الجمهوريَّة العربيَّة السوريَّة
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة

تحديد درجة خطورة حمى قلة العدلات عند مرضى الخباثات الدموية

رسالة مقدمة لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية في الأمراض الباطنة

إعداد طالبة الدراسات العليا

د. آلاء ماجد ظروف

بإشراف:

أ. د. أمين سليمان

أستاذ في قسم الأمراض الباطنة – كلية الطب البشري

جامعة دمشق

٢٠٢٣

قرار لجنة الحكم وتوقيعات لجنة المناقشة

تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرح بعلمي الكامل وقبولي :

١. أن كل ما ينتج عن البحث والأطروحة هي ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق , وأنني التزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتي بنشر البحث أو الأطروحة أو جزء منها نصاً أو مضموناً خارج إطار الجامعة **(من دور نشر أو** مكتبات أو مواقع إلكترونية وغيرها من وسائل النشر).

٢. أنه لايوجد أي جزء من هذه الأطروحة اقتبس من علمي آخر أو أنجزللحصزل على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أي جامعة أو معهد تعليمي داخل الجمهورية العربية السورية أو خارجها .

الاسم والتوقيع

شكر وتقدير

لا يسعني في نهاية هذه المرحلة الدراسية إلا أن أتقدم بجزيل الشكر وعظيم الامتنان إلى أساتذتي ومعلميّ وإلى كل من ساندني وكان عوناً لي في مسيرتي العلمية على مدى سنوات دراستي.

تلك القامات العلمية الجليلة الذين كان لملاحظاتهم وتوجيهاتهم خلال فترة الإقامة الفَضل الكبير في السعي الدائم للتطور والمثابرة والمضي قدمًا نحو الأفضل جزاهم الله عنا كل الخير ...

أساتذتي الكرام جميعًا ...

وأخص بالذكر:

الأستاذ الدكتور أمين سليمان

الذي تكرم مشكوراً بالإشراف على هذه الرسالة وأعانني على إتمامها، والذي كان داعماً وراعياً لنا في طريقنا العلمي والعملي. لك منا أسمى آيات الشكر والعرفان.

كما وأتقدم بجزيل الشكر وعظيم الامتنان إلى جميع الأخصائيين في قسم الأمراض الباطنة وإلى زملائي المقيمين.

كما وأتقدم بعظيم الشكر والعرفان إلى والديَ (أمي وأبي) على تضحياتهما ووقوفهما إلى جانبي خلال مسيرة حياتي العلمية.

فهرس المحتويات(Table of Content)

الموضوع	الصفحة
الملخص باللغة العربية	**1**
الجزء التمهيدي	**3**
.المشكلة العلمية لمشروع البحث	3
.هدف مشروع البحث	3
.تصميم البحث وطرائقه	3
.مكان وزمان البحث	4
.مكونات البحث	4
.الدراسات المرجعية السابقة	6
الباب الأوّل – الدراسة النظريّة	
الفصل الأول: حمى قلة العدلات (العوامل المؤهبة والممرضة)	9
1.1 تعريف حمى قلة العدلات	9
1.2 العوامل المؤهبة	9
1.3 العوامل الممرضة	10
الفصل الثاني: حمى قلة العدلات (التشخيص وتقييم الخطورة)	13
2.1 مقاربة مريض حمى قلة العدلات	13
2.2 تقييم الخطورة	15
2.3 البروتين الارتكاسي C	16
الفصل الثالث: حمى قلة العدلات (التدبير)	18
3.1 أهم نقاط المعالجة	18

الموضوع	الصفحة
3.2 المتابعة خلال المعالجة	20
3.3 الوقاية من الإنتان	21
الفصل الرابع: خباثات الدم	٢٤
اللوكيميا	24
اللمفوما	30
الورم النقوي المتعدد	32
الباب الثاني – الدراسة العمليّة	
الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجراؤه	35
الفصل الثاني: الدراسة الإحصائية	39
الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية	55
الاستنتاجات والتوصيات	65
الملاحق APPENDICES	67
الملخص ABSTRACT باللغة الإنكليزية	69
المراجع	70

المخططات	الصفحة
المخطط (١): توزع الحالات حسب الجنس	40
المخطط (٢): توزع الحالات حسب الفئة العمرية	41
المخطط (٣): توزع الحالات حسب التظاهرات السريرية	42
المخطط (٤): توزع الحالات تبعاً للورم الدموي المرافق	43
المخطط (٥): توزع الحالات تبعاً للحالة العلاجية للورم	44
المخطط (٦): توزع الحالات حسب قيمة العدلات عند القبول	45
المخطط (٧): توزع الحالات حسب حرز MASCC	46
المخطط (٨): توزع الحالات حسب حرز MASCC تبعاً لمعطياته	47
المخطط (٩): توزع الحالات حسب حالة المريض وفق حرز MASCC	48
المخطط (١٠): توزع الحالات حسب حاجة المريض للعناية وفق حرز MASCC	49
المخطط (١١): توزع الحالات حسب متوسط فترة الاستشفاء وفق حرز MASCC (يوم)	50
المخطط (١٢): توزع الحالات حسب نسبة الوفيات وفق حرز MASCC	51
المخطط (١٣): توزع الحالات حسب حالة المريض وفق قيمة CRP المصل	52
المخطط (١٤): توزع الحالات حسب متوسط قيمة CRP المصل تبعاً لحرز MASCC	53
المخطط (١٥): الوفيات تبعاً لمتوسط قيمة CRPالمصل وفق حرز MASCC	54

الجداول	الصفحة
الجدول (١): حرز MASCC	16
الجدول (٢): توزع الحالات حسب الجنس	39
الجدول (٣): توزع الحالات حسب الفئة العمرية	40
الجدول (٤): توزع الحالات حسب التظاهرات السريرية	41
الجدول (٥): توزع الحالات تبعاً للورم الدموي المرافق	42
الجدول (٦): توزع الحالات تبعاً للحالة العلاجية للورم	43
الجدول (٧): توزع الحالات حسب قيمة العدلات عند القبول	44
الجدول (٨): توزع الحالات حسب متوسط قيمة البروتين الارتكاسي C	45
الجدول (٩): توزع الحالات حسب حرز MASCC	45
الجدول (١٠): توزع الحالات حسب حرز MASCC تبعاً لمعطياته	46
الجدول (١١): توزع الحالات حسب حالة المريض وفق حرز MASCC	47
الجدول (١٢): توزع الحالات حسب حاجة المريض للعناية وفق حرز MASCC	48
الجدول (١٣): توزع الحالات حسب متوسط فترة الاستشفاء وفق حرز MASCC	49
الجدول (١٤): توزع الحالات حسب نسبة الوفيات وفق حرز MASCC	50
الجدول (١٥): توزع الحالات حسب حالة المريض وفق قيمة CRP المصل	51
الجدول (١٦): توزع الحالات حسب متوسط قيمة CRP المصل تبعاً لحرز MASCC	52
الجدو (١٧): الوفيات تبعاً لمتوسط قيمة CRP المصل وفق حرز MASCC	53
الجدول (١٨): المقارنة حسب عدد مرضى الدراسة	57
الجدول (١٩): المقارنة حسب العمر والجنس	57

الجدول (٢٠): المقارنة حسب الورم الدموي المرافق	59
الجدول (٢١): المقارنة حسب توزع الحالات وفق حرز MASCC	60
الجدول (٢٢): المقارنة حسب توزع الحالات وفق حالة المريض	61
الجدول (٢٣): المقارنة حسب فترة الاستشفاء	62
الجدول (٢٤): المقارنة حسب الحاجة للعناية	62
الجدول (٢٥): المقارنة حسب نسبة الوفيات	63
الجدول (٢٦): المقارنة حسب نسبة الوفيات وفق حرز MASCC مع متوسط قيمة CRP	64

قائمة الاختصارات باللغتين العربية والإنكليزية

المصطلحات باللغة الإنكليزية	الاختصارات	المصطلحات باللغة العربية
The multinational association for supportive care in cancer	MASCC	حرز الرابطة المتعددة الجنسيات للرعاية الداعمة لمرضى السرطان
C-reactive protein	CRP	البروتين الارتكاسي C
Acute myeloid leukemia	AML	الابيضاض النقوي الحاد
Acute lymphoblastic leukemia	ALL	الابيضاض اللمفاوي الحاد
Chronic myeloid leukemia	CML	الابيضاض النقوي المزمن
Chronic lymphoblastic leukemia	CLL	الابيضاض اللمفاوي المزمن
Multiple myeloma	MM	الورم النقوي المتعدد
Hairy cell leukemia	HCL	ابيضاض الدم مشعر الخلايا

الملخّص

مقدمة:

تعرف حمى قلة العدلات على أنها: ارتفاع درجة حرارة الجسم إلى قيمة أكثر أو تساوي ٣٨.٣ درجة مئوية فموياً لمرة واحدة أو حرارة أكثر أو تساوي ٣٨ درجة مئوية لأكثر من قياس بفاصل ١–٢ ساعة مع تعداد مطلق للعدلات أقل من ٥٠٠ كرية في مم^{٣} أو أ(أو أقل من ١٠٠٠/مم^{٣} مع توقع انخفاض عن هذا المستوى خلال ٤٨ ساعة القادمة).

وتحدث قلة العدلات في مرضى السرطانات عموماً نتيجة الارتشاح النقوي أو العلاج الكيماوي أو الشعاعي كما يكون انتشار قلة العدلات في الأورام الصلبة أقل منه في الأورام الدموية

و يكثر حدوث حمى قلة العدلات بعد المعالجة الكيميائية للخباثات الدموية وخاصة الابيضاضات الحادة.

وتشمل الأورام الخبيثة للأنسجة المكونة للدم والأنسجة اللمفاوية: اللمفومات Lymphoma وابيضاضات الدم Leukaemias و اضطرابات الخلايا البلازمية.

هدف البحث وأهميته:

تحديد درجة خطورة حمى قلة العدلات عند مرضى الخباثات الدموية باستخدام كل من حرز MASCC والبروتين الارتكاسي C.

المواد والطرق :

دراسة حشدية cohort study استباقية طولانية (في مشفى الأسد والمواساة)

تم جمع بيانات١٥٢ مريض مصابين بخباثات دموية والمراجعين بقصة حمى قلة عدلات مثبتة مخبرياً وسريرياً وبحاجة إلى القبول في المشفى وتم تطبيق حرز MASCC مع أخذ قيمة مخبرية لCRP

النتائج:

- ✓ كانت حالة المريض العامة خفيفة الشدة في معظم الحالات مع قيمة (MASCC ≥ 21) وذلك بنسبة ٨٨.٩٪ مقابل ٥.٩٪ في الحالات مع قيمة (MASCC < 21) مع وجود فارق إحصائي هام.
- ✓ كانت نسبة الحاجة للعناية أعلى للمرضى مع قيمة (MASCC < 21) حيث بلغت ٢٩.٤٪ مقابل ٠٪ للمرضى مع قيمة (MASCC ≥ 21) مع وجود فارق إحصائي هام.
- ✓ كان متوسط فترة الاستشفاء أعلى للمرضى مع قيمة (MASCC < 21) حيث بلغ ١١.٦ يوماً مقابل ٥.٣ يوماً للمرضى مع قيمة (MASCC ≥ 21) مع وجود فارق إحصائي هام.
- ✓ كانت نسبة الوفيات أعلى للمرضى مع قيمة (MASCC < 21) حيث بلغت ١١.٨٪ مقابل ٠٪ للمرضى مع قيمة (MASCC ≥ 21) مع وجود فارق إحصائي هام.
- ✓ لوحظ ارتفاع قيمة CRP المصل مع ازدياد شدة الحالة العامة للمريض حيث كانت متوسط قيمته ٥١.٣ ملغال في الحالات الخفيفة لتُصبح ٧٢.١ ملغال في الحالات الشديدة، مع وجود فارق إحصائي هام.

الخاتمة:

عموماً، يُعد كل من حرز MASCC و CRP مشعران جيدان في تصنيف درجة خطورة حمى قلة العدلات لدى مرضى الخباثات الدموية ولكن غبر كافيان لوحدهما في تحديد قبول وتسريح مرضى قلة العدلات وبحاجة إلى الاعتماد على المخبريات والسريريات الأخرى المرافقة.

الكلمات المفتاحية: درجة الخطورة، (حمى، قلة، العدلات) , الخباثات الدموية.

التمهيد

المشكلة العلمية لمشروع البحث:

ما ورد في الأدب الطبي والمقالات العلمية عن المشكلة البحثية أن حمى قلة العدلات من أشيع الاختلاطات لدى مرضى الأورام المعالجين كيماوياً وأشيع سبب للقبول في المشفى لديهم، وتختلف الموجودات السريرية لديهم فمن الممكن أن تكون الأعراض بسيطة ويمكن أن تصل إلى تجرثم الدم، الصدمة الإنتانية والوفاة.

لذلك تم في هذه الدراسة تعيين كل من حرز MASCC والبروتين الارتكاسي C عند مرضى الخباثات الدموية الذين لديهم حمى قلة عدلات لدراسة قيمتهما الإنذارية في تحديد درجة الخطورة عند هؤلاء المرضى.

تساؤلات البحث:

هل يمكن تحديد درجة خطورة حمى قلة العدلات عند مرضى الخباثات الدموية المقبولين في المشفى باستخدام كل من حرز MASCC والبروتين الارتكاسي C؟

هدف مشروع البحث:

تحديد درجة خطورة حمى قلة العدلات عند مرضى الخباثات الدموية باستخدام كل من حرز MASCC والبروتين الارتكاسي C وبالتالي تحديد مدة الاستشفاء و نسبة الشفاء والوفيات لديهم.

تصميم البحث وطرائقه:

<u>تصميم الدراسة:</u>

دراسة حشدية cohort study، استقبالية، طولانية.

طريقة البحث:

- ✓ تم إدخال مرضى الخباثات الدموية المراجعين لقسم الإسعاف بقصة حمى قلة عدلات مثبتة مخبرياً وسريرياً وبحاجة إلى القبول في المشفى ضمن الدراسة حيث تم جمع بياناتهم وتقييم درجة خطورة حمى قلة العدلات من خلال قيمة البروتين الارتكاسي C، وحرز MASCC.

حجم عينة الدراسة:

١٥٢ مريض من مرضى الخباثات الدموية والمصابين بحمى قلة العدلات .

مكان وزمان الدراسة:

مكان دراسة البحث: مستشفى المواساة والأسد الجامعيين.

زمن دراسة البحث: من تاريخ الموافقة عليها ولمدة سنة (بدأت بتشرين الثاني ٢٠٢١ حتى تشرين الثاني ٢٠٢٢)

الموارد المتاحة:

من مستشفيات جامعة دمشق (مشفى المواساة الجامعي، مشفى الأسد الجامعي) من خلال السجلات الطبية للمرضى.

محددات الدراسة:

تم جمع معلومات المرضى من مستشفيين فقط الأمر الذي قد يؤدي تحيز في اختيار العينة, مع إمكانية حدوث تحيز خاطىء فيما يتعلق بأعراض المريض فعلى الرغم من أن المعلومات تم جمعها من قبل الطبيب المعالج فإنه من الممكن أن يُعطي المريض زيادة أو نقصان في شدة الأعراض التي يجب تحديد شدتها في حرز MASCC.

مكونات البحث:

الجزء الأول : القسم النظري (الدراسة النظرية):

يتحدث عن الإطار النظري للدراسة وعن التعاريف الأساسية و يشمل هذا الجزء الحديث عن حمى قلة العدلات (تعريفها, تشخيصها, علاجها) وعن الخباثات الدموية (تصنيفها, تعريفها, والعلاجات المتبعة في كل منها).

الجزء الثاني: القسم العملي (الدراسة العملية)

يتضمن الإطار العملي للدراسة والمواد والطرق المتبعة خلال الدراسة للوصول إلى النتائج ومناقشتها وانتهاءً بالاستنتاجات والتوصيات المقترحة ويتكون من الأقسام التالية:

الفصل الأول : هدف البحث وطريقة إجراؤه .

الفصل الثاني: الدراسة الإحصائية.

الفصل الثالث : المناقشة و المقارنة مع الدراسات العالمية المشابهة التي تمكنا من الحصول عليها.

الدراسات المرجعية السابقة

تمت مقارنة دراستنا مع نتائج ٤ دراسات عالمية.

الدراسة الأولى:

Validation of MASCC Score for Risk Stratification in Patients of Hematological Disorders with Febrile Neutropenia

وهي دراسة باكستانية قام بها M. Nadeem وزملاؤه في باكستان، ونشرت في مجلة Indian J Hematol Blood Transfus عام ٢٠١٧ شملت ٢٢٦ مريض حمى قلة عدلات (٥٨.٤٪)١٣٢ مريض كانوا منخفضي الخطورة حسب مشعر MASCC ١٢ مريض منهم طوروا اختلاطات انتانية شديدة دون تسجيل أي وفيات

الدراسة الثانية:

The feasibility of early hospital discharge with oral antimicrobial therapy in low risk patients with febrile neutropenia following chemotherapy for hematologic malignancies

وهي دراسة سويدية قام بها Honar Cherif وزملاؤه في السويد، ونشرت في مجلة The hematology journal عام 2006 شملت ٢٧٩ مريض حمى قلة عدلات كان ٦٢.٤٪ منهم ذو خطورة عالية حسب مشعر MASCC وتم معالجتهم ضمن المشفى و٣٧.٦٪ منخفضي الخطورة حسب المشعر

الدراسة الثالثة:

arly hospital discharge with oral antimicrobial therapy in patients with hematologic malignancies and low-risk febrile neutropenia

وهي دراسة إيطالية قام بها Corrado Girmenia وزملاؤه في إيطاليا، ونشرت في مجلة Ann Hematol عام 2007 شملت ١٠٠ مريض حمى قلة عدلات كان ٩٠٪ منخفضي الخطورة تم تخريجهم بعد عدة أيام لاستكمال التغطية الفموية و ١٠٪ عالي الخطورة تم متابعة الخطة العلاجية ضمن المشفى

الدراسة الرابعة:

C-reactive protein and the Mascc risk index identify high-risk patient with febrile neutropenia and hematologic neoplasms

وهي دراسة كولومبية قام بها Juan, F.combariza وزملاؤه في كولومبيا ونشرت في مجلة Support Care Cancer عام 2014 شملت ٢٣٧ مريض حمى قلة عدلات , كانت نسبة الوفيات ٩٪ عند المرضى عالي الخطورة حسب مشعر MASCC وأظهرت الدراسة ارتباط وثيق بين مجموعة المرضى عالي الخطورة حسب المشعر وارتفاع قيم CRP لديهم.

الباب الأول

القسم النظري

الفصل الأول

حمى قلة العدلات (العوامل المؤهبة والممرضة)

1.1 تعريف حمى قلة العدلات :

تُعرف حمى قلة العدلات بارتفاع الحرارة الفموية لقيمة (٣٨.٣ د. مئوية) وأكثر لمرة واحدة أو(٣٨ د. مئوية) لمرتين بفاصل ساعة على الأقل لدى مريض لديه تعداد العدلات المطلق (٥٠٠\مم٣ أو أقل) أو أقل من ١٠٠٠\ملم٣ مع توقع انخفاض هذا التعداد إلى أقل من ٥٠٠\مم٣ بسرعة خلال ٤٨ ساعة[1].

ومع ذلك فقد لا ترتفع الحرارة كارتكاس للانتان عند بعض مرضى قلة العدلات ولاسيما المسنين عند إصابتهم بالإنتان، حيث قد يراجع هؤلاء بحالة عامة سيئة أو صدمة أو انخفاض حرارة الجسم والتعامل هنا يكون كما لو أن الحمى موجودة[2].

ولهذا الموضوع أهمية عالية نظراً لمعدلات المراضة والوفيات العالية المرافقة .

ويُحسب تعداد العدلات المطلق من ناتج ضرب نسبة العدلات مع تعداد الكريات البيضاء مقسم على ١٠٠.

1.2 العوامل المؤهبة:

تحدث قلة العدلات في مرضى السرطانات عموماً نتيجة الارتشاح النقوي أو العلاج الكيماوي أو الشعاعي، كما يكون انتشار قلة العدلات في الأورام الصلبة أقل منه في الأورام الدموية [4.5].

كما يمكن أن تحدث قلة العدلات في حالات أخرى غير الأورام مثل: بعض الأدوية (كالمضادات الحيوية، مضادات الاختلاج)، الأمراض المناعية، الأمراض الاستقلابية إضافة لحالات نقص الكريات البيضاء المزمن السليم، وتزداد معدلات حدوث الانتان عند مرضى قلة العدلات بوجود عوامل مؤهبة متعددة منها[6] :

شدة قلة العدلات: وهو من أهم العوامل حيث تكون خطورة الانتان عالية عند تعداد عدلات مطلق أقل من ٥٠٠ كريةاملم٣، وتزداد الخطورة أكثر مع تعداد عدلات مطلق أقل من ١٠٠ كريةاملم٣، في حين تكون الخطورة منخفضة مع تعداد عدلات مطلق أكثر من ٥٠٠ كريةاملم٣.

الهبوط السريع في تعداد العدلات.

طول فترة قلة العدلات (أكثر من ٧–١٠ أيام).

وجود أمراض مشاركة يحتاج تدبيرها إلى استشفاء.

استخدام القثاطر الوريدية المركزية.

التهاب المخاطيات التالية للعلاج الكيماوي.

المعالجة بالأضداد وحيدة النسيلة.

ويُضاف لذلك عدة عوامل خطورة لحدوث الانتان تتبع الخباثة وما يُرافقها من خلل مناعي مثل[7.8]:

بعد استئصال الطحال: تكثر الانتانات بالجراثيم الممحفظة (العقديات الرئوية، المستدميات النزلية، النيسيريات السحائية) وغيرها.

في داء هودجكن: يترافق نقص المناعة الخلوية مع الانتانات بالعوامل الممرضة داخل الخلايا كالليستريا، السالمونيلا، المستخفيات المحدثة، والمتفطرة السلية.

في ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد وأورام الجملة العصبية المركزية المعالجة بجرعات عالية من الستيروئيدات القشرية تزداد خطورة الإصابة بالمتكيس الرئوي الكاريني.

1.3 العوامل الممرضة:

عادة لا يتم كشف مصدر الانتان عند مرضى الحمى المترافقة بقلة العدلات إلا في أقل من ٣٠٪ من الحلات وغالباً ما يكون تجرثم الدم هو الدليل الوحيد على هذا الانتان [9] ويُكشف في أقل من ٢٥٪ من المرضى [10]، ويمكن أن تكون بعض الانتانات نتيجة عضويات من النبيت الجرثومي في الجلد والأمعاء (جراثيم الفلورا) [7] .

الجراثيم:

تُعد الجراثيم إيجابية الغرام من أكثر العضويات المسيطرة في حالات تجرثم الدم عند مرضى قلة العدلات، في حين تُسيطر سلبيات الغرام والعوامل الممرضة المتعددة في مواضع أخرى من الجسم. [11.12]

ويمكن تفسير ازدياد شيوع انتانات الجراثيم إيجابية الغرام لدى مرضى قلة العدلات بعدة أمور أهمها: [11]

- وجود القثاطر الوريدية قبل حدوث قلة العدلات.
- التغطية التجريبية بالمضادات الحيوية للزائفة الزنجارية.
- التغطية الوقائية بالمضادات الحيوية والتي تغطي أساساً سلبيات الغرام كالكينولونات المفلورة.

أما بالنسبة للجراثيم اللاهوائية فسُجلت حالات تجرثم دم بها بنسبة أقل من ٥٪ من حالات قلة العدلات، وغالباً ما تُشاهد خارج مجرى الدم في الحالات التالية [13] :

- التهاب المخاطيات النخري.
- التهاب الجيوب أو خراجات حول الأسنان.
- التهاب النسيج الخلوي أو الخراج حول الشرج.
- الانتان الحوضي أو داخل البطن.
- التهاب الأعور النخري.

مع التذكير دوماً بإمكانية عودة التدرن عند مثبطي المناعة أو المعالجين بالستيروئيدات القشرية لفترات مديدة ولاسيما في الحالات التي تمتد معالجتها بالمضادات الحيوية لفترة طويلة دون استجابة. [1]

الفطور :

وتُعد الانتانات الفطرية شائعة لدى مرضى قلة العدلات وغالباً ما تُشاهد في سياق قلة العدلات والتغطية بالمضادات الحيوية، وغالبية الحالات تكون خفيفة وغير مهددة للحياة ولكن الانتان الفطري الجهازي يمثل أحد الأسباب الأساسية للمراضة والوفيات الناجمة عن الانتان في مرضى الخباثات الدموية المعالجين كيماوياً. [14]

ومن أشيع الفطريات المرضية المبيضات البيض والأسبرجيلوس، وهناك عدة عوامل تُساهم في جعل الانتان بالمبيضات انتاناً جهازياً لمرضى قلة العدلات مثل: إصابة المخاطيات، المعالجة بالمضادات الحيوية، استخدام الستيروئيدات القشرية في بروتوكولات المعالجة الكيماوية الموجهة ضد السرطان، ووجود انتانات جرثومية.

كما ويتماشى خطر الانتان بالأسبرجيلوس مع فترة قلة العدلات بشكل مباشر , حيث من الممكن توقع الإصابة به في مرضى قلة العدلات المديد عند إيجابية الزروع المأخوذة من البلعوم الأنفي. [7]

مع الأخذ بعين الاعتبار إمكانية عودة تفعيل بعض الفطور المتوطنة كداء النوسجات، الفطار البرعمي، والفطار الكرواني.

الفيروسات:

وتُعد فيروسات الحلأ البسيط (HSV) من أشيع الفيروسات المسببة للانتان لدى مرضى قلة العدلات وتتنوع الإصابة الناتجة عنها بين إصابة جلدية مع الحمامى عديدة الأشكال، التهاب الدماغ، التهاب السحايا، التهاب العضلات، التهاب المري، ذات الرئة، التهاب الكبد، والإصابة العينية.

يُضاف إلى ذلك بعض الفيروسات الأخرى التي قد تُصيب مرضى قلة العدلات كفيروس الحلأ البسيط الذي يتظاهر بإصابة لا نموذجية، إضافة لفيروسات حلئية أخرى (كالفيروس العرطل للخلايا CMV، فيروس ايبشتاين بار، الفيروس الحلئي الإنساني نمط ٦)، فيروسات الإنفلونزا، والفيروس المخلوي التنفسي Respiratory Syncytial virus [10]

الفصل الثاني

حمى قلة العدلات (التشخيص وتقييم الخطورة)

2.1 مقاربة مريض حمى قلة العدلات:

ويتم مقاربة مريض حمى قلة العدلات من خلال:

- الحصول على قصة مرضية مفصلة وفحص سريري دقيق.
- صورة صدر بسيطة.
- فحص بول وراسب.
- فحوص مخبرية دموية كاملة تشمل تقييم كبدي وكلوي مع التعداد والصيغة والصفيحات.
- تحري المشعرات المخبرية التي تدل على الانتان (سرعة التثفل، البروتين الارتكاسي C، الانترلوكينات IL 1-6-8، البروكالستونين) حيث تُساعد في التشخيص ومتابعة الاستجابة للعلاج.
- إجراء زرع وتحسس للدم.
- إجراء زرع وتحسس للبول.
- زرع المفرزات المأخوذة من أي بؤرة مشتبهة.
- يتم بزل السائل الدماغي الشوكي فقط عند الشك بوجود التهاب السحايا.
- ويُستطب اللجوء للطبقي المحوري للصدر عند وجود تظاهرات أو علامات صدرية مع صورة صدر غير موجهة. [13]

وعموماً يتم البدء مباشرة بالمعالجة التجريبية للانتان لدى مرضى الحمى المترافقة مع قلة العدلات ريثما تصدر نتائج الاستقصاءات السابقة ليتم تعديل العلاج وفقاً لها.

ومن الحالات الخاصة في التي يُمكن مشاهدتها:

☒ لدى مرضى التثبيط النقوي التالي للمعالجة الكيماوية ونتيجة لاضطراب الاستجابة المناعية فإن العلامات التقليدية للانتان غالباً ما تغيب وتبقى الحمى العلامة الوحيدة الأكثر مشاهدة في مثل هذه الحالات ويتم الاعتماد عليها في بدء العلاج بالمضادات الحيوية وتقييم الاستجابة السريرية. [15.16]

☒ غالباً ما يكون السعال جافاً عند مرضى قلة العدلات المصابين بإنتان تنفسي حيث يمكن إجراء بعض الإجراءات الغازية كالتنظير القصبي وخزعة الرئة المفتوحة لتحديد مصدر الانتان [7] .

☒ من الممكن أن تبقى التحاليل المخبرية لعينات البول والقشع والسائل الدماغي الشوكي لمريض الحمى مع قلة العدلات ضمن الطبيعي رغم وجود الانتان وذلك نتيجة قلة العدلات، وهذا الأمر لا يستبعد وجود الانتان [8]

☒ يُعد زرع الدم الخطوة الأهم التي يُمكن أن توجه للعلاج الأمثل في حين يمكن للزروع السطحية من الجلد والمخاطيات أن تكون مضللة. [7]

☒ لابد من الانتباه إلى أن نتائج عزل الجراثيم والفطور من الدم تعتمد على نظام الزرع المستخدم من ناحية وعلى حجم العينة من ناحية أخرى. [17]

☒ إن (Breakthrough bacteremia) أو تجرثم الدم الاختراقي يدل على إيجابية زرع الدم على الرغم من المعالجة بالمضادات الحيوية، وتُعد حالة غير نادرة لدى مرضى الحمى مع قلة العدلات وتكون أشيع مصادر الانتان في هذه الحالات هي الخطوط الوريدية المركزية وأشيع الجراثيم المسببة هي العنقوديات سلبية المخثراز والعنقوديات المذهبة والزائفة الزنجارية، وتكون معدلات الوفيات في هذه الحالات مرتفعة مقارنة مع المرضى مع زرع دم سلبي بعد البدء بالمضادات الحيوية. [18]

☒ غالباً ما تكون صورة الصدر البسيطة طبيعية لدى مرضى حمى قلة العدلات حتى مع وجود ذات الرئة لذا يمكن اللجوء في هذه الحالات إلى التصوير الطبقي المحوري مع الحقن للصدر والذي قد يُظهر

وجود كثافات عقدية تُشير لانتان فطري[18]، كما أن الطبقي المحوري عالي الدقة (HRCT) قد يُظهر علامات لذات الرئة في أكثر من نصف حالات قلة العدلات مع صورة بسيطة طبيعية والذين استمرت لديهم الحمى بعد ٤٨ ساعة من بداية التغطية التجريبية بالمضادات الحيوية، ويمكن أن يوفر (HRCT) خمسة أيام تأخير عن كشف االمرض عند هؤلاء المرضى لكنه قد لا يُحسن البقيا. [19]

☒ ويمكن اللجوء لإجراءات تشخيصية أخرى غير غازية يمكن أن تُساعد في التشخيص وذلك حسب القسة المرضية والفحص السريري كتلوين القشع لتحري المتكيس الرئوي الكاريني، الاختبارات المصلية للمستخفيات، واختبارات الليجونيلا. [20]

2.2 تقييم الخطورة:

لا تنضوي حالات الحمى المترافقة مع قلة العدلات على مجموعة واحدة متجانسة ولا تتسم بنفس الخطورة لتطوير اختلاطات مهددة للحياة، لذا فإن تقييم الخطورة الشخصية لكل مريض يُعد ركناً أساسياً في وضع الخطة العلاجية له. [10.9]

وتقسم عوامل الخطورة لحمى قلة العدلات إلى :

١- عوامل لها علاقة بالمريض مثل : العمر (تزداد الخطورة بالتقدم بالعمر) , وجود أمراض مرافقة أخرى , نقص الحالة الأدائية للمريض , وجود اضطرابات مخبرية أخرى غير قلة العدلات ((نقص ألبومين , قلة اللمفاويات , ارتفاع البيلروبين , زرع دم إيجابي)) , مشعر كتلة الجسم ومساحة سطح الجسم ....

٢- عوامل لها علاقة بالعلاج المستخدم : نوع الجرعة , استخدام الأدوية للوقاية من نقص العدلات ((مثل العوامل المحرضة لنمو المحببات)).

٣- عوامل لها علاقة بالمرض : نوع الورم , مرحلته , العوامل الجينية وعوامل أخرى.

وخلال السنوات السابقة تم إنشاء العديد من الأحراز التي من شانها أن تلعب دور في تحديد درجات الخطورة عند مرض قلة العدلات بالإضافة إلى دراسة العديد من القيم المخبرية المختلفة وعلاقتها بالمرض ، ومن أحدث هذه

البروتوكولات (وهو موضوع دراستنا)وهو الذي وضعته الجمعية متعددة الجنسيات لدعم مرضى السرطان (MASCC) حيث تم وضعه في عام ٢٠٠٠ وأُعيدت المصادقة عليه عام ٢٠٠٤ دون تعديل وفق الجدول التالي: [21.22]

الجدول (١): حرز MASCC	
العوامل الإنذارية	**العلامة**
شدة المرض:	
لا أعراض	٥
أعراض خفيفة	٥
أعراض متوسطة	٣
لا هبوط ضغط شرياني	٥
لا COPD	٤
لا إصابة فطرية سابقة	٤
لا تجفاف	٣
مريض عيادة عند بدء الحمى	٣
العمر أقل من ٦٠ سنة	٢
الخطورة منخفضة في المجموع ≤ ٢١	

2.3 البروتين الارتكاسي C (CRP):

وهو بروتين مُتواجد في الدم بمستويات ترتفع استجابة للحالة الالتهابية يُنتج من الكبد ويقوم دوره الفيزيولوجي على الارتباط بالفوسفوكولين المعبر على سطح الخلايا الميتة أو الهامدة لكي يتفعل نظام المتممة، ويرتفع في حالات الالتهاب جميعها ومنها الانتان مع حساسية ٩٠٪ في انتان الدم ولكنه غير نوعي فهو غير قادر على تحديد مكان الانتان أو الالتهاب ويمكن أن يرتفع في حالات أخرى غير الانتان كالشدة الجنينية والولادة العسيرة واختناق ما حول الولادة واستنشاق العقي والنزف داخل البطينات وغيرها من الحالات كما في: الحروق، التعرض للصدمة، السل، النوبات القلبية، بعض الأمراض الالتهابية المزمنة كالتهاب الأوعية الدموية، والذئبة الحمامية، والتهاب المفاصل الرثياني والإصابة ببعض أنواع السرطان.

ويتطلب ارتفاعه فترة زمنية حيث يبدأ اصطناعه بعد بدء العملية الالتهابية بحوالي ٤–٦ ساعات ويتضاعف كل ٥ ساعات ويصل ارتفاعه للقمة خلال ٣٦–٥٠ ساعة، وإن قيمة واحدة طبيعية ليست كافية لنفي الخمج حيث أن توقيت أخذ العينة قد يكون سابق لارتفاع CRP، والقياسات المتتالية مفيدة أكثر ففي حال بقيت طبيعية فإن هذا يستبعد الإنتان، وتُقدر قيمته الطبيعية (بأقل من٥ ملغ\ل). [23.24]

الفصل الثالث

حمى قلة العدلات (التدبير)

3.1 أهم نقاط المعالجة:

- البدء بالمضادات الحيوية واسعة الطيف مباشرة عند التشخيص بحيث تؤمن تغطية الجراثيم إيجابية وسلبية الغرام بما فيها الزوائف.
- خلال ٧٢ ساعة وفي حال لم تنخفض الحرارة ولم يُحدد مصدر الانتان يتم اللجوء إلى إضافة مضاد حيوي يُغطي طيفاً أوسع من الجراثيم إيجابية الغرام لاسيما العنقوديات المذهبة المقاومة للميتسللين (MRSA) كالفانكومايسين أو التايكوبلانين. [1.7]
- خلال ١٢٠ ساعة أيضاً في حال لم تنخفض الحرارة ولم يُحدد مصدر الانتان يتم إضافة مضاد للفطور على أن يُغطي الأسبرجيلوس مع إيقاف الفانكومايسين أو التايكوبلانين في حال لم يكن هنالك ما يدعم الاستمرار به وذلك لتخفيف المقاومة على هذه الأدوية. [21]
- خلال الساعة ١٦٨ في حال لم تنخفض الحرارة ولم يُحدد مصدر الانتان يمكن إضافة أحد الأدوية المضادة للفيروسات.
- ودوماً ينبغي البدء بالتغطية الإنتانية وفقاً لمعطيات القصة المرضية، السوابق التحسسية، الأعراض والعلامات، سوابق المضادات الحيوية التي تناولها المريض مؤخراً إضافة لوبائيات المقاومة الدوائية في المستشفى، ويجب متابعة توجيه وتعديل هذه المعالجة وفق نتائج الزروع المخبرية واختبارات التحسس التي تم إجراؤها.

ومن الأمور الأساسية في تدبير الحمى المترافقة مع قلة العدلات إجراء مقاربة منهجية للارتشاح الرئوي الظاهر على صورة الصدر البسيطة والتي يُمكن تصنيفها إلى: [7]

- ✓ ارتشاح رئوي عقدي والذي عادة ما يدل على إصابة رئوية فطرية (الأسبرجيلوس أو الفطار العفن).
- ✓ ارتشاحات رئوية منتشرة: توحي بذات رئة فيروسية أو انتان بالمتكيس الرئوي الكاريني.

ووفقاً لذلك يتم تعديل التغطية التجريبية بالمضادات الحيوية ريثما تُستكمل الإجراءات التشخيصية الضرورية لإثبات التشخيص مع الأخذ بعين الاعتبار الأدوية الكيماوية التي قد تُسبب ارتشاحات رئوية كالبليومايسين والسيكلوفوسفاميد والكلورامبوسيل والميتوتريكسات والهيدروكسي يوريا. [7]

المضادات الحيوية:

تُشير معظم الدراسات إلى ضرورة اعتماد التغطية الفموية فقط في الحالات منخفضة الخطورة للحمى المترافقة مع قلة العدلات، وفي هذه الحالات تتم المعالجة بالمشاركة بين السيبروفلوكساسين والأموكسيسيللين\كلافولينات. [25]

مضادات الفطور:

يوصى بإضافة الأمفوتريسين–ب كمضاد فطري في بروتوكولات تدبير الحمى المترافقة مع قلة العدلات وذلك نظراً لسميته الأقل، لكن تكلفته العالية قد تحول دون الاستخدام الروتيني له لذا يُترك لمرضى لم يستجيبوا على الأدوية الأخرى.

لا يوصى عادة باستخدام الفلوكونازول لأنه أقل فعالية من جهة ولكونه غير فعال ضد عدة فطور كالأسبرجيلوس ونوعين من المبيضات البيض (Krusei, glabrita). [7]

المضادات الفيروسية:

من الممكن استخدام الأسيكلوفير إضافة للعديد من المشتقات الدوائية الحديثة المضادة للفيروسات التي تحمل فوائد كثيرة وذلك وفق العديد من الدراسات.

معالجات أخرى:

نقل المحببات: وهو علاج غير مجد لأن العمر النصفي للمحببات قصير (ساعات)، إضافة لهشاشتها وما قد تُسببه من اختلاطات بسبب عدم التوافق المناعي.[25]

استخدام حاثات النقي: حيث تُشير الدراسات إلى أن هذه العوامل تُقلل مدة نقص العدلات ومدة الحمى والاستشفاء لكنها بالمقابل لا تُقلل معدل الوفيات عند مرضى الحمى المترافقة مع قلة العدلات، لذا لا تُستخدم العوامل الحاثة للنقي بشكل روتيني إنما تُترك للحالات الشديدة، كما أن تطبيقها وقائياً قبل ارتفاع الحرارة لا يُفيد في التقليل من حالات حمى قلة العدلات أو في إنقاص الوفيات.[26.27]

ويُمكن عموماً الحفاظ على القثطرة الوريدية خلال المعالجة بالمضادات الحيوية في معظم مرضى الحمى المترافقة مع قلة العدلات مع الاهتمام بها وتبديلها مع متابعة العلاج بالمضادات الحيوية في الحالات التالية:[23]

- وجود انتان دم بالمبيضات أو تجرثم الدم بإحدى الجراثيم (العنقوديات المذهبة، الزوائف، المتفطرات اللانموذجية سريعة النمو).
- تجرثم الدم المستمر رغم المعالجة بالمضادات الحيوية عبر القثطرة الوريدية.
- خثرة وريد مركزي أو صمة رئوية انتانية أو التهاب شغاف القلب.

3.2 المتابعة خلال العلاج:

يجب متابعة مرضى الحمى المترافقة مع قلة العدلات يومياً من خلال القصة والفحص الدقيقين مع إعادة التحاليل المخبرية الضرورية (التعداد العام والصيغة، التقييم الكبدي والكلوي، الشوارد) كل ثلاث أيام على أقل تقدير.

الانتباه لعدم نسيان الجلد والمخاطيات عند كل فحص سريري يُجرى للمريض خاصة الناحية العجانية، القثاطر.

تعتمد الاستجابة للمعالجة وطول فترتها على طبيعة الانتان (مجهول أو محدد) وعلى الخطورة (عالية أو منخفضة) وفي حال عدم الاستجابة خلال ٢–٤ أيام من بدء المعالجة يجب التفكير بأسباب محتملة أخرى مثل:

- ✓ الانتان بالجراثيم المعندة كالمكورات المعوية المعندة على الفانكومايسين.

- ✓ الانتان الفطري أو الفيروسي أو الطفيلي (المقوسات القندية) أو من الأوالي (المتكيس الرئوي الكاريني) وبسبب المتفطرات السلية.
- ✓ الحمى الدوائية أو الناجمة عن نقل مشتقات الدم.
- ✓ الحمى الناجمة عن فعالية الخباثات المعالجة.

عموماً عند زوال الحمى وتحسن الأعراض والعلامات السريرية الدالة على الانتان فيجب إعادة تقييم المريض سريرياً ومخبرياً بشكل دقيق، وإن لم يتم تحديد مصدر الانتان (حمى مجهولة السبب مترافقة مع قلة العدلات) فيمكن اللجوء لإيقاف المضادات الحيوية بعد ٤٨ ساعة من زوال الجمى وذلك بغض النظر عن استمرار قلة العدلات. [28]

أما في حال تم تحديد مصدر الانتان فيجب الاستمرار بالتغطية المناسبة بالمضادات الحيوية وذلك تبعاً لنوع الجرثوم المُسبب، وعموماً لمدة لا تقل عن ٧ أيام في حال زوال حالة قلة العدلات ولمدة تتراوح بين ٧ و١٤ يوماً في حال استمرار حالة قلة العدلات. [28.29]

وفي حالات الخطورة المنخفضة لدى المريض فيمكن إنهاء الاستشفاء بعد ٢٤ ساعة من زوال الحمى ومتابعة العلاج بمضادات حيوية فموية لمدة لا تقل عن ٥ أيام. [21]

ولابد من تثقيف المريض حول حالته جيداً حيث عليه مراجعة المشفى سريعاً عند تطور الحمى أو ظهور أعراض إنتانية أو نزفية أو أية أعراض توحي بعدم تحمل الأدوية الفموية المعطاة له لمتابعة العلاج في المنزل.

3.3 الوقاية من الانتانات لدى مرضى قلة العدلات:

يؤكد خطر الانتان بالأسبرجيلوس على الحاجة الملحة لنظام تهوية عالي الفعالية في المشافي التي تضم أعداداً كبيرة من مرضى قلة العدلات، كما وينبغي غسل الأيدي من قبل أفراد الطاقم الطبي الذي يتعامل مع مريض قلة العدلات لتقليل انتشار العوامل المقاومة، وتترافق القثاطر الوريدية المزروعة تحت الجلد بنسبة انتانات أقل مقارنة مع القثاطر الوريدية المركزية التقليدية، لكن لايزال استخدام الخط الوريدي المركزي مفضلاً نظراً لكثرة اختلاط زرع القثطرة الوريدية تحت الجلد بالنزف عند مرضى الابيضاض الحاد. [29]

إعطاء الغلوبيولينات المناعية: [10.7]

ويحدث عوز غاما غلوبيولين الدم لدى العديد من مرضى الورم النقوي المتعدد أو الابيضاض اللمفاوي المزمن وجميع مرضى زرع النقي الغيري ولفترة بعد زرع النقي.

لذا فإن التوصيات الحديثة للمعالجة المعيضة بالغلوبيولينات المناعية للمرضى الذين لديهم عوز شديد أو مديد في غاما غلوبيولين الدم، بينما تبقى المضادات الحيوية فعالة أو أقل كلفة في الوقاية من الانتان لدى معظم مرضى الابيضاض اللمفاوي المزمن مع عوز غاما غلوبيولين، أما الاستخدام الروتيني للغلوبيولين المناعي الوريدي فهو غير مستطب.

الاستخدام الوقائي للمضادات الحيوية:

يمكن استخدام مضادات حيوية أخرى واسعة الطيف كالكينولونات بسبب طول فترة قلة العدلات المترافق مع استخدام (TMP-SMX) وكلا البروتوكولين يُعطى فموياً وكلاهما له فوائد في تثبيط العضويات اللاهوائية وبالتالي فإن أياً منها لا يؤثر على النبيت المعوي وبالتالي لا يُشجع تكاثر جراثيم هوائية أو مبيضات. [7]

أما بالنسبة لمضادات الفطور فبينما يكون الفلوكونازول قادراً على منع الإصابة بإنتانات فطرية سريعة التأثير (كالمبيضات البيض) فإنها قد تسبب زيادة في الإصابة بفطور معندة (كالمبيضات الكروزية)، لذا فإن قرار استخدام مضاد فطور وقائي غير متفق عليه لكن الغالبية تلجأ له في حالات زرع الخلايا الجذعية ومرضى ابيضاض الدم الحاد ومتلازمات عسر تصنع النقي الذين يخضعون لحالات قلة العدلات المستمرة لأكثر من ٧–١٠ أيام ويتم تطبيق الوقاية لفترة قلة العدلات فقط. [29]

وتُعتبر الوقاية من المتكيس الرئوي الكاريني أمر إلزامي لمرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد وللمرضى المعالجين بجرعات كيماوية تحتوي على الستيروئيدات. [7]

التمنيع باستخدام اللقاحات عند مرضى السرطان:

عموماً تكون استجابة المرضى المعالجين كيماوياً للقاحات أقل من الناس الطبيعيين واحتياجهم أكثر للقاحات يخلق معضلة في معالجتهم، ولا تُعد اللقاحات غير الحية والبروتينات المنقاة مضاد استطباب لدى هؤلاء المرضى ويجب إعطاؤها لهم حتى أثناء العلاج الكيماوي كلقاح الدفتريا، الكزاز، ولقاح الانفلونزا العضلي، وعندما يكون اللقاح مستطباً فإنه يجب أن يُعطى بعيداً عن الأدوية المضادة للاستقلاب والتي تمنع الاستجابة المناعية، ولا يجوز إعطاء لقاحات الفيروسات أو الجراثيم الحية خلال المعالجة الكيماوية بسبب خطورة حدوث انتان منتشر.

الفصل الرابع

خباثات الدم

يمكن لخباثات الدم أن تحدث عند تعطل عمليات التموت الخلوي الطبيعية والتكاثر في كريات الدم، فإن كانت هذه الأورام على حساب الخلايا الناضجة المتمايزة فإنها تكون بطيئة النمو لتعطي خباثات كاللمفومات ذات الدرجة المنخفضة واللوكيميات المزمنة وعادة ما تكون البقيا بعدها لسنوات عديدة، أما إذا نشأت هذه الأورام على حساب الخلايا البدئية فتكون هذه الأورام ذات نمو سريع وترقي سريع لتهدد الحياة كاللوكيميات الحادة واللمفومات عالية الدرجة، أما إذا نشأت الأورام على حساب الخلايا الجذعية متعددة الوظائف فتتشكل أكثر اللوكيميات عدائية وخباثة.

وبشكل عام تُصيب أورام الدم الكهول غالباً باستثناء لوكيميا الأرومات اللمفاوية التي تُصيب الأطفال بالدرجة الأولى، وكذلك لمفوما هودجكن التي تُصيب الأشخاص بعمر ٢٠–٤٠ سنة عادة. [30]

الابيضاضات الدموية

يبلغ معدل الحدوث بمختلف أنواعها حوالي ١٠ حالات من كل ١٠٠٠٠٠ شخص، وتحدث لدى الذكور بشكل أكبر من النساء بنسبة ٢:٣ في الابيضاضات الحادة، و١:٢ في الابيضاضات اللمفاوية المزمنة، و١:١.٣ في الابيضاضات النقوية المزمنة.

وتحدث الابيضاضات الحادة في جميع الأعمار عادة مع ذروة حدوث الابيضاض بالأرومات اللمفاوية الحادة في عمر ١–٥ سنوات، أما الابيضاضات المزمنة فتحدث في الدرجة الأولى في الأعمار المتوسطة والكبيرة. [30]

ولاتزال سببيات حدوث الابيضاضات غير معروفة بدقة في معظم الحالات، ومن أهم عوامل الخطر التي تم تحديدها للإصابة بالابيضاضات: [30]

١– التعرض للأشعة:

- الإشعاع النووي كما في الحروب .
- المعالجة بالأشعة عموماً.

٢- التعرض للمواد السامة:

- وبشكل خاص المواد المقلونة (وتؤدي إلى الابيضاض النقوي تحدث عادة بعد عدة سنوات).
- التعرض الصناعي للبنزين.

٣- الفيروسات القهقرية:

حيث أن شكلاً نادراً من ابيضاض ولمفوما الخلايا التائية يكون مرتبطاً مع أحد الفيروسات القهقرية بشكل مشابه للفيروسات المسببة لابيضاض القطط والمواشي.

٤- العوامل الوراثية:

- التوائم المطابقة لمرضى الابيضاض.
- متلازمة داون وبعض الاضطرابات الوراثية الأخرى.

٥- عوامل مناعية:

- كما في حالات نقص المناعة كنقص غاما غلوبولين الدم.

تصنيف الابيضاضات الدموية:

ولها أربعة أنماط رئيسية هي: [30]

- ✓ الابيضاض اللمفاوي الحاد (ALL).
- ✓ الابيضاض النقوي الحاد (AML).
- ✓ الابيضاض اللمفاوي المزمن (CLL).
- ✓ الابيضاض النقوي المزمن (CML).

4.1 الابيضاضات الحادة:

وتشمل اللمفاوية والنقوية الحادة، حيث يحدث فشل في نضج الخلية في الابيضاض الحاد، ويؤدي تكاثر الخلايا غير الناضجة إلى تراكم الخلايا البدئية والتي تشغل حيزاً أكبر فأكبر من نقي العظم وذلك على حساب العناصر الدموية الأخرى لتؤدي في النهاية إلى تدفق هذا التكاثر ضمن الدم، وعادة ما تكون الابيضاضات النقوية الحادة أشيع بأربعة أضعاف من الابيضاضات اللمفاوية الحادة عند البالغين، وبشكل معاكس لما هو عند الأطفال. [31]

4.1.1 الاستقصاءات:

يُظهر فحص الدم عادة فقر دم مع حجم وسطي للخلية (MCV) طبيعي أو مرتفع، ويختلف تعداد الكريات البيضاء في الدم بين المرضى، كما ويوجد عادة نقص شديد في الصفيحات، ويؤكد فحص نقي العظم التشخيص.

4.1.2 التدبير:

القرار الأول يكون بتقرير إعطاء أو عدم إعطاء العلاج النوعي والذي عادة ما يكون هجومياً ويمتلك تأثيرات جانبية كثيرة قد لا يناسب بعض المرضى ككبار السن، ، ومن أهم العلاجات الكيماوية المستخدمة: Prednisolone, L-asparginase, Dounorubicin, Methotrexate, Vincristine, Etoposide.

4.1.3 الإنذار:

يُقدر العمر المتبقي لمرضى الابيضاضات الحادة بدون علاج بحوالي ٥ أسابيع فقط، ويمكن أن تطول هذه المدة لعدة أشهر من خلال المعالجة الداعمة. [30]

4.2 الابيضاض النقوي المزمن:

ويحدث هذا المرض بشكل أساسي في الأعمار بين ٣٠ و٨٠ سنة مع ذروة حدوث في عمر ٥٥ سنة.

4.2.1 التظاهرات السريرية:

وتختلف التظاهرات السريرية تبعاً لمرحلة الورم ويمكن أن تغيب الأعراض عند ٢٠–٥٠٪ من الحالات. [32.33]

وتكون الأعراض الجسدية التالية عند المرضى العرضيين شائعة وأهمها: [33]

- التعب وهو الأشيع.
- نقص الوزن.
- التعرق المفرط.
- امتلاء البطن.
- أطوار نزفية بسبب خلل وظيفة الصفيحات.
- الألم البطني.

4.2.2 الاستقصاءات المشخصة:

تختلف نتائج التعداد الدموي الشامل بين المرضى عادة، ويُشاهد عادة فقر دم سوي الكريات الحمراء، وفقر دم سوي الصباغ، كما تختلف شدة ارتفاع الكريات البيض ، وهناك ارتفاع شديد في الصفيحات لدى ثلث الحالات.

ويتم التشخيص وتحديد مرحلة المرض من خلال فحص نقي العظم وإجراء الدراسة الوراثية لتحري صبغي فيلادلفيا وتحليل (RNA) لكشف المورثة المؤهبة (BCR-ABL). [30]

4.2.3 التدبير:

إن كل من (nilotinib, dasatinib, imatinib) خط العلاج الأول في الطور المزمن وتؤدي إلى اختفاء صبغي فيلادلفيا في ٧٦٪ من الحالات خلال سنة ونصف من المعالجة. [30]

4.2.4 الإنذار:

يمكن لمرضى الطور المزمن عند التشخيص أن يبقوا لسنوات مع المرض وبشكل مضبوط بالعلاج، أما مرضى الطور المتسارع والنوبة الأرومية فيكون الإنذار لديهم أسوء بكثير. [34]

4.3 الابيضاض اللمفاوي المزمن:

وفي هذه الحالة تكون الخلايا اللمفاوية البائية غير قادرة على الاستجابة بشكل طبيعي للمستضدات عن طريق التحول وتشكيل الأضداد حيث يحدث زيادة دائمة لكتلة الخلايا المناعية القاصرة والتي تتجمع على حساب الوظيفة المناعية وتكوّن الدم الطبيعي في نقي العظم. [30]

وتُعد أشيع أنواع الابيضاضات في الدول الغربية وتشكل حوالي ٣٠٪ من الابيضاضات في الولايات المتحدة الأمريكية, [35] وهي أشيع عند الذكور من الإناث.

4.3.1 التظاهرات السريرية:

يكون البدء مخاتلاً ويتم التشخيص صدفة في حوالي ٧٠٪ من الحالات من خلال التحاليل الروتينية للدم.

ومن الأعراض الظاهرة فقر الدم، الأخماج المتكررة، ضخامة العقد اللمفاوية بشكل غير مؤلم، بالإضافة للأعراض الجهازية كالتعرق الليلي ونقص الوزن. [30]

4.3.2 الاستقصاءات:

تُعد كثرة اللمفاويات في الدم المحيطي ونقي العظم الشذوذ المخبري المميز للحالة، علماً أنه تم تحديد تعداد الخلايا اللمفاوية في الدم (> ٥٠٠٠ميكرو لتر) كموجه للابيضاض اللمفاوي المزمن، إلا أنه هناك جزء مهم من الحالات يكون فيه تعداد الخلايا اللمفاوية لديهم حوالي (١٠٠٠٠٠ميكرو لتر). [35]

4.3.3 التدبير:

يُطلب العلاج فقط في حال وجود دليل على قصور نقي العظم، تضخم عقد لمفاوية مترقي، ضخامة طحال، أعراض جهازية كنقص الوزن أو التعرق الليلي، ووجود ازدياد سريع في تعداد اللمفاويات أو فقر الدم الانحلالي الذاتي

أو نقص الصفيحات، وقد يتضمن التدبير المعالجة الكيماوية عبر الفم باستخدام أدوية مثل (Chlorambucil, مشاركة fludarabine وrituximab وCyclophosphamide) وقد يتم اللجوء للمعالجة الشعاعة أيضاً. [30]

4.3.4 الإنذار:

يعيش أغلبية مرضى المرحلة A مدة حياة طبيعية، في حين يموت غالباً مرضى الابيضاض اللمفاوي المزمن المتقدم نتيجة مرضهم أو نتيجة الاختلاطات الخمجية، وتتأثر البقيا بالعلامات الإنذارية للابيضاض وقدرة المريض على تحمل العلاج المكثف، ومن الممكن أن تكون البقيا لحوالي ٤ سنوات عند المعالجين كيماوياً باستخدام (Rituximab) في ٩٠٪ من الحالات. [30]

4.4 الابيضاض بالخلايا سليفة اللمفاوية:

وتُشاهد أساساً عند الذكور بأعمار أكبر من ٦٠ سنة، ونموذجياً يُشاهد ضخامة طحال عرطلة مع تضخم صغير للعقد اللمفاوية وتعداد كريات بيضاء مرتفع جداً، والخلية المميزة هي خلية لمفاوية كبيرة مع نواة بارزة، والإنذار عموماً سيء جداً والعلاج غير مجد غالباً. [30]

4.5 ابيضاض الخلايا المشعرة:

وهي اضطراب تكاثري لمفاوي نادر على حساب الخلايا البائية ويُصيب الذكور أكثر من الإناث عادة بنسبة ١:٦ ويكون متوسط العمر عند التشخيص ٥٠ سنة، وتُشاهد ضخامة الطحال عند ٩٠٪ من المصابين، أما ضخامة العقد اللمفاوية فهي نادرة عموماً.

ويُعد نقص العدلات الشديد ونقص الوحيدات ووجود الخلايا المشعرة في الدم ونقي العظم هي العلامات النموذجية.

من الخيارات العلاجية (Cladribine, Deoxycoformycin) التي يمكن أن تحقق هجوعاً طويل الأمد. [21]

اللمفوما:

وتنشأ هذه الخباثات عادة من الأنسجة اللمفاوية وتُشخص من خلال الموجودات المرضية المُشاهدة بالخزعة، وتُقسم إلى لمفوما هودجكن ولمفوما لاهودجكن، وغالبيتها تنشأ من الخلايا البائية، وتُصنف لمفوما لا هودجكن إلى أورام منخفضة الدرجة أو عالية الدرجة اعتماداً على معدل تكاثرها.

5.1 لمفوما هودجكن:

والعلامة المميزة للمفوما هودجكن هي ظهور خلايا ريد–شتيرنبيرغ وهي خلايا لمفاوية خبيثة تنشأ من الخلايا البائية، وتُقسم لمفوما هودجكن إلى أربعة أنماط نسيجية من خلال مظهر خلايا ريد–شتيرنبيرغ والخلايا المحيطة بها.

ويكون النمط المتصلب العقدي أكثر شيوعاً عند المرضى الشباب والنساء، ويكون نمط الخلوية المختلطة أكثر شيوعاً عند كبار السن، وتظهر لمفوما هودجكن الغنية بالخلايا اللمفاوية عادة عند الرجال.[30]

وتُشكل لمفوما هودجكن حوالي ١٠٪ من اللمفومات وحوالي ٠.٦٪ من جميع الخباثات المشخصة في العالم المتقدم سنوياً.[36]

5.1.1 التظاهرات السريرية:

ضخامة عقد لمفاوية مطاطي غير مؤلم، عادة ما يتوزع في الرقبة وفوق الترقوة، وتختلف العقد اللمفاوية المتضخمة في الحجم، وقد تُشاهد كتل منصفية كبيرة عند الشباب تكون غير عرضية مع احتمال أن تُسبب سعالاً جافاً وعسرة تنفس أحياناً، ويمكن أن تُشاهد العقد تحت الحجاب الحاجز في أقل من ١٠٪ من الحالات عند التشخيص وقد تحدث ضخامة كبدية وطحالية أيضاً.[30]

5.1.2 التدبير:

معالجة كيماوية مثل (Doxorubicin, Vinblastine, Bleomycin, Dacarbazine)، إضافة للعلاج الشعاعي الداعم.

5.2 لمفوما لا هودجكن:

وهي تُمثل تكاثراً وحيد النسيلة للخلايا اللمفية البائية في ٧٠٪ من الحالات ومن الخلايا اللمفية التائية في باقي الحالات، وتُصيب كبار السن غالباً خاصة في الفئة العمرية ٦٥–٧٥ سنة.[30]

5.2.1 التظاهرات السريرية:

تنتشر لمفوما لا هودجكن في الجسم بشكل واسع على عكس لمفوما هودجكن بحيث تحدث ضخامة عقد لمفاوية تؤدي إلى نقص الوزن، التعرق، الحرارة والحكة، كما قد يحدث ضخامة كبدية وطحالية أيضاً. كما قد يحدث ضخامة في العقد اللمفاوية في نقي العظم، الأمعاء، الرئة الجلد والدماغ، ويُعد تضخم العقد اللمفاوية في نقي العظم أكثر شيوعاً في لمفوما لا هودجكن منخفض الدرجة (٥٠–٦٠٪) مقارنة مع عالي الدرجة (١٠٪)[30]

5.2.2 التدبير:

العلاج الكيماوي باستخدام الخيارات العلاجية التالية (Cyclophosphamide, Ritumab, Chlorambucil, Vincristine)، إضافة للمعالجة الشعاعية الداعمة.[30]

الورم النقوي المتعدد:

وهو تكاثر خبيث لخلايا البلازما، حيث تُشتق خلايا البلازما الطبيعية من الخلايا البائية وتنتج الغلوبولينات المناعية التي تحتوي على سلاسل ثقيلة وخفيفة، وتكون الغلوبولينات المناعية التي تُنتجها الخلايا البلازمية عديدة النسيلة في الحالة الطبيعية وهو ما يعني أنه يتم إنتاج سلاسل ثقيلة متنوعة وكل من هذه السلاسل الثقيلة يمكن أن يكون لها سلاسل خفيفة من نمط غابا أو لمبدا، أما في الورم النقوي المتعدد فتنتج الخلايا البلازمية غلوبولين مناعي مؤلف من سلسلة ثقيلة وخفيفة من نمط واحد وهذا البروتين وحيد النسيلة عادة ويُدعى بالبارابروتين، وفي بعض الحالات تُنتج فقط السلسلة الخفيفة وتُطرح بالبول وتُدعى هذه الحالة بيلة بنس جونس البروتينية.

ويُصيب الورم النقوي المتعدد الذكور أكثر من الإناث بمقدار الضعف، بعمر وسطي٦٠–٧٠ سنة عند التشخيص.[30]

التشخيص:

ويتطلب التشخيص معياريين مما يلي:

- ✓ ارتفاع الخلايا البلازمية الخبيثة في نقي العظم.
- ✓ وجود بروتين M في البول أو المصل.
- ✓ آفات انحلالية في العظام.

ويتظاهر المرض عادة بحدوث (متلازمة نفروزية، متلازمة النفق الرسغي، آلام عظمية، كسور، آفات انحلالية في العظام)، إضافة لأعراض فرط لزوجة الدم (نزوف شبكية، سهولة التكدم، إقفار دماغي، قصور قلب)، قصور كلوي نتيجة لزيادة كالسيوم الدم والانتان والغلوبولينات المناعية المرضية والداء النشواني، بالإضافة لإمكانية حدوث انضغاط النخاع الشوكي بسبب الانهدام الفقري، وتكون فحوص الدم غير طبيعية (فقر دم شامل، فقر دم كبير أو سوي الكريات، ارتفاع سرعة التثفل، زيادة كالسيوم الدم).

التدبير:

قد لا يكون هناك حاجة للعلاج في الحالات غير العرضية مع غياب وجود أذية في الأعضاء كالكلى ونقي العظم والعظام[37].

وتتضمن الخيارات العلاجية:

١ – العلاج الإسعافي:

- إماهة جيدة لعلاج تأذي الكلية وارتفاع كالسيوم الدم.
- تسكين الآلام العظمية.
- البيفوسفونات لعلاج فرط كالسيوم الدم ولتأخير الأحداث الهيكلية المرتبطة بالحالة.
- أللوبورينول لحماية الكلية من الاعتلال بحمض البول.

٢ –المعالجة الكيماوية.

٣ –المعالجة الشعاعية.

ويوجد أنواع أخرى من الخباثات التي تتعلق بالنقيوم المتعدد منها: [30]

١– اعتلال الغلوبيولينات و حيدة النسيلة غير محددة الأهمية MGUS.

٢– داء فالدستروم.


الباب الثاني


القسم العملي

الفصل الأول

هدف البحث وطريقة إجراؤه

1.1 خلفية البحث وأهميته:

تعرف حمى قلة العدلات على أنها: ارتفاع درجة حرارة الجسم إلى قيمة أكثر أو تساوي ٣٨.٣ درجة مئوية فموياً لمرة واحدة أو حرارة أكثر أو تساوي ٣٨ درجة مئوية لأكثر من قياس بفاصل ١–٢ ساعة مع تعداد مطلق للعدلات أقل من ٥٠٠ كرية في مم^{٣} (أو من المتوقع أن تهبط لأقل من هذا المستوى خلال ٤٨ ساعة القادمة).

وتحدث قلة العدلات في مرضى السرطانات عموماً نتيجة الارتشاح النقوي أو العلاج الكيماوي أو الشعاعي كما يكون انتشار قلة العدلات في الأورام الصلبة أقل منه في الأورام الدموية ويكثر حدوث حمى قلة العدلات بعد المعالجة الكيميائية للخباثات الدموية وخاصة الابيضاضات الحادة.

ويعرف البروتين التفاعلي CRP (C) على أنه بروتين الطور الحاد يتواجد في بلازما الدم وتزداد مستوياته المصلية في حالات الاستجابة الالتهابية ويتم صناعته بالكبد وتعد نسبته الطبيعية أقل من ١٠ ملغم/لتر.

حرز MASCC (حرز الرابطة المتعددة الجنسيات للرعاية الداعمة لمرضى السرطان) Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index: هو حرز تم تعيينه عام ٢٠٠٠ لتحديد درجة خطورة حمى قلة العدلات عند مرضى الأورام ويعتمد الحرز على شدة الأعراض السريرية للمريض، الضغط، وجود آفة رئوي سادة، وجود ورم صلب أو إصابة فطرية سابقة، حالة المريض عند بدء الترفع الحروري وعمره.

في حال كان مجموع النقاط ≤٢١ فإن المريض يعتبر منخفض الخطورة وفي حال كان أقل أو يساوي ٢٠ فإن المريض مرتفع الخطورة.

1.2 هدف البحث وأهميته:

تحديد درجة خطورة حمى قلة العدلات عند مرضى الخباثات الدموية باستخدام كل من حرز MASCC والبروتين الارتكاسي C.

1.3 مناهج البحث و أدواته:

1.3.1 مكان الدراسة وزمنها:

مستشفي المواساة والأسد الجامعيين بدمشق

مابين تشرين الأول ٢٠٢١ حتى تشرين التاني ٢٠٢٢

1.3.2 نمط الدراسة:

دراسة حشدية cohort study، استقبالية، طولانية.

1.3.3 طريقة البحث:

تم إدخال مرضى الخباثات الدموية المراجعين لقسم الإسعاف بقصة حمى قلة عدلات مثبتة مخبرياً وسريرياً وبحاجة إلى القبول في المشفى ضمن الدراسة حيث تم جمع بياناتهم وتقييم درجة خطورة حمى قلة العدلات من خلال قيمة البروتين الارتكاسي C، وحرز MASCC.

تم جمع البيانات وإدخالها باستخدام برنامج Microsoft Office Excel 2013، وإجراء الدراسة الإحصائية باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية (SPSS)(نسخة20) واعتبار الفارق هام إحصائياً عند قيمة تنبؤية p.value أصغر من 0.05.

1- الإحصاء الوصفي (Description Statistical) : للمتغيرات الفئوية, قمنا بالاعتماد على التكرار , النسب المئوية , والأشكال البيانية , للمتغيرات المتواصلة استُخدمت مقاييس النزعة المركزية (المتوسط الحسابي, الانحراف المعياري , والمجال).

2- الإحصاء الاستدلالي (Inferential Statistiacal) : بالنسبة لاختبار العلاقات الإحصائية بين الخصائص القاعدية قمنا باستخدام الاختبارات الإحصائية التالية:

١) اختبار ت- ستودنت (t-test) : لاختبار الفروق القاعدية في المتغيرات المرضية بين المجموعات (مقارنة مع المتوسطات الحسابية)

٢) اختبار كاي المربع (x^2-test): لاختبار الفروق القاعدية في المتغيرات الفئوية بين المجموعات.

1.3.4 معايير الاشتمال والاستبعاد:

معايير الاشتمال:

- مرضى الأورام الدموية.
- مرضى حمى قلة العدلات المثبتة سريرياً ومخبرياً وبحاجة للقبول في المشفى.
- مرضى فوق سن ١٤ السنة (لأن نظام المشفى يحدد ذلك).

معايير الاستبعاد:

- مرضى حمى قلة العدلات المصابين بأورام أخرى أو مرضى نقص المناعة البدئية أو المكتسبة.
- مرضى حمى قلة العدلات الذين لم يتم التأكد من سوابق المرضية أو العلاجية (مثال: الإصابة الفطرية السابقة ضمن حرز MASCC)
- المرضى الذين لم يتم استكمال متابعة علاجهم ضمن مشافي الدراسة بسبب التخريج أو النقل إلى مشفى آخر

1.3.5 متغيرات الدراسة:

العمر, الجنس, الخباثة الدموية, نوع الجرعات المعطاة, التظاهرات السريرية, مدة الاستشفاء,قيمة العدلات, قيمة CRP, مشعر MASCC

1.3.6 ميزانية الدراسة :

لم يكن هناك أي ميزانية او كلفة إضافية.

1.3.7الاعتبارات الأخلاقية:

تقتضي أخلاقيات البحث العلمي احترام حقوق الآخرين وأراءهم سواء كانوا من الزملاء الباحثين أم المشاركين في البحث أم المستهدفين من البحث، ويجب أن يتبنى البحث قيمتي العمل الإيجابي وتجنب الضرر وهاتان القيمتان هما ركيزتا الاعتبارات الأخلاقية خلال عملية البحث.

1.3.8 الاستبيان والموافقة المستنيرة :

تم الإدراج في الملاحق نهاية البحث.

الفصل الثاني

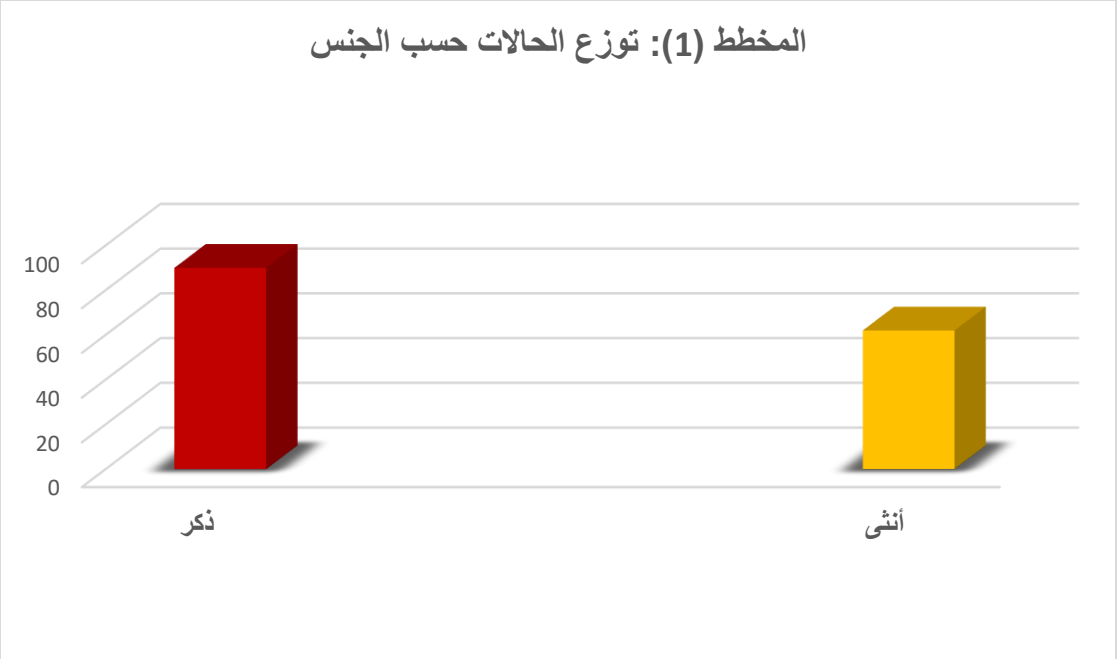
الدراسة الإحصائية

بلغ عدد مرضى الدراسة ١٥٢ مريضاً ممن لديهم خباثات دموية ومصابين بحمى قلة العدلات وتم قبوله ومتابعتهم بالمشفى.

2.1 توزع الحالات حسب الجنس:

الجدول (٢): توزع الحالات حسب الجنس	
الجنس	العدد
ذكر	90 (59.2%)
أنثى	62 (40.8%)
المجموع	152 (100%)

وجد خلال الدراسة غلبة الذكور المصابين بالخباثات الدموية مع حمى قلة العدلات على الإناث حيث بلغت نسبة الذكور المصابين ٥٩.٢٪ من مجموع مرضى الدراسة. مقابل ٤٠.٨ % للإناث

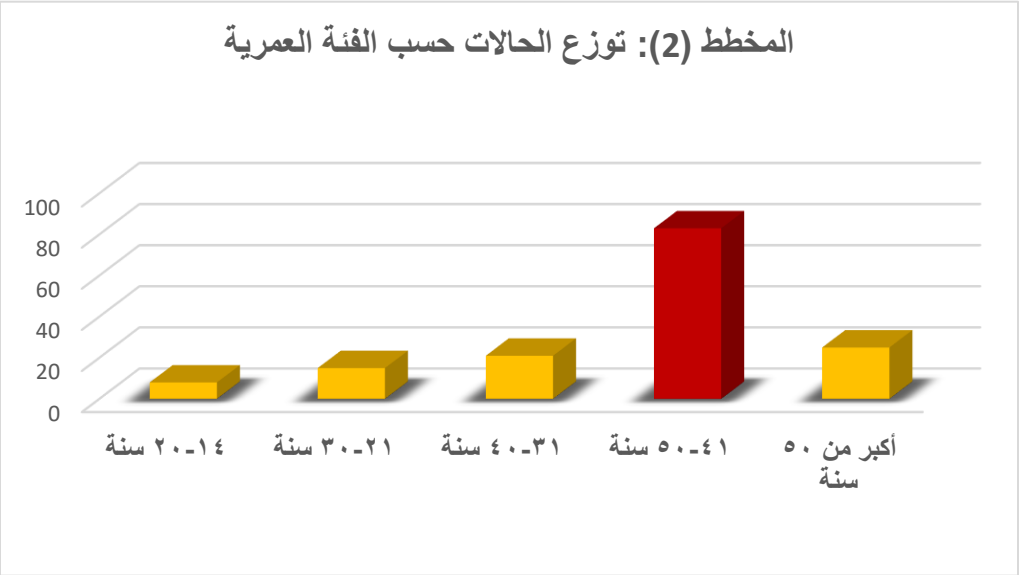


2.2 توزع الحالات حسب الفئة العمرية:

الجدول (٣): توزع الحالات حسب الفئة العمرية	
الفئة العمرية	العدد
١٤–٢٠ سنة	8 (5.3%)
٢١–٣٠ سنة	15 (9.9%)
٣١–٤٠ سنة	21 (13.8%)
٤١–٥٠ سنة	83 (54.6%)
أكبر من ٥٠ سنة	25 (16.4%)
المجموع	152 (100%)
المتوسط (سنة)\SD	45.8±6.4

SD:الانحراف المعياري

تراوحت أعمار مرضى الدراسة بين ١٤ و٥٤ سنة، وبلغ المتوسط ٤٥.٨ سنة. معظم مرضى الدراسة كانوا من الفئة العمرية (٤١–٥٠ سنة) وذلك بنسبة ٥٤.٦٪ تلاها الفئة العمرية (أكبر من ٥٠ سنة) وذلك بنسبة ١٦.٤٪، فيما كانت الفئة العمرية (أصغر من ٢٠ سنة) أقل الفئات العمرية شيوعاً بنسبة ٥.٣٪ من مجمل مرضى الدراسة.

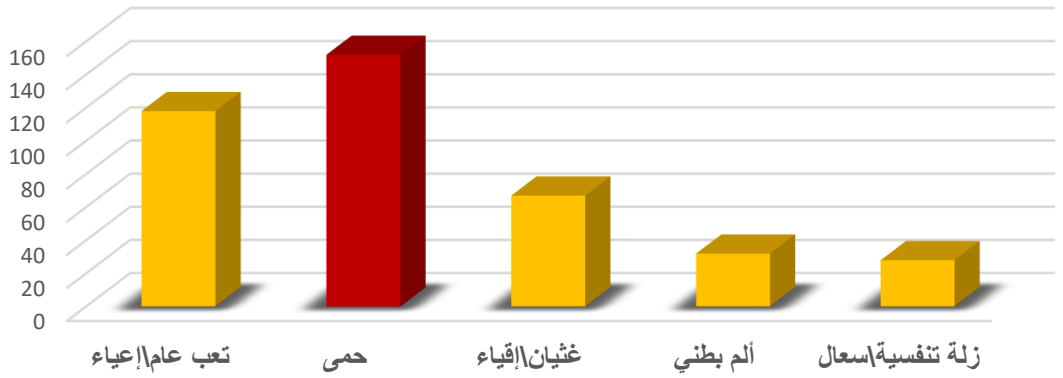


2.3توزع الحالات حسب التظاهرات السريرية:

الجدول (٤): توزع الحالات حسب التظاهرات السريرية	
التظاهرات السريرية	العدد
تعب عام\إعياء	118 (77.6%)
حمى	152 (100%)
غثيان\إقياء	67 (44.1%)
ألم بطني	32 (21.1%)
زلة تنفسية\سعال	28 (18.4%)

كان التعب العام والإعياء من أشيع التظاهرات السريرية المشاهدة لدى المرضى (بعد الحمى التي كانت حاضرة لدى الجميع) حيث بلغت نسبة أعراض التعب والإعياء ٧٧.٦٪، تلاها الأعراض الهضمية (غثيان\إقياء) بنسبة ٤٤.١٪، فيما كانت الزلة التنفسية\السعال الأقل شيوعاً بنسبة ١٨.٤٪ من مجمل الحالات.

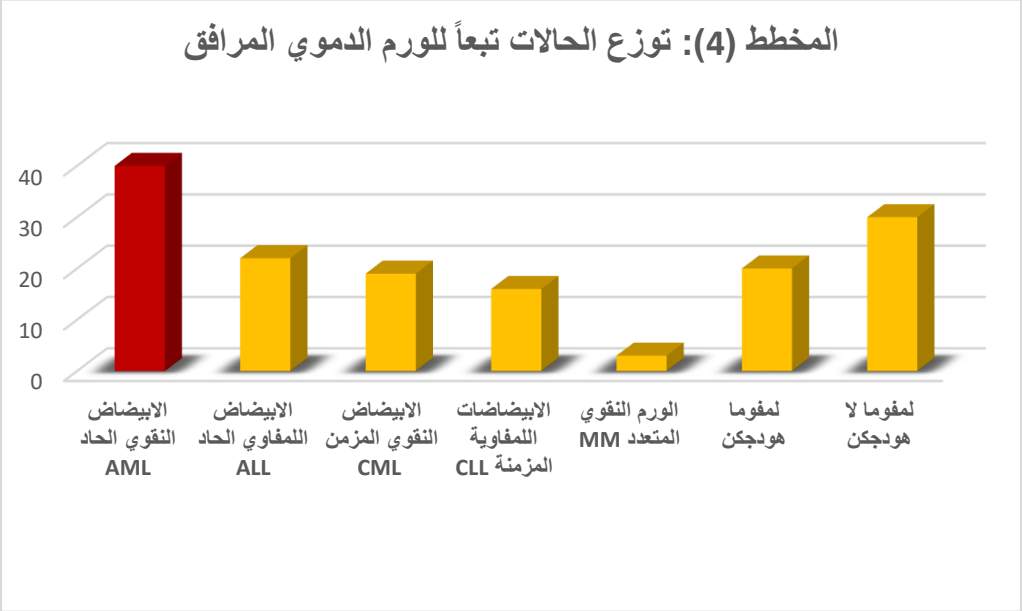
المخطط (3): توزع الحالات حسب التظاهرات السريرية



2.4 توزع الحالات تبعاً للورم الدموي المرافق:

الجدول (٥): توزع الحالات تبعاً للورم الدموي المرافق	
الورم الدموي المرافق	العدد
الابيضاض النقوي الحاد AML	49(32.2%)
الابيضاض اللمفاوي الحاد ALL	22 (14.4%)
الابيضاض النقوي المزمن CML	14 (9.2%)
الابيضاضات اللمفاوية المزمنة CLL	7 (4.6%)
الورم النقوي المتعدد MM	1 (0.6%)
لمفوما هودجكن	22(14.4%)
لمفوما لا هودجكن	37 (24.3%)

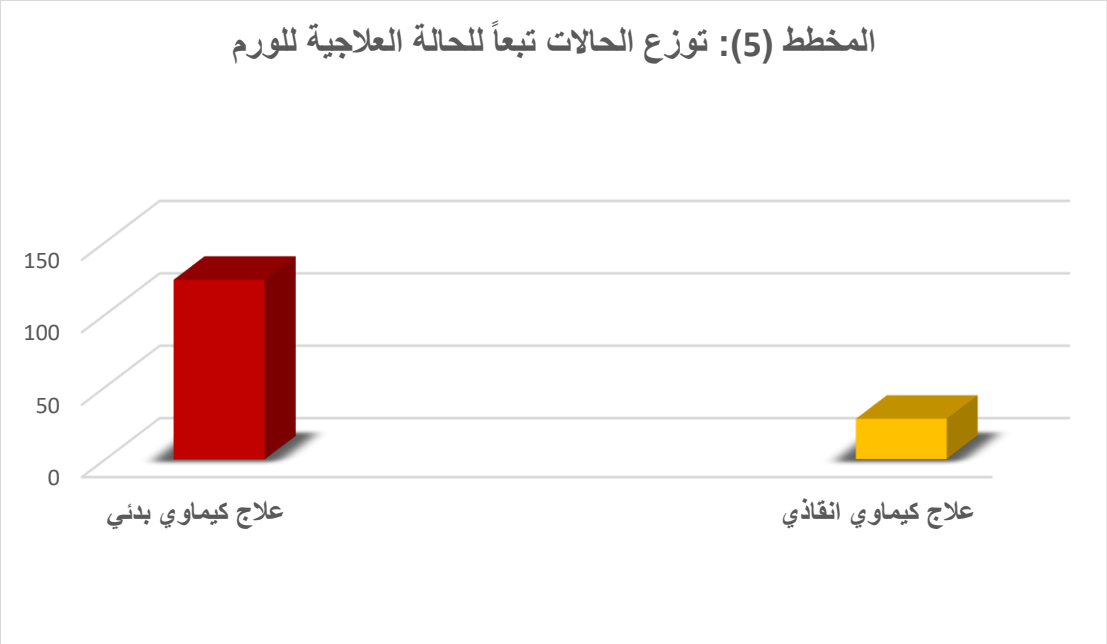
كان الابيضاض النقوي الحاد (AML) أشيع أنماط الأورام الدموية المشاهدة لدى المرضى حيث بلغت نسبة الابيضاض النقوي الحاد ٣٢.٢٪، تلاه لمفوما لا هودجكن بنسبة ٢٤.٣٪، فيما كان الورم النقوي المتعدد أقل الأنماط شيوعاً بنسبة ٠.٦٪ من مجمل مرضى الدراسة .



2.5 توزع الحالات تبعاً للحالة العلاجية للورم:

الجدول (٦): توزع الحالات تبعاً للحالة العلاجية للورم	
الحالة العلاجية للورم	**العدد**
علاج كيماوي بدئي	124 (81.6%)
علاج كيماوي انقاذي (Salvage)	28 (18.4%)
المجموع	152 (100%)

كان العلاج الكيماوي بدئياً في معظم الحالات وذلك بنسبة 81.6% مقابل 18.4% كان انقاذياً من مجمل مرضى الدراسة.



2.6 توزع الحالات حسب قيمة العدلات عند القبول:

كانت قيمة العدلات (أقل من ١٠٠ خلية\ملم^3) لدى معظم المرضى وذلك بنسبة ٦٥.١٪ من مجمل الحالات.

الجدول (٧): توزع الحالات حسب قيمة العدلات عند القبول	
التحليل المخبري	العدد
< ١٠٠ خلية\ملم^3	44 (28.9%)
> ١٠٠ خلية\ملم^3	108 (71.1%)

المخطط (6): توزع الحالات حسب قيمة العدلات عند القبول



2.7 توزع الحالات حسب متوسط قيمة البروتين الارتكاسي C:

الجدول (٨): توزع الحالات حسب متوسط قيمة البروتين الارتكاسي c	
التحليل الدموي	متوسط القيم المخبرية\SD
CRP (ملغ\ل)	61.2±7.9

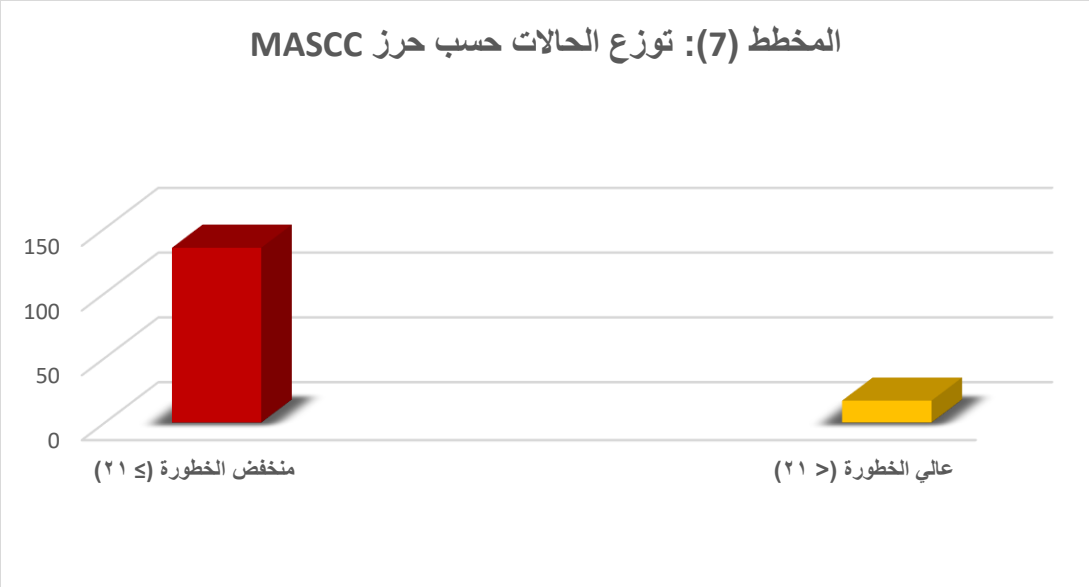
الانحراف المعياري:SD

بلغ متوسط قيمة البروتين الارتكاسي C (CRP) عند القبول ٦١.٢ ملغ\ل.

2.8 توزع الحالات حسب حرز MASCC:

الجدول (٩): توزع الحالات حسب حرز MASCC	
حرز MASCC	العدد
منخفض الخطورة (≤ ٢١)	135 (88.8%)
عالي الخطورة (< ٢١)	17 (11.2%)

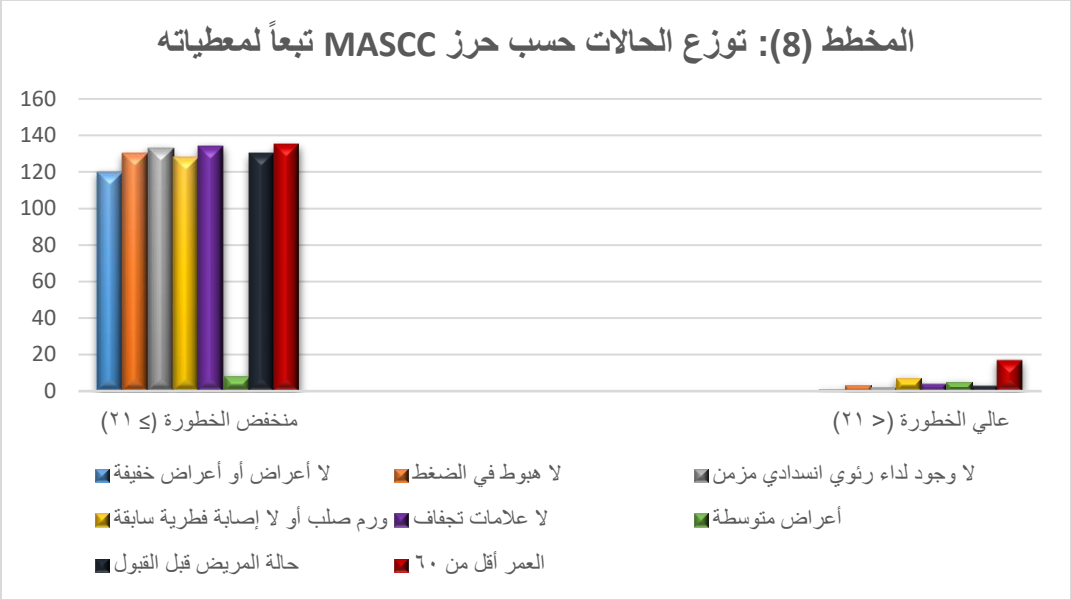
كانت معظم الحالات منخفضة الخطورة وفق حرز MASCC بنسبة ٨٨.٨٪ مقابل ١١.٢٪ عالية الخطورة.



2.9 توزع الحالات حسب حرز MASCC تبعاً لمعطياته:

توزعت معطيات حرز MASCC بين المرضى وفق الجدول التالي، حيث كانت أفضل النتائج وذلك وفق جميع المعطيات في مجموعة المرضى مع قيمة MASCC (≤ ٢١).

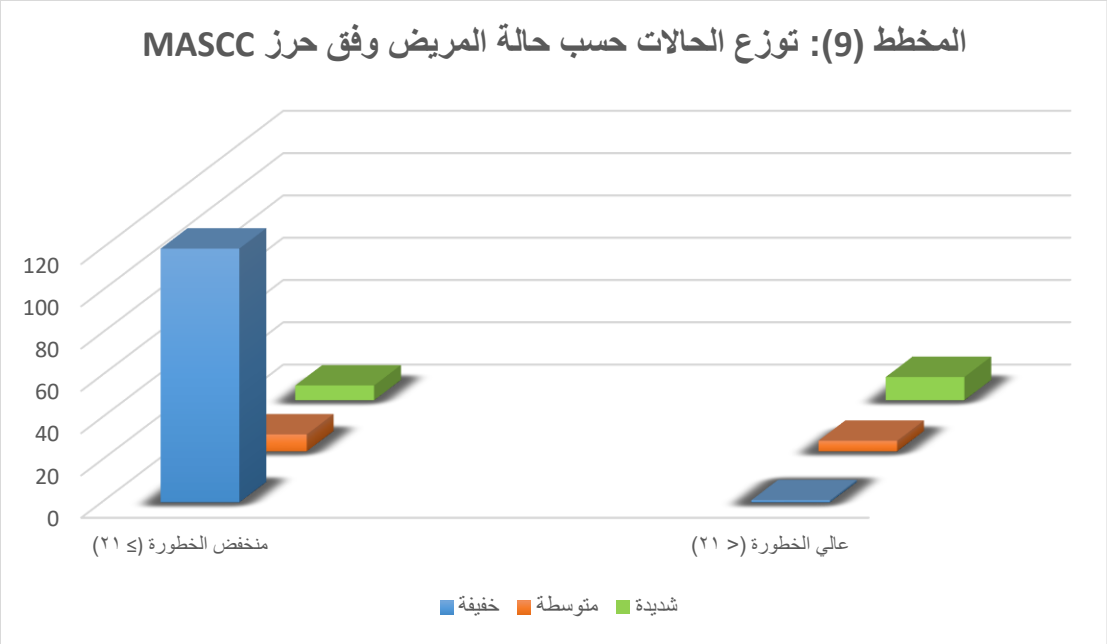
الجدول (١٠): توزع الحالات حسب حرز MASCC تبعاً لمعطياته		
معطيات حرز MASCC	قيمة حرز MASCC	
	منخفض الخطورة (≤ ٢١)	عالي الخطورة (< ٢١)
لا أعراض أو أعراض خفيفة	120(88.9%)	1 (5.9%)
لا هبوط في الضغط	130 (96.3%)	3 (17.6%)
لا وجود لداء رئوي انسدادي مزمن	133 (98.5%)	2 (11.8%)
ورم صلب أو لا إصابة فطرية سابقة	128 (94.8%)	7 (41.2%)
لا علامات تجفاف	134 (99.3%)	4 (23.5%)
أعراض متوسطة	8 (5.9%)	5 (29.4%)
حالة المريض عند بدء الحرارة	130 (96.3%)	3 (17.6%)
العمر أقل من ٦٠	133 (98.5%)	12 (100%)



2.10 توزع الحالات حسب حالة المريض وفق حرز MASCC:

الجدول (١١): توزع الحالات حسب حالة المريض وفق حرز MASCC		
حالة المريض العامة	قيمة حرز MASCC	
	منخفض الخطورة (≤ ٢١)	عالي الخطورة (< ٢١)
خفيفة	120 (88.9%)	1 (5.9%)
متوسطة	8 (5.9%)	5 (29.4%)
شديدة	7 (5.2%)	11 (64.7%)
P-Value	< 0.00001	

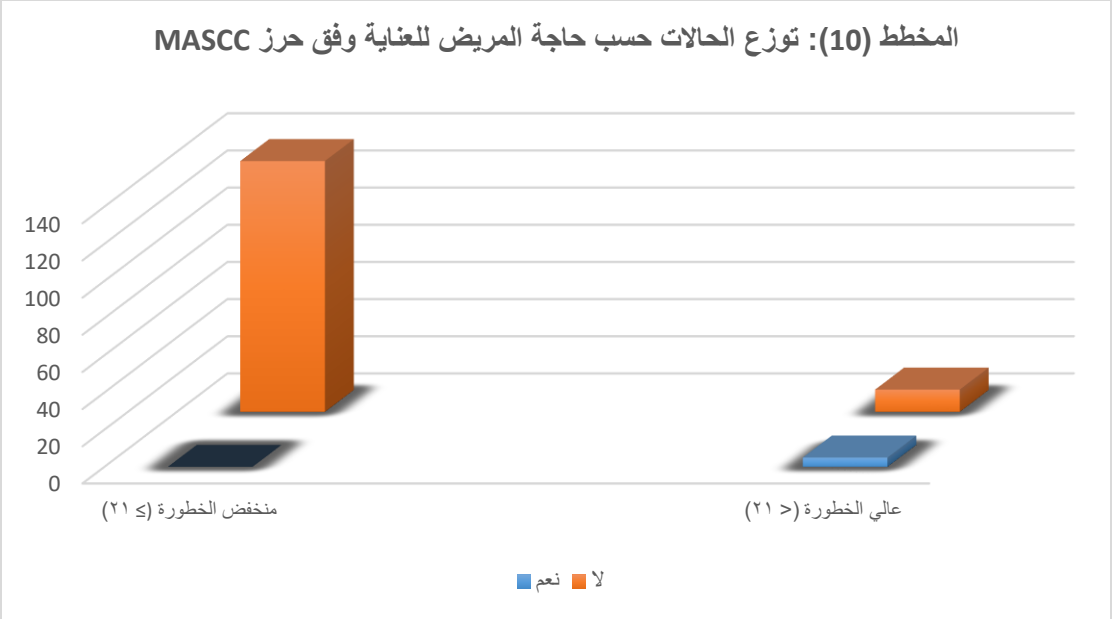
كانت حالة المريض العامة خفيفة الشدة في معظم الحالات مع قيمة MASCC (≤ ٢١) وذلك بنسبة ٨٨.٩٪ مقابل ٥.٩٪ في الحالات مع قيمة MASCC (< ٢١) مع وجود فارق إحصائي هام.



2.11 توزع الحالات حسب حاجة المريض للعناية وفق حرز MASCC:

الجدول (١٢): توزع الحالات حسب حاجة المريض للعناية وفق حرز MASCC		
الحاجة للعناية	قيمة حرز MASCC	
	منخفض الخطورة (≤ ٢١)	عالي الخطورة (< ٢١)
نعم	0 (0%)	5 (29.4%)
لا	135 (100%)	12 (70.6%)
P-Value	0.0015	

كانت نسبة الحاجة للعناية أعلى للمرضى مع قيمة MASCC (< ٢١) حيث بلغت نسبة القبول في العناية ٢٩.٤٪ مقابل ٠٪ للمرضى مع قيمة MASCC (≤ ٢١) مع وجود فارق إحصائي هام.

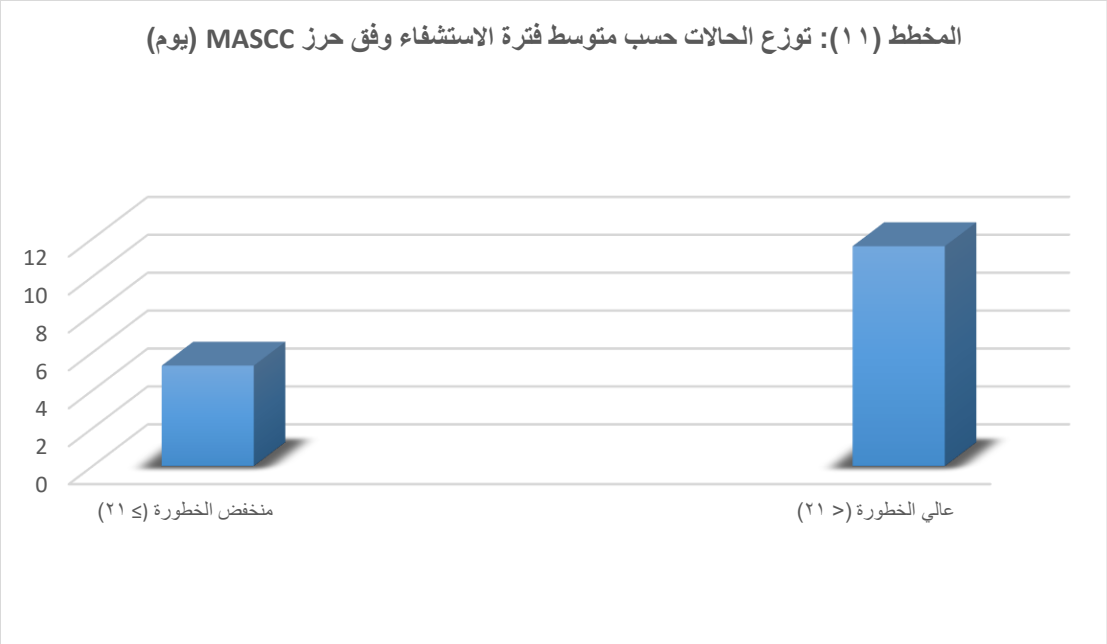


2.12 توزع الحالات حسب متوسط فترة الاستشفاء وفق حرز MASCC:

الجدول (١٣): توزع الحالات حسب متوسط فترة الاستشفاء وفق حرز MASCC		
SD\متوسط فترة الاستشفاء (يوم)	قيمة حرز MASCC	
	منخفض الخطورة (≤ ٢١)	عالي الخطورة (< ٢١)
	5.3±1.1	11.6±2.6
P-Value	0.00٦	

SD:الانحراف المعياري

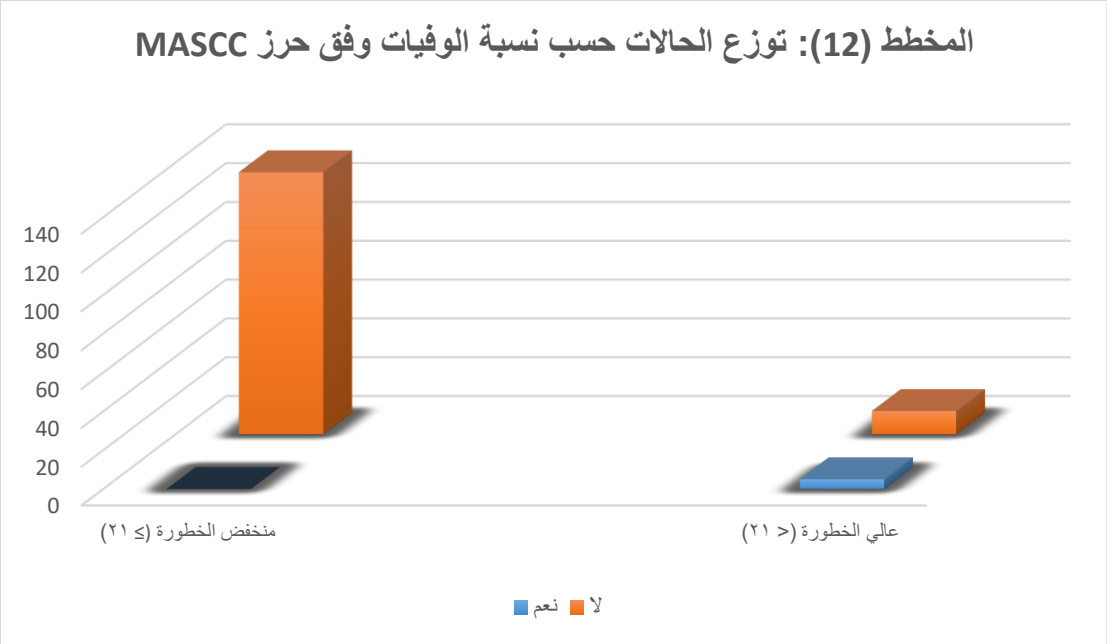
كان متوسط فترة الاستشفاء أعلى للمرضى مع قيمة MASCC (< ٢١) حيث بلغ ١١.٦ يوماً مقابل ٥.٣ يوماً للمرضى مع قيمة MASCC (≤ ٢١) مع وجود فارق إحصائي هام.



2.13 توزع الحالات حسب نسبة الوفيات وفق حرز MASCC:

الجدول (١٤): توزع الحالات حسب نسبة الوفيات وفق حرز MASCC		
حدوث الوفاة	قيمة حرز MASCC	
	منخفض الخطورة (≤ ٢١)	عالي الخطورة (< ٢١)
نعم	0 (0%)	5 (29.4%)
لا	135 (100%)	12 (70.5%)
P-Value	0.016	

كانت نسبة الوفيات أعلى للمرضى مع قيمة MASCC (< ٢١) حيث بلغت نسبة الوفيات ٢٩.٤٪ مقابل 0% للمرضى مع قيمة MASCC (≤ ٢١) مع وجود فارق إحصائي هام.

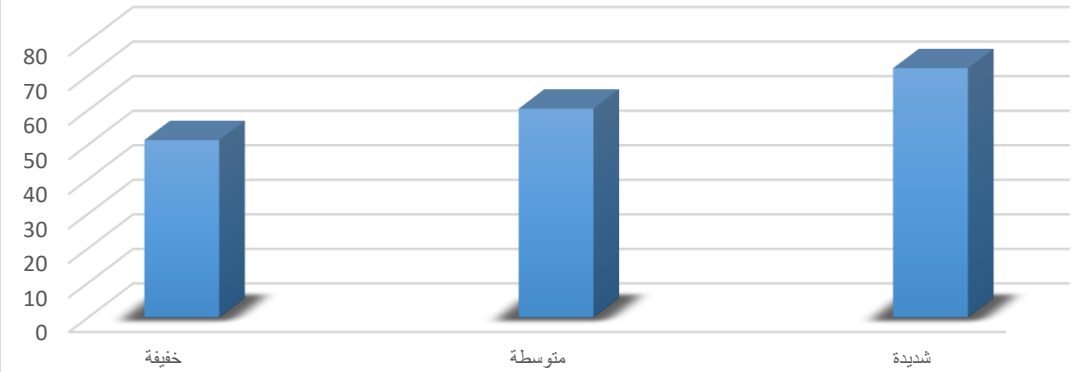


2.14 توزع الحالات حسب حالة المريض وفق قيمة CRP المصل:

الجدول (١٥): توزع الحالات حسب حالة المريض وفق قيمة CRP المصل	
حالة المريض العامة	متوسط قيمة CRP المصل (ملغال)
خفيفة	51.3±7.8
متوسطة	60.4±6.9
شديدة	72.1±9.01
P-Value	0.006

لوحظ ارتفاع قيمة CRP المصل مع ازدياد شدة الحالة العامة للمريض حيث كانت متوسط قيمة CRP ٥١.٣ ملغال في الحالات الخفيفة لتُصبح ٧٢.١ ملغال في الحالات الشديدة، مع وجود فارق إحصائي هام.

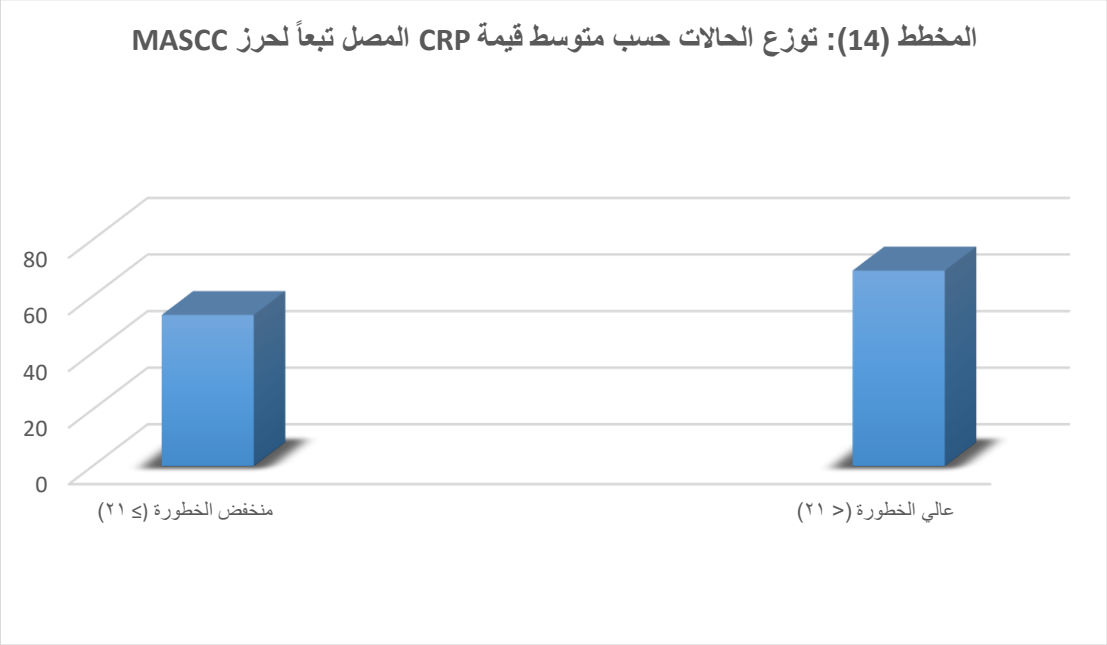
المخطط (13): توزع الحالات حسب حالة المريض وفق قيمة CRP المصل



2.15 توزع الحالات حسب متوسط قيمة CRP المصل تبعاً لحرز MASCC:

الجدول (١٦): توزع الحالات حسب متوسط قيمة CRP المصل تبعاً لحرز MASCC		
SDامتوسط قيمة CRP المصل	قيمة حرز MASCC	
	منخفض الخطورة (≤ ٢١)	عالي الخطورة (> ٢١)
	53.4±6.9	69.1±8.8
P-Value	0.0008	

ترافق ارتفاع متوسط قيمة CRP المصل مع الحالات عالية الخطورة وفق حرز (MASCC) حيث بلغت قيمة CRP المصل ٦٩.١ ملغال في الحالات عالية الخطورة مقابل ٥٣.٤ ملغال في الحالات منخفضة الخطورة وفق حرز (MASCC)، مع وجود فارق إحصائي هام.

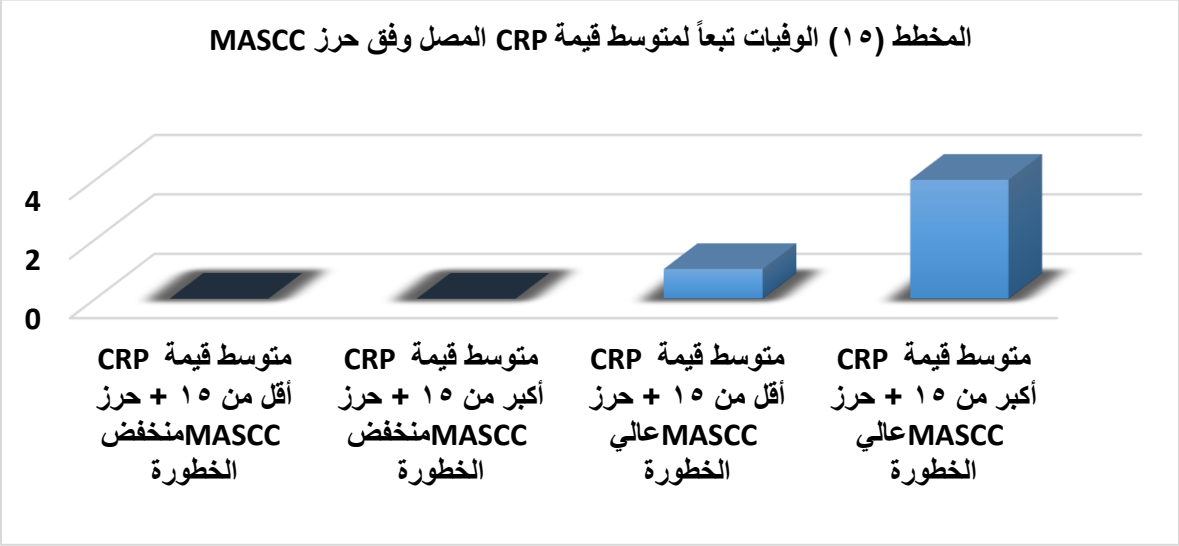


2.16 الوفيات تبعاً لمتوسط قيمة CRP المصل وفق حرز MASCC :

الجدول(17) الوفيات تبعاً لمتوسط قيمة CRP المصل وفق حرز MASCC	
CRP المصل مع حرز MASCC	نسبة الوفيات (N=5)
(متوسط قيمة CRP < 15) +حرز MASCC منخفض الخطورة (N=10)	0 (0%)
(متوسط قيمة CRP < 15) +حرز MASCC منخفض الخطورة (N=125)	0 (0%)
(متوسط قيمة CRP > 15) +حرز MASCC عالي الخطورة (N=3)	1 (5.8%)
(متوسط قيمة CRP < 15) +حرز MASCC عالي الخطورة (N=14)	4 (23.5%)
P-Value	0.033

كانت نسبة البقيا أعلى في الحالات المترافقة (متوسط قيمة CRP< 15 أو > 15) مع حرز MASCC منخفض الخطورة حيث بلغت 100% مقابل 84.2% للحالات مع (متوسط قيمة CRP> 15مع حرز MASCC

عالي الخطورة) ونسبة بقيا بلغت 76.5% للحالات مع (متوسط قسمة CRP> 15 مع حرز MASCCعالي الخطورة) مع وجود فارق إحصائي هام.



الفصل الثالث

الاستنتاجات والمقارنة مع الدراسات العالمية

- بلغ عدد مرضى الدراسة ١٥٢ مريضاً ممن لديهم خباثات دموية ومصابين بحمى قلة العدلات وتم قبوله ومتابعتهم بالمشفى، ولوحظ غلبة الذكور المصابين بالخباثات الدموية مع حمى قلة العدلات على الإناث حيث بلغت نسبتهم ٥٩.٢٪ من مجموع مرضى الدراسة.
- تراوحت أعمار مرضى الدراسة بين ١٧ و٥٤ سنة، وبلغ المتوسط ٤٥.٨ سنة، وكان معظم مرضى الدراسة ضمن الفئة العمرية (٤١–٥٠ سنة) وذلك بنسبة ٥٤.٦٪. تلاها الفئة العمرية (أكبر من ٥٠ سنة) وذلك بنسبة ١٦.٤٪، فيما كانت الفئة العمرية (أصغر من ٢٠ سنة) أقل الفئات العمرية شيوعاً بنسبة ٥.٣٪ من مجمل مرضى الدراسة.
- التعب العام والإعياء من أشيع التظاهرات السريرية المشاهدة لدى المرضى (بعد الحمى التي كانت حاضرة لدى الجميع) حيث بلغت نسبتها ٧٧.٦٪، تلاها الأعراض الهضمية (غثيان\إقياء) بنسبة ٤٤.١٪، فيما كانت الزلة التنفسية\السعال الأقل شيوعاً بنسبة ١٨.٤٪ من مجمل الحالات.
- الابيضاض النقوي الحاد (AML) أشيع أنماط الأورام الدموية المشاهدة لدى المرضى وذلك بنسبة ٣٢.٢٪، تلاه لمفوما لا هودجكن بنسبة ٢٤.٣٪، فيما كان الورم النقوي المتعدد أقل الأنماط شيوعاً بنسبة ٠.٦٪ من مجمل مرضى الدراسة.
- كان العلاج الكيماوي بدئياً في معظم الحالات وذلك بنسبة ٨١.٦٪ مقابل ١٨.٤٪ كان انقاذياً من مجمل مرضى الدراسة.
- معظم الحالات منخفضة الخطورة وفق حرز MASCC بنسبة ٨٨.٨٪ مقابل ١١.٢٪ عالية الخطورة.

- حالة المريض العامة خفيفة الشدة في معظم الحالات مع قيمة (MASCC ≥ 21) وذلك بنسبة ٨٨.٩٪ مقابل ٥.٩٪ في الحالات مع قيمة (MASCC < 21) مع وجود فارق إحصائي هام.
- نسبة الحاجة للعناية أعلى للمرضى مع قيمة (MASCC < 21) حيث بلغت ٢٩.٤٪ مقابل ٠٪ للمرضى مع قيمة (MASCC ≥ 21) مع وجود فارق إحصائي هام.
- متوسط فترة الاستشفاء أعلى للمرضى مع قيمة (MASCC < 21) حيث بلغ ١١.٦ يوماً مقابل ٥.٣ يوماً للمرضى مع قيمة (MASCC ≥ 21) مع وجود فارق إحصائي هام.
- نسبة الوفيات أعلى للمرضى مع قيمة (MASCC < 21) حيث بلغت ٢٩.٤٪ مقابل ٠٪ للمرضى مع قيمة (MASCC ≥ 21) مع وجود فارق إحصائي هام.
- لوحظ ارتفاع قيمة CRP المصل مع ازدياد شدة الحالة العامة للمريض حيث كانت متوسط قيمته ٥١.٣ ملغال في الحالات الخفيفة لتُصبح ٧٢.١ ملغال في الحالات الشديدة، مع وجود فارق إحصائي هام.
- ترافق ارتفاع متوسط قيمة CRP المصل مع الحالات عالية الخطورة وفق حرز (MASCC) حيث بلغت قيمته ٦٩.١ ملغال مقابل ٥٣.٤ ملغال في الحالات منخفضة الخطورة وفق حرز (MASCC)، مع وجود فارق إحصائي هام.
- نسبة البقيا أعلى في الحالات المترافقة مع (متوسط قيمة CRP< 15 أو >15) مع حرز MASCC منخفض الخطورة حيث بلغت 100% مقابل 84.2% للحالات مع (متوسط قيمة CRP< 15مع حرز MASCC عالي الخطورة) ونسبة بقيا بلغت 76.5% للحالات مع (متوسط قيمة CRP>15 مع حرز MASCC عالي الخطورة مع وجود فارق إحصائي هام.

المقارنة مع الدراسات العالمية:

١-المقارنة حسب عدد مرضى الدراسة:

الجدول (١٨): المقارنة حسب عدد مرضى الدراسة					
عدد المرضى	دراستنا	دراسة Nadeem	دراسة Honar	دراسة Corrado	دراسة Combariza
	152	226	279	100	237

دراسة Honar تحوي أكبر عدد من المرضى حيث بلغ ٢٧٩ مريضاً مقارنة مع دراسة combariza التي اشتملت على ٢٣٧مريضاً و دراسة Nadeem التي اشتملت على ٢٢٦ مريضاً ودراستنا التي اشتملت على ١٥٢ مريضاً، فيما كانت دراسة Corrado بأقل عدد من المرضى واشتملت على ١٠٠ مريضاً.

٢-المقارنة حسب العمر والجنس:

الجدول (١٩): المقارنة حسب العمر والجنس					
المقارنة حسب	دراستنا	دراسة Nadeem	دراسة Honar	دراسة Corrado	دراسة Combariza
متوسط العمر (سنة)	45.8	20	58.5	53.5	41
الجنس	دراستنا	دراسة Nadeem	دراسة Honar	دراسة Corrado	دراسة Combariza
ذكر	90 (59.2%)	173 (76.5%)	157 (56.3%)	72 (72%)	133(56.12%)
أنثى	62 (40.8%)	53 (23.5%)	122 (43.7%)	28 (28%)	104(43.88%)

تقارب متوسط عمر المرضى في دراسة Honar ودراسة Corrado مع رجحان لدراسة Honar حيث بلغ ٥٨.٥ سنة مقابل ٥٣.٥ سنة في دراسة Corrado، فيما كان متوسط العمر في دراستنا ٤٥.٨ سنة، ومتوسط العمر في دراسة combariza٤١ سنة , وكان متوسط العمر الأقل في دراسة Nadeem حيث بلغ ٢٠ سنة.

كما تشابهت جميع الدراسات من حيث غلبة الإصابة لدى الذكور مقارنة مع الإناث مع رجحان لدراسة Nadeem حيث بلغت نسبة الذكور فيها ٧٦.٥٪ مقابل ٧٢٪ للذكور في دراسة Corrado ونسبة ٥٩.٢٪ للذكور في دراستنا ونسبة ٥٦.٣٪ للذكور في دراسة Honar و٥٦.١٢٪ للذكور في combariza.

٣-المقارنة حسب الورم الدموي المرافق:

تشابهت دراستنا ودراسة Nadeem ودراسة Honar من حيث أن الابيضاضات الدموية الحادة كانت الأشيع بين المرضى (وكان الابيضاض النقوي الحاد AML هو الأشيع في دراستنا بنسبة ٢٦.٣٪ في حين كان الابيضاض اللمفاوي الحاد هو الأشيع في دراسة Nadeem بنسبة ٤٠.٣٪)، أما دراسة Corrado فشكلت اللمفوما النسبة الأشيع بين الحالات حيث بلغت ٤٧٪ من مجمل الحالات.

الجدول (20): المقارنة حسب الورم الدموي المرافق					
الورم المرافق	دراستنا	دراسة Nadeem	دراسة Honar	دراسة Corrado	دراسة Combariza
الابيضاض النقوي الحاد AML	49 (32.2%)	61 (26.9%)	141 (50.5%)	22 (22%)	مجموع مرضى الابيضاضات الحادة 161 (68%)
الابيضاض اللمفاوي الحاد ALL	22 (14.4%)	91 (40.3%)		10 (10%)	
الابيضاض النقوي المزمن CML	14 (9.2%)	-	7 (2.5%)	1 (1%)	
الابيضاضات اللمفاوية المزمنة CLL	7 (4.6%)	-		7 (7%)	
الورم النقوي المتعدد MM	1 (0.6%)	-	39 (13.9%)	7 (7%)	
لمفوما هودجكن	22 (14.4%)	19 (8.4%)	9 (3.2%)	47 (47%)	مجموع مرضى اللمفوما ٥٥ (٢٣٪)
لمفوما لا هودجكن	37 (24.3%)		83 (29.7%)		
أخرى	-	23 (10.2%)	-	-	٢١ (٩٪)

٤-المقارنة حسب توزع الحالات وفق حرز MASCC:

الجدول (٢١): المقارنة حسب توزع الحالات وفق حرز MASCC					
حرز MASCC	دراستنا	دراسة Nadeem	دراسة Honar	دراسة Corrado	دراسة combariza
منخفض الخطورة (≤ ٢١)	135 (88.8%)	132 (58.4%)	105 (37.6%)	90 (90%)	134(56.5%)
عالي الخطورة (< ٢١)	17 (11.2%)	94 (41.6%)	174 (62.4%)	10 (10%)	103(43.5)

تشابهت دراستنا ودراسة Nadeem ودراسة Corrado و combariza من حيث أن معظم الحالات كانت منخفضة الخطورة وذلك وفق (حرز MASCC) مع رجحان لدراسة Corrado حيث بلغت النسبة ٩٠٪ مقابل ٨٨.٨٪ لمرضى الخطورة المنخفضة في دراستنا ونسبة ٥٨.٤٪ لمرضى الخطورة المنخفضة في دراسة Nadeem، ٥٦.٥٪ في دراسة combariza فيما كانت معظم الحالات عالية الخطورة في دراسة Honar وذلك بنسبة ٦٢.٤٪ من مجمل الحالات.

٥- المقارنة حسب توزع الحالات وفق حالة المريض:

الجدول (٢٢): المقارنة حسب توزع الحالات وفق حالة المريض				
حالة المريض العامة	دراستنا		دراسة Nadeem	
	منخفض الخطورة	عالي الخطورة	منخفض الخطورة	عالي الخطورة
خفيفة	120 (88.9%)	1 (5.9%)	64 (48.5%)	23 (25%)
متوسطة	8 (5.9%)	5 (29.4%)	56 (42.5%)	49 (52%)
شديدة	7 (5.2%)	11 (64.7%)	12 (9.1%)	22 (23%)
P-Value	< 0.00001		0.0001	
حالة المريض العامة	دراسة Combariza		دراسة Corrado	
	منخفض الخطورة	عالي الخطورة	منخفض الخطورة	عالي الخطورة
خفيفة	134 (56.5%)		86 (95.5%)	3 (30%)
متوسطة	103 (43.5%)		3 (3.3%)	1 (10%)
شديدة			1 (1.1%)	6 (60%)
P-Value	-		-	

تشابهت دراستنا ودراسة Nadeem ودراسة Corrado من حيث أن حالة المريض العامة كانت خفيفة لدى معظم الحالات منخفضة الخطورة وفق (حرز MASCC) مع رجحان لدراسة Corrado حيث بلغت النسبة ٩٥.٥٪ مقابل ٨٨.٩٪ لمرضى الخطورة المنخفضة في دراستنا ونسبة ٤٨.٥٪ لمرضى الخطورة المنخفضة في دراسة Nadeem، كما كانت حالة المريض العامة شديدة في معظم الحالات عالية الخطورة في دراستنا ودراسة Corrado وكانت متوسطة الشدة في دراسة Nadeem، مع وجود فارق إحصائي هام.

٦-المقارنة حسب فترة الاستشفاء:

الجدول (٢٣): المقارنة حسب فترة الاستشفاء				
متوسط فترة الاستشفاء SD (يوم)	دراستنا		دراسة Nadeem	
	منخفض الخطورة	عالي الخطورة	منخفض الخطورة	عالي الخطورة
	5.3±1.1	11.6±2.6	6	7
متوسط فترة الاستشفاء SD (يوم)	دراسة Honar		دراسة Corrado	
	منخفض الخطورة	عالي الخطورة	منخفض الخطورة	عالي الخطورة
	-	-	4	8

تشابهت دراستنا ودراسة Nadeem ودراسة Corrado من حيث أن متوسط فترة الاستشفاء كانت أعلى لدى مرضى الخطورة العالية وفق (حرز MASCC) مع رجحان لدراستنا حيث بلغ متوسط فترة الاستشفاء لدى مرضى الخطورة العالية ١١.٦ يوماً مقابل ٨ يوم لمرضى الخطورة العالية في دراسة Corrado و٧ يوم لمرضى الخطورة العالية في دراسة Nadeem.

٧-المقارنة حسب الحاجة للعناية:

الجدول (٢٤): المقارنة حسب الحاجة للعناية				
الحاجة للعناية	دراستنا		دراسة Nadeem	
	منخفض الخطورة	عالي الخطورة	منخفض الخطورة	عالي الخطورة
	٠ (٠%)	5 (29.4%)	-	-
P-Value	0.0015		-	
حدوث الوفاة	دراسة Honar		دراسة Corrado	
	منخفض الخطورة	عالي الخطورة	منخفض الخطورة	عالي الخطورة
	0 (0%)	10 (5%)	-	-
P-Value	0.01		-	

تشابهت دراستنا ودراسة Honar من حيث أن الحاجة للعناية المشددة كانت فقط لدى مرضى الخطورة العالية وفق (حرز MASCC) مع رجحان لدراستنا حيث بلغت نسبة الحاجة للعناية لدى مرضى الخطورة العالية ٢٩.٤٪ مقابل ٥٪ للحاجة للعناية لدى مرضى الخطورة العالية في دراسة Honar، مع وجود فارق إحصائي هام في كليهما.

٨-المقارنة حسب نسبة الوفيات:

الجدول (25): المقارنة حسب نسبة الوفيات					
حدوث الوفاة	دراستنا		دراسة Nadeem		دراسة combariza
	منخفض الخطورة	عالي الخطورة	منخفض الخطورة	عالي الخطورة	منخفض الخطورة	عالي الخطورة
	%(٠)٠	5 (29.4%)	0 (0%)	8 (8.5%)	7 (3%)	31 (13%)
P-Value	0.016		0.001		<0.001	
حدوث الوفاة	دراسة Honar		دراسة Corrado			
	منخفض الخطورة	عالي الخطورة	منخفض الخطورة	عالي الخطورة		
	1 (1%)	6 (3%)	3 (3.3%)	4 (40%)		
P-Value	0.26		-			

تشابهت جميع الدراسات من حيث أن نسبة الوفيات كانت أعلى لدى مرضى الخطورة العالية وفق (حرز MASCC) مع رجحان لدراسة Corrado حيث بلغ نسبة الوفيات لدى مرضى الخطورة العالية ٤٠٪ مقابل ١١.٨٪ لمرضى الخطورة العالية في دراستنا ونسبة ٨.٥٪ لمرضى الخطورة العالية في دراسة Nadeem ونسبة ٣٪ لمرضى الخطورة العالية في دراسة Honar.

٩- المقارنة حسب نسبة الوفيات وفق حرز (MASCC) مع متوسط قيمة (CRP) :

الجدول (26) المقارنة حسب نسبة الوفيات وفق حرز(MASCC) مع متوسط قيمة (CRP)		
CRP المصل مع حرز MASCC	د راستنا	د ارسة Combariza
	نسبة الوفيات	نسبة الوفيات
(متوسط قيمة CRP < 15) +حرز MASCC منخفض الخطورة	0(0%)	(0%)
(متوسط قيمة CRP < 15) +حرز MASCC منخفض الخطورة	0(0%)	(9%)
(متوسط قيمة CRP > 15)+حرز MASCC عالي الخطورة	1(5.8%)	(2%)
(متوسط قيمة CRP < 15) +حرز MASCC عالي الخطورة	4(23.5%)	(36%)
P-Value	0.033	–

تشابهت دراستنا مع دراسة Comariza من حيث أن أعلى نسبة للوفيات كانت للحالات ذات (متوسط قيمة CRP> 15) + حرز MASCC عالي الخطورة مع رجحان دراسة Combariza حيث بلغت النسبة 36% مقابل 23.5% لنفس المجموعة في دراستنا , وكانت نسبة الوفيات 0% في كلا الدراستين للحالات ذات (متوسط قيمة CRP< 15)+ حرز MASCC منخفض الخطورة, أم الحالات ذات (متوسط قيمة CRP> 15) + حرز MASCC منخفض الخطورة فكانت نسبة الوفيات 0% في درستنا مقابل 9% في دراسة Combariza .

مناقشة النتائج والتوصيات

الاستنتاجات:

من خلال دراستنا ومقارنتها مع الدراسات عالمية الأخرى يتبين لدينا:

أن الذكور المصابين بالخباثات الدموية أكثر عرضة لتطوير حمى قلة العدلات من الإناث بسبب شيوع الخباثات الدموية بكل أنماطها لديهم .

شيوع حدوثها في دراستنا في الفئات العمرية المتوسطة والمتقدمة ولا سيما الفئة العمرية ٤٠–٥٠ سنة مما يدل على انتشار الخباثات في بلدنا في فئات عمرية أقل من البلاد الأخرى.

الابيضاض النقوي الحاد AMLهو أشيع أنماط الخباثات الدموية المشاهدة عند مرضى قلة العدلات نتيجة العلاج الكيماوي المستخدم النشط للعدلات لفترة أطول من٧ أيام تلاه اللمفوما .

أما بدراسة حرز MASCC والبروتين الارتكاسي C تبين لدينا:

- يزداد سوء الحالة العامة لمرضى الأورام الدموية المصابين بحمى قلة العدلات مع قيمة (MASCC < 21).
- تزداد الحاجة للعناية لدى مرضى الأورام الدموية المصابين بحمى قلة العدلات مع قيمة (MASCC < 21).
- تزداد فترة الاستشفاء لدى مرضى الأورام الدموية المصابين بحمى قلة العدلات مع قيمة (MASCC < 21).
- تكون نسبة الوفيات أعلى لدى مرضى الأورام الدموية المصابين بحمى قلة العدلات مع قيمة (MASCC < 21).

- ارتفاع قيمة CRP المصل مع ازدياد شدة الحالة العامة للمريض وكذلك ترافق ارتفاع مع متوسط CRP المصل مع الحالات عالية الخطورة وفق حرز MASCC.

ولكن على الرغم من إثبات أهمية حرز MASCC و البروتين الارتكاسي C في تحديد مرضى حمى قلة العدلات منخفض وعالي الخطورة, لم يكن أي منهما بمفرده معياراً لقبول المرضى او تخريجهم من المشفى, حيث كانت قيمة العدلات ووجود الترفع الحروري هم المعياران الأساسيان لقبول المرضى و استمرار بقائهم في المشفى في دراستنا والدراسات الأخرى المنشورة على حد سواء , وكان تحسن قيمة العدلات وتراجع الترفع الحروري بالإضافة إلى التقييم السريري من قبل الإخصائيين أساس تسريح مرضى حمى قلة العدلات من المشفى واستكمال المعالجة المنزلية .

التوصيات:

ضمن ظروف ومعطيات دراستنا فإننا نوصي بما يلي:

- استخدام التقييم وفق حرز (MASCC) لدى مرضى الأورام الدموية المصابين بحمى قلة العدلات للمساعدة في تحديد شدة الحالة والحاجة للعناية والخطورة عموماً.
- إيلاء مرضى الأورام الدموية المصابين بحمى قلة العدلات المترافقين مع قيمة حرز (MASCC) منخفضة (< 21) اهتماماً خاصاً نظراً لارتفاع نسبة الخطورة لديهم.
- عدم اعتماد حرز MASCC و البروتين الارتكاسي C كمعايير لقبول المرضى أو تخريجهم بدل من التقييم المخبري والسريري من قبل الأطباء المختصيين .
- تحري مصادر الانتان المسؤولة عن الحمى المرافقة لقلة العدلات لدى مرضى الأورام الدموية والعمل على علاجها منعاً لتفاقم الحالة.

الملاحق (APPENDICS)

الملحق(١) االموافقة المستنيرة :

سوف يتم إجراء بحث عن أهمية كل من حرز MASCC وقيمة البروتين الارتكاسي C عند مرضى الخباثات الدموية المصابين بحمى قلة العدلات والمقبولين في مشفى المواساة والأسد الجامعيين، ندعو للمشاركة بالبحث ولكم الحرية القبول والرفض.

لكن قبل تحدي القرار يرجى قراءة المعلومات التالية:

سيتم الاطلاع على معلومات المريض الطبية من قبل الأطباء والباحثين المشاركين في الدراسة وبعلم إدارة المشفى.

لن يتم نشر أي معلومة شخصية متعلقة بالمريض.

الموافقة على الدراسة لن يؤثر على التدبير حلال إقامته بالمشفى.

إن عدم الموافقة على الدخول في الدراسة لن يؤثر على التدبير خلال إقامته في المشفى.

لقد قرأت المعلومات أعلاه وكانت لدي لفرصة لطرح الأسئلة وحصلت على أجوبة مقنعة ولذلك أعلن موافقتي على دخول مريضي الدراسة

اسم المشارك وتوقيعه:

اسم الباحث وتوقيعه: د.آلاء ظروف

الملحق(٢) استمارة البحث:

البيانات الشخصية		
الاسم:	العمر:	الجنس:
الورم الدموي المُصاب به:	تأريخ آخر جرعة:	
التظاهرات السريرية		
القيم المخبرية عند القبول		
CRP:	Neutrophilic:	WBC:
حرز MASCC		
الحالة السريرية للمريض بعد القبول وتلقي العلاج والمتابعة		
تحسن	شفاء	نقل إلى العناية المشددة	وفاة

حرز MASCC	
العوامل الإنذارية	العلامة
شدة المرض:	
لا أعراض	٥
أعراض خفيفة	٥
أعراض متوسطة	٣
لا هبوط ضغط شرياني	٥
لا COPD	٤
لا إصابة فطرية سابقة	٤
لا تجفاف	٣
مريض عيادة عند بدء الحمى	٣
العمر أقل من ٦٠ سنة	٢

Abstract

Aim and Importance:

Febrile neutropenia is one of the most common complication in patients with hematologic neoplasms , and its severity can be identifying by using both of the MASCC score and the C-reactive protein, and thus determine the percentage of cure and mortality for them.

Patients and methods:

Data were collected of patients with hematologic neoplasms and with a history, laboratory and clinical evidence of febrile neutropenia who needed hospital admission and the evaluation of the severity of febrile neutropenia through the C-reactive protein value and the MASCC score.

Results:

- ✓ The general condition of patients was mild in most cases with a value (MASCC ≥ 21) in 88.9% compared to 5.9% in cases with a MASCC value < 21), with statistical significant.
- ✓ The need for ICU was higher in patients with a (MASCC value < 21), reaching 29.4% compared to 0% in patients with a value (MASCC ≥ 21), with statistical significant.
- ✓ The median hospitalization period was higher in patients with (MASCC value < 21), reaching 11.6 days compared to 5.3 days in patients with (MASCC value ≥ 21), with statistical significant.
- ✓ The mortality rate was higher in patients with (MASCC value < 21), reaching 11.8% compared to 0% in patients with a value (MASCC ≥ 21), with statistical significant.

Conclusion:

In general، The MASCC score is a good indicator to determine the severity of febrile neutropenia in patients with hematologic neoplasms.

Key words: febrile, neutropenia, severity, hematologic, neoplasms.

REFERENCES

المراجع

1. Klatersky J ،Paesmans M ،Rubenstein EB et al.The multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index:A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic Cancer Patients. J ClinOncol 2010; 18: 3038-3051.

2. Innes H ،Lim SL ،Hall A et al. Management of febrile neutropenia in solid tumours and lymphomas using the Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index: feasibility and safety in routine clinical practice. Support Care Cancer 2008; 16: 485–491.

3. Ha¨ma¨ la¨ inen S ،Kuittinen T ،Matinlauri I et al. Neutropenic fever and severe sepsis in adult acute myeloid leukemia patients 82 receiving intensive chemotherapy: causes and consequences. Leuk Lymphoma 2012; 49: 495–501.

4. Feld R. Bloodstream infections in cancer patients with febrile neutropenia. Int J Antimicrob Agents 2008; 32 (Suppl): S30–S33.

5. Repetto L.Greater risks of chemotherapy toxicity in elderly patients with cancer.J Support Care Oncol 2013;1(Suppl 2): 18–24.

6. Cullen M ،Steven N ،Billingham L et al. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumours and lymphomas. NEngl J Med 2011; 353: 988–998.

7. Skovbjerg S ،Welinder-Olsson C ،Kondori N et al. Optimization of the detection of microbes in blood from immunocompromised patients with haematological malignancies. ClinMicrobiol Infect 2009; 15: 683–686.

8. Seifert H ،Cornely O ،Seggewiss K et al. Bloodstream infection in neutropenic cancer patients related to nontunnelled catheters determined by quantitative blood cultures ،differential time to positivity ،and molecular epidemiological typing with pulsed-field gel electrophoresis. J Clin Microbiol 2011; 41: 118–123.

9. Kibbler CC ،Prentice HG. Pathogen shift in febrile neutropenia. Curr Opin Infect Dis2009; 12: 351–354.

10. Vidal L ،Paul M ،Ben Dor I et al. Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients. Cochrane Database Syst Rev 2010 (issue 4).

11. Engel A ،Steinbach G ،Kern P ،Kern WV. Diagnostic value of procalcitonin serum levels in neutropenic patients with fever: comparison with interleukin-8. Scand J Infect Dis. 2013;31:185-189.

12. Giamarellou H ،Giamarellos-Bourboulis EJ ،Repoussis P ،et al. Potential use of procalcitonin as a diagnostic criterion in febrile neutropenia: experience from a multicentre study. ClinMicrobiol Infect. 2014;10:628-633.

13. Persson L ،Engervall P ،Magnuson A ،et al. Use of inflammatory markers for early detection of bacteraemia in patients with febrile neutropenia. Scand J Infect Dis. 2013;36:365-371.

14. von Lilienfeld-Toal M ،Dietrich MP ،Glasmacher A ،et al. Markers of bacteremia in febrile neutropenic patients with hematological malignancies: procalcitonin and IL-6 are more reliable than Creactive protein. Eur J ClinMicrobiol Infect Dis. 2004;23:539-544.

15. Hayashi Y ،Paterson DL. Strategies for reduction in duration of antibiotic use in hospitalized patients. Clin Infect Dis. 2011;52:1232-40.

16. Patel G ،et al. Outcomes of carbapenem- resistant Klebsiella pneumonia infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. Infect Control Hosp Epidemiol. 2008;29:1099-1106.

17. Innes HE ،Smith DB et al. Oral antibiotics with early hospital discharge compared with in-patient intravenous antibiotics for lowrisk febrile neutrope nia in patients with cancer: a prospective randomised controlled single centre study. Br J Cancer 2009; 89: 43–49.

18. Shehab N ،et al. Emergency department visits for antibioticassociated adverse events. Clin Infect Dis. 2008;47:735-43.

19. Wistrom J ,etal.Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. J Antimicrob.Chemother.2011;47:43-50.

20. Bouadma L ،et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicenter randomized controlled trial. Lancet. 2010;375:463-74.

21. Christ-Crain and Muller. Biomarkers in respiratory tract infections: diagnostic guides to antibiotic prescription ،prognostic markers an mediators. EurRespir J. 2007;30:556-73.

22. Al-Ahwal ،M. ،Al-Sayws ،F. and Johar ،I.(2005) Febrile neutronpenia comparison between solid tumors and hematological malignincies. Arab Medical Journal ، 4 ،4-7.

23. Omran A, Maaroof A, Saleh M.H, Abdelwahab A, 2017-Salivary C-reactive protein, Mean platelet volume and neutrophil lymphocyte ratio as diagnostic markers for neonatal sepsis. J pediatr (Rio J). 2017:514 1-6.

24. Prat C ،Sancho JM ،Dominguez J ،et al. Evaluation of procalcitonin ، neopterin ،C-reactive protein ،IL-6 and IL-8 as a diagnostic marker of infection in patients with febrile neutropenia. Leuk Lymphoma. 2011;49:1752-1761.

25. Lyman ،G. ،Michels ،S. ،Reynolds ،M. ،et al. (2010) Risk of mortality in patients with cancer who experience feb- rile neutropenia. Cancer ،1 ،5555-5563.

26. Guyatt ،G. ،Oxman ،A. ،Vist ،G. ،et al. (2008) What is quality of evidenceً and why is it important to clinicians? British Medical Journal ،336 ،995-998.

27. Hann ،I. ،Viscoli ،C. ،Paesmans ،M. ،et al. (2007) A com- parison of outcome from febrile neutropenic episodes in children compared with adults ،results from four EORTC studies. British Journal of Haematology،99 ،80-588.

28. Hughes ،W.T. ،Armstrong ،D. ،Bodey ،G.P. ،et al. (2002) Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutron- penic patients with cancer. Clinical Infectious Diseases ،34 ،730-751.

29. Link ،H. ،Bohme ،A. ،Cornely ،O.A. ،et al. (2012) Antimi- crobial therapy of unexplained fever in neutropenic pa- tients—Guidelines of the infectious disease working par- ty of the german society of hematology and oncology. An- nals of Hematology ،82 ، S105-S117.

30. Brian R Walker, Nicki R. Colledge, Stuart H. Ralston, et al. Blood disease. Davidson's Priceples & Practice of Medicine, 22nd Edition. Elsevier Limited 2014.

31. Gurney JG, Severson RK, Davis S, Robison LL. Incidence of cancer in children in the United States. Sex-, race-, and 1-year age-specific rates by histologic type. Cancer. ;75:2186.

32. Fadrel S, Talpaz M, Estrov Z, et al. The biology of chronic myeloid leukemia. N Engl J Med ;341:164.

33. Savage DG, Szydlo RM, Goldman JM. Clinical features at diagnosis in 430 patients with chronic myeloid leukaemia seen at a referral centre over a 16-year period. Br J Haematol ;96:111.

34. Luatti S, Castagnetti F, Marzocchi G, et al. Additional chromosomal abnormalities in Philadelphia-positive clone: adverse prognostic influence on frontline imatinib therapy: a GIMEMA Working Party on CML analysis: a GIMEMA Working Party on CML. Analysis. Blood 2012;120:761.

35. Keating MJ, O'brien S, Lerner S, et al. Chronic lymphocytic leukemia (CLL) receiving fludarabine regimes as initial therapy. Blood ;92:1165.

36. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009. CA Cancer J Clin 2009;59:225.

37. Prieto JM, Atala J, Blanch J, et al. Role of depression as a predictor of mortality among cancer patients after stem-cell transplantation. J Clin Oncol 2005; 23: 6063-71.

38. M. Taj, M. Nadeem, S. Maqsood, T. Shah, T. Farzana, T. S. Shamsi. 2017-Validation of MASCC Score for Risk Stratification in Patients of Hematological Disorders with Febrile Neutropenia. Indian J Hematol Blood Transfus, 33 (3), P: 355-360.

39. Honar Cherif, Eva Johansson, Magnus Björkholm, Mats Kalin. 2006-The feasibility of early hospital discharge with oral antimicrobial therapy in low risk patients with febrile neutropenia following chemotherapy for hematologic malignancies. The hematology journal, 91, P: 215-222.

40. Corrado Girmenia, Eleonora Russo, Ida Carmosino, Massimo Breccia, Francesco Dragoni, Roberto Latagliata, Sergio Mecarocci, Salvatore Giacomo Morano, Caterina Stefanizzi, Giuliana Alimena. 2007-Early hospital discharge with oral antimicrobial therapy in patients with hematologic malignancies and low-risk febrile neutropenia. Ann Hematol, 86, P: 263-270.

41. Juan F. Combariza & Milton Lombana & Luis E. Pino & Marcos Arango. 2015-C- reactive protein and the MASCC risk index identify high-risk patients with febrile neutropenia and hematologic neoplasms. Support Care Cancer, 23, P: 1009-1013

Syrian Arab Republic

Ministry Of High Education

Damascus University

Faculty Of Medicine

Department Of Internal Medicine

Identification of febrile neutropenia severity in patients with hematologic neoplasms

Thesis for Master Degree in Internal Medicine

Submitted by:

Dr. Alaa Majed Zarouf

Supervisor:

Prof. Dr. Amin Suleiman

Professor in Department of Internal Medicine

Faculty of Medicine-Damascus University

2023