الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الباطنة

دراسة قيم شحوم الدم لدى مرضى الخباثات الدموية

Study of plasma lipids levels in patients with hematological malignancies

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا في الأمراض الباطنة

إعداد طالب الدراسات العليا

رئاب هيثم بلاني

بإشراف

أ. د. قصي الحسين

العام الدراسي

2023

تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرح بعلمي الكامل وبقبولي:

- أن كل ما يَنتج عن البحث والرسالة هو ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق، وأنني ألتزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتي بنشر البحث أو أي جزء منه نصاً أو مضموناً خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكتبات أو مواقع إلكترونية أو غيرها من وسائل النشر).
- ليس هناك أي جزء من هذه الرسالة اُقتُبِس من عمل علمي آخر، أو أُنجِز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أية جامعة، أو معهد تعليمي داخل الجمهورية العربية السورية أو خارجها.

الاسم والتوقيع

رئاب هيثم بلاني

كلمة شكر

أتقدم بجزيل الشكر **للأستاذ الدكتور قصي الحسين** لتفضله بالإشراف على رسالتي

وتشجيعه الدائم لي وملاحظاته البناءة في إعداد هذه الرسالة.

كما أتوجه بشكري لجميع أعضاء الهيئة التدريسية والتعليمية في مشافي جامعة دمشق على ما

بذلوه من جهود خلال مدة دراستي.

رئاب هيثم بلاني

جدول المحتويات

فهرس الأشكال التوضيحية	VI
فهرس الجداول	VII, VIII
قائمة الاختصارات والمصطلحات	IX،X ،XI
الملخص	XII
<u>الباب الأول:</u> القسم التمهيدي	1
<u>الباب الثاني:</u> القسم النظري	8
❖ **الفصل الأول- الخباثات الدموية:**	9
لمحة تاريخية عن الخباثات الدموية	9
▪ ***أولاً:ابيضاضات الدم***	9
الابيضاض اللمفاوي الحاد	10
الابيضاض اللمفاوي المزمن	13
الابيضاض النقوي الحاد	15
الابيضاض النقوي المزمن	18
▪ ***ثانياً: اللمفوما***	21
لمفوما هودجكن	21
لمفوما لاهودجكن	23
▪ ***ثالثاً: تنشؤات الخلايا البلازمية***	28
❖ **الفصل الثاني- شحوم الدم:**	32
تصنيف الشحوم في البلازما	32
اضطرابات شحوم الدم	32
الشحوم الثلاثية	33
البروتين الشحمي منخفض الكثافة ldl	34
البروتين الشحمي عالي الكثافة (HDL)	35
الكوليسترول	35

فيزيولوجيا استقلاب الشحوم	36
❖ **الفصل الثالث**– ***الشحوم و الخباثات الدموية***	39
مشعر كتلة الجسم ومحيط الخصر	40
الباب الثالث– الدراسة العملية:	42
❖ **الفصل الأول:**	42
هدف الدراسة	42
تصميم الدراسة	42
التقديرات الأخلاقية	44
تحليل البيانات	44
الموافقة المستنيرة	45
الاستبانة	46
❖ **الفصل الثاني**– النتائج	47
▪ الجزء الأول: التحليل الوصفي لمتغيرات الدراسة	47
مواصفات عينة الدراسة	47
التوزع النسبي للعينة وفق الجنس	47
التوزع النسبي للعينة وفق العمر	47
التوزع النسبي للعينة وفقاً لمشعر كتلة الجسم	48
التوزع النسبي للعينة وفق البدانة المركزية مقسماً حسب الجنس	48
التوزع النسبي للعينة وفق ممارسة التدخين	49
التوزع النسبي للعينة وفق تناول الكحول	49
التوزع النسبي للعينة وفق نوع الورم الدموي المشخص	49
التوزع النسبي للعينة وفق السوابق المرضية	50
القيم المخبرية لشحوم الدم	51
▪ الجزء الثاني: التحليل الاستدلالي	53

دراسة علاقة الاختلاف في نوع الورم حسب الجنس	53
دراسة علاقة الاختلاف في نوع الورم حسب العمر	53
دراسة علاقة الاختلاف في نوع الورم حسب مشعر كتلة الجسم	54
دراسة علاقة الاختلاف في نوع الورم حسب وجود البدانة المركزية	55
دراسة علاقة الاختلاف في نوع الورم حسب ممارسة التدخين	55
دراسة علاقة الاختلاف في نوع الورم حسب شرب الكحول	56
دراسة علاقة الاختلاف في نوع الورم حسب وجود سوابق مرضية	56
دراسة العلاقة بين مستوى الكوليسترول والخباثات الدموية	57
دراسة العلاقة بين مستوى الشحوم الثلاثية والخباثات الدموية	59
دراسة العلاقة بين مستوى HDL والخباثات الدموية	62
دراسة العلاقة بين مستوى LDL والخباثات الدموية	64
❖ **الفصل الثالث– مناقشة النتائج ومقارنتها مع نتائج الدراسات المرجعية**	67
❖ **الفصل الرابع– الخلاصة والمحددات والتوصيات**	74
المراجع	75
Abstract	

فهرس الأشكال التوضيحية

الشكل (1) لطاخة دم محيطية لمريض ALL	**12**
الشكل (2) لطاخة دم محيطية لمريض CLL	**14**
الشكل (3) لطاختي دم ولطاخة نقي لمريض AML	**17**
الشكل (4) لطاخة دم محيطية لمريض CML	**20**
الشكل (5) مقطع مجهري في العقدة اللمفاوية في مريض مصاب بلمفوما هودجكن	**23**
الشكل (6): مقطع مجهري للمفوما هودجكن الكلاسيكية ملطخ بالأجسام المضادة لـ CD30.	**23**
الشكل (7) مقطع بالمجهر الطوري لابيضاض الدم الخلايا المشعرة	**27**
الشكل (8) صورة بالمجهر الإلكتروني لابيضاض الدم مشعر الخلايا	**28**
الشكل (9) لطاخة دم محيطية من مريض ورم نقوي عديد	**30**
الشكل (10) لطاخة دم محيطية تظهر ارتشاح النقي بالخلايا البلازمية	**30**
الشكل (11) رحلان بروتينات المصل عند مريض الورم النقوي العديد	**30**
الشكل (12) الرسم البياني بالفطيرة للتوزع النسبي للعينة وفق الجنس	**47**
الشكل (13) الرسم البياني بالفطيرة لنوع الورم لدى عينة الدراسة	**50**
الشكل (14) تمثيل بياني شريطي للمرضى الذين يعانون من قيم مخبرية غير طبيعية لشحوم الدم	**52**
الشكل (15) توزع قيم الكولسترول في كل ورم مع متوسطات قيم كل منها.	**58**
الشكل (16) توزع قيم الشحوم الثلاثية في كل ورم مع متوسطات قيم كل منها.	**61**
الشكل (17) توزع قيم HDL في كل ورم مع متوسطات قيم كل منها.	**63**

فهرس الجداول

الجدول رقم (1) تصنيف راي Rai لابيضاض الدم اللمفاوي المزمن	**14**
الجدول رقم (2) الأنماط الظاهرية المناعية لل AML حسب تصنيفWHO 2016	**16**
الجدول رقم (3) تصنيف FAB للابيضاض النقوي الحاد	**17**
الجدول رقم (4) النسبة المئوية للكشف عن صبغي فيلادلفيا حسب نمط الخباثة	**18**
الجدول رقم (5) تصنيف لمفوما هودجكن حسب آن آربور	**22**
الجدول رقم (6) تصنيف لمفوما الخلايا البائية من لمفوما لاهودجكن	**25**
الجدول رقم (7) علاج لمفوما لاهودجكن	**27**
الجدول رقم (8) معايير تشخيص الورم النقوي العديد	**29**
الجدول رقم (9) تصنيف الأفراد بحسب مشعر كتلة الجسم	**41**
الجدول رقم (10) أعمار المرضى قيد الدراسة	**48**
الجدول رقم (11) فئات مشعر كتلة الجسم لدى المرضى قيد الدراسة	**48**
الجدول رقم (12) يوضح وجود البدانة المركزية لدى المرضى قيد الدراسة حسب الجنس	**48**
الجدول رقم (13) يوضح حالة التدخين لدى المرضى قيد الدراسة	**49**
الجدول رقم (14) يوضح حالة شرب الكحول لدى المرضى قيد الدراسة	**49**
الجدول رقم (15) يوضح نوع الورم لدى المرضى قيد الدراسة	**49**
الجدول رقم (16) يوضح وجود سوابق مرضية لدى المرضى قيد الدراسة	**51**
الجدول رقم (17) يوضح متوسط مستوى بعض القيم المخبرية لدى المرضى قيد الدراسة	**51**
الجدول رقم (18) يوضح الأشخاص الذين لديهم مستويات الشحوم الثلاثية والكوليسترول ضمن الطبيعي	**51**
الجدول رقم (19) يوضح نوع الورم حسب الجنس	**53**
الجدول رقم (20) يوضح نوع الورم حسب العمر	**54**
الجدول رقم (21) يوضح نوع الورم حسب مشعر كتلة الجسم	**54**

الجدول رقم (22) يوضح نوع الورم حسب وجود البدانة المركزية	**55**
الجدول رقم (23) يوضح نوع الورم حسب حالة التدخين	**55**
الجدول رقم (24) يوضح نوع الورم حسب حالة شرب الكحول	**56**
الجدول رقم (25) يوضح نوع الورم وجود سوابق مرضية	**56**
الجدول رقم (26) يوضح نوع الورم حسب مستوى الكوليسترول	**57**
الجدول رقم (27) يوضح متوسطات الكوليسترول حسب الورم	**58**
الجدول رقم (28) يوضح الفروقات في متوسطات تراكيز الكوليسترول والحد المعياري حسب نوع الورم	**59**
الجدول رقم (29) يوضح نوع الورم حسب مستوى الشحوم الثلاثية	**59**
الجدول رقم (30) متوسطات الشحوم الثلاثية حسب الورم	**60**
الجدول رقم (31) يوضح الفروقات في متوسطات تراكيز الشحوم الثلاثية والحد المعياري حسب نوع الورم	**61**
الجدول رقم (32) يوضح نوع الورم حسب مستوى الـ HDL	**62**
الجدول رقم (33) متوسطات الـ HDL حسب الورم	**62**
الجدول رقم (34) يوضح الفروقات في متوسطات تراكيز الـ HDL والحد المعياري حسب نوع الورم	**64**
الجدول رقم (35) يوضح نوع الورم حسب مستوى LDL	**64**
الجدول رقم (36) متوسطات الـ LDL حسب الورم	**65**
الجدول رقم (37) يوضح الفروقات في متوسطات تراكيز الـ LDL والحد المعياري حسب نوع الورم	**65**
الجدول رقم (38) مقارنة بين الدراسة الحالية وبعض الدراسات العالمية	**71**

قائمة الاختصارات والمصطلحات

ALL	Acute Lymphoblastic Leukemia
CNS	Central nervous system
TDT	Terminal Deoxyunleotidase
CSF	Cerebrospinal fluid
CLL	Chronic lymphocytic leukemia
SEER	The Surveillance Epidemiology and End Results Program
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma
FDA	Food and Drug Administration
AML	Acute myeloid leukemia
APL	Acute promyelocytic leukemia
WHO	World Health Organization
MDS	Myelodysplastic Syndrome
FAB	French-American-British
ATRA	All-Trans Retinoic Acid
CML	Chronic myelogenous leukemia
ATP	Adenosine triphosphate
Ph	Philadelphia chromosome
NK	Natural Killer
NHL	non-Hodgkin lymphoma
HL	Hodgkin Lymphoma
EBV	Epstein-Barr Virus
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HTLV1	Human T-lymphotropic virus type 1
MALT	Mucosa Associated Lymphoid Tissue
PET	Positron Emission Tomography
TRAP	Tartrate-Resistant Acid Phosphatase
MM	Multiple Myeloma
ESR	Erythrocyte sedimentation rate

ISS	International Staging System
EPO	Erythropoietin
G-CSF	Granulocyte-colony stimulating factor
AHA	American Heart Association
FH	Familial Hypercholesterolemia
CE	Cholesteryl ester
FC	Free cholesterol
TG	Triglyceride
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
IDL	Intermediate Density Lipoprotein
LDL	Low Density Lipoprotein
HDL	High Density Lipoprotein
apo B-100	apolipoprotein B-100
ASCVD	Atherosclerotic Cardiovascular Disease
Apo A-I	Apoprotein A-I
CM	Chylomicron
LPL	Lipoprotein Lipase
oxLDL	Oxidized Low-density Lipoprotein
LOX-1	Lectin-like Oxidized Low-density Lipoprotein Receptor-1
C1 NPC1L1	Niemann-Pick C1-Like 1
HMGCR	HMG-CoA Reductase Gene
EGFR	Epithelial Growth Factor Receptor
FAs	Fatty acids
SCD1	stearoyl-CoA desaturase-1
ACLY	ATP-citrate lyase
SREBP1	Sterol regulatory element-binding protein 1
BMI	Body Mass Index
IDF	International Diabetes Federation
MEK-1	mitogen-activated protein kinase-1
ERK1/2	Extracellular regulated kinase 1

LPA	Lysophosphatidic acid
FATP	Fatty Acid Transport Protein
FABP	Fatty Acid Binding Protein
SCL27	solute carrier 27
STAT3	Signal transducer and activator of transcription 3
TAMs	Tumour-associated macrophages
SREBPs	Sterol regulatory element-binding proteins
LDLR 2	Low Density Lipoprotein Receptor 2
HMGCS 1	Hydroxymethylglutaryl-CoA Synthase 1
GATA1	GATA Binding Protein 1
IFN-g	Gamma-interferon
FAO	Fatty Acid Oxidation
STAT-6	Signal Transducer and Activator of Transcription 6
CETP	Cholesteryl Ester Transfer Protein
HLIF	Human Leukemia Inhibitory Factor

الملخص

خلفية البحث: ورد في المقالات العلمية عن المشكلة البحثية، أن نماذج متعددة لاضطراب شحوم الدم ظهرت لدى مرضى الخباثات الدموية البالغين، ولوحظ ترافق بعض أنماط هذه الخباثات بانخفاض كوليسترول الدم وهو اضطراب استقلابي يشاهد عادة في الأمراض المزمنة. هدفنا في بحثنا تقييم مستويات شحوم الدم عند مرضى الخباثات الدموية نظراً لقلة الدراسات النوعية لدينا بهذا الخصوص واحتمالية تأثيره على معدل البقيا والإنذار.

المواد والطرائق: دراسة مقطعية مستعرضة، أُجريت على المرضى المشخص لهم أحد أنماط الخباثات الدموية والمقبولين في شعبة أمراض الدم في مستشفيي الأسد والمواساة الجامعيين في دمشق، بلغ عددهم 156 فرداً في الفترة الممتدة من حزيران2022 حتى حزيران 2023.

مُلِئَت استبانة لكل مشاركٍ بالعينة (بعد نفي معايير الاستبعاد) تتضمن العمرو الجنس ونمط الخباثة الدموية المشخصة والعادات الشخصية (التدخين وتناول الكحول)، و السوابق المرضية غير الدموية والقصة الدوائية، وقياس الوزن والطول وحساب مشعر كتلة الجسم، وقياس محيط الخصر والقيم المخبرية لشحوم الدم (الشحوم الثلاثية والكوليسترول والبروتين الشحمي مرتفع الوزن الجزيئي والبروتين الشحمي منخفض الوزن الجزيئي) بشرط أن يسبق إجراء التحليل صيام 6–10 ساعات ، واستخدمت معادلة Friedewald في حساب قيم الشحوم، وتمت مقارنة هذه القيم حسب نمط الخباثة المشخصة وأيضاً تمت مقارنتها مع القيم المرجعية.

النتائج: تتميز قيم الشحوم الثلاثية بارتفاع مهم إحصائياً لدى مرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد والابيضاض النقوي المزمن ولمفوما لاهودجكن، وانخفاض مهم إحصائياً لدى مرضى الورم النقوي المتعدد، وتتمحور حول الحد الأعلى الطبيعي في باقي الخباثات الدموية، وتنخفض قيم البروتين الشحمي منخفض الكثافة في جميع الخباثات الدموية باستثناء مرضى الابيضاض النقوي الحاد، وتنخفض قيم البروتين الشحمي عالي الكثافة لدى مرضى لمفوما هودجكن والورم النقوي المتعدد.

بينما تبقى قيم الكوليسترول في الخباثات الدموية قريبة من بعضها ولا يوجد فارق مهم إحصائياً عند مقارنة متوسطاتها فيما بينها أو مقارنة قيمها مع الحدود المرجعية.

ويوجد اختلاف مهم إحصائياً بين أنماط الخباثات الدموية حسب العمر.

الاستنتاج: ترتبط الخباثات الدموية باضطراب مستويات شحوم الدم، وهناك حاجة لمزيد من الدراسات لتحديد تغيرات مستويات الشحوم خلال أطوار المرض والهوادة ودورها كمشعر إنذاري.

الكلمات المفتاحية: الخباثات الدموية، اضطراب شحوم الدم، الشحوم الثلاثية، الكوليسترول، البروتين الشحمي منخفض الكثافة، البروتين الشحمي عالي الكثافة.

الباب الأول: القسم التمهيدي

المقدمة:

تعتبر الخباثات الدموية من أكثر الأمراض التي تهدد حياة الإنسان وصحته بشكل خطير مع ارتفاع معدل الوفيات، فوفقاً لتقرير السرطان العالمي لعام 2020 الصادر عن منظمة الصحة العالمية، بلغ العدد الجديد لمرضى ابيضاض الدم واللمفوما في عام 2020 ما يمثل 6.6 % من العدد الإجمالي للمرضى. فيما بلغ عدد الوفيات ما يمثل 7.1 % من إجمالي عدد الوفيات في هذا العام. [1]

وُجِد أن قيم شحوم الدم غير الطبيعية ترتبط بالسرطان، وهذا الشذوذ هو سمة مشتركة لكل من أورام الدم الخبيثة والأورام الصلبة. [2]

في عملية تطور الأورام الدموية الخبيثة، تلبي إعادة برمجة استقلاب الدهون متطلبات المواد والطاقة للخلايا السرطانية التي تتكاثر وتنقسم بسرعة. أظهر عدد كبير من الدراسات أن خلل استقلاب الدهون يحدث عادة في الأورام الدموية الخبيثة، ويتوسط الانتشار والنمو والهجرة والغزو وموت الخلايا المبرمج ومقاومة الأدوية والهروب المناعي للخلايا السرطانية. أصبح استهداف مسار استقلاب الشحوم في الأورام الدموية الخبيثة نهجاً علاجياً فعالاً . [3]

أفادت دراسات عديدة بالعودة للقيم الطبيعية لشحوم الدم بعد المعالجة الكيميائية الفعالة، لذلك تعتبر قياسات الشحوم مؤشرات موثوقة ومفيدة في متابعة مرضى الأورام [2]، ومع ذلك هنالك ندرة في المعلومات حول خصائص مستويات الدهون والبروتينات الشحمية في الأورام الخبيثة الدموية المشاهدة لدينا مقارنة بالحدود المرجعية وتوصيف مقاييس البدانة كمحيط الخصر ومشعر كتلة الجسم عند مرضى الخباثات الدموية ليصار لاحقاً لدراسة تغييراتها كمعالم تنبؤية.

المشكلة البحثية:

تعتبر الخباثات الدموية من أكثر الأمراض ذات معدل الوفيات المرتفعة التي تهدد حياة الإنسان، وترتبط بمجموعة كبيرة من الإمراضيات التي تشمل معظم أجهزة الجسم، ومنها اضطراب استقلاب الشحوم حيث تعيد برمجة الاستقلاب لتلبية إمدادات الطاقة اللازمة لتكاثرها المفرط ونموها، كما أنها تؤثر على الحالة العامة والتغذوية للمرضى.

لذلك تحرّى الباحثون العلاقة بين مستويات شحوم الدم وأنماط الخباثات الدموية المختلفة ليصار لاحقاً لاستخدامها كمشعر تنبؤي خلال أطوار المرض والهوادة.

السؤال البحثي:

هل يوجد مستويات معينة لشحوم الدم لدى مرضى الخباثات الدموية عند التشخيص ترتبط بنمط الخباثة؟

هدف البحث:

تحديد مستويات شحوم الدم لدى مرضى الخباثات الدموية عند التشخيص وارتباطها بنمط الخباثة ومقارنتها بالقيم المرجعية.

أهمية البحث:

تأتي أهمية هذا البحث من كون قيم شحوم الدم غير الطبيعية ترتبط بالسرطان، وهذا الشذوذ هو سمة مشتركة لكل من أورام الدم الخبيثة والأورام الصلبة، ونظراً لوجود ندرة في المعلومات حول خصائص مستويات الدهون والبروتينات الشحمية في الأورام الخبيثة الدموية المشاهدة لدينا تم القيام بهذه الدراسة.

مسوغات البحث

تعد الخباثات الدموية من الأمراض ذات الانتشار ومعدل الوفيات المرتفعة، وتؤثّر في نسبة كبيرة من الجمهرة، ولمّا كان حدوثها يرافقه اضطرابات استقلابية كثيرة دُرست علاقتها باضطراب مستويات شحوم الدم.

الفرضية البحثية

تفترض الدراسة وجود مستويات مميزة لشحوم الدم عند مرضى الخباثات الدموية، وارتباط هذه المستويات بنمط الخباثة الدموية المشخصة، واختلافها مقارنة بالقيم المرجعية

حدود البحث

- الحد الزماني:من حزيران 2022 حتى حزيران 2023.
- الحد المكاني: مستشفيي الأسد والمواساة الجامعيين في دمشق.
- الحد البشري: الأفراد الذين بلغت أعمارهم 14 سنة فما فوق من الذكور والإناث.

منهج البحث وأدواته:

- دراسة مقطعية مستعرضة cross-sectional، أُجريت على المرضى المشخص لهم أحد أنماط الخباثات الدموية والمقبولين في شعبة أمراض الدم في مستشفيي الأسد والمواساة الجامعيين في دمشق، بلغ عددهم 156 فرداً في الفترة الممتدة من حزيران2022 حتى حزيران 2023.

- ***معايير الاشتمال:***

المرضى المشخص لهم أحد أنماط الخباثات الدموية ولم يتلقوا العلاج الكيميائي.

العمر أكثر من 14 سنة (حسب قوانين القبول في المشفى، حيث تقبل الأعمار الأصغر في مشفى الأطفال الجامعي)

- ***معايير الاستبعاد:***

1. العمر أقل من 14 سنة.
2. المعالجون بأدوية خافضة لشحوم الدم (statins -fibrates-nicotinic acid).
3. صيام اقل من 6 ساعات قبل إجراء التحليل.
4. المتلقون للعلاج الكيميائي.
5. لديهم أي سوابق مرضية أخرى من الممكن أن تؤثر على قيم شحوم الدم (أحد أدواء خزن الشحوم) أو السكري.
6. المرضى الذين رفضوا التوقيع على الموافقة المستنيرة والمشاركة بالبحث.

- ***طريقة الدراسة:***

  - مُلِئت استبانة لكل مشاركٍ بالعينة (بعد نفي معايير الاستبعاد)، العمرو الجنس ونمط الخباثة الدموية المشخصة والعادات الشخصية (التدخين وتناول الكحول)، و السوابق المرضية غير الدموية والقصة الدوائية ، وقياس الوزن والطول وحساب مشعر كتلة الجسم، وقياس محيط الخصر والقيم المخبرية لشحوم الدم (الشحوم الثلاثية والكوليسترول والبروتين الشحمي مرتفع الوزن الجزيئي والبروتين الشحمي منخفض الوزن الجزيئي) بشرط أن يسبق إجراء التحليل صيام 6–10 ساعات ، واستخدمت معادلة Friedewald في حساب قيم الشحوم، وتم مقارنة هذه القيم حسب نمط الخباثة المشخصة وأيضاً تم مقارنتها مع القيم المرجعية.

- تم قياس الوزن مقدراً بالكيلوغرام بالثياب الخفيفة فقط، والطول مقدراً بالسنتيمتر ووقوف المشارك حافي القدمين، والكاحلان والعمود الفقري على مستوى واحد عمودي على قاعدة الميزان مع استخدام مسطرة أفقية معدنية مثبتة بالجهاز تلامس قبة الرأس.
- تم حساب مشعر كتلة الجسم Body Mass Index (BMI) بنسبة وزن الجسم بالكيلوغرام إلى مربع الطول بالمتر وقسم المرضى بناء على قيمة الBMI على خمسة مجموعات:

أقل من 18.5(نقص وزن)، بين 18.5 و24.9(طبيعي)، 25-29.9 (زيادة وزن) ، (30-34.9) بدانة من الدرجة الأولى، بدانة من الدرجة الثانية **مشعر كتلة جسم أكثر من 35.**

- تم قياس محيط الخصر مقدراً بالسنتيمتر في الخط الأفقي في منتصف المسافة بين قمة الحرقفة العليا والهامش السّفلي من الضلع الأخير واعتمدنا معيار الاتّحاد الدّولي للسّكري International Diabetes Federation (IDF) للبدانة المركزية، والذي يعرفها بوجود محيط خصر أكثر أو يساوي 94 سم عند الذكور وأكثر أو يساوي 80 سم عند الإناث. (عند الأوروبيين وهم المجموعة التي يلحق بها العرب حتى تظهر الدراسات أرقاماً مغايرة).

- تم طلب معايرة شحوم الدم الصيامية (بحسب توافرها في المشفى) مع تقدير القيم الطبيعية كالآتي: [4]
  - الكوليسترول Cholesterol (CHOL) < 200 مغ/دل.
  - الشحوم الثلاثية Triglycerides (TG) < 150 مغ/دل.
  - الليبوبروتين منخفض الوزن الجزيئي Low Density Lipoprotein (LDL) < 130 مغ/دل.
  - الليبوبروتين مرتفع الوزن الجزيئي High Density Lipoprotein (HDL) >40 مغ/دل عند الذكور و>50 مغ/دل عند الإناث.
- تمت مقارنة متوسطات قيم الشحوم بين أنماط الخباثات الدموية المدروسة.
- كما تمت مقارنة قيمها مع الحدود المعيارية وهي كالتالي:

ارتفاع الشحوم الثلاثية TG > 200 مغ/دل

انخفاض الكوليسترول < 120 مغ/دل

انخفاض HDL < 40 مغ/دل [5]

انخفاض LDL < 70 مغ/دل [6]

واستُخدِمت معادلة Friedewald لحساب قيم الشحوم (عند قيم TG <400 مغ/دل): [7]

LDL = Total Cholesterol – (TG/5 + HDL)

تقديرات أخلاقية:

أُخذَت موافقةٌ مستنيرةٌ للمشاركين جميعهم، وأُعلموا بسبب إجراء الدراسة وأهدافها، واتُخِذت الإجراءات التي تضمن خصوصية المشاركين وسريّة المعلومات المتعلقة بهم.

الدراسات المرجعية:

1. دراسة Ozturk وآخرون[8] :

عنوان الدراسة

The Relationship Between Hematological Malignancy and Lipid Profile

وهي دراسة مقارنة بأثر رجعي أجراها Ozturk وزملاؤه في جامعة إسطنبول مدنيات في تركيا ونشرت عام 2021. شملت 98 مريضاً مشخصاً بخباثة دموية ولم يتلقوا علاجاً كيميائيا و40 شاهد من الأشخاص الأسوياء.

وقد خَلُصَت الدراسة إلى انخفاض قيم الكوليسترول **والـ HDL وLDL** عند مرضى ابيضاض الدم النقوي الحاد واللمفاوي الحاد والمزمن ولمفوما هودجكن ولا هودجكن مقارنة مع الأشخاص الأسوياء، بينما كانت الشحوم الثلاثية مرتفعة لدى كل مرضى الأورام المذكورة ولم تتأثر عند مرضى الابيضاض اللمفاوي المزمن**CLL** ومرضى الـ **AML**.

2. دراسة Abouzeid:[9]

عنوان الدراسة

Prognostic impact of lipid profile in adult Egyptian acute leukemia patients

دراسة استباقية أُجريت بين عامي 2018–2019 في قسم الأورام في جامعة المنصورة في مصر ونشرت عام 2023 , وتم فيها دراسة 50 مريضاً مشخصين حديثاً بالابيضاض الحاد وتم قياس مقدار الشحوم ومنسب كتلة الجسم لديهم والمقارنة بين مرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد والابيضاض النقوي الحاد.

وجود اختلاف مهم إحصائيا في الـ BMI حسب الجنس فزيادة الوزن والسمنة أظهرت ارتباطاً مهم احصائياً مع المرضى الإناث، ومع مرضى الـ AML

وكان هنالك اختلافات مهمة إحصائية بين نوعي الورم سابقي الذكر حسب مستوى الشحوم الثلاثية حيث أن ارتفاعها مرتبط إحصائياً مع الـ ALL، بينما لم يكن هنالك أي اختلاف مهم إحصائياً بين الأورام في مستويات كل من الكوليسترول والـ LDL والـ HDL

3. دراسة KULISZKIEWICZ-JANUS[10]:

عنوان الدراسة

LIPID CHANGES OCCURING IN THE COURSE OF HEMATOLOGICAL CANCERS

أجرى دراسته 2005–2006، في جامعة روكلو الطبية في بولندا ونشرت عام 2008 حيث درس 238 مريضاً مصاباً بخباثة دموية وتمت مقارنة هؤلاء المرضى مع 110 شخص طبيعي بأعمار ونسبة ذكور للإناث موافقة للعينة السابقة

فوجدت الدراسة أنه لم يكن هنالك اختلاف مهم إحصائياً بين مرضى الأورام سابقة الذكر والأشخاص الطبيعين في مشعر كتلة الجسم.

وبالنسبة لقيم شحوم الدم وجدت الدراسة السابقة أنه عند التشخيص ومقارنة بمجموعة الشواهد كان:

متوسط مستوى الـ HDL منخفض بشكل مهم إحصائياً عند مرضى ALL وHL و NHL و MM، ومتوسط مستوى الـ LDL منخفض بشكل مهم إحصائياً عند مرضى ALL وHL وغير مهم عند مرضى MM، ومستوى الكوليسترول الكلي انخفاضه كان مهماً إحصائيا عند مرضى ALL ، أما بالنسبة للشحوم الثلاثية فكانت مرتفعة بشكل مهم احصائياً عند مرضى ALL،HL،NHL،MM.

4. دراسة Yavasoglu[11]:

عنوان الدراسة

Cholesterol levels in patients with multiple myeloma

دراسة استباقية أُجريت بين عامي 2005–2007 في قسم أمراض الدم في كلية الطب جامعة عدنان مندريس في تركيا ونشرت عام 2007.

حيث تم دراسة 102 مريض مُصاب بالورم النقوي المتعدد وتمت مقارنتهم مع 71 شاهد غير مُصابين بأي ورم وبينت الدراسة وجود ما يلي:

اختلاف بين المجموعتين (مرضى الـ MM ومجموعة الشاهد) مهم إحصائياً في مستوى الكوليسترول الكلي والـ LDL والـ HDL، ولا اختلاف بين المجموعتين حسب الشحوم الثلاثية والـ VLDL.

5. دراسة Karthik.S [12]:

عنوان الدراسة

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF LIPID PROFILE ALTERATIONS IN COURSE OF HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES

دراسة حشدية أُجريت بين عامي 2018–2019 في جامعة كويمباتور الطبية في الهند ونشرت عام 2020، شملت 50 مريض مشخصين حديثاً بخباثات دموية.

كان أغلب المرضى الذين يعانون من الأورام السابقة من الذكور.

هنالك انخفاض مهم إحصائياً بالنسبة للكولسترول والـ HDL والشحوم الثلاثية لدى مرضى الـ AML والـ CML.

وبالانتقال للمفوما هودجكن ولا هودجكن كان هنالك ارتفاع مهم إحصائياً في كل من متوسطات تراكيز الشحوم الثلاثية والكوليسترول والـ HDL

الكوليسترول والـ HDL والـ TG على الحد الأدنى للطبيعي عند مرضى MM عند التشخيص وخلال ذروة المرض.

مكونات البحث

يتكون البحث من ثلاثة أبواب، وفي نهاية البحث أُدرجت المراجع التّي اعتمدنا عليها في دراستنا:

- **الباب الأول:** القسم التمهيدي والدراسات المرجعية.
- **الباب الثاني:** القسم النظري لموضوع الدراسة والتعريفات الأساسية، ليكون لدى القارئ إلمام عن فكرة الدراسة، ويتألف من ثلاثة فصول:
  - **الفصل الأول:**

عن الخباثات الدموية: لمحة تاريخية ثم ابيضاضات الدم بأنواعها الأربعة واللمفوما والورم النقوي المتعدد من حيث التعريف والوبائيات والآلية المرضية والأعراض والمخبريات والتشخيص ولمحة عن العلاج.

  - **الفصل الثاني:**

عن شحوم الدم من حيث التصنيف والتعريف باضطرابات شحوم الدم والتعريف بالشحوم الثلاثية والكوليسترول والبروتينات الشحمية وفيزيولوجيا استقلاب الشحوم.

  - **الفصل الثالث:**

عن اضطرابات الشحوم والخباثات الدموية وأخيراً مشعر كتلة الجسم ومحيط الخصر كأداة سريرية لتقدير كمية الدهون في الجسم.

- **الباب الثالث:** الدراسة العملية التي اتُبِعت للوصول إلى النتائج، ويتألف من أربعة فصول، لكلٍّ محتواه كالآتي:
  - **الفصل الأول:** يحوي هدف البحث ومواد البحث وطرائقه (تصميم الدراسة وعينة البحث ومعايير الاشتمال والاستبعاد وطرائق العمل)، فضلاً عن الدراسة الإحصائية المتّبعة ونموذج الموافقة المستنيرة والاستبانة التي استُخدمت في الدراسة.
  - **الفصل الثاني:** يحوي النتائج الإحصائية التي توصلت إليها الدراسة.
  - **الفصل الثالث:** يحوي مناقشة النتائج ومقارنتها مع نتائج الدراسات المرجعية.
  - **الفصل الرابع:** يحوي خلاصة النتائج ومحددات الدراسة والتوصيات.

الباب الثاني: القسم النظري

ويتألف من ثلاثة فصول:

_ **الفصل الأول:**

عن الخباثات الدموية: لمحة تاريخية ثم ابيضـــاضـــات الدم بأنواعها الأربعة واللمفوما والورم النقوي المتعدد من حيث التعريف والوبائيات والآلية المرضـــية والأعراض والمخبريات والتشـــخيص ولمحة عن العلاج.

_ **الفصل الثاني:**

عن شـحوم الدم من حيث التصـنيف والتعريف باضـطرابات شـحوم الدم والتعريف بالشـحوم الثلاثية والكوليسترول والبروتينات الشحمية وفيزيولوجيا استقلاب الشحوم.

_ **الفصل الثالث:**

عن اضـطرابات الشـحوم والخباثات الدموية وأخيراً مشـعر كتلة الجسم ومحيط الخصـر كأداة سريرية لتقدير كمية الدهون في الجسم.

الفصل الأول: الخباثات الدموية

لمحة تاريخية عن الخباثات الدموية:

تطور التعرف على اللمفوما من ورقة توماس هودجكن Thomas Hodgkin عام 1832 بعنوان "في بعض المظاهر المرضية للعقد اللمفاوية والطحال"، هودجكن كان أول من أدرك أن اعتلال العقد اللمفية يمكن أن يحدث كاضطراب أولي وليس اضطراب ثانوي للعدوى أو السرطان.[13]

تعرف فيرشو على ابيضاض الدم باعتباره مرضاً متميزاً في عام 1845 عندما استخدم مصطلح الدم الأبيض weisses Blut لوصف موجودات تشريح جثة حيث كانت نسبة الكريات الحمر للكريات البيضاء مقلوبة، واستخدم مصطلح ابيضاض الدم leukämie لأول مرة في عام 1847.[14]

تعرف فريدريك Friedreich على الأنواع الحادة والمزمنة في عام 1857 وحدد نيومان في عام 1868 نقي العظم باعتباره أصل ابيضاض الدم واستخدم مصطلح نقوي المنشأ myelogenous كمصطلح مؤقت تم التحقق من صحته بمرور الوقت، في عام 1876 أدخل موسلر Mosler خزعة نقي العظم كوسيلة لتشخيص ابيضاض الدم.[15]

و في عام 1957 توج النهج المورفولوجي لدراسة ابيضاض الدم النفوي الحاد AML في تطوير المعايير، حيث بدأت المعايير في عام 1976 من قبل مجموعة العمل الفرنسية الأمريكية البريطانية (FAB) فيما أصبح يعرف باسم تصنيف FAB ، [16]

وثق Nowell و Hungerford في عام 1960 وجود كروموسوم غير طبيعي من مجموعة G في خلايا من مرضى ابيضاض الدم النقوي المزمن، كانت هذه هي المرة الأولى التي يوثق فيها شذوذ صبغي ثابت في ورم خبيث بشري، تم تسمية الواسم الجديد صبغي فيلاديلفيا the Philadelphia chromosome (Ph) تكريماً للمدينة التي اكتشف فيها.[17]

في مطلع القرن حدد ستيرنبرغ و ريد الخلايا العملاقة التي تميز مرض هودجكن (HD) وأدخلوا علم التشريح المرضي على أنه طريقة مهمة لتشخيص وتصنيف سرطان الغدد اللمفاوية.[18]

أولاً: ابيضاضات الدم:

هي مجموعة غير متجانسة من الأورام الخبيثة الدموية التي تنشأ من تكاثر كريات بيض غير وظيفية، ويتم تشخيص أكثر من 250,000 شخص حول العالم بابيضاض الدم كل عام مما يمثل 2.5% من السرطانات.[19]

يمكن أن تصيب جميع الفئات العمرية حيث تعد ابيضاضات الدم أكثر أورام الأطفال شيوعاً (تمثل 35٪ من السرطانات عند الأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين 1–14 عاماً). ومع ذلك، تحدث معظم الحالات عند كبار السن؛ بنسبة أكثر من النصف بعد ال 65 سنة من العمر.[20]

تُقسم ابيضاضات الدم إلى أربع فئات رئيسية، لكل منها صفات و سير سريري مختلف: ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد ALL، ابيضاض الدم اللمفاوي المزمن CL، ابيضاض الدم النقوي الحاد AML، ابيضاض الدم النقوي المزمن CML. [21]

الابيضاض اللمفاوي الحاد The Acute Lymphoblastic Leukemias:

- **التعريف والوبائيات:**

ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد (ALL) هو مرض ورمي يصيب الخلايا اللمفاوية غير الناضجة أو الخلايا اللمفاوية السليفة من سلالة الخلايا البائية B أو التائية T، وعادة ما قد تكون خلايا الابيضاض اللمفاوي قد غزت الخلايا الطبيعية في نقي العظام وانتشرت لأماكن بعيدة. [22]

تم تشخيص ما يقرب من 5930 حالة جديدة و 1500 حالة وفاة في عام 2019،

حيث كانت نسبة الذكور للإناث 2:1.[23]

إن الـ ALL هو الورم الخبيث الأكثر شيوعاً الذي يتم تشخيصه عند المرضى الذين تقل أعمارهم عن 20 عاماً ، و يمثل 76٪ من جميع أنواع سرطان الدم في هذه الفئة العمرية، مع ذروة في معدلات الوقوع بين سن 2 و 4 سنوات ، تليها معدلات هبوط خلال مرحلة الطفولة اللاحقة و الشباب ، ليرتفع معدل الإصابة مرة أخرى في العقد السادس[24] .

- **الآلية المرضية:**

إن بدء وتقدم الـ ALL يكون مدفوعاً بالطفرات المتتالية التي تغير الوظائف الخلوية، بما في ذلك تعزيز قدرة التجديد الذاتي، تخريب التحكم في التكاثر الخلوي الطبيعي، ومقاومة متزايدة لإشارات الموت الخلوي المبرمج. [25]

تم اعتبار الإشعاع المؤين أحد العوامل المؤهبة لـ ALL، استناداً إلى الدراسات التي أجريت في هيروشيما وناغازاكي بعد تفجير القنبلة الذرية [26] . والمرضى الذين يعانون من متلازمات وراثية تؤثر على الاستقرار الجيني و / أو إصلاح الحمض النووي معرضون لخطر متزايد، تشمل هذه الامراض: رنح توسع الشعيرات (زيادة خطر الإصابة

بابيضاض الدم بمقدار 70 ضعفاً)، متلازمة كسرنيميغن Nijmegen breakage syndrome، متلازمة بلوم Bloom syndrome. [27]

ومرضى متلازمة داون الذين لديهم خطر متزايد بنسبة 10 إلى 30 ضعفاً للإصابة بابيضاض الدم الحاد [28] [29].

- **الأعراض والعلامات:**

يمكن أن تتظاهر الأعراض السريرية إما بشكل حاد أو تدريجي، حيث يعاني حوالي نصف المرضى من الحمى إما بسبب الإنتان الناجم عن نقص العدلات أو بسبب السايتوكينات المولدة للحمى (إنترلوكين 1 و 6 ، عامل النخر الورمي) المتحررة من خلايا الابيضاض، هذه الأخيرة عادة تزول في غضون 72 ساعة بعد بدء العلاج الكيميائي التحريضي induction chemotherapy [30]

تظهر أكثر من 8 ٪ إلى 10 ٪ من حالات الإصابة في الطفولة و15 ٪ من حالات إصابة البالغين مع كتلة في المنصف الأمامي والتي يمكن أن تحدث في بعض الحالات متلازمة المنصف العلوي. [31]

تشمل العلامات والأعراض الأقل شيوعاً و الناتجة عن ارتشاح خلايا الابيضاض لـ: الجهاز العصبي المركزي (CNS) (الصداع والاقياء وتغير الحالة العقلية)، الكلية (شح البول ، انقطاع الصادر البولي)، العيون (ازدواج الرؤية "الشفع" ، فقدان البصر)، الغدد اللعابية (متلازمة ميكوليتش): تورم الغدد الدمعية واللعابية كنتيجة لارتشاح النسيج اللمفي (سميت على اسم الجراح البولندي Mikulicz Radecki (1850–1905))، الأعصاب المحيطية (شلل الأعصاب)، الجلد (اللوكيميا الجلدية)، و النعوظ الثانوي لتوسع الأوعية في الجسم الكهفي والأوردة الظهرية للقضيب.[32]

- **المخبريات والاستقصاءات:**

يعد فقر الدم، نقص العدلات، ونقص الصفيحات موجودات شائعة عند التشخيص، حيث أن شدتها تعكس درجة استبدال النقي الطبيعي من قبل الخلايا اللمفاوية الابيضاضية [33].

يُفضل إجراء بزل النقي لتشخيص ALL، ويمكن أن يساعد التنميط المناعي لخلايا الابيضاض في التمييز بين الأنواع المناعية الفرعية من الابيضاض اللمفاوي الحاد ALL. تتميز أورمات الخلايا B في الابيضاض اللمفاوي الحاد بكونها كبيرة (1.5 _3 أضعاف حجم كريات الدم الحمراء) بسيتوبلازما قاعدية التلون بشدة وأورمات ذات نوى كبيرة غير منتظمة ونويات غير واضحة ، هذه الخلايا الأرومية إيجابية الـ PAS في 70% من الحالات و إيجابية الـ TDT(Terminal Deoxyunleotidase). [34]

من الضروري تقييم السائل الدماغي الشوكي (CSF) عند التشخيص بسبب ارتفاع معدل إصابة الجهاز العصبي المركزي (توجد الأورمات اللمفاوية في الـ CSF لدى ما يصل إلى 30٪ من الأطفال و 5٪ من البالغين)، ويتم تعريف ارتشاح ابيضاض الدم للجهاز العصبي المركزي من خلال وجود ما لا يقل عن خمس كريات بيضاء مع خلايا أرومية في الميكرولتر الواحد من السائل الدماغي الشوكي أو بوجود شلول الأعصاب القحفية.[35]

- **العلاج:**

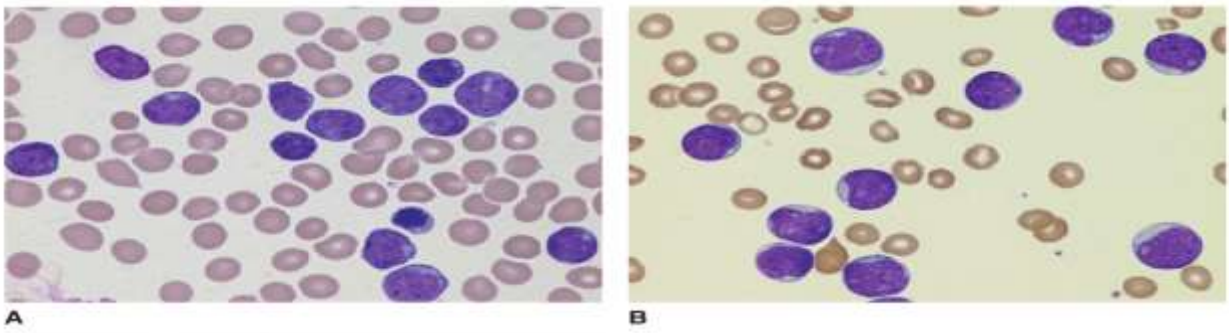
يعتبر العلاج الكيميائي الهجومي الدعامة الأساسية للعلاج إضافة إلى العلاج الشعاعي و/ أو العلاج الموجه بناءً على نوع ومرحلة المرض.

الأدوية الشائعة الاستخدام في علاج ALL: فينكريستين Vincristine

الستيروئيدات، السيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide، الدوكسوريوبيسين Doxorubicine، الأسبارجيناز L–asparaginase [36] [37]

العلاج الوقائي للجهاز العصبي المركزي:

- العلاج الكيميائي داخل القِراب: العلاج الكيميائي يتم إعطاؤه مباشرة في الحيز تحت العنكبوت، ويستطب عند جميع الأطفال المصابين بال ALL للوقاية من النكس السحائي (حتى إن لم يتم الكشف عن أي إصابة بالجهاز العصبي المركزي).[38]
- تشعيع الجهاز العصبي المركزي: لا يستخدم بشكل روتيني ويقتصر استخدامه على المرضى الذين لا يستجيبون للحقن داخل القِراب أو يعانون من إصابة بنى هامة في الجهاز العصبي المركزي. [39]



الشكل (1): لطاخة دم محيطية لمريض ALL

A الأورمات اللمفاوية النموذجية ذات الهيولى الهزيلة الضئيلة ، والشكل النووي المنتظم ، والكروماتين الناعم، والنواة غير الواضحة.**B** ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد (ALL) المصحوب بالأورمات الكبيرة تظهر نوى بارزة وكميات معتدلة من الهيولى وخليط من الأورمات الصغيرة

الابيضاض اللمفاوي المزمن (CLL):

- **التعريف والوبائيات:**

ابيضاض الدم اللمفاوي المزمن (CLL) هو ورم خبيث للخلايا البائية الناضجة يتميز بكثرة اللمفاويات في الدم ونقي العظم. مع تقدم المرض، تتطور درجات متفاوتة من ضخامة العقد اللمفاوية، ضخامة الطحال، وقلة الكريات في الدم. [40]

في آخر تحديث لقاعدة بيانات The Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Program (برنامج الترصد والوبائيات والنتائج النهائية) كان معدل الوقوع حسب العمر بالابيضاض اللمفاوي المزمن (CLL) 4.9 لكل 100000 نسمة سنوياً، مما يجعل CLL أحد أكثر أنواع الابيضاضات شيوعاً، مع متوسط عمر عند التشخيص 70 سنة. يتأثر الذكور أكثر من الإناث بنسبة (1.9: 1)، وبحلول عام 2021 قدرت شركة SEER 21250 حالة جديدة من CLL في الولايات المتحدة، وهو ما يمثل 1.1٪ من جميع حالات السرطان الجديدة.[41] ، في حين أن معدل الإصابة أقل في البلدان والأعراق الآسيوية.[42]

- **الآلية المرضية:**

تعد الإصابة العائلية أكثر وضوحاً في CLL مقارنة بسرطانات الدم الأخرى، كما تساهم العوامل الوراثية في زيادة حدوث CLL ،[43] حيث أن تعدد الأشكال الجينية لها تواتر متزايد في CLL، وتشمل هذه الأشكال المتعددة الجينات التي تشفر CD5 (الموجود في الكروموسوم q1311)، CD38 (الموجود في الكروموسوم p154) ، عامل النخر الورمي ألفا α ، وجينات أخرى. [44]

- **الأعراض والعلامات:**

يكون معظم المرضى لا عرضيين عند التشخيص الذي يتم مصادفة من خلال فحص دم عام أو بسبب ضخامة عقد لمفاوية، قد يعاني بعض المرضى من تعب ووهن، أو إنتان طرق تنفسية علوية ناكس، بالإضافة إلى أعراض فقر دم، حمى، فقدان وزن. [45]

عموماً بفحص العقد اللمفاوية تكون غير مثبتة و غير مؤلمة، تتضمن المظاهر الخارجية الأخرى (ضخامة كبدية ، ارتشاح فروة الرأس أو الملتحمة أو البروستات أو الغدد التناسلية أو البلعوم أو الرئة ، قرحة معدية معوية ، نزيف معدي معوي).[46]

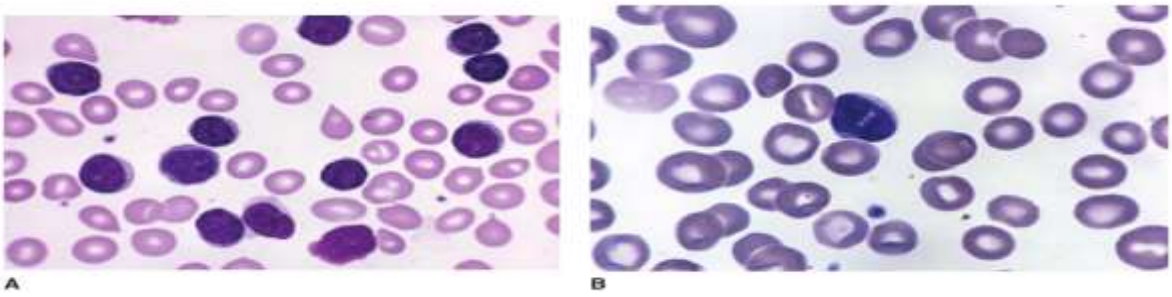
- **المخبريات والاستقصاءات:**

يتم تشخيص ابيضاض الدم اللمفاوي المزمن من خلال كثرة اللمفاويات المطلقة لما لا يقل عن 5 × 10 / لتر من الخلايا اللمفاوية الناضجة مع تنميط مناعي. [47]

تعد خزعة النقي الإجراء الأول لتأكيد التشخيص وتصنيف الابيضاض وتحديد الخطورة والإنذار، ويعد بزل النقي وخزعات العقد اللمفاوية مهمة لإجراء التنميط المناعي والنمط الصبغي.[48]

الجدول رقم (1): تصنيف راي Rai لابيضاض الدم اللمفاوي المزمن[49]

المرحلة		الموجودات	االبقيا الوسطية
0	خطورة قليلة	زيادة في اللمفاويات فقط	أكثر من 150 شهر
I	خطورة متوسطة	زيادة اللمفاويات+ ضخامات عقدية	101 شهر
II		زيادة اللمفاويات + ضخامة طحال و/أو كبد مع أو بدون ضخامات عقدية	71 شهر
III	خطورة مرتفعة	زيادة اللمفاويات + فقر دم < 11 غ/دل	19 شهر
IV		زيادة لمفاويات مع نقص صفيحات مع أو بدون فقر دم أو ضخامات عقدية	19 شهر



الشكل (2): لطاخة دم محيطية لمريض CLL

A. ابيضاض الدم اللمفاوي المزمن (CLL). لطاخة دموية تظهر ارتفاع عدد الخلايا البيضاء المكونة من الخلايا اللمفاوية الصغيرة ذات نسبة نووية: هيولية عالية. Smudge cell مع خلية شبحية. **B.** بلورة الغلوبولين المناعي المستطيلة في خلية CLL.

- **<u>العلاج:</u>**

يعتمد نظام العلاج بشكل أساسي على مخاطر تطور المرض وفقاً لتصنيف Rai:

- **CLL بدون أعراض:** (تصنيف راي = 0 ، تطور بطيء للمرض): مراقبة ومتابعة لتطور المرض
- **CLL عرضي أو مرحلة متقدمة:** (تصنيف راي >0 ، تطور سريع للمرض):

علاج كيميائي في حال إيجابية الـ CD20 ريتوكسيماب

معالجة هدفية باستخدام إبروتينيب Ibrutinib (دواء جديد حاصل على FDA جيد التحمل ويعطى فموياً) [50] [51]

ابيضاض الدم النقوي الحاد (AML):

- **التعريف والوبائيات:**

ينشأ ابيضاض الدم النقوي الحاد (AML) في الخلايا الجذعية المكونة للدم أو الخلايا المكونة للدم متعددة الإمكانات المتعلقة بها، حيث يتميز بالتكاثر النسيلي للخلايا الأرومية الورمية في نقي العظام وضعف إنتاج خلايا الدم الطبيعية.

ابيضاض الدم النقوي الحاد (AML) هو أكثر أنواع اللوكيميا شيوعاً بين حديثي الولادة وثاني أكثر أنواع ابيضاضات الدم شيوعاً عند البالغين وهو النوع الأكثر شيوعاً من سرطانات الدم الحادة. [52]

يمثل ما يقرب من 1 % من حالات السرطان لدى البالغين في الولايات المتحدة، ولكن ما يقرب من 2 % من الوفيات المرتبطة بالسرطان. يبلغ متوسط العمر عند التشخيص حوالي 68 عاماً. [53]

تم إقرار 4 عوامل بيئية فقط من العوامل المسببة: وهي التعرض لجرعة عالية من الإشعاع [54]، التعرض المزمن لجرعة عالية من البنزن أكثر أو يساوي 40 بالمليون \ السنة [55]، التدخين المزمن و عوامل العلاج الكيميائي (المدمرة للـ DNA) ، مع ذلك معظم المرضى لم يتعرضوا لعامل مسبب سابق[56] .

السمنة هي عامل داخلي يزيد من خطر الإصابة، حيث أظهرت دراسات في أمريكا الشمالية خطراً متزايداً للإصابة بابيضاض الدم النقوي الحاد لدى الرجال والنساء المصابين ارتفاع مؤشر كتلة الجسم، وهذا ملحوظ بشكل خاص في حالة ابيضاض الخلايا سليفة النقوية الحاد(APL). [57]

- **الآلية المرضية:**

يحدث ابيضاض الدم النقوي الحاد (AML) في تسع متغيرات مورفولوجية (نمطية)، لكل منها سمات خلوية وجينية وأحياناً سريرية مميزة.[58]

تؤدي عمليات إزفاء كروموسومات مميزة، مثل t (8:21) أو t (15:17) إلى تكوين البروتينات الخيميرية RUNX1T1- (RUNX1) و PML-RARA على التوالي، مما يغير عملية النضج الطبيعي للخلايا السليفة النقوية. بالإضافة إلى عمليات إعادة ترتيب الكروموسومات الكبيرة، فقد كان للتغيرات الجزيئية دوراً أيضاً في تطور AML. في الواقع ، يتم التعرف على الطفرات الجينية في أكثر من 97٪ من الحالات ، غالباً في غياب أي شذوذ صبغي كبير . [59]

الجدول رقم (2): الأنماط الظاهرية المناعية للـ AML حسب تصنيف WHO 2016 [60]

الأنماط الظاهرية المناعية لـ AML حسب تصنيف WHO 2016	
النمط الظاهري Phenotype	***عادةً إيجابي***
أرومي نقوي Myeloblastic	CD11b, CD13, CD15, CD33, CD117, HLA-DR
وحيدي نقويMyelomonocytic	CD11b, CD13, CD14, CD15, CD32, CD33, HLA-DR
محمر Erythroid	Glycophorin, spectrin, ABH antigens, carbonic anhydrase I, HLA-DR, CD71 (transferrin receptor)
سليفة النقوية Promyelocytic	CD13, CD33
وحيدي Monocytic	CD11b, 11c, CD13, CD14, CD33, CD65, HLA-DR
أرومة النواءة Megakaryoblastic	CD34, CD41, CD42, CD61, anti–von Willebrand factor
قاعدي Basophilic	CD11b, CD13, CD33, CD123, CD203c
خلايا بدينة Mast cell	CD13, CD33, CD117

- **<u>الأعراض والعلامات:</u>**

الأعراض والعلامات التي تظهر بشكل متكرر هي تلك التي تعكس فقر الدم (الشحوب، التعب، الضعف، الخفقان، وضيق التنفس عند الجهد) أو قلة الصفيحات (كدمات، فرفريات، رعاف، نزف اللثة، نزف في الملتحمة، ونزف طويل بعد جروح طفيفة).[61]

- **<u>المخبريات والاستقصاءات:</u>**

غالباً يتواجد فقر دم ونقص صفيحات عند التشخيص، حيث أن نصف المرضى الذين يعانون من ابيضاض الدم النقوي الحاد (AML) لديهم عدد صفيحات أقل من 50 × 109 / لتر. كما يكون شكل الكريات الحمراء غير طبيعي إلى حد ما (كثرة تباين و كريات مشوهة في بعض الأحيان) ، و يكون إجمالي عدد الكريات البيض أقل من 5.0 × 109 / لتر في حوالي نصف المرضى ، و عدد العدلات المطلق أقل من 1.0 × 109 / لتر في أكثر من نصف المرضى عند التشخيص، كما قد تكون العدلات الناضجة مشوهة.[62]

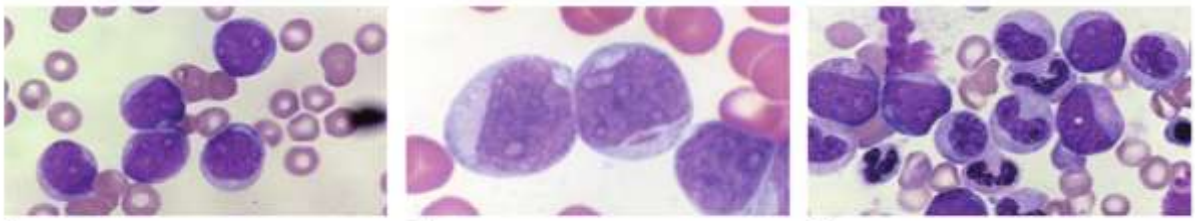
يحوي النقي دائماً أرومات ابيضاضية من 3 إلى 95 % من خلايا النقي في وقت التشخيص أو النكس، و استندت منظمة الصحة العالمية إلى عتبة قدرها 20% من خلايا النقي المنواة أن تكون خلايا بلازمية لتميز AML ≤ 20 % أرومات.[60]

تتميز الخلايا الأرومية النقوية عن الأرومات اللمفاوية بواحد من ثلاث سمات مرضية:

التفاعل مع تلوينات خلوية كيميائية محددة (أسود السودان، البيروكسيداز)، وجود عصيات أور Auer rods في الخلايا في 16% من الحالات، التفاعل مع جملة من الأجسام المضادة وحيدة النسيلة ضد حواتم موجودة في الأورمات النقوية مثل (CD 13، CD 33 ، CD117). [63]

الجدول رقم (3): **تصنيف FAB للابيضاض النقوي الحاد:** [64]

M0	غير متمايز
M1	ابيضاض نقوي حاد بدون نضج السليفات النقوية أقل من 3%
M2	ابيضاض نقوي حاد مع نضج السليفات النقوية أكثر من 3%
M3	ابيضاض حاد بسليفات نقوية
M4	ابيضاض نقوي وحيدي حاد
M4eos	M4+زيادة الحمضات
M5	ابيضاض وحيدي حاد
M6	ابيضاض حاد بالأرومات الحمر
M7	ابيضاض حاد بالنواءات



الشكل (3): لطاختي دم ولطاخة نقي لمريض AML:

A .لطاخة الدم من AML بدون نضج (ابيضاض الدم النقوي الحاد)، خمسة أورمات نقوية واضحة، نسبة عالية من النواة إلى السيتوبلازما، الخلايا غير المحببة، النوى في كل خلية. **B** .لطاخة الدم ابيضاض الدم النقوي الحاد (AML) بدون نضج (ابيضاض الدم النقوي الأرومي الحاد)، ثلاث أورمات نقوية ، واحدة تحتوي على عصية أور Auer rod.

C.لطاخة نقي. ابيضاض الدم النقوي الحاد (AML) مع النضج، ثلاث أورمات نقوية ابيضاضية مختلطة مع الخلايا النقوية ، العصابات ، والعدلات المجزأة.

- **العلاج:**

ينقسم العلاج تقليدياً إلى مرحلتين:

العلاج الكيميائي التحريضي Induction chemo: "3+7" 7 أيام سيتارابين (سيتوزين أرابينوزيد) مع إنثراسيكلين (داونوروبيسين أو إيداروبيسين) في الأيام الثلاثة الأولى.

ما بعد التحريض: بمجرد حدوث الهجوع، فإن العلاج المكثف الإضافي للمرضى المصابين بابيضاض الدم النقوي الحاد أمر ضروري لمنع الانتكاس. تتوفر ثلاثة خيارات للمرضى اليافعين: زرع نقي العظم الغيري من متبرع قريب أو غير قريب مع توافق HLA، أو زرع نقي عظم ذاتي ، أو العلاج الكيميائي.

ويوجد علاجات هدفية نذكر منها: ثالث أكسيد الزرنيخ وحمض الريتينويك (فيتامين A) المتحول كلياً (ATRA) المستخدم في علاج AML M3 .[65] [66]

الابيضاض النقوي المزمن (CML):

- **التعريف والوبائيات:**

هو اضطراب نسيجي خبيث في الخلايا الجذعية المكونة للدم ينتج عنه زيادة ليس فقط في الخلايا النقوية ولكن أيضاً في كريات الدم الحمراء والصفيحات الدموية في الدم المحيطي و فرط تنسج مميز في نقي العظم، مع متوسط عمر عند الإصابة 53 عاماً، لكن يمكن أن يصيب جميع الفئات العمرية، بما في ذلك الأطفال.[67]

يشكل CML فقط حوالي 2٪ -3٪ من جميع سرطانات الدم التي يتم تشخيصها لدى المرضى الذين تقل أعمارهم عن 20 عاماً، وتزداد النسبة مع تقدم العمر ببطء حتى منتصف الأربعينيات.[68]

- **الآلية الإمراضية:**

إزفاء مقلوب بين الصبغي 9 والصبغي 22 يقود لتشكل صبغي فيلادلفيا t(9,22) ، واندماج الجين ABL من الصبغي 9 مع الجين BCR على الصبغي 22 ليتشكل الجين BCR–ABL وترميز هذا الجين يؤدي لزيادة نشاط التيروزين كيناز وبالنتيجة: يثبط الموت الخلوي المبرمج الفيزيولوجي ويزيد من معدل الانقسام وبالتالي التكاثر غير المنضبط للخلايا المحببة مما يسبب مجموعة وحيدة النسيلة من الخلايا الحبيبية المختلة وظيفياً، ويزيد التعرض لجرعات عالية من الإشعاع المؤين من حدوث CML إيجابي BCR–ABL1 [69]

الجدول رقم (**4**)**:** النسبة المئوية للكشف عن صبغي فيلادلفيا حسب نمط الخباثة

الكشف عن صبغي فيلادلفيا	الخباثة
> 90% من المرضى	CML
مايقارب 20% من البالغين, مايقارب 5% من الأطفال	ALL
أقل من 2 % من المرضى	AML

التغيرات الصبغية الإضافية والطفرات للجينات الكابحة للورم وللجينات المكونة للأورام (P53,Ras,Rb1) والتي تظهر أثناء مسار المرض هي المسؤولة عن التطور من المرحلة المزمنة إلى المرحلة المتسارعة وفي النهاية الانتقال إلى الابيضاض الحاد. [70]

- **الأعراض والعلامات:**

ما يقرب من 30 ٪ من المرضى لا يعانون من أعراض في وقت التشخيص ، بالتالي يتم اكتشاف المرض بالصدفة عند ملاحظة ارتفاع عدد الكريات البيضاء خلال التقييم الطبي.[71]

وللابيضاض النقوي المزمن ثلاثة أطوار:

- الطور المزمن Chronic Phase:

يمكن أن يستمر حتى 10 سنوات وغالباً ما يكون غير ملاحظ سريرياً. نقص وزن، حرارة، تعرق ليلي، تعب

ضخامة طحالية: تعد أكثر التظاهرات السريرية شيوعاً

ضخامة العقد اللمفاوية غير نموذجية في الـ CML

يكون تعداد الأرومات في الدم المحيطي ونقي العظم < 10%

معدل البقيا دون علاج في هذا الطور 3.5 –5 سنوات

- الطور المتسارع Accelerated:

قلة الكريات الحمر: فقر دم، قلة الصفيحات: نزيف حبري، قلة العدلات: الإنتان والحمى

كثرة الخلايا الشديدة والاحتشاءات: احتشاء الطحال، عضلة القلب، انسداد الأوعية الدموية في الشبكية.

قساح الابيضاض، ضخامة طحالية شديدة: يصبح مجسوساً في الربع السفلي للبطن.

في المرحلة النهائية: تليف النخاع.

يكون تعداد الأرومات في الدم المحيطي ونقي العظم 10–19 %

- النوبة الأرومية Blast crisis:

النوبة الأرومية هي المرحلة النهائية لـ CML، وتشبه أعراضها أعراض الابيضاض الحاد فيحدث تقدم سريع لقصور نقي العظم، ونقص عناصر الدم الثلاث، آلام عظمية.

لها أنواع فرعية: نوبة أرومية نقوية ← AML في ثلثي الحالات

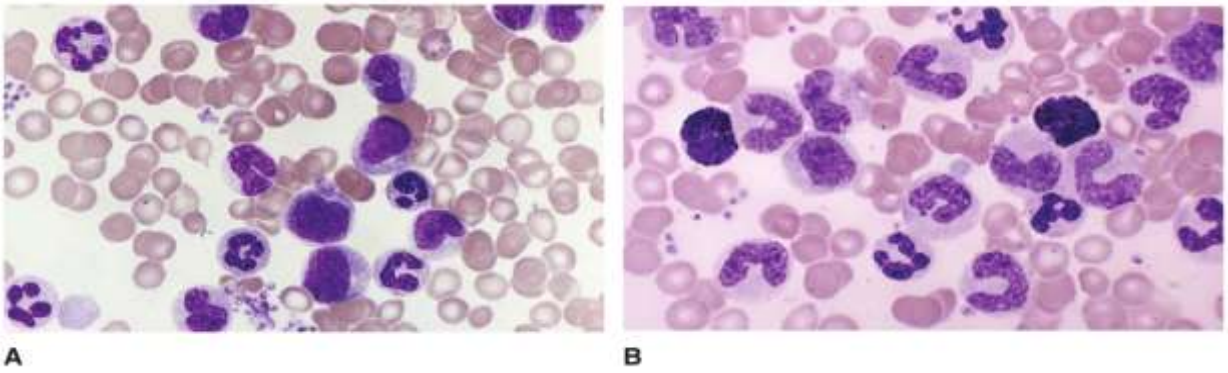
نوبة أرومية لمفاوية ← ALL في ثلث الحالات

يكون تعداد الألأرومات في الدم المحيطي ونقي العظم ≤ 20 % ، معدل البقيا دون علاج في هذا الطور 3–6 أشهر .[72]

- **المخبريات والاستقصاءات:**

ينخفض تركيز الخضاب عند معظم المرضى عند التشخيص، وأحياناً يمكن رؤية كريات حمراء ذات نواة عرضية على لطاخة الدم، بالإضافة إلى ارتفاع عدد الكريات البيض حيث يسبب الـ CML أشد ارتفاع لتعداد الكريات البيض من جميع الابيضاضات، فهي تتميز أيضاً بوجود خلايا حبيبية في جميع مراحل تطورها في الدم، مع سيطرة العدلات المجزأة والشريطية، وزيادة في عدد الكريات الأسسة المطلقة عند جميع المرضى تقريباً وتشكل علامة للتسارع، حيث تشكل عادة أقل من 10٪ من الكريات البيض في المرحلة المزمنة إلا أنها قد تشكل في بعض الأحيان نسبة أعلى، ويمكن أيضاً ملاحظة زيادة عدد الحمضات المطلق، كما يكون عدد الصفيحات الدموية طبيعي أو مرتفع عند التشخيص، إلا أنه قد يزداد أيضاً خلال مسار المرحلة المزمنة.[73]

يزداد الهيستامين في الدم بشكل ملحوظ (المتوسط = 5000 نانوغرام / مل) مقارنة بالمستويات الطبيعية (المتوسط =500نانوغرام / مل) ويرتبط بعدد الخلايا الأسسة المطلق، ويعد نقص الفوسفاتاز القلوية للكريات البيض (LAP) سمة مميزة ل CML عن جميع أشكال الابيضاضات الأخرى يشاهد أيضاً ارتفاع نشاط نازعة هيدروجين حمض اللاكتيك (LDH) ومستويات فيتامين ب 12 في الدم تزداد بما يتناسب مع التعداد الإجمالي للكريات البيض، فرط بوتاسيوم الدم الكاذب.[74] ، عادةً يكشف عن صبغي فيلادلفيا (Ph) في 90–95% من المرضى.[75]



الشكل (4): لطاخة دم محيطية لمريض CML

A لطاخة الدم. ارتفاع تعداد الكريات البيض، ارتفاع تعداد الصفيحات الدموية (متكدسة). مجموعة مميزة من الخلايا غير الناضجة (خلايا خُليفة نُقوية myelocytes، وخليفات نقوية عرطلة، الأشكال الشريطية) والعدلات الناضجة. **B** اثنين من الأسسات في الساحة. ارتفاع التعداد المطلق للأسسات هو موجودة ثابتة في ابيضاض الدم النقوي المزمن.

- **العلاج:**

الخط الأول للمرحلة المزمنة والمتسارعة مثبطات التيروزين كيناز على سبيل المثال:

إيماتينيب imatinib، نيلوتينيبnilotinib ، داساتينيب dasatinib

زرع الخلايا الجذعية الخيفية: إذا لم ينجح العلاج الموجه أو في المرضى الصغار دون أي إمراضيات مصاحبة، الهيدروكسي يوريا

في النوبة الأرومية: علاج الابيضاض الحاد [76] [77]

ثانياً: اللمفوما

تشكل الأورام اللمفاوية الخبيثة مجموعة غير متجانسة من الأورام الناشئة من خلايا الجهاز المناعي [إما الخلايا اللمفاوية البائية أو التائية (B أو T) / القاتلة الطبيعية (NK)] وتنشأ بشكل أساسي من الأعضاء والأنسجة اللمفاوية ولكن أيضاً من الأعضاء الخالية عادةً من الخلايا اللمفاوية، تتكون الأورام اللمفاوية الخبيثة من لمفوما هودجكن (HL) ولمفوما لاهودجكن NHLs. [78]

1. لمفوما هودجكن Hodgkin Lymphoma:

- **التعريف والوبائيات:**

يُعد سرطان الغدد اللمفاوية هودجكن اضطراباً غير شائع بمعدل حدوث سنوي يتراوح بين 2–3 لكل 100000 في أوروبا والولايات المتحدة الأمريكية، وهو أكثر شيوعاً في فئتين عمريتين: البلوغ المبكر (عمر 15–40، عادة 25–30) وأواخر مرحلة البلوغ (بعد سن 55). يتم تشخيص حوالي 10٪ من الحالات عند الأولاد الصغار قبل سن 15 عاماً. [79]

بينما تنشأ جميع أورام لمفوما هودجكن من الخلايا البائية ، إلا أنه يتم تصنيفها بشكل منفصل عن لمفوما لاهودجكن البائية إلى لمفوما هودجكن كلاسيكية وهي الشكل الأشيع ولمفوما هودجكن العقدية السائدة، حيث أن كلاهما يتشاركان بالعديد من المظاهر السريرية التي تميزهم عن لمفوما لاهودجكن.[80]

الأسباب الدقيقة غير معروفة ولكن ارتبطت العديد من عوامل الخطر مع لمفوما هودجكن:

ارتباط قوي بفيروس إبشتاين بار EBV

نقص المناعة على سبيل المثال زرع الخلايا أو الأعضاء، مثبطات المناعة، فيروس نقص المناعة البشرية المكتسبة HIV، العلاج الكيميائي، الأمراض المناعية الذاتية.[81] [82]

- **الأعراض والعلامات:**

ضخامة عقد لمفاوية غير مؤلمة وتشمل العقد اللمفاوية في العنق (في 60–70% من المرضى)، العقد اللمفاوية الإبطية (25–35% من المرضى)، العقد اللمفاوية الإربية (8–15% من المرضى).

كتلة منصفية ألم صدر وسعال جاف وضيق في التنفس.

قد يحث ضخامة كبدية أو طحالية في حال إصابة الكبد أو الطحال.

مجموعة الأعراض B: واحد أو أكثر من هذه الأعراض تعرق ليلي، نقص وزن > 10% في ال 6 أشهر السابقة، حرارة > 38 مئوية (F 100.4).

حرارة نموذج Pel-Ebstein: حمى متقطعة مع فترات ارتفاع في درجة الحرارة لمدة 1–2 أسبوع تليها فترات بدون حمى لمدة 1–2 أسبوع ، نادر نسبياً ولكنه محدد جداً للمفوما هودجكن.

الألم المسبب بالكحول: ألم في العقد اللمفاوية المصابة بعد تناول الكحول نادر نسبياً ولكنه نوعي جداً للمفوما هودجكن، حكة معممة أو موضعية.[83]

- **المخبريات والتصنيف:**

ارتفاع أو انخفاض تعداد الكريات البيض، فقر دم، فرط حمضات، ارتفاع LDH، فرط كلس الدم: ويرجع في الغالب إلى الإفراز نظير الورمي ل 1,25هيدروكسي فيتامين د.

يتأكد التشخيص بخزعة العقدة اللمفية إما استئصالية جراحياً إذا كانت محيطية أو عبر الجلد موجهة بالتصوير الشعاعي إذا كانت ضمن البطن او الصدر.[84]

وتشكل خلية ريد ستينبرغ Reed–Sternberg العلامة النسيجية الواسمة:

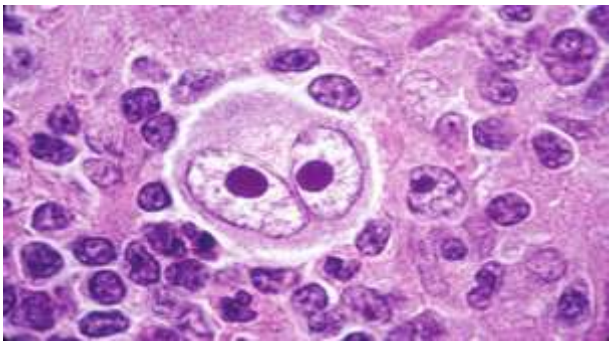
وهي خلية لمفاوية كبيرة من منشأ بائي وذات نواة ثنائية الفصوص ومراكز داكنة من الكروماتين وهالات شاحبة مما يعطي مظهر عين البومة في الفحص النسيجي. [85]

ويتم تقييم شدة المرض من خلال تصنيف آن آربور.

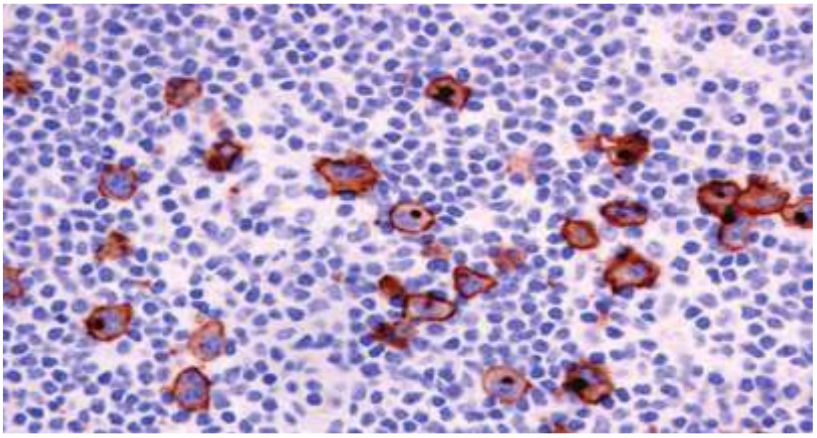
الجدول رقم (5): تصنيف لمفوما هودجكن حسب آن آربور:

المرحلة	تعريفها
I	إصابة منطقة عقدية لمفاوية واحدةI، او منطقة خارج لمفاوية موضعة IE
II	إصابة منطقتين عقديتين لمفاويتين أو أكثر بنفس الجهة من الحجابII ، أو إصابة منطقة خارج لمفاوية موضعة مع منطقة عقدية لمفاوية بنفس الجهة فوق أو تحت الحجاب IIE
III	إصابة مناطق لمفاوية عقدية على جانبي الحجاب الحاجز بدون إصابة خارج لمفاوية موضعة III أو مع إصابة خارج لمفاوية موضعة IIIE أو إصابة الطحال IIIS أو الاثنين معاًIIISE
IV	إصابة منتشرة في واحد أو أكثر من الأنسجة خارج اللمفاوية (الكبد، الرئة، نقي العظم)

يضاف لكل مرحلة: A :غياب الأعراض العامة. B : وجود أحد الأعراض B المذكورة سابقاً. [86]



الشكل (5): تكبير عالي لمقطع في العقدة اللمفاوية في مريض مصاب بلمفوما هودجكين. توجد خلية رید سترينبيرغ Reed-Sternberg في مركز الساحة المجهرية مع النتائج الكلاسيكية للحجم العملاق مقارنة بالخلايا اللمفاوية الخلفية، مزدوجة النواة ونويات أيوزينية بارزة.



الشكل (6): لمفوما هودجكن الكلاسيكية ملطخ بالأجسام المضادة لـ CD30. يصبغ CD30 خلايا Reed– Sternberg في خزعة العقدة اللمفية هذه.

- **العلاج:**

المرحلة الباكرة: I و II : المشاركة بين العلاج الكيميائي والعلاج الشعاعي ، نهج العلاج الكيميائي الأكثر استخداماً هو ABVD:

أدريامايسين (دوكسوريوبيسين) (Adriamycin(doxorubicin– بليومايسين bleomycin–فينبلاستين vinblastine – داكاربازين dacarbazine

المرحلة المتقدمة III و IV وغالباً الثانية مع إصابة كتلية Bulky: مشاركة العلاج الكيماوي مع العلاج الشعاعي في حالات مختارة.[87] [88]

2. لمفوما لاهودجكن Non- Hodgkin Lymphoma

- **الوبائيات:**

ارتفع معدل حدوث NHL بشكل ثابت في معظم المناطق المتقدمة في العالم بين السبعينيات و أواخر التسعينيات في حين أن السرطانات الأخرى قد زادت بنسبة 25٪ في السنوات الـ 25 الماضية فقد زاد NHL بنسبة تزيد عن 80٪.

عند السكان الذين تزيد أعمارهم عن 65 عاماً تضاعف معدل NHL ثلاث مرات، ففي أوائل عام 2000 أصبح NHL في الدول الغربية بشكل عام سادس أكثر أنواع السرطان شيوعاً عند الذكور وخامس أكثر أنواع السرطان شيوعاً عند الإناث، كما أنه يمثل ثالث أكثر مجموعات الأورام شيوعاً عند الأطفال (بعد ALL وأورام الجهاز العصبي المركزي).

يبلغ متوسط عمر المرضى عند تشخيص لمفوما اللاهودجكن 67 عاماً، ومتوسط العمر عند الوفاة 76عاماً.[89]

تشمل الأورام اللمفاوية اللاهودجكنية مجموعة غير متجانسة من السرطانات، تنشأ 85–90٪ منها من الخلايا اللمفاوية البائية، والباقي ينشأ على حساب الخلايا اللمفاوية التائية أو الخلايا اللمفاوية القاتلة الطبيعية NK.[90]

- **<u>الأسباب:</u>**

الإزفاء الصبغي: الأكثر شيوعاً t(14;18)

الانتانات، فيروس إبشتاين بار EBV، فيروس عوز المناعة البشرية المكتسبة HIV، فيروس HTLV1، فيروس التهاب الكبد C.

عدوى الملوية البوابية تؤدي إلى لمفوما المعدة (على سبيل المثال لمفوما مالت MALT، ورم الغدد اللمفاوية B–cell الكبيرة المنتشرة).

أمراض المناعة الذاتية: التهاب الغدة الدرقية لهاشيموتو، الأمراض الروماتوئيدية.

نقص المناعة: نقص المناعة الخلقي، سوابق لعلاج كيميائي أو علاج مثبط للمناعة.

عوامل بيئية: الهيدروكربونات العطرية (مثل البنزين) والإشعاع [91]

- **<u>الأعراض والعلامات:</u>**

تكون بداية الأعراض مخاتلة في الأورام اللمفاوية منخفضة الدرجة، وتتظاهر باعتلال عقد لمفية غير مؤلم الذي غالباً ما يكون معمماً أكثر من لمفوما هودجكن، ضخامة الطحال، ضخامة الكبد، الغزو خارج العقد حيث تشمل غالباً الجهاز الهضمي والجلد والغدة الدرقية والجهاز العصبي المركزي.

مجموعة الأعراض B، التعب والضعف وعلامات إصابة نقي العظم (فقر الدم والنزوف وزيادة التعرض للعدوى). [92]

<u>التصنيف:</u> الجدول رقم (6)**:** تصنيف لمفوما الخلايا البائية من لمفوما لاهودجكن [93]

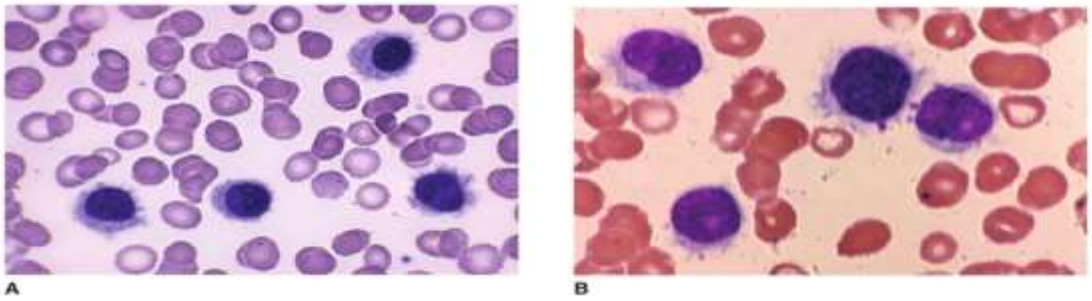
لمفوما الخلايا البائية 85% من لمفوما لاهودجكن		
بطيء الشفاء (درجة منخفضة)	سرطان الغدد اللمفاوية الصغيرة:	نفس مرض ابيضاض الدم اللمفاوي المزمن CLL ولكن تتواجد الخلايا الورمية بشكل أساسي في الأنسجة اللمفاوية بدلاً من تجوالها في الدم المحيطي.
	ابيضاض الخلايا المشعرة:	أكثر شيوعاً عند الرجال في منتصف العمر مشابه في المظهر ل CLL (لكن إنذاره أفضل) تهيمن فيه قلة الكريات البيض العرضية والضخامة الطحالية العرطلة، لا يوجد اعتلال عقد لمفية، ونادراً ما تظهر الأعراض B ما يقارب 20 % يعانون من زيادة تعداد الكريات البيض، خلايا مشعرة، عادة ما تكون تلوين الفوسفاتاز الحامضية المقاومة للطرطرات إيجابية TRAP ويعتبر ال CD11c واسماً
	داء فالدنستروم:	أضداد IgM
	سرطان الغدد اللمفاوية الجريبي:	سرطان الغدد اللمفاوية منخفض الدرجة الأكثر شيوعاً عند البالغين. اعتلال العقد اللمفية يكون تدريجياً وببطء وغير مؤلم وذي حجم متناوب وضخامة طحالية. الإزفاء t(14;18) يتم نقلIg ثقيل السلسلة(14) و Bcl−2(18)مما

بطيء الشفاء (درجة منخفضة)		يؤدي إلى زيادة التعبير عن Bcl−2 ويمنع الموت الخلوي المبرمج يميزه خلايا عقيدية صغيرة ذات نوى مشقوقة.
	لمفوما المنطقة الهامشية:	مرتبط بالتهاب مزمن (على سبيل المثال: لمفوما مالت MALT) و الإزفاء t(11;18)
عدواني (عالي الدرجة)	**لمفوما بوركيت** لمفوما بوركيت الفردية: تتوضع بشكل نموذجي في البطن لمفوما بوركيت المتوطنة: مرتبطة بفيروس إبشتاين بار غالباً في إفريقيا الاستوائية وأمريكا الجنوبية وتتوضع بشكل نموذجي في عظام الفك العلوي والسفلي. لمفوما بوركيت المرتبطة بالإيدز	أكثر شيوعاً عند الأطفال الإزفاء t(8,14) في 75% من الحالات وتتظاهر بالانسداد المعوي التالي لكتلة ضاغطة في البطن
	اللمفوما البائية كبيرة الخلايا المنتشرة (DLBCL)	أشيع أنماط لمفوما لاهودجكن عند البالغين تقريباً 90% من لمفومات الجهاز العصبي المركزي البدئي هي DLBCL
	لمفوما المعطف (مانتل)	أشيع في الكهول الذكور الإزفاء t(11,14) CD5+

أما لمفوما الخلايا التائية فتشكل 15% من لمفوما لاهودجكن وتقسم إلى:

بطيئة الشفاء (درجة منخفضة): الفطار الفطراني

عدوانية (عالي الدرجة): لمفوما الخلايا التائية عند البالغين ، لمفوما الخلايا التائية الجلدية، لمفوما سليفة الأرومة اللمفاوية التائية [94]



الشكل (7): **A.B** مثالان على الخلايا المشعرة في الدم. لاحظ البروزات السطحية غير المنتظمة هذه البوارز السطحية هي الأفضل ما تشاهد في المستحضرات الرطبة التي تم فحصها بواسطة الفحص المجهري الطوري.

الشكل (8): ابيضاض الدم مشعر الخلايا، صورة بالمجهر الإلكتروني. لاحظ البوارز السطحية التي تشبه الإصبع (الشعر)، مقطع طولي في جسم ريبوزومي رقائقي هو سمة من سمات الخلايا المشعرة في ابيضاض الدم امشعر الخلايا الكلاسيكي (السهم).

العلاج: الجدول رقم (7)**:** علاج لمفوما لاهودجكن [95] [96]

الدرجة	المرحلة	هدف العلاج	العلاج
NHL منخفضة الدرجة	المرض محدد لذاته	شافٍ	العلاج الشعاعي أكثر من 40% من المرضى يخلون من المرض لـ 10 سنوات التالية للعلاج
	مرحلة متقدمة	تلطيفي	المراقبة والانتظار علاج كيميائي متعدد نظراً لأن عوامل العلاج الكيميائي

			تستهدف الانقسام وتكاثر الخلايا فإن تأثير هذه الأدوية في تثبيط التكاثر محدود في علاج اللمفومات بطيئة التكاثر
NHL عالي الدرجة	كل المراحل	شافٍ	علاج كيميائي متعدد

العلاج الكيميائي المتعدد: معظم مرضى لمفوما لاهودجكن: CHOP: السيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide، هيدروكسي داونوريوبيسين (الدوكسوريوبيسين) Hydroxydaunorubicin (doxorubicin)، أونكوفين (فينكريستين) Oncovin (vincristine)، بريدنيزولونPrednisolone لمفوما لاهودجكن البائية: R–CHOP المشاركة بين CHOP وأضداد CD20 الريتوكسيماب. [97]

ثالثاً: تنشؤات الخلايا البلازمية:

الورم النقوي العديد MM هو تكاثر غير طبيعي للخلايا البلازمية يؤدي إلى تكدسها في نقي العظم، ويشكل 1% من الأمراض السرطانية بشكل عام و 10% من إصابات سرطان الدم، ويؤثر MM بشكل أساسي على الأفراد الكبار بالسن بمتوسط عمر يبدأ من 65–70 عاماً، كما أنه أكثر شيوعاً عند الرجال. [98]

ويصنف بناء على نوع الغلوبولين المناعي:

IgG 50% من الأورام النقوية المتعددة

IgA 25 % من الأورام النقوية المتعددة

السلاسل الخفيفة الحرة 20 % من الأورام النقوية المتعددة [99]

- **الأعراض والعلامات:**

كثيراً من الأحيان لاعرضي، آلام العظام خاصة آلام الظهر أكثر الأعراض شيوعاً والكسور العفوية، ويمكن الكشف عن الآفات الهيكلية العظمية في حوالي 80٪ من المرضى، أعراض فرط كلس الدم (15٪)، حمى خفيفة تعرق ليلي فقدان وزن، فقر الدم في حوالي 75 ٪ من المرضى ويسهم في التعب والوهن، زيادة الأهبة للإنتانات وللنزوف الحبرية، بول رغوي يسببه بروتينات بنس جونز، ضخامة العقد اللمفاوية نادرة المشاهدة.[100]

- **المخبريات والتصنيف والتشخيص:**

فقر دم، قلة الصفيحات، نقص الكريات البيض وأخيراً نقص عناصر الدم الثلاث، انخفاض تعداد الشبكيات، ارتفاع سرعة التثفل ESR بشكل كبير، فرط الكالسيوم، ارتفاع أرقام الكرياتينين، ارتفاع مستويات البروتين

الكلي غالباً من العلامات الباكرة، فجوة البروتين (غاما) : تزيد البروتينات التي تنتجها خلايا البلازما الخبيثة من الفرق بين بروتين المصل الكلي وتركيز الألبومين الطبيعي، ارتفاع الـ B2 ميكروغلوبولين. [101]

الرحلان الكهربائي لبروتينات الدم: أفضل اختبار أولي ويظهر اعتلال وحيد النسيلة مع M بروتين.

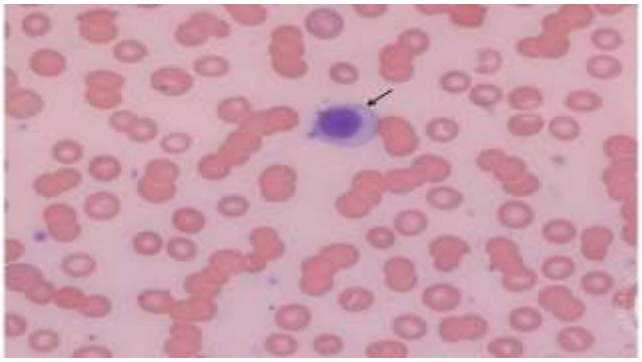
بروتينات بنس جونس في البول

لطاخة الدم المحيطية: ظاهرة التراص (الرولو) Rouleaux لترسب البروتينات على غشاء الكرية الحمراء واضطراب شحنتها.

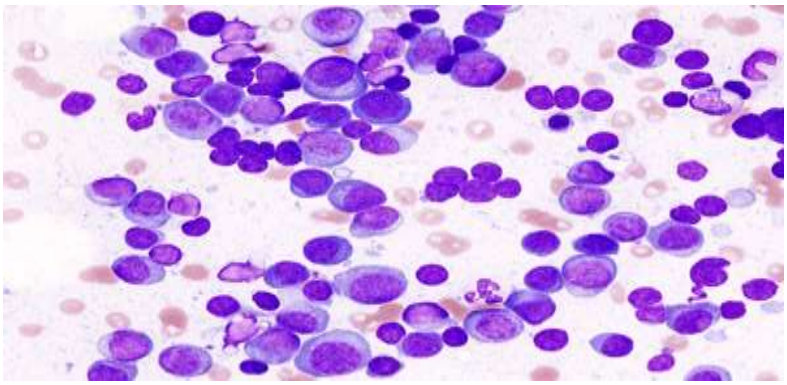
خزعة نقي العظم وهي الاختبار المشخص وتستطب لجميع حالات الشك بالورم النقوي العديد. [102]

الجدول رقم (8): معايير تشخيص الـ MM [103]

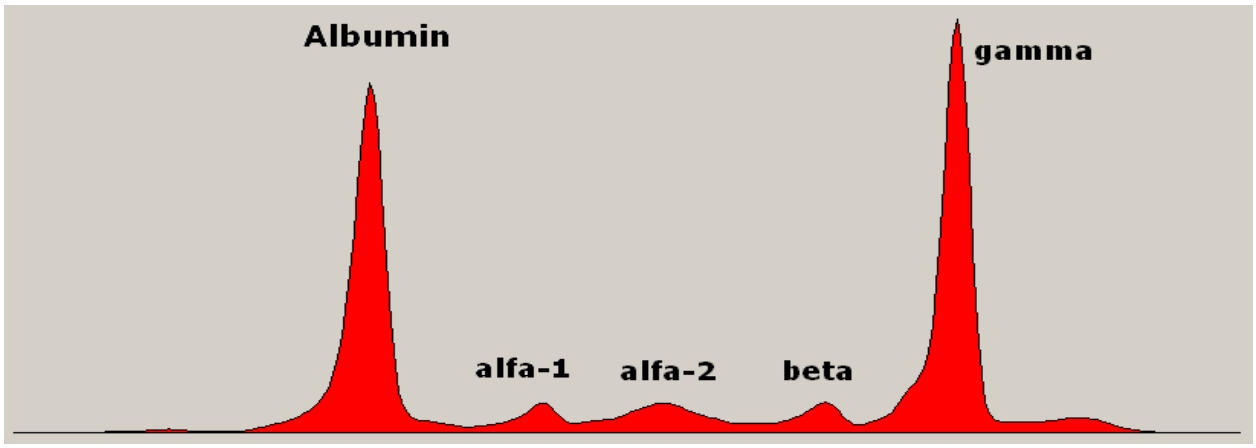
معايير التشخيص	
المعيار الرئيسي	**مع واحد على الأقل من المعايير التالية**
زيادة البلازميات الخبيثة بنقي العظم فوق ال 10 % بالخزعة	**- أذية الأعضاء (CRAB)** Calcium: ارتفاع كلس الدم أكثر من 11 ملغ/دل Renal insufficiency تصفية الكرياتينين < 40 مل/ دقيقة أو كرياتينين المصل > 2 ملغ/دل Anemia الخضاب أقل من 10 غ/دل Bone lesions على المرنان
	≤ 60% خلايا بلازمية نسيلية في نقي العظم
	نسبة involved/uninvolved السلسلة الخفيفة في المصل ≤ 100
	أكثر من آفة بؤرية في التصوير بالمرنان ≤ 5 ملم بالحجم



الشكل (9): لطاخة محيطية من مريض ورم نقوي عديد، حيث يُرى العديد من الكريات الحمر وخلية بلازمية واحدة (السهم)، ظاهرة الرولو Rouleaux عبارة عن تجمعات خطية من خلايا الدم الحمراء تتشكل في وجود بروتينات البلازما المتزايدة.



الشكل (10): ارتشاح النقي بالخلايا البلازمية



الشكل (11): رحلان بروتينات المصل عند مريض الورم النقوي العديد يظهر ارتفاع قمة غاما كثيراً وأعلى من قمة الألبومين

- **العلاج:**

المريض غير عرضي: انتظر وراقب، إلا إذا كان لدى المريض ≤ 60% خلايا نسيلية، أو سلاسل حرة خفيفة مفرطة أو واحدة أو أكثر من الآفات العظمية.

المريض العرضي:

- **مجموعة الخطر الخفيف أو المتوسط:**

مرشح لزرع الخلايا الجذعية: علاج كيماوي يتبعه زرع خلايا جذعية ذاتي.

غير مرشح لزرع الخلايا الجذعية: علاج كيميائي فقط (مثل ديكساميتازون، لينااليدوميد)

- **مجموعة الخطر المرتفع:** يجب تسجيلهم في التجارب السريرية.

علاج داعم:

الانحلال العظمي والألم العظمي: البيسفوسفونات، العلاج الشعاعي للبؤر الحالة للعظم.

نقص الكريات الشاملة مع فقر دم وزيادة خطر الإصابة بالعدوى: نقل الدم، عامل تحفيز مستعمرة المحببات-G) CSF) و الإريثروبويتين (EPO) **[104] [105] [106]**

الفصل الثاني: شحوم الدم

تعد الشحوم مجموعة من المواد العضوية غير المتجانسة وتدخل في تركيب الخلايا وتمتاز عموماً بخاصتين قابلة للذوبان في المذيبات العضوية كالإيتر وغير قابلة للذوبان في الماء.

أولاً: تصنيف الشحوم في البلازما:

التصنيف الأول:

الشحوم الرئيسية: تشمل الحموض الدسمة والغليسريدات الثلاثية والكوليسترول.

الشحوم ذات الكمية المنخفضة: تشمل الهرمونات الستيروئيدية والفيتامينات المنحلة بالدسم. [107]

التصنيف الثاني:

الشحوم البسيطة: وتشمل الدهون المتعادلة والزيوت، الشموع.

الشحميات المركبة: وتشمل الشحميات الفوسفورية، الشحميات السكرية، الشحميات الكبريتية، الشحميات البروتينية، البروتينات الشحمية.

الشحميات المشتقة: وتشمل الأحماض الدهنية (سواء حموض دسمة حرة أو حموض دسمة مع الغليسرول)، الألدهيدات الدهنية، الأجسام الكيتونية، الفيتامينات الذوابة بالدسم، الكحولات، الغليسرول، الستيرولات والستيروئيدات. [108]

التصنيف الثالث:

شحوم مدخرة: مثل الغليسريدات الثلاثية: تأتي من الأغذية وتعطي الطاقة حيث تتحرك في الأنسجة وتعطي الطاقة أيضاً أثناء الصيام.

شحوم سيتوبلازمية: فقيرة بالغليسريدات الثلاثية، تتألف من معقدات ثابتة لايؤدي الصيام إلى انخفاض كميتها، وهي ضرورية لحياة الخلية وتشكل مواد بنائية ووظيفية. [109]

ثانياً: اضطرابات شحوم الدم:

يعرف اضطرا ب شحوم الدم Dyslipidemia بكونه قيم الشحوم المرتبطة بالمرض أو زيادة خطر الإصابة به والتي قد يكون علاجها ذو قيمة، وحسب تصنيف الجمعية الأمريكية لأمراض القلب AHA يعرف بأنه واحد أو أكثر مما يلي: الكوليسترول الكلي > 200 ملغ/دل، LDL > 130 ملغ/دل، HDL < ملغ/دل 35، الشحوم الثلاثية > 150 ملغ/دل. [110]

يمكن أن تكون الإصابة إما بشكل مكتسب (ثانوية) أو بشكل عائلي (أولية)، إلا أنه يجب نفي الأسباب الثانوية قبل النظر إلى الأسباب العائلية لاضطراب شحوم الدم، وتشمل الأسباب الثانوية الشائعة لخلل شحوم الدم: النظام

الغذائي، قصور الغدة الدرقية، السمنة، الإفراط في تناول الكحول، داء السكري، أمراض الكلى المزمنة، أمراض الكبد المزمنة، الركود الصفراوي، المتلازمة الكلوية، والأدوية، بينما تشمل حالات اضطرابات شحوم الدم الأولية الأكثر شيوعاً: فرط كوليسترول الدم العائلي (FH)، خلل البروتين الشحمي العائلي، فرط شحوم الدم العائلي المختلط، وفرط الشحوم الثلاثية العائلي في الدم. [111]

ويمكن تصنيف اضطرابات شحوم الدم بطريقة بسيطة إلى:

- فرط كولسترول الدم: بشكل رئيسي ارتفاع الكولسترول منخفض الكثافة.
- فرط شحوم الدم المشترك أو المختلط: يعود على ارتفاع الكولسترول منخفض الكثافة و الكولسترول منخفض الكثافة جداً VLDL – C مع أو بدون انخفاض في الكولسترول عالي الكثافة.
- فرط الشحوم الثلاثية في الدم [112]

بينما يعرف نقص الكوليسترول: بأنه مستويات الكوليسترول الكلي تحت الشريحة المئوية الخامسة المعدلة حسب العمر والجنس، وتتراوح الشريحة المئوية الخامسة من الكوليسترول الكلي للرجال البالغين في الولايات المتحدة من 3.39 إلى 3.98 مليمول / لتر.[113]

يعد عدم تنظيم استقلاب الشحوم من بين أبرز التغيرات الاستقلابية في السرطان، الخلايا السرطانية تسخر استقلاب الشحوم للحصول على الطاقة وتكوين الأغشية البيولوجية، وجزيئات الإشارة اللازمة للتكاثر والبقاء على قيد الحياة، التقدم المحرز في فهم تنظيم استقلاب الشحوم في الخلايا السرطانية وتقديم مناهج مختلفة مكن من استخدامها سريرياً لتعطيل التمثيل الغذائي للدهون كخطوة إضافية في علاج السرطان [114] .

من خلال اختلاف تراكيز الدهون والبروتينات يمكن إنتاج ما يصل إلى 5 بروتينات دهنية مختلفة، مثل الكيلومكرونات والبروتينات الدهنية منخفضة الكثافة جداً (VLDL) والبروتينات الدهنية متوسطة الكثافة (IDL) والبروتينات الدهنية منخفضة الكثافة (LDL) والبروتينات الدهنية عالية الكثافة (HDL) . [115]

ثالثاً: الشحوم الثلاثية:

تتكون جميع الدهون والزيوت المهمة تجارياً من أصل حيواني ونباتي بشكل حصري تقريباً95) ٪ (>من فئة الدهون البسيطة – الشحوم الثلاثية (ثلاثي الغليسيرول) وهي مادة خاملة كيميائياً ومقاومة للماء بدرجة عالية ولها كثافة طاقة عالية.

الشحوم الثلاثية الحيوانية الأكثر وفرة هي دهون المستودعات (من الأنسجة الدهنية) أو دهون الحليب، حيث تكون وظيفتها الرئيسية في الجسم الحي بمثابة مخزن للطاقة (والدهون النشطة بيولوجياً) [116].

وتعد الشحوم الثلاثية أهم شحوم الجسم وهي الشكل الرئيسي للدسم المخزنة وتأتي من مصدرين: خارجي من دسم الغذاء (الدقائق الكيلوسية)، داخلي من تحويل ماءات الكربون في الكبد إلى شحوم ثلاثية.

تشترك الشحوم الثلاثية في التركيب الأساسي حيث تتشكل من اتحاد ثلاث حموض دسمة حرة مع جزيئة غليسيرول، إذ يتم نزع الماء من الغليسيرول وتتشكل رابطة أوكسجين مع كربون النهاية الحمضية للحموض الدسمة.[117]

تختلف خواص الشحوم الثلاثية بحسب محتواها من الحموض الدسمة وبحسب درجة إشباعها، إذ يتراوح طول سلسلة الكربون في هذ الحموض الدسمة بين 4-24 ذرة وبناءً عل ذلك تقسم الشحوم الثلاثية إلى:

شحوم ثلاثية قصيرة: سلسلة الكربون في حموضها الدسمة تضم 6 ذرات كربون (كالزبدة) .

شحوم ثلاثية متوسطة: سلسلة الكربون في حموضها الدسمة تضم 6 – 10 ذرات كربون (كزيت جوز الهند)

شحوم ثلاثية طويلة: سلسلة الكربون في حموضها الدسمة تضم 12- 24 ذرة كربون (كزيت النخيل).[118] [119]

مستويات الشحوم الثلاثية في المصل:

الطبيعي: أقل من 150 ملغ/دل وكل رقم فوقها يجب أن يعالج.

على الحدود:150-199 ملغ/دل

عالية:200-499 ملغ/دل

عالية جداً > 500 ملغ/دل [120]

رابعاً: البروتين الشحمي منخفض الكثافة ldl:

LDL هو الناقل السائد للكوليسترول في الدم (حوالي 67٪) ويقوم بتوصيله إلى الأنسجة المحتاجة مثل الغدد الكظرية والغدد التناسلية والأنسجة الأخرى [121]

بكثافة من 1.019 إلى 1.063 جم / مل، يبلغ متوسط قطر جزيئات LDL 22 نانومتر مع ما يقرب من 3000 جزيء دهني في المجموع، وتحتوي على قلب كاره للماء من حوالي 170 ثلاثي الغليسيرول، و1600 إستر كولسترول و200 جزيء كوليسترول غير مؤستر. [122]

يحتوي السطح متقابل الزمر وحيد الطبقة على نسخة واحدة من apo B100 مع حوالي 700 جزيء فوسفوليبيد و400 جزيء كوليسترول حر، فوسفاتيديل كولين، حوالي 450 جزيء، وسفينغوميلين، حوالي 185 جزيء هي الفوسفوليبيدات الرئيسية، إلى جانب أعداد أقل من ليسوفوسفاتيديل كولين، فوسفاتيدي إيثانولامين وجزيئات دهنية أخرى [123] .

نظرًا لأن معظم الكوليسترول في المصل يتم نقله عبر LDL فإن قياس مستويات LDL في الدم قد يكون مفيداً للتنبؤ بمخاطر ASCVD النسب الطبيعية لـ LDL: يجب ألا يزيد على 130 ملغ/دل ، وإذا تجاوز 160 ملغ/دل يصبح ضاراً جداً.[124]

خامساً: البروتين الشحمي عالي الكثافة (HDL):

تلعب هذه الجسيمات دوراً مهماً في نقل الكوليسترول العكسي من الأنسجة المحيطية إلى الكبد ، وهي إحدى الآليات المحتملة التي يمكن من خلالها أن يكون HDL مضاداً لتصلب الشرايين [125] . بالإضافة إلى ذلك، تحتوي جزيئات HDL على خصائص مضادة للأكسدة ومضادة للالتهابات ومضادة للتخثر ومضادة للاستماتة، والتي قد تساهم أيضاً في قدرتها على تثبيط تصلب الشرايين، يتم إثراء جزيئات HDL بالكوليسترول والفوسفوليبيد.[126]

جزيئات HDL غير متجانسة للغاية من حيث حجمها ومحتوياتها الدهنية والبروتينية وخصائصها الوظيفية، ويمكن فصلها بوسائل مختلفة بما في ذلك التنبيذ الفائق والانجذاب المناعي إلى فئات فرعية تعكس الاختلافات في التركيب على سبيل المثال HDL1، HDL2، HDL3، وما إلى ذلك ، ولكن لا توجد تسمية أو تعريف قياسي لأن طريقة العزل تؤثر على التركيب والوظيفة.

بالإضافة إلى apo A1 والبروتينات الأخرى (خاصة apo C وE). [127]

يحمل HDL العديد من البروتينات / الإنزيمات الأخرى، ولا يتم توزيعها بالتساوي، وهي تشمل: الليباز، والأسيل ترانسفيرازات، والبروتينات الناقلة، وبعضها له خصائص مضادة للأكسدة أو مضادة للالتهابات وبعضها معني بعمليات التمثيل الغذائي التي لا تنطوي على الدهون. [125]

تبلغ القيمة الطبيعية 35–65 ملغ/دل للرجال و 35–80 ملغ/دل للنساء [128]

سادساً: الكوليسترول:

في أنسجة الحيوانات، يعتبر الكوليسترول (cholest-5-en-3β-ol) إلى حد بعيد المكون الأكثر وفرة في عائلة الدهون متعددة الحلقات المعروفة باسم الستيرولات Sterols . [129]

الكوليسترول ضروري للعمل الطبيعي للخلايا كمكون هيكلي لأغشية الخلايا وكسلائف لهرمونات الستيروئيد وغيرها من المستقلبات الرئيسية التي تشمل فيتامين د والأحماض الصفراوية، ومهم للإشارات الخلوية وعمليات النقل والتوصيل العصبي وتنظيم نسخ الجينات .كل خلية في الفقاريات قادرة على تصنيع الكولسترول واستقلابه عدا الكريات الحمر. [130]

على الرغم من عدم توزيعه بالتساوي توجد أعلى نسبة من الكوليسترول غير المعالج في غشاء البلازما (حوالي 30–50٪ من الدهون في الغشاء أو 60–80٪ من الكوليسترول في الخلية)، في حين أن المتقدرات والشبكة السيتوبلازمية أقل بكثير (حوالي 5٪)، ويحتوي جهاز غولجي على كمية متوسطة. [131] قد يفاجئ البعض عندما يعلم أن الدماغ يحتوي على نسبة كوليسترول أكثر من أي عضو آخر، حيث يشكل ما يقرب من ربع إجمالي الكوليسترول الحر في جسم الإنسان، 70–80٪ منه في غمد الميالين. [132]

من بين جميع المكونات العضوية للدم، يوجد الجلوكوز فقط بتركيز مولي أعلى من الكوليسترول، ويتم امتصاص الكوليسترول الغذائي عن طريق البروتين المشابه لنيمان بيك النمط C1 NPC1L1 وهو بروتين في غشاء الخلايا المعوية حيث يتم أسترة الكوليسترول بواسطة الكوليسترول أسيل ترانسفيراز المعروف أيضاً باسم ستيرول O أسيل ترانسفيراز لقبطه من قبل الكبد. [133]

الكبد وهو العضو الرئيسي في تصنيع الكوليسترول يوزع الكوليسترول كبروتينات دهنية منخفضة الكثافة جداً في مجرى الدم، حيث تتم معالجة البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة جداً إلى كثافة منخفضة البروتينات الدهنية منخفضة (LDLRs)على الخلايا المحيطية (LDLs) لامتصاصها من قبل مستقبلاتLDL الكثافة. وتبلغ قيمته الطبيعية

< 200 ملغ/دل . [134] [135]

سابعاً: فيزيولوجيا استقلاب الشحوم:

هو عملية تصنيع وتحلل الشحوم في الخلايا، بما في ذلك تحلل وتخزين الشحوم للحصول على الطاقة وتخليق الدهون الهيكلية والوظيفية، مثل الشحوم التي تشارك في بناء أغشية الخلايا. [136]

يوجد مصدرين للدهون يمكن للكائنات الحية استخدامهما للحصول على الطاقة: هما الدهون الغذائية المستهلكة والدهون المخزنة [137] . تستخدم الفقاريات (بما في ذلك البشر) مصدري الدهون لإنتاج الطاقة اللازمة لأعضاء مثل القلب والدماغ لتعمل.[138]

- **هضم الدهون:**

يعد الهضم خطوة أولى لاستقلاب الدهون، وهو عملية تحطيم الشحوم الثلاثية إلى وحدات أحادية الغليسريد أصغر بمساعدة إنزيمات الليباز. يبدأ هضمها في الفم عن طريق الهضم الكيميائي بواسطة الليباز اللساني. لا يتم تكسير الكوليسترول المتناول بواسطة الليباز ويبقى سليماً حتى يدخل الخلايا الظهارية للأمعاء الدقيقة، ثم تستمر الدهون في المعدة حيث يستمر الهضم الكيميائي عن طريق الليباز المعدي ويبدأ الهضم الميكانيكي (التمعج). ومع ذلك، فإن غالبية عملية هضم الدهون وامتصاصها تحدث بمجرد وصول الدهون إلى الأمعاء الدقيقة، ثم يتم إفراز المواد الكيميائية من البنكرياس (عائلة الليباز البنكرياسي والليباز المعتمد على الملح الصفراوي) في الأمعاء الدقيقة للمساعدة في تكسير الشحوم الثلاثية، [139] إلى جانب المزيد من الهضم الميكانيكي، حتى تصبح وحدات حمض دهني فردية قادرة على امتصاصها في الأمعاء الدقيقة من قبل الخلايا الظهارية في الأمعاء، إن الليباز البنكرياسي هو المسؤول عن الإشارة إلى التحلل المائي للشحوم الثلاثية إلى أحماض دهنية حرة منفصلة ووحدات غليسرين. [140]

- **امتصاص الدهون:**

يمكن امتصاص الأحماض الدهنية قصيرة السلسلة في المعدة، في حين أن معظم امتصاص الدهون يحدث فقط في الأمعاء الدقيقة. بمجرد تقسيم الدهون الثلاثية إلى أحماض دهنية وغليسرين فردية، جنباً إلى جنب مع الكوليسترول، فإنها تتجمع في هياكل تسمى المذيلات. تترك الأحماض الدهنية وأحادي الغليسريد المذيلات وتنتشر عبر الغشاء لتدخل الخلايا الظهارية المعوية. في العصارة الخلوية للخلايا الظهارية، يتم إعادة تجميع الأحماض الدهنية وأحادي الغليسريد مرة أخرى لتكوين الدهون الثلاثية، ثم يتم تجميع الدهون الثلاثية والكوليسترول في جزيئات أكبر تسمى الكيلومكرونات وهي هياكل تنقل الدهون المهضومة. سوف تنتقل الكيلومكرونات عبر مجرى الدم لتدخل الأنسجة الدهنية والأنسجة الأخرى في الجسم.[141]

- **نقل الدهون:**

نظراً للطبيعة الكارهة للماء للشحوم الغشائية والشحوم الثلاثية والكوليسترول، فإنها تتطلب بروتينات نقل خاصة تُعرف باسم البروتينات الشحمية. يسمح التركيب المزدوج لهذه البروتينات بنقل الشحوم الثلاثية والكوليسترول عبر الدم، وتعد الكيلومكرونات هي مجموعة فرعية من البروتينات الشحمية التي تحمل الدهون المهضومة من الأمعاء الدقيقة إلى بقية الجسم، وتعتبر الكثافات المتفاوتة بين أنواع البروتينات الدهنية مميزة لنوع الدهون التي تنقلها. على سبيل المثال، تحمل البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة جداً (VLDL) الدهون الثلاثية التي يصنعها الجسم، بينما تنقل البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة (LDL) الكوليسترول إلى الأنسجة المحيطية. يتم تصنيع عدد من هذه البروتينات الدهنية في الكبد، ولكن ليس جميعها تنشأ منه [141]

- **تخزين الدهون:**

يتم تخزين الدهون في الأنسجة الدهنية البيضاء على شكل شحوم ثلاثية. في الإنسان البالغ النحيل، تمثل كتلة الدهون الثلاثية المخزنة حوالي 10–20 كيلوجراماً. تتشكل الدهون الثلاثية من العمود الفقري للغليسرين مع ثلاثة أحماض دهنية. [142]

- **تقويض الدهون:**

بمجرد انتقال الكيلومكرونات (أو البروتينات الدهنية الأخرى) عبر الأنسجة، سيتم تكسير هذه الجزيئات بواسطة ليباز البروتين الدهني في السطح اللمعي للخلايا البطانية في الشعيرات الدموية لإطلاق الدهون الثلاثية. [سيتم تقسيم الدهون الثلاثية إلى أحماض دهنية وغليسرين قبل دخول الخلايا، وسينتقل الكوليسترول المتبقي مرة أخرى عبر الدم إلى الكبد. [143]

- **تفكيك الأحماض الدهنية عن طريق الأكسدة بيتا:**

في العصارة الخلوية للخلية (على سبيل المثال خلية عضلية)، سيتم تحويل الغليسرين إلى غليسيرالديهيد 3–فوسفات، وهو وسيط في تحلل السكر، للحصول على مزيد من الأكسدة وإنتاج الطاقة. ومع ذلك، فإن الخطوات الرئيسية لتقويض الأحماض الدهنية تحدث في المتقدرات. يجب تحويل الأحماض الدهنية طويلة السلسلة (أكثر من 14 كربون) إلى أستيل CoA الدهني من أجل المرور عبر غشاء المتقدرات. يبدأ تقويض الأحماض الدهنية في هيولى الخلايا حيث يستخدم إنزيم أستيل CoA الطاقة الناتجة عن انقسام ATP لتحفيز إضافة الإنزيم المساعد A إلى الحمض الدهني. يعبر أسيل CoA الناتج غشاء المتقدرات ويدخل في عملية أكسدة بيتا. المنتجات الرئيسية لمسار أكسدة بيتا هي الأستيل CoA الذي يستخدم في دورة حمض الستريك لإنتاج الطاقة. [144]

الفصل الثالث: الشحوم والخباثات الدموية

تخضع الخلايا السرطانية بالمقارنة مع الخلايا الطبيعية لإعادة برمجة الاستقلاب بسبب تكاثرها المفرط ونموها وهجرتها وانتشارها مما يتطلب المزيد من إمدادات الطاقة وبشكل أسرع.[145]

يمكن اكتشاف عدد كبير من القطيرات التي تخزن الدهون والكوليسترول في الخلايا السرطانية، كما تعتبر قطيرات الدهون المرتفعة واسترات الكوليسترول المرتفعة أيضاً مؤشرات على عدوانية السرطان في الخلايا السرطانية [146]، وغالباً ما يتم تعزيز مسار تخليق الشحوم وامتصاص الشحوم الخارجية في الخلايا الورمية سريعة الانقسام والمستهلكة للطاقة، مثل خلايا البلازما الخبيثة من مرضى الورم النقوي المتعدد الذين يعانون من السمنة المفرطة. [147]

اقترح واربورغ عام 1924 أنه حتى في ظل ظروف الأكسجين الكافية، تفضل الخلايا السرطانية أيضاً شكل تحلل السكر لإنتاج الطاقة [148]، ولكن حتى لو كانت الخلايا السرطانية تستخدم كمية كبيرة من الكربوهيدرات، فمن الصعب تلبية احتياجاتها من الطاقة، لذلك فإن استقلاب الشحوم مطلوب أيضاً للحصول على الطاقة [149] .

تعمل الخلايا السرطانية على زيادة استقلاب الدهون وإمدادات الطاقة بشكل رئيسي عن طريق تعزيز مسار تخليق جديد للحموض الدسمة الداخلية وامتصاص الحموض الدسمة FAs الخارجية .[150] ويتم ذلك بعدة آليات:

فمثلاً يتم التعبير عن البروتين الناقل للأحماض الدهنية (FATP) ، الذي يتوسط الامتصاص الخلوي للحموض الدهنية بمستويات عالية على كل من سطح الخلية، والحيز داخل الخلوي للمرضى الذين يعانون من MM والذين لديهم تعبير عالي عن مخلقة أسيتيل CoA2، ويعد Acetyl−CoA Synthase2 بمثابة مقدمة رئيسية ل تخليق الأحماض الدهنية(FAs). [151]

و تعمل الخلايا السرطانية على تعزيز امتصاص FAs الخارجية، وذلك بشكل رئيسي من خلال CD36 و FATP وبروتين ربط الدهون(FABP) FA وعائلة البروتين الحامل المذاب (SCL27) [152]، تم الإبلاغ عن زيادة تنظيم CD36 في الأورام الدموية الخبيثة مثل AML ابيضاض الدم اللمفاوي المزمن CLL وال MM و DLBCL.[153]

يتفاعل صميم البروتين الشحمي C2 والذي يتم التعبير عنه بشكل كبير في AML، مع CD36 لتنشيط إشارات LYN−ERK وتعزيز النشاط الأيضي لخلايا سرطان الدم تم العثور على CD36 أيضاً لتعزيز امتصاص الحموض الدسمة عن طريق تنشيط STAT3 في CLL يعد تنظيم CD36 أيضاً أحد الأسباب التي تجعل الخلايا السرطانية تطور مقاومة للأدوية.[154]

تم الكشف عن زيادة تنظيم PBR و SREBP و LDLR 2 النووي في CLL (80). وهو ما يفسر أيضاً أن نقص كوليستيرول الدم لدى مرضى سرطان الدم اللمفاوي يرجع إلى الإفراط في امتصاص جزيئات LDL من البلازما عن طريق التعبير العالي عن LDLR [155] وفي الوقت نفسه، وجد أيضاً أن الخلايا السرطانية يمكنها إفراز السيتوكينات من خلال آليات الإفراز نظير الصماوي لتحفيز الامتصاص الخلوي لـ LDL في ابيضاض الدم النقوي الحاد AML [156]

يعمل التناضح الخارجي في اللمفوما على تعزيز تكوين الأورام عن طريق زيادة استقلاب الدهون في الخلايا المتلقية من خلال فسفوليباز A 2 السطحي. يؤدي التنشيط بوساطة حمض الليسوفوسفاتيديك (LPA) لمسار الإشارة MEK1/2– ERK1/2 إلى زيادة الفسفرةالتأكسدية في الميتوكوندريا [157]

تقوم البلاعم المرتبطة بالورم (TAMs) بتنظيم CD36 لامتصاص الدهون مما يؤدي إلى تراكم الدهون. توفر الدهون الزائدة كمية كبيرة من الطاقة من خلال أكسدة الحموض الدسمة FAO وتؤدي إلى تنشيط STAT-6 الذي يصاحبه تمايز لبلاعم المرتبطة بالورم وتعزيز الورم. [158]

يمكن للحموض الدسمة سواء في خلايا سرطان الغدد اللمفاوية أو في البيئة الدقيقة للورم، إعادة برمجة استقلاب الشحوم في الخلايا القاتلة الطبيعية NK، وتمنع إنتاج السيتوكينات مثل الانترفيرون غاما IFN-g مما يجعل الخلايا القاتلة الطبيعية تفقد وظيفتها المناعية أمام الخلايا السرطانية، كما لوحظت زيادة كبيرة في الكوليسترول الغشائي في الخلايا البائية الخبيثة، مما يشير إلى تغيرات في مسارات إشارة الخلية.[159]

مشعر كتلة الجسم Body Mass Index (BMI) ومحيط الخصر waist circumference:

يتم حساب مشعر كتلة الجسم بعد القياس الدقيق لوزن الجسم مقيساً بالكيلوغرام (كغ) وقياس الطول بالمتر (م) وفق المعادلة التالية:

مشعر كتلة الجسم (كغ/م^2) = وزن الجسم (كغ) ÷ مربع طول الجسم (م^2)

BMI (kg/m^2) = Body Mass (kg) / (Body Height)^2 (m)^2

تمّ نشر النتائج كتقرير تقني عام 1995 حيث عُدَّ فيه مشعر كتلة الجسم المعيار التشخيصي الأول للإصابة بالبدانة والأداة السريرية الأكثر سهولة لتقدير كمّية الدهون في الجسم.

قامت The International Obesity Task Force في عام 1997 بتقسيم البدانة إلى درجات أولى وثانية وثالثة؛ جاعلة من مشعر كتلة الجسم معياراً أكثر دقّة لتحديد درجة البدانة. [160]

الجدول رقم (**9**)**:** تصنيف الأفراد بحسب مشعر كتلة الجسم:[161]

الوزن الطبيعي Normal Weight	BMI: ≥ 18.5 – < 25 kg/m2
زيادة الوزن Overweight	BMI: ≥ 25 – < 30 kg/m2
بدانة درجة أولى Obesity Class 1	BMI: ≥ 30 – < 35 kg/m2
بدانة درجة ثانية Obesity Class 2	BMI: ≥ 35 – < 40 kg/m2
بدانة درجة ثالثة Obesity Class 3	BMI: ≥ 40 kg/m2

يعد قياس محيط الخصر waist circumference المشخّص الأساسي للإصابة بالبدانة المركزية، ويتمُّ قياسه في الخط الأفقي في منتصف المسافة بين قمة الحرقفة العليا والهامش السّفلي من الضلع الأخير، حيث يشخص الاتّحاد الدّولي للسّكري International Diabetes Federation (IDF) البدانة المركزية بوجود محيط خصر أكثر أو يساوي 94 سم عند الذكور وأكثر أو يساوي 80 سم عند الإناث. (عند الأوروبيين وهم المجموعة التي يلحق بها العرب حتى تظهر الدراسات أرقاماً مغايرة).[162]

الدراسة العملية

الفصل الأول

أولاً- هدف الدراسة

تحديد مستويات شحوم الدم لدى مرضى الخباثات الدموية عند التشخيص وارتباطها بنمط الخباثة ومقارنتها بالقيم المرجعية.

ثانياً- تصميم الدراسة

- مكان الدراسة: مستشفيي الأسد والمواساة الجامعيين في دمشق.
- نمط الدراسة: دراسة مقطعيّة مستعرضة Cross Sectional.
- زمن الدراسة: من حزيران 2022 حتى حزيران 2023.
- عينة الدراسة: المرضى المشخص لهم أحد أنماط الخباثات الدموية والمقبولين في شعبة أمراض الدم في مستشفيي الأسد والمواساة الجامعيين في دمشق ممن حققوا معايير الاشتمال.
- حجم العينة: تم حسابها اعتماداً على الموقع الالكتروني (www.rasoft.com) مع اعتبار فاصل الثقة 95% و مقدار الخطأ المسموح لا يتجاوز 5% فوجد أن حجم العينة 156 فرداً.

معايير الاشتمال: المرضى المشخص لهم أحد أنماط الخباثات الدموية ولم يتلقوا العلاج الكيميائي.
العمر أكثر من 14 سنة (حسب قوانين القبول في المشفى، حيث تقبل الأعمار الأصغر في مشفى الأطفال الجامعي)

- معايير الاستبعاد:
  1. العمر أقل من 14 سنة.
  2. المعالجون بأدوية خافضة لشحوم الدم. (statins –fibrates–nicotinic acid).
  3. صيام اقل من 6 ساعات قبل إجراء التحليل.
  4. المتلقون للعلاج الكيميائي.

5. لديهم أي سوابق مرضية أخرى من الممكن أن تؤثر على قيم شحوم الدم (أحد أدواء خزن الشحوم) أو السكري.
6. المرضى الذين رفضوا التوقيع على الموافقة المستنيرة والمشاركة بالبحث.

- مراحل العمل:

- أُخِذت الموافقة المستنيرة من الأفراد الذين تنطبق عليهم معايير الاشتمال.
  - مُلِئت استبانة لكل مشاركٍ بالعينة (بعد نفي معايير الاستبعاد)، العمرو الجنس ونمط الخباثة الدموية المشخصة والعادات الشخصية (التدخين وتناول الكحول)، و السوابق المرضية غير الدموية والقصة الدوائية ، وقياس الوزن والطول وحساب مشعر كتلة الجسم، وقياس محيط الخصر والقيم المخبرية لشحوم الدم (الشحوم الثلاثية والكوليسترول والبروتين الشحمي مرتفع الوزن الجزيئي والبروتين الشحمي منخفض الوزن الجزيئي) بشرط أن يسبق إجراء التحليل صيام 6–10 ساعات ، واستخدمت معادلة Friedewald في حساب قيم الشحوم، وتم مقارنة هذه القيم حسب نمط الخباثة المشخصة وأيضاً تم مقارنتها مع القيم المرجعية.
  - تم قياس الوزن مقدراً بالكيلوغرام بالثياب الخفيفة فقط، والطول مقدراً بالسنتيمتر ووقوف المشارك حافي القدمين، والكاحلان والعمود الفقري على مستوى واحد عمودي على قاعدة الميزان مع استخدام مسطرة أفقية معدنية مثبتة بالجهاز تلامس قبة الرأس.
  - تم حساب مشعر كتلة الجسم Body Mass Index (BMI) بنسبة وزن الجسم بالكيلوغرام إلى مربع الطول بالمتر وقسم المرضى بناء على قيمة الـ BMI على خمسة مجموعات:

أقل من 18.5(نقص وزن)، بين 18.5 و24.9(طبيعي)، 25–29.9 (زيادة وزن)، (30–34.9) بدانة من الدرجة الأولى، بدانة من الدرجة الثانية مشعر كتلة جسم أكثر من 35.

  - تم قياس محيط الخصر مقدراً بالسنتيمتر في الخط الأفقي في منتصف المسافة بين قمة الحرقفة العليا والهامش السّفلي من الضلع الأخير واعتمدنا معيار الاتّحاد الدّولي للسّكري International Diabetes Federation (IDF) للبدانة المركزية، والذي يعرفها بوجود محيط خصر أكثر أو يساوي 94 سم عند الذكور وأكثر أو يساوي 80 سم عند الإناث. (عند الأوروبيين وهم المجموعة التي يلحق بها العرب حتى تظهر الدراسات أرقاماً مغايرة).
- تم طلب معايرة شحوم الدم الصيامية (بحسب توافرها في المشفى) مع تقدير القيم الطبيعية كالآتي [4]:
  - الكوليسترول Cholesterol (CHOL) < 200 مغ/دل.
  - الشحوم الثلاثية Triglycerides (TG) < 150 مغ/دل.

- ♦ الليبوبروتين منخفض الوزن الجزيئي Low Density Lipoprotein (LDL) < 130 مغ/دل.
- ♦ الليبوبروتين مرتفع الوزن الجزيئي High Density Lipoprotein (HDL) >40 مغ/دل عند الذكور و>50 مغ/دل عند الإناث.

- تمت مقارنة متوسطات قيم الشحوم بين أنماط الخباثات الدموية المدروسة.
- كما تمت مقارنة قيمها مع الحدود المعيارية وهي كالتالي:

ارتفاع الشحوم الثلاثية TG > 200 مغ/دل

انخفاض الكوليسترول < 120 مغ/دل

انخفاض HDL < 40 مغ/دل [5]

انخفاض LDL < 70 مغ/دل [6]

- واستُخدِمت معادلة Friedewald لحساب قيم الشحوم (عند قيم TG <400 مغ/دل): [7]

$$LDL = Total\ Cholesterol - (TG/5 + HDL)$$

ثالثاً– التقديرات الأخلاقية

أُخِذت موافقة مستنيرة من المشاركين جميعهم بعد شرح سبب إجراء الدراسة وأهدافها والاختبارات الطبية التي ستُجرى فيها، مع اتخاذ الإجراءات التي تضمن سرية المشاركين وعدم كشف أي بيانات متعلقة بهم.

رابعاً– تحليل البيانات

جُمعت البيانات التي دُونت في الإستمارة وعُولجت وصُنفت في مجموعات وجداول ومخططات بيانية تعكس الدّراسة بشكل جيد ودراستها إحصائياً عبر برنامج SPSS ثم مقارنة النّتائج التي جرى الوصول إليها مع النّتائج العالمية.

أجري التحليل باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعي (SPSS) و كذلك حزمة Office 2019، و عدت قيمة P value الأقلّ من 0.05 (P value < 0.05) مهمة إحصائياً.

1.الإحصاء الوصفي: (Description Statistical)

للمتغيرات الفئوية: قمنا بالاعتماد على التّكرار، النسب المئوية والأشكال البيانية

(Pie chart) و (Bar chart) .

للمتغيرات المتواصلة: استخدم مقاييس النزعة المركزية (المتوسّط الحسّابي و الانحراف المعياري، المجال).

2 .الإحصاء الاستدلالي: (Inferential Statistical)

بالنسبة لاختبار العلاقات الإحصائية بين الخصائص القاعدية قمنا باستخدام الأساليب الإحصائية التالية:

-اختبار ت ستودنت **(t – student test)** والتعبير عنه ب " t " لمقارنة المتغيرات المتواصلة.

-اختبار كاي مربع **(chi –square)** والتعبير عنه ب " X2 " لمقارنة المتغيرات الفئوية ذات التوزع الطبيعي .

نص الموافقة المستنيرة:

نحن بصدد إجراء بحث علمي يدرس مستويات شحوم الدم عند مرضى الخباثات الدموية.

ندعوكم للمشاركة في هذا البحث ولكم الحرية في قبول أو رفض ذلك.

قبل اتخاذ القرار نرجو قراءة المعلومات التالية بعناية:

-سيتمّ الاطّلاع على معلومات من ملفك الطبي من قبل الأطباء والباحثين المشاركين في هذه الدّراسة وذلك بعلم من إدارة المستشفى.

-سيتم أخذ قصة مرضية بالاستجواب مع فحص سريري مع قياس للطول والوزن ومحيط الخصر مع سحب دم لإجراء بعض التحاليل المخبرية الضرورية.

-أخيراً يجب أن تعلم أن عدم موافقتك على الاشتراك في الدراسة لن يؤثر على تدبير مرضك خلال إقامتك في المستشفى أو مراجعتك للعيادة الاختصاصيّة.

-في حال موافقتك على الاشتراك يرجى التوقيع أدنى هذه الورقة:

-لقد قرأ ت المعلومات الواردة أعلاه وأتيحت لي الفرصة لطرح الأسئلة وحصلت على إجابات، لذلك أعلن موافقتي على الاشتراك بالدراسة.

-اسم المشارك: - توقيع المشارك:

إستمارة			
اسم المريض:	عمره:	رقم السجل الطبي:	
الطول(سم):	الوزن(كغ):		
مشعر كتلة الجسم BMI (كغم/م2):	محيط الخصر(سم):		
نمط الحياة:	تدخين:	كحول:	
الورم الدموي المصاب به:			
تاريخ تلقي آخر جرعة:			
السوابق المرضية غير الدموية:			
هل لديه سوابق مرضية تؤثر على قيم شحوم الدم (أحد أدواء خزن الشحوم - فرط كوليسترول الدم العائلي ...)	☐ نعم (مع ذكر المرض)	☐ لا	
هل يتناول دواء مضاد للشحوم (Statins-Fibrates-Nicotinic acid)	☐ نعم (مع ذكر الدواء) ☐ لا		
المريض بحالة صيام 6 ساعات على الأقل قبل اجراء التحاليل	☐ نعم	☐ لا	
الحالة العامة عند القبول:	جيدة:	وسط :	سيئة:

القيم المخبرية عند القبول:			
LDL:	HDL:	TG:	Cholesterol:

الحالة السريرية للمريض بعد القبول وتلقي العلاج والمتابعة:	
تحسن:	
شفاء:	
نقل إلى العناية المشددة:	
وفاة:	

في حال وجود أي استفسار يرجى التواصل: د.رئاب بلاني 0988546476

الفصل الثاني: النتائج

الجزء الأول- التحليل الوصفي لمتغيرات الدراسة

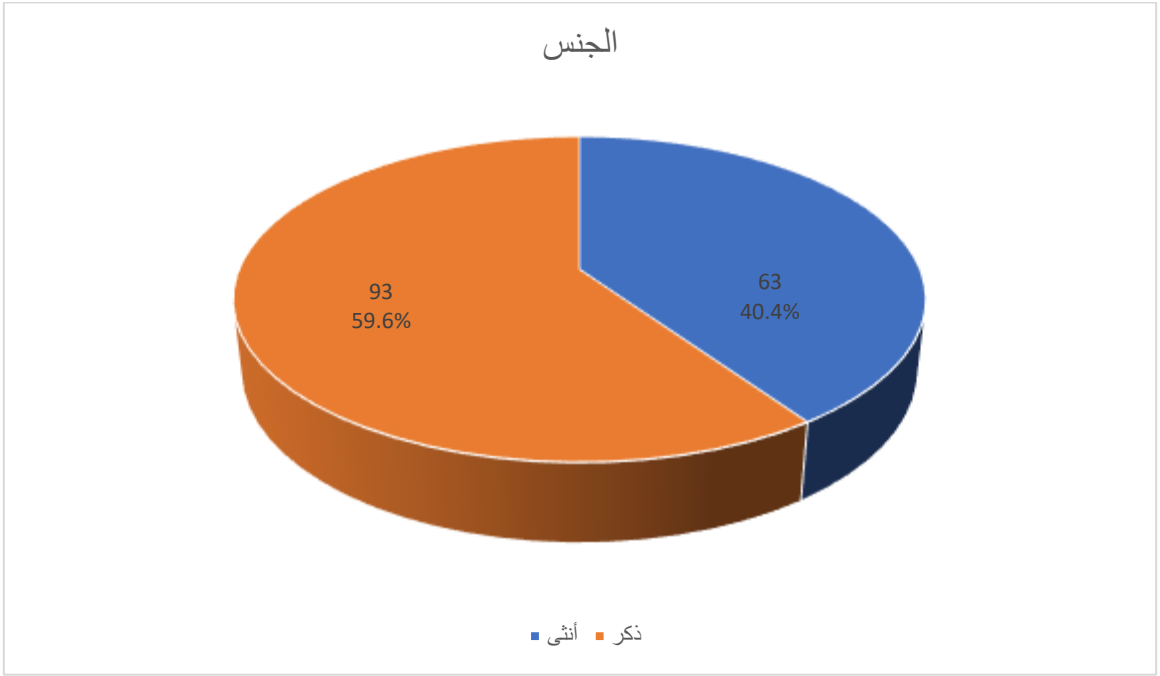
- **مواصفات عينة الدراسة:**

شملت الدراسة 156 مريضاً مشخص لهم أحد أنماط الخباثات الدموية والمقبولين في شعبة أمراض الدم في مستشفيي الأسد والمواساة الجامعيين في دمشق والذين حققوا معايير الاشتمال، فيما يأتي مواصفات عينة الدراسة:

- **التوزع النسبي للعينة وفق الجنس:**

شملت العينة 63 أنثى (بنسبة 40.4%)، و93 ذكراً (بنسبة 59.6%).

الشكل(12): الرسم البياني بالفطيرة للتوزع النسبي للعينة وفق الجنس



- **التوزع النسبي للعينة وفق العمر:**

كان **متوسط عمر المرضى** قيد الدراسة **51 سنة** مع **انحراف معياري 19 سنة**

قمنا بتقسيم المرضى حسب العمر لثلاث مجموعات، حيث كان عمر مرضى المجموعة الأولى بين 15-45 عام وكان عددهم 56(35.9%)، بينما كان عدد المرضى الذين تتراوح أعمارهم بين 46-60 سنة 40(25.6%)، وأخيراً كان عدد المرضى الذين هم أكبر من 60 عام 60(38.5%). **حسب الجدول 10.**

الجدول (10): يوضح أعمار المرضى قيد الدراسة			
		العدد	النسبة المئوية
العمر	45-15	56	35.9%
	60-46	40	25.6%
	<60	60	38.5%

- **التوزع النسبي للعينة وفقاً لمشعر كتلة الجسم:**
- بعدها قمنا بدراسة مشعر كتلة جسم المرضى، فكان متوسط مشعر كتلة الجسم 25.4 كيلوغرام على المتر المربع مع انحراف معياري 5.7 كيلوغرام على المتر المربع. بينما كان متوسط محيط الخصر 85 سم والانحراف المعياري 16.9.
- ثم قمنا بتقسيم المرضى لمجموعات بناءً على مشعر كتلة الجسم. **حسب الجدول 11.**

الجدول (11): يوضح فئات مشعر كتلة الجسم لدى المرضى قيد الدراسة			
		العدد	النسبة المئوية
مشعر كتلة الجسم	أقل من 18.5 (نقص وزن)	17	10.9%
	24.9-18.5 (طبيعي)	61	39.1%
	29.9-25(زيادة وزن)	45	28.8%
	34.9-30 (بدانة درجة أولى)	21	13.5%
	39.9-35 (بدانة درجة ثانية)	12	7.7%

- **التوزع النسبي للعينة وفق البدانة المركزية مقسماً حسب الجنس:**
- وقمنا بدراسة وجود بدانة مركزية لدى الذكور والإناث، وقد اعتبرنا أن الذكور الذين لديهم بدانة مركزية هم أولئك الذين لديهم محيط خصر 94 سم وأكثر، بينما الإناث اللواتي لديهن محيط خصر أكبر أو يساوي 80 سم هن لديهن بدانة مركزية. **حسب الجدول 12.**

الجدول (12): يوضح وجود البدانة المركزية لدى المرضى قيد الدراسة حسب الجنس					
	الجنس				
	ذكر		أنثى		
	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	

بدانة مركزية	لا يوجد	25	16.0%	69	44.2%
	يوجد	38	24.4%	24	15.4%

- **التوزع النسبي للعينة وفق ممارسة التدخين:**

- كان هنالك 59(37.8%) من المرضى من المدخنين، بينما كان 97(62.2%) من غير المدخنين. **حسب الجدول 13.**

وبدراسة عدد السجائر لدى المدخنين، كان متوسط السجائر المُدخنة 25.4 سيجارة/سنة، بينما كان الانحراف المعياري 20.5 سيجارة

الجدول (13): يوضح حالة التدخين لدى المرضى قيد الدراسة			
		العدد	النسبة المئوية
مدخن	لا	97	62.2%
	نعم	59	37.8%

- **التوزع النسبي للعينة وفق تناول الكحول:**

كان هنالك 10(6.4%) يشربون الكحول، بينما كان 146(93.6%) لا يشربون الكحول. **حسب الجدول 14.**

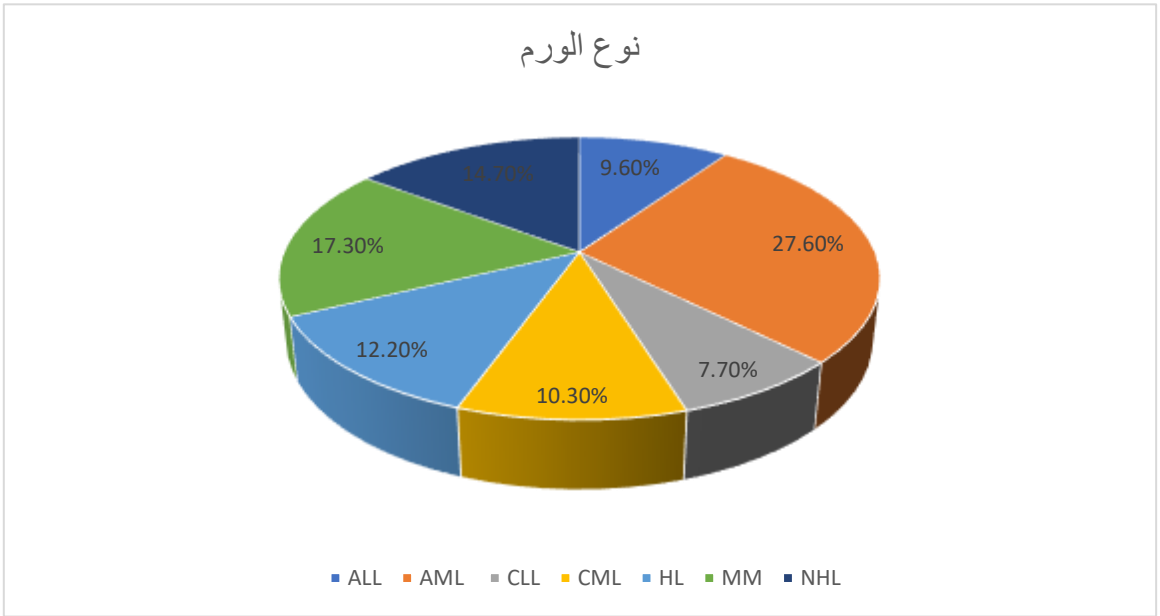
الجدول (14): يوضح حالة شرب الكحول لدى المرضى قيد الدراسة			
		العدد	النسبة المئوية
كحولي	لا	146	93.6%
	مناسبات	10	6.4%

- **التوزع النسبي للعينة وفق نوع الورم الدموي المشخص:**

- وكان هنالك 15(9.6%) يعانون من ابيضاض لمفاوي حاد، بينما كان هنالك 42(26%) يعانون من ابيضاض نقوي حاد، بينما كان هنالك 12(7.7%) يعانون من ابيضاض لمفاوي مزمن، وكان هنالك 16(10.3%) يعانون من ابيضاض نقوي مزمن بينما كان هنالك 19(12.2%) يعانون من لمفوما هودجكن، بينما كان هنالك 23(14.7%) يعانون من لمفوما لاهودجكن، وأخيراً، كان هنالك 27(17.3%) يعانون من ورم نقوي عديد. **حسب الجدول 15.**

الجدول (15): يوضح نوع الورم لدى المرضى قيد الدراسة			
		العدد	النسبة المئوية
الورم المصاب به	ALL	15	9.6%
	AML ALL MIXED PHENOTYPE	1	0.6%
	AML M2	16	10.3%
	AML M3	9	5.8%
	AML M4	10	6.4%
	AML M5	7	4.5%
	CLL	12	7.7%
	CML	16	10.3%
	DLBCL	1	0.6%
	HL	19	12.2%
	MM	27	17.3%
	NHL	23	14.7%

الشكل(13): الرسم البياني بالفطيرة لنوع الورم لدى المرضى قيد الدراسة.



- **التوزع النسبي للعينة وفق السوابق المرضية:**

كان هنالك 48(30.8%) يعانون من سوابق مرضية: كارتفاع التوتر الشرياني والتهاب الكبد B، بينما كان هنالك 108(69.2%) ليس لديهم سوابق مرضية. **حسب الجدول.**

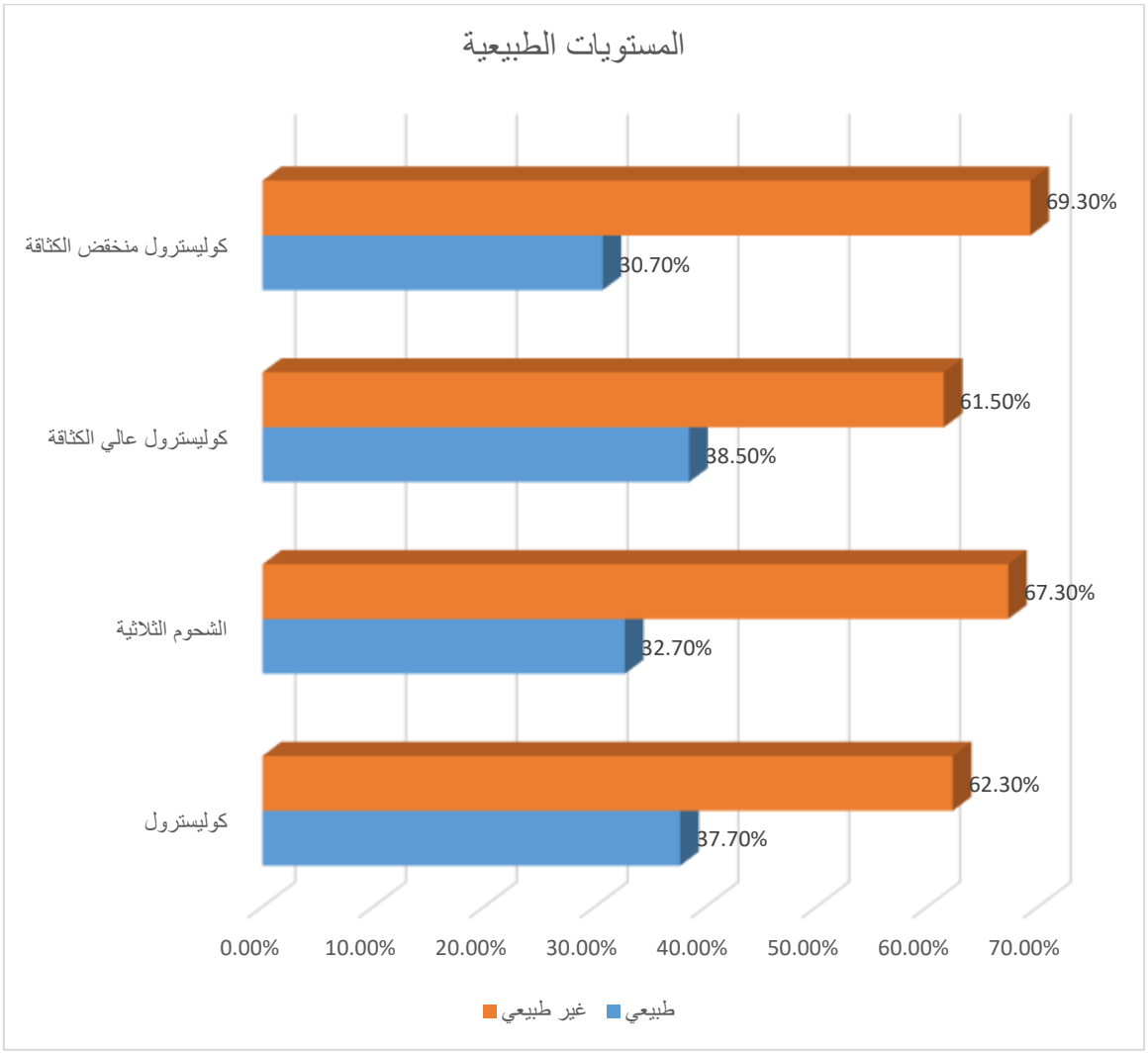
الجدول (16): يوضح وجود سوابق مرضية لدى المرضى قيد الدراسة			
		العدد	النسبة المئوية
سوابق مرضية	لا	108	69.2%
	نعم	48	30.8%

- **القيم المخبرية لشحوم الدم:**

الجدول (17): يوضح متوسط مستوى القيم المخبرية لشحوم الدم لدى المرضى قيد الدراسة		
	المتوسط	الانحراف المعياري
كوليسترول	123.3	47.4
الشحوم الثلاثية	216.4	123.8
كوليسترول عالي الكثافة HDL	36.6	13.1
كوليسترول منخفض الكثافة LDL	63	37

الجدول (18): يوضح الأشخاص الذين لديهم مستويات الشحوم الثلاثية والكوليسترول ضمن الطبيعي			
		العدد	النسبة المئوية
كوليسترول	أقل أو يساوي الـ120	96	%62.3
	أكثر من 120	60	%37.7
الشحوم الثلاثية	طبيعي	51	32.7%
	زيادة	105	67.3%
كوليسترول عالي الكثافة	طبيعي	60	38.5%
	نقص	96	61.5%
كوليسترول منخفض الكثافة	أكثر من 70	48	30.7%
	أقل أو يساوي الـ70	108	69.3%

الشكل(14): تمثيل بياني شريطي للمرضى الذين يعانون من قيم مخبرية غير طبيعية لشحوم الدم



الجزء الثاني- التحليل الاستدلالي

أولاً- دراسة علاقة الاختلاف في نوع الورم حسب الجنس:

وتبين أنه لا يوجد اختلاف مهم إحصائياً، في نوع الورم حسب الجنس، حيث كما هو ملاحظ من الجدول، فإن عدد الذكور المُصابين في كل ورم هو قريب لعدد الإناث، على سبيل المثال: فإن عدد الذكور المُصابين بالابيضاض اللمفاوي الحاد 8(5.1%) بينما عدد الإناث كان 7(4.5%) وهي أرقام متقاربة. **حسب الجدول 19.**

الجدول (19): يوضح نوع الورم حسب الجنس

		الجنس					
		أنثى		ذكر		قيمة 2(X)	قيمة P
		العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية		
نوع الورم	ALL	8	5.1%	7	4.5%	4.448114	0.616270
	AML	17	10.9%	26	16.7%		
	CLL	3	1.9%	9	5.8%		
	CML	5	3.2%	12	7.7%		
	HL	9	5.8%	10	6.4%		
	MM	13	8.3%	14	9.0%		
	NHL	8	5.1%	15	9.6%		

ثانياً- دراسة علاقة الاختلاف في نوع الورم حسب العمر:

كان هنالك اختلاف مهم إحصائياً، حيث كان 9(5.8%) عمرهم بين الـ 15-45 يعانون من ALL، وبالمقارنة 4(2.6%) عمرهم بين 46-60 يعانون من ALL، و2(1.3%) يعانون من ALL وعمرهم أكبر من 60.

ويعاني 8(5.1%) عمرهم أكبر من 60 من AML، بينما لم يكن هنالك أي مريض عمره بين15-45 يعاني من AML، وكان هنالك 17(10.9%) مريض عمره بين 15-45 يعانون من لمفوما هودجكن، بينما مريضين فقط عمرهم أكبر من 45 لديهم لمفوما هودجكن، وكان هنالك 17(10.9%) يعانون من الورم النقوي المتعدد وعمرهم أكبر من 60 عام، وأخيراً كان هنالك 11(7.1%) مريضاً يعانون من لمفوما لاهودجكن. **حسب الجدول 20.**

الجدول (20): يوضح نوع الورم حسب العمر									
		العمر							
		45-15		60-46		<60		قيمة 2(X)	قيمة P
		العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية		
نوع الورم	ALL	9	5.8%	4	2.6%	2	1.3%	48.344727	0.000003
	AML	17	10.9%	12	7.7%	14	9.0%		
	CLL	0	0.0%	4	2.6%	8	5.1%		
	CML	3	1.9%	7	4.5%	7	4.5%		
	HL	17	10.9%	1	0.6%	1	0.6%		
	MM	4	2.6%	6	3.8%	17	10.9%		
	NHL	6	3.8%	6	3.8%	11	7.1%		

ثالثاً- دراسة علاقة الاختلاف في نوع الورم حسب مشعر كتلة الجسم:

وتبين أنه لا توجد علاقة مهمة إحصائياً بين نوع الورم ومشعر كتلة الجسم، حيث كانت قيمة P أكبر من 0.05.

حسب الجدول 21.

الجدول (21): يوضح نوع الورم حسب مشعر كتلة الجسم										
		BMI								
		أقل من 18.5		24.9-18.5		29.9-25		أكثر من 30	قيمة 2(X)	قيمة P
		العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية		
نوع الورم	ALL	3	1.9%	8	5.1%	3	1.9%	1	0.6%	18.900395	0.397981
	AML	4	2.6%	12	7.7%	18	11.5%	9	5.8%		
	CLL	2	1.3%	3	1.9%	5	3.2%	2	1.3%		
	CML	2	1.3%	8	5.1%	3	1.9%	4	2.6%		
	HL	1	0.6%	9	5.8%	6	3.8%	3	1.9%		
	MM	4	2.6%	8	5.1%	6	3.8%	9	5.8%		
	NHL	1	0.6%	13	8.3%	4	2.6%	5	3.2%		

رابعاً– دراسة علاقة الاختلاف في نوع الورم حسب وجود البدانة المركزية:

وتبين أنه لا يوجد علاقة اختلاف مهمة إحصائياً، حيث كانت قيمة P أكبر من 0.05.

الجدول (22) يوضح نوع الورم حسب وجود البدانة المركزية							
		وجود بدانة مركزية					
		لا يوجد		يوجد		قيمة 2(X)	قيمة P
		العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية		
نوع الورم	ALL	11	7.1%	4	2.6%	4.302615	0.635797
	AML	21	13.5%	22	14.1%		
	CLL	8	5.1%	4	2.6%		
	CML	11	7.1%	6	3.8%		
	HL	13	8.3%	6	3.8%		
	MM	16	10.3%	11	7.1%		
	NHL	14	9.0%	9	5.8%		

خامساً– دراسة علاقة الاختلاف في نوع الورم حسب ممارسة التدخين:

تبين أنه لا توجد علاقة إحصائية مهمة بين التدخين ونوع الورم، حيث كانت قيمة P أكبر من 0.05. حيث كان عدد الأشخاص المدخنين والمُصابين بالورم قريب من عدد الأشخاص غير المدخنين. حسب **الجدول 23**.

الجدول (23): يوضح نوع الورم حسب حالة التدخين							
		مدخن					
		لا		نعم		قيمة 2(X)	قيمة P
		العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية		
نوع الورم	ALL	12	7.7%	3	1.9%	11.965694	0.062739
	AML	24	15.4%	19	12.2%		
	CLL	4	2.6%	8	5.1%		

	CML	12	7.7%	5	3.2%		
	HL	16	10.3%	3	1.9%		
	MM	15	9.6%	12	7.7%		
	NHL	14	9.0%	9	5.8%		

سادساً– دراسة علاقة الاختلاف في نوع الورم حسب شرب الكحول:

أما بالنسبة لعلاقة شرب الكحول مع نوع الورم، فلم يكن هنالك علاقة اختلاف في نوع الورم حسب حالة شرب الكحول، حيث كانت قيمة P غير دالة إحصائياً. حسب **الجدول 24**.

الجدول (24): يوضح نوع الورم حسب حالة شرب الكحول

		كحولي					
		لا		مناسبات			
		العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	قيمة 2(X)	قيمة P
نوع الورم	ALL	14	9.0%	1	0.6%	6.239254	0.396929
	AML	42	26.9%	1	0.6%		
	CLL	10	6.4%	2	1.3%		
	CML	17	10.9%	0	0.0%		
	HL	18	11.5%	1	0.6%		
	MM	25	16.0%	2	1.3%		
	NHL	20	12.8%	3	1.9%		

سابعاً– دراسة علاقة الاختلاف في نوع الورم حسب وجود سوابق مرضية:

ودرسنا أيضاً علاقة الاختلاف في نوع الورم حسب وجود سوابق مرضية، وتبين عدم وجود اختلاف مهم إحصائياً، حيث كانت قيمة P غير دالة إحصائياً. **حسب الجدول 25.**

الجدول (25): يوضح نوع الورم وجود سوابق مرضية

	وجود سوابق مرضية			
	لا	نعم	قيمة 2(X)	قيمة P

		العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية		
نوع الورم	ALL	13	8.3%	2	1.3%	0.581735	0.445633
	AML	28	17.9%	15	9.6%		
	CLL	7	4.5%	5	3.2%		
	CML	10	6.4%	7	4.5%		
	HL	15	9.6%	4	2.6%		
	MM	16	10.3%	11	7.1%		
	NHL	19	12.2%	4	2.6%		

ثامناً: دراسة العلاقة بين مستوى الكوليسترول والخباثات الدموية:

بدراسة علاقة الاختلاف في نوع الورم حسب حالة الكوليسترول الكلي تبين أنه لا يوجد اختلاف في نوع الورم حسب مستوى الكوليسترول، حيث كانت قيمة P أكبر من 0.05. **حسب الجدول 26.**

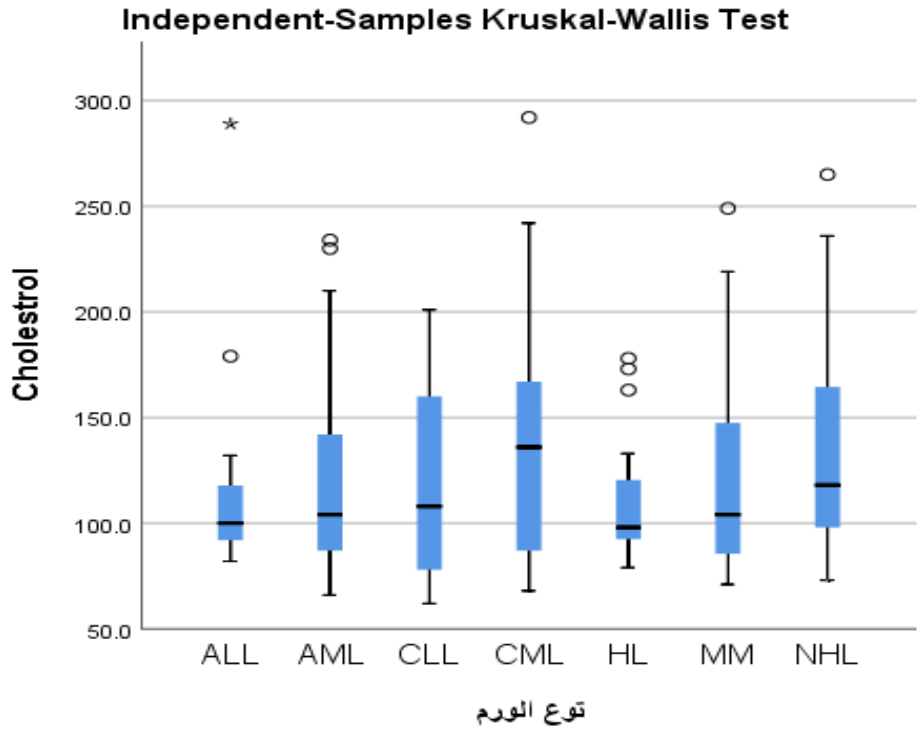
الجدول (26): يوضح نوع الورم حسب مستوى الكوليسترول

		مستوى الكوليسترول					
		أقل أو يساوي من 120		أكثر 120		قيمة 2(X)	قيمة P
		العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية		
نوع الورم	ALL	11	7.1%	4	2.6%	4.061075	0.668411
	AML	26	16.9%	15	9.7%		
	CLL	8	5.2%	4	2.6%		
	CML	8	5.2%	9	5.8%		
	HL	14	9.1%	5	3.2%		
	MM	16	10.4%	11	7.1%		
	NHL	13	8.4%	10	6.5%		

وقمنا بعدها بدراسة متوسط الكوليسترول في كل نوع ورم، وتبين أن متوسطات قيم الكوليسترول قريبة من بعضها، وتبين ذلك من خلال قيمة P حيث لم تكن هنالك أي دلالة إحصائية.

الجدول (27): يوضح متوسطات الكوليسترول حسب الورم				
		مستوى الكوليسترول		
		المتوسط	الانحراف المعياري	قيمة P
نوع الورم	ALL	117.8	53.3	0.616094
	AML	119.8	43.4	
	CLL	117.4	46.9	
	CML	139.6	61.7	
	HL	111.7	30.2	
	MM	120.6	45.0	
	NHL	136.9	52.7	

الشكل (15): يوضح توزع قيم الكولسترول في كل ورم مع متوسطات قيم كل منها.



ومن ثم درسنا وجود فروقات في متوسطات قيم الكوليسترول والحد المعياري، وتبين عدم وجود فروقات مهمة إحصائياً بين متوسطات قيم الكوليسترول لدى المرضى المُصابين بكل من الابيضاض اللمفاوي والنقوي الحاد والمزمن والورم النقوي المتعدد ولمفوما هودجكن ولاهودجكن والحد المعياري والذي هو 125، والذي يعبر عن

انخفاض في الكوليسترول، وتبين أن هنالك انخفاض بسيط في متوسطات قيم الكوليسترول لدى مرضى الـ ALL وAML وCLL وHL وMM حيث كانت 117, 119. 117, 111, 120.

على العكس كان هنالك زيادة بسيطة في الكوليسترول لدى مرضى الابيضاض اللمفاوي المزمن ولمفوما لاهودجكن، إلا أن هذه الانخفاضات والارتفاعات لا يمكن أخذها بعين الاعتبار لأنها فروقات غير مهمة إحصائياً. **حسب الجدول 28.**

الجدول (28): يوضح الفروقات في متوسطات تراكيز الكوليسترول والحد المعياري حسب نوع الورم

نوع الورم	عدد العينة	المتوسط الحسابي	الفرق بين المتوسط والقيمة المعيارية	مجال الثقة للفرق بين المتوسطات		قيمة P
				الحد الأدنى	الحد الأعلى	
ALL	15	117.81	-7.1867	-36.708	22.335	.6100
AML	41	119.82	-5.1756	-18.872	8.521	.4500
CLL	12	117.416	-7.5833	-37.355	22.188	.5860
CML	17	139.647	14.6471	-17.100	46.394	.3430
HL	19	111.684	-13.3158	-27.850	1.219	.0700
MM	27	120.556	-4.4444	-22.263	13.374	.6120
NHL	23	136.913	11.9130	-10.887	34.713	290.0

تاسعاً: دراسة العلاقة بين مستوى الشحوم الثلاثية والخباثات الدموية:

بدراسة علاقة الاختلاف في نوع الورم حسب حالة الشحوم الثلاثية، تبين وجود اختلاف في نوع الورم حسب مستوى الشحوم الثلاثية، حيث كانت قيمة P أقل من 0.05. وكان هنالك 13(8.3%) يعانون من قرط الشحوم ولديهم ALL، بينما كان هنالك 27(17.3%) من المرضى يعانون أيضاً من فرط شحوم ثلاثية ويعانون من AML، بينما كان هنالك 10(6.4%) يعانون من فرط شحوم ولديهم CLL، وكان أيضاً 12 (7.7%)، 13(8.3%) و20(12.8%) يعانون من فرط شحوم ثلاثية ويعانون بنفس الوقت من CML، لمفوما هودجكن ولمفوما لاهودجكن على الترتيب، بينما كان هنالك 17(10.9%) يعانون من الورم النقوي المتعدد وكانوا لا يعانون من فرط شحوم الدم. **حسب الجدول 29.**

الجدول (29): يوضح نوع الورم حسب مستوى الشحوم الثلاثية

	مستوى الشحوم الثلاثية

		أقل من 200		أكثر أو يساوي 200		قيمة 2(X)	قيمة P
		العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية		
نوع الورم	ALL	2	1.3%	13	8.3%	19.726678	0.003097
	AML	16	10.3%	27	17.3%		
	CLL	2	1.3%	10	6.4%		
	CML	5	3.2%	12	7.7%		
	HL	6	3.8%	13	8.3%		
	MM	17	10.9%	10	6.4%		
	NHL	3	1.9%	20	12.8%		

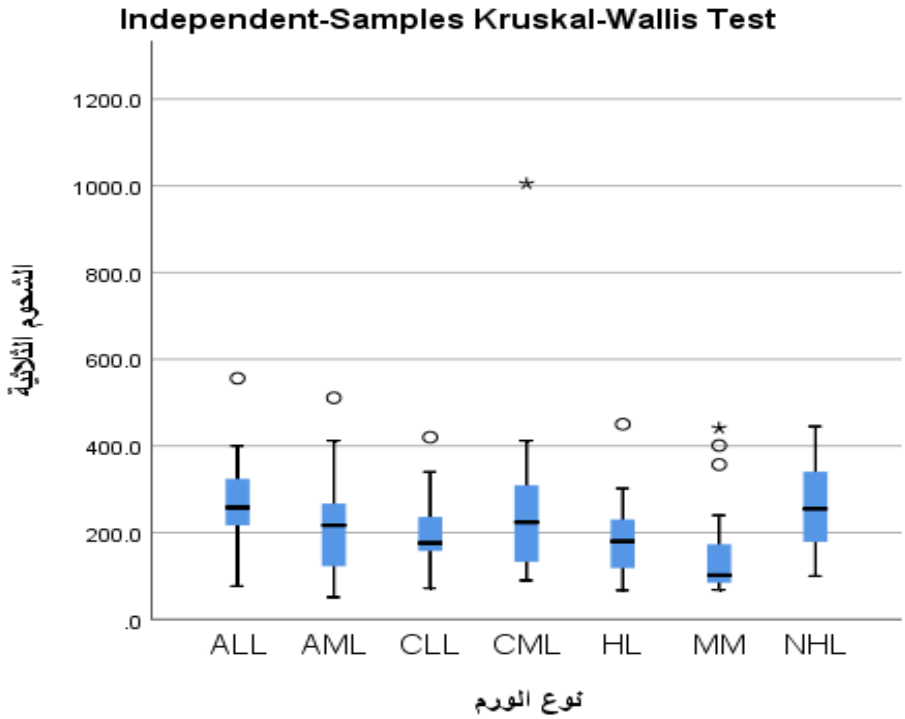
ودرسنا الفرق بين متوسطات الشحوم الثلاثية في كل نوع ورم، وتبين أن هنالك اختلاف بين متوسطات قيم الشحوم الثلاثية، وتبين ذلك من خلال قيمة P حيث كان هنالك دلالة إحصائية: حيث كان متوسط الشحوم لدى مرضى ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد هو الأعلى 273 مع انحراف معياري 118, ويأتي بعدها مرضى ابيضاض الدم النقوي المزمن حيث كان متوسط الشحوم الثلاثية لديهم271 مع انحراف معياري 211 وكان هنالك ارتفاع كبير في متوسط تركيز الشحوم الثلاثية لدى مرضى لمفوما لاهودجكن حيث كان 263 مع انحراف معياري 101،، وكان هنالك ارتفاع طفيف في متوسطات قيم الشحوم الثلاثية لدى المرضى المُصابين بابيضاض الدم النقوي الحاد وابيضاض الدم اللمفاوي المزمن. وأخيراً كان هنالك انخفاض في متوسطات قيم الشحوم الثلاثية لدى مرضى لمفوما هودجكن والورم النقوي المتعدد حيث وجد الانخفاض الأكبر في الشحوم الثلاثية. **حسب الجدول 30**

الجدول (30): متوسطات الشحوم الثلاثية حسب الورم

		مستوى الشحوم الثلاثية		
		المتوسط	الانحراف المعياري	قيمة P
نوع الورم	ALL	272.5	118.0	0.000320
	AML	206.3	103.2	
	CLL	207.5	93.4	
	CML	271.4	211.1	
	HL	188.9	90.3	

	MM	150.6	101.2	
	NHL	262.8	101.4	

الشكل(16): يوضح توزع قيم الشحوم الثلاثية في كل ورم مع متوسطات قيم كل منها.



ومن ثم درسنا وجود فروقات في متوسطات قيم الشحوم الثلاثية عن الحد المعياري، وتبين وجود فروقات مهمة إحصائياً بين متوسطات قيم الشحوم الثلاثية لدى المرضى المُصابين بكل من الابيضاض اللمفاوي الحاد والورم النقوي المتعدد ولمفوما لاهودجكن والحد المعياري والذي هو 200، والذي يعبر عن ارتفاع في الشحوم الثلاثية. وتبين أن هنالك ارتفاع في متوسطات قيم الشحوم لدى مرضى الـ ALL وNHL، حيث كانت 272, 262, على الترتيب، بينما كان هنالك انخفاض مهم إحصائياً في تركيز الشحوم الثلاثية لدى مرضى الورم النقوي المتعدد، حيث كان متوسط تركيز الشحوم لديهم 150. **حسب الجدول 31**

الجدول (31): يوضح الفروقات في متوسطات تراكيز الشحوم الثلاثية والحد المعياري حسب نوع الورم

نوع الورم	عدد العينة	المتوسط الحسابي	الفرق بين المتوسط والقيمة المعيارية	مجال الثقة للفرق بين المتوسطات		قيمة P
				الحد الأدنى	الحد الأعلى	

ALL	15	272.520	72.5200	7.154	137.886	.0320
AML	41	206.293	6.2930	-25.466	38.052	.6910
CLL	12	207.500	7.5000	-51.851	66.851	.7860
CML	17	271.353	71.3529	-37.168	179.874	.1820
HL	19	188.947	-11.0526	-54.562	32.457	.6000
MM	27	150.556	-49.4444	-89.487	-9.401	.0170
NHL	23	262.826	62.8261	18.987	106.665	.0070

عاشراً: دراسة العلاقة بين مستوى HDL والخباثات الدموية:

بدراسة علاقة الاختلاف في توزع الورم حسب مستوى الـ HDL تبين أنه لا توجد علاقة مهمة إحصائياً، حيث كانت قيمة P أكبر من 0.05. **حسب الجدول 32.**

الجدول (32): يوضح نوع الورم حسب مستوى الـ HDL

		HDL					
		أكثر أو يساوي 40		أقل من 40		قيمة 2(X)	قيمة P
		العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية		
نوع الورم	ALL	6	3.8%	9	5.8%	3.660690	0.722482
	AML	19	12.2%	24	15.4%		
	CLL	5	3.2%	7	4.5%		
	CML	6	3.8%	11	7.1%		
	HL	5	3.2%	14	9.0%		
	MM	8	5.1%	19	12.2%		
	NHL	11	7.1%	12	7.7%		

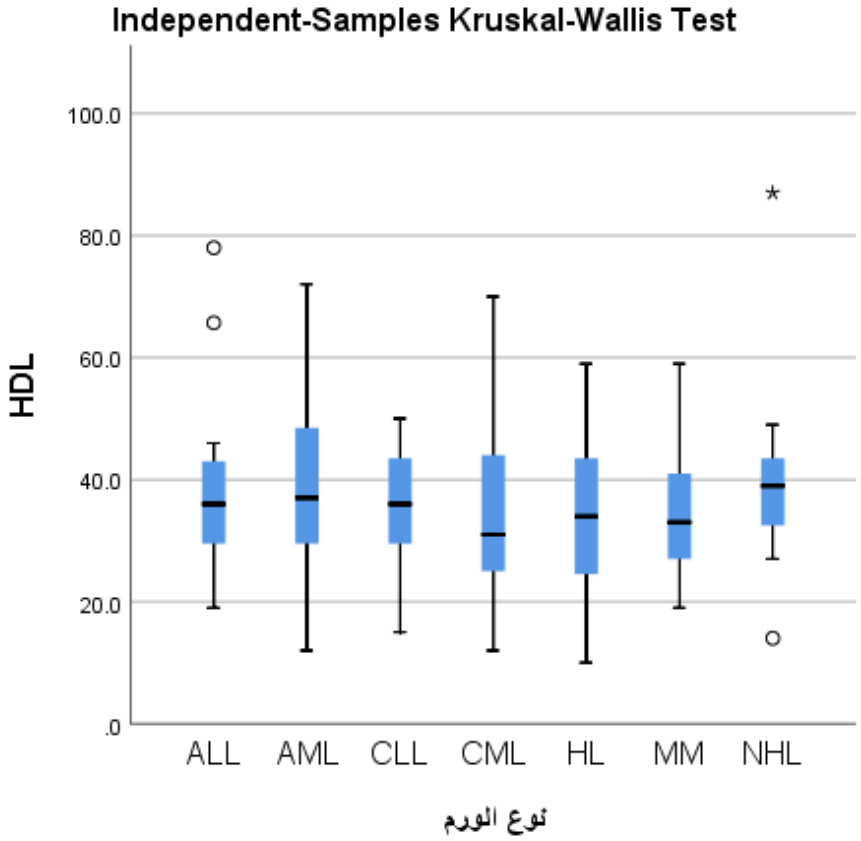
وبدراسة الاختلاف بين متوسطات الـ HDL حسب نوع الورم، لم يكن هنالك أي فرق في المتوسطات، حيث كانت قيمة P هي 0.622، وهي أكبر من 0.05. **حسب الجدول 33.**

الجدول (33): متوسطات الـ HDL حسب الورم

	HDL		
	المتوسط	الانحراف المعياري	قيمة P

نوع الورم	ALL	39.0	15.5	0.621759
	AML	38.4	13.0	
	CLL	35.3	10.6	
	CML	34.0	14.0	
	HL	33.3	13.8	
	MM	35.1	11.3	
	NHL	38.7	14.1	

الشكل(17): يوضح توزع قيم الـ HDL في كل ورم مع متوسطات قيم كل منها.



وقمنا أيضاً بدراسة الفروقات في متوسطات قيم الـ HDL عن الحد المعياري، وتبين وجود فروقات مهمة إحصائياً بين متوسطات قيم الـ HDL لدى المرضى المُصابين بكل من النقيوم المتعدد ولمفوما هودجكن والحد المعياري والذي هو 40, والذي يعبر عن الحد الذي يجب أن تكون قيم الـ HDL عندها أو أعلى وبشكل خاص لدى الذكور، وتبين وجود انخفاض في قيم الـ HDL، حيث كان متوسط القيم عند مرضى لمفوما هودجكن 33.3 بينما كان

متوسط القيم لدى مرضى النقيوم المتعدد35.1، بينما كان هنالك انخفاض غير مهم إحصائياً في تركيز الـ HDL لدى باقي المرضى. **حسب الجدول 34**

الجدول (34): يوضح الفروقات في متوسطات تراكيز الـ HDL والحد المعياري حسب نوع الورم						
نوع الورم	عدد العينة	المتوسط الحسابي	الفرق بين المتوسط والقيمة المعيارية	مجال الثقة للفرق بين المتوسطات		قيمة P
				الحد الأدنى	الحد الأعلى	
ALL	15	38.980	-1.0200	-9.624	7.584	.8030
AML	41	38.372	-1.6279	-5.631	2.375	.4160
CLL	12	35.250	-4.7500	-11.491	1.991	.1490
CML	17	34.000	-6.0000	-13.182	1.182	.0960
HL	19	33.263	-6.7368	-13.388	-.086	.0470
MM	27	35.074	-4.9259	-9.385	-.467	.0320
NHL	23	38.652	-1.3478	-7.443	4.748	.6510

الحادي عشر: دراسة العلاقة بين مستوى LDL والخباثات الدموية:

بدراسة علاقة الاختلاف في نوع الورم حسب مستوى الـ LDL، تبين وجود اختلاف في نوع الورم حسب مستوى الـ LDL، حيث كانت قيمة P أقل من 0.05 في جميع الأورام المدروسة باستثناء AML حيث كانت قيمة P أكبر من 0.05 وكانت النسبة الأكبر 23 مريضاً (14.7%) يعانون من نقص LDL ولديهم MM، تلاهم مرضى NHL 19 مريضاً (12.1 %) وهنالك 15(9.6%) يعانون من نقصLDL ولديهم CML، بينما كانت هنالك 13(6.4%) من المرضى يعانون أيضاً من نقص LDL ولديهم ALL. **حسب الجدول 35.**

الجدول (35): يوضح نوع الورم حسب مستوى LDL							
		LDL					
		أقل أو يساوي من 70		أكثر من 70		قيمة 2(X)	قيمة P
		العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية		
نوع الورم	ALL	13	6.4%	2	1.2%		0.013925

	AML	11	7.05%	32	20.5%		0.165362
	CLL	11	7.05%	1	0.6%		0.029736
	CML	15	9.6%	2	1.2%	6.909746	0.029736
	HL	16	10.2%	3	1.92%		0.013925
	MM	23	14.7%	4	2.56%		0.013925
	NHL	19	12.1%	4	2.56%		0.029736

درسنا الفرق بين متوسطات الـ LDL ولم يكن هنالك أي فرق مهم إحصائياً بين المتوسطات، حيث كانت قيمة P أكبر من 0.05. **حسب الجدول 36.**

الجدول (36): متوسطات الـ LDL حسب الورم

		LDL		
		المتوسط	الانحراف المعياري	قيمة P
نوع الورم	ALL	55	36	0.358795
	AML	89.79	34	
	CLL	58.25	36	
	CML	53.18	32	
	HL	50.47	34	
	MM	51.52	33	
	NHL	48.91	29	

وقمنا أيضاً بدراسة الفروقات في متوسطات قيم LDL والحد المعياري، وتبين وجود فروقات مهمة إحصائياً بين متوسطات قيم الـ LDL لدى المرضى المُصابين بكل الخباثات الدموية باستثناء AML والحد المعياري والذي هو 70 والذي يعبر عن الحد الأعلى للقيمة المثالية عند الأصحاء والمعتمدة في الدراسات، وتبين وجود انخفاض هام إحصائياً في قيم الـ LDL عند جميع مرضى الخباثات الدموية المدروسة بينما كان هنالك ارتفاع غير مهم إحصائياً في تركيز الـ LDL لدى مرضى AML. **حسب الجدول 37**

الجدول (37): يوضح الفروقات في متوسطات تراكيز الـ LDL والحد المعياري حسب نوع الورم

نوع الورم	عدد العينة	المتوسط الحسابي	الفرق بين المتوسط	مجال الثقة للفرق بين المتوسطات		قيمة P
				الحد الأدنى	الحد الأعلى	

			والقيمة المعيارية			
ALL	15	55	15.000−	−12.74	32.74	0.036
AML	41	89.79	19.790	4.62	24.97	0.082
CLL	12	58.25	11.750−	−1.87	44.37	0.005
CML	17	53.18	16.820−	−9.26	23.61	0.038
HL	19	50.47	19.530−	−3.36	24.31	0.012
MM	27	51.52	18.480−	−8.55	25.58	0.004
NHL	23	48.91	21.090−	−1.94	35.76	0.007

الفصل الثالث: المناقشة

بدراسة علاقة الاختلاف بين نوع الورم والمتغيرات الأساسية:

- **تبين وجود اختلاف مهم بين أنواع الأورام آنفة الذكر حسب العمر** حيث كان **النسبة الأكبر من المرضى الذين يعانون من ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد ALL والنقوي الحاد AML ولمفوما هودجكنHL بعمر ال15-45 عام**، بينما بالمقابل **المرضى الذين يعانون من ابيضاض الدم اللمفاوي المزمن CLL و النقوي المزمن CML والورم النقوي المتعدد MM ولمفوما لاهودجكن NHL أكبر من 60 عام.**

مخالفة بذلك دراسةKarthik.S في الهند والمنشورة عام 2020 [12] والتي **لم يكن بنتيجتها أي اختلاف بين الأورام المدروسة** حسب العمر. بينما لم تتطرق الدراسات الأخرى للعمر.

- ولم يكن هنالك أي اختلاف مهم إحصائياً في نوع الأورام فيما بينها حسب الجنس وهي مخالفة لدراسة Karthik.S **حيث كان أغلب المرضى الذين يعانون من الأورام المدروسة فيها من الذكور بينما اكتفت باقي الدراسات بتوصيف الجنس دون مدلولاته الإحصائية.**
- ولم يكن هنالك أي اختلاف مهم إحصائياً في نوع الأورام فيما بينها حسب مشعر كتلة الجسم ومحيط الخصر.

مشابهة بذلك دراسة KULISZKIEWICZ-JANUS في بولندا عام 2008 [10]

وهي مخالفة لدراسة Abouzeid في مصر والمنشورة عام 2023 [9] وبينت الدراسة **وجود اختلاف مهم إحصائيا في الـ BMI حسب الجنس** حيث **كان 19(65.5%) من المرضى الذين يعانون من سمنة / زيادة وزن والمُصابين بالـ AML و ALL هم من النساء**

- ولم يكن هنالك أي اختلاف مهم إحصائياً بين الأورام حسب حالة شرب الكحول والتدخين وحتى السوابق المرضية.

الكوليسترول

أظهرت الدراسة الإحصائية ما يأتي:

- عدم وجود فروقات مهمة إحصائياً بين متوسطات قيم الكوليسترول لدى المرضى المُصابين بالخباثات الدموية والحد المعياري والذي يعبر عن انخفاض الكوليسترول، وتبين أن هنالك انخفاض بسيط في متوسطات قيم الكوليسترول لدى مرضى جميع الأورام المدروسة (الـALL وAML وCLL وHL وMM) وزيادة بسيطة في الكوليسترول لدى مرضى الابيضاض اللمفاوي المزمن CLL و لمفوما لاهودجكن NHL، إلا أن هذه الانخفاضات والارتفاعات لا يمكن أخذها بعين الاعتبار لأنها فروقات غير مهمة إحصائياً.
- لا يوجد اختلاف في نوع الورم حسب مستوى الكوليسترول.

- متوسطات قيم الكوليسترول قريبة من بعضها بين الأورام المدروسة والفروقات بينها ليس لها أي دلالة إحصائية.

ويمكن تلخيص ما سبق بالقول:

بقيت قيم الكوليسترول في الخباثات الدموية قريبة من بعضها ولا يوجد فارق مهم إحصائياً عند مقارنة متوسطاتها فيما بينها أو مقارنة قيمها مع الحدود المرجعية.

وربما يعود ذلك لكون نقص كوليسترول الدم ليس مرضاً شائعاً بين عامة السكان ويمكن رؤيته بسبب سوء التغذية وزيادة نشاط تكوين الكريات الحمر في حالات فقر الدم المزمن أي عندما تصبح الخباثات في مراحلها المتقدمة [163]، وقد اقتصرت دراستنا على قيمتها عند التشخيص.

وبالمقارنة مع الدراسات العالمية نجد أن النتيجة: توافق دراسة Abouzeid في مصر والمنشورة عام 2023 [9] (لم تجد اختلاف مهم احصائياً بقيمته بين مرضى الـ ALL والـ AML)، وأيضاً توافق دراسة KULISZKIEWICZ–JANUS في بولندا عام 2008 [10] عند مرضى HL،NHL،MM وتخالفها في مرضى ALL ذوي الانخفاض المهم احصائياً في قيمة الكوليسترول عند التشخيص ، كما أنها توافق دراسة Karthik.S في الهند والمنشورة عام 2020 [12] فمستويات الكوليسترول فيها على الحد الأدنى الطبيعي.

في حين أنها تخالف نتيجة دراستي Ozturk وآخرون في تركيا والمنشورة عام 2021 [8] (وجدت انخفاض مهم احصائياً في قيمته) وYavasoglu في تركيا والمنشورة عام 2007 [11] (وجدت انخفاض مهم احصائياً في قيمته عند مرضى MM).

الشحوم الثلاثية

أظهرت الدراسة الإحصائية ما يأتي:

- يوجد ارتفاع مهم إحصائياً في متوسطات قيم الشحوم الثلاثية لدى المرضى المُصابين بكل من الابيضاض اللمفاوي الحاد ALL والورم النقوي المتعددMM ولمفوما لاهودجكنNHL مقارنةً بالحد المعياري.

بينما كان هنالك انخفاض مهم إحصائياً في تركيز الشحوم الثلاثية لدى مرضى الورم النقوي المتعدد، حيث كان متوسط تركيز الشحوم لديهم 150.

- يوجد اختلاف مهم إحصائياً في نوع الورم حسب مستوى الشحوم الثلاثية
- هنالك اختلاف بين متوسطات قيم الشحوم الثلاثية:

متوسط الشحوم لدى مرضى ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد ALL هو الأعلى، ويأتي بعدها مرضى ابيضاض الدم النقوي المزمن CML

وهنالك ارتفاع كبير في متوسط تركيز الشحوم الثلاثية لدى مرضى لمفوما لاهودجكن NHL فيما وجد ارتفاع طفيف في متوسطات قيم الشحوم الثلاثية لدى المرضى المُصابين بابيضاض الدم النقوي الحاد AML وابيضاض

الدم اللمفاوي المزمن CML. وأخيراً كان هنالك انخفاض في متوسطات قيم الشحوم الثلاثية لدى مرضى لمفوما هودجكن NHL والورم النقوي المتعدد MM حيث وجد الانخفاض الأكبر في الشحوم الثلاثية.

- ويمكن تلخيص ما سبق بالقول:

تميزت قيم الشحوم الثلاثية بارتفاع مهم إحصائياً لدى كل من مرضى ALL، NHL CML، و انخفاض مهم إحصائياً لدى مرضىMM، وتمحورت حول الحد الأعلى الطبيعي لدى مرضى AML ،HL،CLL

وتفسر هذه النتيجة بأن:

أنزيم ليباز البروتين الدهني(LPL) ، الذي يحلل الدهون الثلاثية، هو إنزيم التحلل الدهني الرئيسي في البلازما[164] . في الاضطرابات التكاثرية اللمفية، قد تزيد الأجسام المضادة من إزالة العوامل المطلوبة لنشاط LPL أو قد تعطل نشاط LPL وبالتالي يفسر زيادة نسبتها في البلازما[165] ، كما يفسر ارتفاع الشحوم الثلاثية في البلازما بزيادة في تخليق الدهون الثلاثية الكبدية[166]

- وبالمقارنة مع الدراسات العالمية نجد أن النتيجة: توافق نتيجة كل من دراسة Abouzeid عام 2020 [9] (ارتفاع مهم احصائياً بقيمته بين مرضى الـALL والـAML)، وKULISZKIEWICZ–JANUS عام 2008 [10] (في مرضى NHL،HL،ALL) وتخالفها في مرضى MM حيث أنها أيضاً مرتفعة بشكل مهم إحصائيا، وكذلك الحال في دراسة Ozturk وآخرون عام 2021 [8] (أيضاً توافقها في جميع المرضى وتخالفها في مرضى MM)

فيما تخالف نتيجة دراسة Yavasoglu عام 2007 [11] (لا اختلاف بين مرضى الـMM والشواهد حسب مستوى الـTG)، ودراسة Karthik.S عام 2020 [12] (فقيمته على الحد الأدنى للطبيعي عند جميع الأورام الدموية المدروسة، ولكنها توافقها في مرضى MM)

الـ HDL

أظهرت الدراسة الإحصائية ما يأتي:

- وجود فروقات مهمة إحصائياً بين متوسطات قيم الـ HDL لدى المرضى المُصابين بكل من الورم النقوي المتعدد MM ولمفوما هودجكن HL والحد المعياري ، وتبين وجود انخفاض في قيم الـ HDL لديهم.

في حين كان هنالك انخفاض غير مهم إحصائياً في تركيز الـ HDL لدى باقي المرضى.

- لا توجد علاقة مهمة إحصائياً لاختلاف نوع الورم حسب مستوى الـ HDL.
- لم يكن هنالك أي فرق مهم إحصائياً بين متوسطات الـ HDL حسب نوع الورم.

- ويمكن تلخيص ما سبق بالقول:

انخفضت قيم الـ HDL بشكل مهم إحصائياً لدى لمرضى MM،HL

وربما يعود ذلك لنقص فعالية بروتين نقل استر الكولسترولCETP والليباز الكبدي المحتمل تواجده بشكل أكبر في هذين النمطين من الخباثة مما يؤدي إلى نقص معدل نقل الكوليسترول المؤستر من HDL لأحد الليبوبروتينات الحاوية على ApoB مثل VLDL وIDL فضلاً عن نقص تحول HDL2 لـHDL3 [167] .

- وبالمقارنة مع الدراسات العالمية نجد أن النتيجة: توافق نتيجة دراسة Abouzeid عام 2020 [9] (لا اختلاف مهم احصائياً بقيمته بين مرضى الـALL والـAML)، ودراسة Yavasoglu عام 2007 [11] (لا اختلاف بين مرضى الـMM والشواهد حسب مستوى الـHDL)، وتوافق دراسة Karthik.S عام 2020 [12] في مرضى MM،HL وتخالفها في باقي المرضى، وأيضاً توافق دراسة Ozturk وآخرون عام 2021 [8] في مرضى MM،HL وتخالفها في باقي المرضى، وتوافق دراسة KULISZKIEWICZ–JANUS عام 2008 [10] في مرضى MM،HL وتخالفها في مرضى NHL،ALL

الـ LDL

أظهرت الدراسة الإحصائية ما يأتي:

- وجود فروقات مهمة إحصائياً بين متوسطات قيم الـ LDL لدى المرضى المُصابين بكل من الابيضاض اللمفاوي المزمن والحد المعياري والذي هو 50 والذي يعبر عن الحد الذي يجب أن تكون قيم الـ HDL عندها أو أعلى، وتبين وجود انخفاض في قيم الـ LDL، حيث كان متوسط القيم عند مرضى الابيضاض اللمفاوي المزمن بينما كان هنالك ارتفاع غير مهم إحصائياً في تركيز الـ LDL لدى باقي المرضى.
- يوجد اختلاف مهم إحصائياً في نوع الورم حسب مستوى الـ LDL ، حيث كانت قيمة P أصغر من 0.05 حسب الجدول 35.
- لم يكن هنالك أي فرق مهم إحصائياً بين متوسطاتLDL ، حيث كانت قيمة P أكبر من 0.05. حسب الجدول 36.

- ويمكن تلخيص ما سبق بالقول:

انخفضت قيم LDL بشكل مهم إحصائياً عند جميع مرضى الخباثات الدموية باستثناء مرضى AML حيث تميزت بارتفاع غير مهم إحصائياً.

قد أثبتت الدراسات التجريبية أن خلايا سرطان الدم تفرز عامل مثبط لسرطان الدم(HLIF) ، مما يقلل من مستوى الكوليسترول في البلازما من خلال تنظيم مستقبلات LDL-C على خلايا الكبد [168] ولا يوجد تفسير واضح لقيمته لدى مرضى AML

وبالمقارنة مع الدراسات العالمية نجد أن النتيجة: توافق دراسة Ozturk عام 2021 [8] في جميع المرضى وتخالفها في مرضى AML (حيث وجدت انخفاضاً في قيمته لديهم)،وتوافق نتيجة دراسة KULISZKIEWICZ– JANUS عام 2008 [10]، وتوافق أيضاً نتيجة دراسة Yavasoglu عام 2007 [11] في مرضى ال MM. وخالفت نتيجة دراسة Abouzeid عام 2020 [9] (حيث لم تجد اختلاف في قيم LDL بين مرضى ALL و AML)، بينما لم تتطرق دراسة Karthik.S لقيم ال LDL.

الدراسات المرجعية:

يوضح الجدول رقم (38) مقارنة بين الدراسة الحالية وبعض الدراسات العالمية.

الجدول رقم (38): مقارنة بين الدراسة الحالية وبعض الدراسات العالمية.

الدراسة	المكان	وصف الدراسة	النتائج
الدراسة الحالية	سوريا 2023	– دراسة مقطعية مستعرضة، شملت 156 مريضاً مشخص لهم أحد الخباثات الدموية ولم يتلقوا العلاج. 15ALL، 42AML، 12CLL، 16CML ، 19HL 23NHL ، 27MM –متوسط عمر المرضى 51 سنة	• اختلاف مهم بين أنواع الخباثات الدموية حسب العمر. • بقيت قيم الكوليسترول في الخباثات الدموية قريبة من بعضها ولا يوجد فارق مهم إحصائياً عند مقارنة متوسطاتها فيما بينها أو مقارنة قيمها مع الحدود المرجعية. • ارتفاع ال TG لدى كل من مرضى ALL، CML NHL، و انخفاضها لدى مرضىMM • انخفضت قيم الـ HDL بشكل مهم إحصائياً لدى لمرضى MM،HL • انخفاض LDL عند جميع مرضى الخباثات الدموية باستثناء مرضى AML .
Ozturk et al. [8]	جامعة إسطنبول مدنيات في تركيا 2021	–دراسة مقارنة راجعة شملت 6 سنوات (2015–2021). شملت 98 مريضاً لم يتلقوا علاجاً كيميائيا (–48NHL	• انخفاض قيم HDL،LDL،CHOL عند مرضى AML وALL و CLL و HL و NHL مقارنة مع الأشخاص الطبيعيين • ارتفاع TG لدى كل مرضى الأورام المذكورة ولم تتأثر عند مرضى CLL و AML.

		3HL-26AML-14ALL-2CLL-5MDS) و 40 شاهد من الأشخاص الطبيعيين.	
Abouzeid et al [9]	جامعة المنصورة مصر 2023	-دراسة استباقية أُجريت بين عامي 2018-2019 ، 50 مريضاً مشخصين حديثاً بالابيضاض الحاد(16ALL،34AML) -الذكور بالنسبة للإناث 25:25 29 منهم لديهم زيادة في الوزن أو بدانة	• وجود اختلاف مهم إحصائيا في الـ BMI حسب الجنس فزيادة الوزن والسمنة ارتبطت مع المرضى الإناث ، ومع مرضى ال AML • ارتفاع TG مرتبط إحصائياً مع ال ALL • لم يكن هنالك أي اختلاف مهم إحصائياً بين الأورام في مستويات كل من HDL،LDL،CHOL
Kuliszkiewicz-Janus et al. [10]	بولندا 2005-2006	238 مريض الذكور للإناث 110:128 أعمارهم تتراوح بين 20-80 سنة (وسطياً 52 عام) 84ALL -62NHL-35HL 25MM وتمت مقارنتهم مع 110 شخص طبيعي	• لا اختلاف مهم إحصائياً مع الأشخاص الطبيعين في مشعر كتلة الجسم. • عند التشخيص ومقارنة بمجموعة الشواهد كان: متوسط مستوى الHDL منخفض بشكل مهم إحصائياً عند مرضى ALL وHL و NHL و MM ، ومتوسط مستوى الLDL منخفض بشكل مهم إحصائياًعند مرضى ALL وHL ، ومستوى الكوليسترول الكلي انخفاضه كان مهماً إحصائيا عند مرضى ALL ، أما بالنسبة للشحوم الثلاثية فكانت مرتفعة بشكل مهم احصائياً عند مرضى MM,NHL,HL,ALL .

Yavasoglu et al. [11]	جامعة عدنان مندريس تركيا ونشرت 2007	-دراسة استباقية أُجريت بين عامي 2005-2007 102 مريض مُصاب بالـMM وتمت مقارنتهم مع 71 شاهد غير مُصابين بأي ورم	• اختلاف بين المجموعتين (مرضى الـMM و مجموعة الشاهد) مهم إحصائياً في مستوى الكوليسترول الكلي والـLDL والـHDL • لا اختلاف بين المجموعتين حسب الشحوم الثلاثية والـ VLDL.
Karthik.S et al. [12]	الهند 2020	دراسة حشدية أُجريت بين عامي 2018-2019 50 مريض مشخصين حديثاً بخباثات دموية . من فئات عمرية مختلفة متساوية: 14 مريض أقل من 30 سنة، و13 بين 31-40 سنة، و11 عمرهم 41-50، و12 عمرهم أكبر من 50 نسبة الذكور للإناث 15:35 8،9HL،11CML،13AML 9MM،NHL	• هنالك انخفاض مهم إحصائياً بالنسبة لل CHOL والـHDL و TG لدى مرضى AML و CML. • ارتفاع مهم إحصائياً في متوسطات تراكيز TG والكوليسترول والـHDL لدى مرضى HL و NHL • الكوليسترول والـHDL والـ TG على الحد الأدنى للطبيعي عند مرضى MM

الفصل الرابع: الاستنتاج والمحددات والتوصيات

أولاً- الاستنتاج:

- ترتبط الخباثات الدموية باضطراب مستويات شحوم الدم، وهناك حاجة لمزيد من الدراسات لتحديد تغيراتها خلال أطوار المرض والهوادة ودورها كمشعر إنذاري.

ثانياً- محددات الدراسة:

- الدراسة المقطعية المستعرضة لا تثبت بالضرورة وجود العلاقة السببية بين الخباثات الدموية ومستويات شحوم الدم

ثالثا- التوصيات والمقترحات:

-استقصاء قيم شحوم الدم المضطربة سواء ارتفاعاً أو انخفاضاً للبحث عن خباثة دموية كامنة.

-إجراء المزيد من الدراسات المستقبلية لتحديد تغير قيم شحوم الدم تبعاً لأطوار المرض والهوادة وإمكانية استخدامها كمشعر للإنذار والمتابعة.

المراجع

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin (2021) 71(3):209–49. doi:10.3322/caac.21660.
2. Halton JM, Nazir DJ, McQueen MJ, Barr RD. Blood lipid profiles in children with acute lymphoblastic leukemia. Cancer 1998; 83: 379-384.
3. Zhang J, Liu Y, Li Q, Xu A, Hu Y, Sun C. Ferroptosis in hematological malignancies and its potential network with abnormal tumor metabolism. BioMed Pharmacother (2022) 148:112747. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112747
4. Bora K, Pathak MS, Borah P, Das D. Variation in Lipid Profile Across Different Patterns of Obesity – Observations from. J Clin Diagnostic Res. 2015;9(11):18.
5. Elmehdawi RR. Hypolipidemia: a word of caution. Libyan J Med. 2008;3:84-90.
6. Journal of the Endocrine Society, Volume 5, Issue Supplement_1, April-May 2021, Page A306, https://doi.org/10.1210/jendso/bvab048.624 Published: 03 May 2021
7. Knopfholz J, Disserol CCD, Pierin AJ, Schirr FL, Streisky L, Takito LL, et al. Validation of the Friedewald Formula in Patients with Metabolic Syndrome. Cholesterol [Internet]. 2014 Feb 6;2014:1–5. Available from:https://www.hindawi.com/journals/cholesterol/2014/261878/
8. Ozturk E. The Relationship Between Hematological Malignancy and Lipid Profile. Medeni Med J. 2021;36(2):146-151. doi: 10.5222/MMJ.2021.91145. Epub 2021 Jun 18. PMID: 34239767; PMCID: PMC8226404.
9. Tarek E. Abouzeid et al., Prognostic impact of lipid profile in adult Egyptian acute leukemia patients. Acta Haematologica Polonica, 2023 Mar; 0001–5814. doi:10.5603/AHP.
10. Kuliszkiewicz-Janus M, Małecki R, Mohamed AS. Lipid changes occuring in the course of hematological cancers. Cell Mol Biol Lett. 2008;13(3):465-74. doi: 10.2478/s11658-008-0014-9. Epub 2008 May 6. PMID: 18463797; PMCID: PMC6275614.
11. Yavasoglu I, Tombuloglu M, Kadikoylu G, Donmez A, Cagirgan S, Bolaman Z. Cholesterol levels in patients with multiple myeloma. Ann Hematol. 2008 Mar;87(3):223-8. doi: 10.1007/s00277-007-0375-6. Epub 2007 Sep 15. PMID: 17874102.
12. Karthik, S Prognostic Significance of Lipid Profile Alterations in Course of Hematological Malignancies. Masters thesis, Coimbatore Medical College, Coimbatore(2020). http://repository-tnmgrmu.ac.in/id/eprint/13303
13. Armitage JO. "Early-stage Hodgkin's lymphoma". The New England Journal of Medicine(August 2010). 363 (7): 653–662. doi:10.1056/NEJMra1003733. PMID 20818856

14. John Hughes Bennett, Rudolf Virchow… and Alfred Donné: the first description of leukemia The Hematology Journal(2001)
15. Lichtman MA, Spivak JL, Shattil SJ, Boxer LA, Henderson ES. , Hematology: Landmark Papers of the Twentieth Century, 2000 San Diego, CA Academic Press Google Scholar
16. Lichtman MA. Wiernik PH, Goldman JM, Dutcher JP, Kyle RA. Historical landmarks in the understanding of the lymphomas., Neoplastic Diseases of the Blood, 2013New York, NYSpringer(pg. 789-833) Google Scholar
17. Kang ZJ, Liu YF, Xu LZ, Long ZJ, Huang D, Yang Y, Liu B, Feng JX, Pan YJ, Yan JS, Liu Q. The Philadelphia chromosome in leukemogenesis. Chin J Cancer. 2016 May 27;35:48. - PMC - PubMed
18. Dawson PJ. Whatever happened to Dorothy Reed? Ann Diagn Pathol. 2003 Jun;7(3):195-203. [PubMed] [Reference list]
19. Arber, D.A., et al., The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood, 2016. 127(20): p. 2391-2405.
20. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin 2018; 68: 7–30. 2
21. Leukemia Lymphoma Society: Facts Book, 2018-2019. Accessed December 30, 2019. www. lls.org.

22. Roberts KG. Genetics and prognosis of ALL in children vs adults. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2018 Nov 30;2018(1):137-145. [PMC free article] [PubMed] [Reference list]
23. Leukemia Lymphoma Society: Facts Book, 2018-2019. Accessed December 30, 2019. www. lls.org
24. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin 2018; 68: 7–30.
25. Chen X, Wang F, Wang T, Yuan L, Liu H. Advances in fusion gene research and fusion gene families in hematological malignancies. Int J Med Rev. 2019;6:45–50.
26. Jain N, Roberts KG, Jabbour E, et al. Ph-like acute lymphoblastic leukemia: a high-risk subtype in adults. Blood. 2017;129:572.
27. Liberzon E, Avigad S, Stark B, et al. Germ-line ATM gene alterations are associated with susceptibility to sporadic T-cell acute lymphoblastic leukemia in children. Genes Chromosomes Cancer. 2004;39:161.
28. Hertzberg L, Vendramini E, Ganmore I, et al. Down syndrome acute lymphoblastic leu¬kemia, a highly heterogeneous disease in which aberrant expression of CRLF2 is asso¬ciated with mutated JAK2: a report from the International BFM Study Group. Blood. 2010;115:1006.
29. Ostermaier KK. Down Syndrome: Clinical Features and Diagnosis. In: Post TW, ed. UpToDate .Waltham, MA: UpToDate.https://www.uptodate.com/contents/down-

syndrome-clinical-features-and-diagnosis.Last updated November 23, 2015. Accessed April 13, 2017.
30. Advani AS, Aster JC. Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. Accessed December 30, 2019. http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-pathologic-features-and-diagnosis-of-precursor-b-cell-acute-lymphoblastic-leukemia-lymphoma
31. Horton TM, Steuber CP. Overview of the presentation and diagnosis of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. In: Post TW, ed. UpToDate .Waltham, MA: UpToDate.https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-presentation-and-diagnosis-of-acute-lymphoblastic-leukemia-in-children-and-adolescents.Last updated October 13, 2016. Accessed April 13, 2017.
32. Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). https://pedclerk.bsd.uchicago.edu/page/acute-lymphoblastic-leukemia-all-0. Updated: January 1, 2013. Accessed: April 13, 2017.
33. Arber DA, Borowitz MJ, Cessna M, et al. Initial Diagnostic Workup of Acute Leukemia: Guideline From the College of American Pathologists and the American Society of Hematology. Arch Pathol Lab Med. 2017; 141(10): p.1342-1393. doi: 10.5858/arpa.2016-0504-cp.| Open in Read by QxMD
34. Alexander TB, Gu Z, Iacobucci I, et al. The genetic basis and cell of origin of mixed phenotype acute leukemia. Nature. 2018;562(7727):373
35. Winick N, Devidas M, Chen S, et al. Impact of initial CSF findings on outcome among patients with National Cancer Institute standard- and high-risk B-cell acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol. 2017;35(22):2527.
36. Brown PA, Wieduwilt M, Logan A, et al. Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 1.2019 NCCN Guidelines. J Natl Compr Canc Netw. 2019;17(5):414
37. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2016; 27: p.v69-v82. doi: 10.1093/annonc/mdw025.| Open in Read by QxMD
38. Jeha S, Pei D, Choi J, et al. Improved CNS control of childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation: St Jude Total Therapy Study 16. J Clin Oncol. 2019;37(35):3377.
39. Vora A, Andreano A, Pui CH, et al. Influence of cranial radiotherapy on outcome in children with acute lymphoblastic leukemia treated with contemporary therapy. J Clin Oncol. 2016;34(9):919.
40. Hallek M, Shanafelt TD, Eichhorst B. "Chronic lymphocytic leukaemia". Lancet. 391 (10129): 1524–1537. doi:10.1016/S0140-6736(18)30422-7. PMID 29477250. S2CID 3517733.

41. The Surveillance E, and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Leukemia—Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html; 2021.
42. Bassig BA, Au WY, Mang O, et al. Subtype-specific incidence rates of lymphoid malignancies in Hong Kong compared to the United States, 2001-2010. Cancer Epidemiol. 2016;42:15-23
43. Bosch F, Dalla-Favera R. Chronic lymphocytic leukaemia: from genetics to treatment. Nat Rev Clin Oncol. 2019;16:684-701.
44. Giacopelli B, Zhao Q, Ruppert AS, et al. Developmental subtypes assessed by DNA methylation-iPLEX forecast the natural history of chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2019;134:688-698.
45. Casola S, Perucho L, Tripodo C, Sindaco P, Ponzoni M, Facchetti F. The B-cell recep¬tor in control of tumor B-cell fitness: Biology and clinical relevance. Immunol Rev. 2019;288:198-213.
46. Mir MA. Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). In: Besa EC Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). New York, NY: WebMD.http://emedicine.medscape.com/article/199313. February 3, 2017. Accessed April 14, 2017.
47. Miller CR, Heerema NA. Culture and harvest of CpG-stimulated peripheral blood or bone marrow in chronic lymphocytic leukemia. Methods Mol Biol. 2019;1881:27-34
48. Wierda WG, Byrd JC, Abramson JS, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lym¬phocytic Lymphoma, Version 4.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2020;18:185-217
49. Rai KR, Stilgenbauer S. Clinical Presentation, Pathologic Features, Diagnosis, and Differential Diagnosis of Chronic Lymphocytic Leukemia. In: Post TW, ed. UpToDate .Waltham, MA: UpToDate.https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-pathologic-features-diagnosis-and-differential-diagnosis-of-chronic-lymphocytic-leukemia.Last updated February 1, 2018. Accessed April 1, 2018.
50. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021; 32(1): p.23-33. doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.019.| Open in Read by QxMD
51. Brem EA, O'Brien S. Frontline Management of CLL in 2021. JCO Oncol Pract. 2022; 18(2): p.109-113. doi: 10.1200/op.21.00258.| Open in Read by QxMD
52. Panagopoulou P, Skalkidou A, Marcotte E, et al. Parental age and the risk of childhood acute myeloid leukemia: results from the Childhood Leukemia International Consor¬tium. Cancer Epidemiol. 2019;59:158.
53. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin 2020; 70:7.

54. Tsushima H, Iwanaga M, Miyazaki Y. Late effect of atomic bomb radiation on myeloid disorders: leukemia and myelodysplastic syndromes. Int J Hematol. 2012;95:232.
55. Johnson GT, Harbison SC, McCluskey JD, Harbison RD. Characterization of cancer risk from airborne benzene exposure. Regul Toxicol Pharmacol. 2009;55:361.
56. Patel DM, Jones RR, Booth BJ, et al. Parental occupational exposure to pesticides, animals and organic dust and risk of childhood leukemia and central nervous sys¬tem tumors: findings from the International Childhood Cancer Cohort Consortium (I4C). Int J Cancer. 2020;146(4):943
57. Mazzerella L, Botteri E, Matthews A, et al. Obesity is a risk factor for acute promyelo¬cytic leukemia: evidence from population cross-sectional studies and correlation with flt3 mutations and polyunsaturated fat metabolism. Haematologica. Published online September 12, 2019. doi: 10.3324/haematol.2019.223925.
58. Seiter, K.. Acute Myeloid Leukemia (AML). In: Besa, E.M. Acute Myeloid Leukemia (AML). New York, NY: WebMD.https://emedicine.medscape.com/article/197802-overview#showall. December 5, 2018. Accessed March 14, 2019.
59. Roloff GW, Griffiths EA. When to obtain genomic data in acute myeloid leukemia (AML) and which mutations matter. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2018;2018:35.
60. Arber DA. The 2016 WHO classification of acute myeloid leukemia: what the practic¬ing clinician needs to know. Semin Hematol. 2019;56:90.
61. Agabegi SS, Agabegi ED. Step-Up To Medicine. Wolters Kluwer Health; 2015
62. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine, Twentieth Edition (Vol.1 & Vol.2). McGraw-Hill Education / Medical; 2018
63. Goldman L, Schafer AI. Goldman-Cecil Medicine, 2-Volume Set. Elsevier; 2019
64. Acute Myeloid Leukemia (AML) Subtypes and Prognostic Factors. American Cancer Society. Available at http://www.cancer.org/cancer/leukemia-acutemyeloidaml/detailedguide/leukemia-acute-myeloid-myelogenous-classified. August 21, 2018; Accessed: December 30, 2020.
65. Heuser M, Ofran Y, Boissel N, et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2020; 31(6): p.697-712. doi: 10.1016/j.annonc.2020.02.018.| Open in Read by QxMD
66. NCCN Guidelines Version 2.2020 acute myeloid leukemia. Accessed January, 2020. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
67. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2018 update on diagnosis, therapy and monitoring. American Journal of Hematology. 2018; 93(3): p.442-459. doi: 10.1002/ajh.25011.| Open in Read by QxMD

68. Delord M, Foulon S, Cayuela JM, et al. The rising prevalence of chronic myeloid leukemia in France. Leuk Res. 2018;69:94.
69. Hu LH, Pu LF, Yang DD, et al. How to detect the rare BCR-ABL (e14a3) transcript: a case report and literature review. Oncol Lett. 2017;14:5619.
70. Castagnetti F, Gugliotta G, Breccia M, et al. The BCR-ABL1 transcript type influences response and outcome in Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients treated frontline with imatinib. Am J Hematol. 2017;92:797.
71. Pemmaraju N, Cortes J. Chronic myeloid leukemia in adolescents and young adults: patient characteristics, outcomes and review of the literature. Acta Haematol. 2014;132:298.
72. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. The Biology of Chronic Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 1999; 341(3): p.164-172. doi: 10.1056/nejm199907153410306.| Open in Read by QxMD
73. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2017; 28: p.iv41-iv51. doi: 10.1093/annonc/mdx219.| Open in Read by QxMD
74. Molica M, Massaro F, Breccia M. Diagnostic and prognostic cytogenetics of chronic myeloid leukaemia: an update. Expert Rev Mol Diagn. 2017;17:1001–1008. [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]
75. Eden RE, Coviello JM. Chronic Myelogenous Leukemia. 2020. [Google Scholar]
76. NCCN Practice Guidelines in Oncology. Version 1.2019. Accessed June 3, 2020. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx
77. Hoffmann VS, Hasford J, Deininger M, et al. Systematic review and meta-analysis of standard-dose imatinib vs. high-dose imatinib and second generation tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia. J Cancer Res Clin Oncol. 2017; 143:1311.
78. Swerdlow, S.H., et al., WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Vol. 2. 2008: International agency for research on cancer Lyon.
79. Asif S, Raza S. Long-term time trends in incidence, survival and mortality of Hodgkin lymphoma in the United States: A surveillance, epidemiology, and end results (SEER) database study 1975-2015. Journal of Clinical Oncology. 2019; 37(15_suppl): pp. e19014–e19014. doi: 10.1200/jco.2019.37.15_suppl.e19014.
80. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016;127(20):2375-2390.
81. Cancer Research UK. Hodgkin lymphoma risk factors. http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/hodgkin-lymphoma/risk-factors. Updated February 8, 2017. Accessed February 8, 2017.

82. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2018; 93(5): pp. 704–715. doi: 10.1002/ajh.25071.
83. Mauch PM, Kalish LA, Kadin M, Coleman CN, Osteen R, Hellman S. Patterns of presentation of Hodgkin disease. Implications for etiology and pathogenesis. Cancer. 1993; 71(6): pp. 2062–2071. doi: 10.1002/1097-0142(19930315)71:6<2062::aid-cncr2820710622>3.0.co;2-0.
84. Friedman DL. Hodgkin Lymphoma. Elsevier; 2016: pp. 429–441.
85. Porwit A, McCullough JJ, Erber WN. Blood and Bone Marrow Pathology. Churchill Livingstone; 2011.
86. Mauch PM, Canellos GP, Arnold S Freedman AS, Rosmarin AG. Staging and Prognosis of Hodgkin Lymphoma. In: Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/staging-and-prognosis-of-hodgkin-lymphoma. Last updated February 21, 2017. Accessed August 4, 2017.

87. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, et al. NCCN Guidelines Insights: Hodgkin Lymphoma, Version 1.2018. J Natl Compr Cancer Netw. 2018;16(3):245-254.
88. Fermé C, Thomas J, Brice P, et al. ABVD or BEACOPPbaseline along with involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin Lymphoma with risk factors: results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)–Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) H9-U interg. Eur J Cancer. 2017;81:45-55.
89. The American Cancer Society medical and editorial content team. Key Statistics for Non-Hodgkin Lymphoma. https://www.cancer.org/cancer/non-hodgkin-lymphoma/about/key-statistics.html. Updated January 8, 2020. Accessed October 17, 2020.
90. Caligiuri M, Levi MM, Kaushansky K, et al. Williams Hematology, 9E. McGraw-Hill Education / Medical; 2015

91. The American Cancer Society medical and editorial content team. Non-Hodgkin Lymphoma Risk Factors. https://www.cancer.org/cancer/non-hodgkin-lymphoma/causes-risks-prevention/risk-factors.html. Updated June 9, 2020. Accessed October 16, 2020
92. Kellerman RD. Conn's Current Therapy 2020. Elsevier; 2019.

93. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), B-Cell Lymphomas. National Comprehensive Cancer Network. Updated May 11, 2023. Accessed May 6, 2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf
94. Freedman AS, Friedberg DW. Evaluation, staging, and response assessment of non-Hodgkin lymphoma. In: Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/evaluation-staging-and-response-assessment-of-non-hodgkin-lymphoma. Last updated February 2, 2017. Accessed February 8, 2017.

95. Posthuma HLA, Zijlstra JM, Visser O, Lugtenburg P, KerstenMJ, DinmohamedAG.Primary therapy and survival among patients with nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a population-based analysis in the Netherlands, 1993-2016.Br J Haematol. 2020;189(1):117-121.
96. Cencini E, Fabbri A, Bocchia M. Rituximab plus ABVD in newly diagnosed nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. Br J Haematol. 2017;176(5):831-833.
97. Robak T, Pylypenko H, Verhoef G, et al; LYM-3002 Investigators. Frontline bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (VR-CAP) versus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in transplantation-ineligible patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: final overall survival results of a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol. 2018;19(11):1449-1458. doi:10.1016/S1470-2045(18)30685-5
98. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. Mayo Clinic Proceedings. 2003; 78(1): pp. 21–33. doi: 10.4065/78.1.21.
99. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. Leukemia. 2009; 23(12): pp. 2210–2221. doi: 10.1038/leu.2009.174.
100. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann. Oncol. 2021; 32(3): pp. 309–322. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.014.
101. Cowan AJ, Green DJ, Kwok M, et al. Diagnosis and Management of Multiple Myeloma. JAMA. 2022; 327(5): p. 464. doi: 10.1001/jama.2022.0003.
102. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014; 15(12): pp. e538–e548. doi: 10.1016/s1470-2045(14)70442-5.

103. "International Myeloma Working Group (IMWG) criteria for the diagnosis of multiple myeloma". International Myeloma Foundation. Retrieved June 11, 2023.
104. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol. 2022; 97(8): pp. 1086–1107. doi: 10.1002/ajh.26590.
105. Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, et al. Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2019; 37(14): pp. 1228–1263. doi: 10.1200/jco.18.02096.

106. Terpos E, Zamagni E, Lentzsch S, et al. Treatment of multiple myeloma-related bone disease: recommendations from the Bone Working Group of the International Myeloma Working Group. Lancet Oncol. 2021; 22(3): pp. e119–e130. doi: 10.1016/s1470-2045(20)30559-3.

107. Aryal Sagar. Lipids- definition, properties, structure, types, examples, functions(2018). Retrieved from https://microbenotes.com/lipids-properties-structure-classification-and-functions/.
108. Liebisch G, Fahy E, Aoki J, Dennis EA, Durand T, Ejsing CS, Fedorova M, Feussner I, Griffiths WJ, Köfeler H, Merrill AH Jr, Murphy RC, O'Donnell VB, Oskolkova O, Subramaniam S, Wakelam MJO, Spener F. Update on LIPID MAPS classification, nomenclature, and shorthand notation for MS-derived lipid structures. J. Lipid Res. (2020) 61: 1539-1555. PubMed ID: 33037133.
109. Liebisch, G. and 15 others. Update on LIPID MAPS classification, nomenclature, and shorthand notation for MS-derived lipid structures. J. Lipid Res., 61, 1539-1555 (2020); DOI.
110. Kopin L, Lowenstein C. Dyslipidemia. Ann Intern Med. 2017 Dec 05;167(11):ITC81-ITC96. [PubMed]
111. BRAZILIAN SOCIETY OF CARDIOLOGY. Update of the Brazilian guideline on dyslipidemia and prevention of atherosclerosis2017.Availableat:<http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes/2017/02_DIRETRIZ_DE_DISLIPIDEMIAS.pdf>. Accessed on May 17, 2021
112. Schaefer EJ, Geller AS, Endress G. The biochemical and genetic diagnosis of lipid disorders. Curr Opin Lipidol. 2019 Apr;30(2):56-62.
113. Kuliszkiewicz-Janus M, Małecki R, Mohamed AS. Lipid changes occuring in the course of hematological cancers. Cell Mol Biol Lett. 2008;13:465-74. [CrossRef].
114. R¨ohrig, F., and A. Schulze. The multifaceted roles of fatty acid synthesis in cancer. Nat. Rev. Cancer. 2016. 16:732–749. https://doi.org/10.1038/nrc.2016 89.
115. Zhao Y, Hasse S, Zhao C, Bourgoin SG. Targeting the autotaxin - Lysophosphatidic acid receptor axis in cardiovascular diseases. Biochem Pharmacol. 2019 Jun;164:74-81. [PubMed] [Reference list]
116. Laufs U, Parhofer KG, Ginsberg HN, Hegele RA. Clinical review on triglycerides. Eur Heart J 2020; 41:99.
117. Kalpio, M., Linderborg, K.M., Fabritius, M., Kallio, H. and Yang, B.R. Strategy for stereospecific characterization of natural triacylglycerols using multidimensional chromatography and mass spectrometry. J. Chromatogr. A, 1641, 461992 (2021);
118. Lange, M., Angelidou, G., Ni, Z., Criscuolo, A., Schiller, J., Blüher, M. and Fedorova, M. AdipoAtlas: A reference lipidome for human white adipose tissue. Cell Rep. Med., 2, 100407 (2021);
119. Wen, Y., Chen, Y.Q. and Konrad, R.J. The regulation of triacylglycerol metabolism and lipoprotein lipase activity. Advanced Biol., 6, 2200093 (2022);
Fong LG, Young SG, Beigneux AP, Bensadoun A, Oberer M, Jiang H, Ploug M. GPIHBP1 and Plasma Triglyceride Metabolism. Trends Endocrinol Metab. 2016;27:455–469.

120. Rygiel K. Hypertriglyceridemia - Common Causes, Prevention and Treatment Strategies. Curr Cardiol Rev. 2018 Mar 14;14(1):67-76.
121. Klein-Szanto AJP, Bassi DE. Keep recycling going: New approaches to reduce LDL-C. Biochem Pharmacol. 2019 Jun;164:336-341.
122. Melmed S, S.Polonsky K, Larsen R, Kronenberg HM. Disorders of Carbsohydrate and Fat Metabolism. In: WILLIAMS. 13th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2016. p. 1660–700.05:49 PM
123. Feingold KR. Introduction to Lipids and Lipoproteins [Internet]. San Francisco; 2021. 1–28 p. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305896/#_NBK305896_pubdet_
124. Carr SS, Hooper AJ, Sullivan DR, Burnett JR. Non-HDL-cholesterol and apolipoprotein B compared with LDL-cholesterol in atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment. Pathology. 2019 Feb;51(2):148-154.
125. Darabi, M. and Kontush, A. High-density lipoproteins (HDL): Novel function and therapeutic applications. Biochim. Biophys. Acta, Lipids, 1867, 159058 (2022); DOI.
126. Ke, L.Y., Law, S.H., Mishra, V.K., Parveen, F., Chan, H.C., Lu, Y.H. and Chu, C.S. Molecular and cellular mechanisms of electronegative lipoproteins in cardiovascular diseases. Biomedicines, 8, 550 (2020);
127. Cho, K.H. The current status of research on high-density lipoproteins (HDL): a paradigm shift from HDL quantity to HDL quality and HDL functionality. Int. J. Mol. Sci., 23, 3967 (2022); DOI.
128. S.G. Thacker, A. Zarzour, Y. Chen, M.S. Alcicek, L.A. Freeman, D.O. Sviridov, et al.High-density lipoprotein reduces inflammation from cholesterol crystals by inhibiting inflammasome activation Immunology, 149 (2016), pp. 306-319
129. Gonen, A. and Miller, Y.I. From inert storage to biological activity-in search of identity for oxidized cholesteryl esters. Front. Endocrin., 11, 602252 (2020); DOI.
130. Meng, Y., Heybrock, S., Neculai, D. and Saftig, P. Cholesterol handling in lysosomes and beyond. Trends Cell Biol., 30, 452-466 (2020); DOI.
131. Ikonen, E. and Zhou, X. Cholesterol transport between cellular membranes: A balancing act between interconnected lipid fluxes. Developmental Cell, 56, 1430-1436 (2021); DOI.
132. Brown, M.S., Radhakrishnan, A. and Goldstein, J.L. Retrospective on cholesterol homeostasis: the central role of Scap. Annu. Rev. Biochem., 87, 783-807 (2018); DOI.
133. Pfrieger, F.W. The Niemann-Pick type diseases - A synopsis of inborn errors in sphingolipid and cholesterol metabolism. Prog. Lipid Res., 90, 101225 (2023); DOI.
134. Gonen, A. and Miller, Y.I. From inert storage to biological activity-in search of identity for oxidized cholesteryl esters. Front. Endocrin., 11, 602252 (2020); DOI.

135. Hai, Q.M. and Smith, J.D. Acyl-coenzyme A: cholesterol acyltransferase (ACAT) in cholesterol metabolism: from its discovery to clinical trials and the genomics era. Metabolites, 11, 543 (2021); DOI
136. "Overview of Lipid Metabolism". Merck Manuals Professional Edition. Retrieved 2016-11-01.
137. Arrese EL, Soulages JL. "Insect fat body: energy, metabolism, and regulation". Annual Review of Entomology(2019). 55: 207–25. doi:10.1146/annurev-ento-112408-085356. PMC 3075550. PMID 19725772.
138. Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM. Lehninger Principles of Biochemistry (3rd ed.). New York: Worth Publishers(2020). ISBN 978-1-57259-931-4.
139. Pelley JW. Elsevier's Integrated Review Biochemistry (2nd ed.). Philadelphia: Elsevier/Mosby(2012). ISBN 978-0-323-07446-9.
140. Voet D, Voet JG, Pratt CW. Fundamentals of Biochemistry: Life at the Molecular Level (Fourth ed.). Hoboken, NJ: Wiley(2013). ISBN 978-0-470-54784-7. OCLC 738349533.
141. Harris JR. Cholesterol binding and cholesterol transport proteins: structure and function in health and disease. Dordrecht: Springer. (2009) ISBN 978-90-481-8621-1.
142. Mechanism of Storage and Synthesis of Fatty Acids and Triglycerides in White Adipocytes | Physiology and Physiopathology of Adipose Tissue pp 101–121 | DOI: 10.1007/978-2-8178-0343-2_8
143. Feingold KR, Grunfeld C. "Introduction to Lipids and Lipoproteins". In De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, Koch C, Korbonits M, McLachlan R (eds.). Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc(2020). PMID 26247089.
144. "Fatty Acid beta-Oxidation – AOCS Lipid Library". lipidlibrary.aocs.org. Archived from the original on 2019-01-21. Retrieved 2017-11-28.
145. Hönigova K, Navratil J, Peltanova B, Polanska HH, Raudenska M, Masarik M. Metabolic tricks of cancer cells. Biochim Biophys Acta Rev Cancer (2022) 1877(3):188705. doi: 10.1016/j.bbcan.2022.188705
146. Rozeveld CN, Johnson KM, Zhang L, Razidlo GL. Kras controls pancreatic cancer cell lipid metabolism and invasive potential through the lipase hsl. Cancer Res (2020) 80(22):4932–45. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-20-1255
147. Li Z, Liu H, He J, Wang Z, Yin Z, You G, et al. Acetyl-coa synthetase 2: a critical linkage in obesity-induced tumorigenesis in myeloma. Cell Metab (2021) 33(1):78–93.e7. doi: 10.1016/j.cmet.2020.12.011
148. Warburg O. On the origin of cancer cells. Science (1956)123(3191):309–14. doi: 10.1126/science.123.3191.309
149. Bian X, Liu R, Meng Y, Xing D, Xu D, Lu Z. Lipid metabolism and cancer. J Exp Med (2021) 218(1):e20201606. doi: 10.1084/jem.20201606

150. Panaroni C, Fulzele K, Mori T, Siu KT, Onyewadume C, Maebius A, et al. Multiple myeloma cells induce lipolysis in adipocytes and uptake fatty acids through fatty acid transporter proteins. Blood (2022) 139(6):876–88. doi: 10.1182/blood.2021013832
151. Zhang T, Yang J, Vaikari VP, Beckford JS, Wu S, Akhtari M, et al. Apolipoprotein C2 - Cd36 promotes leukemia growth and presents a targetable axis in acute myeloid leukemia. Blood Cancer Discov (2020) 1(2):198–213. doi: 10.1158/2643-3230.BCD-19-0077
152. Kobari L, Auclair M, Piau O, Ferrand N, Zaoui M, Delhommeau F, et al. Circulating cytokines present in multiple myeloma patients inhibit the osteoblastic differentiation of adipose stem cells. Leukemia (2022) 36(2):540–8. doi: 10.1038/s41375-021-01428-6
153. Luanpitpong S, Janan M, Thumanu K, Poohadsuan J, Rodboon N, Klaihmon P, et al. Deciphering the elevated lipid via cd36 in mantle cell lymphoma with bortezomib resistance using synchrotron-based fourier transform infrared spectroscopy of single cells. Cancers (2019) 11(4):576. doi: 10.3390/cancers11040576
154. Rozovski U, Harris DM, Li P, Liu Z, Jain P, Ferrajoli A, et al. Stat3-activated cd36 facilitates fatty acid uptake in chronic lymphocytic leukemia cells. Oncotarget(2018) 9(30):21268–80. doi: 10.18632/oncotarget.25066
155. Sankanagoudar S, Singh G, Mahapatra M, Kumar L, Chandra NC. Cholesterol homeostasis in isolated lymphocytes: a differential correlation between male control and chronic lymphocytic leukemia subjects. Asian Pac J Cancer Prev (2017) 18(1):23–30. doi: 10.22034/APJCP.2017.18.1.23
156. Bhuiyan H, Masquelier M, Tatidis L, Gruber A, Paul C, Vitols S. Acute myelogenous leukemia cells secrete factors that stimulate cellular ldl uptake via autocrine and paracrine mechanisms. Lipids (2017) 52(6):523–34. doi: 10.1007/s11745-017-4256-z
157. Kudo K, Miki Y, Carreras J, Nakayama S, Nakamoto Y, Ito M, et al. Secreted phospholipase a(2) modifies extracellular vesicles and accelerates b cell lymphoma. Cell Metab (2022) 34(4):615–33.e8. doi: 10.1016/j.cmet.2022.02.011
158. Su P, Wang Q, Bi E, Ma X, Liu L, Yang M, et al. Enhanced lipid accumulation and metabolism are required for the differentiation and activation of tumor-associated macrophages. Cancer Res (2020) 80(7):1438–50. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-2994
159. Kobayashi T, Lam PY, Jiang H, Bednarska K, Gloury R, Murigneux V, et al. Increased lipid metabolism impairs nk cell function and mediates adaptation to the lymphoma environment. Blood (2020) 136(26):3004–17. doi: 10.1182/blood.2020005602
160. Nuttall FQ. Body Mass Index: Obesity, BMI, and Health: A Critical Review.

Nutr Today. 2015;50(3):117-128. doi:10.1097/NT.0000000000000092
161. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY COMPREHENSIVE CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR MEDICAL CARE OF PATIENTS WITH OBESITY. Endocr Pract. 2016;22 Suppl 3:1-203. doi:10.4158/EP161365.GL
162. Musselman, L.P. and Kühnlein, R.P. Drosophila as a model to study obesity and metabolic disease. J. Exp. Biol., 221, jeb163881 (2018);
163. Shalev H, Kapelushnik J, Moser A, Knobler H, Tamary H. Hypocholesterolemia in chronic anemias with increased erythropoietic activity. Am J Hematol. 2007;82:199-202. [CrossRef]
164. Fielding BA, Frayn KN. Lipoprotein lipase and the disposition of dietary fatty acids. Br J Nutr. 1998;80:495-502. [CrossRef]
165. Beaumont JL, Berard M, Antonucci M, Delplanque B, Vranckx R. Inhibition of lipoprotein lipase activity by a monoclonal immunoglobulin in autoimmune hyperlipidemia. Atherosclerosis. 1977;26:67-77. [CrossRef]
166. Scribano, D., Baroni, S., Pagano, L., Zuppi, C., Leone, G. and Giardina, B. Return to normal values of lipid pattern after effective chemotherapy in acute lymphoblastic leukemia. **Haematologica** 81 (1996) 343-345.
167. Todur S.P., Ashavaid T.F. Association of CETP and LIPC Gene Polymorphisms with HDL and LDL Sub-fraction Levels in a Group of Indian Subjects: A Cross-Sectional Study. Indian J. Clin. Biochem. IJCB. 2013;28:116–123. doi: 10.1007/s12291-012-0259-y.
168. Moran, C.S., Campbell, J.H. and Campbell, G.R. Human leukemia inhibitory factor upregulates LDL-C receptors on liver cells and decreases serum cholesterol in the cholesterol-fed rabbit. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 17 (1997) 1267-1273.

Abstract

Background: In scientific literature addressing the research problem, it has been observed that various models of dyslipidemia manifest in adult patients suffering from hematological malignancies. Notably, certain patterns of these malignancies have been associated with reduced blood cholesterol levels, which are typically indicative of metabolic disturbances commonly encountered in chronic diseases. The primary objective of our study is to assess the lipid levels in patients afflicted with hematological malignancies. This research initiative is prompted by the scarcity of comprehensive studies in this specific domain and the potential implications of lipid abnormalities on both survival rates and prognostic evaluations.

Materials and Methods: We conducted a cross-sectional study encompassing patients diagnosed with distinct hematological malignancy, who were admitted to the Hematology Departments of Al-Assad and Al-Mouwasat University Hospitals in Damascus. Our sample size comprised 156 individuals, and data collection took place between June 2022 and June 2023. Each participant was required to complete a detailed questionnaire (following the exclusion of any applicable exclusion criteria), which encompassed demographic information (including age and gender), the specific hematological malignancy diagnosis, personal lifestyle habits (including smoking and alcohol consumption), non-hematological medical history, medication histories, anthropometric measurements (weight, height, and waist circumference), and laboratory assessments of lipid profiles (triglycerides, cholesterol, high-density lipoprotein, and low-density lipoprotein). It's noteworthy that all lipid profile measurements were taken following a fasting period of 6-10 hours. The Friedewald equation was employed to calculate lipid values, and the obtained results were subjected to comparisons based on the diagnosed hematological disorder as well as against established reference ranges.

Results: Triglyceride values are characterized by a statistically significant increase in patients with acute lymphocytic leukemia, chronic myelogenous leukemia, and non-Hodgkin's lymphoma, and a statistically significant decrease in patients with multiple myeloma. They are centered around the upper limit of normal in the rest of the hematological malignancies, and low-density lipoprotein values decrease in all hematological malignancies except for leukemia patients. Acute myeloid, high-density lipoprotein (HDL) values decrease in patients with Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma. While cholesterol values in hematological malignancies remain close to each other and there is no statistically significant difference when comparing their averages among themselves or comparing their values with the reference limits. There is a statistically significant difference between hematological malignancies according to age.

Conclusion: Hematological malignancies are associated with disturbances in blood lipid levels, and more studies are needed to determine their changes during the disease and remission phases and their role as a prognostic indicator.

KEYWORDS: Hematological malignancies, Dyslipidemia, Triglycerides, Cholesterol, Low Density Lipoprotein, High Density Lipoprotein.

Syrian Arab Republic

Ministry of Higher Education and Scientific Research

Damascus university

Faculty of Human Medicine

Internal Medicine Department

Study of plasma lipids levels in patients with hematological malignancies

Scientific research prepared to obtain a post-graduate certificate subspecialized in internal medicine

By

Dr. Reeab Ballani

Supervisor

Prof.

Dr. Qossay ALhussein

2023