الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة

تقييم فقر الدم عند مرضى الأمراض اللمفية التكاثرية وتأثيره على الحالة الأدائية

Evaluation of Anemia in Patient with Lymphoproliferative Disease And Its Effect on Performance State

بحث علمي أعد لنيل شهادة الماجستير في قسم أمراض الدم

بإشراف:
م. د. عبير قدار

رئاسة:
أ. د. رائد أبو حرب

إعـــــداد:
د. منال حامد درويش

العام الدراسي: ٢٠١٧-٢٠١٨م

فهرس المحتويات

العنوان	رقم الصفحة
القسم النظري	
مقدمة البحث Introduction	
مشكلة البحث Problem	
هدف البحث Objective	
الكلمات المفتاحية Key words	
الاختصارات	
القسم النظري	
أولاً: فقر الدم	
١-١- تعريف فقر الدم	
١-٢- تكون السلسلة الحمراء Erythropoiesis	
١-٣- مدة تمايز الكريات الحمر	
١-٤-- درجات فقر الدم Grading of anemia	
١-٥- أعراض فقر الدم symptoms of anemia	
١-٦- أسباب فقر الدم Causing of anemia	
١-٧- أنواع فقر الدم	
١-٧-١- فقر الدم بسياق الأمراض المزمنة Anemia of chronic disease (ACD)	
١-٧-٢- فقر الدم المرافق للأورام Anemia of malignancy	
١-٨- علاج فقر الدم بسياق الأورام	
ثانياً: الأمراض اللمفاوية التكاثرية	
٢-١-الإبيضاض اللمفاوي المزمن Chronic Lymphocytic Leukemia	
٢-١-١- التظاهرات السريريةClinical Manifestaion	
٢-١-٢- العلامات	
٢-١-٣- التبدلات المخبرية Laboratory	
٢-١-٤- التشخيص Diagnosis	
٢-١-٥- تقييم المرحلةStaging	
٢-١-٦- معايير الانذارPrognosis	
٢-١-٧- العلاج Treatment	

العنوان	رقم الصفحة
٢-٢- لمفوما لا هودجكن(NHL)Non Hodgkin Lymphoma	
٢-٢-١- أنماط لمفوما لاهودجكن Types of NHL	
٢-٢-٢- عوامل الخطورة Risk Factors	
٢-٢-٣- الأعراض السريرية Clinical Manifestation	
٢-٢-٤- الموجودات المخبريةLaboratory	
٢-٢-٥- تقييم المرحلة Staging	
٢-٢-٦- معايير الإنذار Prognosis	
٢-٢-٧- التشخيص Diagnosis	
٢-٢-٨- العلاج Treatment	
٣-الورم النقوي العديد Multiple myeloma (MM)	
٢-٣-١- التظاهرات السريرية Clinical Manifestation	
٢-٣-٢- أنماط الإصابة بالورم النقوي العديد Types of MM	
٢-٣-٣- الموجودات المخبرية Laboratory	
٢-٣-٤- التشخيص Diagnosis	
٢-٣-٥- معايير الإنذار Prognosis	
٢-٣-٦- العلاج Treatment	
٤- داء فالدنشتروم Macroglobulinemia	
٢-٤-١- التظاهرات السريرية Clinical Manifestation	
٢-٤-٢- التبدلات المخبرية Laboratory	
٢-٤-٣- العلاج Treatment	
ثالثاً: الحالة الأدائية Performance state	
٣-١-تحديد درجة الحالة الأدائية	
٣-٢-عوامل الخطورة المؤثرة على الحالة الأدائية	
رابعاً: عوامل الخطورة المؤثرة على فقر الدم	
القسم العملي	
ملخص الدراسة	
الفصل الأول: أهمية البحث ومبرراته	

العنوان	رقم الصفحة
السؤال البحثي	
الفرضية البحثية	
الفصل الثاني: مواد البحث وطرائقه	
تصميم الدراسة	
نمط الدراسة	
مكان الدراسة	
العينة البحثية	
معايير الاشتمال	
معايير الاستبعاد	
طريقة العمل	
التحليل الاحصائي	
المتغيرات المدروسة	
الملاحق	
الفصل الثالث: نتائج الدراسة	
العينة النهائية للدراسة	
أولاً: صفات العينة المدروسة	
١-١- توزع مرضى الدراسة حسب الجنس	
١-٢- توزع مرضى الدراسة حسب العمر	
١-٣- توزع مرضى الدراسة حسب نوع المرض	
١-٤- توزع مرضى الدراسة حسب حالة المرض	
١-٥- توزع مرضى الدراسة حسب مرحلة المرض	
١-٦- توزع مرضى الدراسة حسب سبب فقر الدم	
ثانياً: شيوع فقر الدم عند مرضى الدراسة	
٢-١- شيوع فقر الدم حسب الجنس	
٢-٢- شيوع فقر الدم حسب العمر	
٢-٣- شيوع فقر الدم حسب نوع المرض	
ثالثاً: درجات فقر الدم عند مرضى الدراسة	
٣-١- درجة فقر الدم حسب الجنس	

العنوان	رقم الصفحة
٣-٢- درجة فقر الدم حسب العمر	
٣-٣- درجة فقر الدم حسب نوع المرض	
٣-٤- درجة فقر الدم حسب حالة المرض	
٣-٥- درجة فقر الدم حسب مرحلة المرض	
رابعاً: تصنيف مرضى الدراسة حسب الحالة الأدائية	
شيوع ودرجة فقر الدم حسب درجة الحالة الأدائية	
خامساً: علاقة فقر الدم بالعلاج الكيماوي	
المناقشة	
الاستنتاج	
عيوب الدراسة	
التوصيات	
المراجع	

فهرس الأشكال

رقم الشكل	عنوان الشكل	رقم الصفحة
١.	يبين عوامل النسخ والعوامل المحرضة على تمايز وتكاثر السلسلة الحمراء	
٢.	تمايز السلسلة الحمراء	
٣.	مدة نضج الشبكيات في فقر الدم	
٤.	سبل تنظيم الهيبسيدين في الخلية الكبدية	
٥.	دور الآلية الالتهابية في تنظيم استقلاب الحديد	

الاختصارات

فقر الدم	Anemia
العامل المنخر للورم	Tumor necrosis factor (TNF)
انترفيرون ألفا	Interferon alpha (INFα)
انترفيرون بيتا	INF β
انترفيرون غاما	INF γ
انترلوكين ١	Interlukin-1 (IL-1)
انترلوكين ٢	IL-2
انترلوكين ٣	IL-3
اريثروبيوتين	Erythropoitien (EPO)
الحالة الأدائية	Performance state (PS)
لمفوما لا هودجكن	Non Hodgkin lymphoma(NHL)
لمفوما هودجكن	Hodgkin lymphoma (HL)
الإبيضاض اللمفاوي المزمن	Chronic lymphocytic leukemia (CLL)
الورم النقوي العديد	Multiple myeloma (MM)
الهيماتوكريت	Hematocrit (HCT)
عدد الكريات الحمر	Red blood cell (RBC)
حجم الكرية الحمراء الوسطي	Mean corpuscular volume (MCV)
هيموغلوبين الكرية الحمراء الوسطي	Mean corpuscular hemoglobin (MCH)
التركيز الوسطي لهيموغلوبين الكرية الحمراء	Mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC)
عوامل نمو للسلسلة الحمراء	Hematopoietic growth factors (HGFs)
العامل المحرض لنسيلة المحببات والبالعات	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)
العامل المحرض لخلية الجذعية	Stem cell factor (SCF)
وحدة الحمر المشتقة من الجراب	Burst forming unit erythroid (BFU-E)
وحدة الحمر االنسيلية	Colony forming unit- erythroied (CFU-E)
بروتين الرومبتين النووي المضاعف	LIM-onl domain nuclear protein rhombotin2 (Rbtn 2/LMO2)
عامل نمو شبيه بالأنسولين	Insulin-like growth factor 1 (IGF-1)

منظمة الصحة العالمية	World health organization (WHO)
فرفرية نقص الصفيحات الخثارية	Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)
متلازمة التخثر المنتشر داخل الأوعية	Dissemenated intravascular coagulation (DIC)
المتلازمة الانحلالية اليوريميائية	Hemoltic uremic syndrome (HUS)
ببتيد مضاد للميكروبات والمعبر عنه بالكبد	Liver-expressed antimicrobial peptide(LEAP)
بروتينات مخلقة في العظم	Bone morphogenetic proteins (BMP)
مستقبل الترانسفيرين	Transferrin receptor (TF-r)
الترانسفيرين المرتبط بالحديد الثنائي	Transferrin-Fe (Tf-Fe2)
هيموجوفيلين	Hemojuvelin (HJV)
إشارات ناقلة ومحرضة للنسخ ٣	signal transduser and activator of transception 3 (STAT3)
فيروبورتين	Ferroportin (FPn)
حذف	deletion –(del)
الخميرة النازعة للهيدروجين	lactic dehydrogenase (LDH)
٢ بيتا ميكروغلوبيولين	2Beta macroglobulin (B2M)
الملتوية البوابية	Helicopacter pylori (HP)
أضداد البروتينات السكرية في النخاعين	anti myelin associated glycoprotein (MAG)

القسم النظري

مقدمة البحث Introduction:

يعتبر فقر الدم تظاهرةً شائعةً عند مرضى الأورام ويشاهد بنسبة تتراوح بين 50−60%[1]، كما تختلف نسبة شيوعه حسب نوع الورم، حيث يزداد عند مرضى الأورام الدموية وخاصة الأمراض اللمفية التكاثرية[3,2]، وتتأثر شدته بعوامل أخرى متعددة مثل عمر المريض وجنسه ونوع العلاج المعطى[1].

وهناك عدة أليات مرضية لحدوث فقر الدم عند هؤلاء المرضى، إما بارتشاح النقي بالورم، أو بإفراز الورم لسيتوكينات التهابية مثل العامل المنخر للورم [TNF]Tumor necrosis factor، والإنترفيرون ألفا أو غاما أو بيتا [INFα,β,γ] Interferon α,β,γ، إنترلوكين١ [IL-1]Interlukin-1 التي تؤثر سلباً على تكوين السلسلة الحمراء فتؤدي لنقص إنتاج الإريثروبيوتين أو نقص استجابة النقي للإريثروبيوتين أو منع تحرر الحديد من البالعات)، وزيادة إنتاج الهيبسيدين الذي يؤدي لنقص امتصاص الحديد من الأمعاء وأيضاً منع تحرر الحديد من البالعات، أو بسبب تكوين أضداد موجهة للكريات الحمر فتؤدي لفقر دم انحلالي مناعي، كذلك تؤدي الأدوية السامة للخلايا المعطاة أثناء العلاج الكيماوي لزيادة شدة فقر الدم، كما قد يحدث فقر الدم بسبب عوزي (عوز حديد أوفوليك أسيد أو فيتامين B12) أو بسبب النزوف التالية لتوضعات اللمفوما في الجهاز الهضمي أو تطور متلازمة التخثر المنتشر داخل الأوعية[5,4,3].

يعتبر فقر الدم هو أهم سبب لحدوث التعب والوهن العام عند مرضى الأورام ويؤثر سلباً على النشاط الفيزيائي وبالتالي يؤثر على نوعية حياتهم وزيادة معدل الوفيات لديهم[6,2].

مشكلة البحث Problem:

فقر الدم موجود بشكل شائع عند مرضى الأمراض اللمفية التكاثرية، ويعتبر عاملاً إنذارياً في هذه المجموعة من الأمراض، ويؤثر بشكل سلبي على الحالة الأدائية للمرضى، لذا تم إجراء هذا البحث لتقييم فقر الدم عند هؤلاء المرضى ودراسة تأثيره على الحالة الأدائية لديهم بالإضافة إلى عوامل الخطورة المسببة له.

هدف البحث Objective:

دراسة شيوع فقر الدم عند مرضى الأمراض اللمفية التكاثرية (اللمفومات والابيضاض اللمفاوي المزمن والورم النقوي العديد وداء فالدنشتروم)، وتأثيره على الحالة الأدائية لديهم وعوامل الخطورة المؤثرة.

الكلمات المفتاحية Key words:

فقر الدم Anemia، الأمراض اللمفية التكاثرية (الإبيضاض المفاوي المزمن chronic lymphocytic Leukemia، لمفوما هودجكن Hodgkin Lymphoma ولا هودجكن Non Hodgkin lymphoma، الورم النقوي العديد Multiple myeloma، داء فالدنشتروم macroglobulinemia Waldenstrom)، الحالة الأدائية Performance state.

أولاً: فقر الدم:

١- تعريف فقر الدم:

فقر الدم هو نقص بكتلة الدم أو عدد الكريات الحمر في الجسم[6].

حيث تنقص:

- قيمة الهيموغلوبين (Hb) Hemoglubin: الذي هوعبارة عن قياس لتركيز الخضاب الحامل للأوكسجين في كامل الدم وهذه القيم تقاس بغرام في ١٠٠ مل من كامل الدم.
- الهيماتوكريت (HCT) Hematocrit: هو النسبة المئوية لعينة من كامل الدم الممتلئ بالكريات الحمر.
- عدد الكريات الحمر Red blood cell (RBC) في حجم محدد من كامل الدم وهي تقاس بملايين من الكريات الحمر في ميكروليتر من كامل الدم[7].

قيمة الخضاب الطبيعية:

تتغير قيم الخضاب والهيماتوكريت وعدد الكريات الحمر حسب الجنس كما في معايير منظمة الصحة العالمية World Health Organization (WHO)1968[8]:

	الذكور	الإناث
الخضاب غ/دل	١,٧±١٥,٧	١,٥±١٣,٨
الهيماتوكريت %	٤±٤٦	٤±٤٠
عدد الكريات الحمر مليون/مكل	٠,٧±٥,٢	٠,٥±٤,٦

كذلك يدخل العرق والعمر كمعيار في تحديد القيم الطبيعية حسب دراسة Scripps-Kaiser and Second National Health and Nutrition Examination Survey NHANES III)[9].

الجنس والعرق	العمر سنة	قيم الخضاب غ/دل
الذكور ذوي العرق الأبيض	٢٠- ٥٩	١٣,٧
	≤ ٦٠	١٣,٢
الذكور ذوي العرق الأسود	٢٠- ٥٩	١٢,٩
	≤ ٦٠	١٢,٧

الجنس والعرق	العمر سنة	قيم الخضاب غ/دل
الإناث ذوات العرق الأبيض	≤٢٠	١٢,٢
الإناث ذوات العرق الأسود	≤٢٠	١١,٥

وتختلف أرقام الخضاب الطبيعية بتأثير بعض العوامل كالسكن في أماكن مرتفعة والتدخين، حيث ترتفع قيم الخضاب القاعدي لديهم مقارنة بغيرهم، أيضاً تنخفض أرقام الخضاب القاعدي لدى كبار السن وتتفاوت أرقام الخضاب لدى الرياضيين[7].

المشعرات الأخرى للكريات الحمر:

- الشبكيات Reticulocyte وقيمتها عند الذكور 0.5-1.6%، وعند الإناث 0.5-1.4%.
- حجم الكرية الحمراء الوسطي

Mean Corpuscular Volume[MCV]=88±8 femtoliter (فيمتوليتر)

- هيموغلوبين الكرية الحمراء الوسطي

Mean Corpuscular Hemoglobin [MCH]=30.4±2.8 picogram (بيكوغرام)

- التركيز الوسطي لهيموغلوبين الكرية الحمراء

Mean Corpuscular Hemoglobin concentration [MCHC] 34.4±1.1%.[10,11]

٢- تكون السلسلة الحمراء Erythropoiesis:

يبدأ تكون السلسلة الحمراء بتمايز ونضج جزء من الخلايا الجذعية متعددة الكمون Pluripotent stem cells إلى سليفات السلسلة الحمراء التي تخضع لعمليات تمايز تنتهي بتشكل الكريات الحمر الناضجة، بوجود عوامل نسخ تعطي أوامر لمستقبلات الالتصاق (التي تلعب دوراً مهماً في توضع وتحرير الخلايا الناضجة من ثقوبٍ خاصةٍ في نقي العظم)، وبوجود عوامل نمو للسلسلة الحمراء Hematopoietic growth factors (HGFs) مثل الإنترلوكين ٣ Interlukin- (IL-3)، العامل المحرض لنسيلة المحببات والبالعات Granulocyte-macrophage colony–stimulating factor (GM-CSF)، العامل المحرض للخلية الجذعية Stem cell factor (CSF) والذي يعرف أيضا بالعامل ستيل steel factor أو c-kit، وهذه العوامل مهمة لعملية تكاثر وتمايز السليفات الحمر[10].

كذلك الإريثروبيوتين Erythropoietin (EPO) هو هرمون غدي يفرز من الكلية يتحسس لأكسجة الأنسجة بالتناسب مع الوظيفة الاستقلابية لها، وهو عامل نمو أساسي في التكاثر وعمليات التمايز النهائية لطلائع السلسلة الحمراء[10].

يعزز الإريثروبيوتين النمو والتمايز لنوعين من سليفات السلسلة الحمراء: وحدة الحمر المشتقة من الجراب BFU-E [burst forming units-Erythroid] ووحدة الحمر النسيلية-Colony forming unit] CFU-E [Erythroid إلى الأرومات الحمر ليؤدي لتمايزها.[12]

- يتأثر تكاثر وتمايز السلسلة الحمراء بعدة عوامل نذكر منها:

١- فقر الدم.

٢- عوامل خلوية موجودة بلحمة النقي ترتبط مع المستقبلات في الغشاء الخلوي لسليفات الحمر لإتمام عملية النضج مثل الفيبرونكتين.

٣- عوامل محرضة للنسخ لها دور في حدوث الإبيضاضات تساهم أيضاً في تكون السلسلة الحمراء مثل:

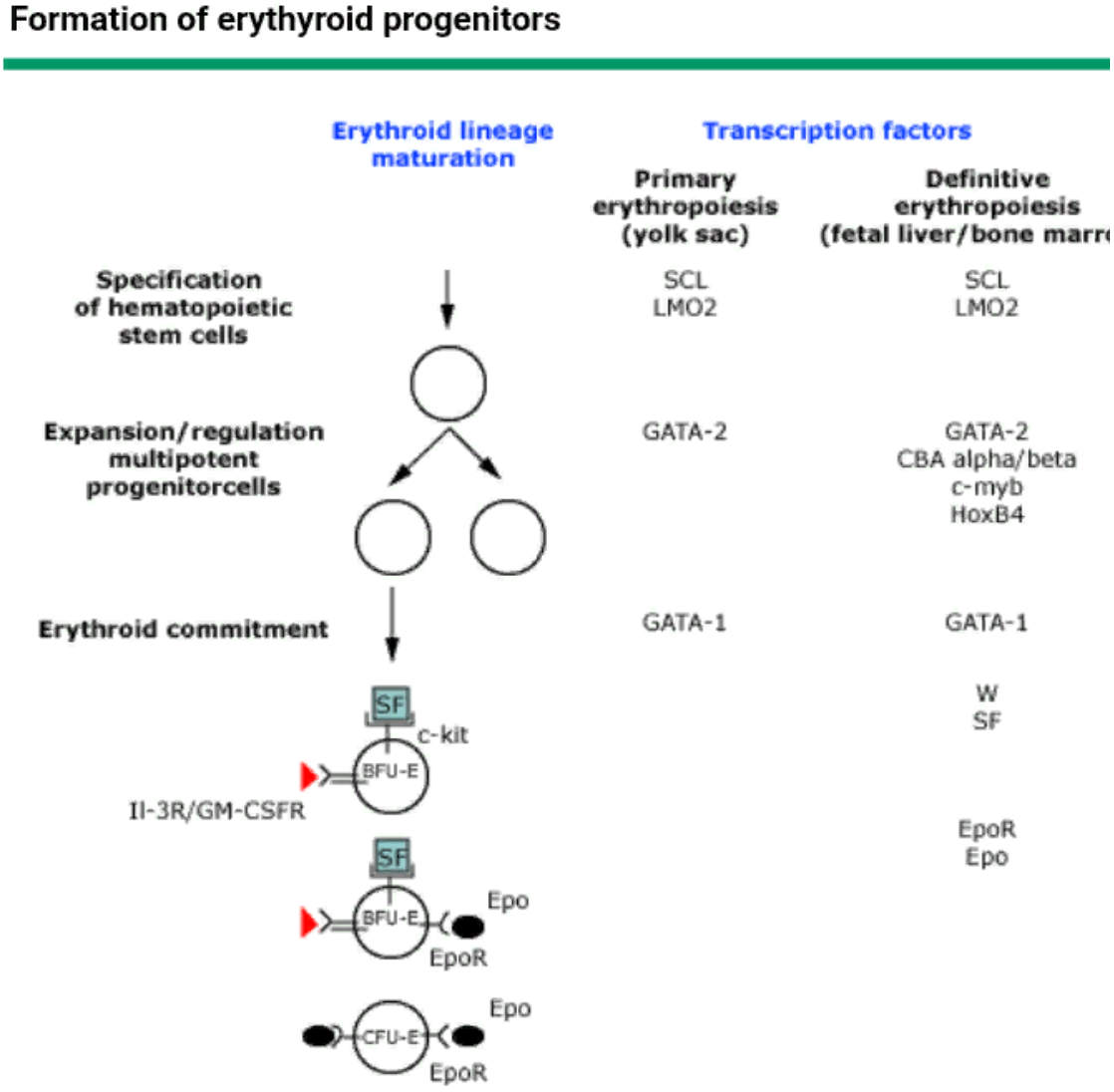
Tal-1/SCL, .LIM-only domain nuclear protein rhombotin 2(Rbtn2/LMO2), GATA-1, GATA-2.

٤- عوامل محرضة للنمو تنظم تكاثر وتمايز السليفات الحمر مثل:

EPO, CSF, IL-3, GM-CSF, Insulin and Insulin- Like growth Factor I (IGF-1), Activin, Hepatocyte growth Factor, Hepatocyte nuclear factor 4

٥- نقص الأكسجة له دور في تحريض إنتاج EPO من الكبب الكلوية[11].

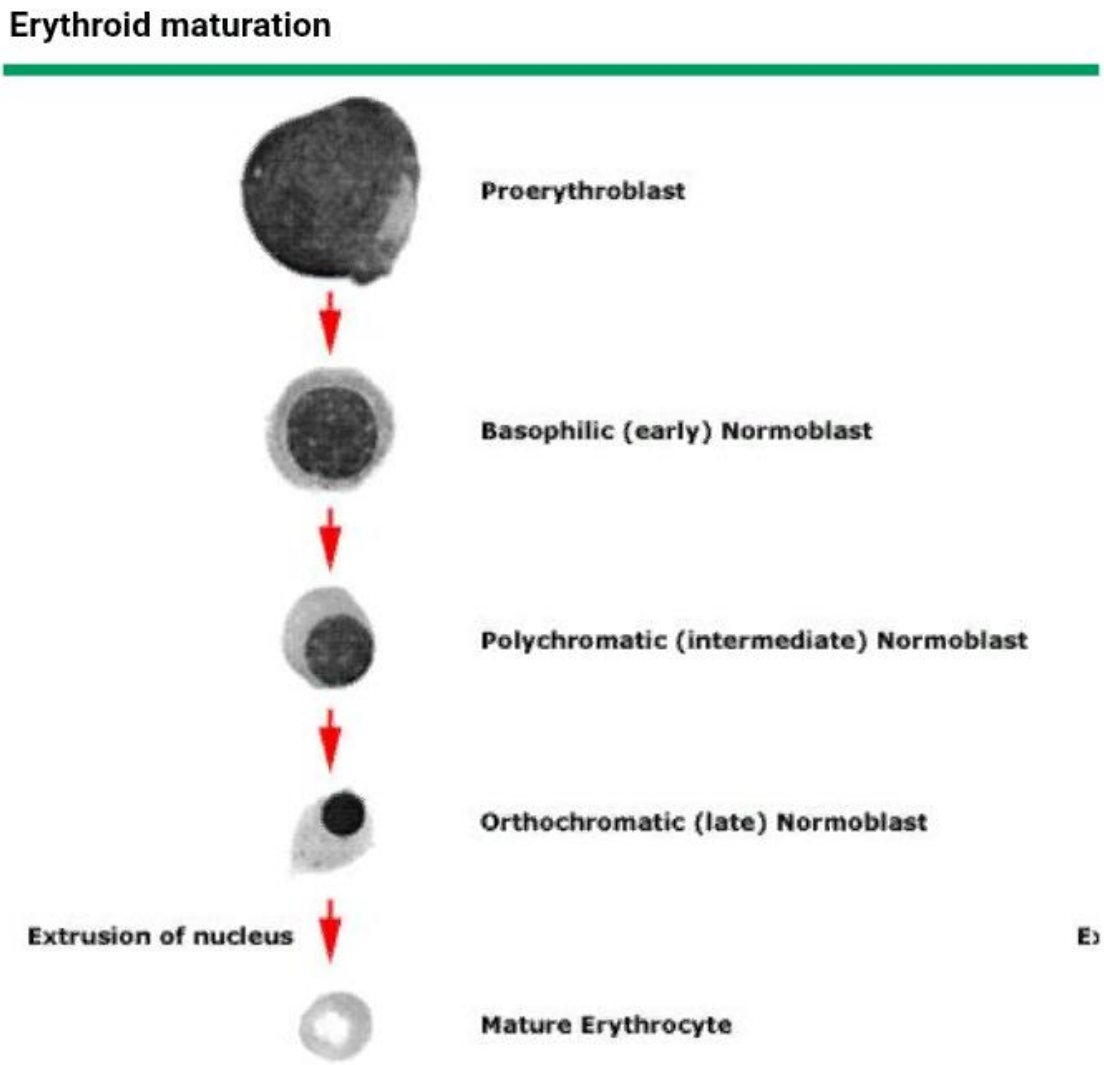
ويظهر الشكل (١) العوامل المؤثرة على الخلية الجذعية متعددة الكمون لتتمايز إلى السلسلة الحمراء تحت تأثير من عوامل محرضة مثل SCF لتعطي سلسلتي سليفات السلسلة الحمراء BFU-E,CFU-E ومع وجود عوامل النسخ SCL, LMO2, GATA-2, GATA-1 يحدث التمايز الجنيني للسلسلة الحمراء في الكيس المحي والكبد ونقي العظم:



الشكل (١): يبين عوامل النسخ والعوامل المحرضة على تمايز وتكاثر السلسلة الحمراء[11].

تشكل السليفات الحمر والأرومات الحمر Erythroblast ثلث مجموع الخلايا في نقي العظم عند الأطفال فوق سن الثالثة وعند البالغين، وتنقسم هذه الخلايا وتتمايز إلى أرومات الحمر السوية الأسسة Basophilic Normoblast ومتعددة الصباغ Polychromatic وسوية الصباغ Orthochromatic Normoblast لتشكل الشبكيات Reticulocyte ومن ثم الكرية الحمراء الناضجة الجائلة بالدوران، وتتضمن هذه العملية نقص بالحجم وتكثيف النواة ومن ثم لفظها من الخلية وتكدس بالصباغ[11].

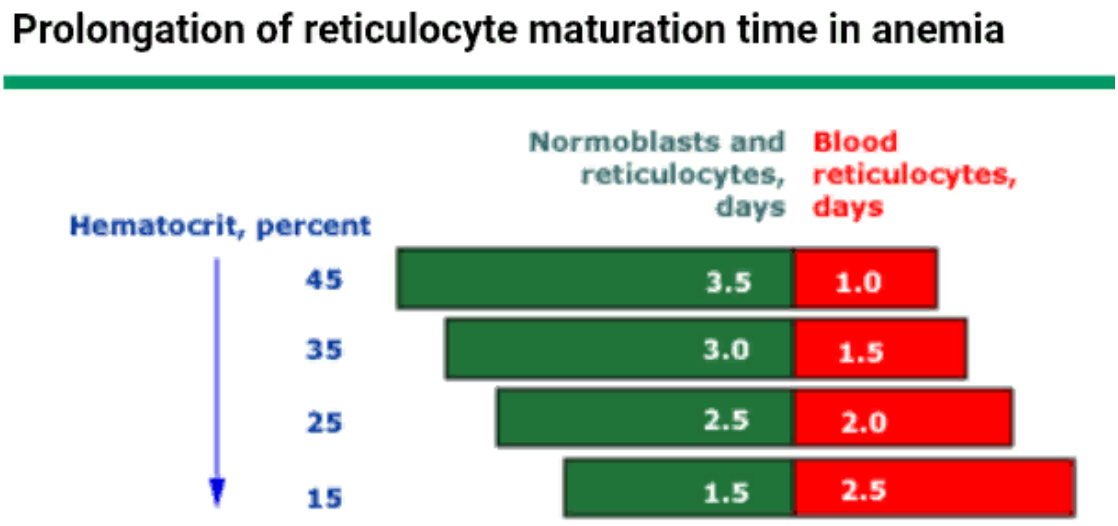
- ويبين الشكل (٢) تمايز السلسلة الحمراء ابتداءً من السليفات وانتهاءً بالكرية الحمراء الناضجة:



الشكل (٢): تمايز السلسلة الحمراء[11].

٣- مدة تمايز الكريات الحمر:

تبقى الشبكيات بالنقي ثلاثة أيام ونصف ويوماً واحداً بالدم المحيطي وتتفاوت هذه المدة حسب رقم الهيماتوكريت حيث أنه إذا انخفض الهيماتوكريت (HCT) إلى ٣٥% تبقى الشبكيات ثلاثة أيام بالنقي ويوم ونصف بالدم المحيطي، وعندما يكون HCT=25% تبقى الشبكيات يومين ونصف بالنقي ويومين بالدم المحيطي، وعندما يصبح HCT=15% تبقى يوماً ونصف بالنقي ويومين ونصف بالدم المحيطي ويبين الشكل رقم (٣) ذلك:[13]



الشكل (٣): مدة نضج الشبكيات في فقر الدم[11].

إن مدة حياة الكريات الحمر ١١٠–١٢٠ يوماً، ثم تخرج بعدها من الدوران بعملية البلعمة، حيث يتم بلعمة ١% من الكريات الحمر يومياً.[12]

تقوم الكرية الحمر بنقل الأوكسجين من الرئة إلى الأوعية الشعرية بالأنسجة، ويحمل كل ١غ من الخضاب 1,3 مل من الأوكسجين.[14]

٤– درجات فقر الدم Grading of anemia:

يصنف فقر الدم حسب معايير السمية العامة 2009 Common Toxicity Criteria إلى ٤ درجات[15]:

١. خفيف (درجة أولى) من ١٠–١١,٩ غ/دل.
٢. متوسط (درجة ثانية) من ٨–٩,٩ غ/دل.
٣. شديد (درجة ثالثة) من ٦,٥–٧,٩ غ/دل.
٤. مهدد للحياة (درجة رابعة) الخضاب أقل من ٦,٥ غ/دل.

وحسب معايير منظمة الصحة العالمية World Health Organisation (WHO)[16]:

تم اعتبار قيمة الخضاب الطبيعية هي:

- ١٢–١٦ غ/دل بالنسبة للإناث.
- ١٤–١٨ غ/دل بالنسبة للذكور.

أما درجات فقر الدم حسب تصنيف WHO الذي وضع سنة ١٩٨٦ وما يزال يستخدم حتى الآن و يتم تقسيمها إلى[16]:

- خفيف mild ١١-١١,٩ غ /دل.
- متوسط moderate ٨- ١٠,٩ غ/دل.
- شديد severe أقل من ٨ غ/دل.

٥- أعراض فقر الدم Symptoms of anemia:

يؤدي فقر الدم إلى نقص إيصال الأوكسجين للأنسجة، فتظهر الأعراض والتي تتضمن: الزلة التنفسية الجهدية والخفقان والألم الصدري والطنين والتعب والوهن العام والصداع وعدم التوازن، والأعراض تختلف حسب سبب وشدة فقر الدم[17,7].

٦- أسباب فقر الدم Causing of anemia: أسباب فقر الدم متعددة وهي[12,7]:

٦-١- نقص إنتاج الكريات الحمر بسبب:

- عوزي: عوز حديد أو فيتامين B12- B9.
- أدواء نقي العظام: فقر دم لاتنسجي – عسر تنسج نقي – لاتنسج السلسلة الحمراء المعزول.
- ارتشاح نقي العظام بخلايا ورمية أو غير ورمية.
- نقص الإريثروبيوتين بسبب مشاكل غدية (درق – أندروجينات كظر) أو قصور كلوي.

٦-٢- تخرب الكريات الحمر بسبب أدواء انحلالية:

- وراثية: تكور كريات وراثي- فقر دم منجلي -تلاسيميا.
- مكتسبة: فقر دم مناعي ذاتي- فقر دم انحلالي داخل الأوعية مثل متلازمة فرفرية نقص الصفيحات الخثارية Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP)،
  متلازمة التخثر المنتشر داخل الأوعية Dissmenated Intravascular Coagulation (DIC)
  المتلازمة الانحلالية اليوريميائية Hemolytic Uremic Syndrome (HUS)

٦-٣- ضياع كتلة الدم بسبب النزف[12,7]:

٧- أنواع فقر الدم:

يكون فقر الدم إما صغير المناسب أو سوي المناسب أو كبير المناسب، حسب حجم الكرية الحمراء الوسطي MCV[٨]:

- فقر الدم صغير المناسب (MCV<80FL) ومن أسبابه فقر الدم بعوز الحديد – فقر الدم بالأورمات الحديدية – فقر الدم بسياق أمراض مزمنة – التالاسيميا – عوز النحاس والتسمم بالزنك والرصاص.
- فقر الدم كبير المناسب (MCV>100 FL) ومن أسبابه فقر الدم بعوز الفولات أو فيتامين B12 – عسر تنسج النقي– الابيضاض الحاد – الكحولية – فقر الدم الانحلالي– أمراض الكبد وفقر الدم بسياق بعض الأدوية مثل الهيدروكسي يوريا – الأزاثيوبرين...
- فقر الدم سوي المناسب (MCV 80-100 FL) من أسبابه النزف الحاد – فقر الدم بسياق الأمراض المزمنة – ارتشاح النقي – مشاكل غدية.

٧-١- فقر الدم بسياق الأمراض المزمنة Anemia of chronic disease (ACD):

يشاهد في الأدواء الالتهابية والإنتانية والقصور الكلوي وقصور القلب والسكري والأدواء التنشؤية وعند كبار السن، وإن الألية الأساسية لحدوث فقر الدم في هذه المجموعة هي نقص إنتاج السلسلة الحمراء بالنقي ونقص مدة حياة الكرية الحمراء بالدم المحيطي، وفيما يلي أهم العوامل المتهمة في هذه الآلية[19,20,21]:

- زيادة مستويات الهيبسيدين كاستجابة للسيتوكينات الالتهابية (وهذه الآلية ستشرح فيما بعد) وهذ يؤدي إلى سوء استقلاب الحديد وتخزين وتراكمه بالبالعات.
- عدم القدرة على إنتاج السلسة الحمراء استجابة لفقر الدم بسبب إفراز السيتوكينات الالتهابية التي تؤثر على إنتاج الكريات الحمراء و يكون عيار EPO في هذه الحالات مرتفعاً.
- نقص إنتاج EPO.

٧-٢- فقر الدم المرافق للأورام Anemia of malignancy

يحدث بسبب عدة أليات نذكر منها [7,22]:

- تأثير مباشر للخلايا الورمية.

- تأثير منتجات الخلايا الورمية على تشكيل الكريات الحمر.
- تأثير العلاج الكيماوي والشعاعي المثبط لإنتاجها.

٧-٢-١- فقر الدم بسبب تأثير مباشر من الخلايا الورمية:

يحدث بسبب الآليات التالية:

- النزف من الورم نفسه خاصة في أورام الجهاز الهضمي والتناسلي[23]، أو نزف داخل الورم مثل الهيمانجيومات الكبدية السليمة أو الخبيثة[23].
- نقص الصفيحات الذي يحدث بسبب فرفرية نقص الصفيحات الخثارية المحرضة من الورم أو متلازمة التخثر المنتشر داخل الأوعية[23].
- اضطرابات في سبيل التخثر مثل الأضداد المكتسبة لعوامل التخثر (الناعور وفون ويلبراند المكتسب)[23].
- نقص امتصاص الحديد بسبب توضع الورم بالسبيل الهضمي كما هو الحال في اللمفومات[25]، أو بسبب النشواني المرافق للورم النقوي العديد[23].
- ارتشاح النقي بالخلايا الورمية كما في الابيضاضات واللمفومات والورم النقوي العديد والنقائل العظمية[23].

٧-٢-٢- فقر الدم بسبب المواد المنتجة من الورم:

ويحدث بسبب:

- آلية انحلالية:

- مناعية كما في فقر الدم المناعي الذاتي ويحدث بسبب وجود أضداد IgG أو المتممة c3d تهاجم الكريات الحمر كما في حالة اللمفومات.
- غير مناعية كما في انحلال الدم داخل الأوعية الدقيقة في حالات متلازمة التخثر المنتشر داخل الأوعية DIC أو فرفرية نقص الصفيحات الخثارية TTP المحرضة بالورم[23].

- آلية التهابية:

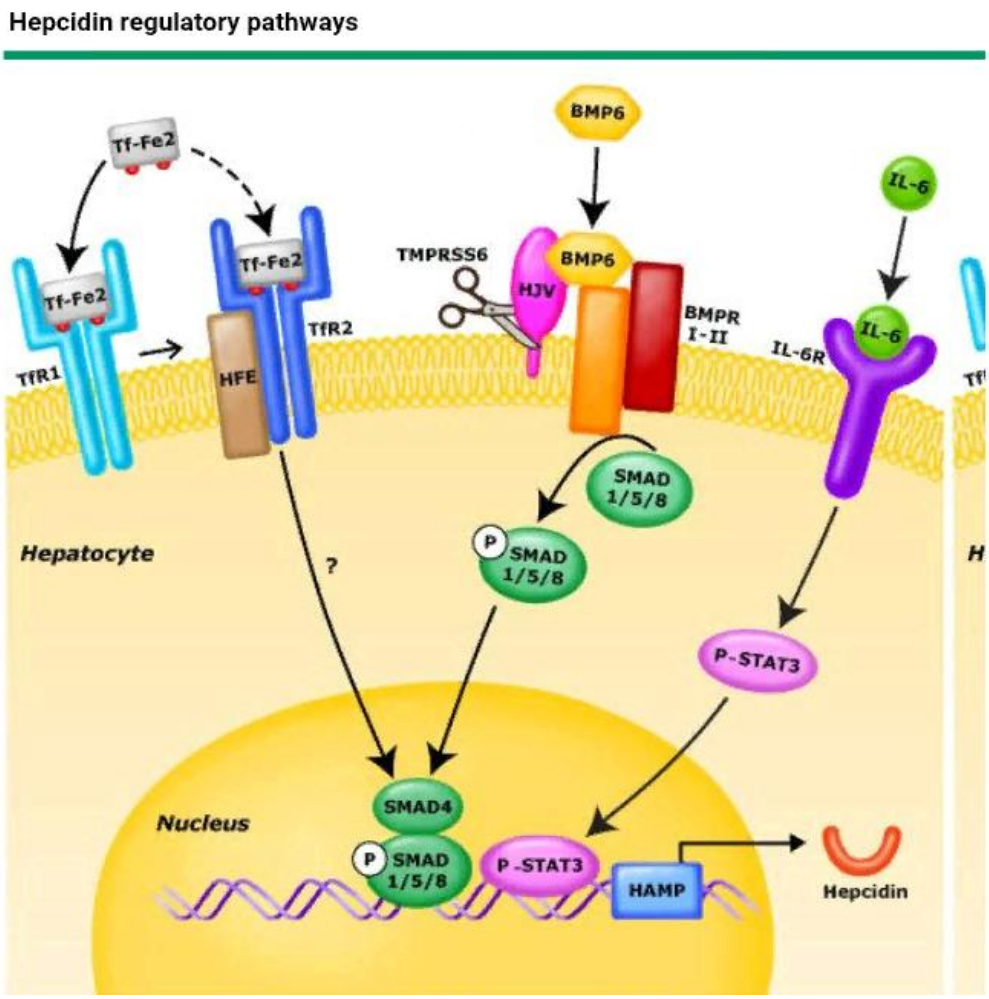
حيث يتم إطلاق سيتوكينات من الوحيدات وهي (TNF) Tumor necrosis factor, Interferon a (INFa), IL-1,IL-6 كاستجابة للورم، تؤدي هذه السيتوكينات لإنقاص إنتاج الإريثروبيوتين من الكلية، وإنقاص استجابة الأورمات الحمر الباكرة له، وزيادة الموت الخلوي المبرمج لها، كذلك يعمل

Interferon β,γ(INFβ,INFγ) والذي تنتجه اللمفاويات التائية وIL-6 المفرز من الوحيدات على تثبيط تكوين السلسلة الحمراء عن طريق زيادة مستويات الهيبسيدين Hipcidin الذي يعتبر ببتيد مضاد للميكروبات معبر عنه من الكبد liver-expressed antimicrobial peptide (LEAP-1) كما أنه بروتين طور حاد يؤثر في استقلاب الحديد بشكل مباشر، وله شكلان:

- Hipcidin -25, Hipcidin -20.
- Hipcidin -25 له دور أساسي في تنظيم استقلاب الحديد.

تزداد نسبة الهيبسيدين كاستجابة لزيادة مستوى الحديد بالجسم والأدواء الالتهابية والإنتانات والذيفانات الداخلية Endotoxin[٢٥,٢٤].

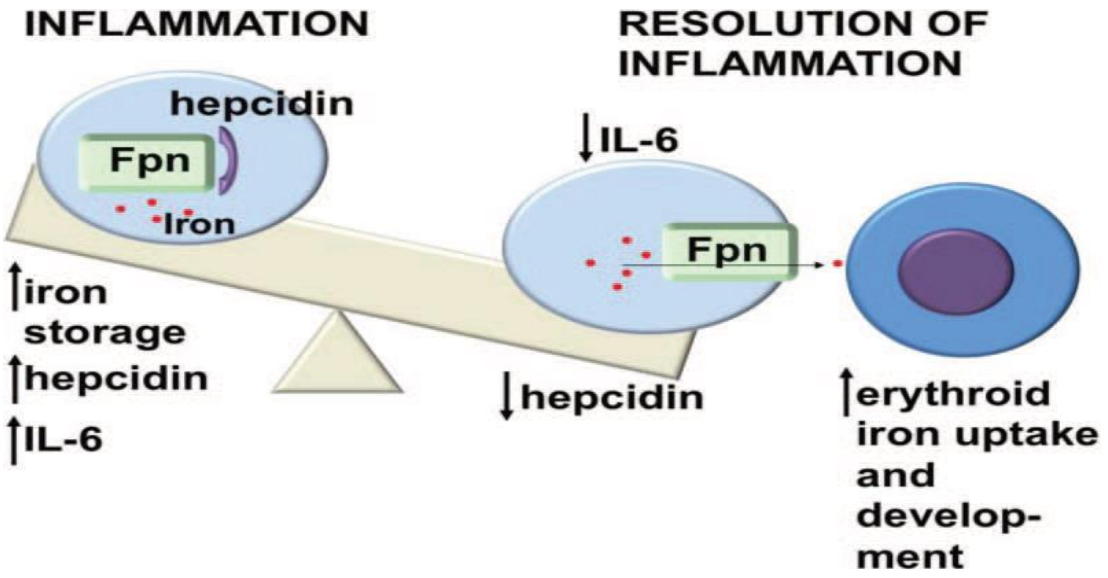
يتم إفراز الهيبسيدين في الجسم بالاستجابة لبروتينات مخلّقة في العظم Bone Morphogenetic Proteins (BMP) والتي تتطلب مستقبلات لها هي SMAD-dependent، وبالاستجابة أيضاً لسيتوكينات تفرز في الحالات الالتهابية الحادة وهي: IL-1,IL-6 والليبوسكريد كما يظهر في الشكل (٤):



الشكل رقم (٤): سبل تنظيم الهيبسيدين في الخلية الكبدية.

نلاحظ من الشكل أن محرضات نسخ الهيبسيدين في الخلية الكبدية كثيرة ومنها بروتين BMP6 الذي يرتبط بمستقبلاته على سطح الخلية بالتشارك مع أنزيم مساعد Hemojuvelin وهذا يحرض فسفرة البروتين SMAD1/5/8 والذي يرتبط مع SMAD4 مؤدياً لتشكيل معقد (SMAD4-SMAD1/5/8)، يدخل هذا المعقد إلى النواة لتحريض نسخ الهيبسيدين، كما أن الترانسفيرين الناقل للحديد الثنائي عندما يرتبط بمستقبلاته على سطح الخلية يحرض المعقد نفسه، ويضاف إلى ذلك أن IL-6 عندما يرتبط بمستقبله (الذي يزداد بالحالات الالتهابية) يحرض على فسفرة (signal transducer and activator of transcription 3) STAT3 الذي بدوره يحرض نسخ وتركيب الهيبسيدين.[26]

إن الهيبسيدين هو المنظم المسيطر السلبي لامتصاص الحديد في الأمعاء ونقل الحديد عبر المشيمة وأيضاً في إطلاقه من البالعات إلى الأورمات الحمر الباكرة، وله دور ثانوي في الارتباط والتدرك للفيروبورتين (بروتين ناقل للحديد) كما هو مبين في الشكل رقم (٥):



الشكل رقم (٥): دور الآلية الالتهابية في تنظيم استقلاب الحديد.

يزداد إنتاج الهيبسيدين في الحالات الالتهابية ويؤدي إلى تثبيط قبط الحديد بالفيروبورتين وبالتالي لا يتحرر من مخازنه في البالعات إلى الكرية الحمراء وهذا يؤدي بدوره إلى فقر الدم.[26]

الإنترلوكين-٦ (IL-6) هو عبارة عن سيتوكين يؤثر على تنظيم تراكيز الهيبسيدين في الدم حيث يرتبط مع مستقبله على سطح الخلية الكبدية ويؤدي مع INF- γ لفسفرة STAT-3 عن طريق تفعيل إشارات سبيل STAT-3/JAK يؤدي لتركيب عوامل داخل خلوية تعزز النسخ المنظم للهيبسيدين كما تم ذكره سابقاً[25,24].

تؤدي الآليات السابقة لنقص الحديد في المصل مع انخفاض السعة الرابطة للحديد بينما يكون إشباع الترانسفيرين طبيعياً حوالي ٢٠% ويكون الفيرتين طبيعياً إلى مرتفعاً (لأنه بروتين طور حاد) أما في نقي العظم فتكون كمية الحديد طبيعية إلى مرتفعة في البالعات[26,18].

- لا تنسج السلسلة الحمراء المعزول (نقص أو انعدام سليفات السلسلة الحمراء في النقي):

كما يحدث في بعض الأورام مثل التيموما والابيضاض اللمفاوي الحاد والمزمن والابيضاض باللمفاويات ذات الحبيبات الكبيرة، ولمفوما هودجكن ولا هودجكن والابيضاض النقوي المزمن والورم النقوي العديد وتليف النقي البدئي.

ويحدث لا تنسج السلسلة الحمراء المعزول بآلية مناعية إما متواسطة خلوياً أو بتأثير الغلوبوليينات المناعية حيث تثبط الخلايا اللمفاوية التائية والغلوبوليينات المناعية المفرزة من الخلايا اللمفاوية البائية إنتاج السلسلة الحمراء.

٧-٢-٣- فقر الدم المحدث بسبب العلاج الكيماوي والشعاعي:

وهنا الآليات متعددة فقد تكون:

- تأثير سمي على الخلية الجذعية كالأدوية المؤلكلة وتؤدي مثبطات التوبوإيزوميراز ٢ إلى عسر تنسج النقي[27,23].
- تثبيط إنتاج الإريثروبيوتين والعوامل المحرضة للسلسلة الحمراء كالسيتارابين والميتوتريكسات والانتراسيكلين والإيتوبوزايد والهيدريا.
- أذية مناعية مثل الفلودارابين، أو انحلال دم داخل الأوعية الدقيقة مثل الميتومايسين.
- بعض الأدوية لها تأثير سمي كلوي والذي بدوره يؤدي لنقص إنتاج الإريثروبيوتين من الكلية كما في مركبات البلاتينيوم كالكاربوبلاتين والسيسبلاتين ولها أيضاً تأثير سمي دموي وتعتبر من أكثر الأدوية التي تؤدي لزيادة شدة فقر الدم[28,18].

العوامل المؤثرة على شدة فقر الدم أثناء العلاج الكيماوي هي[29]:

- رقم الخضاب قبل البدء بالعلاج.
- نوع الورم ودرجته حيث يزداد بالابيضاضات الحادة والورم النقوي العديد وحالات النكس.
- استخدام مركبات البلاتينيوم.

٨- علاج فقر الدم بسياق الأورام:

إن علاج سبب فقر الدم ورفع الخضاب لتحسين الحالة العامة للمريض هو أهم من العلاجات التعويضية كنقل الدم أو استخدام حاثات السلسلة الحمراء كالإريثروبيوتين والأندروجين[29,28].

لكن في حالات فقر الدم المحدث بسبب الورم فإن العلاج الكيماوي والشعاعي يحسن الحالة الورمية لكنه يسيء لفقر الدم وذلك بسبب التأثير المثبط للسلسلة الحمراء لهذه الأدوية الكيماوية لذا هنا نفضل استخدام علاجات تعويضية مثل:

٨-١- نقل الدم:

يجرى نقل الدم لتحسين أعراض المريض والحالة العامة بسرعة، لكنه غير مفضل بشكل دائم بسبب التمنيع الخيفي الذي يحصل (إنتاج أضداد للكريات الحمر خيفية متعددة، وقابلية انتقال أمراض فيروسية كالتهاب الكبد C, B، مرض نقص المناعة المكتسب Human Immunodeficiency Virus (HIV).[29]

٨-٢- استخدام الإريثروبيوتين EPO:

وجدت الدراسات السريرية أن استخدام الإريثروبيوتين هو أكثر فعالية في رفع الخضاب وأكثر أمناً للمرضى.

لكن استخدامه كان موضع نقاش بسبب الاختلاطات الخثارية التي يحدثها وكذلك تأثيره على نسبة البقيا عند المرضى الذين لا علاقة لفقر الدم لديهم بالعلاج الكيماوي، وتأثيره على مسير الورم، فقد تناولت ٨ دراسات عالمية العلاج بـ EPO عند مرضى الأورام وأظهرت دراسة واحدة أن العلاج بـ EPO ينقص نسبة البقيا ويؤثر على تطور الورم، لذلك فإن مؤسسة الغذاء والدواء Food and Drug Administration (FDA) لا تنصح باستخدامه عند جميع مرضى الأورام، ولا ينصح بإعطاء الإريثروبيوتين للمرضى الذين لا يتلقون علاجاً كيماوياً، وكما أنه يفضل نقل الدم عند المرضى الذين لديهم مراحل متقدمة من الورم مع أعراض شديدة لفقر الدم لأن الاستجابة لرفع الخضاب باستخدام الإريثروبيوتين تحتاج لأسابيع[28-29].

ويجب إجراء دراسة للحديد قبل وضع المريض على EPO ففي حال كان الفيرتين أقل من ٨٠٠نغ/مل ونسبة إشباع الترانسفيرين أقل من ٢٠% يجب إعطاء حديد وريدي قبل العلاج بالإريثروبيوتين وذلك لتحسين الاستجابة على العلاج.

وتكون الجرعة بأن نعطي Epoetin Alfa 150unit/Kg تحت الجلد ٣ مرات أسبوعياً ويراقب الخضاب بعد أسبوعين حيث يجب أن يرتفع الخضاب ١غ/دل خلال أسبوعين لأربعة أسابيع، وفي حال عدم التحسن نرفع جرعة الإريثروبيوتين، ويفضل عدم رفع الخضاب أكثر من ١١غ/دل وذلك لتقليل حدوث التأثيرات الجانبية للعلاج.

- من التأثيرات الجانبية للاريثروبيوتين[28,27]:

- إنقاص نسبة البقيا عند مرضى الأورام، وتأثيره على تطور الورم وتقدمه.
- زيادة الحوادث الوعائية والخثارية عند ارتفاع الهيماتوكريت إلى ٤٢%.

- ارتفاع الضغط الشرياني.
- حدوث نوب اختلاج عند المرضى الذين لديهم قصور كلوي.
- إنتاج أضداد للإريثروبيوتين تؤدي لخفض الاستجابة على الإريثروبيوتين أثناء العلاج وهذا يوجب إيقاف المعالجة.

٨-٣- **<u>استخدام الاندروجين:</u>** ومن هذه الأدوية التستسرون/ فلوكسي ميتستسرون لكنها حالياً نادرة الاستخدام بوجود الإريثروبيوتين[29].

ثانياً: الأمراض اللمفاوية التكاثرية:

وهي تضم الابيضاض اللمفاوي المزمن واللمفومات والورم النقوي العديد.

٢-١- *الإبيضاض اللمفاوي المزمن Chronic Lymphocytic Leukemia CLL:*

يعتبر أحد الأمراض السرطانية التي تصيب الدم ونقي العظام و يتميز بتكاثر بطيء (مقارنة بما يحدث بالابيضاض الحاد) وتدريجي لخلايا لمفاوية ناضجة وحيدة النسيلة تختلف عن الخلايا اللمفاوية الطبيعية بكونها عاجزة وظيفياً[31,30].

وهو من أشيع الابيضاضات حيث يحدث بنسبة ٣٠% من جميع الابيضاضات.

٢-١-١- عوامل الخطورة لحدوثه[32,31]:

- العمر حيث يتميز بكونه أشيع عند الكهول، فالعمر الوسطي للإصابة ٦٧ سنة ومن غير الشائع حدوثه في أعمار شابة.
- العرق حيث يحدث بنسبة أعلى عند ذوي البشرة البيضاء منه عند ذوي البشرة السوداء.
- القصة العائلية لأورام دموية، وأيضاً يرتبط بأسباب وراثية مثل طفرة إعادة تنظيم السلسلة الثقيلة للغلوبيولين المناعي (IgVH) Immunoglobulin variable heavy chain وحذف الذراع القصير للصبغي ١٧ deletion17p (del17p)، حذف الذراع الطويل للصبغي ١١ deletion11q (del11q).
- التعرض للمواد الكيميائية كالمبيدات الحشرية والمعادن الثقيلة.

٢-١-٢- التظاهرات السريرية Clinical Manifestaion:

يشكو معظم المرضى من ظهور ضخامات عقدية رقبية دون وجود أي أعراض، وهناك ١٠% من المرضى يحدث لديهم أعراض عامة (تعب ووهن عام وترفع حروري وتعرق ليلي غزير ونقص شهية مع نقص وزن بمقدار ≤ ١٠% خلال ٦ أشهر)[35,32].

٢-١-٣- العلامات:

يشاهد عند فحص مريض الـ CLL ما يلي[31]:

١- ضخامات عقدية وهو أشيع تظاهر سريري عند ٥٠-٩٠% من المرضى، وتكون ثابتة مدورة منفصلة وغير مؤلمة وتتدحرج تحت اليد الجاسة).

٢- ضخامة طحالية غير مؤلمة عند ٢٥-٥٥% من المرضى وقد تكون عرطلة أحياناً.

٣- ضخامة كبدية عند ١٥-٢٥% من الحالات وتكون خفيفة لمتوسطة الدرجة.

٤- إصابة جلدية بسبب ارتشاح الجلد بخلايا لمفاوية Leukemia cutis وتكون أكثر شيوعاً في الوجه تؤدي لبقع أو حطاطات أو لويحات أو عقيدات أو تقرحات.

٥- إصابة كلوية حيث يحدث التهاب كبب وكلية منم غشائي MPGN (Membrano Proliferative Glomeruleniphritis)، التهاب حويضة وكلية.

٢-١-٤- التبدلات المخبرية Laboratory:

تشاهد التبدلات المخبرية التالية[31]:

- ارتفاع تعداد اللمفاويات الناضجة Lymphocytosis حيث يكون تعداد اللمفاويات المطلق أكثر من ٥٠٠٠ كرية بالميكروليتر وقد يكون أكثر من ١٠٠ألف في ٣٠% من الحالات وأحياناً يصل تعداد البيض لـ ٢٠٠ ألف كرية بالميكروليتر.
- نقص عدلات وفقر دم ونقص صفيحات عند التشخيص لكنها ليست بدرجة شديدة، حيث يكون فقر الدم مناعياً ذاتياً، أو بسبب لا تنسج معزول بالسلسلة الحمراء (يحدث بنسبة ٠,٥% من الحالات) ونقص صفيحات مناعي (في ٢-٣% من الحالات).
- نقص بالغلوبولينات المناعية (في ٨% من الحالات ويكون غالباً في كل السلاسل) وقد نجد ارتفاعاً بالغاما غلوبين في ١٥%.
- ارتفاع مستويات خميرة اللاكتات ديهيدروجيناز LDH (Lactate Dehydrogenase).

- ارتفاع بيتا ٢ ميكروغلوبيولين B2 Microglobulin.

٢-١-٥- التشخيص Diagnosis:

يشخص الابيضاض اللمفاوي المزمن وجود ارتفاع اللمفاويات أكثر من ٥٠٠٠ كرية بالميكروليتر خلال فترة ٣ أشهر على الأقل، حيث نلاحظ باللطاخة المحيطية لمفاويات ناضجة (خلايا لمفاوية صغيرة ذات نواة تشغل كامل الخلية ذات كروماتين خشن وسميك دون نويات بداخلها وشريط صغير من الهيولي) مع وجود خلايا متنكسة Smudge cell التي هي عبارة عن خلايا لمفاوية سحقت أثناء التحضير وهي تظاهر شكلي خاص بالإبيضاض اللمفاوي المزمن CLL، ونكشف الخلايا اللمفاوية البائية وحيدة النسيلة بإجراء التنميط المناعي Immunophenotyping.[34]

كما يلاحظ ببزل النقي وخزعة العظم ارتشاح بالخلايا اللمفاوية الناضجة، وبإجراء التلوينات المناعية والتنميط المناعي Immunophenotyping تظهر إيجابية للمستضدات CD19, CD20, CD23, CD5.[31]

٢-١-٦- تقييم المرحلة Staging:

لايزال تصنيف [Rai Staging System 1975] مستخدماً حتى الآن في الجمعية الأمريكية للسرطان American Cancer Society 2018[34].

المرحلة 0: ارتفاع لمفاويات.

المرحلة I: ارتفاع لمفاويات مع ضخامات عقدية.

المرحلة II: ارتفاع لمفاويات مع ضخامات حشوية مع أو بدون ضخامات عقدية.

المرحلة III: ارتفاع لمفاويات مع فقر دم (يكون الخضاب أقل من ١٠غ/دل) مع أو بدون ضخامات عقدية أو حشوية.

المرحلة IV: ارتفاع لمفاويات مع نقص صفيحات (الصفيحات أقل من ١٠٠ ألف/مكل) مع أو بدون فقر دم أو ضخامات عقدية أو حشوية.

وأيضاً اعتمد تصنيف Revised Rai Stage حسب درجات الخطورة[35]:

A. منخفض الخطورة Low Risk: ارتفاع لمفاويات (لمفاويات بالدم المحيطي أكثر من ١٥٠٠٠ بالميكروليتر (مكل)، ارتشاح لمفاويات ناضجة بنسبة أكثر من ٤٠% بالنقي).

B. متوسط الخطورة Intermediate Risk: ارتفاع لمفاويات مع ضخامات عقدية مع أوبدون ضخامات حشوية.

C. مرتفع الخطورة High Risk: ارتفاع لمفاويات مع ضخامات عقدية أو حشوية مع فقر دم مسبب بالمرض (الخضاب أقل من ١١غ/دل) والصفيحات أقل من ١٠٠ ألف/مكل.

٢-١-٧- معايير الانذار Prognosis:

حسب المشعر الإنذاري الدولي CLL International Prognostic Index (2016) فإن معايير سوء الانذار لمريض CLL هي[36]:

- العمر> ٦٥ سنة.
- مرحلة سريرية متقدمة (مرحلة IV, III حسب تصنيف Rai).
- ارتشاح منتشر للمفاويات في نقي العظم.
- تضاعف تعداد اللمفاويات خلال فترة أقل من ١٢ شهر.
- إيجابية CD38.
- إيجابية ZAP-70.
- غياب طفرة Mutated Immunoglobulin Variable Heavy Chain (IgVh).
- وجود تغيرات صبغية (del 11q23, del 17p).
- ارتفاع مستويات TNF-a, B2M, IL-6, IL-8, LDH.

٢-١-٨- العلاج Treatment:

- المرضى غير العرضيين مع مرحلة باكرة 0/I/II: هنا نكتفي بالمراقبة كل ٣ أشهر.
- الحالات التي تستدعي العلاج حسب معايير مجموعة العمل الدولية International Workchop on CLL (IWCLL)[٣٧]:

١. وجود أعراض متعلقة بالمرض مثل تعب ووهن عام- نقص وزن- ترفع حروري بدون مصدر إنتاني وتعرق ليلي.

٢. تضاعف تعداد اللمفاويات بالدم خلال فترة أقل من ٦ أشهر.

٣. تطور ضخامات عقدية كبيرة > ١٠سم أو ضخامة طحال عرطلة أكثر من ٦سم تحت الحافة الضلعية.

٤. تطور فقر دم أو نقص صفيحات مناعي قليل الاستجابة على الكورتيزون.

٥. تطور قصور بالنقي (فقر دم أو نقص صفيحات) كما في المراحل المتقدمة (مرحلة III/IV حسب تصنيف Rai).

العلاجات المستخدمة[37] :

- الأعمار ≥ ٦٥ سنة: نستخدم هذه المعالجات:
  - Fludarabine ± cyclophosphamide ± Rituximab
  - Rituximab ± Bendamustine
  - Pentostatine + cyclophosphamide ± Rituximab
  - Alemtuzumab وهو أضداد CD52 وهو من العلاجات الفعالة في الضخامات العرطلة.
  - Ibrutinib
- أما في الأعمار<٦٥ سنة ممكن إعطاء:
  - Chlorambucil + prednisolone
  - Chlorambucil +obinutuzumab.
  - Ibrutinib ,ofatumumab, Rituximab, chlorambucil, bendamustine]

٢-٢- *اللمفومات Lymphoma:*

هي من الأمراض اللمفية التكاثرية تصيب الخلايا اللمفاوية التي هي خلايا الجهاز المناعي والتي تهاجم الإنتان، تتواجد في العقد اللمفية والطحال والتيموس ونقي العظم.

وهي تصنف إلى: لمفوما هودجكن ولمفوما لا هودجكن[38].

التظاهرات السريرية Clinical Manifestation:

تتظاهر بضخامات عقدية غير مؤلمة مع أو بدون أعراض عامة (تعب ووهن عام وترفع حروري مع تعرق ليلي غزير وعرواءات ونقص شهية مع نقص وزن).[38]

الأسباب Causes:

تحدث اللمفوما بسبب تكاثر ونمو غير مسيطر عليه لخلايا لمفاوية غير طبيعية تنتشر وتتكاثر دون أن تخضع للموت الخلوي المبرمج التي تخضع له الخلايا الطبيعية.

من عوامل الخطورة لحدوثها: - العمر.

- الجنس.

- أمراض واضطرابات الجهاز المناعي.
- الأمراض الإنتانية.[38]

٢-١- ***لمفوما هودجكن Hodgkin disease:***

هي نوع من اللمفوما تشتق من الخلايا اللمفاوية في المركز الإنتاشي للعقدة اللمفاوية Germinal or Post Germinal Center, ولها خاصية عن غيرها من الأورام هي وجود خلايا تنشؤية تعرف باسم خلايا ريدستنبرغ في أرضية من خلايا التهابية.[39]

وهناك عدة أنماط من لمفوما هودجكن:

- الكلاسيكي Classical: وهنا تتوضع الخلايا الورمية ريدستنبرغ في العقدة اللمفاوية مع وجود لخلايا التهابية في أرضية العقدة، ويقسم هذا النمط إلى عدة أنماط:
  - المصلب العقيدي Nodular Sclerosis.
  - مختلط الخلوية Mixed Cellurality.
  - الغني باللمفاويات Lymphocyte Rich.
  - الفقير باللمفاويات Lymphocyte Depleted.
- النمط العقيدي مع سيطرة اللمفاويات Nodular lymphocyte predominant HL.[40]

٢-١-١- الحدوث Incidence:

إن نسبة حدوث لمفوما هودجكن تقريباً ١٠% من كل اللمفومات و٠,٦% من كل الأورام[41] وقد سجل ٨٢٤٠ حالة جديدة منها ١٠٧٠ حالة وفاة بسبب لمفوما هودجكن في الولايات المتحدة في سنة ٢٠١٧[42].

٢-١-٢- عوامل الخطورة Risk Factors:

إن عوامل الخطورة لحدوث لمفوما هودجكن كثيرة منها:

١- أسباب بيئية وإنتانية: حيث يزداد حدوث هودجكن عند المرضى الذين تعرضوا سابقاً لإنتان بالفيروس إبشتاين بار Ebstien Barr Virus (EBV) وأيضاً الفيروس المضخم للخلايا Cyto Megalo Virus (CMV) وفيروس الحلأ Herpes virus ٦,٧,٨ والفيروسات الغدية Adenovirus نمط ٥ و١٢.

٢- التدخين يزيد خطورة حدوث لمفوما هودجكن.

٣- التثبيط المناعي: يزداد حدوث هودجكن عند المرضى الذين أجروا زرع نقي أو أعضاء، أو الذين تلقوا علاج بمثبطات مناعة أو المصابين بفيروس نقص المناعة البشري المكتسب HIV.

٤- الاضطرابات المناعية الذاتية أو أمراض النسج الضام.

٥- اضطرابات جينية حيث يزداد حدوث هودجكن ضمن أفراد العائلة[٣٩].

٢-١-٣-التشخيص Diagnosis:

يتم تشخيص لمفوما هودجكن بإجراء خزعة عقدة لمفاوية استئصالية وإجراء التلوينات المناعية.

حيث نجد امحاء في بنية العقدة مع ارتشاح بخلايا لمفاوية وقد نجد خلايا ريدستنبرغ مع وجود خلايا التهابية كالعدلات والأيوزينات واللمفاويات التائية مع خلايا مصورة لليف، وتظهر إيجابية المستضدات CD15, CD30 وقليلة التعبير للمستضدات CD19, CD20, CD79a (المميز للخلايا اللمفاوية B) وCD3 وCD7 (المميز لخلايا T) وأيضاً إيجابية ٩٥% PAX-5, BASP, ICAM, HLA-DR, TRAF, CD40[٣٨].

٢-١-٤-تقييم المرحلة Staging:

يتم تقييم المرحلة حسب تصنيفLugano staging 2014 الذي يعتمد على تصنيف قديم وهو Ann Arbor ١٩٧١ وتكون كما يلي:

المرحلة I: إصابة مجموعة عقدية واحدة أو عضو لمفاوي مثل التيموس (يرمز لها I)، أو إصابة منطقة أو عضو خارج الجهاز العقدي (يرمز لها IE).

المرحلة II: إصابة منطقتين عقديتين أو أكثر في جهة واحدة من الحجاب الحاجزويرمز لها II، أو إصابة العضو القريب من المنطقة العقدية المصابة (يرمز لها IIE).

المرحلة III: إصابة أكثر من منطقة عقدية على جانبي الحجاب الحاجزويرمز لها III، أو إصابة مناطق عقدية فوق الحجاب الحاجز مع إصابة الطحال (ويرمز لها IIIS).

المرحلة IV: إصابة منتشرة في عضو على الأقل خارج الجهاز العقدي مثل الكبد أو نقي العظام أو الرئة.

ويضاف لترميز المرحلة B في حال وجود أعراض عامة، أو A في حال عدم وجودها.

كما يضاف رمز Bulky disease الرمز (X) في حال وجود إصابة كتلية في الصدر قياسها على الأقل ثلث عرض المنصف، أو قياسها ١٠ سم في حال كانت خارج الصدر.[43]

٢-١-٥-معايير الإنذار Prognosis:

حسب بيانات جمعية SEER الدولية للسرطان National Cancer Institutes SEER databases والمذكور في مجلة [ASH 2018] فإن معايير سوء الإنذار في لمفوما هودجكن هي[٤٤]:

- عمر المريض ≤ ٤٥ سنة.
- إصابة عقدية كبيرة.
- الجنس المذكر.
- فقر دم حيث يكون الخضاب ≤ ١٠,٩غ/دل.
- انخفاض باللمفاويات ≤٦٠٠ بالميكروليتر.
- نقص بألبومين المصل أقل من ٤ غ/ل.
- ارتفاع سرعة التثفل حيث تكون سرعة التثفل ≤ ٥٠ ملم/الساعة الأولى بدون أعراض عامة، أو تكون سرعة التثفل ≤ ٣٠ ملم بالساعة الأولى مع أعراض عامة.

٢-١-٦-العلاج Treatment:

في علاج لمفوما هودجكن يكون العلاج الكيماوي هو الأساس، حيث يكون أحد هذين الشوطين العلاجيين BEACOPP, ABVD الخط الأول وهذا يتبع للمرحلة ومعايير الإنذار وهما مكونان من الأدوية التالية:

ABVD (Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Decarbazine)
BEACOPP (Doxorubicin, Bleomycin, Etoposide, Cyclophosphamide, Procarbazine, predlon)

وقد يخضع المريض للعلاج الشعاعي بمقدار ١٥-٣٠ غراي لمنطقة عقدية كعلاج داعم بعد العلاج الكيماوي.

وهناك أشواط علاج أخرى تستخدم للمرضى الغير مستجيبين أو الناكسين مثل:

DHAP (Cytarabine, Cisplatine, Dexamethasone)
ICE (Ifosphmide, Carboplatine, Etoposide)

وهناك علاجات نوعية أخرى مثل الـ Bendamustine - lenalidomide .everolimus

وعلاجات بيولوجية حديثة مثل Brentuximab vedotin.[45]

٢-٢-لمفوما لا هودجكن(Non Hodgkin Lymphoma(NHL:

وهي النوع الثاني للمفومات تنشأ على حساب الخلايا اللمفاوية البائية الناضجة أو التائية أو القاتلة الطبيعية Natural Killer أو من الخلايا السليفة لها[46].

٢-٢-١- أنماط لمفوما لاهودجكن Types of NHL:

هناك تصنيفان للمفوما لاهودجكن:

- حسب تصنيف WHO 2008[46] فإن لمفوما لاهودجكن تصنف إلى:

١- لمفوما على حساب الخلايا اللمفاوية البائية:

- لمفوما بائية منتشرة كبيرة الخلايا Diffuse large B cell lymphoma (DLBCL)
- لمفوما جريبية Follicular lymphoma (FL)
- لمفوما المنطقة الهامشية Marginal Zone lymphoma وتتدرج ضمنها لمفوما المنطقة الهامشية الطحالية Splenic marginal zone lymphoma، لمفوما المنطقة الهامشية خارج العقد Extranodal marginal zone Bcell lymphoma وتعرف بلمفوما النسيج اللمفاوي المرافق للمخاطيات Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma (MALT)، لمفوما المنطقة الهامشية العقدية Nodal marginal zone lymphoma.
- لمفوما خلايا المعطف Mantle Bcell lymphoma.
- لمفوما صغيرة الخلايا Small lymphocytic lymphoma (SLL)
- لمفوما بوركيت Burkitt lymphoma
- لمفوما الخلايا اللمفاوية البلازمية lymphoplasmacytic lymphoma (Waldenstrom macroglubulinemia).
- ابيضاض الخلايا المشعرة Hairy cell leukemia
- لمفوما الجهاز العصبي البدئية Primary central nervous system lymphoma

٢- اللمفوما على حساب الخلايا اللمفاوية التائية:

- اللمفوما/الابيضاض على حساب سليفات الخلايا اللمفاوية التائية Percursor T-lymphoblastic leukemia/lymphoma.

– لمفوما الخلايا التائية المحيطية Peripheral T-cell lymphoma وتندرج تحتها: لمفوما الخلايا التائية الجلدية Cutaneous T-cell lymphoma، لمفوما الخلايا التائية عند البالغين Adult T-cell Angioimmunoblastic T-cell lymphoma, lymphoma، لمفوما الخلايا القاتلة الطبيعية التائية خارج العقدية Extranodal natural killer/T-cell lymphoma، لمفوما الجهاز الهضمي بالخلايا التائية Enteropathy-associated intestinal T-cell lymphoma (EALT)، لمفوما كبيرة الخلايا الكشمية Anaplastic large cell lymphoma (ALCL)، لمفوما الخلايا التائسة المحيطية غير المصنفة.Peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified (PTCL, NOS)

- حسب التصنيف الأوروبي الأميريكي المعدل للخباثات اللمفية Revised European American classification of Lymphoid neoplasm(REAL)[48] تصنف لمفوما لاهودجكن إلى:

١– لمفوما مخاتلة (منخفضة الدرجة) Indolent:

- لمفوما جريبية Follicular lymphoma grade 1,2,3.
- Marginal zone B-cell lymphoma, MALT lymphoma لمفوما المنطقة الهامشية.
- Chronic lymphocytic leukemia الإبيضاض اللمفاوي المزمن /اللمفوما صغيرة الخلايا small lymphocytic lymphoma .
- لمفوما الخلايا المصورية Lymphoplasmacytic lymphoma(LPL).

٢– لمفوما غازية متوسطة الدرجة Aggressive intermediate risk:

- Diffuse large Bcell lymphoma اللمفوما المنتشرة كبيرة الخلايا.
- Mature (peripheral)Tcell lymphoma اللمفوما التائية المحيطية.
- Mantle cell lymphoma لمفوما خلايا المعطف.
- Mediastinal large Bcell lymphoma اللمفوما المنصفية كبيرة الخلايا البائية .
- Anaplastic large cell lymphoma لمفوما الخلايا الكشمية.

٣– لمفوما غازية شديدة الدرجة very aggressive lymphoma:

- Burkit lymphoma لمفوما بوركيت.
- Precursor T-lymphoblastic lymphoma لمفوما الأورمات اللمفاوية (طلائع الأورمات اللمفاوية).

٢-٢-٢- **عوامل الخطورة** Risk Factors:

تحدث اللمفوما بسبب تغيرات صبغية تصيب المورثات المحرضة والمثبطة للورم Proto-oncogene, tumor suppressor gene مثل BCL-2, PIM-1.

وهناك عدة عوامل تزيد من خطورة حدوث لمفوما لاهودجكن مثل[46]:

- قصة عائلية للمفوما أو خباثة دموية.
- تعرض لتشعيع، علاج سابق بالأدوية الكيماوية أو مثبطات المناعة أو الخضوع لزرع أعضاء صلبة.
- التعرض للمبيدات الحشرية، صبغة شعر.
- إنتانات فيروسية مثل HIV, EBV, HTLV-1, HBV, HCV.
- قصة سابقة لأمراض مناعية ذاتية (ذأب حمامي جهازي- التهاب مفاصل رثياني- متلازمة جوغرن- التهاب درق هاشيموتو).
- أمراض نقص المناعة مثل عوز IgA...، داء الغلوبولينات القرية المختلطة.
- أمراض الجهاز الهضمي الالتهابية (داء كرون، التهاب معدة مزمن بالملتوية البوابية HP helecobacter pylori).
- البدانة قد تزيد من حدوث اللمفوما.

٢-٢-٣- **الأعراض السريرية** Clinical Manifestation:

تختلف الأعراض السريرية حسب نوع اللمفوما:

ففي اللمفوما الغازية Aggressive تحدث ضخامات عقدية بشكل كتلي حيث يتزايد حجمها بسرعة، مع أعراض عامة وارتفاع حمض البول وLDH.

أما في اللمفوما منخفضة الدرجة (المخاتلة) Indolent فيحدث ضخامات عقدية بشكل مخاتل حيث يتزايد حجمها وعددها بشكل بطيء مع ضخامات كبدية وطحالية ونقص عناصر الدم.

ممكن أن تشاهد في بعض اللمفومات إصابة جلدية (طفح - حكة - حمامى)، انصباب جنب أو حبن كما في اللمفومات التائية.

وتحدث إصابة نقي العظم في ٣٠-٥٠% من الحالات وتكون أكثر شيوعاً في اللمفوما منخفضة الدرجة.

يشاهد إصابة الجملة العصبية في اللمفوما الدماغية البدئية أو بسياق النقائل أو الارتشاح للجهاز العصبي في اللمفومات شديدة الغزو كما في بوركيت واللمفوما التائية وأيضا يجب تحري السائل الدماغي الشوكي في DLBCL, FL grade 3 عند وجود إصابة جيوب أو إصابة حلقة فالدير وذلك لزيادة خطورة الارتشاح العصبي.

أيضا نشاهد إصابة خارج عقدية في ٥٠% من الحالات و١٠%من المرضى يكون لديهم إصابة خارج عقدية بدئية عند التشخيص[47].

٢-٢-٤- **الموجودات المخبرية**Laboratory:

يشاهد بالتحاليل المخبرية لمرضى لمفوما لاهودجكن NHL[49]:

- قد نجد فقر دم مناعي ذاتي أو غير مفسر، وفي حالات قليلة نقص كريات بيض – نقص صفيحات.
- ارتفاع في سرعة التثفل.
- ارتفاع كلس المصل (١٥%من المرضى وغالباً ما تشاهد عند اللمفوما التائية واللمفوما الجريبية عالية الدرجة).
- ارتفاع حمض البول.
- ارتفاع LDH, B2M.
- ارتفاع غاما غلوبين وحيد النسيلة برحلان البروتينات المصل (في CLL, SLL, LPL, Extra nodal marginal zone lymphoma).

٢-٢-٥- **تقييم المرحلة Staging:**

حسب تصنيف Lugano Staging 2014[٤٣,٥٠] الذي يعتمد على التصنيف القديم Ann Arbor Staging 1971:

المرحلة I: وجود إصابة مجموعة عقدية واحدة، أو إصابة منطقة خارج عقدية (IE).

المرحلة II: وجود إصابة في مجموعتين عقدتين أو أكثر في جانب واحد من الحجاب الحاجز، أو إصابة منطقة عقدية مع عضو مجاور (IIE).

المرحلة III: وجود إصابات عقدية على جانبي الحجاب الحاجز، أو إصابة عقدية فوق مستوى الحجاب مع إصابة الطحال.

المرحلة IV: وجود إصابة منتشرة بالكبد– نقي العظام– إصابة خارج عقدية كبيرة.

يضاف للمرحلة رموز خاصة مثل A في حال غياب أعراض عامة وB في حال وجود أعراض عامة.

E يعبر عن وجود إصابة خارج عقدية مجاورة للمجموعة العقدية المصابة.

وهناك تصنيف للمرحلة مختلف في لمفوما بوركيت واللمفوما الجريبية.

٢–٢–٦– معايير الإنذار Prognosis:

حسب المشعر الإنذاري الدولي للمفوما لاهودجكن International Prognostic Factor Index For NHL فإن مشعرات سوء الإنذارهي[53]:

- العمر أكبر من ٦٠.
- LDH أكثر من ضعفي القيمة الطبيعية.
- الحالة الأدائية أكثر أو تساوي ٢.
- مرحلة المرض IV, III.
- وجود إصابة خارج عقدية بأكثر من مكان.

٢–٢–٧– التشخيص Diagnosis:

يتم تشخيص الإصابة بلمفوما NHL بإجراء خزعة عقدة استئصالية أو خزعة نسيجية خارج العقد وإجراء تلوينات مناعية، وهي مهمة لتمييز أنماط اللمفوما فمثلاً:

- DLBCL تظهر إيجابية للمستضدات التالية CD19, CD20, CD22, CD79a, وإيجابية ضعيفة للمستضدات CD10, CD5.
- FL تكون إيجابية CD19, CD20, CD10, CD79a, HLA-DR وأيضاً بالدراسة الصبغية ممكن أن يشاهد t(14,18).
  - Mantle cell lymphoma تكون إيجابية CD5, CD20, CD43, sIgD, sIgM, cyclinD1 وبالدراسة الصبغية يشاهد t(11, 14).
  - Marginal zone Bcell lymphoma إيجابية CD19, CD20, CD21, CD35, CD79a, IgD, cyclin D وبالدراسة الصبغية t(11,18)

- Burkit Lymphoma تكون إيجابية CD19, CD20, CD22, CD79a, surface IgM وبالدراسة الصبغية t(8,14), t(8,22), t(8,2).
- Cutaneous T-Cell lymohoma إيجابية CD3, CD4, CD45R وفي بعض الحالات CD30.
- Mature T Cell lymphoma إيجابية CD2, CD3, CD5, CD7, CD4 وبالدراسة الصبغية t(14, 14), t(8, 8).
- Aggressive NK Cell lymphoma إيجابية للـ CD2, CD3, CD8, CD56 ومن الشائع صبغياً وجود del 17p13, del 6q21.[51]

٢-٢-٨- العلاج Treatment:

يختلف علاج لمفوما لاهودجكن حسب نمطها:

ففي اللمفوما منخفضة الدرجة يخضع المريض للمراقبة بدون علاج، وقد يحتاج للعلاج الكيماوي والعلاج الشعاعي، أما في اللمفوما عالية الدرجة يكون العلاج الكيماوي هو العلاج الأساسي.

من العلاجات الكيماوية المستخدمة:

R+FC (Rituximab + Fludarabine + cyclophosphamide)
R+CHOP (Rituximab+doxorubicin + cyclophosphamide + vincristine + predlon)
R + Hyper CVAD (Rituximab + Cyclophosphamide + doxorubicin + vincristine + methotrexate + cytarabine)
CHOEP (Doxorubicin + vincristine + cyclophosphamide + etoposide + predlon)
R + CODOX/IVAC (Rituximab + Doxorubicin, vincristin, cyclophosphamide/Ifosfamide + cytarabin)
R+ICE (Rituximab+Ifofamide + carboplatine + etoposide)
R+GDP (Rituximab+Gemcitabine + cisplatin + dexamethason)[53]

٢-٣- الورم النقوي العديد Multiple myeloma (MM):

وهو من الأمراض اللمفية التكاثرية التي تتكاثر فيها الخلايا البلازمية وحيدة النسيلة والتي تنتج غلوبولينات مناعية وحيدة النسيلة، تتكاثر هذه الخلايا البلازمية ضمن النقي وتؤدي إلى تحطيم النسيج العظمي وبالتالي انحلال عظمي وتلين عظام مع أو بدون كسور عظمية[55].

نسبة حدوث MM ١% من كل السرطانات، وهو أكثر شيوعاً بأعمار الكهول حيث يبلغ العمر الوسطي للإصابة ٦٦ سنة[54].

٢-٣-١- التظاهرات السريرية Clinical Manifestation:

تحدث الأعراض بسبب تكاثر الخلايا البلازمية وتأثيرها على الأعضاء حيث يشاهد:

- يحدث فقر الدم بنسبة ٧٣% بسبب الارتشاح بالنقي والأذية الكلوية التي تسبب نقص إفراز الإريثروبيوتين ويمكن في بعض الحالات أن يكون فقر الدم كبير المناسب MCV>100FL عند ٩%من المرضى ولدى ١١% منهم عوز فيتامين B12 والآلية غير معروفة.
- تحدث الآلام العظمية بنسبة ٥٨% وقد تعود للانحلال العظمي حيث تشاهد بؤر انحلالية خاصة بالجمجمة والفخذ والحوض.
- يحدث القصور الكلوي بنسبة ٤٨% وإن آليات حدوثه مختلفة وهي: الأذية الكبية بسبب النشواني أو ترسب السلاسل الخفيفة أو الثقيلة أو تكاثر الخلايا البلازمية فيها أو التهاب كبب وكلية مصلب قطعي بؤري (FSGS) Focal segmental Glomerulosclerosis أو بسبب الأدوية (Pammidronate) أو الأذية الأنبوبية حيث يحدث اعتلال أنبوبي بالسلاسل الخفيفة أو اعتلال أنبوبي بعيد ومتلازمة فانكوني (اعتلال أنبوبي قريب) أو أذية برانشيمية بتكاثر الخلايا البلازمية.
- يحدث تعب ووهن عام بنسبة ٣٢%.
- يحدث نقص وزن بنسبة ٢٤%.
- يحدث ارتفاع كلس الدم بنسبة ٢٨% بسبب الانحلالات العظمية.
- يحدث الضعف العضلي بسبب انضغاط النخاع التالي لانهدام فقري أو كتلة مرتشحة بالفقرات بنسبة ٥%، أو اعتلال أعصاب محيطية ويحدث غالباً بسبب النشواني.
- وقد يشاهد بالفحص ضخامة كبدية أو طحالية بنسبة ١٠%، وضخامة عقدية بنسبة ١%، ترفع حروري بنسبة ٠,١%، وقد يشاهد انصباب جنب أو إصابة رئوية بالحالات المتقدمة.
- ممكن أن يكون تكاثر البلازميات بالأعضاء ويشكل أورام بلازمية خارج النقي Extramedullary Plasmacytoma وتشاهد بنسبة ٧% عند التشخيص[54].

٢-٣-٢- أنماط الإصابة بالورم النقوي العديد Types of MM:

هناك عدة أنماط للإصابة بالورم النقوي العديد وهو يصنف حسب الشبكة الشاملة الوطنية للسرطان National comprehensive cancer network (NCCN) 2017 والمعتمد من قبل الجمعية الأمريكية لأمراض الدم ASH 2018 إلى الأنماط التالية[55]:

- ارتفاع الغاماغلوبيولين وحيد النسيلة غير محدد الأهمية Monoclonal Gammaglobulin Undetermind Signeficance (MGUS).
- الورم النقوي الكامن Smoldering MM
- الورم النقوي الفعال Active MM
- الورم النقوي المعزول Solitary plasmacytoma
- الداء النشواني بالسلاسل الخفيفة Light chain Amyloidosis

٢-٣-٣- الموجودات المخبرية Laboratory:

تبدي التحاليل المخبرية لمرضى الورم النقوي العديدMM ما يلي[54,55]:

- فقر دم.
- ارتفاع سرعة التثفل وزيادة لزوجة البلازما أكثر من ١٠٠ في ثلث الحالات.
- ارتفاع بروتين الدم على حساب الغلوبيولين مع نقص الألبومين.
- ارتفاع بروتين وحيد النسيلة (غاما غلوبيولين) بالدم أو بالبول حيث أن الخلايا البلازمية تنتج غلوبيولين وحيد النسيلة إما سلاسل ثقيلة وحيدة النسيلة مع السلاسل الخفيفة أو بدونها وهذا يظهر ذروة ضيقة في منطقة غاما أو بيتا أو ألفا ٢ على رحلان البروتينات الكهربي كما أن التثبيت المناعي Immunofixation يظهر نوعها، وبعيار السلاسل الثقيلة بالدم يشاهد ارتفاعIgA في ٢٢% من الحالات، وارتفاع IgG في ٥٢% من الحالات، ارتفاع كابا أو لامبدا في ١٦% من الحالات أو ارتفاع على حساب سلسلتين في ٢% من الحالات.
- بيلة بروتينية وبيلة بنس جونز الذي يكشف باستخدام حمض سلفاسالسيليك أسيد.
- ارتفاع كلس الدم.
- يشاهد بلطاخة الدم المحيطية ظاهرة الرولو في أكثر من ٥٠% وقد يشاهد بعض الخلايا البلازمية بالدم المحيطي وفي ١٠% من الحالات يكون تعداد البلازميات بالدم أكثر من ١٠٠ خلية بالميكروليتر، وقد يشاهد نقص بيض و نقص صفيحات.
- بزل النقي وخزعة العظم يشاهد ارتشاح بالبلازميات بنسبة ١٠ % وأكثر.

٢-٣-٤- التشخيصDiagnosis:

هناك معايير لتشخيص الورم النقوي العديد حسب مجموعة العمل الدولية للنقيوم العديد:[56]

International Myeloma Working Group (IMWG) 2014

- ارتفاع بروتين وحيد النسيلة بالمصل أو البول.
- ارتشاح الخلايا البلازمية بالنقي بنسبة ١٠%.
- وجود إصابة لأعضاء هدفية مثل:ارتفاع كلس الدم، فقر دم، إصابة كلوية، وجود بؤر انحلالية بالعظام.

٢-٣-٥- تقييم المرحلة staging:

إن معايير الانذار حسب النظام الدولي لتقييم المرحلة المعدل Revised International Staging System(RISS) 2015[56]:

.:

- المرحلة ١: $B2M \leq 3,3(mg/l)$ و

$ALB \geq 4,5(g/l)$ و

LDH طبيعية و

غياب التبدلات الصبغية التالية (del17p, t(4,14), t(14,16)).

- المرحلة ٣: $B2M > 5,5$ و/أو

ارتفاع LDH و

وجود واحد أو أكثر من التبدلات الصبغية التالية (del17p, t(4,14), t(14,16)).

- المرحلة ٢: ما بينهما.

٢-٣-٦- العلاج Treatment:

لعلاج مرضى الورم النقوي العديد يصنف هؤلاء المرضى إلى صنفين: مرضى مؤهلين لزرع النقي ومرضى غير مؤهلين.

المرضى المؤهلون للزرع: تستخدم لديهم برونوكولات العلاج التالية مثل:

Bortizomib /Lenalidomide /dexamethasone
Bortizomib / cyclophosphamide /dexamethasone
Bortizomib /thalidomide/dexamethasone

حيث أن البورتيزوميب مثبط للبروتيازوم وإن الليناليدومايد Linalidomide والثاليدومايد Thalidomide مثبطات لعوامل نمو الأوعية أي تؤثر على توعية الكتلة الورمية.

أيضا هناك علاجات أخرى جديدة مثل carfilzomib يشبه البورتيزوميب بآلية عمله.

وهناك أدوية أخرى مثل Melphalan كانت تستخدم عند المرضى الغير مؤهلين للزرع حيث أنها من العوامل المؤلكلة التي تسبب أذية للخلية الجذعية وتراجع استخدامها بوجود الأدوية التي ذكرت أعلاه[57].

٢-٤- داء فالدنشتروم Macroglobulinemia:

هو من الأمراض اللمفاوية التكاثرية وحيدة النسيلة وحثول الخلايا البلازمية حيث يحدث فيه إنتاج للغلوبولين المناعي IgM.[58]

يحدث بنسبة ٣ بالمليون في السنة والعمر الوسطي للإصابة ٦٤ سنة[59].

٢-٤-١- التظاهرات السريرية Clinical Manifestation:

التظاهرات السريرية مختلفة في داء فالدنشتروم وهي[59]:

- أعراض عامة في ٢٣%من الحالات.
- نزوف في ٢٣% من الحالات وذلك بسبب تأثير IgM على وظيفة الصفيحات وسبيل التخثر وتثبيط بلمرة الفيبرين.
- أعراض عصبية في ٢٢% من الحالات بسبب تأثير الـ IgM على الأعصاب فيؤدي إلى اعتلال أعصاب محيطي حسي حركي قاص ومتناظر يزداد تدريجياً ليحدث ضعف عضلي وتعب وتنتج أضداد للنخاعين MAG.
- فرط لزوجة الدم في ٣١% من الحالات بسبب كبر الوزن الجزيئي للـ IgM فتؤدي إلى أعراض متعددة خاصة عندما تكون لزوجة البلازما أكثر من centipoises 4 وهذه الأعراض هي (صداع – تشوش رؤية – عدم توازن – طنين – صمم مفاجئ – شفع ورأرأة).
- متلازمة الغلوبولينات القرية في ١٠%من الحالات حيث تؤدي إلى زرقة محيطية وتنخر جلدي وظاهرة رينو وفقر دم انحلالي بالراصات الباردة.
- ضخامات عقدية وكبدية طحالية.
- اختلاطات عينية.
- فقر دم.

- الاختلاطات الكلوية غير شائعة وقد يحدث بسبب ارتشاح اللمفاويات والبلازميات، وقد نجد بيلة بنس جونز.
- الاختلاطات الهضمية قد يحدث توضع IgM ضمن منطقة الصفيحة الخاصة Lamina وتؤدي إلى سوء امتصاص وإسهالات.

٢-٤-٢- التبدلات المخبرية Laboratory:

يشاهد بالتحاليل المخبرية لمريض فالدنشتروم ما يلي[60,59]:

- فقر دم – نقص بيض – نقص صفيحات – ارتفاع سرعة تثفل – ارتفاع الخميرة النازعة للاكتات LDH، ارتفاع B2Microglobuline– تطاول زمن البروثرومبين وزمن النزف ويحدث اضطراب وظيفة الصفيحات– ارتفاع IgM ويشاهد ارتفاع غاما غلوبيولين برحلان البروتينات.
- باللطاخة المحيطية ممكن أن تشاهد ظاهرة الرولو بشكل كتلي (بسبب الراصات الباردة).
- بزل النقي يشاهد ارتشاح بالخلايا اللمفاوية ذات التمايز البلازمي وغالباً يكون نقي العظم ناقص الخلوية ويتم إجراء التلوينات المناعية فتظهر هذه الخلايا إيجابية للمستضدات CD 19-CD20-CD22-CD25-CD27 وتكون سلبية CD10-CD103-CD138-FMC7.

٢-٤-٣- العلاج Treatment:

إن داء فالدنشتروم مرض غير قابل للشفاء ويتم علاج المرضى لتخفيف الأعراض والوقاية من أذية الأعضاء وخاصة عند وجود أعراض فرط اللزوجة الشديد هنا يجب إجراء العلاج الإسعافي لفرط اللزوجة هو فصادة البلازما للتخلص من الغلوبولين المناعي IgM المرتفع بالمصل كما لا بد من الابتعاد عن نقل الدم، يتم بعدها البدء بالعلاج الكيماوي وهنا يستخدم كخط أول Retuximab لوحده أو بالمشاركة مع علاجات أخرى مثل:[61,62]

R ± CHOP(Rituximab+doxorubicin+cyclophosphamide+vincristine+predlon)
Rituximab ± Bortizomib/dexamethasone
Rituximab ±Carfilzomib/dexamethason
Rituximab ± Thalidomide
Rituximab Fludarabine/cyclophosphamide
Rituximab ± Bendamustine
Rituximab ± Cladribine

ثالثاً: الحالة الأدائية Performance state:

تعتبر الحالة الأدائية من العوامل الأساسية للعناية بالمريض الورمي و كعامل إنذاري للمرض وقاعدة أساسية لاختيار العلاج المناسب.

ويجمع جدول الحالة الأدائية نقاطاً عن النشاطات اليومية للمريض Activities of Daily Living التي يقوم بها دون مساعدة ابتداءاً من النشاطات الأساسية كالاستحمام وارتداء الملابس وتناول الطعام إلى النشاطات المعقدة كتنظيف المنزل والعمل اليومي الاعتيادي.

والأطباء السريريون هم الذين يضعون نقاط الحالة الأدائية للمريض بناءً على درجة المشي، ودرجة النشاط، القدرة على أداء الخدمات الشخصية، وجود المرض، الحالة التغذوية ودرجة الوعي.[63]

٣-١- تحديد درجة الحالة الأدائية:

هناك جدولان أساسيان لتحديد الحالة الأدائية، الجدول الأكثر استخداماً هو المأخوذ من الجمعية الشرقية التعاونية للأورام Eastern Cooperation Oncology Group (ECOG) or Zobrod الذي يضم النقاط من (٠-٤) حيث يكون الدرجة 0 المريض بكامل نشاطه دون أي تحديد أو تعب إلى الدرجة 4 يكون المريض طريح الفراش.

والجدول الثاني هو Karnofsky scale الذي يضم النقاط من 10 وفيها المريض يحتضر إلى 100 وفيها يكون المريض بكامل نشاطه[63].

جدول Zubrod	جدول Karnfosky
٠- المريض بكامل نشاطه.	١٠٠- المريض بكامل نشاطه. ٩٠- القيام بالنشاطات الاعتيادية مع وجود بعض التعب البسيط.
١- وجود بعض التعب لكنه قادر على القيام بالأعمال الشخصية لوحده بدون مساعدة.	٨٠- القيام بالأعمال الاعتيادية مع وجود بعض التعب. ٧٠- لا يستطيع القيام بالنشاطات الاعتيادية لكنه قادر على خدمة نفسه دون مساعدة.
٢- وجود تعب أغلب الوقت وبحاجة للمساعدة للقيام بأعماله الشخصية.	٦٠- يحتاج قليلاً من المساعدة لقضاء احتياجاته الشخصية.
٣- تحدد حركته وحاجته للمساعدة التمريضية.	٥٠- يحتاج قدر أكبر من المساعدة لقضاء احتياجاته الشخصية.

جدول Zubrod	جدول Karnfosky
	٤٠- عاجز يتطلب عناية خاصة. ٣٠- عاجز بشكل شديد.
٤- المريض طريح الفراش.	٢٠- مريض وعاجز بشدة ويحتاج عناية تمريضية وعلاج فيزيائي. ١٠- المريض يحتضر.

Performance Status Scales

Zubrod Scale		Karnofsky Scale	
0	Normal activity	100	Normal; no evidence of disease
		90	Able to perform normal activities with only minor symptoms
1	Symptomatic and ambulatory; cares for self	80	Normal activity with effort; some symptoms
		70	Able to care for self but unable to do normal activities
2	Ambulatory >50% of time; occasional assistance	60	Requires occasional assistance; cares for most needs
3	Ambulatory ≤50% of time; nursing care needed	50	Requires considerable assistance
		40	Disabled; requires special assistance
		30	Severely disabled
4	Bedridden	20	Very sick; requires active supportive treatment
		10	Moribund

هناك العديد من العوامل المؤثرة على حالة المرض لدى المريض مثل:

١) العمر.

٢) مرحلة الورم.

٣) الإمراضيات المرافقة والعوامل الإنذارية للورم.

وأيضاً الحالة الأدائية من أهم المتغيرات المؤثرة وهي أهم من العمر في اختيار الخطة العلاجية المناسبة للمريض، حيث أنها تعطي فكرة عن قدرة المريض على تحمل العلاج.

وتتغير الحالة الأدائية مع الوقت خاصة مع تطور حالة ودرجة الورم، وقد تحسن المعالجة الفعالة من الحالة الأدائية للمريض عندما تكون الأعراض متعلقة بالورم.

وقد تم وضع ٣ مراحل مميزة لشرح الحالة الأدائية:

١- المرحلة الأولى (المستقرة) عندما تكون النقاط (70-100) PS.

٢- المرحلة الثانية (الانتقالية) عندما تكون النقاط (40-60) PS.

٣- المرحلة الثالثة (نهاية الحياة) عندما تكون النقاط (10-30) PS.

واعتمدت كثير من الدراسات على هذه المراحل لتقرير توقيت العلاج التلطيفي كما في دراسة (Sutradhar et al. 2011) التي أظهرت أن ٢٤,١% من المرضى ذوي المرحلة الانتقالية يسوء وضعهم ويتدهور إلى المرحلة الثالثة خلال شهر، وإن ٧٣,٥% من مرضى المرحلة الثالثة يسوء وضعهم خلال شهر و٥% منهم يتحسنون.[64]

لذا كان من الضروري تقدير درجة الحالة الأدائية لتقدير الوقت المناسب لوضع المريض على العلاج التلطيفي قبل أن يسوء وضعه بشكل شديد ويتوفى.[65]

٣-٢- عوامل الخطورة المؤثرة على الحالة الأدائية: العوامل المؤثرة كثيرة منها:

- الحالة الجسدية للمريض: فوجود ألم عند المريض يؤدي لحدوث اكتئاب وهياج وتعب ووهن.
- جنس المريض.
- مرحلة المرض[66].

لوحظ أن التعب والوهن العام الذي يحدث للمرضى أثناء العلاج الكيماوي والشعاعي يؤثر سلباً على حالة المريض الأدائية حيث أن الأعراض الناتجة عن اختلاطات العلاج كالصداع والأعراض الهضمية خلال الأيام القليلة بعد العلاج تزيد من شدة التعب والوهن العام.[64]

كما أن الوهن العام من أكثر الأعراض المزعجة لمرضى الأورام حيث يحدث لعدة أيام شهرياً عند ٧٨% من المرضى الموضوعين على العلاج الكيماوي وذلك أثناء إعطاء جرعات المعالجة، كما أن ٢٣-٢٤% من المرضى يعانون من الوهن العام يومياً بشكل يحد من أداء نشاطاتهم.[67]

رابعاً: عوامل الخطورة المؤثرة على فقر الدم:

إن عوامل الخطورة المؤثرة على فقر الدم كثيرة مثل[69,69]:

١- جنس المريض: حيث يلاحظ أن الإناث في سن النشاط التناسلي تنخفض لديهن قيم الخضاب نسبة للذكور وذلك بسبب ضياع الدم في الطمث وحالات الحمل والارضاع.

٢- عمر المريض: تنخفض قيم الخضاب عند الكهول ذوي الأعمار ≤ ٦٠ سنة وأيضاً عند الأطفال ≤٦ سنوات، ويعود ذلك بسبب وجود أمراض مزمنة مثل الداء السكري وارتفاع الضغط الشرياني والمشاكل القلبية والقصور الكلوي وهذا يؤدي لنقص تأثير ال EPOعلى السلسلة الحمراء بنقي العظام، كما ينقص انتاج EPO في القصور الكلوي، كما أن بعض الأدوية التي قد يتناولها المسن بكثرة كالمسكنات (مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية) تؤدي لمشاكل هضمية ونزوف تؤدي بدورها لفقر دم، ومثبطات الخميرة القالبة للانجيوتنسين (ACE) تنقص من إنتاج الEPO.

ولا ننسى بأن انخفاض تركيز التستسترون عند المسنين الذكور يخفض من تأثير ال EPO على السلسلة الحمراء.

٣- وجود أمراض مزمنة مثل أمراض القلب والداء السكري وأمراض المفاصل والانتانات المزمنة والأورام وأدواء الأمعاء الالتهابية، حيث أنه بهذه الأدواء يرتفع تركيز IL-6 الذي يزيد من إنتاج الهيبسيدين والذي سبق وذكرنا دوره المثبط لتحرر الحديد من مخازنه وبالتالي حدوث فقر دم.

٤- الحالة التغذوية للمريض.

٥- قصة عائلية لفقر دم وراثي مثل فقر الدم المنجلي أو التلاسيميا.

٦-في حال المريض الورمي إن وجود فقر دم عند المريض قبل البدء بالعلاج يؤثر سلباً على قيم الخضاب لديه، وقد تتغير قيم الخضاب حسب نوع الورم حيث يتظاهر فقر الدم بنسبة أكبر عند مرضى الأورام الدموية وأورام الرئة والجهاز الهضمي وأورام الجهاز التناسلي، كما أن نوع العلاج الكيماوي المستخدم يؤثر سلباً على قيم الخضاب مثل العلاج بمركبات البلاتينيوم.

فقر الدم له دور هام في حياة المرضى، وكما ذكرنا فقد دخل كعامل إنذاري لمرضى اللمفومات والابيضاض اللمفاوي المزمن والورم النقوي العديد، حيث أنه يزيد من الاستشفاء إن كان بسبب حالات

السقوط المسببة من الوهن الشديد المرافق لفقر الدم والكسور المصاحبة لها أو بسبب العلاج بنقل الدم وبالتالي يزيد من الوفيات، وهذا يعطينا دافعاً قوياً لتقييم فقر الدم عند مرضى الأدواء اللمفية التكاثرية وبالتالي علاجه ليتم تحسين نوعية حياة هؤلاء المرضى وتحسين استجابتهم للعلاج.

القسم العملي

ملخص

خلفية البحث وأهميته:

فقر الدم هو أكثر التظاهرات الشائعة والمهمة عند فئة كبيرة من مرضى الأورام، وخاصة مرضى الأدواء اللمفية التكاثرية (ابيضاض لمفاوي مزمن و اللمفومات و الورم النقوي العديد)، وإن الأعراض التي يسببها فقر الدم كالتعب والوهن العام هي أكثر الأعراض المزعجة عند مرضى الأورام، وتؤثر سلباً على نوعية حياتهم والحالة الأدائية لهم، لذا كان من المهم جداً تقييم فقر الدم لدى هؤلاء المرضى ومعرفة نسبة انتشار وحدوث فقر الدم ومدى تأثيره على الحالة الأدائية لديهم وعوامل الخطورة المشاركة.

هدف البحث:

دراسة نسبة شيوع فقر الدم عند مرضى الأدواء اللمفية التكاثرية، وتأثيره على الحالة الأدائية لديهم وعوامل الخطورة المؤثرة.

طرائق الدراسة وموادها:

أجريت دراسة مستقبلية على المرضى البالغين من كلا الجنسين الذين راجعوا مستشفيي المواساة والأسد الجامعيين خلال الفترة الممتدة من حزيران ٢٠١٥ إلى حزيران ٢٠١٦ والمشخص لهم أحد الأدواء اللمفية التكاثرية والذين خضعوا للعلاج الكيماوي في كلا المستشفيين.

تضمنت الدراسة ١١٣ مريضاً وتم جمع البيانات عن عمر المريض وجنسه ونوع المرض وحالته ومرحلته وأرقام الخضاب ودرجة الحالة الأدائية.

النتائج:

لوحظ أن ٧٠,٨% من المرضى لديهم فقر دم ٧٦,١% منهم إناث ٨١,٥% أعمارهم فوق ٦٠ سنة وشوهد فقر الدم عند ١٠٠% من مرضى MM و٧٣,٣ % من مرضى CLL و٧٠,٧%من مرضى NHL و٦٦,٦%من مرضى HL وعند ١٠٠% من المرضى ذوي الحالة الأدائية السيئة، كما أن متوسط الخضاب لم يتغير بشكل ملفت قبل وبعد العلاج الكيماوي إلا عند استخدام مركبات البلاتينيوم، ولاحظنا أن نسبة فقر الدم كانت أكبر عند المرضى الناكسين بنسبة ٨٠,٧% من المرضى.

الاستنتاج:

نلاحظ أن فقر الدم شائع عند مرضى الأمراض اللمفية التكاثرية وخاصة مرضى MM والإناث وذوي الأعمار أكبر من ٦٠ سنة والناكسين والذين تلقوا علاج بمركبات البلاتينيوم وأثر سلباً على درجة الحالة الأدائية لديهم.

Abstract:

Background:

Malignancy related anemia is one of the most common medical problems in cancer patients and patients with lymphoproliferative disorders (LPDs) such as multiple myeloma (MM), chronic lymphocytic leukemia (CLL), Hodgkin disease (HD), non- Hodgkin lymphoma (NHL), are not an exclusion.

Fatigue and general malaise induced by anemia can adversely affect performance status and quality of life in these patients, so it was important to evaluate anemia in patients with LPDs and define its incidence, contributing factors and its effect on their performance status.

Objective:

Evaluate the incidence of anemia among patients with lymphoproliferative disorders, contributing factor and the effect on their performance status.

Methods:

A prospective observational study included adult patients diagnosed with any of the following lymphoproliferative disorders: (MM, CLL, HD, and NHL) over one year period from June 2015 till June 2016 in hematology department in Alassad and Almuasat University Hospitals.

113 patients were included and the following data were collected: age, gender, hemoglobin level, the type and the stage of the patients' LPD and the performance status according to ECOG scale.

Results:

Among 113 patients with LPDs 78% were anemic. Female patients represented 76% and older adults over 60 years old represented 81.5 % of them.

Anemia found in all MM patients, 73% of CLL patients, 66% of HD patients and 70.6% of NHL patients, 80.7% in relapsed patients.

All anemic patients had poor performance status. There were no large variations in mean hemoglobin levels before and after chemotherapy unless platinum compounds were used.

Conclusion:

Anemia is a common condition among patients with lymphoproliferative disorders especially in females, older adults, MM patients, relapsed patients and those who treated with a platinum containing regimen and it has a negative impact on their performance status

الفصل الأول: أهمية البحث ومبرراته:

يعتبر فقر الدم تظاهرةً شائعةً عند مرضى الأورام ويشاهد بنسبة تتراوح بين 50−60%[1]، كما تختلف نسبة شيوعه حسب نوع الورم، حيث يزداد عند مرضى الأورام الدموية وخاصة الأمراض اللمفية التكاثرية[3,2]، وتتأثر شدته بعوامل أخرى متعددة مثل عمر المريض وجنسه ونوع العلاج المعطى[1].

وهناك عدة أليات مرضية لحدوث فقر الدم عند هؤلاء المرضى، فإما بارتشاح النقي بالورم، أو بإفراز الورم لسيتوكينات التهابية مثل العامل المنخر للورم Tumor necrosis factor [TNF]، والإنترفيرون ألفا أو غاما أو بيتا Interferon α,β,γ [INFα,β,γ]، إنترلوكين ١ ..Interlukin-1[IL-1]) التي تؤثر سلباً على تكوين السلسلة الحمراء فتؤدي لنقص إنتاج الإريثروبيوتين أو نقص استجابة النقي للإريثروبيوتين أو منع تحرر الحديد من البالعات)، وزيادة إنتاج الهيبسيدين الذي يؤدي لنقص امتصاص الحديد من الأمعاء وأيضاً منع تحرر الحديد من البالعات، أو بسبب تكوين أضداد موجهة للكريات الحمر تؤدي لفقر دم انحلالي مناعي، كذلك تؤدي الأدوية السامة للخلايا المعطاة أثناء العلاج الكيماوي لزيادة شدة فقر الدم، كما قد يحدث فقر الدم بسبب عوزي (عوز حديد أو حمض الفوليك أو فيتامين B12) أو بسبب النزوف التالية لتوضعات اللمفوما في الجهاز الهضمي أو تطور متلازمة التخثر المنتشر داخل الأوعية[5,4,3].

وباعتبار أن فقر الدم من أسباب حدوث التعب والوهن العام عند هؤلاء المرضى ويؤثر سلباً على النشاط الفيزيائي وبالتالي يؤثر سلباً على نوعية حياتهم حيث أنه يزيد من الاستشفاء إن كان بسبب حالات السقوط المسببة من الوهن الشديد المرافق لفقر الدم والكسور المصاحبة لها أو بسبب العلاج بنقل الدم وبالتالي يزيد من الوفيات، وكما ذكرنا فقد دخل كعامل إنذاري لمرضى اللمفومات والابيضاض اللمفاوي المزمن والورم النقوي العديد، وهذا يعطينا دافعاً قوياً لتقييم فقر الدم عند مرضى الأدواء اللمفية التكاثرية وبالتالي علاجه ليتم تحسين نوعية حياة هؤلاء المرضى وتحسين استجابتهم للعلاج، لذا تم إجراء هذه الدراسة.

السؤال البحثي:

ما نسبة شيوع فقر الدم عند مرضى الأدواء اللمفية التكاثرية، وماهي عوامل الخطورة لحدوثه، وما تأثيره على الحالة الأدائية؟

الفرضية البحثية:

فقر الدم موجود بنسبة عالية عند مرضى الأدواء اللمفية التكاثرية وخاصة الورم النقوي العديد، والمرضى ذوي الأعمار أكبر من ٦٠ سنة، والمرضى الإناث، كما يترافق فقر الدم بسوء الحالة الأدائية لديهم.

الفصل الثاني: مواد البحث وطرائقه:

تصميم الدراسة:

أجريت هذه الدراسة المستقبلية Prospective في جامعة دمشق – قسم الأمراض الباطنة – عيادة وشعبة أمراض الدم في مستشفيي المواساة والأسد الجامعيين خلال الفترة الممتدة من حزيران ٢٠١٥ إلى نهاية حزيران ٢٠١٦.

شملت الدراسة مراجعي العيادة الخارجية وشعبة أمراض الدم البالغين من كلا الجنسين، والذين تم تشخيص أحد الأدواء اللمفية التكاثرية لديهم (لمفوما هودجكن أو لاهودجكن أو ابيضاض لمفاوي مزمن أو ورم نقوي عديد)، سواء أكانوا مشخصين حديثاً أو ناكسين أو غير مستجيبين على العلاج الكيماوي.

وتم دراسة الفحوص السريرية والمخبرية لدى هؤلاء المرضى لمعرفة مرحلة المرض وحالته وقيم الخضاب لديهم مع دراسة أسباب فقر الدم لديهم، وتسجيل درجة الحالة الأدائية لديهم وفق استبيان يوزع على المرضى عند التشخيص، مع متابعة أرقام الخضاب والحالة الأدائية شهرياً حتى ٦ أشهر من العلاج الكيماوي المعطى مع ذكر نوع العلاج.

نمط الدراسة:

دراسة مستقبلية رقابية مقطعية مستعرضة cross-section.

مكان الدراسة:

مستشفيا الأسد والمواساة الجامعي – جامعة دمشق.

العينة البحثية:

جميع المرضى المشخص لهم أحد الأدواء اللمفية التكاثرية المراجعين لمكان الدراسة خلال الفترة الممتدة من شهر حزيران ٢٠١٥ حتى حزيران ٢٠١٦ سواء كانوا مشخصين حديثاً أو ناكسين أو غير مستجيبين على العلاج.

معايير الاشتمال:

جميع المرضى المشخص لهم ابيضاض لمفاوي مزمن أو لمفوما هودجكن أو لاهودجكن أو ورم نقوي عديد سواء كانوا مشخصين حديثاً أو ناكسين أو غير مستجيبين على العلاج.

معايير الاستبعاد:

تم استبعاد: – الأعمار أصغر من ١٤ سنة.

- المرضى الذين لا يستطيعون متابعة العلاج في مكان الدراسة.
- المرضى الذين هم في حالة هدأة.
- المرضى الذين لم يتلقوا علاجاً كيماوياً.
- المرضى الذين تلقوا علاجاً للحديد أو فيتامين B12 أو فوليك أسيد خلال الأشهر الستة السابقة للدراسة.

طريقة العمل:

تم اختيار المرضى حسب معايير الاشتمال وأخذ موافقتهم على إجراء الدراسة المخبرية والدخول بالدراسة (الموافقة المستنيرة).

وتم تعبئة استمارة لكل مريض تتضمن الهوية الشخصية (الاسم بالكامل، العمر، الجنس، العادات الشخصية)، ونوع المرض وحالته، درجة الحالة الادائية حسب معايير ECOG، والفحوص المخبرية التي تتضمن تعداد الدم الكامل والخميرة النازعة للهيدروجين LDH وبزل النقي وخزعة العظم والاستقصاءات الشعاعية لمعرفة مرحلة المرض، ونوع العلاج الورمي.

وفي حال وجود فقر دم استكملت الدراسة المخبرية بإجراء شبكيات – لطاخة دم محيطية – حديد المصل – السعة الرابطة للحديد – الفيرتين– فيتامين B12, B9، اختبار كومبس المباشر أو اللامباشر– رحلان خضاب وذلك لكشف سبب فقر الدم، حيث تم تشخيص فقر الدم بعوز الحديد في حال انخفاض مستوى الحديد بالمصل وارتفاع السعة الرابطة للحديد مع انخفاض الفيرتين، وفقر الدم بعوز الفيتامين

B12 في حال مستوى الفيتامين أقل من ٣٠٠ بيكوغرام /دل ، وفقر الدم بعوز الفيتامين فوليك أسيد في حال كان المستوى المصلي للفيتامين أقل من ٤ نغ /دل، أما فقر الدم المناعي الذاتي في حال إيجابية اختبار الكومبس المباشر، وفقر الدم بسبب علة خضابية يشخص باكتشاف خضابات شاذة بتحليل رحلان الخضاب وفقر الدم بسياق مرض مزمن بسلبية الاختبارات السابقة ويكون مستوى الحديد المصلي منخفض مع السعة الرابطة للحديد وارتفاع الفيرتين وقد يكون لدى المريض أمراض أخرى مرافقة للخباثة، وقد يكون بسبب ارتشاح النقي بالخلايا الورمية، ولا ننسى ذكر فقر الدم بالأورمات الحديدية الذي يشخص بارتفاع نسبة اشباع الترانسفيرين أكثر من ٢٠ % مع ارتفاع الفيرتين و تجمع حبيبات الحديد في سيتوبلازما الأورمة الحمراء حول لنواة بشكل خاتمي بنسبة أكثر من ١٥% من الأورمات الحمر، لكن هذا النوع لم يتم دراسته في دراستنا.

تم تصنيف المرضى حسب العمر (١٤– ٥٩سنة و≤ ٦٠ سنة) وحسب الجنس (ذكور وإناث)، وحسب درجة الحالة الأدائية، ودرجة فقر الدم.

وتم متابعة المرضى شهرياً حتى ٦ أشهر (حيث توبعت لديهم قيم الخضاب ودرجة فقر الدم).

تم تعريف فقر الدم حسب معايير السمية العامة[15] Common Toxicity Criteria 2009:

١- خفيف (درجة أولى) من ١٠–11,9غ/دل.

٢- متوسط (درجة ثانية) من 8-9,9غ/دل.

٣- شديد (درجة ثالثة) من 6,5-7,9 غ/دل.

٤- مهدد للحياة (درجة رابعة) الخضاب أقل من ٦,٥ غ/دل.

وعرفت الحالة الأدائية حسب المجموعة التعاونية الشرقية لعلم الأورام Easten Cooperative Oncology Group (ECOG) في الملحق (١) حيث تم اعطاء استبيان لكل مريض يحدد به حالته الأدائية بكل مصداقية.

التحليل الاحصائي:

تم جمع البيانات على نظام Excel 2010 وإدخالها ضمن البرنامج الإحصائي SPSS (version 22)، وتم استخدام تحليل التباين ANOVA (دراسة إحصائية ثنائية المتغيرات) لدراسة تأثير كل مما يلي على شدة فقر الدم (العمر – الجنس – نوع الورم وحالة الورم ونوع العلاج المعطى)، ودراسة العلاقة بين شدة فقر الدم ودرجة الحالة الأدائية.

المتغيرات المدروسة:

- **المتغيرات الكمية:**

عمر المريض – قيم الخضاب – مرحلة الورم – درجة الحالة الأدائية.

وتم التعبير عن المتغيرات الكمية بالوسطي والانحراف المعياري.

- **المتغيرات الكيفية:**

جنس المريض – نوع الورم – نوع العلاج المعطى.

وتم التعبير عنها بالنسبة المئوية ونسبة الأرجحية (نسبة الاحتمالية) Odds Ratio (OR) وفاصل الثقة Confedence interval CI 95%

وتم استخدام الاختبارات الإحصائية التالية:

١. Normality T test
٢. Frequencies
٣. Descriptive
٤. Chi-square
٥. Annova
٦. Cross Tab
٧. Paired Sample T test

كانت النتائج (القيم الاحتمالية) تقارن بمستوى المعنوية P=٠,٠٥ حيث نستنتج وجود علاقة أو وجود فروق أو عدم وجودها، فعندما تكون القيمة الاحتمالية P>٠,٠٥ فلا يوجد علاقة (فروق إحصائية معنوية هامة)، وفي حال كانت P≤0,05 فعندها تكون العلاقة موجودة والفروق الإحصائية واضحة وذات دلالة معنوية.

الملاحق:

الملحق ١: استمارة جمع البيانات.

الملحق ٢: درجات الحالة الأدائية حسب ECOG.

الملحق رقم ١: استمارة جمع البيانات:

١- هوية المريض:

الاسم: العمر: الجنس:

المهنة: العنوان: رقم الهاتف:

العادات الشخصية: +مدخن النوع: الكمية:

+ كحولي النوع: الكمية:

السوابق المرضية: فقر دم سابق معالج، لمفوما أو ورم نقوي عديد.

في حال كان المريض ناكساً أو غير مستجيب يسجل تاريخ تشخيص المرض وأنواع العلاجات السابقة.

٢- الفحص السريري:

الحالة العامة:

درجة الحالة الأدائية: ٠ _ ١ _ ٢ _ ٣ _ ٤

٣- المخبريات:

WBC: N/L: RBC: HB: HCT: MCV : MCH: PLT: ESR: LDH: ALB:

اللطاخة الدموية المحيطية: **بزل النقي وخزعة العظم:**

نوع العلاج المعطى:

ABVD BEACOPP CHOP DHAP ICE ESHAP
Leukeran & predlon Thalidomide & Dexon Velcade & Lenalidomide

الملحق رقم ٢:

درجات الحالة الأدائية حسب

ECOG

الدرجة	الحالة الأدائية
0	نشاط طبيعي.
1	نشاط طبيعي مع تحدد بالأعمال المجهدة.
2	غير قادر على الأعمال المجهدة لكنه قادر على أداء حاجاته الشخصية لوحده.
3	غير قادر على الأعمال المجهدة ويستطيع أداء حاجاته الشخصية بمساعدة ووقت القيلولة أقل من ٥٠%من وقت النهار.
4	طريح الفراش دائماً.

الفصل الثالث

نتائج الدراسة

Result

العناصر المدروسة:

استهدفت الدراسة مراجعي العيادات الخارجية وشعبة أمراض الدم من البالغين من كلا الجنسين، والمشخص لهم أحد الأدواء اللمفية التكاثرية (HD, NHL, MM, CLL)، وتم دراسة نسبة انتشار فقر الدم لديهم وأسبابه وعوامل الخطورة المؤثرة عليه.

العينة النهائية للدراسة:

بلغ عدد المرضى المشخص لهم أحد الأدواء اللمفية التكاثرية والمراجعين لعيادة أمراض الدم في مستشفى الأسد الجامعي ومستشفى المواساة الجامعي في دمشق في الفترة بين بداية حزيران ٢٠١٥م وحتى نهاية حزيران ٢٠١٦م: ١١٣ مريضاً، وبقي في العينة النهائية للدراسة ١٠٧ مرضى بعد أن تسرب ٦ مرضى لأسباب متعددة:

- وفاة مريضين أثناء العلاج.
- تلقي ٤ مرضى العلاج خارج مراكز الدراسة.

تم تناول جميع المرضى في دراسة انتشار فقر الدم لديهم، لكن تم استبعاد ٦ مرضى منهم عند دراسة تأثير العلاج الكيماوي على درجات الخضاب وذلك بسبب الوفاة أو تلقي العلاج خارج مراكز الدراسة.

كما لم يتم إدخال جميع مرضى CLL المراجعين لمراكز الدراسة، حيث استبعد المرضى الذين وضعوا على المراقبة، وهؤلاء لم يدخلوا في عينة الدراسة أساساً.

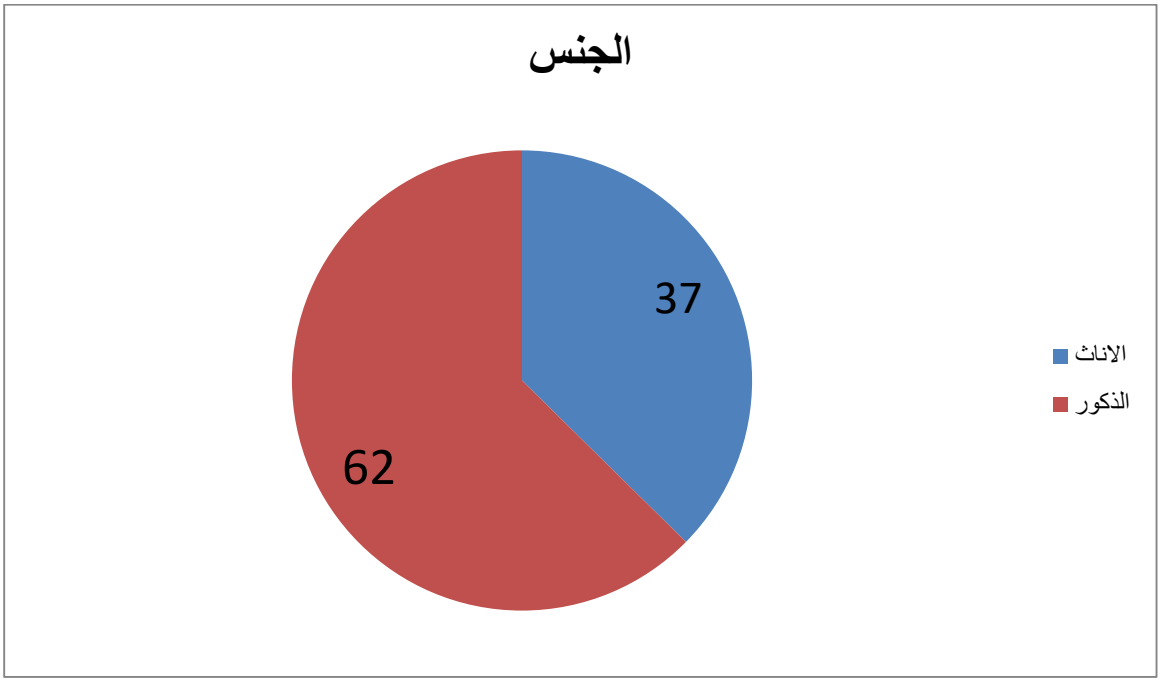
أولاً: صفات العينة المدروسة:

١-١- تصنيف مرضى الدراسة حسب الجنس:

تضمنت الدراسة ١١٣ مريضاً منهم ٧١ ذكراً بنسبة ٦٢,٩% و٤٢ أنثى بنسبة ٣٧,١% كما يبين الجدول رقم (١) والمخطط (١):

	العدد	النسبة المئوية
ذكور	٧١	%٦٢,٩
إناث	٤٢	% ٣٧,١
المجموع	١١٣	%١٠٠

الجدول (١). تصنيف مرضى الدراسة حسب الجنس.



المخطط (١). تصنيف مرضى الدراسة حسب الجنس.

ويظهر من المخطط والجدول أن نسبة المرضى الذكور أكثر من الإناث.

١-٢- تصنيف مرضى الدراسة حسب العمر:

تراوحت أعمار المرضى بين ١٥ سنة و٩٧ سنة، وبلغت قيمة العمر الوسطي لمرضى الدراسة ٤٤,٥٤ سنة.

وقد تم تصنيف المرضى إلى فئتين عمريتين:

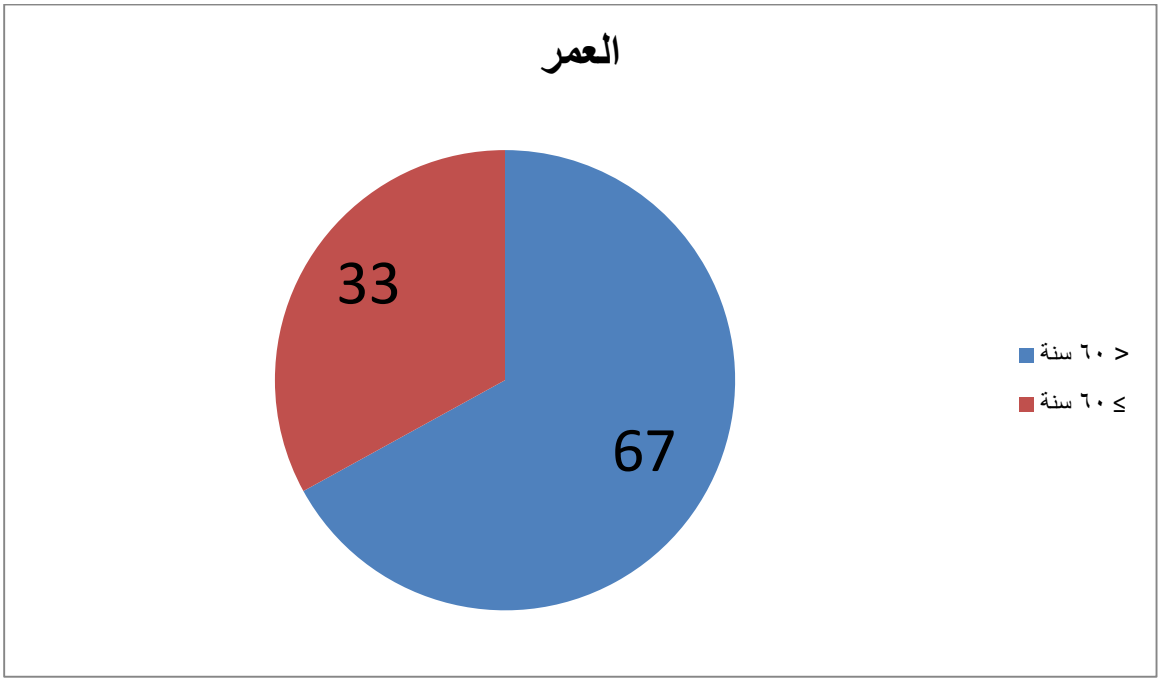
- مرضى ذوي العمر أقل من ٦٠ سنة وبلغ عددهم ٧٥ مريضاً بنسبة ٦٦,٣%.
- مرضى ذوي العمر أكبر أو يساوي ٦٠ سنة وبلغ عددهم ٣٨ مريضاً بنسبة ٣٣,٧%.

كما يبين الجدول (٢) والمخطط (٢):

الفئة	العدد	النسبة المئوية

> ٦٠ سنة	٧٥	%٦٦,٣
≤ ٦٠ سنة	٣٨	%٣٣,٧

الجدول (٢). تصنيف مرضى الدراسة حسب الفئة العمرية.



المخطط (٢). تصنيف مرضى الدراسة حسب الفئة العمرية.

١-٣- تصنيف مرضى الدراسة حسب نوع المرض:

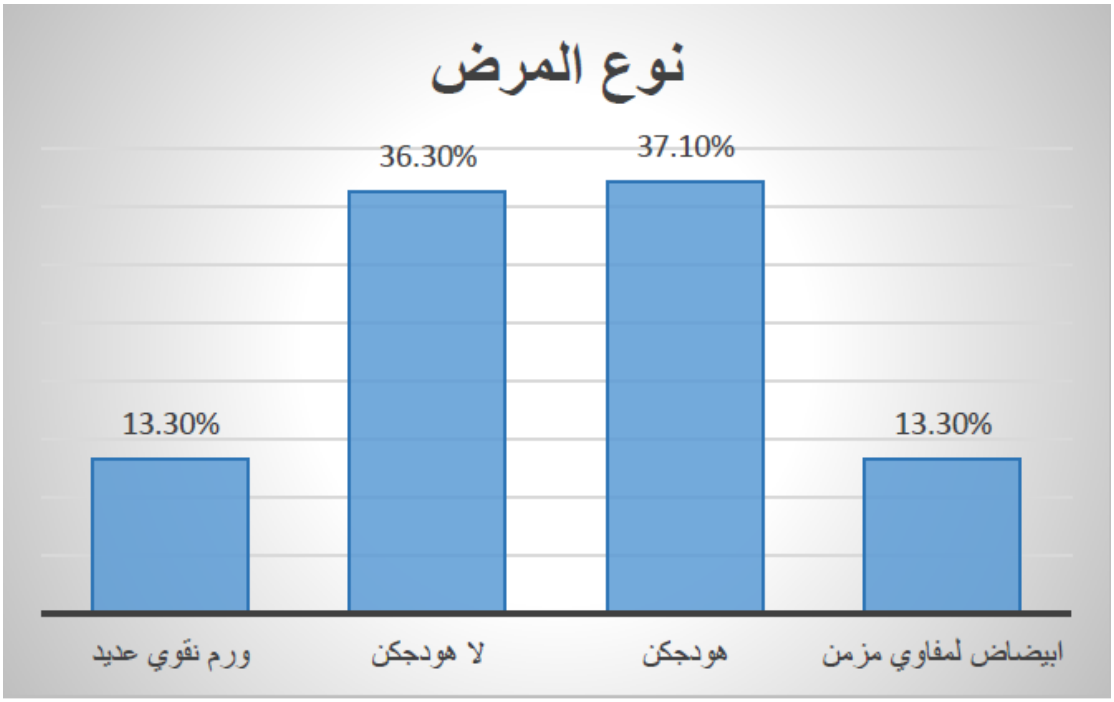
تمت دراسة ١١٣ مريضاً منهم ٤٢ مريضاً بلمفوما هودجكن بنسبة ٣٧,١%، و٤١ مريضاً بلمفوما لاهودجكن بنسبة ٣٦,٣%، و١٥ مريضاً ورم نقوي عديد بنسبة ١٣,٣% و١٥ مريضاً ابيضاض لمفاوي مزمن بنسبة ١٣,٣%، ونلاحظ أن النسبة الأكبر كانت مرضى اللمفومات.

كما يظهر في الجدول (٣):

نوع المرض	العدد	النسبة المئوية
لمفوما هودجكن	٤٢	%٣٧,١
لمفوما لاهودجكن	٤١	%٣٦,٣
ابيضاض لمفاوي مزمن	١٥	%١٣,٣
ورم نقوي عديد	١٥	%١٣,٣

المجموع	١١٣	%١٠٠

الجدول (٣). تصنيف مرضى الدراسة حسب نوع المرض.



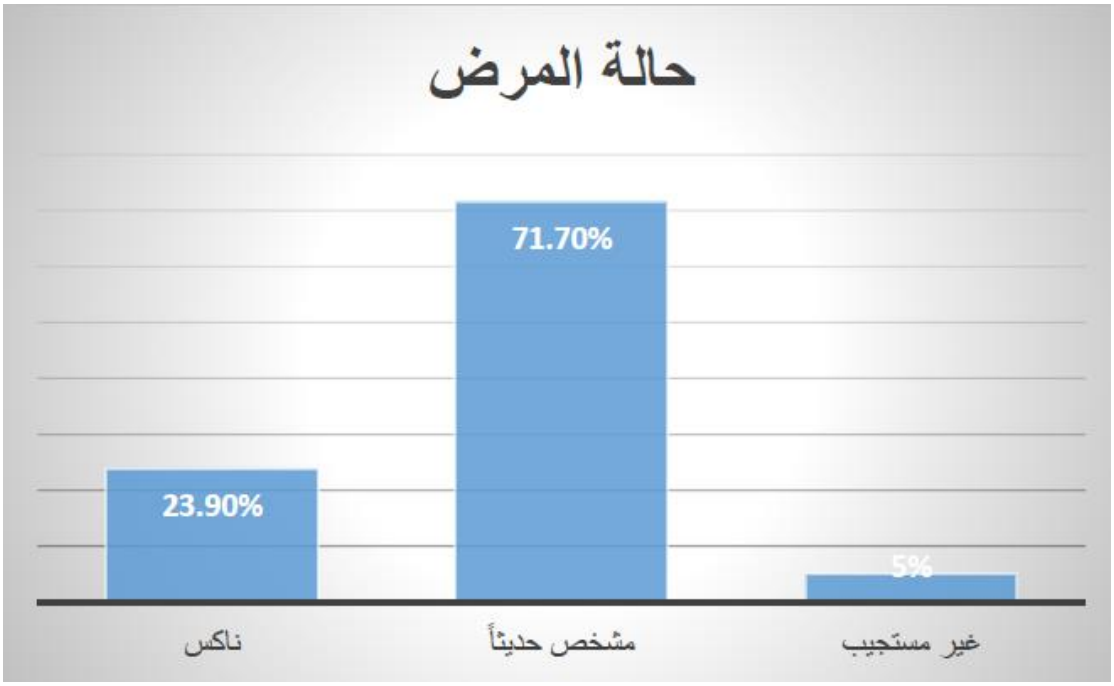
المخطط (٣). تصنيف مرضى الدراسة حسب نوع المرض.

١-٤- تصنيف مرضى الدراسة حسب حالة المرض:

لوحظ من مرضى الدراسة أن ٨٢ مريضاً بنسبة ٧٢% مشخص مرضهم حديثاً، ٢٦ مريضاً بنسبة ٢٣% مرضهم ناكس، و٥ مرضى بنسبة ٥% كانوا غير مستجيبين على العلاج. وهذا ما يبينه الجدول (٤) والمخطط (٤).

حالة المرض	العدد	النسبة المئوية
مشخص حديثا	٨٢	%٧٢
ناكس	٢٦	% ٢٣
غير مستجيب	٥	%4,4

الجدول (٤). تصنيف مرضى الدراسة حسب حالة المرض.



المخطط (٤). تصنيف مرضى الدراسة حسب حالة المرض.

١-٥- تصنيف مرضى الدراسة حسب مرحلة المرض:

قسم المرضى إلى ثلاث فئات بسبب اختلاف تقييم المرحلة لديهم وكانت هذه الفئات:

١- مرضى لمفوما هودجكن ولاهودجكن وكان عددهم ٨٣ مريضاً، ولوحظ أن ١٠ مرضى كانوا بالمرحلة الأولى من المرض بنسبة ١٢%، و٢٤ مريضاً بالمرحلة الثانية بنسبة ٢٨,٩%، و٢٧ مريضاً بالمرحلة الثالثة بنسبة ٣٢,٥%، و٢٢ مريضاً بالمرحلة الرابعة بنسبة ٢٦,٥% كما يبين الجدول (٥).

مرحلة المرض	العدد	النسبة المئوية
المرحلة ١	١٠	% ١٢
المرحلة ٢	٢٤	%٢٨,٩
المرحلة ٣	٢٧	%٣٢,٥
المرحلة ٤	٢٢	%٢٦,٥

الجدول (٥). تصنيف مرضى اللمفومات حسب مرحلة المرض.

٢- مرضى الابيضاض اللمفاوي المزمن وكان عددهم ١٥ مريضاً، ووجدنا أن مريضاً واحداً بالمرحلة الأولى من المرض بنسبة ٦,٦%، و٤ مرضى بالمرحلة الثانية من المرض بنسبة ٢٦,٦%، و٥ مرضى بالمرحلة الثالثة من المرض بنسبة ٣٣,٣%، و٥ مرضى بالمرحلة الرابعة بنسبة ٣٣,٣% كما يبين الجدول (٦).

المرحلة	العدد	النسبة المئوية
١	١	%٦,٦
٢	٤	%٢٦,٦
٣	٥	%٣٣,٣
٤	٥	%٣٣,٣

الجدول (٦) تصنيف مرضى CLL حسب مرحلة المرض.

٣- مرضى الورم النقوي العديد وعددهم ١٥ مريضاً، ووجدنا:

- المرحلة (I) لدى مريض واحد بنسبة ٦,٦% من هؤلاء المرضى.
- المرحلة (II) لدى ٣ مرضى بنسبة ٢٠%.
- المرحلة (III) لدى ١١ مريضاً بنسبة ٧٣,٤%، كما يبين الجدول (٧).

المرحلة	عدد المرضى	النسبة
I	١	%٦,٦
II	٣	%٢٠
III	١١	%٧٣,٤

الجدول (٧). تصنيف مرضى الورم النقوي العديد حسب المرحلة.

١-٦- تصنيف مرضى الدراسة حسب سبب فقر الدم:

وجدنا أن ٨٣ مريضاً من مرضى الدراسة لديهم فقر دم، وأسباب فقر الدم لديهم هي:

- عوز حديد عند ١٢ مريضاً بنسبة ١٤,٥%.
- عوز فيتامين B12 عند ٩ مرضى بنسبة ١٠,٨%.

- علة خضابية عند ٣ مرضى (فقر دم منجلي عند مريضين وتلاسيميا وسطى عند مريض) بنسبة ٣,٦%.
- بسياق مرض مزمن عند ١٨ مريضاً بنسبة ٢١,٦%، وبسياق الارتشاح بالنقي عند ٢٦ مريضاً بنسبة ٣١,٤%.
- فقر دم انحلالي مناعي ذاتي بسياق المرض عند ٤ مرضى بنسبة ٤,٨%.
- و قد لاحظنا وجود فقر دم بسبب عدة أسباب متشاركة عند ١١ مريضاً بنسبة ١٣,٣%.

– حيث تشارك ارتشاح النقي مع :

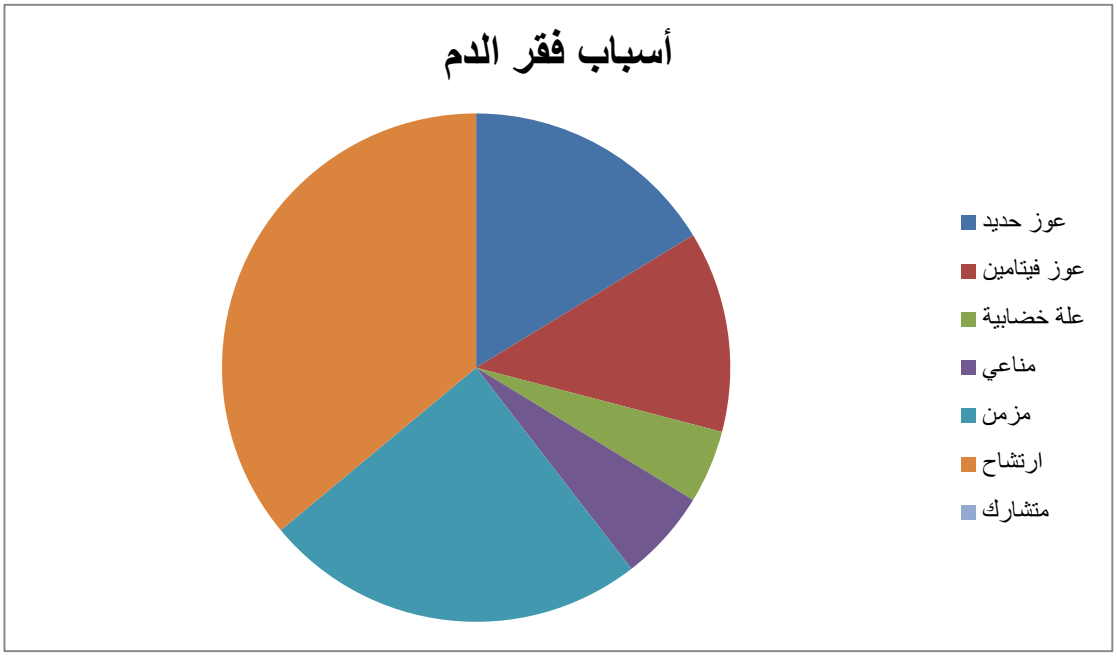
- عوز ب ١٢ عند ٤ مرضى.
- فقر دم انحلالي مناعي ذاتي عند ٣ مرضى
- عوز الحديد عند مريضين.
- تلاسيميا الصغرى عند مريض واحد.

– تشارك عوز ب ١٢ مع عوز حديد عند مريض واحد.

نجد أن فقر الدم بسياق المرض المزمن والارتشاح بالنقي هو السبب الأكثر في مرضى الدراسة. كما يبين الجدول (٨) والمخطط (٥)

نوع فقر الدم	العدد	النسبة المئوية
عوز حديد	١٢	%١٤,٥
عوز فيتامينB12	٩	%١٠,٨
علة خضابية	٣	%٣,٦
بسياق مرض مزمن	١٨	%٢١,٦
بسياق الارتشاح	٢٦	%٣١,٤
مناعي ذاتي	٤	%٤,٨
متشارك	١١	%١٣,٣

الجدول (٨). تصنيف المرضى حسب سبب فقر الدم.



المخطط (٥). تصنيف المرضى حسب سبب فقر الدم.

ثانياً: شيوع فقر الدم عند مرضى الدراسة:

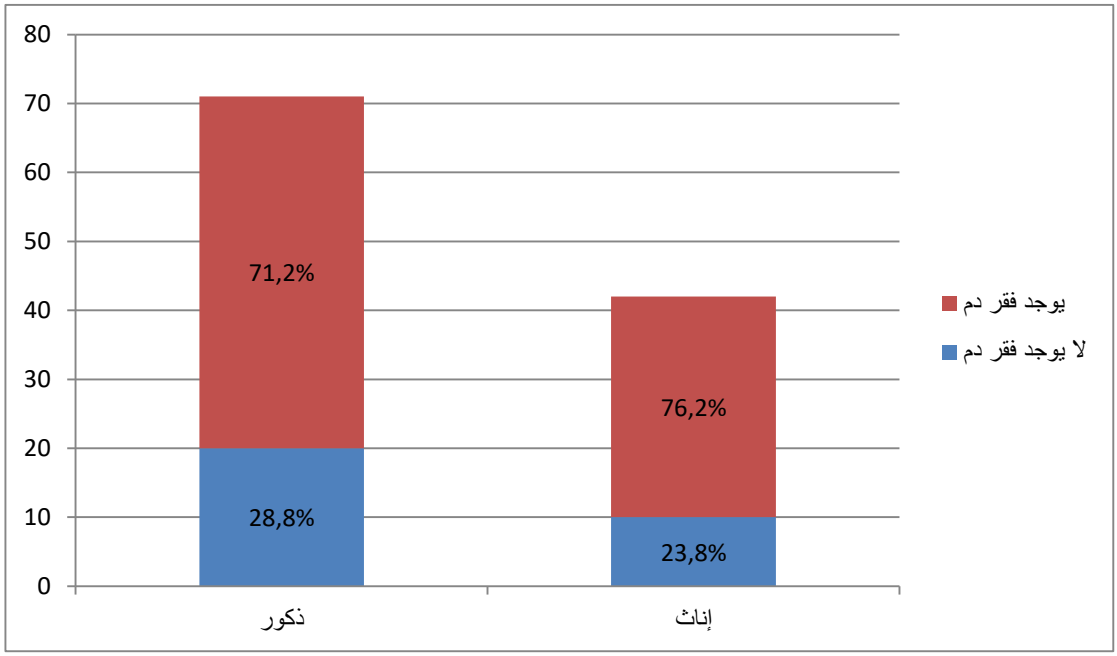
وهنا تم دراسة نسبة شيوع فقر الدم عند مرضى الدراسة وعلاقته بباقي المتغيرات:

٢-١- نسبة شيوع فقر الدم حسب الجنس:

عند دراسة شيوع فقر الدم وجد أن ٨٣ مريضاً لديه فقر دم بنسبة ٧٣,٤% منهم ٥١ ذكراً بنسبة ٧١,٨% من المرضى الذكور وبنسبة ٤٥,١% من عينة الدراسة، و٣٢ أنثى بنسبة ٧٦,١% من المرضى الإناث وبنسبة ٢٨,٣% من العينة، كما يبين الجدول (٩).

	العدد	وجود فقر دم	النسبة المئوية بالنسبة لمرضى الدراسة	النسبة المئوية بالنسبة للفئة المختارة
ذكور	٧١	٥١	%٤٥,١	%٧١,٨
إناث	٤٢	٣٢	%٢٨,٣	%٧٦,١
المجموع	١١٣	٨٣	%٧٣,٤	.

الجدول (٩). تصنيف مرضى فقر الدم حسب الجنس.



المخطط (٦). نسبة فقر الدم عند مرضى الدراسة حسب الجنس.

٢-٢- <u>شيوع فقر الدم حسب العمر:</u>

تضمنت الدراسة ٧٥ مريضاً بأعمار أصغر من ٦٠ سنة منهم ٥٢ مريضاً لوحظ لديه فقر دم بنسبة ٦٩,٤%، ٣٨ مريضاً بأعمار أكبر أو يساوي ٦٠ سنة منهم ٣١ مريضاً لديه فقر دم بنسبة ٨١,٥%. كما يبين الجدول (١٠) والمخطط (٧)

العمر	العدد	عدد من لديه فقر دم/النسبة من كل مجموعة
< ٦٠ سنة	٧٥	٥٢ / ٦٩,٤%
≤ ٦٠ سنة	٣٨	٣١ / ٨١,٥%

الجدول (١٠). شيوع فقر الدم حسب العمر.

٢-٣- <u>شيوع فقر الدم وعلاقته بنوع المرض:</u>

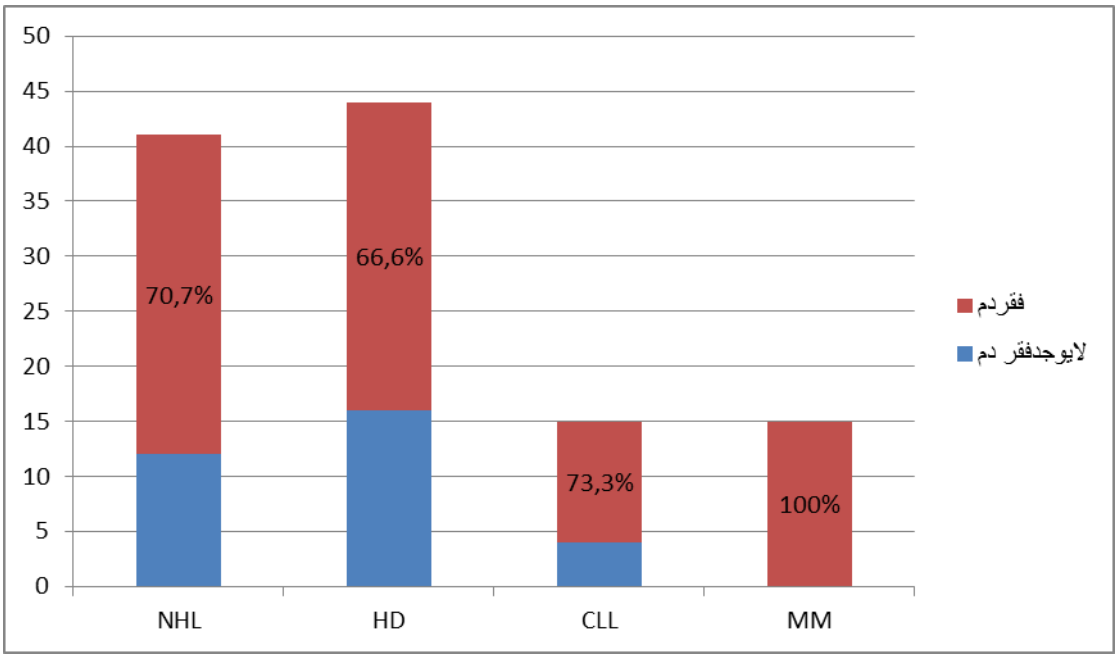
كان عدد مرضى فقر الدم في الدراسة ٨٣ مريضاً من أصل ١١٣ مريضاً، وقد لوحظ أن ٢٩ مريضاً من المشخص لهم لمفوما لاهودجكن لديهم فقر دم بنسبة ٧٠,٧%، و٢٨ مريضاً من مرضى

لمفوما هودجكن بنسبة ٦٦,٦%، وجميع مرضى الورم النقوي العديد وجد لديهم فقر دم، و ١١ مريضاً من مرضى الابيضاض اللمفاوي المزمن بنسبة ٧٣,٣%.

نجد من هذه الدراسة أنه النسبة الأكبر لفقر الدم كانت عند مرضى MM. كما يبين الجدول (١١) والمخطط (٧):

نوع المرض	العددالكلي/لديه فقر دم	النسبة المئوية
NHL	٤١ / ٢٩ مريضاً	%٧٠,٧
HD	٤٢ / ٢٨ مريضاً	% ٦٦,٦
CLL	١٥ /١١ مريضاً	% ٧٣,٣
MM	١٥ / ١٥ مريضاً	%١٠٠

الجدول(١١)نسبة فقر الدم في مرضى الدراسة



المخطط (٧). نسبة فقر الدم عند مرضى الدراسة حسب نوع المرض.

ثالثاً: درجات فقر الدم عند مرضى الدراسة:

تم تصنيف المرضى حسب درجات فقر الدم بناءً على تصنيف :Comon Toxicity Criteria

- خفيف: الخضاب بين ١١,٩-١٠ غ/دل
- متوسط: الخضاب بين ٩,٩-٨ غ/دل.
- شديد: الخضاب أقل من ٨ غ/دل. وتم ضم الدرجة الرابعة مع هذه الفئة لوجود فقط ٣ مرضى لديهم قيم خضاب أقل من ٦,٥غ/دل.

وكان عدد المرضى الذين لديهم فقر دم خفيف الدرجة ٣٤ مريضاً بنسبة ٤٠,٩% من المرضى الذين لديهم فقر دم، ٣٢ مريضاً لديه فقر دم متوسط الدرجة بنسبة ٣٨,٥%، ١٧ مريضاً لديه فقر دم شديد الدرجة بنسبة ٢٠,٤%، كما يبين الجدول (١٢).

درجة فقر الدم	العدد	النسبة المئوية
خفيف الدرجة	٣٤	%٤٠,٩
متوسط الدرجة	٣٢	%٣٨,٥
شديد الدرجة	١٧	%٢٠,٤

الجدول (١٢). تصنيف مرضى الدراسة حسب درجة فقر الدم.

٣-١- درجة فقر الدم حسب الجنس:

وجدنا أن عدد المرضى الذكور في الدراسة كان ٧١ مريضاً ومنهم ٥١ مريضاً لديهم فقر دم بنسبة ٧١,٨%، ولوحظ أن ١٦ مريضاً لديهم فقر دم خفيف الدرجة بنسبة ٣١,٣%، و٢٥ مريضاً لديهم فقر دم متوسط الدرجة بنسبة ٤٩%، و١٠ مرضى لديهم فقر دم شديد الدرجة بنسبة ١٩,٦%.

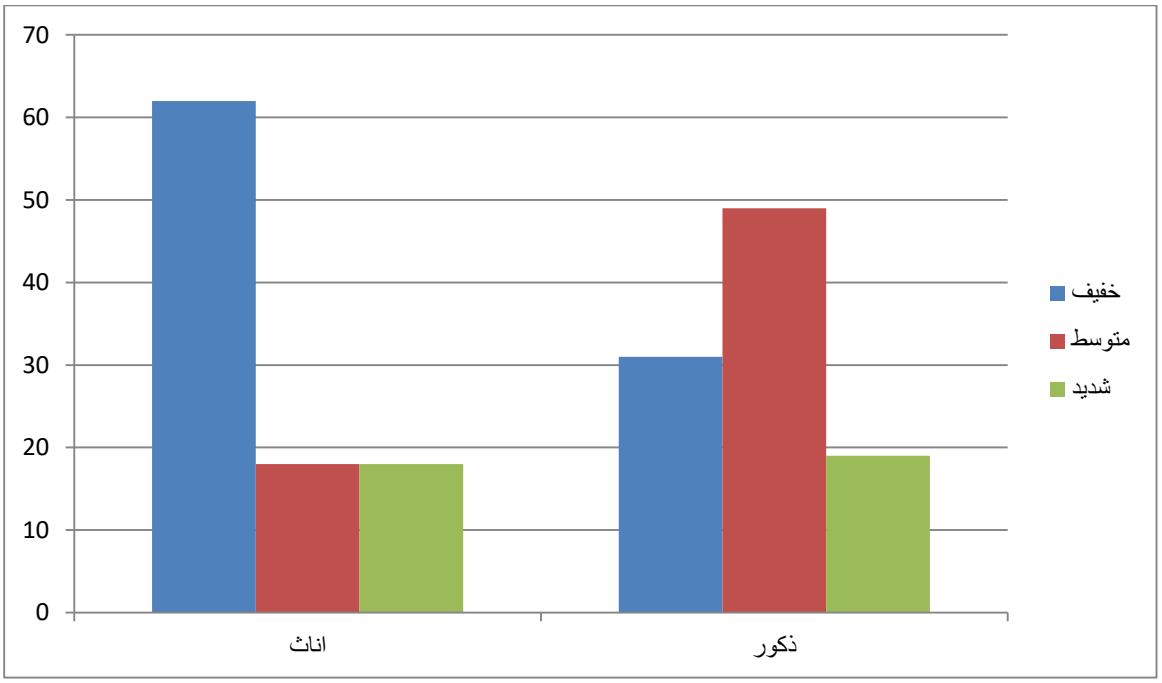
وعدد المرضى الإناث كان ٤٢ مريضة منهن ٣٢ مريضة لديهن فقر دم بنسبة ٧٦,١%، ومنهن ٢٠ مريضة لديهن فقر دم خفيف الدرجة بنسبة ٦٢,٦%، ٦ مريضات لديهن فقر دم متوسط الدرجة بنسبة ١٨,٧%، ٦ مريضات لديهن فقر دم شديد الدرجة بنسبة ١٨,٧%.

نلاحظ أن نسبة فقر الدم كانت أكبر عند المرضى الإناث بفارق إحصائي مهم منها عند مرضى الذكور في مجموعة دراستنا حيث كانت قيمة P-Value=0,007. كما يظهر في الجدول (١٣) و المخطط (٨)

الجنس	فقـــــــــــــر دم(العددالكلي)	خفيف	متوسط	شديد
	العدد/النسبة			
الذكور	٥١ (٧١)	١٦	٢٥	١٠
	%٧١,٧	%٣١,٤	%٤٩	%١٩,٦
الإناث	٣٢ (٤٢)	٢٠	٦	٦
	%٧٦,١	%٦٢,٦	%١٨,٧	%١٨,٧

PValue=0,007

الجدول (١٣). درجة فقر الدم حسب الجنس.



المخطط(٨) درجة فقر الدم حسب الجنس.

٣-٢- درجة فقر الدم حسب عمر المرضى:

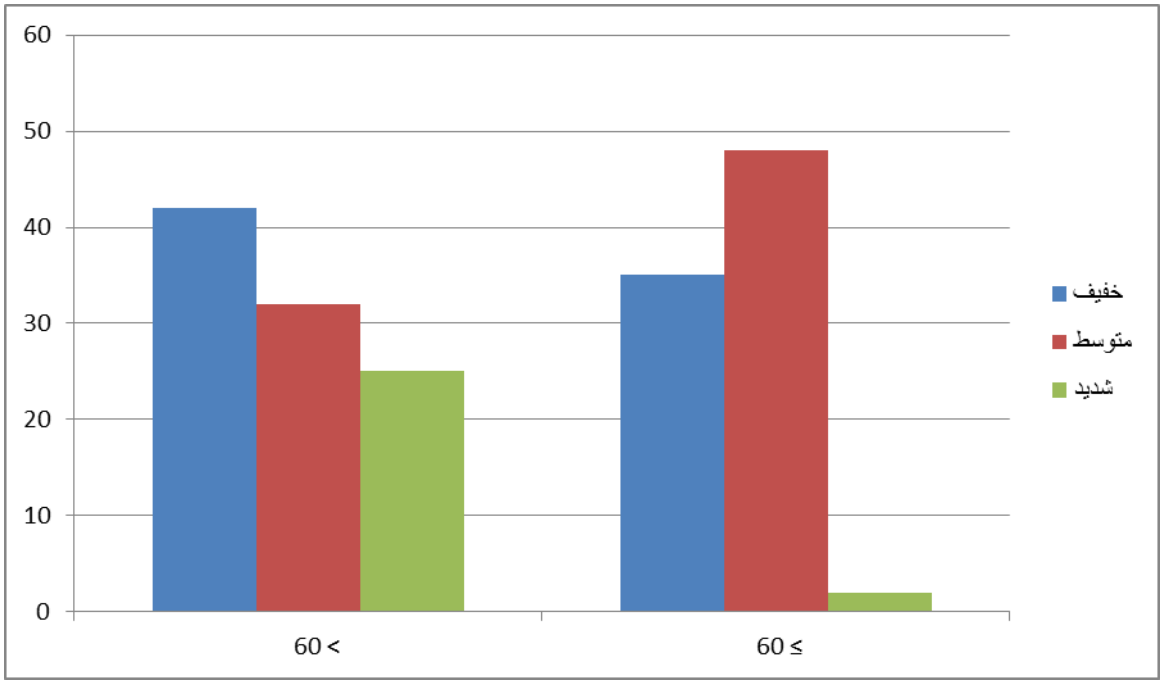
قمنا بتصنيف مرضى الدراسة إلى فئتين عمريتين:

- الفئة الأولى (العمر أقل من ٦٠ سنة): تضمنت ٧١ مريضاً منهم ٥٢ مريضاً لديهم فقر دم بنسبة ٧٣,٢%، وجدنا ٢٢ مريضاً لديهم فقر دم خفيف الدرجة بنسبة ٤٢,٣%، ١٧ مريضاً لديهم فقر دم متوسط بنسبة ٣٢,٦%، و١٣ مريضاً لديهم فقر دم شديد بنسبة ٢٥%.
- الفئة الثانية (العمر أكبر أو يساوي ٦٠ سنة): تضمنت ٣٨ مريضاً منهم ٣١ مريضاً لديهم فقر دم بنسبة ٨١,٥%، وجدنا أن ١١ مريضاً لديهم فقر دم خفيف الدرجة بنسبة ٣٥,٢%، و١٥ مريضاً لديهم فقر دم متوسط الدرجة بنسبة ٤٨,٤%، و٥ مرضى لديهم فقر دم شديد الدرجة بنسبة ١٦,٤%.

وهنا نلاحظ أن نسبة فقر الدم أكبر عند المرضى ذوي الأعمار ≤ ٦٠ سنة بفارق مهم إحصائياً من المرضى ذوي الأعمار > ٦٠ سنة في دراستنا حيث كانت قيمة P-Value =0,02 . ويبين الجدول (١٤) و المخطط (٩) ذلك

	العدد/النسبة			
العمر	فقر الدم(العدد الكلي)	خفيف	متوسط	شديد
> ٦٠ سنة	٥٢ (٧١)	٢٢	١٧	١٣
	%٧٣,٢	%٤٢,٤	%٣٢,٦	%٢٥
≤ ٦٠ سنة	٣١ (٣٨)	١١	١٥	٥
	%٨١,٥	%٣٥,٢	%٤٨,٤	%١٦,٤
		Pvalue=0,02		

الجدول (١٤). درجات فقر الدم حسب العمر



المخطط(٩) درجات فقر الدم حسب العمر

٣-٣- درجة فقر الدم حسب نوع المرض:

تم ذكر نسبة فقر الدم عند مرضى الدراسة حسب نوع المرض، وهنا سنذكر درجة فقر الدم عند هؤلاء المرضى:

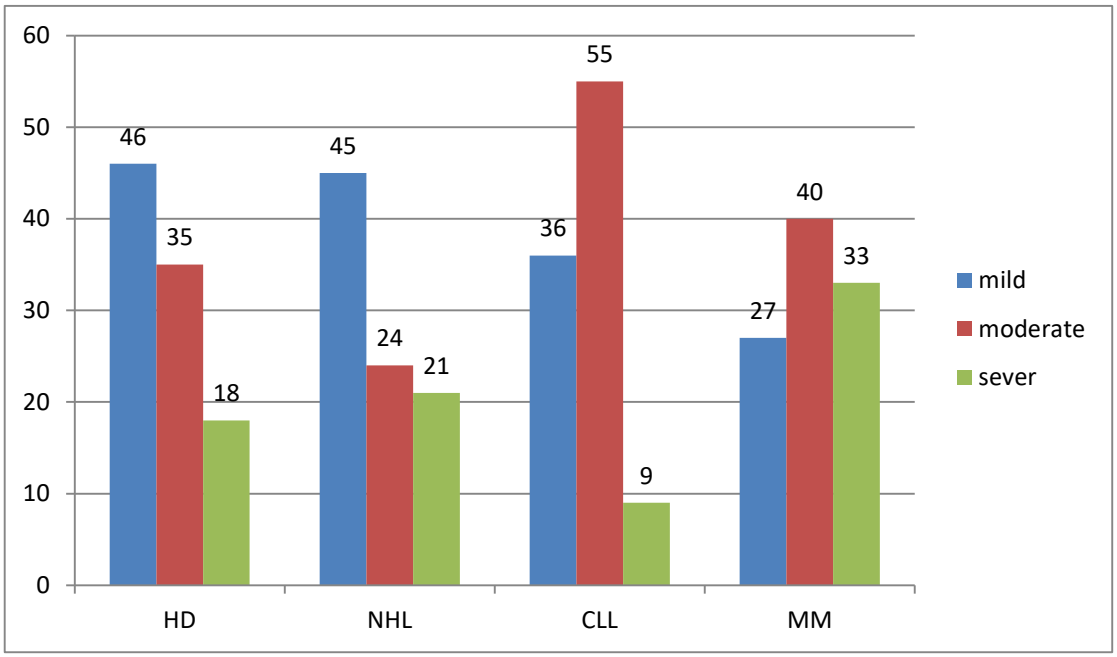
- مرضى لمفوما هودجكن لوحظ أن ٢٨ مريضاً لديهم فقر دم ومنهم: ١٣ مريضاً لديهم فقر دم خفيف الدرجة بنسبة ٤٦,٤% و١٠ مرضى لديهم فقر دم متوسط الدرجة بنسبة ٣٥,٧% و٥ مرضى لديهم فقر دم شديد الدرجة بنسبة ١٧,٨%.
- مرضى لمفوما لاهودجكن لوحظ أن ٢٩ مريضاً لديهم فقر دم ومنهم: ١٣ مريضاً لديهم فقر دم خفيف الدرجة بنسبة ٤٤,٨%، و١٠ مرضى لديهم فقر دم متوسط الدرجة بنسبة ٣٤,٤%، و٦ مرضى لديهم فقر دم شديد الدرجة بنسبة ٢٠,٦%.
- مرضى الابيضاض اللمفاوي المزمن لوحظ أن ١١ مريضاً لديهم فقر دم منهم: ٤ مرضى لديهم فقر دم خفيف الدرجة بنسبة ٣٦,٣%، و٦ مرضى لديهم فقر دم خفيف الدرجة بنسبة ٥٤,٥%، ومريض واحد لديه فقر دم شديد بنسبة ٩%.

- مرضى الورم النقوي العديد لوحظ أن جميع المرضى لديهم فقر دم منهم: ٤ مرضى لديهم فقر دم خفيف الدرجة بنسبة ٢٦,٦%، و٦ مرضى لديهم فقر دم متوسط الدرجة بنسبة ٤٠%، و٥ مرضى لديهم فقر دم شديد الدرجة بنسبة ٣٣,٣%. و يظهر الجدول (١٥) و المخطط (١٠) ذلك.

	العدد(النسبة)			
نوع المرض	وجود فقر الدم	خفيف	متوسط	شديد
هودجكن	٢٨	١٣	١٠	٥
	(%٦٦,٦)	(%٤٦,٤)	(%٣٥,٧)	(%١٧,٨)
لا هودجكن	٢٩	١٣	١٠	٦
	(%٧٠,٧)	(%)٤٤,٨	%٣٤,٤	%٢٠,٦
CLL	١١	٤	٦	١
	(%٧٣,٣)	%٣٦,٣	%٥٤,٥	%٩
MM	١٥	٤	٦	٥
	(%١٠٠)	%٢٦,٦	%٤٠	%٣٣,٣
المجموع	٨٣	٣٤	٣٢	١٧
	(%٧٣,٤)	%٤١	%٣٨,٦	%٢٠,٤
	P-Value: 0,067			

الجدول (١٥). علاقة درجة فقر الدم حسب نوع المرض.

وهنا نجد أن نسبة فقر الدم كانت أكبر عند مرضى الورم النقوي العديد، أما درجات فقر الدم كانت متغايرة حسب نوع المرض، ولم يكن هناك دلالة إحصائية هامة لعلاقة درجة فقر الدم بنوع المرض في مجموعة الدراسة، حيث كانت P-Value=0,067.



المخطط (١٠). علاقة درجة فقر الدم حسب نوع المرض.

٣-٤- درجة فقر الدم حسب حالة المرض:

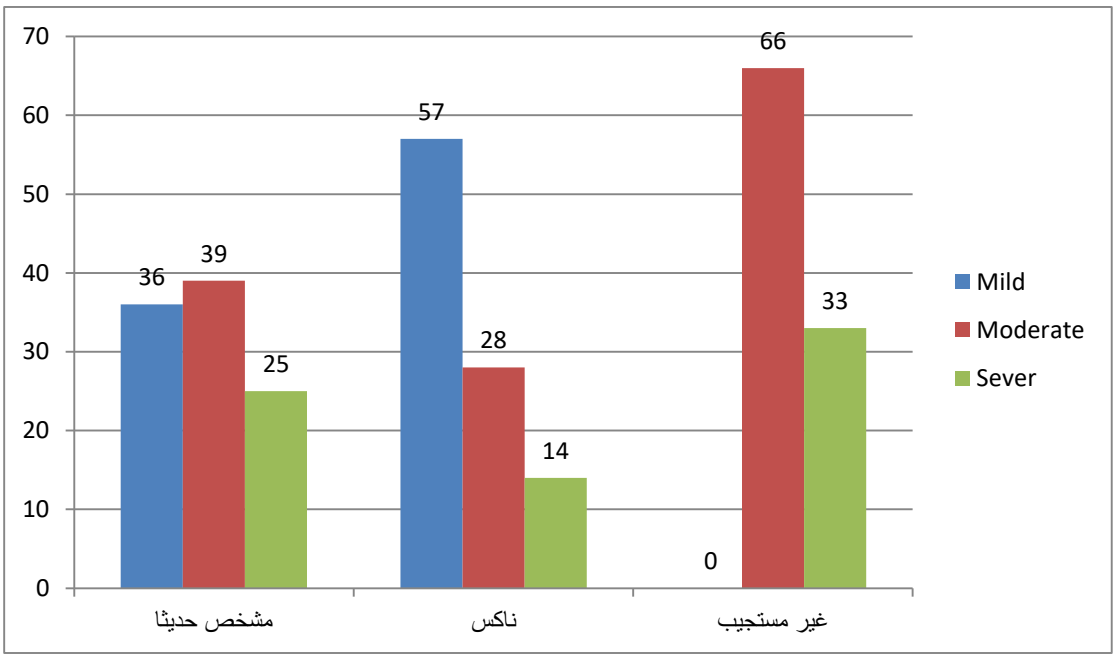
توزع مرضى الدراسة إلى ٨٢ مريضاً مشخصين حديثاً، ٢٦ مريضاً ناكساً بعد العلاج و٥ مرضى غير مستجيبين على العلاج، وقد تم دراسة نسبة انتشار فقر الدم حسب حالتهم المرضية حيث وجدنا:

- عند المرضى المشخصين حديثاً ٥٩ مريضاً بنسبة ٧١,٩% لديهم فقر دم ٢١ مريضاً لديهم فقر دم خفيف الدرجة بنسبة ٣٥,٥%، ٢٣ مريضاً لديه فقر دم متوسط الدرجة بنسبة ٣٨,٩%، ١٥ مريضاً لديهم فقر دم شديد الدرجة بنسبة ٢٥,٤%.
- عند المرضى الناكسين وجد فقر الدم عند ٢١ مريضاً بنسبة ٨٠,٩% منهم ١٢ مرضى لديهم فقر دم خفيف الدرجة بنسبة ٥٧,١%، ٦ مرضى لديهم فقر دم متوسط الدرجة بنسبة ٢٨,٦%، ٣ مرضى لديهم فقر دم شديد الدرجة بنسبة ١٤,٣%.
- عند المرضى غير المستجيبين على العلاج وجد فقر الدم عند ٣ مرضى بنسبة ٦٠% منهم مريضين لديهم فقر دم متوسط الدرجة بنسبة ٦٦%، ومريض لديه فقر دم شديد الدرجة بنسبة ٣٣,٣%.

نلاحظ أن نسبة فقر الدم كانت أكبر عند المرضى الناكسين وغير المستجيبين على خطوط العلاج الأولى للمرض، ولكنه لم يكن له دلالة إحصائية في دراستنا حيث كانت قيمة P-Value=0,3 كما يظهر في الجدول (١٦) والمخطط (١١)

	العدد/النسبة			
حالة المرض	فقر دم (العدد الكلي)	خفيف	متوسط	شديد
مشخص حديثاً	٥٩ (٨٢)	٢١	٢٣	١٥
	%٧١,٩	%٣٥,٥	%٣٨,٩	%٢٥,٤
ناكس	٢١ (٢٦)	١٢	٦	٣
	%٨٠,٧	%٥٧,١	%٢٨,٦	%١٤,٣
غير مستجيب	٣ (٥)	–	٢	١
	%٦٠		%٦٦,٦	%٣٣,٤
p.value=0,37				

الجدول (١٦). درجات فقر الدم حسب حالة المرض



المخطط (١٠). درجات فقر الدم حسب حالة المرض.

٣-٥- درجة فقر الدم حسب مرحلة المرض:

وجدنا أن عدد المرضى ذوي المراحل الأولى (I-II) هو ٥٦ مريضاً منهم ٣٥ مريضاً لديهم فقر دم بنسبة ٦٢,٥%، ولوحظ أن ٢٠ مريضاً لديهم فقر دم خفيف الدرجة بنسبة ٥٧,٢%، و١١ مريضاً لديه فقر دم متوسط الدرجة بنسبة ٣١,٤%، و٤ مرضى لديهم فقر دم شديد الدرجة بنسبة ١١,٤%.

وعدد المرضى ذوي المراحل المتقدمة (III-IV) هو ٥٧ مريضاً منهم ٤٨ مريض لديهم فقر دم بنسبة ٨٤,٢%، و٢٢ مريضاً لديه فقر دم خفيف الدرجة بنسبة ٤٥,٨%، و١٥ مريضاً لديهم فقر دم متوسط الدرجة بنسبة ٣١,٢%، و١١ مريضاً لديهم فقر دم شديد الدرجة بنسبة ٢٢,٩%.

وهنا نلاحظ أن النسبة الأكبر لوجود فقر الدم عند المرضى ذوي المراحل المتقدمة من المرض وله دلالة إحصائية هامة حيث كانت قيمة P-Value=0,03. كما يظهر في الجدول (١٧)

	العدد /النسبة			
مرحلة المرض	فقر الدم	خفيف	متوسط	شديد
	العدد(العددالكلي)			
(I-II)	(٥٦)٣٥	٢٠	١١	٤
	%٦٢,٥	%٥٧,٢	%٣١,٤	%١١,٤
(III-IV)	(٥٧)٤٨	٢٢	١٥	١١
	%٨٤,٢	%٤٥,٨	%٣١,٣	%٢٢,٩
	P value=0,03			

الجدول (١٧). درجات فقر الدم حسب مرحلة المرض.

رابعاً: تصنيف مرضى الدراسة حسب الحالة الأدائية:

تم ذكر جدول الحالة الأدائية حسب ECOG وهو يتضمن ٥ درجات من الدرجة ٠ حتى الدرجة ٤، وعند تصنيف المرضى حسب درجات الحالة الأدائية المذكورة في الملحق ٢:

- لم يلاحظ مرضى ذوي درجة الحالة الأدائية (٠).
- ٣٠ مريضاً لديهم درجة الحالة الأدائية (١) بنسبة ٢٦,٥%.

- ٦٦ مريضاً لديهم درجة الحالة الأدائية (٢) بنسبة ٥٨,٤%.
- ١٤ مريضاً لديهم درجة الحالة الأدائية (٣) بنسبة ١٢,٤%.
- ٣ مرضى لديهم درجة الحالة الأدائية (٤) بنسبة ٢,٧%.كما يظهر في الجدول (١٨)

درجة الحالة الأدائية	العدد	النسبة المئوية
٠	–	–
١	٣٠	%٢٦,٥
٢	٦٦	%٥٨,٤
٣	١٤	%١٢,٤
٤	٣	%٢,٧

الجدول (١٨). تصنيف مرضى الدراسة حسب الحالة الأدائية.

شيوع ودرجة فقر الدم حسب درجة الحالة الأدائية:

وجدنا أن ٨٣ مريضاً من مرضى الدراسة لديهم فقر دم، وعند تصنيفهم حسب درجة الحالة الأدائية لوحظ أن:

- مرضى ذوي درجة الحالة الأدائية (١) شوهد فقر دم عند ١٢ مريضاً بنسبة ٣٢,٤%، منهم ٩ مرضى فقر الدم خفيف الدرجة بنسبة ٧٥%، ومريضان لديهم فقر دم متوسط الدرجة بنسبة ١٦,٦%، ومريضاً لديه فقر دم شديد الدرجة بنسبة ٨%.
- مرضى ذوي درجة الحالة الأدائية(٢) شوهد فقر دم عند ٥٠ مريضاً بنسبة ٨٤,٧%، منهم ٢٣ مريضاً فقر الدم لديهم خفيف الدرجة بنسبة ٤٦%، و٢٠ مريضاً فقر دم متوسط الدرجة بنسبة ٤٠%، و٧مرضى فقر دم شديد الدرجة بنسبة ١٤%.
- مرضى ذوي الحالة الأدائية (٣) لديهم فقر دم جميعاً منهم مريضان لديهم فقر الدم خفيف الدرجة بنسبة ١٤,٣%، و٨ مرضى لديهم فقر الدم متوسط الدرجة بنسبة ٥٧,١%، و٤ مرضى لديهم فقر الدم شديد الدرجة بنسبة ٢٨,٦%.
- مرضى ذوي الحالة الأدائية (٤) لديهم جميعاً فقر دم منهم مريض واحد لديه فقر دم متوسط الدرجة بنسبة ٣٣,٤%، ومريضان لديهم فقر الدم شديد الدرجة بنسبة ٦٦,٦%.

نلاحظ أن فروقات نسب درجات فقر الدم المتوسط والشديد كانت أكثر عند مرضى ذوي الحالة الأدائية المتقدمة (٣-٤) بفارق إحصائي ذو دلالة هامة حيث كانت قيمة P-Value=0,016. والجدول (١٩) يبين ذلك.

الحالةالأدائية	العـــــــدد /النسبة عددمرضـــى فقـــــــــــر دم(العددالكلي)	خفيف	متوسط	شديد
٠	–	–	–	–
١	(٣٠)١٢ %٣٢,٤	٩ %٧٥	٢ %١٦,٦	١ %٨,٤
٢	(٦٦)٥٠ %٨٤,٧	٢٣ %٤٦	٢٠ %٤٠	٧ %١٤
٣	(١٤)١٤ %١٠٠	٢ %١٤,٣	٨ %٥٧,١	٤ %٢٨,٦
٤	(٣)٣ %١٠٠	–	١ %٣٣,٤	٢ %٦٦,٦
		Pvalue= 0,016		

الجدول (١٩) علاقة فقر الدم بدرجة الحالة الأدائية

خامساً: علاقة فقر الدم بالعلاج الكيماوي:

عند متابعة أرقام الخضاب أثناء دورات العلاج الكيماوي الستة (خلال ٦ أشهر) تبين أن متوسط رقم الخضاب ببداية العلاج ١٠,٥ غ/دل (بعد حذف ٦ مرضى بسبب عدم متابعة دورات العلاج، أي تم دراسة ١٠٧ مرضى).

وبعد ٦ دورات من العلاج كان متوسط أرقام الخضاب ١١,٥ غ/دل.

وهنا نلاحظ عدم وجود فرق واضح وكبير بين متوسط الخضاب قبل وبعد العلاج الكيماوي، كما موضح بالجدول (٢٠)

	متوسط الخضاب
قبل العلاج	١٠,٥ غ/دل
بعد العلاج	١١,٥ غ/دل

الجدول (٢٠)علاقة متوسط الخضاب في بداية العلاج وبعده

وقد لوحظ أن عدد المرضى الذين لديهم فقر دم ٧٨ مريضاً بنسبة ٧٢,٩% وبعد العلاج أصبح ٧٧ مريضاً لديهم فقر دم بنسبة ٧١,٩% ومنهم ١٤ مريضاً تلقوا علاج بمركبات البلاتينيوم تم تقسيمهم حسب درجة فقر الدم كما يلي:

- مرضى ذوي فقر الدم خفيف الدرجة كان عددهم ٣٢ مريضاً في البداية بنسبة ٤١%، وبعد دورات العلاج وجد ٣٤ مريضاً لديهم فقر دم خفيف الدرجة بنسبة ٤٤,١% من مجمل مرضى فقر الدم بعد العلاج منهم ٣ مرضى تلقوا علاجاً بمركبات البلاتينيوم بنسبة ٢١,٤% من هؤلاء المرضى.
- المرضى ذوي فقر دم متوسط عددهم ٣١ مريضاً ببداية العلاج بنسبة ٣٩,٧%، وبعد دورات العلاج أصبح عددهم ٣٨ مريضاً بنسبة ٤٩,٤%، منهم ٦ مرضى تلقوا علاج بمركبات البلاتينيوم بنسبة ٤٢,٨% من هؤلاء المرضى.
- المرضى ذوي فقر الدم شديد الدرجة عددهم ١٥ مريضاً ببداية العلاج بنسبة ١٩,٢%، وأصبح عددهم ٥ مرضى بعد العلاج بنسبة ٦,٤% وكانوا جميعاً من المرضى الذين تلقوا العلاج بمركبات البلاتينيوم.
- وهنا نلاحظ وجود فروقات إحصائية هامة لتغير درجة فقر الدم قبل وبعد العلاج الكيماوي، وبنسبة أكبر للمرضى الذين تلقوا علاجاً بمركبات البلاتينيوم حيث كانت قيمة P-Value=0,05. الجدول (٢١) يوضح ذلك

	العدد(النسبة)		
فقر الدم	بداية الدراسة	بعد العلاج	بعد العلاج بدون وجود مركبات البلاتينيوم / بعد العلاج بمركبات

			البلاتينيوم	
مجمل المرضى	٧٨(٧٢,٩%)	٧٧(٧٢%)	٦٣(٨١,٨%)	١٤(١٨,٢%)
فقر دم خفيف	٣٢(٤١%)	٣٤(٤٤,١%)	٣١(٤٩,٢%)	٣(٢١,٤%)
فقر دم متوسط	٣١(٣٩,٧%)	٣٨(٤٩,٣%)	٣٢(٥٠,٨%)	٦(٤٢,٨%)
فقردم شديد	١٥(١٩,٢%)	٥(٦,٤%)	–	٥(٣٥,٧%)
		Pvalue 0,054		

الجدول (٢١). درجات فقرالدم عند مرضى الدراسة قبل وبعد العلاج.

من خلال هذه الدراسة تبين أن بعض المرضى تحسن فقر الدم لديهم بعد العلاج، وبعضهم ازداد فقر الدم سوءاً، خاصة المرضى الذين تلقوا مركبات البلاتينيوم بالعلاج الكيماوي (مثل السيسبلاتين والكاربوبلاتين والجيمسيتابين) حيث وجدنا ١٤ مريضاً تلقوا علاجاً كيماوياً يتضمن أحد مركبات البلاتينيوم، وقد وجدنا أن متوسط أرقام الخضاب لديهم قبل العلاج كان ٩,٩غ/دل وبعد انتهاء دورات العلاج الست كان متوسط الخضاب ٨,٥%، أي ازداد فقر الدم سوءاً لدى هذه الفئة من المرضى.

والجدول (٢٢) يبين فرق متوسط الخضاب لدى مرضى الدراسة الذين تلقوا علاجاً كيماوياً لا يتضمن مركبات البلاتينيوم وبين من تلقاه

	المرضى الذين لم يتلقوا مركبات البلاتينيوم	**المرضى الذين تلقوا مركبات البلاتينيوم**
متوسط الخضاب قبل العلاج	١٠,٥	٩,٩
متوسط الخضاب بعد انتهاء ٦ دورات من العلاج	١١,٥	٨,٥

الجدول (٢٢) متوسط الخضاب قبل وبعد العلاج الكيماوي مع وبدون مركبات البلاتينيوم

ومن خلال دراستنا لاحظنا أن ٣٢ مريضاً تحسن لديهم فقر الدم بعد دورات العلاج الكيماوي وكان جميع من لديهم فقر دم عوزي أو انحلالي مناعي ذاتي قد تحسنوا أثناء العلاج الكيماوي وذلك

بسبب أنهم تلقوا علاجاً تعويضياً أو بريدلون مع العلاج الكيماوي، وأيضاً وجدنا أن ٢٠ مريضاً قد ازداد فقر الدم سوءاً وكان جميعهم ممن تلقوا علاجاً كيماوياً بمركبات البلاتينيوم و٥ مرضى مشخص لهم CLL ممن تلقوا علاجاً بالكلومبيوسيل أو الفلودارابين و مريض مشخص له MM مرحلة متقدمة من المرض وتلقى ثاليدومايد وديكسون.

المناقشة Discussion:

تناولت هذه الدراسة مجموعة من مرضى الأمراض اللمفية التكاثرية وعددهم ١١٣ مريضاً، وتم دراسة نسبة انتشار فقر الدم لديهم فكانت ٧٣,٤% وهي تعتبر نسبة كبيرة لذلك يجب تقييمه ومعرفة عوامل الخطورة المؤثرة عليه.

تم تصنيف المرضى حسب الجنس لتقدير نسبة انتشار فقر الدم لديهم، حيث وجد أن ٦٢,٩% من المرضى ذكور وكانت نسبة فقر الدم لديهم ٧١,٨% والإناث نسبة فقر الدم لديهم ٧٦,١%، فنلاحظ أن فقر الدم لدى الإناث أعلى بدلالة إحصائية هامة ٠,٠٠٧ وذلك يعود إلى عوامل عدة منها ضياع الدم بالطمث والحالة التغذوية والاستهلاك في الحمل والارضاع كأسباب عامة تزيد من خطورة حدوث فقر الدم عند الاناث وأيضاً قد يعود إلى أن هناك ١٦ مريضة في دراستنا مرضها ناكس بنسبة ٣٨% من مرضى الاناث.

كما تم دراسة نسبة انتشار فقر الدم حسب الفئة العمرية، فلوحظ أن نسبة انتشار فقر الدم أكبر عند المرضى ذوي الأعمار ٦٠ سنة فأكثر حيث كانت ٨١,٥% بالمقارنة مع المرضى ذوي الأعمار أقل من ٦٠ سنة (٧٣,٢%) وبدلالة إحصائية هامة ٠,٠٢، وهذا قد يعود إلى عدة عوامل منها تأثير الأمراض المزمنة (الداء السكري أو القصور الكلوي والأمراض الغدية)، وسوء التغذية، والإنتانات المزمنة، لكن لم يتم دراسة وجود هذه الأمراض لدى مرضى دراستنا لمعرفة مدى تأثيرها على المرضى ذوي الأعمار≤٦٠ سنة.

وهذا يفسر أن فقر الدم شوهد عند جميع مرضى الورم النقوي العديد في هذه الدراسة وذلك يعود بسبب ارتشاح الخلايا البلازمية بنقي العظم وأن أغلبهم من كبار السن ولدى معظمهم قصور كلوي، أما عند مرضى لمفوما لا هودجكن فكانت النسبة ٧٠,٧% ومرضى الابيضاض اللمفاوي المزمن ٧٣,٣% وهودجكن ٦٦,٦% لكن لم يكن لنوع المرض تأثير مهم إحصائي على درجة فقر الدم، وهذا غالباً يعود لقلة عدد مرضى الورم النقوي العديد بالنسبة لباقي المرضى.

كما أننا لاحظنا أن فقر الدم كان أشيع عند المرضى الناكسين حيث وجد بنسبة ٨٠,٧% أما عند المرضى المشخصين حديثاً فكانت ٧١,٩% وعند المرضى غير المستجيبين للخطوط العلاجية الأولى كانت النسبة ٦٠%، وذلك يعود بسبب تأثير العلاجات الكيماوية المأخوذة السامة على الخلية الجذعية

وتكوين السلسلة الحمراء، لكن لم يكن هناك دلالة إحصائية هامة لتغير درجات فقر الدم حسب حالة المرض، حيث ليس بالضرورة مشاهدة فقر دم شديد الدرجة عند المرضى الناكسين.

والجدير بالذكر أن المرضى ذوي المرحلة المتقدمة من المرض لوحظ لديهم فقر دم بنسبة أكبر وبدرجة أشد، حيث شوهد فقر الدم عند المرضى ذوي المراحل (III-IV) بنسبة ٨٤,٢% وكانت نسبة فقر الدم شديد الدرجة بنسبة ٢٢,٩% مقارنة بالمراحل البدئية للمرض كانت النسبة ١١,٤% وله دلالة إحصائية هامة ٠,٠٣، وذلك يعود بسبب ارتشاح الورم في نقي العظام في المراحل المتقدمة من المرض وهذا يدل على أهمية فقر الدم كعامل إنذاري لهذه الفئة من المرضى، ومن المهم ذكره أن المريضين اللذين توفيا أثناء العلاج مشخص لهم ورم نقوي عديد ولديهم فقر دم شديد الدرجة.

وكذلك يؤدي فقر الدم إلى أعراض تعب ووهن عام واكتئاب وصداع وسوء بالحالة الأدائية للمرضى، وهذا ما لاحظناه بدراسة العلاقة بين درجة فقر الدم ودرجة الحالة الأدائية حسب ECOG فوجدنا أن جميع مرضى ذوي درجة الحالة الأدائية المتقدمة(٣-٤) لديهم فقر دم بدلالة إحصائية هامة ٠,٠١٦.

وبسبب ارتباط فقر الدم بسوء الحالة الأدائية وسوء الإنذار للمرضى تم دراسة أسبابه في دراستنا، ووجد أن النسبة الأكبر لفقر الدم بسياق الارتشاح الورمي بنقي العظام بنسبة ٣١,٤% وهذا قد يعود إلى نسبة المرضى ذوي المراحل المتقدمة من المرض في دراستنا وبالتالي مدى الارتشاح بالنقي، أما فقر الدم بسياق الأمراض المزمنة بنسبة ٢١,٦% وعوز حديد بنسبة ١٤,٥% وعوز فيتامين B12 –B9 بنسبة ١٠,٨% وبسبب علة خضابية بنسبة ٣,٥% وفقر دم مناعي ذاتي ٤,٨% وبأسباب متشاركة بنسبة ١٣,٣%.

وطبعاً للعلاج الكيماوي تأثير مهم على قيم الخضاب عند هؤلاء المرضى حيث تغيرت قيم الخضاب لدى بعض المرضى بعد العلاج خاصة أولئك الذين تلقوا علاج بمركبات البلاتينيوم حيث كان جميع المرضى ذوي فقر الدم شديد الدرجة من الذين تلقوا هذه المركبات في العلاج بنسبة ٣٥,٧% وبدلالة إحصائية هامة ٠,٠٥، أما الخط الأول للعلاج الكيماوي لم يؤثر بشكل مهم على أرقام الخضاب لدى مرضى دراستنا.

ولا يجب إهمال أن علاج فقر الدم حسب السبب له تأثير مهم في تحسن أرقام الخضاب أثناء دورات العلاج المعطى، حيث وجدنا أن ٣٢ مريضاً من مرضى دراستنا قد تحسنت أرقام و درجات فقر الدم لديهم وكان جميع المرضى الذين لديهم فقر دم عوزي أو انحلالي مناعي ذاتي قد تحسنت

أرقام الخضاب لديهم بإعطاء العلاج التعويضي أو البريدلون، كما ازداد فقر الدم سوءاً عند ٢٠ مريضاً وهم جميع المرضى الذين تلقوا علاجاً بمركبات البلاتينيوم و٥ مرضى مشخص لهم CLL منهم اثنين تلقوا لوكيران وبريدلون، واثنين تلقوا فلودارابين مع الاندوكسان ومريض تلقى اندوكسان وفينكرستين وبريدلون، ومريض مشخص له MM تلقى تاليدومايد وديكسون، دون معرفة سبب واضح لعدم تحسن فقر الدم لديهم وقد يكون بسبب تأثير هذه الأدوية على انتاج السلسلة الحمراء في النقي.

وبالتالي إذا جمعنا العوامل والنسب ذات الدلالة الإحصائية المهمة نجد أن فقر الدم يتأثر بكل ما يلي:

٤- بالجنس حيث يزداد عند المرضى الإناث وبفارق إحصائي P-Value=0,007.

٥- بالعمر حيث يزداد عند المرضى ذوي الأعمار ٦٠ سنة فأكثر وبفارق إحصائي P-Value=0,02.

٦- بمرحلة المرض حيث يزداد عند المرضى ذوي المراحل المتقدمة من المرض وبفارق إحصائي P-Value=0,06.

٧- برقم الخضاب قبل العلاج الكيماوي حيث تزداد نسبة وجود فقر دم بعد دورات العلاج عند وجود فقر دم متوسط أو شديد الدرجة وعند استخدام مركبات البلاتينيوم بالعلاج وبفارق إحصائي P-Value=0,016.

وبالمقارنة مع الدراسات العالمية التي تناولت موضوع تقييم فقر الدم عند مرضى الأدواء اللمفية التكاثرية وأهميته وعوامل الخطورة المؤثرة، وجدنا دراسة كرواتية Dubravka zupanic-Kermek[70] ٢٠١١ حيث تم دراسة ٥٥ مريضاً (٣٠ مريضاً NHL و٨ مرضى CLL و١٧ مريضاً MM) لوحظ وجود فقر الدم عند هؤلاء المرضى بنسبة ٥١% وازدادت بعد العلاج الكيماوي إلى ٥٥%، كما كانت نسبة فقر الدم عند الاناث بالدراسة أكبر بنسبة ٦٣% بفارق احصائي ذو دلالة (P=0,003) منها عند الذكور حيث بلغت النسبة ٤٣%، وحسب الفئة العمرية شوهد فقر الدم بنسبة أكبر عند المرضى ذوي الأعمار أكبر من ٦٠ سنة بنسبة ٦٢% وبفارق مهم إحصائياً منه عند المرضى ذوي العمر أقل من ٦٠ سنة حيث كانت النسبة ٤٢%.

وأيضاً كانت نسبة فقر الدم أكبر عند مرضى MM بنسبة ٦٩% بفارق مهم إحصائياً منها عند مرضى NHL-CLL حيث كانت ٤٤,٤%،٤٠% على التوالي.

تم دراسة أسباب فقر الدم فلوحظ أن النسبة الأكبر كانت لفقر الدم بسياق الأمراض المزمنة بنسبة ٥٣,٨% وفقر دم بآليات مشاركة (عوزي وانحلالي وأمراض مزمنة) كانت ٣٠,٧%، عوز حديد ١١,٥%، وانحلالي بنسبة ٧,٦%.

وفي دراسة واسعة أجريت في بعض الدول الأوروبية بسنة ٢٠٠٦م هي دراسة Gunnar Birgegard.Pere Gascon (European Cancer Anemia Survey)[71]

ضمت الدراسة ٢٣٦٠ مريضاً من مختلف المشافي الجامعية في السويد والنمسا وإسبانيا (١١٢٨ مريضاً NHL و٥١٢ مريضاً HD و٦٦٥ مريضاً MM) كانت نسبة فقر الدم لديهم ٥٢,٢%، حيث أن النسبة الأكبر لمرضى MM بنسبة ٦٩% ومرضى NHL بنسبة ٤٩% ومرضى HD بنسبة ٣٧%.

وتم تفصيل درجات فقر الدم عند مرضى MM -NHL- HD حيث كانت على التوالي: فقر الدم خفيف الدرجة (٢٨%،٣١%،٣٩%) وفقر الدم متوسط الدرجة(٧,٤%،١٤,٦%،٢٥%) وفقر دم شديد الدرجة (١,٢%،٢,٨%،٤,٦%)

كما شوهد فقر الدم بنسبة أعلى عند المرضى الإناث بفارق مهم إحصائياً، وكان أعلى عند الأعمار أكبر من ٦٠ سنة بنسبة ٨١,٥% أما الأعمار الأقل كان بنسبة ٧٣,٢%.

وتم دراسة درجات الحالة الأدائية عند المرضى فشوهد الدرجة المتقدمة (٣-٤) عند ٣٤,٤% من المرضى ذوي فقر الدم شديد الدرجة وبنسبة ١٧,٩% عند مرضى فقر الدم متوسط الدرجة وبنسبة ٩,٦% عند مرضى فقر الدم خفيف الدرجة، وهذه النتائج قريبة قليلاً من دراستنا المحلية حيث وجد فقر الدم خفيف الدرجة عند مرضى MM,NHL,HD كان على التوالي (٤٦,٤%،٤٤,٤%،٢٦,٦%) ومتوسط الدرجة (٣٥,٧%،٣٤,٤%،٤٠%) وشديد الدرجة (١٧,٨%،٢٠,٦%،٣٣,٣%)

كانت درجة الحالة الأدائية المتقدمة ملحوظة عند المرضى ذوي فقر الدم متوسط وشديد الدرجة، كما في دراستنا الحالية حيث وجدنا أن نسبة فقر الدم متوسط الدرجة عند مرضى الحالة الأدائية المتقدمة ٣١,٢% وشديد الدرجة ٢٢,٩%.

و بمقارنة تغير نسبة وجود فقر الدم قبل العلاج وبعد ٦ دورات من العلاج الكيماوي لوحظ في دراستنا أن ٧٢,٩% من المرضى لديهم فقر دم قبل البدء بالعلاج الكيماوي وبعد ٦ دورات لوحظ أن ٧٢% منهم لديهم فقر دم والنسبة الأكبر ممن تلقوا مركبات البلاتينيوم بدلالة إحصائية هامة ٠,٠٥. أما بالدراسة الأوروبية كانت نسبة فقر الدم قبل العلاج ٥٢,٢% وبعد ٦ دورات كانت ٥٨,٤% والنسبة الأكبر للمرضى الذين تلقوا علاج بمركبات البلاتينيوم بدلالة إحصائية هامة ٠,٠٠٦

أما بالنسبة للدراسة الكرواتية فكانت نسبة فقر الدم خفيف الدرجة قبل العلاج ٧٠,٦% وبعد العلاج أصبحت ٥٢,٧%، ونسبة فقر الدم متوسط الدرجة قبل العلاج ٢٥,٢% وبعد العلاج أصبح ٣٤,١% أما نسبة فقر الدم شديد الدرجة قبل العلاج ٣,٥% وبعد العلاج ازدادت النسبة لتصبح ١٣,٦% وكان معظمهم مرضى لمفوما لاهودجكن ممن تلقوا علاج بمركبات البلاتينيوم، أما بدراستنا كانت نسبة فقر الدم خفيف الدرجة ٤١ % قبل العلاج وأصبحت بنسبة ٤٤,١% بعد العلاج، ونسبة فقر الدم متوسط الدرجة قبل العلاج ٣٩,٧% وأصبحت بعد العلاج ٤٩,٣%، أما فقر الدم شديد الدرجة فكانت النسبة قبل العلاج ١٩,٢% وأصبحت بعد العلاج ٦,٤% وكان جميعهم من المرضى الذين تلقوا علاجاً بمركبات البلاتينيوم.

ويبين الجدول (٢٣)مقارنة أهم النقاط المشتركة بين دراستنا والدراسات العالمية المذكورة.

الدراسة	الدراسة الحالية	Dubravka	Birgegar
البلد	سوريا	كرواتية	أوروبية
سنة النشر	٢٠١٩	٢٠١١	٢٠٠٦
حجم العينة	١١٣	٥٥	٢٣٦٠
شيوع فقر الدم	%٧٣,٤	%٥١	%٥٢,٢
شيوع فقر الدم حسب الجنس	إناث (%٧٦,١)	إناث (%٦٣)	إناث %٦١
شيوع فقر الدم حسب العمر	أعمار >٦٠ سنة %٨١,٥	%٦٢	%٦٥,٩
شيوع فقر الدم حسب نوع المرض	MM 100% NHL 70,7% HD 66,6% CLL 73,3%	MM 69% NHL 44,4% CLL 40%	MM 69,2 NHL49% HD 37,4
انتشار فقر الدم حسب حالة المرض	حديث %٧١,٩ ناكس %٨٠,٧ غير مستجيب %٦٠		حديث %٤٧ ناكس أو غير مستجيب %٦٣
درجات	خفيف %٤١	خفيف %٧٠,٦	خفيف %٣٩

فقر الدم	متوسط ٣٨,٦%	متوسط ٢٥,٢%	متوسط ٢٥%
	شديد ٢٠,٤%	شديد ٣,٥%	شديد ٤,٦%
سبب فقر الدم	مزمن ٢١,٦%	مزمن ٥٣,٨%	
	ارتشاح نقي ٣١,٤%		
	عوز حديد ١٤,٥ %	عوز حديد١١,٥%	
	عوز فيتامين B12 ,B9 ١٠,٨%		
	علة خضابية٣,٦%		
	مناعي ٤,٨%	انحلالي ٧,٦%	
	مشارك ١٣,٣%	مشارك ٣٠,٧%	
تغير فقر الدم مع دورات العلاج	قبل العلاج فقر الدم ٧٢,٩%		قبل العلاج ٥٢,٥%
	بعد العلاج ٧٢%		بعد العلاج ٥٨,٤%
نسبة فقر الدم قبل العلاج (دراستنا)	نسبة فقر الدم بعد العلاج (دراستنا)	نسبة قر الدم قبل العلاج (الدراسة الكرواتية)	نسبة فقر الدم بعد العلاج (الدراسة الكرواتية)
حسب الجنس:إناث			
لا يوجد ٢٣,٨%	لا يوجد ٢١%		
خفيف الدرجة ٣٨%	خفيف الدرجة ٣٧%	خفيف الدرجة ٥٤%	خفيف الدرجة ٩١%
متوسط الدرجة ٢٦,٣%	متوسط الدرجة ٣٧%	متوسط الدرجة ٤٦%	متوسط الدرجة ٩%
	شديد الدرجة ٥%	شديد الدرجة ٠	شديد الدرجة
شديد الدرجة ١١,٩%			
الذكور			
لا يوجد ٢٥,٣%	لا يوجد ٣٠%		
خفيف الدرجة ٢٢,٣%	خفيف الدرجة ٣٤%	خفيف الدرجة ٦٧%	خفيف الدرجة ٣٣%
	متوسط الدرجة ٣٤%	متوسط الدرجة ٣٣%	متوسط الدرجة ٦٠%
متوسط الدرجة ٣٩%	شديد الدرجة ٢%	شديد الدرجة ٠	شديد الدرجة ٧%

شديد الدرجة ١٣,٤%			
حسب العمر: أعمار <٦٠ سنة		أعمار <٦٠ سنة	أعمار <٦٠ سنة
لا يوجد ٢٩%	لا يوجد ٣٢%		
خفيف الدرجة ٣٤%	خفيف الدرجة ٢٦%	خفيف الدرجة ٦٠%	خفيف الدرجة ٥٠%
متوسط الدرجة ٢١,٢%	متوسط الدرجة ٣٧%	متوسط الدرجة ٢٠%	متوسط الدرجة ٣٧%
شديد الدرجة ١٦,٥%	شديد الدرجة ٣%	شديد الدرجة ٢٠%	شديد الدرجة ١٣%
أعمار ≤٦٠ سنة		أعمار ≤٦٠ سنة	أعمار ≤٦٠ سنة
لا يوجد ٢٢,٥%	لا يوجد ١٣%		
خفيف الدرجة ٣٢,٥%	خفيف الدرجة ٢٠%	خفيف الدرجة ٧٨%	خفيف الدرجة ٥٣%
متوسط الدرجة٣٥%	متوسط الدرجة ٤٥%	متوسط الدرجة ٢٢%	متوسط الدرجة ٢٧%
شديد الدرجة ١٠%	شديد الدرجة ٢%	شديد الدرجة ٠%	شديد الدرجة ٢٠%
حسب نوع المرض			
CLL		CLL	CLL
لا يوجد ٢٦,٦%			
خفيف الدرجة ٤٦,٤%		خفيف الدرجة ١٠٠%	خفيف الدرجة ٠
متوسط الدرجة ٢٦,٦%			متوسط الدرجة ١٠٠%
شديد الدرجة ٠			
NHL	NHL	NHL	NHL
لا يوجد ٢٨,٢%	لا يوجد ٣٢%		
خفيف الدرجة ٢٨,٢%	خفيف الدرجة ٢٩%	خفيف الدرجة ٨٣%	خفيف الدرجة ٥٠%
متوسط الدرجة ٢٨,٢%	متوسط الدرجة ٣٦%	متوسط الدرجة ٨%	متوسط الدرجة ٠
شديد الدرجة ١٥,٤%	شديد الدرجة ٣%	شديد الدرجة ٨%	شديد الدرجة ٥٠%
HD	HD		
لا يوجد ٣٠,٧%	لا يوجد ٣٧%		
خفيف الدرجة ٢٨,٣%	خفيف الدرجة ٣٦%		
متوسط الدرجة ٣٠,٧%	متوسط الدرجة ١٩%		
شديد	شديد الدرجة ٨%		

MM	MM	MM	MM
طبيعي ٠	طبيعي٠	طبيعي	
خفيف الدرجة ٢٠%	خفيف الدرجة ٤١,٦%	خفيف الدرجة ٥٤%	خفيف الدرجة ٨٣%
متوسط الدرجة ٣٣,٣%	متوسط الدرجة ٥٠%	متوسط الدرجة ٤٦%	متوسط الدرجة ١٧%
شديد الدرجة ٢٦,٧%	شديد الدرجة ٨%	شديد الدرجة ٠	شديد الدرجة ٠

الجدول (٢٣) مقارنة أهم النقاط المشتركة بين دراستنا والدراسات العالمية

بالمقارنة بين دراستنا والدراسات العالمية :

- إن حجم العينة في دراستنا كان أكبر من حجم العينة في الدراسة الكرواتية(٥٥) وأقل بكثير من الدراسة الأوروبية(٢٣٦٠).

نسبة شيوع فقر الدم عند مرضى الأدواء اللمفية التكاثرية كان متساو تقريباً في الدراسة الكرواتية والأوروبية(٥١%و٥٢,٢% على التوالي) وأقل بقليل من النسبة في دراستنا (٧٣,٤%).

- نسبة شيوع فقر الدم عند المرضى الإناث كانت أعلى قليلاً في دراستنا بالمقارنة مع الدراستين الكرواتية والأوروبية (٧٦,١%و ٦٣%و٦١% على التوالي).
- نسبة شيوع فقر الدم في المرضى ذوي الأعمار أكبر من ٦٠ سنة كانت متساوية تقريباً بين الدراستين الكرواتية والأوروبية بنسبة (٦٢%و٦٥,٩% على التوالي) بينما كانت مرتفعة أكثر في دراستنا بنسبة ٩١,١%.
- كان فقر الدم أكثر شيوعاً عند مرضى MM بدراستنا والدراسة الكرواتية والأوروبية بنسب (١٠٠%و٦٩%و٦٩,٢% على التوالي).
- نسبة شيوع فقر الدم كانت أكثر عند المرضى الناكسين وغير المستجيبين على الخطوط الأولى من العلاج الكيماوي، ووجدنا أن نسبة فقر الدم عند المرضى الناكسين أعلى في دراستنا منها في الدراسة الأوروبية حيث كانت (٨٠,٧% و٦٣% على التوالي).
- بالمقارنة مع الدراسة الأوروبية وجد أن نسبة فقر الدم خفيف الدرجة اعلى عند المرضى بنسب متشابهة بين دراستنا والأوروبية (٤٠,٩%و ٣٩% على التوالي)، أمافي الدراسة الكرواتية كانت النسبة أكبر (٧٠,٦%)، أما فقر الدم متوسط الدرجة كان في دراستنا بنسبة أعلى (٣٨,٥%بينما كانت النسب متساوية تقريباً في الدراستين الكرواتية والأوروبية(٢٥,٢%و٢٥%على التوالي)، أما شديد الدرجة فكانت النسبة أعلى بدراستنا بنسبة ٢٩,٤% وتقاربت النسب في االدراستين الكرواتية و

الأوروبية (٣,٥%و٤,٦% على التوالي)، وغالباً لأن وجودها أشيع عند مرضى MM الذين كانوا بنسبة أكبر في دراستنا.

- كان السبب الأشيع لفقر الدم في سياق المرض المزمن والارتشاح الورمي بالنقي، وكانت النسب متشابهة بين دراستنا والدراسة الكرواتية حيث أن نسبة فقر الدم في سياق ارتشاح النقي ٣١,٦% وفقر الدم بسياق المرض المزمن ٢١,٦% في دراستنا أما في الدراسة الكرواتية نسبة فقر الدم بسياق الأمراض المزمنة ٥٣,٨%، أما الأسباب العوزية كانت متقاربة مع رجحان طفيف لدراستنا فكان نسبة عوز الحديد في دراستنا ١٤,٥% أما بالدراسة الكرواتية ١١%، وعوز فيتامين B12 بنسبة ١٠,٨% لدينا ولم تذكر الدراسة الكرواتية هذا السبب كسبب معزول وربما تكون ضمته للأسباب الانحلالية أو المتشاركة، حيث كانت لديهم بنسبة ٧,٦% أما في دراستنا فإن الأسباب الانحلالية المناعية لوحظت بنسبة ٤,٨% وبسبب علة خضابية بنسبة ٣,٦%، وهذا يعود لشيوع عوز فيتامين B12 وذلك بسبب عوز تغذوي ساهمت فيه ظروف الأزمة التي تعرضت لها المنطقة.
- أما العلات الخضابية فهي شائعة في حوض البحر المتوسط ومنها منطقتنا.
- أما بالنسبة لتأثير العلاج الكيماوي على فقر الدم فقد لاحظنا أن نسبة فقر الدم ازدادت بعد دورات العلاج الكيماوي بشكل طفيف في دراستنا والدراسة الأوروبية (حيث كانت قبل العلاج بنسبة ٧٢,٩% و٥٢,٥% على التوالي)، أما بعد العلاج أصبحت ٧٢% ٥٨,٤% على التوالي.
- أما تغير درجات فقر الدم فقد لاحظنا أن نسبة فقر الدم متوسط الشدة كانت الأكبر بعد العلاج في دراستنا بنسبة ٥١,٤%، أما في الدراسة الكرواتية فقد ارتفعت نسبة المرضى ذوي فقر الدم متوسط الدرجة بعد العلاج عما كانت عليه قبل العلاج (٣٤,١%، ٢٥,٢% على التوالي)، أما فقر الدم شديد الدرجة بعد دورات العلاج فقد شكل النسبة الأكبر في المرضى الذين تلقوا علاجاً بمركبات البلاتينيوم في دراستنا٢,٧% والكرواتية ١٣,٦%، وهنا النسب متغيرة بين دراستنا والدراسة الكرواتية وذلك قد يكون بسبب استخدام علاج تعويضي لفقر الدم عند مرضانا أما في الدراسة الكرواتية فلم يتم ذكر استخدام علاج تعويضي.

الاستنتاج

- وجدنا أن فقر الدم شائع عند مرضى الأدواء اللمفية التكاثرية وخاصة مرضى الورم النقوي العديد وله دور هام في إنذار المرض وهو عامل أساسي مؤثر على الحالة الأدائية للمرضى، لذا من المهم مقاربته بشكل جيد لمعرفة أسبابه وعلاجه بالشكل الأمثل لتحسين الحالة العامة للمرضى وتحملهم للعلاج الكيماوي ولضمان الابتعاد عن العلاجات التلطيفية لهم كنقل الدم الذي قد يحمل مخاطر واختلاطات هامة.
- لاحظنا أن عوامل الخطورة المؤثرة على فقر الدم في دراستنا هي:

١- الجنس (الإناث)

٢- العمر (أعمار ≤٦٠ سنة)

٣- مرحلة المرض المتقدمة

٤- رقم الخضاب المتدني قبل العلاج

٥- استخدام مركبات البلاتينيوم بالعلاج

- كما أن الخط الأول من العلاج الكيماوي لمرضى هذه الفئة لا يؤثر سلباً في قيم الخضاب.
- العلاجات الكيماوية التي تحوي أحد مركبات البلاتينيوم تؤثر سلبا على قيم الخضاب وقد يحتاج خلالها المريض لنقل دم لتحسين حالته العامة عن طريق رفع قيم الخضاب لديهم.

عيوب الدراسة:

لم يتم دراسة تأثير علاج سبب فقر الدم لدى المرضى خلال العلاج الكيماوي وذلك بسبب عدم القدرة على إعطاء مركب الاريثروبيوتين للمرضى ذوي فقر الدم بسياق المرض المزمن والخباثة.

التوصيات

- يجب مقاربة فقر الدم عند جميع مرضى الأدواء اللمفية التكاثرية عن طريق تحاليل دموية روتينية.
- يفضل معالجة فقر الدم أثناء العلاج الكيماوي لخفض حاجة المريض لعلاجات معيضة.
- تحسين أرقام الخضاب له دور كبير بتحسين الحالة الأدائية للمريض ويحسن من تحمله للعلاج الكيماوي المعطى.

المراجع:

1. Knight K, Wade S,et al. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature. 2004.
2. Bokemeyer C, Ludwig H,et al. Anemia in cancer, 2nd ed.London: Elsevier Health Sciences, 2005.
3. Tas F, EralpY. Anemia in oncologypractice: relation to diseases and their therapies. 2002.
4. Henry D. Guidelines and recommendations for the managementof anemia in patients with lymphoid malignancies.2007.
5. StefanHohaus, GiuseppinaMassini,et al. Anemia in Hodgkin's Lymphoma: The Role of Interleukin-6and Hepcidin,2010.
6. Straus D, Testa M,et al. Quality of life and health benefits of early treatment of mild anemia: arandomized trial of epoetinalfa in patients receiving chemotherapy forhematologic malignancies. 2006.
7. Anemia in people with cancer,American Cancer Society,February,13,2017.
8. Stanley L Shrier,MD.Appoarch to the adult patient with anemia,2013.
9. Beutler, E, Lichtman, MA, Coller, BS, et al (Eds),williams' Hematology, 6th ed, McGraw-Hill, New York, 2001. World Health Organization. Nutritional anaemias: Report of a WHO scientific group. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1968.
10. Rodgers GM 3rd, Becker PS, Bennett CL, et al. Cancer- and chemotherapy-induced anemia. J Natl Compr Canc Netw 2008; uptodate 2013..
11. AuthorColin A Sieff, MB, BCh, FRCPath,Regulation of erythropoiesis,uptodate, 2013.
12. Hillman RS, Ault KA (Eds), McGraw-Hill, Clinical approach to anemia. In: Hematology in Clinical Practice New York 2001.
13. Erslev AJ. Reticulocyte enumeration. In: Williams' Hematology, 5th ed, Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, et al. (Eds), McGraw-Hill, New York 1995. p.L28.
14. Hillman RS, Ault KA (Eds), McGraw-Hill, Normal erythropoiesis. In: Hematology in Clinical Practice, , New York 2001. p.3.
15. common toxicity criteria,ver.4,2009.
16. Dr,Luz Maria de Regil.et al,Hemoglobin concentration for the diagnosis of anemia and assessment of severity ,World Health Organization,2011.
17. Rodgers GM 3rd, Becker PS, Bennett CL, et al. Cancer- and chemotherapy-induced anemia. J Natl Compr Canc Netw 2008.
18. Silverberg DS, Wexler D, Palazzuoli A, et al. The anemia of heart failure. Acta Haematol 2009.
19. Price EA, Schrier SL. Unexplained aspects of anemia of inflammation. Adv Hematol 2010.

20. Roy CN. Anemia of inflammation. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2010.
21. Annals of oncology ,volume 21,issue suppl 7,2010 .
22. Reed E Drews,MD, Hematologic consequences of malignancy: Anemia and bleeding,Up to date,2013.
23. Maisetta G, Petruzzelli R, Brancatisano FL, et al. Antimicrobial activity of human hepcidin 20 and 25 against clinically relevant bacterial strains: effect of copper and acidic pH. Peptides 2010.
24. Hohaus S, Massini G, Giachelia M, et al. Anemia in Hodgkin's lymphoma: the role of interleukin-6 and hepcidin. J Clin Oncol 2010.
25. Falkensammer CE, Thurnher M, Leonhartsberger N, Ramoner R. C-reactive protein is a strong predictor for anaemia in renal cell carcinoma: role of IL-6 in overall survival. BJU Int 2011.
26. Stanley L Schrier, MD, Anemia of chronic disease (anemia of chronic inflammation), up to date, 2012.
27. Sharma VR, Fleming DR, Slone SP. Pure red cell aplasia due to parvovirus B19 in a patient treated with rituximab. Blood 2000.
28. George M.Rodges III Pd.cancer and chemotheraby induced anemia nccn guide line,2017
29. Gillreath Ja,StenehjemDD,Diagnosis and tetment of cancer-rejlated anemia ,Heamatologica 2014
30. Adamson,Joun W.The Anemia of inflammation/Malignancy Mecanism and management,MD2008.
31. Kaushansky K, et al., eds. Chronic lymphocytic leukemia. In: Williams Hematology. 9th ed. New York, N.Y.: McGraw-Hill Education; 2016
32. Epidemiology and clinical manifestations of chronic lymphocytic leukemia, Kanti R Rai, MD. Oct 2013
33. Pathologic features, diagnosis, and differential diagnosis of chronic lymphocytic leukemiaKanti R Rai, MD Oct 2013
34. Michael HallekChronic lymphocytic leukemia: 2017 update on diagnosis, riskstratification, and treatment
35. Rai KR. A critical analysis of staging in CLL. In: Chronic Lymphocytic Leukemia: Recent Progress and future Direction. 1987.
36. International C. L. L. I. P. I. working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia 2016
37. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis nd treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report From the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996,guide lines blood 2008.
38. Mayo clinic staff,Lymphoma,smptoms,causes,mayo clinic.2018.
39. Epidemiology, pathologic features, and diagnosis of classical Hodgkin lymphoma,Jon C Aster, MD.2012

40. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds). World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, IARC Press, Lyon 2008.
41. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009. CA Cancer J Clin 2009.
42. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin 2013.
43. Cheson BD ,Fisher Ri,et al,Recommendations for initial evaluation ,staging,and response assessment of Hodgkin and non Hodgkin lymphoma:the lugano classification .J Clin onc.2014.
44. Clarke C,O Malley C,et al,Hodgkin lymphomam; In: Ries LAG,Young JL,et al, SEER Survival Monograph :Cancer Survival Among Adult SEER Program,2007,ASH,2018 .
45. Peter M Mauch.MD, Overview of the treatment of classical Hodgkin lymphoma in adults,2013.
46. Jennifer R Brown, MD, PHD, Overview of the pathobiology of the non-Hodgkin lymphomas, 2013.
47. Freedman AS, Jacobson CA, Mauch P, Aster JC. Chapter 103: Non-Hodgkin's lymphoma. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology.* 10th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2015.
48. Harrris NL,Jaffe ES,et al,A Revised European-American Classification of lymphoid neoplasm : aproposal from the international lymphoma study group,Blood1994,ASH 2017.
49. Arnold S Freedman, MD, Clinical presentation and diagnosis of non-Hodgkin lymphoma,UP TODATE,2013. ,
50. American Joint Committee on Cancer. Hodgkin and Non Hodgkin Lymphoma In: *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017:937American Joint Committee on Cancer
51. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood*. 2007
52. Clinical presentation and diagnosis of non-Hodgkin lymphoma .Arnold S Freedman, MD.2012.
53. National Comprehensive Cancer Network, NCCN, Clinical Practice Guide Lines in oncology, NHL,2011.
54. S Vincent Rajkumra, Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis of multiple myeloma ,2012.
55. Rajkumar SV, et al. N Engl J Med. Diagnostic criteria in myeloma. 2011
56. Munishi NC,Anderson KC.Ch,plasma cell neoplasm .in:Devita VT,Hellman S, Principles and practice of oncology .1o th ,williams ,wilkins,2015..
57. [Guideline] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Multiple Myeloma. V4.2015. NCCN. Available.

58. American Joint Committee on Cancer. Plasma Cell Myeloma and Plasma Cell Disorders. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017:
59. S Vincent Rajkumar, MD Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations and diagnosis of Waldenström macroglobulinemia..2012
60. Fonseca R, Hayman S. Waldenström macroglobulinaemia. Br J Haematol 2007; 138:700.
61. Karen Seiter. Waldenstrom Macroglobulinemia. Updated: Jun 23, 2017,, MD,2012
62. S Vincent Rajkumar. Treatment and prognosis of Waldenström macroglobulinemia,MD2012.
63. Howard (Jack) West, MD; Jill O. Jin, MD, MPH Performance Status in Patients With Cancer,. Author Affiliations Article Information. JAMA Oncol. 2015.
64. Rinku,Sutradhar.using Performance Status to Guide Initiation of Palliative Care Support among Patients with Cancer,Healthcare Quarterly, 18(2) July 2015.
65. Chia-Chin Lin, PhD**.** Effect of Cancer Pain on Performance Status, Mood States, and Level of Hope Among Taiwanese Cancer Patients, .2003
66. Fernando C. Dimeo, Effects of Physical Activity on the Fatigue and Psychologic Status of Cancer Patients during Chemotherapy.MD1999.
67. A. M. Manfredi& S. Bonur, aFatigue in cancer patients receiving chemotherapy: an analysis ofpublished studies,2004
68. Anemia care at Mayo clinic,Aug.08.2017.
69. Barett Lae PJ, Ludwig H,Independent risk factor of anemia in cancer patient receiving chemotheraby.Feb.21,2006.
70. Dubravka zupanic – kermek, Nada Lang, Analysis of the influence of various factors on anemia in patients with lymphoid malignancies,2011.
71. Bergegard G,Gascon P,Evaluation of anemia in patients with multiple myeloma and lymphoma: Finding of EaropeanCancer anemia Survey,2006.