسبة الأورمات بيزل النقي

نلاحظ من الجدول (١٨) أن قيمة P في كل الاختبارين ($0 < 0.05$) مما يدل على وجود

اختلافات جوهرية بين توزيع بيانات نسبة الأرومات بيزل النقي وبين التوزيع الطبيعي.

اختبار الفرضيات (٧):

الفرضية الصفرية (٧): ليس هناك علاقة بين نسبة الأرومات بيزل النقي ومستوى ال UA.

الفرضية البديلة (٧): هناك علاقة بين نسبة الأرومات بيزل النقي ومستوى ال UA.

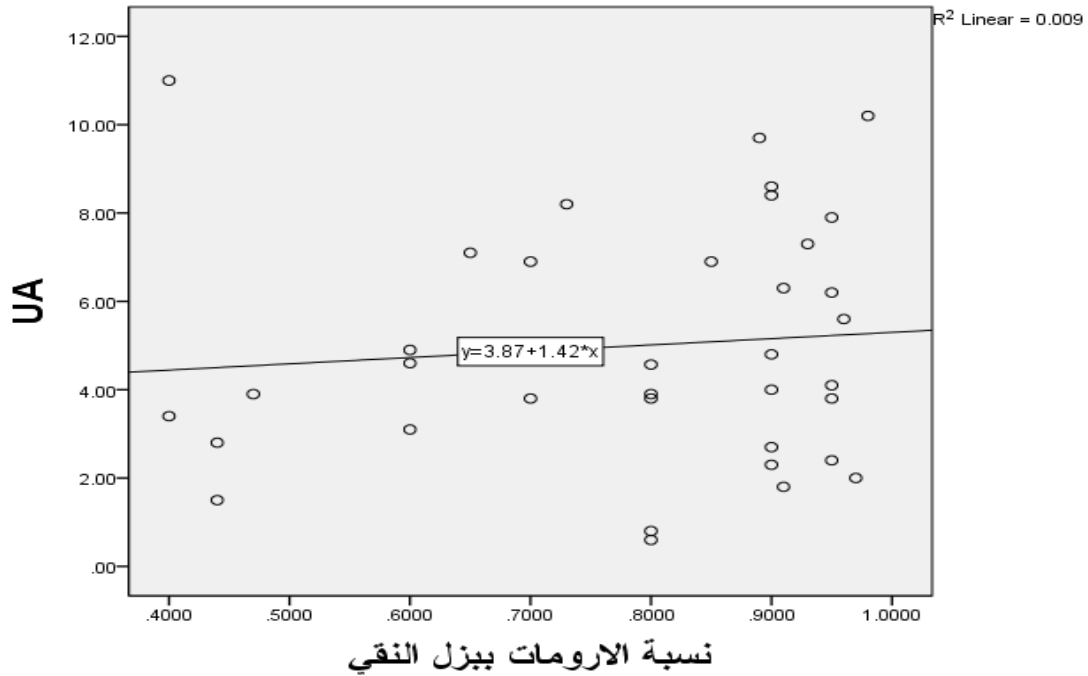
حتى نتحقق من صحة إحدى الفرضيتين سنلجأ لمعامل ارتباط سبيرمان، كون البيانات غير

موزعة طبيعياً، وذلك كما يوضح الجدول (١٩) التالي:

جدول (١٩): اختبار العلاقة بين متغيري نسبة الارومات ببزل النقي و UA

البيان	الرقم
Spearman's rho	0.108
P-value (2-tailed)	0.524
N	37

يتبين من الجدول (١٩) أن قيمة معامل ارتباط سبيرمان هي تقريباً (١١%)، ولكن ليس لها دلالة إحصائية ($P = 0.524 > 0.05$)، مما يدعونا لقبول الفرضية الصفرية بأنه ليس هناك علاقة بين نسبة الارومات ببزل النقي للمريض و UA، ويبين المخطط (١٣) العلاقة الخطية الظاهرية بين المتغيرين كمايلي:



مخطط (١٣) اختبار العلاقة بين نسبة الأرومات ببزل النقي و UA

ثامناً. اختبار علاقة الدخول بهداة اعتماداً على مستوى الـ UA في الدم:

لاختبار مدى احتمال الدخول بهداة اعتماداً على معرفتنا بمستوى الـ UA، سنلجأ للاختبار اللوجستي الثنائي كمايلي.

الفرضية الصفرية (٨): ليس هناك أثر معنوي لمستوى الـ UA في التنبؤ باحتمال الدخول بهداة.

الفرضية البديلة (٨): هناك أثر معنوي لمستوى الـ UA في التنبؤ باحتمال الدخول بهداة.

يبين الجدول (٢٠) مدى المعنوية الكلية لنموذج أثر نسبة الـ UA باحتمال دخوله بهدأة، وتبدو قيمة مضاعف لوغاريتم الاحتمال ($-2 \text{ Log-Likelihood}$) ليس له دلالة إحصائية ($P = 0.133 > 0.05$) الموافقة لقيمة ($\text{CHI-Square} = 2.26$)، هذا ويلاحظ أن النموذج مستوفٍ لشروطه مما يدل على صحة النتيجة، لأن قيمة إحصائيتي (Hosmer and Lemeshow) ليست ذات دلالة إحصائية ($P = 0.729 > 0.05$) مما يدل على أن البيانات المشاهدة لا تختلف عن البيانات المتوقعة من قبل النموذج

P-value	Chi-square	
0.133	2.260	القيم
0.729	4.431	Hosmer and Lemeshow

جدول (٢٠) اختبار العلاقة بين مستوى UA واحتمال الدخول بهدأة عبر Chi-square
ويبين الجدول (٢١) معامل بيتا لمتغير مستوى الـ UA لدى المريض في احتمال دخوله بهدأة كمايلي:

95% C.I.for EXP(B)		Exp(B)	P-value	Wald	S.E.	B	
Upper	Lower						
1.067	0.644	0.829	0.145	2.125	0.129	-0.188	UA
		2.888	0.148	2.092	0.733	1.061	Contrast

جدول (٢١) اختبار علاقة مستوى UA مع احتمال الدخول بهدأة عبر معامل بيتا

حيث يلاحظ من الجدول قيمة معامل بيتا لمتغير الـ UA هو (-0.188) ليس له دلالة إحصائية ($P = 0.145 > 0.05$) الموافقة لقيمة ($\text{Wald} = 2.125$)، مما يدعونا لقبول الفرضية الصفرية بأنه ليس هناك أثر معنوي لمستوى الـ UA (أصغر من ٥ أو أكبر من ٥) في دم المريض في التنبؤ باحتمال دخوله بهدأة.

كما يمكننا استخدام اختبار **Student's t-test** للفروقات بين متوسطي نسب الهدأة بين عينتين مستقلتين (هما الدخول بهدأة، وعينة عدم الدخول بها)، حيث نلاحظ من الجدول (٢٢) أنه شرط التوزيع الطبيعي لمتغير (UA) محقق، عند كل عينة من العينتين؛ لأن مستوى المعنوية ($P\text{-value}$) الموافق لقيمة اختبار (Shapiro-Wilk) هو (< 0.05) كمايلي:

Shapiro-Wilk		الدخول بهدأة
P-value	Statistic	
.943	.982	لا
.399	.958	نعم

جدول (٢٢) اختبار التوزيع الطبيعي بين عيني الدخول بهدأة وعدمها

ويوضح الجدول (٢٣) أن شرط تجانس التباين متحقق؛ لأن قيمة ($P > 0.583$) الموافق لقيمة ($F = 0.306$)، وبملاحظة اختبار الفروقات بين المتوسطين، نجد أن مستوى المعنوية هو ($P = 0.143 > 0.05$) عند قيمة ($T = 1.493$) وهذا بالملخص ما يؤكد ما توصلنا له من نتيجة في الاختبار اللوجستي الثنائي فلا يوجد اختلاف جوهري بين متوسطي الـ UA بين عيني من دخلوا بهدأة ومن لم يدخلوا.

t-test for Equality of Means		Levene's Test for Equality of Variances	
P-value(2-tailed)	t	P-value	F
0.143	1.493	0.583	0.306

جدول (٢٣) مدى معنوية الفروقات بين متوسطي الـ UA في عيني الداخلين بهدأة وغير الداخلين بها

تاسعاً: مدى اختلاف تعرض المرضى لنكس خلال ستة الأشهر الأولى للتشخيص باختلاف نسبة الـ UA في دم كل منهم:

لاختبار مدى وجود أثر لنسبة الـ UA في احتمال تعرض المريض لنكسة خلال الـ ٦ شهر التالية للتشخيص، سنعتمد للاختبار اللوجستي الثنائي، كمايلي.

الفرضية الصفرية (٩): ليس هناك أثر معنوي لنسبة الـ UA في دم المريض في التنبؤ باحتمال انتكاسه خلال الـ ٦ أشهر الأولى للتشخيص.

الفرضية البديلة (٩): هناك أثر معنوي لنسبة الـ UA في دم المريض في التنبؤ باحتمال انتكاسه خلال الـ ٦ أشهر الأولى للتشخيص.

يبين الجدول (٢٤) أن قيمة مضاعف لوغاريتم الاحتمال ($-2 \text{ Log-Likelihood}$) ليس له

دلالة إحصائية ($P = 0.685 > 0.05$) الموافقة لقيمة ($\text{CHI-Square} = 0.165$).

هذا ويلاحظ أن النموذج مستوفي لشروطه مما يدل على عدم وجود شك في النتيجة، لأن

قيمة إحصائيتي (Hosmer and Lemeshow) غير معنويتان ($P = 0.316 > 0.05$) مما

يدل على أن البيانات المشاهدة لا تختلف عن البيانات المتوقعة من قبل النموذج.

جدول (٢٤) اختبار علاقة مستوى حمض البول مع النكس خلال أول ٦ أشهر من المعالجة

P-value	Chi-square	
0.685	0.165	القيم
0.316	9.325	Hosmer and Lemeshow

ويعرض الجدول (٢٥) قيمة معامل بيتا لأثر مستوى الـ UA في دم المريض في احتمال تعرضه لنكسة خلال ٦ أشهر الأولى للتشخيص كمايلي:

جدول (٢٥) أثر مستوى الـ UA مع النكس خلال أول ٦ أشهر من المعالجة عبر معامل B

95% C.I.for EXP(B)		Exp(B)	P-value	Wald	S.E.	B	
Upper	Lower						
2.308	0.902	1.443	0.126	2.345	0.240	0.367	UA
		0.030	0.025	5.011	1.568	-3.509	Constant

حيث يلاحظ من الجدول (٢٥) قيمة معامل بيتا لمتغير الـ UA هو (٠.٣٦٧) ليس له دلالة إحصائية ($P = 0.126 > 0.05$) الموافقة لقيمة (Wald = 2.345)، مما يدعونا لقبول الفرضية الصفرية بأنه ليس هناك أثر معنوي لمستوى الـ UA (أصغر من ٥.٢ أو أكبر من ٥.٢) في دم المريض في التنبؤ باحتمال انتكاسه خلال الـ ٦ أشهر الأولى للتشخيص. عموماً ربما لا توجد فروق بين عيني الناكسين وغير الناكسين وفقاً لفئتين مستوى الـ UA (أكبر من ٥.٢ أو أصغر من ٥.٢)، ولكن يمكننا التحقق من مدى وجود اختلاف بين عيني الناكسين وغير الناكسين من حيث وجود اختلاف في نسبة الـ UA في دم المريض بغض النظر عن كون هذه النسبة أقل من ٥ أو أصغر، وذلك عبر استخدام اختبار t -test Student's للفروقات بين عينتين مستقلتين، بالطبع بعد الاختبار من تحقق التوزيع الطبيعي كما يوضح الجدول (٢٦):

جدول (٢٦): اختبار التوزيع الطبيعي لمتغير UA بين عيني النكس من عدمه خلال أول ٦ أشهر للتشخيص

Shapiro-Wilk		التعرض لنكس خلال أول ٦ أشهر
P-value	Statistic	
0.428	0.950	لا
0.414	0.896	نعم

حيث نلاحظ من الجدول (٢٧) أن شرط التوزيع الطبيعي لمتغير (UA) متحقق، عند كل عينة من العينتين؛ لأن مستوى P الموافق لقيمة اختبار (Shapiro-Wilk) هو ($P > 0.05$)، من جهة أخرى يتجلى بوضوح أن شرط تجانس التباينات محقق؛ ($P = 0.088 > 0.05$) عند قيمة

($F = 3.217$)، ويساعد التمعن في الجدول لمعرفة أن مستوى المعنوية لاختبار الفروقات بين متوسطين ليس له دلالة إحصائية ($P = 0.103 > 0.05$) عند قيمة T -1.709، مما يؤكد صحة ما توصلنا له من نتيجة في الاختبار اللوجستي الثنائي.

جدول (٢٧): اختبار تجانس الفروقات بين عيّنتي النكس من عدمه خلال أول ٦ أشهر

t-test for Equality of Means		Levene's Test for Equality of Variances	
P-value 2(tailed)	t	P-value	F
0.103	-1.709-	0.088	3.217

عاشراً. مدى اختلاف تعرض المرضى لنكسة بعد الستة الأشهر الأولى للتشخيص باختلاف

نسبة الـ UA في دم كل منهم:

لاختبار مدى وجود أثر لنسبة الـ UA في احتمال تعرض المريض لنكسة بعد الـ ٦ شهر الأولى للتشخيص، سنستخدم الاختبار اللوجستي الثنائي، كمايلي.

الفرضية الصفرية (١٠): ليس هناك أثر معنوي لنسبة الـ UA في دم المريض في التنبؤ باحتمال انتكاسه بعد الـ ٦ أشهر الأولى للتشخيص.

الفرضية البديلة (١٠): هناك أثر معنوي لنسبة الـ UA في دم المريض في التنبؤ باحتمال بعد الـ ٦ أشهر الأولى للتشخيص.

من خلال الجدول (٢٨)، يتبين لنا أنه ليس هناك من أثر جوهري لمستوى UA بالتنبؤ باحتمال النكس بعد أول ستة أشهر، لأن هو قيمة P ($P = 0.111 > 0.05$) الموافقة لقيمة ($CHI-Square = 0.165$)، ويمكننا الوثوق بهذه النتيجة كون النموذج مستوفٍ لشروطه؛ لأن قيمة إحصائيتي (Hosmer and Lemeshow) غير معنويتين ($P = 0.505 > 0.05$) مما يدل على أن البيانات المشاهدة لا تختلف عن البيانات المتوقعة من قبل النموذج.

P-value	Chi-square	
0.111	2.546	Step
0.505	4.312	Hosmer and Lemeshow

جدول (٢٨) أثر مستوى UA في التنبؤ باحتمال النكس بعد أول ٦ أشهر

ويعرض الجدول (٢٩) التالي معامل بيتا لأثر مستوى الـ UA في دم المريض في احتمال تعرضه لنكس بعد الـ ٦ أشهر الأولى للتشخيص كمايلي:

جدول (٢٩) اختبار أثر مستوى الـ UA في احتمال النكس بعد ٦ أشهر عبر معامل B

95% C.I.for EXP(B)		P-value	Wald	B	
Upper	Lower				
3.019	0.838	0.156	2.017	0.464	UA
		0.079	3.091	-3.314	Constant

حيث يظهر معامل بيتا ذو قيمة (٠.٤٦٤) ليس له دلالة إحصائية ($P = 0.156 > 0.05$)، الموافقة لقيمة ($Wald = 2.017$)، مما يدعونا لقبول الفرضية الصفرية بأنه ليس هناك أثر معنوي لمستوى الـ UA (أصغر من ٥ أو أكبر من ٥) في دم المريض في التنبؤ باحتمال انتكاسه بعد الـ ٦ أشهر الأولى للتشخيص.

وعلى الرغم من أنه لا توجد فروق بين عيني المنتكسين وغير المنتكسين وفقاً لفئتين مستوى الـ UA (أكبر من ٥ أو أصغر من ٥)، لكن يمكن أن توجد اختلافات بين عيني المنتكسين وغير المنتكسين من حيث نسبة الـ UA في دم المريض بغض النظر عن كون هذه النسبة أقل من ٥ أو أصغر، وذلك باستخدام اختبار Mann-Whitney U للفروقات بين عينتين مستقلتين، بالطبع بعد الاختبار من عدم تحقق التوزيع الطبيعي في بيانات الـ UA عند من أصيبوا بنكسة بعد الـ ٦ أشهر الأولى، كما يوضح اختبار (Shapiro-Wilk) في الجدول التالي:

جدول (٣٠): اختبار التوزيع الطبيعي للـ UA بين عيني النكس من عدمه بعد الـ ٦ أشهر الأولى للتشخيص

Shapiro-Wilk		التعرض لنكس بعد أول ٦ أشهر
P-value	Statistic	
0.728	0.957	لا
0.008	0.687	نعم

حيث نلاحظ من الجدول (٣٠) أنه شرط التوزيع الطبيعي لمتغير (UA) غير متحقق، عند عينة المنتكسين بعد الـ ٦ أشهر الأولى؛ لأن مستوى المعنوية الموافق لقيمة 0.687 هو ($P = 0.008 < 0.05$).

ويتجلى من الجدول (٣١) أن مستوى المعنوية لاختبار الفروقات بين متوسطي الرتب ليس له دلالة ($P = 0.117 > 0.05$) عند قيمة (Mann-Whitney U) تساوي (١٠)، مما يؤكد صحة ما توصلنا له من نتيجة في الاختبار اللوجستي الثنائي.

جدول (٣١): مدى معنوية الفروقات بين متوسطي رتب الـ UA في عينتي المنتكسين وغير المنتكسين بعد الـ ٦ أشهر الأولى

UA	
10.000	Mann-Whitney U
-1.568-	Z
0.117	Asymp. P-value (2-tailed)

أخيراً: أثر مستوى الـ UA في التنبؤ باحتمال وفاة المريض:

الفرضية الصفرية (١١): ليس هناك أثر معنوي لنسبة الـ UA في التنبؤ باحتمال وفاته.

الفرضية البديلة (١١): هناك أثر معنوي لنسبة الـ UA في التنبؤ باحتمال وفاته.

بتأملنا الجدول (٣٢) يتبين أنه لا يوجد هناك أثر جوهري، لأن مستوى المعنوية هو $(P = 0.229 > 0.05)$ الموافقة لقيمة $(CHI-Square = 1.449)$ ، ويمكن الاعتماد على هذه النتيجة كون النموذج ستوفي لشروطه؛ حيث قيمة إحصائيتي (Hosmer and Lemeshow) غير معنويتان $(P = 1 > 0.05)$ مما يدل على أن البيانات المشاهدة لا تختلف عن البيانات المتوقعة من قبل النموذج.

جدول (٣٢): تأثير مستوى الـ UA في دم المريض في احتمال وفاته عبر Chi-square

P-value	Chi-square	
0.229	1.449	Step
1.00	0.000	Hosmer and Lemeshow

ويؤكد الجدول (٣٣) هذه النتيجة فمعامل بيتا لأثر متغير الـ UA في دم المريض في احتمال وفاته كمايلي:

جدول (٣٣) أثر مستوى UA في احتمال وفاته عبر معامل بيتا

95% C.I.for EXP(B)		P-value	Wald	B	
Upper	Lower				
1.859	0.086	0.242	1.367	0.916-	UA
		0.842	0.040	0.223	Constant

حيث يظهر معامل بيتا (-0.916) ليس له دلالة إحصائية $(P = 0.242 > 0.05)$ ، الموافقة لقيمة $(Wald = 1.367)$ ، مما يدعونا لقبول الفرضية الصفرية بأنه ليس

هناك أثر معنوي لمستوى الـ UA (أصغر من ٥.٢ أو أكبر من ٥.٢) في دم المريض في التنبؤ باحتمال وفاته.

عموماً ربما لا توجد فروق بين عينتي الوفاة من عدمها، بين عينتي مستوى الـ UA (أكبر من ٥ أو أصغر من ٥)، ولكن يمكننا التحقق من مدى وجود اختلاف بين عينتي المتوفين وغيرهم من حيث وجود اختلاف في نسبة الـ UA في دم المريض بغض النظر عن كون هذه النسبة أقل من ٥ أو أصغر، وذلك عبر استخدام اختبار T ستودنت للفروقات بين عينتين مستقلتين، بعد الاختبار من تحقق التوزيع الطبيعي كما يوضح الجدول (٣٤):

جدول (٣٤) مدى توفر التوزيع الطبيعي للـ UA بين عينتي المتوفين والذين مازالوا أحياء

Mean	Shapiro- Walk		الحالة
	P-value	Statistic	
5.648	0.734	0.976	وفاة
3.830	0.540	0.939	مازال حياً

يظهر من الجدول (٣٤) أن شرط التوزيع الطبيعي لمتغير (UA) متحقق، عند كل عينة من العينتين؛ لأن مستوى المعنوية الموافق لقيمة اختبار (Shapiro-Wilk) هو ($P > 0.05$)،

من جهة أخرى يبين الجدول (٣٥) أن شرط تجانس التباينات محقق؛ ($P = 0.791 > 0.05$) عند قيمة ($F = 0.071$)، ويظهر بوضوح أن مستوى المعنوية لاختبار الفروقات بين متوسطين له دلالة ($P = 0.045 < 0.05$) عند قيمة ($T = 2.079$)، مما يشير لوجود فروق جوهرية بين متوسط الـ UA في دم المريض، وبالنظر للجدول (٣) نجد أن متوسط الـ UA في عينة المتوفين هو أكبر جوهرياً (٥.٦٥) من عينة من ما يزالون على قيد الحياة (٣.٨٣).

t-test for Equality of Means		Levene's Test for Equality of Variance	
P-value (2-tailed)	t	P-value	F
0.045	2.079	0.791	0.071

جدول (٣٥) اختبار معنوية الفروق بين متوسطي الـ UA بين عينتي المتوفين والذين لازالوا أحياء

مما سبق نستنتج: إذا اخترنا علاقة مستوى حمض البول مع احتمال الوفاة في حال مستوى حمض البول (أكبر أو أصغر من ٥.١ مغ/دل) فلا توجد علاقة، أما إذا تجاهلنا هذا المعيار وباختبار الفروقات بين متوسطي حمض البول بين عينتي المتوفين والذين مازالوا أحياء فسنجد هنالك علاقة أي تزداد الوفيات مع ارتفاع مستوى حمض البول.

مناقشة النتائج:

تمت الدراسة على ٤٦ مريضاً مصاباً بابيضاضٍ نقوي حادٍ مشخص حديثاً ومتابعة ٤١ منهم لفترةٍ أطول من ٦ أشهرٍ بينما خمسة منهم توبعوا لسنةٍ أشهر فقط. علماً أنهم تلقوا المعالجة المعيارية خلال فترة الدراسة.

تمت معايرة مستوى حمض البول لدى جميع المرضى عند التشخيص و دراسة علاقته مع عدة متغيرات و مع احتمال النكس قبل وبعد أول ستة أشهر من الدراسة والوفيات. تراوحت أعمار المرضى المشمولين بالدراسة من ١٥-٦٠ سنة، ومتوسط الأعمار ٣٩.٣ سنة، وكانت نسبة الذكور أعلى بقليل من الإناث بنسبة (١:١.١) (ذكر: أنثى). كما كانت نسبة الكهول (٤٥ - ٦٠) سنة هي الأعلى ويشكلون ٣٩.٢% من المرضى وذلك يتوافق مع كون الابيضاض النقوي الحاد بعد استثناء مرحلة الوليد تزداد نسبة وقوعه مع التقدم بالعمر خاصة عند من أعمارهم فوق الثمانين عاماً يليه المرضى فوق ٢٥ سنة، بينما كان عدد المرضى في الدراسة اليابانية المقارنة (TAKAHIRO YAMAUCHI) هو ٥٦ مريضاً، تراوحت أعمارهم من ١٧-٨٣ سنة، وبلغ متوسط الأعمار ٦٩ سنة، وكانت نسبة الذكور للإناث (١:١.١) أي الإناث أعلى بقليل.

تم تصنيف المرضى وفقاً لتصنيف ال FAB وكان معظمهم من النمط AML - M2 وذلك يتوافق مع كونه أشيع نمط، بينما لم تتضمن العينة أي مريض من النمط AML - M6 أو AML - M7 وهما أندر الأنماط، كما كانت هنالك حالة وحيدة لم تصنف كون البزل جاف. وذلك يتوافق مع نتائج الدراسة المقارنة حيث كان النمط AML-M2 هو الأشيع و AML-M7 أندر الأنماط.

تراوحت قيم حمض البول في العينة مابين (٠.٦-١١) مغ.دل ومتوسط ٥.٢ مغ.دل، بينما بلغت القيم بالدراسة المقارنة (٢-١٣.٨) مغ.دل مع متوسط ٥ مغ.دل وبالعودة لأسباب انخفاض حمض البول وجدت عدة آليات يمكن أن تتدخل في ذلك:

١- وجود اذية كبدية حيث أن الأذية الكبدية يمكن أن تؤدي لنقص بنشاط أنزيم أكسيداز الكزانثين الكبدي وبالتالي انخفاض مستوى حمض البول (٨٣).

٢- زيادة بحجم السوائل: ويؤدي لانخفاض مستوى حمض البول بسبب نقص عود امتصاص اليورات من الأنابيب القريبة للكلية (٨٤).

٣- الآلية الالتهابية: يمكن للسيتوكينات الالتهابية ان تؤدي لنقص عود امتصاص اليورات عبر الأنابيب الكلوية وبالتالي انخفاض مستوى حمض البول (٨٥).

بدراسة علاقة مستوى حمض البول مع المتغيرات التالية ومقارنتها مع دراسة TAKAHIRO و YAMAUCHI وجدنا مايلي:

أولاً - الجنس والعمر: كان توزع حمض البول طبيعياً عند الذكور والإناث ومختلف الأعمار، وتم اختبار العلاقة بين كل من هذين المتغيرين وحمض البول، والنتيجة لم تكن هنالك علاقة بين مستوى حمض البول وجنس المريض (ذكر أو أنثى) أو عمره، وذلك يتوافق مع نتائج الدراسة المقارنة.

ثانياً - الكريات البيض (WBC): بما أن توزع بيانات WBC كان مختلف عن التوزع الطبيعي تم اختبار العلاقة بين WBC ومستوى حمض البول عبر اختبار Sperman وكانت هناك علاقة بين تعداد WBC ومستوى حمض البول. بينما لم تكن هنالك علاقة بينهما في الدراسة اليابانية ويمكن عزو ذلك إلى الاختلاف بين العينتين حيث اقتصرَت الدراسة لدينا على مرضى الالبيضاخ النقي الحاد البدئي فقط، بينما تضمنت الدراسة اليابانية مريضين لديهم ابيضاض حادّ متحول عن آفة نقوية تكاثرية وثمانية مرضى ابيضاض تحولوا عن عسر تصنع النقي. لكن هناك دراسات أثبتت وجود علاقة بين مستوى حمض البول وتعداد الكريات البيض ومنها دراسة في الصين على ٥٢٢ أنثى و ٢٥٥ ذكر أعمارهم (١٨-٩٠) ذات قيمة معنوية احصائياً ($p < 0.01$) (٨٦).

ثالثاً - الكرياتينين (Cr): كان توزع بيانات مستوى الكرياتينين مختلف عن الطبيعي واختبار علاقته مع مستوى حمض البول، وجدنا أن هناك علاقة بين مستوى CR وحمض البول ويؤيد هذه النتيجة دراسة TAKAHIRO اليابانية. وقد برهنت العديد من الدراسات الحديثة أن وجود ارتفاع بحمض البول يؤدي على تغيرات في البنية الوعائية للكلية، حيث ان حمض البول يخفض من التعبير عن E-cadherin في الخلايا الابتيلاية، ويؤدي إلى ضعف التصاق الخلية بالخلية في النابيب الكلوية للفئران، وبدون الارتباط بين هذه الخلايا تصبح غير قادرة على التعاون لإنتاج المواد المسؤولة عن زيادة الجريان الكلوي مثل أكسيد النتريك (٨٧). كما أظهرت دراسة أخرى على الفئران التي لديها ارتفاع بحمض البول أن خزعات الكلى ابدت وجود ثخانة بالشريينات الواردة الكلوية، مما يؤدي إلى ضعف جريان الدم الكلوي (٨٨).

رابعاً - اللاكتات ديهيدروجيناز (LDH): كان توزع بياناته مختلف عن التوزع الطبيعي و أبدى اختبار العلاقة بين LDH ومستوى حمض البول عدم وجود علاقة بينهما، والنتيجة مماثلة للدراسة اليابانية المقارنة. حيث لوحظ عند نسبة من المرضى وجود ارتفاع LDH رغم أن مستوى حمض البول كان طبيعياً، ويمكن تفسير ذلك بوجود آليات أخرى لارتفاع LDH ومنها الإنتان والإصابة الكبدية.

خامساً - نسبة الأرومات في الدم المحيطي واليزل: لم تكن هناك علاقة بين نسبة الأرومات في الدم المحيطي أو اليزل مع مستوى حمض البول في كلا الدراستين، وبالتالي لا علاقة لمستوى حمض البول و امتداد الابيضاض. ويمكن تفسير وجود علاقة بين تعداد الكريات البيض وحمض البول دون وجود علاقة مع نسبة الأرومات بالدم واللطاخة كون ارتفاع التعداد عند الأنماط M4-M5 ينجم عن تعداد الأرومات مع وجود خلايا وحيدية والتي لم يتم اعتبارها أثناء العد.

أثر مستوى حمض البول على نتائج إعطاء المعالجة :
وتبين لنا من هذه الدراسة عدم وجود علاقة بين مستوى حمض البول والدخول بهدف بعد تطبيق المعالجة، كما أنه ليس له علاقة بالنكس خلال فترة الستة أشهر الأولى أو مابعدھا.
وعند دراسة علاقة مستوى حمض البول مع احتمال الوفاة وجدنا أنه يزداد بارتفاع حمض البول احتمال وفاة المريض.

إذاً بمقارنة هذه الدراسة مع الدراسة اليابانية:
أثبتت الدراستان أن مستوى حمض البول لا علاقة له بالعمر أو الجنس أو نسبة الأرومات في لطاخة الدم أو بزل النقي.
اتفقت الدراستان على علاقة مستوى حمض البول مع مستوى الكرياتينين بينما اختلفت النتائج بالنسبة لعلاقة حمض البول بتعداد الكريات البيض حيث كان هنالك علاقة بينهما في الدراسة المجراة لدينا بينما لم يكن هنالك علاقة بينهما في دراسة اليابان.

فيما يخص أثر مستوى حمض البول على نتائج إعطاء المعالجة:
لم يكن لمستوى حمض البول أثر على دخول المرضى بهدف في كلا الدراستين ولا على النكس، لكن في كلا الدراستين كان هنالك علاقة لمستوى حمض البول على بقيا المريض.

إذاً نلاحظ أن الدراستين متقاربتان جداً من حيث النتائج، وأهمها علاقة مستوى حمض البول بإنذار مرضى الابيضاض النقوي الحاد.

ونلخص ما سبق بالجدول التالي:

المتغير	الدراسة الحالية	الدراسة اليابانية
أعمار المرضى	٦٠-١٥	٨٣-١٧
عدد المرضى	٤٦	٥٦
نسبة الذكور:الإناث	(١:١.١) ٢٢:٢٤	(١:١.١) ٢٩:٢٧
متوسط العمر	٣٩.٣	٦٩
أشيع نمط حسب تصنيف FAB	M2 (٣٨.٣%)	M2 (٣٣.٩%)
علاقة UA & العمر	لا يوجد علاقة	لا يوجد علاقة
علاقة UA & الجنس	لا يوجد علاقة	لا يوجد علاقة
علاقة WBC & UA	يوجد علاقة	لا يوجد علاقة
علاقة Cr & UA	يوجد علاقة	يوجد علاقة
علاقة UA & نسبة الأرومات باللطاخة والبيزل	لا يوجد علاقة	لا يوجد علاقة
علاقة UA & الدخول بهذأة	لا يوجد علاقة	لا يوجد علاقة
علاقة UA & النكس	لا علاقة	لا علاقة
علاقة UA & الوفاة	هناك علاقة	هناك علاقة

جدول (٣٦) المقارنة بين الدراسة الحالية والدراسة اليابانية

ونذكر من محددات هذه الدراسة:

- حجم العينة وذلك بسبب قلة شيوع المرض وتعدد أسباب الاستبعاد.
- قصر فترة الدراسة نسبياً.
- تسرب جزء من العينة.
- لم تجر الدراسة الصبغية لجزء من المرضى وبالتالي لم نتمكن من ربطها مع النتائج.

الاستنتاج والتوصيات:

- مستوى حمض البول من الفحوص الهامة التي يجب أن تجرى لجميع مرضى الالبيضاخ النقيوي الحاد.
- لاعلاقة لارتفاع مستوى حمض البول مع نسبة الأرومات بالطاخة واليزل وبالتالي لامتداد الورم وانتشاره.
- لا علاقة لارتفاع مستوى حمض البول بالدخول بهداة أو النكس.
- يزداد معدل الوفيات لدى مرضى الالبيضاخ النقيوي الحاد بارتفاع مستوى حمض البول بالمصل.

المصطلحات :

Aberration	زبوغ
Acute myeloid leukemia (AML)	الابيضاض النقوي الحاد
B2M	بيتا ٢ ميكروغلوبولين
CEBPA	CCAAT/enhancer-binding protein alpha
Complete Blood Count (CBC)	تعداد الدم الكامل
Creatinine(Cr)	الكرياتينين
Deletion	حذف
French – American – British(FAB) criteria	معايير فرنسا - أمريكا - بريطانيا
Fluorescence in situ hybridization(FISH)	التألق بالتهجين بالمكان
Hyperdiploidy	فرط الصيغة الصبغية
Inversion(inv)	انقلاب
Lactate dehydrogenase (LDH)	لاكتات ديهيدروجيناز
NPM1	Nucleophosmin 1
Rabdomyolysis	انحلال العضلات المخططة
TDT	Terminal deoxynucleotidyl transferase
Trisomy	تثلاث
Serum – Uric acid (S-UA) level	مستوى حمض البول بالمصل
Uric Acid (UA)	حمض البول
White Blood Cell Count (WBC)	تعداد الكريات البيض

Reference :

- 1) Marshall A.Lichtman,Kenneth Kaushansky,et al.Acute Myelogenous Leukemia. William's Manual of Hematology 8 th Edition(2011). Chap.46,p.289-291.
- 2) Siegel RL, Miller KD,et al. CA Cancer J Clin 2015;65: 5-29.
- 3) Shah A, Andersson TM, Racht B...et al.Survival and cure of acute myeloid leukemia in England,1971-2006: a population-based study. Br J Haematol 2013; 162: 509-516.
- 4) Flombaum CD. Metabolic emergencies in the cancer patient. Semin Oncol 2000; 19: 1519.
- 5) Evans TI, Nercessian BM, Sanders KM. Leukemic arthiritis. Semin Arthiritis Rheum 1994; 24:48
- 6) Marshall A.Lichtman,Kenneth Kaushansky,et al.Acute Myelogenous Leukemia. William's Manual of Hematology 8 th Edition(2011). Chap.46,p.291-292.
- 7) Kern W, Haferlach T, Schoch C, et al: Early blast clearance by remission induction therapy is a major independent prognostic factor for both achievement of complete remission and long-term outcome in acute myeloid leukemia: Data from the German AML Cooperative Group (AMLCG) 1992 Trial. *Blood* 101:64, 2003.
- 8) Elliott MA, Litzow MR, Letendre LL, et al: Early peripheral blood blast clearance during induction chemotherapy for acute myeloid leukemia predicts superior relapse-free survival. *Blood* 110:4172, 2007.
- 9) Weltermann A, Fonatsch C, Haas OA, et al: Impact of cytogenetics on the prognosis of adults with *de novo* AML in first relapse. *Leukemia* 18:293, 2004.
- 10) Buchner T, Heinecke A: The role of prognostic factors in acute myeloid leukemia.
- 11) Huh Y, Smith TL, Collins P, et al: Terminal deoxynucleotidyl transferase expression in acute myelogenous leukemia and

myelodysplasia as determined by flow cytometry. *Leuk Lymphoma* 37:319, 2000

12) Marcucci G, Maharry K, Radmacher MD, et al: Prognostic significance of, and gene and microRNA expression signatures associated with, CEBPA mutations in cytogenetically normal acute myeloid leukemia with high-risk molecular features: A Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 26:5078, 2008.

13) Hollink IH, Zwaan CM, Zimmermann M, et al: Favorable prognostic impact of NPM1 gene mutations in childhood acute myeloid leukemia, with emphasis on cytogenetically normal AML. *Leukemia* 23:262, 2009.

14) Yanada M, Borthakur G, Garcia-Manero G, et al: Blood counts at time of complete remission provide additional independent prognostic information in acute myeloid leukemia. *Leuk Res* 32:1505, 2008.

15) Hussein K, Jahagirdar B, Gupta P, et al: Day 14 bone marrow biopsy in predicting complete remission and survival in acute myeloid leukemia. *Am J Hematol* 83:446, 2008.

16) Lichtman MA, Rowe JM: The relationship of patient age to the pathobiology of the clonal myeloid disease. *Semin Oncol* 31:185, 2004.

17) Paietta E: Classical multidrug resistance in acute myeloid leukaemia. *Med Oncol* 14:53, 1997.

18) Paschka P, Marcucci G, Ruppert AS, et al: Adverse prognostic significance of KIT mutations in adult acute myeloid leukemia with inv(16) and t(8;21): A Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 24:3904, 2006.

19) DeWitte T, Muus P, DePauw B, Haanen C: Intensive antileukemic treatment of patients younger than 65 years with myelodysplastic syndromes and secondary acute myelogenous leukemia. *Cancer* 66:831, 1990.

20) Greenwood MJ, Seftel MD, Richardson C, et al: Leukocyte count as a predictor of death during remission induction in acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 47:1245, 2006.

21) Krykowski E, Polkowska-Kulesza E, Robak T, et al: Analysis

of prognostic factors in acute leukemias in adults. *Haematol Blood Transfus* 30:369, 1987

22) Bernard P, Reiffers J, LaComb F, et al: A stage classification for prognosis in adult acute myelogenous leukaemia based upon patient's age, bone marrow karyotype, and clinical features. *Scand J Haematol* 32:429, 1984.

23) Tremblay LN, Hyland RH, Schouten BD, Hanly PJ: Survival of acute myelogenous leukemia patients requiring intubation/ventilatory support. *Clin Invest Med* 18:19, 1995.

24) Virappane P, Gale R, Hills R, et al: Mutation of the Wilms' tumor 1 gene is a poor prognostic factor associated with chemotherapy resistance in normal karyotype acute myeloid leukemia: The United Kingdom Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *J Clin Oncol* 26:5429, 2008. [PMID: 18591546]

25) Paschka P, Marcucci G, Ruppert AS, et al: Wilms' tumor 1 gene mutations independently predict poor outcome in adults with cytogenetically normal acute myeloid leukemia: A cancer and leukemia group B study. *J Clin Oncol* 26:4595, 2008.

26) Raspadori D, Lauria F, Ventura MA, et al: Incidence and prognostic relevance of CD34 expression in acute myeloblastic leukemia: Analysis of 141 cases. *Leuk Res* 21:603, 1997.

27) Kaufmann SH, Karp JE, Svingen PA, et al: Elevated expression of the apoptotic regulator Mcl-1 at the time of leukemic relapse. *Blood* 91:991, 1998.

28) Campos L, Rouault JP, Sabido O, et al: High expression of bcl-2 protein in acute myeloid leukemia cells is associated with poor response to chemotherapy. *Blood* 81:3091, 1993.

29) Tsimberidou AM, Kantarjian HM, Wen S, et al: The prognostic significance of serum beta2 microglobulin levels in acute myeloid leukemia and prognostic scores predicting survival: Analysis of 1,180 patients. *Clin Cancer Res* 14:721, 2008.

30) Baldus CD, Tanner SM, Ruppert AS, et al: *BAALC* expression predicts clinical outcome of de novo acute myeloid leukemia patients with normal cytogenetics. *Blood* 102:1613, 2003.

- 31) Van Doorn-Khosrovani, et al: High *EVI1* expression predicts poor survival in acute myeloid leukemia *Blood* 101:837, 2003.
- 32) Di Bono E, Sartori R, Zambello R, et al: Prognostic significance of CD56 antigen expression in acute myeloid leukemia. *Haematologica* 87:250, 2002.
- 33) Swerdlow SH, Campo E, et al. World Health Organization Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, IARC Press, Lyon 2008.
- 34) Terwijn M, Feller N, et al. Interlukin-2 receptor alpha-chain (CD25) expression on leukaemic blasts is predictive for outcome and level of residual disease in AML. *Eur J Cancer* 2009; 45: 1692
- 35) Byrd JC, Mrozek K, Dodge RK, et al: Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: Results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood* 100:4325, 2002.
- 36) Bradstock K, Matthews J, Benson E, et al: Prognostic value of immunophenotyping in acute myeloid leukemia. Australian Leukaemia Study Group. *Blood* 84:1220, 1994.
- 37) Shih LY, Kuo MC, Liang DC, et al: Internal tandem duplication and Asp835 mutations of the FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3) gene in acute promyelocytic leukemia. *Cancer* 98:1206, 2003.
- 38) Svingen PA, Karp JE, Krajewski S, et al: Evaluation of Apaf-1 and procaspases-2, -3, -7, -8, and -9 as potential prognostic markers in acute leukemia. *Blood* 96:3922, 2000.
- 39) Heckman KD, Weiner GJ, Burns CP: Persistent thrombocytopenia during remission in acute leukemia does not preclude long-term disease-free survival. *Am J Hematol* 71:236, 2002.
- 40) Sekeres MA, Peterson B, et al: Differences in prognosis factor and outcomes in African Americans and whites with acute myeloid leukemia. *Blood* 2004; 103:4036.

- 41) TAKAHIRO YAMAUCHI, EIJU NEGORO, SHIN LEE et al.. A High Serum Uric Acid Level Is Associated with Poor Prognosis in Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Anticancer Research Journal* 33:3947-3952(2013).
- 42) Drew Provan, Charles R.J. Singer,et al .. Acute myeloid leukemia.. *Oxford clinical hematology* third edition (2010). Chap. 4,p122.
- 43) Roch-Ramel F, Guisan B.Renal Transport of Urate in Humans. *News Physiol Sci.* 1999;14:80-84.
- 44) Alvarez-Lario B,Macarron-Vicente J. Uric acid and evolution. *Rheumatology(Oxford)* 2010;49:2010-2015. Doi:10.1093/rheumatology/keq204.
- 45) Liebman SE, Taylor JG, Bushinsky DA. Uric acid nephrolithiasis. *Curr Rheumatol Rep.* 2007;9:251–257. doi: 10.1007/s11926-007-0040-z.
- 46) Hochberg MC, Smolen JS, Weinblatt ME. *Rheumatology*. 3. New York: Mosby; 2003.
- 47) Chen JH, Chuang SY, Chen HJ, Yeh WT, Pan WH. Serum uric acid level as an independent risk factor for all-cause, cardiovascular, and ischemic stroke mortality: a Chinese cohort study. *Arthritis Rheum.* 2009;61:225–232.
- 48) Yasir Qazi,et al... Hyperuricemia Medication. <http://emedicine.medscape.com/article/241767-clinical#a0218>. Chief Editor: Vecihi Buturan.up dated sep 15 2014.
- 49) Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1981;78(11):6858–6862
- 50) Petersson B, Trell E. Raised serum urate concentration as risk factor for premature mortality in middle aged men: relation to death from cancer. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;287(6384):7–9.

- 51) Shimada M, Dass B, Ejaz AA. Paradigm shift in the role of uric Acid in acute kidney injury. *Semin Nephrol.* 2011;31(5):453–458.
- 52) Kang DH, Nakagawa T, Feng L, Watanabe S, Han L, Mazzali M, Truong L, Harris R, Johnson RJ. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(12):2888–2897.
- 53) Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, Ruiz-Caro C, Ampuero J, Rincon A, Arroyo D, Luno J. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(8):1388–1393.
- 54) Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jefferson JA, Kang DH, Gordon KL, Lan HY, Kivlighn S, Johnson RJ. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension.* 2001;38(5):1101–1106.
- 55) Shanker A, Kleik..et al. The association between uric acid level and long-term incidence of hypertension: population-based cohort study. *J Human Hypertens* 2006;20:937-945.
- 56) Sundstram J, Sullivan et al...Relation of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. *Hypertension* 2005;45: 28-33.
- 57) Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971–1992. *National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA.* 2000;283(18):2404–2410.
- 58) Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *The New England journal of medicine.* 2008;359(17):1811–1821.
- 59) Hoiegggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE, Julius S, Devereux RB, De Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O. et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int.* 2004;65(3):1041–1049.

- 60) Stellato D, Morrone LF, Di Giorgio C, Gesualdo L. Uric acid: a starring role in the intricate scenario of metabolic syndrome with cardio-renal damage? *Intern Emerg Med*. 2012;7(1):5–8.
- 61) Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, Tuttle KR, Short RA, Glushakova O, Ouyang X, Feig DI, Block ER, Herrera-Acosta J. et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Ame J Physiol Renal Physiol*. 2006;290(3):F625–F631.
- 62) Tang W, Hong Y, Province MA, Rich SS, Hopkins PN, Arnett DK, Pankow JS, Miller MB, Eckfeldt JH. Familial clustering for features of the metabolic syndrome: the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Family Heart Study. *Diabetes care*. 2006;29(3):631–636.
- 63) Hammarsten J, Damber JE, Pecker R, Mellstrom D, Hogstedt B. A higher prediagnostic insulin level is a prospective risk factor for incident prostate cancer. *Cancer Epidemiol*. 2010;34(5):574–579.
- 64) Bjorge T, Lukanova A, Jonsson H, Tretli S, Ulmer H, Manjer J, Stocks T, Selmer R, Nagel G, Almquist M. et al. Metabolic syndrome and breast cancer in the me-can (metabolic syndrome and cancer) project. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(7):1737–1745.
- 65) Rose DP, Haffner SM, Baillargeon J. Adiposity, the metabolic syndrome, and breast cancer in African-American and white American women. *Endocr Rev*. 2007;28(7):763–777.
- 66) Giovannucci E. Metabolic syndrome, hyperinsulinemia, and colon cancer: a review. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(3):s836–s842.
- 67) Siddiqui AA. Metabolic syndrome and its association with colorectal cancer: a review. *The Am J Med Sci*. 2011;341(3):227–231.
- 68) *Ghaemi-Oskouie F, Shi Y.* The role of uric acid as an endogenous danger signal in immunity and inflammation. *Curr Rheumatol Rep*. 2011 Apr; 13(2):160-6.
- 69) Martinon F. Update on biology: uric acid and the activation of immune and inflammatory cells. *Martinon F Curr Rheumatol Rep*. 2010 Apr; 12(2):135-41.

- 70) Martinon F. Detection of immune danger signals by NALP3. *J Leukoc Biol.* 2008;83(3):507–511
- 71) Kanellis J, Watanabe S, Li JH, Kang DH, Li P, Nakagawa T, Wamsley A, Sheikh-Hamad D, Lan HY, Feng L. et al. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension.* 2003;41(6):1287–1293.
- 72) Kang DH, Park SK, Lee IK, Johnson RJ. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(12):3553–3562.
- 73) Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S, Johnson RJ. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2007;293(2):C584–596.
- 74) Watanabe S, Kang DH, Feng L, Nakagawa T, Kanellis J, Lan H, Mazzali M, Johnson RJ. Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertens.* 2002;40(3):355–360.
- 75) Lipika Buzarbaruah ...et al. A study of serum uric acid concentration in leukemic patient before and after chemotherapy. *International journal of applied Research*(2016).
- 76) Montesinos, P., Lorenzo, I., Martin, G., Sanz, J., Perez-Sirvent, M.L.,et al... Tumor lysis syndrome in patients with acute myeloid leukemia: identification of risk factors and development of a predictive model. *Haematologica*,2008
93, 67–74.
- 77) Tsimberidou AM, Kantarjian HM, Wen S,et al.. The prognostic significance of serum β 2 microglobulin levels in acute myeloid leukemia and prognostic scores predicting survival: Analysis of 1,180 patients. *Clin Cancer: Res* 14: 721-730, 2008.
- 78) L.Liesveld and Marshall A.Lichtman: Acute Myelogenous Leukemia. Chap. 89,p. 1277 in Williams hematology, 8th ed (2010).
- 79) Howard SC, Jones DP and Pui C-H: The tumor lysis syndrome *N Engl J Med* 364: 1844-1854, 2011.

- 80) Marshall A.Lichtman, Kenneth Kaushansky, et al. Acute Myelogenous Leukemia. Williams Manual of Hematology 8 th Edition (2011). Chap. 289, p. 301
- 81) Klaus Herdrich, Heinz Weinberger. Hematologic Malignancies. Selected Schedules in the Therapy of Malignant Tumors "Baxter" 17 th ed (2013). Chap. 2, p. 30
- 82) John P.Greer MD, John Foerster MD, et al Acute Myelogenous Leukemia in adults. Wintrobe's Hematology Clinical 12 th ed (2009). Chap. 79, p. 1864
- 83) Michelis MF, Warms PC....et al. Hypouricemia and hyperuricosuria in Laennec cirrhosis. Arch intern Med 1974;134:681.
- 84) Weinman EJ, Eknayan G..etal. The influence of the extracellular fluid volume on the tubular reabsorption of uric acid. J Clin Invest 1975; 55:283.
- 85) Urano W, Yamanaka H...et al. The inflammatory process in the mechanism decreased serum uric acid concentrations during acute gouty arthritis. J Rheumatol 2002; 29:1950.
- 86) Pu Su, MD, PhD, Liu Hong, MS..et al. The association between hyperuricemia and hematological indicators in a Chinese adult population 2016.
- 87) E-S. Ryu,M...et al. Uric acid induced phenotypic transition of renal tubular cells as novel mechanism of chronic kidney disease. American Journal of physiology,vol.304,no.S,PP.F471-F480.
- 88) L. G. Sanchez- Lozada, E- Topia...et al. Mild hyperuricemia induce vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remminante kidney rats. Kidney International,vol.67,no. 1,pp. 237-247, 2005.

