

القسم التمهيدي

1-1 المقدمة:

يُعرّف الابيضاض النقوي المزمن (CML) chronic myeloid leukemia على أنه آفة نقوية

تكاثرية، يشكل 15 - 20% من الابيضاضات عند البالغين¹، بنسبة وقوع 1-2 حالة لكل

100000. يبلغ العمر الوسطي للإصابة 67 سنة مع أرجحية طفيفة عند الذكور².

يتميز CML بوجود صبغي فيلادلفيا Philadelphia chromosome (Ph) وهو إزفاء متبادل

بين الصبغيين (9,22)، ينتج عنه مورثة الاندماج الورمية -breakpoint cluster region

(BCR- ABL) Abelson³. والتي تؤدي إلى إنتاج تيروسين كيناز المفعّل (p210)، الذي

يلعب دوراً هاماً في الآلية المرضية لـ CML⁴.

يُعتبر الإيماتينيب الخط العلاجي الأول والأساسي في معالجة CML، والذي أدى إلى تحقيق

نسبة مرتفعة من الهوادة الجزيئية⁵.

تعتمد آلية عمله على تثبيط سبيل BCR-ABL عن طريق حصر ارتباط Adenosine

triphosphate (ATP) بمستقبله في بروتين BCR-ABL^{6,7}، مما يؤدي إلى تثبيط فعاليته

والذي بدوره يثبط التكاثر الخلوي والتشكل الورمي⁸.

يؤدي الإيماتينيب إلى تأثيرات جانبية عديدة على الخلايا البائية والمناعة الخلوية وإفراز

الغلوبولينات المناعية⁹. حيث أشارت بعض الدراسات إلى حدوث نقص في استجابة الخلايا

البائية، وذلك بعد حضانة هذه الخلايا مع بلازما مرضى CML المعالجين بالإيماتينيب⁹.

وبحسب فرضيات سابقة، فإن الإيماتينيب يؤدي إلى تثبيط الخلايا للمفاوية البائية إيجابية صبغي Ph عند مرضى CML⁹.

المشكلة البحثية:

إنّ سمية الإيماتينيب على المدى الطويل ما تزال غير معروفة بشكل واضح. وبما أنه مثبط انتقائي لعدد من بروتينات التيروسين كيناز التي تلعب دوراً هاماً في تطور وتمايز الخلايا، فهناك اهتماماً متزايداً لدراسة تأثيراته على الاستجابة المناعية بشكل دقيق.

التساؤلات:

هل هنالك علاقة بين العلاج بالإيماتينيب عند مرضى CML وتطور حدوث نقص بالغلوبولينات المناعية؟

هدف البحث:

يهدف هذا البحث إلى تحديد مستوى الغلوبولينات المناعية المصلية، والخطورة الإثنائية المرتبطة بنقص الغلوبولينات المناعية عند مرضى CML المعالجين بالإيماتينيب.

1-2 مادة البحث وطريقته:

1-2-1 مكان الدراسة وزمنها:

عيادة أمراض الدم في مستشفيات جامعة دمشق (مستشفى الموساة الجامعي، ومستشفى الأسد الجامعي) في المدة الممتدة بين عامي 2021/4/1 و 2022/4/1.

1-2-2 تصميم البحث:

دراسة حشدية مستقبلية prospective cohort study.

1-2-3 طريقة اختيار العينة:**1-3-2-1 معايير الاشتمال في الدراسة:**

- مرضى CML المشخصين حديثاً في الطور المزمن (CP) Chronic phase.
- العمر: 15 سنة على الأقل.
- المعالجين بالإيماتينيب.

1-2-3-2 معايير الاستبعاد من الدراسة:

- مرضى نقص المناعة.
- المرضى المعالجين بكابتات المناعة.
- المرضى المعالجين مسبقاً بمثبطات التيروسين كيناز Tyrosine kinase inhibitor (TKI).
- الأمراض المزمنة مثل: القصور الكلوي، القصور الكبدي، الداء السكري.

1-2-4 طريقة العمل:

- تمت متابعة 60 مريضاً بالغاً من مرضى CML المشخصين حديثاً في CP، الذين وُضِعوا على الإيماتينيب بالجرعة الاعتيادية (400 مغ/اليوم).
- قُيِّمَ المرضى من خلال المتغيرات التالية:
- القيمة الطبيعية للغلوبولين المناعي IgG: 700 - 1600 مغ/دل.

- القيمة الطبيعية للغلوبولين المناعي IgA: 400-60 مغ/دل.
 - القيمة الطبيعية للغلوبولين المناعي IgM: 230-20 مغ/دل.
- (إن المستوى المصلي للغلوبولينات المناعية هو حسب القيم المرجعية لمشفى الأسد والمواساة الجامعي. علماً أن الكيت المستخدم في مشفى الأسد الجامعي هو Roche, والكيت المستخدم في مشفى المواساة الجامعي هو Diasys)
- الاستجابة الدموية الكاملة (CHR) Complete hematologic response معرفة ب 10, 11.
 - تعداد الكريات البيض $> 10 \times 10^9$ /ل.
 - لا توجد خلايا نقوية، خليفات نقوية، أو أرومات نقوية بالدم المحيطي.
 - تعداد الصفيحات $> 450 \times 10^9$ /ل.
 - الطحال غير مجسوس.
 - الاستجابة الجزيئية معرفة ب 12, 13:
 - الاستجابة الجزيئية الباكرا (EMR) Early molecular response: نسبة BCR-ABL إلى ABL أو (إحدى جينات ال Housekeeping) $\geq 10\%$ بعد 3 و/أو 6 أشهر حسب المقياس العالمي (IS) International scale.
 - الاستجابة الجزيئية الكبرى (MMR) Major molecular response: نسبة BCR-ABL إلى ABL أو (إحدى جينات ال Housekeeping) $> 0.1\%$ حسب IS.

- الاستجابة الجزيئية العميقة (DMR) Deep molecular response (DMR) وتقسم إلى:
 - MR4: نسبة BCR-ABL إلى ABL أو (إحدى جينات ال Housekeeping) \geq 0.01% حسب IS.
 - MR4.5: نسبة BCR-ABL إلى ABL أو (إحدى جينات ال Housekeeping) \geq 0.0032% حسب IS.
 - Sokal score: والذي يتضمن العناصر التالية:
 - حجم الطحال، نسبة الخلايا الأرومية، العمر، وتعداد الصفيحات الدموية
- 14
- (Eutos) European treatment and outcome study score: والذي يعتمد على العناصر التالية:
 - حجم الطحال ونسبة الأسات¹⁵.
 - في اليوم 0 من الدراسة:
 - تقييم سريري: تقييم الحالة العامة، فحص سريري وتقييم وجود الضخامة الطحالية سريرياً.
 - تقييم مخبري: تعداد دم كامل (CBC) Complete blood count، لطاخة دم محيطية، والتراكيز المصلية للغلوبولينات المناعية IgG, IgA, IgM.
 - حساب المؤشرات الإنذارية: Sokal score, Eutos score.
 - تُوبع المرضى في الشهر الثالث:

- تقييم سريري: تقييم الحالة العامة، وتقييم وجود أعراض إنتانية خلال هذ المدة.
- تقييم الاستجابة الدموية: بالاعتماد على فحص الضخامة الطحالية سريرياً، CBC, ولطاخة دم محيطية.
- تقييم الاستجابة الجزيئية: بواسطة تفاعل سلسلة البوليمراز الانتساخي العكسي .Reversal transcription polymerase chain reaction (RT-PCR)
- تُوعَ المرضى في الشهر السادس:
- تقييم سريري: تقييم الحالة العامة، وتقييم وجود أعراض إنتانية خلال هذه الفترة.
- تقييم الاستجابة الدموية: بالاعتماد على فحص الضخامة الطحالية سريرياً، CBC, ولطاخة دم محيطية.
- تقييم الاستجابة الجزيئية: بواسطة RT-PCR.
- إعادة تقييم التراكيز المصلية للغلوبولينات المناعية IgG, IgA, IgM.

مكونات البحث

يتكون البحث من بابين وفي نهاية البحث أُدرجت المراجع التي اعتمدنا عليها في دراستنا.

الباب الأول: القسم النظري لموضوع دراستنا والتعاريف الأساسية ليكون لدى القارئ فكرة عن المرض. يتألف من ثلاثة فصول:

الفصل الأول: الابيضاض النقوي المزمن، لمحة تاريخية، التعريف، الوبائيات، والفيزيولوجيا المرضية.

الفصل الثاني: التظاهرات السريرية، التشخيص، والتشخيص التفريقي.

الفصل الثالث: الإنذار، العلاج، وتقييم الاستجابة العلاجية.

الباب الثاني: ويتضمن القسم العملي وهو الإطار العلمي لدراستنا والخطط التي اتبعناها خلال مدة الدراسة للوصول إلى النتائج في هذا البحث، ويتكون من أربعة فصول:

الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه: ويحتوي على خلفية البحث وأهميته، هدف البحث، مواد وطرق البحث (تصميم الدراسة، عينة البحث، معايير الاشتمال والاستبعاد، طرق العمل) وكذلك الدراسة الإحصائية المتبعة ونموذج الموافقة المستتيرة والاستمارة التي استُخدمت في البحث.

الفصل الثاني: نتائج البحث: ويحوي عرضاً للنتائج الإحصائية التي توصلنا لها في دراستنا.

الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية المشابهة: ويحوي مناقشة النتائج ومقارنتها مع نتائج الدراسات العالمية.

الفصل الرابع: الخلاصة والتوصيات: يحوي خلاصة ما توصلنا إليه في هذا البحث والتوصيات.

الباب الأول: القسم النظري

يتألف الباب الأول من ثلاثة فصول:

الفصل الأول: لمحة تاريخية، التعريف، الوبائيات، والفيزيولوجيا المرضية.

الفصل الثاني: التظاهرات السريرية، التشخيص، والتشخيص التفريقي.

الفصل الثالث: الإنذار، العلاج، وتقييم الاستجابة العلاجية.

الفصل الأول: لمحة تاريخية، التعريف، الوبائيات، والفيزيولوجيا المرضية.

1-1 لمحة تاريخية:

قد يكون CML أحد أكثر الأمراض التي تُرِسَت على نطاقٍ واسعٍ. اكتُشِفَ صبغي Ph في عام 1960 كأول اضطراب صبغي مترافق ترافقاً نوعياً مع الابيضاض¹⁶، ثم استُغرِقَ التأكد من أن صبغي Ph ناجم عن الإزفاء المتبادل (9,22) T 13¹⁷ عام، و10 سنوات أخرى لمعرفة أن هذا الإزفاء يتضمن الطليعة الورمية Abelson (ABL) الموجودة طبيعياً على الصبغي 9 ومورثة أخرى كانت غير معروفة حينها على الصبغي 22¹⁸، التي عُرِفَت لاحقاً بمورثة Breakpoint cluster region (BCR)¹⁹. بعد ذلك، عُرِفَت فعالية التيروزين كيناز الشاذة لل ABL على أنها الآلية الإمراضية الأساسية²⁰.

أُجريت العديد من التجارب على النماذج الحيوانية²¹، التي تُوجت بالاكتشاف المذهل لل TKI النوعية لل ABL التي تعمل انتقائياً على تثبيط نمو الخلايا إيجابية BCR-ABL بدايةً في المختبر^{22,23} ثم على الكائنات الحية²⁴.

1-2 تعريف الابيضاض النقوي المزمن CML:

إن CML عبارة عن آفة نقوية تكاثرية، يُشكل حوالي 15-20% من الابيضاضات عند البالغين¹، ويتميز بالإنتاج غير المُنظم والتكاثر غير المضبوط للخلايا الحبيبية الناضجة والفتية مع تمايزٍ طبيعي إلى حدٍ ما. ينتج CML عن اندماج مورثتين: BCR على الصبغي 22 و ABL على الصبغي 9 مما يؤدي إلى إنتاج مورثة BCR-ABL^{7,25} التي تتميز بتفعيل التيروزين كيناز.

يتألف السير السريري لل CML من ثلاثة أطوار:

الطور المزمن Cp:

يُكتشف CML عند أكثر من 85% من المرضى في هذا الطور²⁶. يتميز عادةً بارتفاع تعداد الكريات البيض فوق 10×10^9 /ل في الدم المحيطي⁷ مع وجود عناصر السلسلة النقوية كلها ابتداءً من الأرومات النقوية (التي لا تتجاوز نسبتها عادةً 2%)²⁷ إلى العدلات الناضجة، إضافةً إلى ذلك يتميز الطور المزمن بوجود ضخامة طحالية وارتفاع تعداد الصفيحات³.

الطور المتسارع (Ap) Accelerated phase:

يُعرّف بوجود إحدى المعايير التالية:²⁸

- نسبة الأرومات في الدم المحيطي أو النقي بين 10-19%.
- نسبة الأسات $\leq 20\%$.
- تعداد الصفيحات $\geq 10 \times 10^9$ /ل غير مرتبط بالعلاج، أو $< 10 \times 10^9$ /ل غير مستجيب على العلاج.
- تطور اضطرابات صبغية غير موجودة سابقاً.
- ضخامة طحالية متروية رغم العلاج.

الطور الأرومي (Bp) Blast phase:

يُعرّف بوجود إحدى المعايير التالية:²⁸

- نسبة الأرومات في الدم المحيطي أو النقي $\leq 20\%$.
- تكاثر أرومي خارج النقي.

3-1 الوبائيات:

يُشكل CML حوالي 15-20% من الابيضاضات عند البالغين¹، مع معدل وقوع سنوي 1-2 حالة لكل 100,000. يبلغ العمر الوسطي للإصابة 67 سنة مع أرجحية قليلة عند الذكور². يُعدُّ التعرض للإشعاعات المؤينة العامل الوحيد المعروف كعامل خطورة لحدوث CML³. يزداد حدوث CML في العالم الغربي، وتشير التقديرات إلى أنه سيكون هناك < 180,000 إصابة به في الولايات المتحدة بحلول عام 2050⁶.

4-1 الفيزيولوجيا المرضية:

يُعدُّ CML آفة نقوية تكاثرية مُشتقة من خلية جذعية مكونة للدم غير طبيعية، تحوي على مورثة الاندماج BCR-ABL من خلال الإزفاء المتبادل (q11;q34) (9,22) t، والمعروف أيضاً باسم صبغي Ph⁷. كما هو موضح في الشكل 1 في الملاحق. هنالك معلومات قليلة حول الوظيفة الطبيعية لل BCR و ABL، إن البروتينات الناتجة عن هذه الجينات ليس لها أي خصائص ورمية. ومع ذلك، فإن البروتين الناتج عن اندماج هذه الجينات ضروري جداً لتطور CML.

1-4-1 جين BCR: البروتين الناتج عن هذا الجين، عبارة عن بروتين فوسفوري يتألف من

1271 حمض أميني تبلغ كتلته الجزيئية 160 كيلو دالتون (Kilodalton) (Kda).

يدخل في عديد من المجالات الوظيفية كالتالي:

- في التسلسلات الأولى المشفرة بواسطة الإكسونات، يحتوي BCR على مجال ملفوف يتوسط

العملية قليلة القسيمات المتجانسة²⁹ ونشاط السيرين كيناز³⁰.

- يحتوي منتصف البروتين على منطقة مماثلة للبروتين الورمي Db1 الذي يعمل عامل تبادل لنوكليوتيد الغوانين لبروتينات Ras المتماثلة (Rho) Ras homologous protein³¹.
 - تحتوي النهاية C الخاصة ب BCR على مجال مماثل للبروتين المنشط ل GTPase (GAP) GTPase Activating Protein وفعالية GAP تجاه بروتينات Rac و Cdc42³².
- إذاً إن الوظيفة الطبيعية للبروتينات الناتجة عن جين BCR غير واضحة وضوحاً كاملاً، لكنها لا تملك أي خصائص ورمية.

1-4-2 جين ABL: يتوضع في نواة الخلية³³ والهيكلي الخلوي F-actin³⁴. يحتوي على 11

إكسون مع إثنين من إكسونات 5 البديلة وينتج عنه بروتينان مؤلفان من 1122 و 1142 حمضاً أمينياً يختلفان فقط بالتسلسل في النهاية N³⁵.

إن الوظيفة الطبيعية لهذين البروتينين غير معروفة بوضوح³⁶. لكن قد يدخلان في الاستجابة الخلوية للمواد السامة جينياً³⁷، المواد التأكسدية³⁸، الإنتغرين³⁹، وعامل النمو المشتق من الصفائح (PDGF) Platelet derived growth factor⁴⁰، إضافة لأثرهما في تطور الخلايا للمفاوية البائية⁴¹ وتمايزها، حيث وُجِدَ بإجراء دراسة على الفئران التي تفتقر ل ABL، عيوب في تطور وتمايز الخلايا للمفاوية البائية⁴¹.

تحدث نقطة الكسر لدى غالبية مرضى CML في الإكسون 13 أو الإكسون 14 في جين BCR والذي يندمج في جين ABL عند الإكسون a2 ويُشار إليه باسم e13a2 أو e14a2⁴².

⁴³. ويُجرى ترجمتها إلى بروتين مدمج بوزن جزيئي 210-Kda (P210^{BCR-Abl}).

أما لدى نسبة قليلة من مرضى CML وحوالي ثلثي مرضى الابيضاض اللمفي الحاد Acute lymphoblastic leukemia (ALL) إيجابي صبغي Ph، تحدث نقطة الكسر في الإكسون

e1 في جين BCR وكذلك يندمج في جين ABL عند الإكسون a2 ويشار إليه باسم e1a2، وينجم عن ترجمته بروتين مدمج بوزن جزيئي 190-Kda ($P190^{BCR-ABL}$)^{42, 43}. ويتوافق ذلك مع زيادة بإمكانية تطور المرض، ونقص بالاستجابة الصبغية والجزيئية على TKI⁴⁴. كما عُرِفَت نقطة ثالثة للكسر تشاهد في حالات نادرة عند مرضى CML بنسبة أقل من 1%. تحدث في الإكسون e19 في جين BCR ليندمج مع الإكسون a2 في جين ABL ويشار إليها باسم e19a2. وجرت ترجمتها إلى بروتين مدمج بوزن جزيئي 230-Kda ($P230^{BCR-ABL}$). وكذلك يرتبط بنقص الاستجابة العلاجية على TKI، ونقص من نسبة البقيا Overall survival⁴⁵ (OS).

من الملاحظ أن جزء ABL من البروتين المدمج ثابت دائماً، بينما جزء BCR متنوع تنوعاً كبيراً، لذلك يُعتَقَد أن ABL هو المسؤول عن عملية التحول بينما تُحدِّد الأحجام المختلفة لل BCR نمط المرض⁴².

تُظهِر جميع بروتينات الاندماج نشاطاً غير منظم للتيروزين كيناز حيويًا⁴⁶ وفي المختبر⁴⁷. يملك P190 أعلى نشاط للتيروزين كيناز، يليه P210 و P230 (حوالي 10, 6, و 3 أضعاف عن نشاط ABL-c على التوالي)⁴⁸.

ليس للبروتينات الناتجة عن BCR و ABL خصائص ورمية ولا تملك إمكانية تحويل الخلايا، حتى لو عُبِّرَ عنها تعبيراً زائداً³⁵. على النقيض من ذلك، فإن جين الاندماج BCR-ABL يملك القدرة على تحويل الخلايا، مما يدل على أنه جين ورمي⁴⁹. وحُدِّدَ أثر BCR-ABL في الآلية الإيمراضية لل CML من خلال الفعالية العلاجية لل TKI فتقلل من التكاثر الخلوي للخلايا التي

تعتبر عن BCR-ABL في المختبر بنسبة تزيد عن 90%، دون وجود أي تأثير لها على الخلايا الطبيعية^{50, 51}.

الفصل الثاني: التظاهرات السريرية، التشخيص، والتشخيص التفريقي.

1-2 التظاهرات السريرية:

تختلف التظاهرات السريرية لل CML حسب الطور السريري، يُكتشف المرض غالباً في Cp ويكون لا عرضياً في 20-50% من الحالات⁵².

تشمل الأعراض والعلامات السريرية لل CML⁵²: موجودة في الجدول 1 و2 في الملاحق.

2-2 التشخيص:

1-2-2 لظاحة الدم المحيطية: تتميز بارتفاع تعداد الكريات البيض ويبلغ وسطياً حوالي

100,000/مكل (يتراوح من 12000 ل 100,000/مكل)⁷ مع وجود عناصر السلسلة النقية

كلها بأشكالها الطبيعية دون وجود مظاهر خلل التنسج: الأرومات النقية، سليفات النقية،

الكريات النقية، خليفات النقية، الشريطيات، والعدلات الناضجة. إضافة إلى زيادة الأسسات.

كما هو موضح في الشكل 2 في الملاحق.

تتميز عدلات CML بانخفاض معدل الفوسفاتاز القلوية للعدلات

neutrophil alkaline phosphatase (NAP) الذي يساعد على تمييز CML عن التفاعل

الابيضاضي وباقي الأمراض النقية التكاثرية.

يمكن أن يكون تعداد الصفيحات طبيعياً أو مرتفعاً، ويتجاوز التعداد 600,000/مكل عند 15-30% من المرضى⁵²، كما يشاهد فقر دم سوي الحجم وسوي الصباغ عند 45-60% من المرضى.

2-2-2 بزل نقي العظم وخزاعته: يُشاهد فيه أيضاً فرط تنسج السلسلة النقية بمراحل التمايز

كلها، كما يمكن مشاهدة ظاهرة التليف الشبكي المميّزة للأمراض النقية التكاثرية كلها، تُحدّد أيضاً نسبة الأرومات النقية بالاعتماد على بزل النقي وبالتالي تحديد طور المرض.

2-2-3 الاختبارات الوراثية: يتم تحري وجود مورثة الاندماج BCR-ABL أو منتجات جزئية

mRNA المدمج التابع لمورثة الاندماج BCR-ABL بواسطة إحدى الخيارات التالية:

• تحليل الصبغة الصبغية الاعتيادي (Karyotyping) Conventional cytogenetic:

يُجرى على عينة من نقي العظم ويمكن بواسطته الكشف عن إيجابية صبغي فيلادلفيا بدراسة 20 خلية في طور الانقسام إضافة إلى إمكانية كشف الشذوذات الصبغية الأخرى المرافقة.

• التهجين المفلور في المكان (FISH) Fluorescent in Situ Hybridization: الذي

يمكن إجراؤه على عينة من الدم المحيطي أو نقي العظم ويتمتع بحساسية أكبر لكشف وجود BCR-ABL في 200 خلية بالطور البيني أو طور الانقسام، لكن لا يمكنه تحديد وجود شذوذات صبغية أخرى.

• تفاعل سلسلة البوليمراز الانتساخي العكسي Reverse Transcription Polymerase

:Chain Reaction

يعد الوسيلة الأكثر حساسية للكشف عن وجود BCR-ABL.

تُعدُّ موجودات اللطاخة المحيطية وبزل النقي المذكورة سابقاً موجهة بشدة لل CML، إلا أن تأكيد التشخيص يكون بإثبات وجود صبغي Ph حسب الاختبارات الوراثية المذكورة سابقاً.

2-3-3 التشخيص التفريقي:

2-3-1 الارتكاس الابيضاضي: يحدث غالباً استجابةً للإنتان، يتميز بارتفاع تعداد الكريات

البيض (قد يصل ل 50.000/مكل) مع ارتفاع نسبة العدلات وانقلاب الصيغة نحو الأيسر.

تساعد الموجودات التالية في تمييزه عن CML: التحبب السمي ضمن العدلات، ارتفاع مؤشر NAP، ووجود سبب واضح يفسر كثرة العدلات.

2-3-2 ابيضاض الدم النقوي الوحيدى الشبابي:

مرض نادر ومميت يحدث في مرحلة الطفولة الباكرة⁵³. يتميز بزيادة إنتاج لخلايا نقوية ناضجة مع الخلايا الوحيدة، ترتشح بالأعضاء وتؤدي إلى الموت نتيجة فشل أعضاء متعدد أو الإنتان⁵⁴.⁵⁵ النمط النووي طبيعي أو يُظهر في بعض الأحيان أحادية الصبغي 7.

2-3-3 ابيضاض الدم النقوي الوحيدى المزمن:

يُعدُّ آفة نقوية تكاثرية مترافقة مع خلل تنسج نقوي. يتميز بزيادة إنتاج لخلايا وحيدة ناضجة مع عدلات تبدي علامات عسر تنسج⁵⁶، وذلك على عكس CML. كما لا تُظهر الدراسة الجينية وجود BCR-ABL.

2-3-4 ابيضاض الدم المزمن بالحمضات:

آفة نقوية تكاثرية نادرة الحدوث. تتميز بفرط إنتاج لخلايا حمضة، ترتشح في جميع الأعضاء مؤديةً إلى قصور أعضاء شامل⁵⁷. أحياناً يمكن الكشف فيها عن الطفرات التالية

2 Janus kinase (JAK2), مستقبلات عامل النمو المشتق من الصفائح نمط ألفا وبيتا

(PDGFRb ,PDGFRa) ⁵⁸.

2-3-5 ابيضاض الدم المزمن بالعدلات:

يُعدُّ آفة نقوية تكاثرية، تتميز بزيادة إنتاج العدلات في الدم المحيطي ونقي العظم مع ارتشاحها بجميع الأعضاء ⁵⁹. يكون BCR-ABL سلبياً عادةً. وبسبب أن العلاج الفعال غير محدد حتى الآن، لذلك تكون مدة البقاء أقل من عامين عند أغلب المرضى ⁶⁰.

2-3-6 باقي الآفات النقوية التكاثرية:

مثل كثرة الصفائح الأساسية، كثرة الحمر الحقيقية، وتليف النقي البدئي، تكون جميعها سلبية صبغى Ph.

2-3-7 بقية الأورام الخبيثة إيجابية صبغى Ph:

يمكن الكشف عن صبغى Ph عند حوالي 20-30% من البالغين المصابين ب ALL, وعند 5-10% من الأطفال المصابين ب ALL, وعند حوالي 1% من المرضى المصابين بالابيضاض النقوي الحاد (AML) Acute myelogenous leukemia ⁶¹.

الفصل الثالث: الإنذار والعلاج.

3-1 الإنذار:

تحسن الإنذار تحسناً كبيراً منذ إدخال TKI إلى العلاج، حتى أصبح مأمول الحياة

عند المرضى المصابين ب CML يشابه ما عليه عند عامة السكان ^{62, 63}.

كما أظهرت دراسة طولية متعددة المراكز أن معدل الوفيات عند المرضى المعالجين بالإيماتينيب والمحققين للاستجابة الصبغية التامة (CCYR) Complete cytogenetic response، لم يختلف عن معدل الوفيات لدى عامة السكان⁶⁴.

3-1-1 مؤشرات الإنذار:

يجب أن تُستخدَم لتقييم الإنذار والمساعدة في اختيار TKI للعلاج الأولي.

يمكن استخدام كل من المؤشرات التالية Sokal، Euro، EUTOS، (ELTS) EUTOS، long-term survival لتقييم الإنذار^{65, 15, 66}. ويقاس مؤشر Sokal و Euro قياساً تقريبياً OS، في حين يقاس مؤشر EUTOS إمكانية تحقيق CCYR بعد 18 شهراً من العلاج، أما مؤشر ELTS يقدر احتمال حدوث الوفيات الناجمة عن CML^{66, 67}.

يتضمن مؤشر Sokal و ELTS العناصر التالية: حجم الطحال، نسبة الخلايا الأرومية، العمر، وتعداد الصفيحات الدموية¹⁴.

يضيف مؤشر Euro نسبة الحمضات والأسسات إلى العناصر المستخدمة في مؤشر Sokal¹⁵.

أما مؤشر EUTOS يعتمد على العناصر التالية: حجم الطحال ونسبة الأسسات¹⁵.

فُصِّلت جميع المؤشرات في الجدول 3, 4, و 5 في الملاحق.

3-2 العلاج:

حتى عام 1998 كانت الخيارات العلاجية المتوافرة لعلاج CML في Cp محصورة ب:

الإنترفيرون ألفا، البوسلفان، الهيدروكسي يوريا، وزرع النقي الخيفي.

أحدث اكتشاف TKI الانتقائي عام 1996 ثورة في علاج CML⁵⁰, فأظهرت هذه الدراسة حدوث انخفاض بنسبة 92-98% في عدد الخلايا إيجابية BCR-ABL المأخوذة من دم أو نقي عظم مرضى CML. تُرست فعالية الإيماتينيب السريرية لأول مرة لدى مرضى CML عام 2001⁶⁸. يمكن علاج CML في Cp بإحدى الخيارات التالية كخط أول:

- TKI.

- زرع النقي الخيفي.

يُعدُّ زرع النقي الخيفي الخيار الشافي الوحيد المتوافر ل CML، ولكن بسبب نسبة الاختلاطات والوفيات العالية مقارنةً مع TKI، التي بدورها أبدت سيطرة طويلة الأمد مع تحمل جيد للدواء، فإن TKI هي الخيار الأمثل للبدء بالعلاج، مع الاحتفاظ بزرع النقي خطأً بديلاً في حالة التعنيد على TKI⁶⁹.

الأهداف المرجوة من علاج CML في CP:

- تحقيق الهدأة السريرية، السيطرة طويلة الأمد على المرض، وتجنب تطور المرض إلى AP أو BP، مع تحسين نوعية الحياة عن طريق الحد من السمية المرتبطة بالعلاج.
- تحقيق هدأة خالية من العلاج (TFR) Treatment free remission عند المرضى المحققين لل DMR.

يجب استخدام TKI علاجاً أولياً لجميع مرضى CML في CP، باستثناء المرضى المشخصين أثناء الحمل، وذلك اعتماداً على أفضلية نتائج العلاج به ونقص معدل السمية الدوائية مقارنةً مع العلاجات الأخرى مثل (الأدوية السامة للخلايا، الإنترفيرون، زرع النقي الخيفي)⁷⁰.

اختيار TKI: يعتمد اختيار TKI على مؤشر خطورة CML والحاجة لتحقيق TFR, كما يجب مراعاة التأثيرات الجانبية Adverse events (AE)، الأمراض المرافقة، والتكلفة المادية.

3-2-1 CML منخفض أو متوسط الخطورة: يتأثر اختيار TKI عند هؤلاء المرضى بالحاجة

لتحقيق TFR.

TFR هدف مهم للعلاج: يُقترح استخدام أدوية الجيل الثاني من TKI مثل (الدازاتينيب،

النيلوتينيب، أو البوزتينيب) بدلاً من الإيماتينيب وتترافق هذه الأدوية مع تحقيق استجابة علاجية أسرع وأعمق من الإيماتينيب، مع نقص احتمالية تطور المرض ل AP أو BP⁷¹.

TFR ليس هدفاً مهماً في أثناء العلاج: يُعدُّ الإيماتينيب وأدوية الجيل الثاني جميعها فعالة في

العلاج. وتبين أنه لا يوجد فرق مهم بمدة البقاء الخالية من تطور المرض Progression free

survival (PFS)، AEs، OS بين هذه الأدوية جميعها وذلك اعتماداً على الدراسات طويلة

الأمد^{72, 73}.

3-2-2 CML عالي الخطورة: يُفضَّل استخدام أدوية الجيل الثاني من TKI بسبب نقص

خطورة تطور المرض إلى المراحل المتقدمة مقارنةً مع الإيماتينيب⁷¹.

3-2-3 تدبير المراحل المتقدمة من CML:

يُعدُّ تطور المرض إلى AP أو BP في أثناء العلاج ب TKI ذا إنذار أسوأ من AP أو BP

المكتشف حديثاً دون علاج سابق. يعتمد اختيار TKI على العلاج السابق و/أو تحليل طفرات

.BCR-ABL

يُدرَّب AP المكتشف حديثاً مثل CP باستخدام أحد أدوية الجيل الثاني من TKI مع إمكانية إجراء زرع النقي الخيفي^{74,75}. أما في حال AP متطور من CP في أثناء العلاج ب TKI, فغالباً يُبدَّل نوع TKI المستخدم سابقاً مع تحضير المريض لإجراء زرع النقي الخيفي.

يجب استخدام TKI بالاشتراك مع العلاج الكيميائي متبوعاً بزرع النقي الخيفي لعلاج BP المكتشف حديثاً، أو المتطور من CP⁷⁶.

3-2-4 الاستجابة العلاجية:

تُقيَّم فعالية العلاج من خلال تحديد الاستجابة الحاصلة، هناك ثلاث أنواع للاستجابة: الاستجابة الدموية، الاستجابة الصبغية، والاستجابة الجزيئية. عُرِّفَت أنواع الاستجابة في الجدول 6 في الملاحق. إضافة إلى تفصيل أنواع الاستجابة العلاجية حسب المدة الزمنية في الجدول 7 في الملاحق. عندما تصل قيمة BCR-ABL إلى $> 0.1\%$, يجب إعادة قياسها كل 3 أشهر لأول عامين ثم كل 6 أشهر بعد ذلك.

كما يتميز قياس الاستجابة الجزيئية بواسطة RT-PCR بحساسية أكبر من قياس الاستجابة الصبغية. وهي الطريقة الوحيدة التي يمكنها من مراقبة الاستجابة العلاجية بعد تحقيق CCYR.

الإيماتينيب:

رُخِّصَ الإيماتينيب، وهو الدواء الأول المكتشف من مجموعة TKI، في عام 2001 بعد إثبات فعاليته في إحداث الاستجابة الدموية والصبغية عند مرضى CML المعندين على الإنترفيرون والسيترابين⁷⁰.

إن الجرعة الموصى بها لعلاج مرضى CML في CP هي 400 ملغ يومياً، مع نسبة تحمل جيدة من قبل أغلب المرضى. لكن يجب تعديل هذه الجرعة في حال وجود قصور كبدي أو كلوي.

يحقق الإيماتينيب عند مرضى CP، CHR عند 95% من المرضى، CCYR عند 75% من المرضى، MMR عند 60% من المرضى⁷⁹.

كما أظهرت دراسة IRIS (International Randomized Study of Interferon and STI57)⁷⁹

وهي دراسة عالمية معشاة تصالبيه من الطور الثالث أُجريت في عدة مراكز لمقارنة الإيماتينيب 400 ملغ يومياً مع العلاج التشاركي للإنترفيرون مع السيترابين لدى 1160 مريضاً مشخصين حديثاً CML في CP، التي أظهرت نتائجها الأولية تفوق الإيماتينيب على المجموعة الأخرى بعد 18 شهراً من المتابعة في إحداث الاستجابة:

CHR: 97% مقابل 69%، CCYR: 76% مقابل 14%، MMR: 39% مقابل 2%، PFS: 97% مقابل 92%، بالإضافة لتحقيق نوعية حياة أفضل.

التأثيرات الجانبية AEs:

تشمل AEs الأكثر شيوعاً للإيماتينيب: نقص تعداد الكريات البيض، الوذمة، الغثيان، الإسهال، الطفح الجلدي، التشنجات العضلية، نقص فوسفور الدم، ونقص الكثافة العظمية^{82, 83, 84}.

تحدث AEs من الدرجة 3 أو 4 عند $\geq 5\%$ من المرضى⁸².

ولا تزال تأثيرات الإيماتينيب على المدى الطويل غير معروفة معرفة كاملة، وخصوصاً أن تأثيراته على الاستجابة المناعية تبدو غير مفهومة تماماً حتى الآن. لذلك هنالك اهتمام متزايد لدراسة هذه

التأثيرات، فإنه يعمل مثبّطاً انتقائياً لعدد من بروتينات التيروزين كيناز التي تُسهم إسهاماً مهماً في تطور الخلايا اللمفاوية البائية والتائية وتمايزها.

الغلوبولينات المناعية:

مُنحت جائزة نوبل بالطب عام 1972 للعالمين Rodney R و Gerald M Edelman

Porter لاكتشافاتهما المتعلقة بالتركيب الكيميائي للأضداد^{85, 86}.

وقاموا بوصف ثلاثة أجزاء، اثنان صغيران متشابهان لهما القدرة على الاندماج مع مولد الضد، وجزء آخر أكبر يفتر إلى هذه الخاصة. منذ ذلك الحين، أُحرزَ تقدم واضح في فهم الخصائص الدقيقة لجزء الغلوبولين المناعي.

تُشكل الغلوبولينات المناعية أو ما يسمى بالأضداد حوالي 20% من بروتينات البلازما، وهي عبارة عن بروتينات سكرية تنتجها الخلايا البلازمية، وتُخزّن الخلايا البائية بواسطة المستضدات النوعية (كالبروتينات الجرثومية) للتمايز إلى خلايا بلازمية تقوم بتشكيل هذه البروتينات للمشاركة في الاستجابة المناعية الخلطية ضد الجراثيم، الفيروسات، المستضدات الخلوية، المواد الكيميائية، والمواد الاصطناعية⁸⁶.

البنية: كما هي موضحة في الشكل 3 في الملاحق.

تتشارك جميع جزيئات الغلوبولينات المناعية، بغض النظر عن النمط الإسوي، في نفس البنية الأساسية. وتتكون من^{86, 87, 88}:

سلسلتان ثقيلتان متماثلتان مرتبطتان بالجليكوزيل. كل سلسلة لها منطقة متغيرة في النهاية الأمينية ومنطقة ثابتة في النهاية الكربوكسيلية، بوزن جزيئي يبلغ 55 Kda لكل منهما. هناك خمس سلاسل ثقيلة: غاما، ألفا، ميو، إبسيلون، دلتا.

سلسلتان خفيفتان متماثلتان تحتويان كذلك على منطقة متغيرة ومنطقة ثابتة. يبلغ الوزن الجزيئي حوالي 23 Kda.

يوجد فقط نوعان للسلاسل الخفيفة هما كابا ولامدا، وبالتالي كل جزيء غلوبولين مناعي يحتوي إما سلسلتين كابا أو سلسلتين لامدا.

الروابط: وتكون إما بين السلاسل الخفيفة أو السلاسل الثقيلة وتسمح بطي جزيء الغلوبولين المناعي في بنيته الكروية.

يُحدّد النمط المتماثل للغلوبولينات المناعية بواسطة الواسمات المستضدية في المنطقة الثابتة للسلاسل الثقيلة. IgG (السلسلة الثقيلة تسمى غاما)، IgA (السلسلة الثقيلة تسمى ألفا)، IgM (السلسلة الثقيلة تسمى ميو)، IgE (السلسلة الثقيلة تسمى إبسيلون)، IgD (السلسلة الثقيلة تسمى دلتا).

يوضح الجدول 8 في الملاحق مميزات الغلوبولينات المناعية.

قياس الغلوبولينات المناعية:

يُعدّ قياس الكدر Nephelometry المعيار الذهبي لقياس IgG, IgA, IgM, IgD. أما قياس IgE فيتم بواسطة طريقة المقايسة المناعية. وبالنسبة للقيم الطبيعية للغلوبولينات المناعية، فإنها تختلف حسب عمر المريض كما تختلف من مخبر إلى آخر.

إن الإيماتينيب شأنه شأن العلاجات المستهدفة التي تؤدي إلى تأثيرات جانبية عديدة ومن ضمنها

نقص الغلوبولينات المناعية⁸⁹. كما لم تثبت الدراسات إثباتاً واضحاً لتأثير الإيماتينيب على

الخلايا للمفاوية البائية، المناعة الخلوية، وإفراز الغلوبولينات المناعية. ولكن أشارت بعض

الدراسات مثل دراسة Hanna L.M. et al, 2017, Finland⁹⁰ وهي دراسة شملت 20

مريضاً مشخصين حديثاً CML في CP، وُضعوا على الإيماتينيب مع متابعة جميع المرضى ل

24 شهراً.

تبين حدوث نقص مهم بقيم الغلوبولينات المناعية IgA و IgG بعد 12 شهراً من بدء العلاج، دون حدوث نقص مهم بقيمة الغلوبولين المناعي IgM.

وكذلك في دراسة Santachiara et al, 2008, Italy²⁶ وهي دراسة شملت 72 مريضاً مصابين بـ CML، بعضهم معالجين سابقاً بعدة خطوط علاجية وبعضهم الآخر مشخصين حديثاً، وُضِعُوا جميعاً على الإيماتينيب مع متابعة لمدة 32 شهراً. تبين حدوث نقص بقيم الغلوبولينات المناعية عند جميع المرضى خلال مدة المتابعة سواء المرضى المعالجين سابقاً أو المشخصين حديثاً مع حدوث نقص غلوبولينات مناعية شديد عند 10% من المرضى، وكذلك دون حدوث إنتانات مهمة سريرياً.

أما دراسة Salawu et al, 2015, Nigerian⁹¹ وهي دراسة شملت 50 مريضاً مشخصين CML بعضهم معالج سابقاً بالهيدروكسي يوريا، وُضِعُوا على الإيماتينيب مع متابعة جميع المرضى لمدة 6 أشهر. تبين حدوث نقص مهم بقيمة الغلوبولين المناعي IgA دون حدوث نقص مهم بقيم الغلوبولينات IgG و IgM.

ولذلك إختيرَ هذا البحث لدعم وجود هذا الخلل وتأكيده، وليكون بحثاً داعماً للأبحاث العالمية.

القسم العملي

يتألف من أربعة فصول:

- الفصل الأول: المقدمة وهدف البحث، مادة وطريقة البحث.
- الفصل الثاني: نتائج البحث.
- الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية المشابهة.
- الفصل الرابع: الاستنتاج والتوصيات.

الفصل الأول: المقدمة وهدف البحث، مادة وطريقة البحث

1-1 المقدمة البحث:

يُعدُّ الإيماتينيب مثبِّطاً نوعياً للتيروزين كيناز، فإنه فعال في علاج الأمراض الخبيثة التي تتميز بتفعيل التيروسين كيناز مثل CML.

طُوِّرَ الإيماتينيب مثبِّطاً انتقائياً للبروتينات المشاركة في التحول الخلوي التي تتضمن $BCR-ABL$, ABL , $c-KIT$, ARG , $PDGFR$. لأن التيروسين كيناز يشارك في عديد من مسارات الإشارة داخل الخلايا، فقد أظهرت عديد من الدراسات التجريبية في المختبر وجود تأثير للإيماتينيب على الاستجابة المناعية.

كما تبين أن العلاج بالإيماتينيب يؤدي إلى حدوث خلل في تمايز الخلايا، إنتاج السيتوكينات، والقدرة على إظهار استجابة الخلايا التائية للخلايا التغصنية، وذلك في التجارب التي أُجريت في المختبر وعلى النماذج الحيوانية^{92, 93, 94}.

علاوة على ذلك، يُقلل الإيماتينيب من تكاثر الخلايا التائية عن طريق إيقافها في الطور $G0/G1$ ويثبط وظائف الخلايا التائية المستقلة التي تؤثر على نقل إشارة مستقبل الخلية التائية^{95, 96}. إضافة إلى تأثيره على تكاثر الخلايا للمفاوية البائية ووظيفتها، وقد يُفسر ذلك بأن ABL يقوم بفسفرة مستقبلات الخلايا البائية مما يسهم إسهاماً مهماً في تنظيم هذه الخلايا⁹⁷. وبينت دراسات أخرى وجود تأثير مفيد للإيماتينيب من الناحية العلاجية في الأمراض المناعية الذاتية عن طريق تثبيط الخلايا التائية السامة، خلايا الذاكرة، والخلايا

البائية، وكذلك نقص إنتاج الغلوبولين المناعي IgM استجابة لتحفيز عديد السكاريد الدهني⁹⁸.

بناءً على ذلك يسهم الإيماتينيب من الناحية الفيزيولوجية إسهاماً بارزاً في التأثير على نقل إشارات مستقبلات الخلايا التائية والبائية، وتنظيم تكاثرها⁹⁷.

وفي دراسات سابقة أُجريت لدراسة تأثير الإيماتينيب على الاستجابة المناعية في الجسم، وصف Steegmann وزملاؤه تطور نقص في الغلوبولينات المناعية IgA, IgM, IgG عند حوالي 20-25% من مرضى CML (جميعهم عُولجوا مسبقاً بالإنترفيرون) بعد بدء العلاج بالإيماتينيب⁹⁹.

1-2 هدف البحث:

دراسة دور الإيماتينيب في إنقاص الغلوبولينات المناعية وما يترتب عليه من حدوث إنتانات مرافقة، وعلاقة ذلك بالاستجابة العلاجية.

1-3 مادة البحث وطريقته:

1-3-1 مكان الدراسة وزمنها:

عيادة أمراض الدم في مستشفيات جامعة دمشق (مستشفى الموساة الجامعي، ومستشفى الأسد الجامعي) في المدة الممتدة بين عامي 2021/4/1 و 2022/4/1.

1-3-2 تصميم البحث:

دراسة حشدية مستقبلية prospective cohort study.

1-3-3-3 طريقة اختيار العينة:**1-3-3-1 معايير الاشتمال في الدراسة:**

- مرضى CML المشخصين حديثاً في Cp.
- العمر: 15 سنة على الأقل.
- المعالجين بالإيماتينيب.

1-3-3-2 معايير الاستبعاد من الدراسة:

- مرضى نقص المناعة.
- المرضى المعالجين بكابتات المناعة.
- المرضى المعالجين مسبقاً TKI.
- الأمراض المزمنة مثل: القصور الكلوي، القصور الكبدي، الداء السكري.

1-3-4 طريقة العمل:

تمت متابعة 60 مريضاً بالغاً من مرضى CML المشخصين حديثاً في CP، الذين وُضِعوا على الإيماتينيب بالجرعة الاعتيادية (400 مغ/اليوم).

قُيِّمَ المرضى من خلال المتغيرات التالية:

- القيمة الطبيعية للغلوبولين المناعي IgG: 700 - 1600 مغ/دل.
- القيمة الطبيعية للغلوبولين المناعي IgA: 60 - 400 مغ/دل.

- القيمة الطبيعية للغلوبولين المناعي IgM: 20-230 مغ/دل.
- (إن المستوى المصلي للغلوبولينات المناعية هو حسب القيم المرجعية لمشفى الأسد والمواساة الجامعي. علماً أن الكيت المستخدم في مشفى الأسد الجامعي هو Roche, والكيت المستخدم في مشفى المواساة الجامعي هو Diasys)
- الاستجابة الدموية الكاملة CHR معرفة ب^{10, 11}:
- تعداد الكريات البيض $> 10 \times 10^9/ل$.
- لا توجد خلايا نقوية، خليفات نقوية، أو أرومات نقوية بالدم المحيطي.
- تعداد الصفيحات $> 450 \times 10^9/ل$.
- الطحال غير مجسوس.
- الاستجابة الجزيئية معرفة ب^{12, 12}:
- EMR: نسبة BCR-ABL إلى ABL أو (إحدى جينات ال Housekeeping) \geq 10% بعد 3 و/أو 6 أشهر حسب IS.
- MMR: نسبة BCR-ABL إلى ABL أو (إحدى جينات ال Housekeeping) $>$ 0.1% حسب IS.
- DMR وتقسم إلى:
- MR4: نسبة BCR-ABL إلى ABL أو (إحدى جينات ال Housekeeping) \geq 0.01% حسب IS.

- MR4.5: نسبة BCR-ABL إلى ABL أو (إحدى جينات ال Housekeeping) \geq 0.0032 % حسب IS.
- Sokal score¹⁴: كما هو موضح في الجدول رقم 4 في الملاحق.
- Eutos score¹⁵: المذكور في الجدول رقم 5 في الملاحق.
 - في اليوم 0 من الدراسة:
- تقييم سريري: تقييم الحالة العامة، فحص سريري وتقييم وجود الضخامة الطحالية سريرياً.
- تقييم مخبري: CBC، لطاخة دم محيطية، والتراكيز المصلية للغلوبولينات المناعية IgG, IgA, IgM.
- حساب المؤشرات الإنذارية: Sokal score, Eutos score.
- تُوعى المرضى في الشهر الثالث:
- تقييم سريري: تقييم الحالة العامة، وتقييم وجود أعراض إنتانية خلال هذه المدة.
- تقييم الاستجابة الدموية: بالاعتماد على فحص الضخامة الطحالية سريرياً، CBC، ولطاخة دم محيطية.
- تقييم الاستجابة الجزيئية: بواسطة RT-PCR.
- تُوعى المرضى في الشهر السادس:
- تقييم سريري: تقييم الحالة العامة، وتقييم وجود أعراض إنتانية خلال هذه الفترة.

- تقييم الاستجابة الدموية: بالاعتماد على فحص الضخامة الطحالية سريرياً، CBC, ولطاخة دم محيطية.
- تقييم الاستجابة الجزيئية: بواسطة RT-PCR.
- إعادة تقييم التراكيز المصلية للغلوبولينات المناعية IgG, IgA, IgM.

1-3-5 الميزانية:

لم يكن هناك أي ميزانية أو كلف إضافية.

1-3-6 المحددات الأخلاقية:

تقتضي أخلاقيات البحث العلمي احترام حقوق الآخرين وآرائهم وكرامتهم سواء كانوا من الزملاء الباحثين أو المشاركين في البحث أو المستهدفين في البحث وتتبنى مبادئ أخلاقيات البحث العلمي عامة قيمتي العمل الإيجابي وتجنب الضرر وهاتان القيمتان يجب أن تكونا ركيزتي المحددات الأخلاقية خلال عملية البحث وفي بحثنا هذا جرى الالتزام بالمحددات الأخلاقية من المصادقية والثقة والالتزام بسرية المعلومات من خلال العودة إلى سجلات المرضى والحصول على النتائج المخبرية دون إلحاق الأذى بهم.

1-3-7 تحليل البيانات:

جُمعت البيانات التي دُوّنت في الاستبيانات وُعُولجت وصُنفت في مجموعات وجداول ومخططات بيانية تعكس الدّراسة جيداً ودراستها إحصائياً عبر برامج الحزمة الإحصائية

للعلوم الاجتماعية الإصدار (25) لسنة 2017 SPSS (Statistical Package for
(the Social Sciences

فُورِنَت النتائج التي جرى الوصول إليها مع النتائج العالمية.

أُجِرِيَ التحليل باستخدام برنامج SPSS وكذلك حزمة Office 2019. عُدَّت قيمة P

value الأقل من 0.05 ($P \text{ value} < 0.05$) مهمة إحصائياً.

1- الإحصاء الوصفي (Description Statistical):

- للمتغيرات الفئوية: قمنا بالاعتماد على التكرار، النسب المئوية، والأشكال البيانية.
- للمتغيرات المتواصلة: استُخدم مقياس النزعة المركزية (التوسط الحسابي، الانحراف المعياري، والمجال).

2- الإحصاء الاستدلالي (Inferential Statistical):

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

- اختبار Wilcoxon: يُستخدم لدراسة وجود فرق جوهري بين مجموعتين مرتبطتين.
- اختبار Mann-Whitney U: يُستخدم لدراسة وجود فرق جوهري بين مجموعتين غير مرتبطتين.
- اختبار Spearman's Correlation test: يُستخدم لدراسة وجود فرق جوهري بين مجموعتين غير مرتبطتين.

1-3-8 الاستبيان والموافقة المستنيرة:

أُدرجا في الملاحق في نهاية البحث.

الفصل الثاني: نتائج البحث

1-2 دراسة حجم العينة والمتغيرات الديموغرافية:

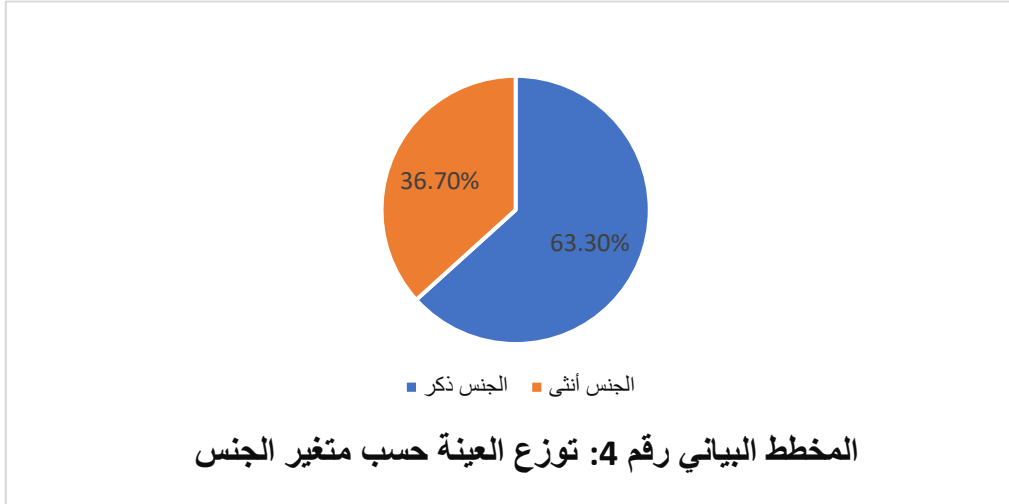
يوضح الجدول رقم 9 التحليل الوصفي للمتغيرات الديموغرافية لعينة البحث، وشملت عينة البحث 60 مريضاً توزعت العينة إلى (63.3%) ذكور، و(36.7%) إناث. الجدول رقم 9.

تراوح العمر بين 18-85 سنة، وبمتوسط حسابي (57.16 سنة). الجدول رقم 10. وقد لوحظ وجود إنتان عند 36 مريضاً بنسبة (60%)، وتوزع الإنتان إلى ذات رئة وإنتان بولي (16.7%) لكل منهما، التهاب لوزات (10%)، والتهاب نسيج خلوي (3.3%)، بينما لم يوجد إنتان عند (40%) من العينة. فُيِّلَ (26.7%) من العينة في المشفى، وسُجِّلَت حالاتها وفاة بنسبة (3.3%). الجدول رقم 9.

الجدول رقم 9: التحليل الوصفي للمتغيرات الديموغرافية.			
المتغيرات الديموغرافية		العدد	النسبة المئوية
الجنس	ذكر	38	63.3%
	أنثى	22	36.7%
الإنتان	نعم	36	60.0%
	لا	24	40.0%
نوع الإنتان	لا يوجد إنتان	24	40.0%
	التهاب نسيج خلوي	2	3.3%
	كوفيد-19	4	6.7%
	التهاب لوزات	6	10.0%
	إسهالات شديدة	4	6.7%
	ذات رئة	10	16.7%
	إنتان بولي	10	16.7%
قبول بالمشفى	نعم	16	26.7%
	لا	44	73.3%

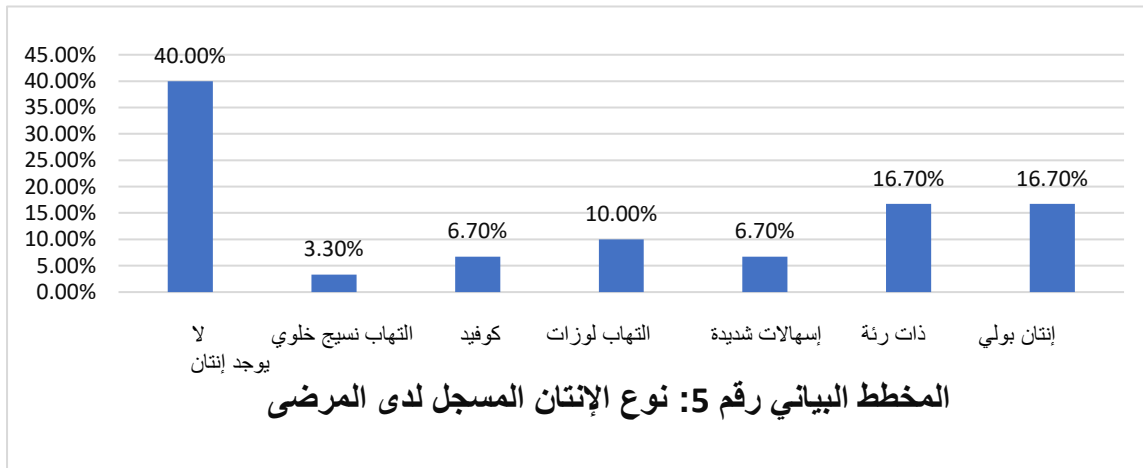
وفاة	نعم	2	3.3%
	لا	58	96.7%

يوضح المخطط البياني رقم 4 توزيع العينة حسب متغير الجنس.



يوضح المخطط البياني رقم 5 نوع الإنتان المسجل لدى المرضى وكانت النسبة الأعلى لكل من

الإنتان البولي وذات الرئة (16.7%) لكل منهما.



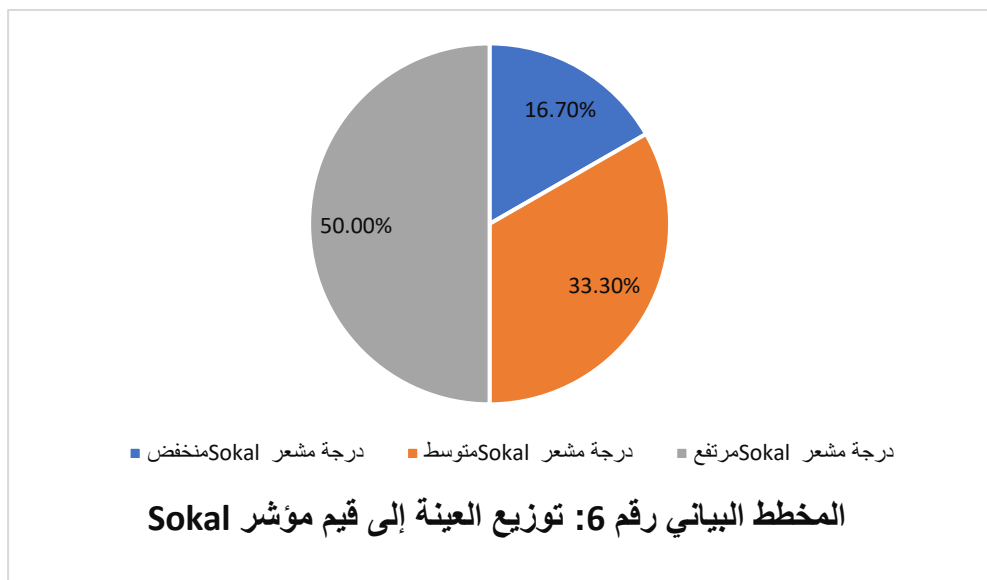
الجدول 10: التحليل الوصفي لمتغير العمر.					
	العدد	المتوسط الحسابي	القيمة الدنيا	القيمة العليا	الانحراف المعياري
العمر	60	57.16	18.00	85.00	16.51

2-2 تحليل نتائج مؤشر Sokal ومؤشر Eutos:

يوضح الجدول رقم 11 التحليل الوصفي لمؤشر Sokal وكان المتوسط الحسابي (1.23) وتراوحت قيمة المؤشر بين (0.3 - 2.1)، وبانحراف معياري (0.46). وتوزعت قيم المؤشر إلى قيمة منخفضة (16.7%)، وقيمة متوسطة (33.3%)، وقيمة مرتفعة (50%).

الجدول 11: التحليل الوصفي لمؤشر Sokal.						
		العدد	المتوسط/ النسبة المئوية	القيمة الدنيا	القيمة العليا	الانحراف المعياري
مؤشر Sokal		60	1.23	.30	2.10	.46
درجة مؤشر Sokal	منخفض	10	16.7%			
	متوسط	20	33.3%			
	مرتفع	30	50.0%			

يوضح المخطط البياني رقم 6 توزيع العينة إلى قيم مؤشر Sokal.

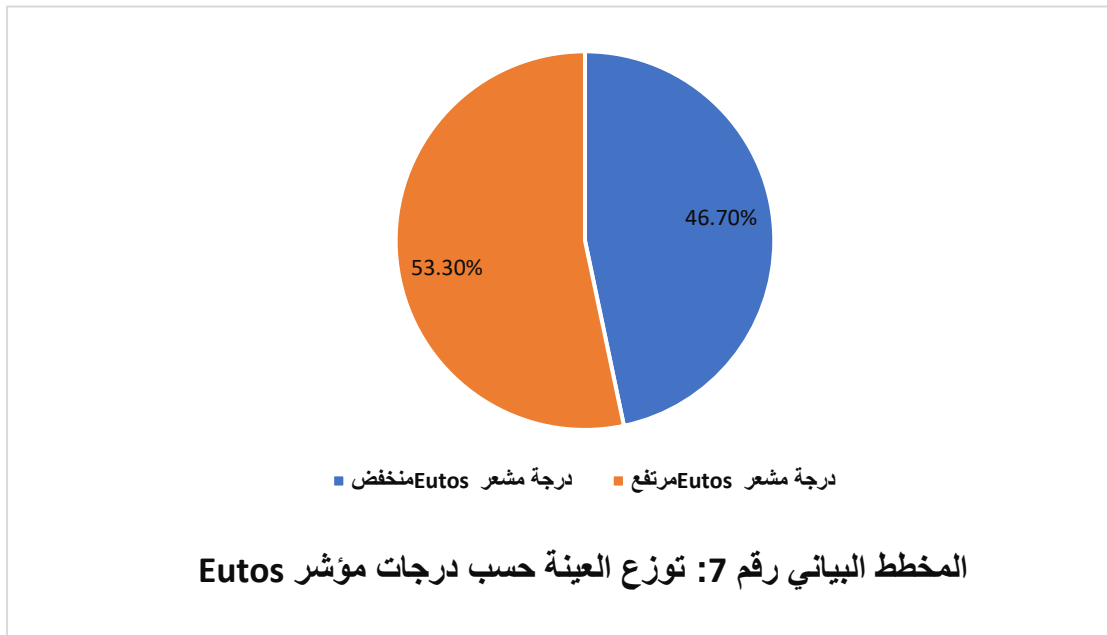


يوضح الجدول رقم 12 التحليل الوصفي لمؤشر Eutos، فكان المتوسط الحسابي للمؤشر (86.33)، وتراوحت القيم بين (56-115)، وبانحراف معياري (13.81).

وتوزعت قيم المؤشر إلى درجة منخفضة (46.7%)، ودرجة مرتفعة (53.3%).

الجدول 12: التحليل الوصفي لمؤشر EUTOS.						
		العدد	النسبة المئوية	القيمة الدنيا	القيمة العليا	الانحراف المعياري
مؤشر Eutos		60	86.33	56.00	115.00	13.81
درجة مؤشر Eutos	منخفض	28	46.7%			
	مرتفع	32	53.3%			

يوضح المخطط البياني رقم 7 توزيع العينة حسب درجات مؤشر Eutos.



2-3 تحليل نتائج قيمة الغلوبولينات المناعية:

2-3-1 قيمة IgG:

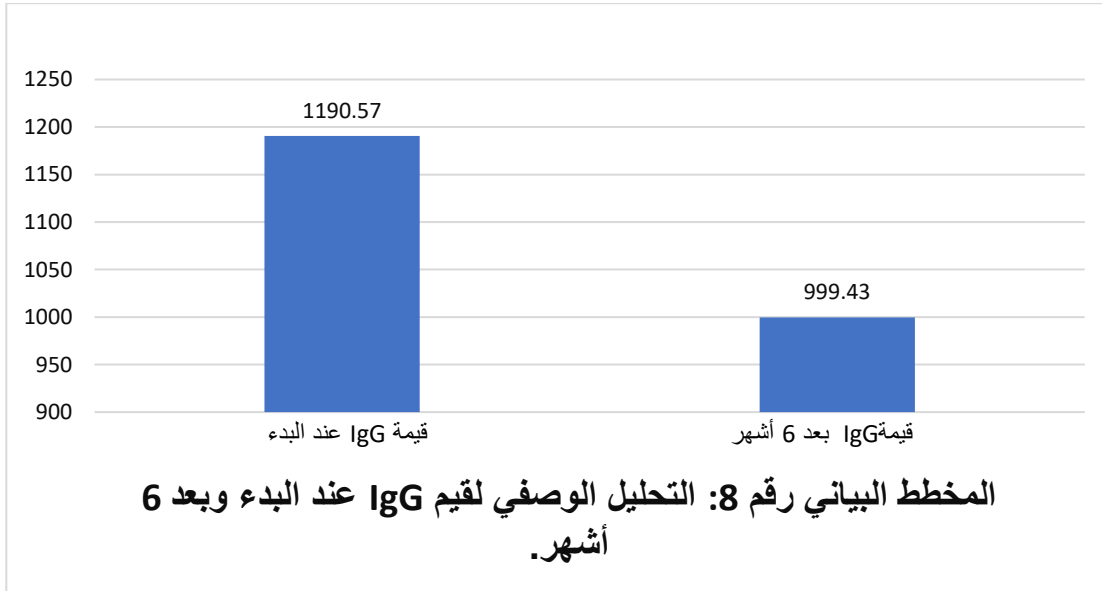
يوضح الجدول رقم 13 التحليل الوصفي لقيمة IgG، فكان المتوسط الحسابي عند البدء (1190)، وتراوحت القيم بين (545-1900)، وانحراف معياري (369.14). بينما كان

المتوسط الحسابي للقيمة بعد 6 أشهر يساوي (999.43)، وتراوحت القيم بين (357-1860) وانحراف معياري (344.69).

وحدث انخفاض بقيمة IgG عند 46 مريضاً بنسبة 76.7%، وكانت القيمة تحت الحد الطبيعي عند 12 مريض بنسبة 20%.

الجدول 13: التحليل الوصفي لقيمة IgG.					
الانحراف المعياري	القيمة العليا	القيمة الدنيا	المتوسط الحسابي	العدد	
369.14	1900.00	545.00	1190.57	60	قيمة IgG عند البدء
344.69	1860.00	357.00	999.43	60	قيمة IgG بعد 6 أشهر
			النسبة المئوية	العدد	التغير في قيمة IgG
			%56.7	34	انخفاض IgG ضمن المجال الطبيعي
			%20	12	انخفاض IgG تحت المجال الطبيعي

يوضح المخطط البياني رقم 8 التحليل الوصفي لقيم IgG عند البدء وبعد 6 أشهر.



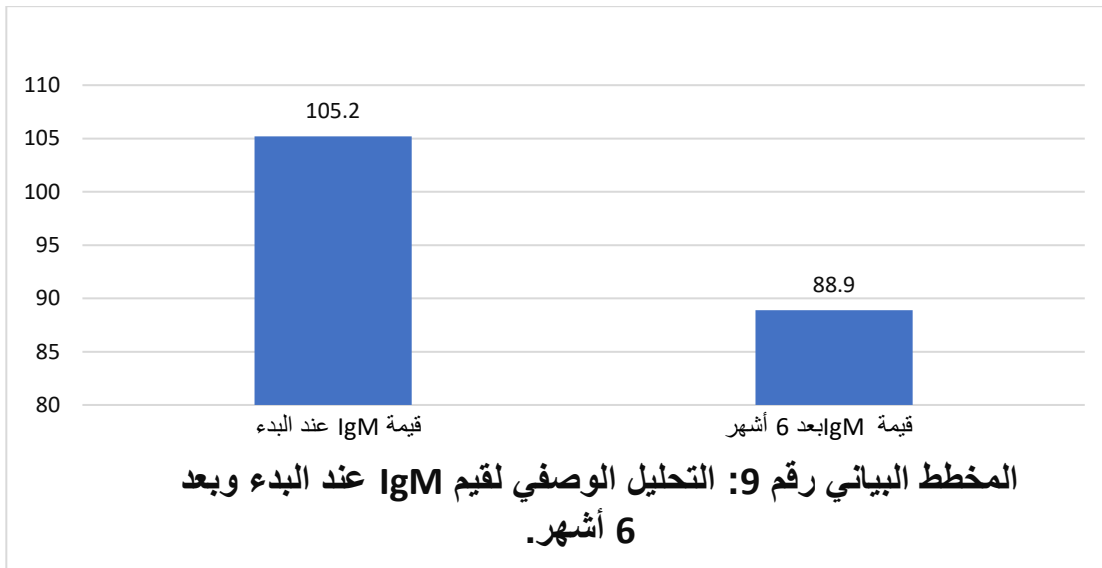
2-3-2 قيمة IgM:

يوضح الجدول رقم 14 التحليل الوصفي لقيمة IgM، حيث كان المتوسط الحسابي عند البدء (105.2)، وتراوحت القيم بين (17-208)، وبانحراف معياري (58.56). بينما كان المتوسط الحسابي للقيمة بعد 6 أشهر يساوي (88.90)، وتراوحت القيم بين (9-215) وبانحراف معياري (55.78).

حدث انخفاض بقيمة IgM عند 48 مريضاً بنسبة 80%، وكانت القيمة تحت الحد الطبيعي عند 4 مرضى بنسبة 6.7%.

الجدول 14: التحليل الوصفي لقيمة IgM.					
	العدد	المتوسط الحسابي	القيمة الدنيا	القيمة العليا	الانحراف المعياري
قيمة IgM عند البدء	60	105.20	17.00	208.00	58.56
قيمة IgM بعد 6 أشهر	60	88.90	9.00	215.00	55.78
التغير في قيمة IgM	العدد	النسبة المئوية			
انخفاض IgM ضمن المجال الطبيعي	44	%73.3			
انخفاض IgM تحت المجال الطبيعي	4	%6.7			

يوضح المخطط البياني رقم 9 التحليل الوصفي لقيم IgM عند البدء وبعد 6 أشهر.



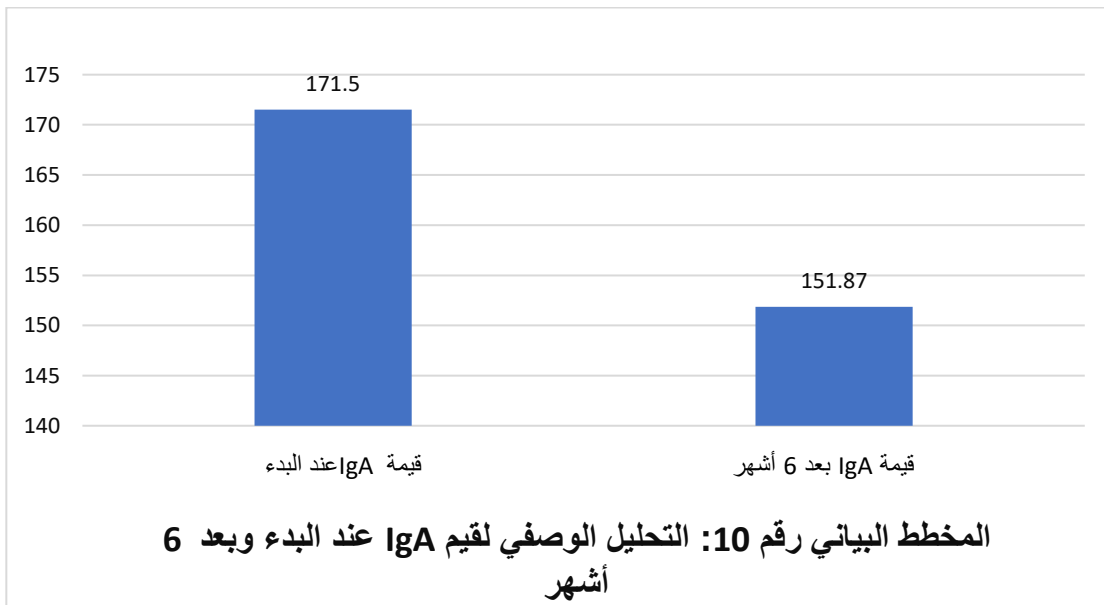
2-3-3 قيمة IgA:

يوضح الجدول رقم 15 التحليل الوصفي لقيمة IgA، حيث كان المتوسط الحسابي عند البدء (171.5)، وتراوحت القيم بين (45-354)، وبانحراف معياري (99.41). بينما كان المتوسط الحسابي للقيمة بعد 6 أشهر يساوي (151.87)، وتراوحت القيم بين (30-420) وبانحراف معياري (89.68).

حدث انخفاض بقيمة IgA عند 46 مريضاً بنسبة 76.7%، وكانت القيمة تحت الحد الطبيعي عند 10 مرضى بمسبة 16.7%.

الجدول 15: التحليل الوصفي لقيمة IgA.					
	العدد	المتوسط الحسابي	القيمة الدنيا	القيمة العليا	الانحراف المعياري
قيمة IgA عند البدء	60	171.50	45.00	354.00	99.41
قيمة IgA بعد 6 أشهر	60	151.87	30.00	420.00	89.68
التغير في قيمة IgA	العدد	النسبة المئوية			
انخفاض IgA ضمن المجال الطبيعي	36	%60			
انخفاض IgA تحت المجال الطبيعي	10	%16.7			

يوضح المخطط البياني رقم 10 التحليل الوصفي لقيم IgA عند البدء وبعد 6 أشهر.

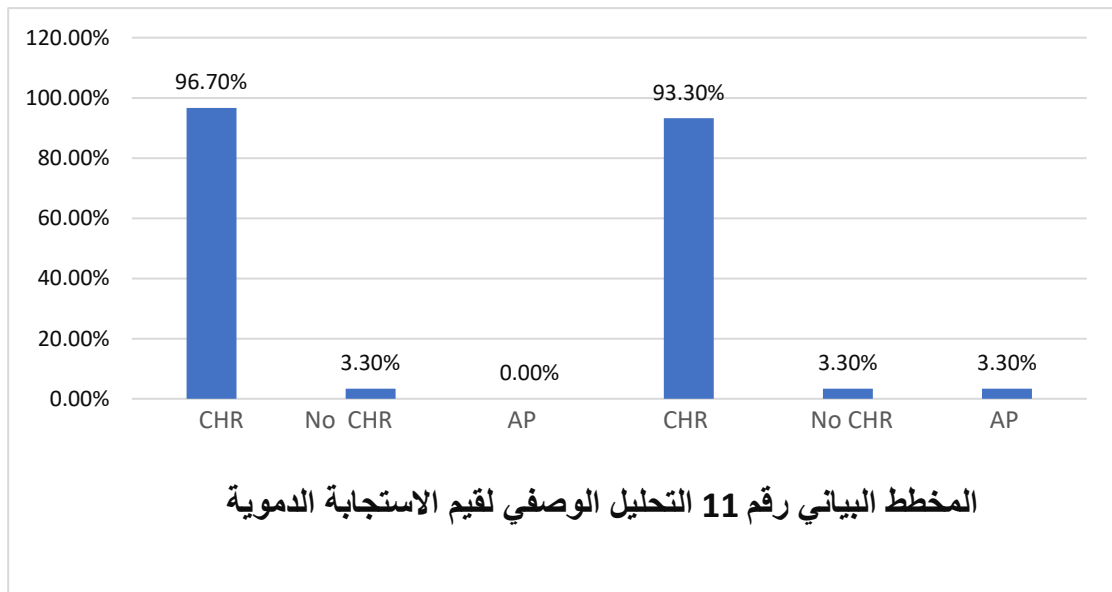


2-4 التحليل الوصفي للاستجابة الدموية والجزئية خلال أزمنة القياس:

يوضح الجدول رقم 16 التحليل الوصفي للاستجابة الدموية بعد 3 أشهر وبعد 6 أشهر، وكانت الاستجابة الدموية بعد 3 أشهر (96.7% CHR)، و (3.3%) لم تتحقق CHR. بينما كانت الاستجابة الدموية بعد 6 أشهر (93.3% CHR)، و (3.3%) لم تتحقق CHR، و (3.3%) تحول ل AP.

الجدول 16: التحليل الوصفي للاستجابة الدموية خلال أزمنة القياس.			
		العدد	النسبة المئوية
الاستجابة الدموية بعد 3 أشهر	CHR	58	96.7%
	عدم تحقق CHR	2	3.3%
	تحول ل AP	0	0.0%
الاستجابة الدموية بعد 6 أشهر	CHR	56	93.3%
	عدم تحقق CHR	2	3.3%
	تحول ل AP	2	3.3%

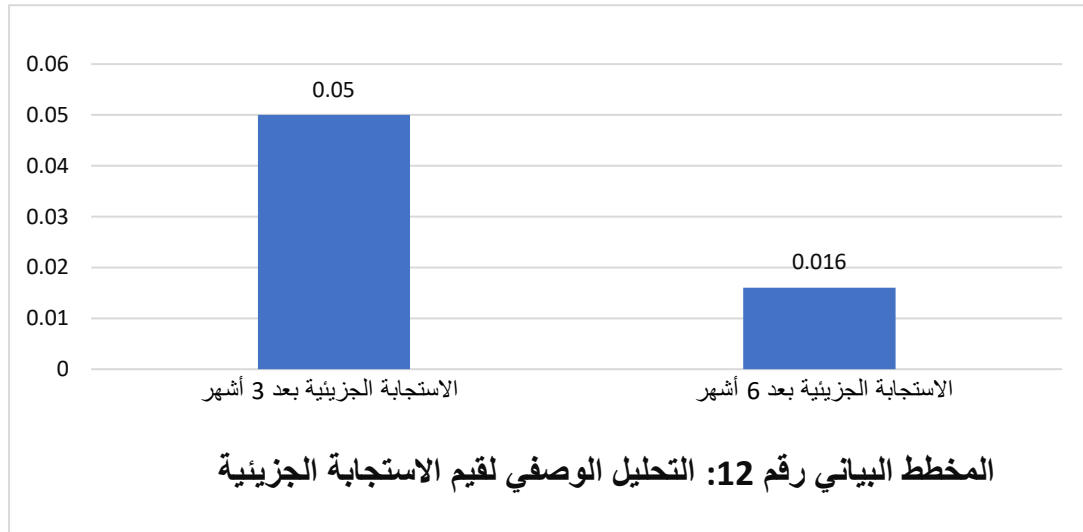
يوضح المخطط البياني رقم 11 التحليل الوصفي لقيم الاستجابة الدموية بعد 3 أشهر وبعد 6 أشهر.



يوضح الجدول رقم 17 التحليل الوصفي للاستجابة الجزئية بعد 3 أشهر وبعد 6 أشهر، وكان المتوسط الحسابي للاستجابة الجزئية بعد 3 أشهر (0.05)، وتراوحت القيمة بين (0-0.11)، وبانحراف معياري (0.03). بينما كان المتوسط الحسابي للاستجابة الجزئية بعد 6 أشهر (0.016)، وتراوحت القيمة بين (0-0.150)، وبانحراف معياري (0.034).

الجدول 17: التحليل الوصفي للاستجابة الجزئية خلال أزمنة القياس.					
	العدد	المتوسط الحسابي	القيمة الدنيا	القيمة العليا	الانحراف المعياري
الاستجابة الجزئية بعد 3 أشهر	60	.05	.00	.11	.03
الاستجابة الجزئية بعد 6 أشهر	60	.016	.000	.150	.034

يوضح المخطط البياني رقم 12 التحليل الوصفي لقيم الاستجابة الجزئية بعد 3 أشهر وبعد 6 أشهر.



2-5 دراسة نمط توزيع البيانات:

يوضح الجدول رقم 18 نتائج اختبار Shapiro-Wilk لدراسة نمط توزيع البيانات لمتغيرات البحث، فكانت نتائج الاختبار أقل من (0.05) لكل المتغيرات مما يدل على توزيع

غير طبيعي للبيانات، وبالتالي سيتم اختيار الاختبارات اللامعلمية لدراسة الفروق الجوهرية بين متغيرات البحث.

الجدول 18: دراسة نمط توزع البيانات.				
	Shapiro-Wilk			معنوية الاختبار
	Statistic	Df	Sig.	
مشعر Sokal	.969	60	.033	توزع غير طبيعي
مشعر Eutos	.979	60	.039	توزع غير طبيعي
قيمة IgG عند البدء	.960	60	.048	توزع غير طبيعي
قيمة IgG بعد 6 أشهر	.963	60	.067	توزع غير طبيعي
قيمة IgM عند البدء	.909	60	.000	توزع غير طبيعي
قيمة IGM بعد 6 أشهر	.940	60	.005	توزع غير طبيعي
قيمة IgA عند البدء	.872	60	.000	توزع غير طبيعي
قيمة IgA بعد 6 أشهر	.926	60	.001	توزع غير طبيعي
الاستجابة الجزئية بعد 3 أشهر	.969	60	.031	توزع غير طبيعي
الاستجابة الجزئية بعد 6 أشهر	.509	60	.000	توزع غير طبيعي

2-6 التحليل الاستدلالي بين المتغيرات:

2-6-1 دراسة وجود فرق جوهري خلال أزمنة القياس لكل من الغلوبولينات المناعية

المدرسة:

يوضح الجدول رقم 19 نتائج اختبار Wilcoxon الذي طُبِّقَ لدراسة وجود فرق جوهري بين قيم الغلوبولينات المناعية داخل كل مجموعة على حدة وخلال أزمنة القياس (عند البدء - بعد 6 أشهر).

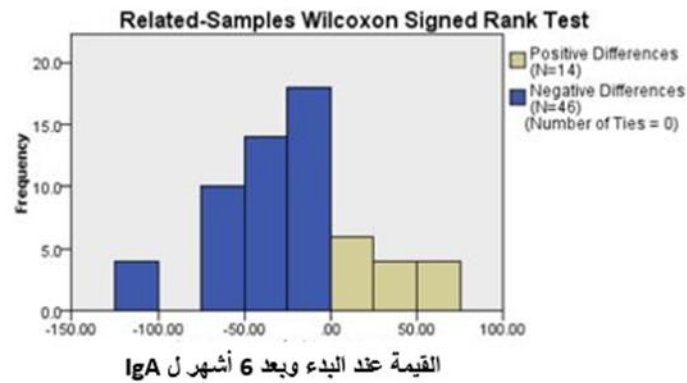
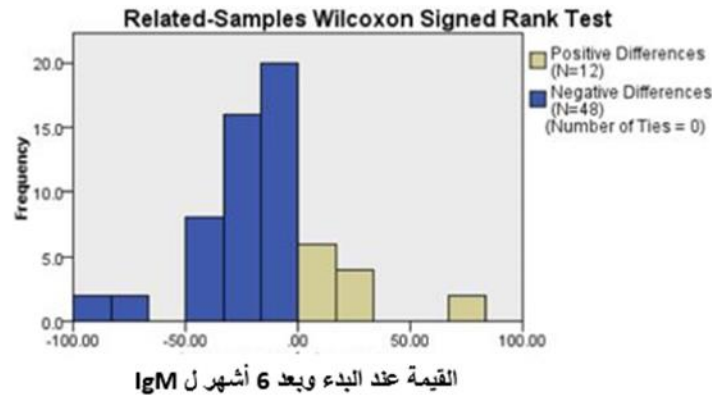
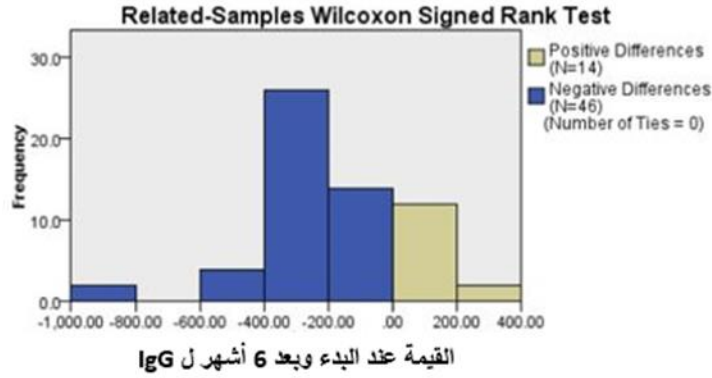
وأظهرت نتائج الاختبار وجود فرق جوهري في كل من المجموعات (IgG, IgM, IgA) فكانت قيمة $P \text{ value} < 0.05$ مما يدل على وجود فرق جوهري بين القيم، وكانت أغلبية الرتب سلبية القيمة أي أن قيمة الغلوبولين بعد 6 أشهر أصغر من قيمته عند البدء، مما يدل على انخفاض جوهري في قيم الغلوبولينات المناعية.

الجدول 19: دراسة الفرق بين قيمة الغلوبولينات المناعية خلال أزمنا القياس.						
		العدد	متوسط الرتب	مجموع الرتب	قيمة مستوى الدلالة	معنوية الاختبار
قيمة IgG بعد 6 أشهر - قيمة IgG عند البدء	الرتب السلبية	46 ^a	35.67	1641.00	.000	يوجد فرق جوهرى
	الرتب الإيجابية	14 ^b	13.50	189.00		
قيمة IGM بعد 6 أشهر - قيمة IGM عند البدء	الرتب السلبية	48	31.88	1530.00	.000	يوجد فرق جوهرى
	الرتب الإيجابية	12	25.00	300.00		
قيمة IgA بعد 6 أشهر - قيمة IgA عند البدء	الرتب السلبية	46	29.89	1375.00	.001	يوجد فرق جوهرى
	الرتب الإيجابية	14	32.50	455.00		
<p>a. قيمة IgG بعد 6 أشهر > قيمة IgG عند البدء</p> <p>b. قيمة IgG بعد 6 أشهر < قيمة IgG عند البدء</p>						

يوضح المخطط البياني رقم 13 التمثيل البياني لكل من الفروق الإيجابية والسلبية في قيم

الغلوبولينات المناعية في كل مجموعة على حدة.

المخطط البياني رقم 13 – التمثيل البياني للفروق بين قيم الغلوبولينات المناعية خلال أزمنة القياس



2-6-2 دراسة العلاقة بين التغير بالغلوبيولينات المناعية والمتغيرات الديموغرافية للبحث:

يوضح الجدول رقم 20 التحليل الوصفي للمقارنة بين القيم الطبيعية وتحت الطبيعية للغلوبيولينات

المناعية مع كل من متغيرات البحث

ويوضح الجدول رقم 21 التحليل الاستدلالي باستخدام اختبار Mann-Whitney للمقارنة بين القيم الطبيعية وتحت الطبيعية للغلوبولينات المناعية مع كل من متغيرات البحث.

لوحظ وجود فرق جوهري بين التغير بقيمة الغلوبولين المناعي IgG وحدوث الإنتان

.p value= 0.028

حدث الإنتان عند 36 مريضاً، كان لدى 12 مريضاً منهم قيمة IgG تحت المجال الطبيعي.

أي أن نقص الغلوبولين المناعي IgG تحت القيم الطبيعية يؤثر تأثيراً جوهرياً على حدوث الإنتان.

في حين لم يؤثر التغير بقيمة الغلوبولين المناعي IgG على معدل القبول المشفوي أو حدوث الوفاة وكانت P value <0.05 لكلا المجموعتين.

كما لوحظ وجود فرق جوهري بين التغير بقيمة الغلوبولين المناعي IgM وبين ازدياد معدل القبول المشفوي P value= 0.017.

احتاج 16 مريضاً للقبول المشفوي، كان لدى 4 مرضى منهم بنسبة 6.7% قيم الغلوبولين IgM

تحت المجال الطبيعي. أي أن نقص الغلوبولين المناعي IgM تحت القيم الطبيعية يؤثر تأثيراً جوهرياً على ازدياد الحاجة للقبول المشفوي.

في حين لم يؤثر التغير بقيمة الغلوبولين المناعي IgM على حدوث الإنتان أو الوفاة حيث كانت P value >0.05.

كذلك لوحظ وجود فرق جوهري بين التغير بقيمة الغلوبولين المناعي IgA وبين حدوث الإنتان

,P value= 0.049, وازدياد الحاجة للقبول المشفوي P value= 0.004.

كان ضمن مجموعة المرضى الذين طوروا إنتانات, 10 مرضى بنسبة 16.7% لديهم انخفاض بقيمة IgA تحت القيم الطبيعية.

وكذلك كان ضمن مجموعة المرضى الذين احتاجوا للقبول المشفوي, 8 مرضى بنسبة 13.3% لديهم انخفاض بقيمة IgA تحت القيم الطبيعية.

أي أن انخفاض IgA تحت القيم الطبيعية أثر تأثيراً جوهرياً على حدوث الإنتان والحاجة للقبول المشفوي.

في حين لم يؤثر التغير بقيمة الغلوبولين المناعي IgA على حدوث الوفاة $P \text{ value} > 0.05$.

الجدول 20: التحليل الوصفي للمقارنة بين التغير بقيم الغلوبولينات المناعية مع متغيرات البحث.

	المجال	الإنتان				قبول بالمشفى				وفاة				
		نعم		لا		نعم		لا		نعم		لا		
		العدد	النسبة	العدد	النسبة	العدد	النسبة	العدد	النسبة	العدد	النسبة	العدد	النسبة	
التغير في قيمة IgG بعد 6 أشهر	نقص	طبيعي	22	36.7%	12	20.0%	10	16.7%	24	40.0%	2	3.3%	32	53.3%
		تحت الطبيعي	12	20.0%	0	0.0%	6	10.0%	6	10.0%	0	0.0%	12	20.0%
	ازدياد	طبيعي	2	3.3%	12	20.0%	0	0.0%	14	23.3%	0	0.0%	14	23.3%
التغير في قيمة IgM بعد 6 أشهر	نقص	طبيعي	32	53.3%	12	20.0%	12	20.0%	32	53.3%	2	3.3%	42	70.0%
		تحت الطبيعي	4	6.7%	0	0.0%	4	6.7%	0	0.0%	0	0.0%	4	6.7%
	ازدياد	طبيعي	0	0.0%	12	20.0%	0	0.0%	12	20.0%	0	0.0%	12	20.0%
التغير في قيمة IgA بعد 6 أشهر	نقص	طبيعي	26	43.3%	10	16.7%	8	13.3%	28	46.7%	2	3.3%	34	56.7%
		تحت الطبيعي	10	16.7%	0	0.0%	8	13.3%	2	3.3%	0	0.0%	10	16.7%
	ازدياد	طبيعي	0	0.0%	14	23.3%	0	0.0%	14	23.3%	0	0.0%	14	23.3%

الجدول 21: التحليل الاستدلالي بين التغير في قيم الغلوبولينات المناعية ومتغيرات البحث.

		بعد 6 أشهر IgG			بعد 6 أشهر IgM			بعد 6 أشهر IgA			
		العدد	% النسبة	P-value	العدد	% النسبة	P-value	العدد	% النسبة	p-value	
الإنتان	نعم	طبيعي	24	40.0%	0.028	36	53.3%	0.240	26	43.3%	0.049
		تحت الطبيعي	12	20.0%		4	6.7%		10	16.7%	
	لا	طبيعي	24	40.0%		24	40.0%		24	40.0%	
		تحت الطبيعي	0	0.0%		0	0.0%		0	0.0%	
قبول بالمشفى	نعم	طبيعي	10	16.7%	0.155	12	20.0%	0.017	8	13.3%	0.004
		تحت الطبيعي	6	10.0%		4	6.7%		8	13.3%	

	لا	طبيعي	38	63.3%		44	73.3%		42	70.0%	
		تحت الطبيعي	6	10.0%		0	0.0%		2	3.3%	
وفاة	نعم	طبيعي	2	3.3%	0.617	2	3.3%	0.789	2	3.3%	0.655
		تحت الطبيعي	0	0.0%		0	0.0%		0	0.0%	
	لا	طبيعي	46	76.7%		54	90.0%		48	80.0%	
		تحت الطبيعي	12	20.0%		4	6.7%		10	16.7%	

2-6-3 دراسة وجود فرق جوهري بين أزمنة القياس لكل من الاستجابة الدموية والاستجابة

الجزئية مع المتغيرات الديموغرافية:

يوضح الجدول رقم 22 نتيجة اختبار Wilcoxon لدراسة وجود فرق جوهري بين قيم الاستجابة الدموية بعد 3 أشهر وبعد 6 أشهر، فلم يوجد فرق جوهري في الاستجابة الدموية ($P=0.157$).

الجدول 22: دراسة وجود فرق جوهري في الاستجابة الدموية قبل وبعد 6 أشهر.					
معنوية الاختبار	قيمة مستوى الدلالة	مجموع الرتب	متوسط الرتب	العدد	
لا يوجد فرق جوهري	.157	.00	.00	0 ^a	الرتب السلبية
		3.00	1.50	2 ^b	الرتب الإيجابية
				58 ^c	الرتب متعادلة
				60	المجموع

a الاستجابة الدموية بعد 6 أشهر > الاستجابة الدموية بعد 3 أشهر

b الاستجابة الدموية بعد 6 أشهر < الاستجابة الدموية بعد 3 أشهر

c الاستجابة الدموية بعد 6 أشهر = الاستجابة الدموية بعد 3 أشهر

يوضح الجدول رقم 23 نتيجة اختبار Wilcoxon لدراسة وجود فرق جوهري في الاستجابة

الجزئية بعد 3 أشهر وبعد 6 أشهر، وأظهرت نتيجة الاختبار وجود فرق جوهري = P value

0.000

وكان عدد القيم السلبية أكبر مما يدل على أن قيمة الاستجابة الجزئية بعد 6 أشهر أقل منها

بعد 3 أشهر وذلك بسبب ازدياد نسبة MMR و DMR. كما هو موضح بالجدول رقم 24.

الجدول 23: دراسة وجود فرق جوهري في الاستجابة الجزئية قبل وبعد 6 أشهر.						
مغوية الاختبار	قيمة مستوى الدلالة	مجموع الرتب	متوسط الرتب	العدد		
يوجد فرق جوهري	.000	1419.00	28.38	50 ^a	الرتب السلبية	الاستجابة الجزئية بعد 6 أشهر -
		177.00	29.50	6 ^b	الرتب الإيجابية	الاستجابة الجزئية بعد 3 أشهر
				4 ^c	الرتب متعادلة	
				60	المجموع	
<p>a الاستجابة الجزئية بعد 6 أشهر > الاستجابة الجزئية بعد 3 أشهر</p> <p>b الاستجابة الجزئية بعد 6 أشهر < الاستجابة الجزئية بعد 3 أشهر</p> <p>c الاستجابة الجزئية بعد 6 أشهر = الاستجابة الجزئية بعد 3 أشهر</p>						

الجدول 24: درجة الاستجابة الجزئية بعد 3 أشهر وبعد 6 أشهر.			
Count Table N %			
درجة الاستجابة الجزئية بعد 3 أشهر	EMR	56	93.3%
	MMR	4	6.7%
	DMR	0	0.0%
درجة الاستجابة الجزئية بعد 6 أشهر	EMR	32	53.3%
	MMR	14	23.3%
	DMR	14	23.3%

2-6-4 دراسة العلاقة بين الغلوبولينات المناعية والاستجابة الدموية والجزئية:

يوضح الجدول رقم 25 نتائج اختبار Spearman's Correlation test لدراسة وجود

ارتباط جوهري بين قيم الغلوبولينات المناعية وكل من الاستجابة الجزئية والدولية.

أظهرت النتائج أنه لا يوجد أي ارتباط جوهري.

الجدول 25: دراسة وجود علاقة بين الغلوبولينات المناعية والاستجابة الدموية والجزئية.							
		قيمة IgG عند البدء	قيمة IgG بعد 6 أشهر	قيمة IgM عند البدء	قيمة IgM بعد 6 أشهر	قيمة IgA عند البدء	قيمة IgA بعد 6 أشهر
معامل الارتباط	الاستجابة الدموية	.290 [*]	.247	.150	.193	.097	.054
	بعد 3 أشهر	.250	.057	.252	.139	.463	.684

Spearman's correlation test	العدد	معامل الارتباط	60	60	60	60	60	60
			قيمة مستوى الدلالة	قيمة مستوى الدلالة	قيمة مستوى الدلالة	قيمة مستوى الدلالة	قيمة مستوى الدلالة	قيمة مستوى الدلالة
			-0.030	-0.060	-0.127	-0.097	-0.156	-0.194
			.821	.651	.334	.461	.234	.138
			60	60	60	60	60	60
			قيمة IgG عند البدء	قيمة IgG بعد 6 أشهر	قيمة IgM عند البدء	قيمة IgM بعد 6 أشهر	قيمة IgA عند البدء	قيمة IgA بعد 6 أشهر
Spearman's correlation test	معامل الارتباط	الاستجابة الجزئية	-0.165	-0.098	-0.069	-0.089	-0.073	-0.072
		بعد 3 أشهر	.208	.456	.599	.498	.579	.583
	العدد		60	60	60	60	60	60
معامل الارتباط	الاستجابة الجزئية	-0.193	-0.107	-0.171	-0.240	-0.153	-0.201	
	بعد 6 أشهر	.140	.417	.192	.065	.244	.123	
العدد		60	60	60	60	60	60	

2-6-5 دراسة وجود فرق جوهري بين مؤشرات الدراسة والمتغيرات الديموغرافية:

يوضح الجدول رقم 26 نتائج اختبار Mann-Whitney U لدراسة وجود فرق جوهري بين

المتغيرات الديموغرافية ومؤشر Sokal، ومؤشر Eutos، وأظهرت نتائج الاختبار أنه لا يوجد

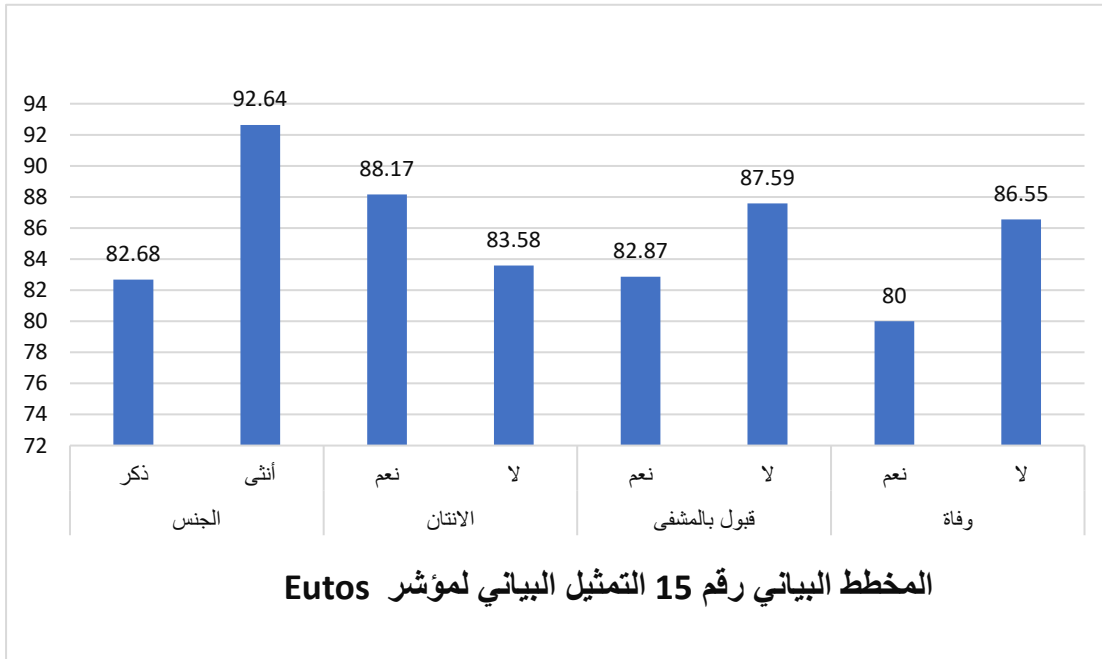
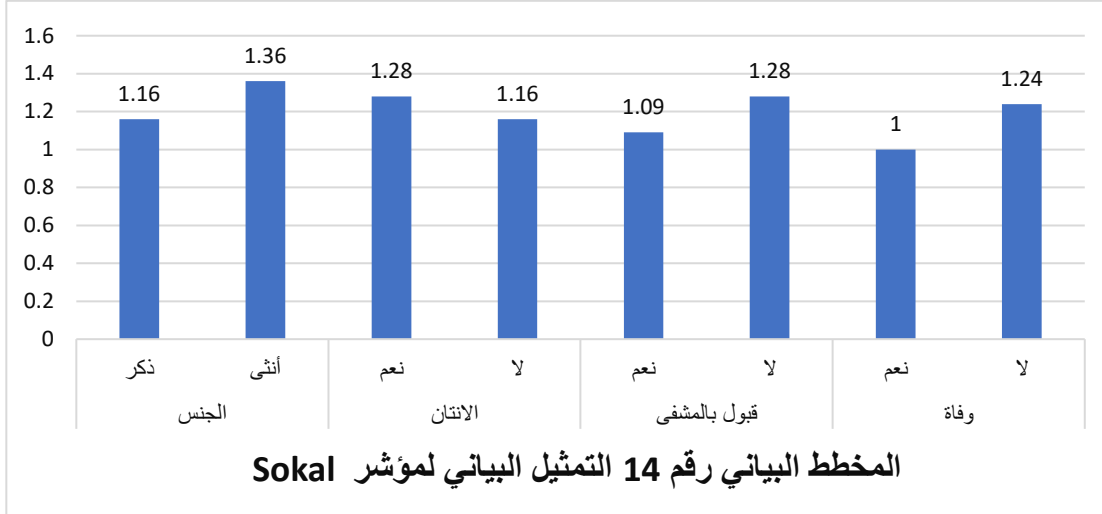
فرق جوهري. باستثناء علاقة مؤشر Eutos مع جنس المريض، فكان لدى الإناث قيمة أعلى من

المؤشر بشكل جوهري $P=0.03$.

الجدول 26: دراسة وجود فرق جوهري بين مشعرات الدراسة والمتغيرات الديموغرافية.							
		مؤشر Sokal			مؤشر Eutos		
		المتوسط	متوسط الرتب	قيمة P	المتوسط	متوسط الرتب	قيمة P
الجنس	ذكر	1.16	27.71	0.102	82.68	25.34	0.003
	أنثى	1.36	35.32		92.64	39.41	
الإنتان	نعم	1.28	31.56	0.564	88.17	32.06	0.398
	لا	1.16	28.92		83.58	28.17	
قبول بالمشفى	نعم	1.09	23.25	0.051	82.87	24.75	0.124
	لا	1.28	33.14		87.59	32.59	
وفاة	نعم	1.00	17.50	0.281	80.00	17.50	0.284
	لا	1.24	30.95		86.55	30.95	

يوضح المخطط البياني رقم 14-15 التمثيل البياني لكل من مؤشر Sokal ومؤشر Eutos

حسب المتغيرات الديموغرافية.



2-6-7 دراسة العلاقة بين مشعرات البحث وقيم الغلوبولينات المناعية:

يوضح الجدول رقم 27 نتائج اختبار Spearman's Correlation test لدراسة وجود ارتباط

جوهري بين قيم الغلوبولينات المناعية وكل من مؤشر Sokal، ومؤشر Eutos، أظهرت النتائج

أنه لا يوجد فرق جوهري بين المتغيرات فكانت $P \text{ value} > 0.05$ لكل من النتائج.

الجدول 27: دراسة العلاقة بين الغلوبولينات المناعية ومؤشرات البحث.								
			قيمة IgG	قيمة IgG بعد	قيمة IgM	قيمة IgM بعد	قيمة IgA	قيمة IgA بعد
			عند البدء	6 أشهر	عند البدء	6 أشهر	عند البدء	6 أشهر
Spearman's correlation test	مؤشر Sokal	معامل الارتباط	.084	-.057	.075	-.060	-.010	-.129
		قيمة مستوى الدلالة	.522	.666	.571	.651	.938	.325
		العدد	60	60	60	60	60	60
	مؤشر Eutos	معامل الارتباط	-.071	-.091	.037	-.019	-.158	-.194
		قيمة مستوى الدلالة	.590	.488	.778	.885	.229	.137
		العدد	60	60	60	60	60	60

الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية

يوجد للإيماتينيب تأثيرات مُعدِّلة للمناعة معروفة على الخلايا التائية والخلايا البائية، لكن ما تزال تأثيراته على المناعة الخلطية غير معروفة بوضوح، لذا أُجريت عديد من الأبحاث لدراسة هذه التأثيرات، وفهم آليتها، وما يترتب عليه من حدوث اختلالات إنتانية، وتأثيره على البقيا والوفيات.

ففي دراستنا، تبين حدوث نقصٍ مهمٍ إحصائياً بقيم الغلوبولينات المناعية IgG, IgM, IgA بعد 6 أشهر من بدء العلاج بالإيماتينيب $P \text{ value} < 0.05$.

كما في الجدول رقم 10.

وقد يكون ذلك مُفسراً بأن الإيماتينيب يثبط تفعيل وتكاثر الخلايا للمفاوية التائية¹⁰⁰، التي تُعدُّ ضرورية من أجل استكمال نضج الخلايا للمفاوية البائية وإنتاج الغلوبولينات المناعية¹⁰¹.

كما أنه يثبط عدداً من بروتينات التيروسين كيناز ومن ضمنها ABL التي تُسهم إسهاماً مهماً في تطور الخلايا للمفاوية البائية ونضجها عن طريق فسفرة المستقبلات على سطح هذه الخلايا¹⁰².

وُجِدَ بإجراء دراسة على الفئران التي تفتقر لبروتين ABL، نقص واضح بتعداد الخلايا للمفاوية البائية¹⁰²، وتوقف نضجها بمرحلة ما قبل السليفة، مع زيادة الموت الخلوي المبرمج لهذه الخلايا^{103, 104}.

إضافة إلى أن الإيماتينيب يثبط الخلايا للمفاوية البائية إيجابية Ph، التي تشكل 25% من مجمل الخلايا للمفاوية عند مرضى CML⁸⁹.

وهذا يتوافق مع دراسة Santachiara et al, 2008, Italy²⁶، فحدث فيها نقصٍ مهمٍ

إحصائياً بقيم الغلوبولينات المناعية بعد العلاج بالإيماتينيب. يوضح الجدول رقم 28 أهم نقاط

المقارنة بين دراستنا ودراسة Santachiara.

الجدول 28: المقارنة بين دراستنا ودراسة Santachiara.						
دراسة Santachiara			دراستنا			نوع الغلوبولين
P Value	المتوسط الحسابي بعد 32 شهر	المتوسط الحسابي عند البدء	P Value	المتوسط الحسابي بعد 6 أشهر	المتوسط الحسابي عند البدء	
0.0001	832	961	0.0001	999.44	1190.57	IgG
0.0001	96	59	0.0001	88.9	105.2	IgM
0.001	174	201	0.001	151.87	177.5	IgA

في حين أظهرت دراسة Hanna L.M et al, 2017, Finland⁹⁰، حدوث نقصٍ مهمٍ

إحصائياً بقيم الغلوبولينات المناعية IgG و IgA بعد 12 شهر من بدء العلاج بالإيماتينيب، فين

حين لم يحدث نقص مهم بقيمة الغلوبولين المناعي IgM.

يوضح الجدول رقم 29 أهم نقاط المقارنة بين دراستنا ودراسة Hanna.

الجدول 29: المقارنة بين دراستنا ودراسة Hanna.				
دراسة Hanna		دراستنا		نوع الغلوبولين
P Value	النسبة المئوية للمرضى الذين تطور لديهم نقص الغلوبولين المناعي بعد 12 شهر من بدء العلاج	P Value	النسبة المئوية للمرضى الذين تطور لديهم نقص الغلوبولين المناعي بعد 6 أشهر من بدء العلاج	
0.018	46%	0.0001	76.6%	IgG
0.20	23%	0.0001	80%	IgM
0.019	8%	0.001	76.6%	IgA

أما دراسة Salawu et al, 2015, Nigerian⁹¹، فقد أظهرت حدوث نقصٍ مهمٍ إحصائياً

بقيمة الغلوبولين المناعي IgA بعد 6 أشهر من العلاج بالإيماتينيب، في حين لم يحدث نقصٍ مهمٍ بقيم الغلوبولينات المناعية IgG, IgM.

يوضح الجدول رقم 30 أهم نقاط المقارنة بين دراستنا ودراسة Salawu.

الجدول 30: المقارنة بين دراستنا ودراسة Salawu.						
دراسة Salawu			دراستنا			نوع الغلوبولين
P Value	المتوسط الحسابي بعد 6 أشهر	المتوسط الحسابي عند البدء	P Value	المتوسط الحسابي بعد 6 أشهر	المتوسط الحسابي عند البدء	
0.718	2076.72	1984.60	0.0001	999.44	1190.57	IgG
0.06	243.88	276.66	0.0001	88.9	105.2	IgM
0.000	120.62	263.92	0.001	151.87	177.5	IgA

كما أظهرت دراستنا حدوث إنتانات عند 60% من المرضى، تراوحت من إنتانات بسيطة مثل التهاب اللوزات بنسبة 10% إلى إنتانات شديدة مثل ذات الرئة بنسبة 16.7% وكوفيد-19 بنسبة 6.7%. كما هو موضح بالجدول رقم 1.

مع وجود علاقة مهمة إحصائياً بين نقص الغلوبولينات المناعية IgG و IgA ولا سيما دون المجال الطبيعي وبين حدوث الإنتانات. كما هو موضح بالجدول 12.

وقد يُفسر نقص الغلوبولين المناعي IgA أن أكثر من نصف الإنتانات الحاصلة عبارة عن إنتانات تنفسية بنسبة 23.4% مقابل 36.7% لباقي الإنتانات. حيث له أهمية في حماية السطوح المخاطية من الإصابات الإنتانية سواء كانت جرثومية أو فيروسية.

وكذلك أظهرت عديد من الدراسات أن العلاج ب TKI يزيد من حدوث الإنتانات ولا سيما

الإنتانات الفيروسية^{105, 106, 107}.

بينما لم نجد علاقة بين نقص الغلوبولين المناعي IgM وبين حدوث الإنتانات وكانت أغلب قيم

هذا الغلوبولين ضمن المجال الطبيعي بنسبة 73.3%، في حين تطور انخفاض بقيمة

الغلوبولين دون المجال الطبيعي عند 6.7% من المرضى.

وهذا يوافق دراسة Hanna L.M et al التي حدث فيها إنتانات تنفسية عند 10%. مع تطور

ذات رئة شديدة عند 5% من المرضى.

بينما يخالف ذلك دراسة Salawu et al ودراسة Santachiara et al التي لم يُلاحظ فيهما

زيادة بحدوث الإنتانات خلال مدة المتابعة.

كما احتاج 16 مريضاً خلال مدة المتابعة للقبول المشفوي في أثناء حدوث الإنتان. ولوحظ وجود

علاقة مهمة إحصائياً بين نقص الغلوبولين المناعي IgA و IgM ولا سيما دون القيم الطبيعية

وبين زيادة الحاجة للقبول المشفوي.

وقد يُفسر ذلك أن الإنتانات التنفسية ولا سيما الكوفيد-19 والمرتبطة نوعاً ما بنقص IgA، هي

السبب الأهم للقبول المشفوي.

وكذلك حدثت حالات وفاة عند مريضين بنسبة 3.3%، دون وجود علاقة هامة إحصائياً بين نقص

الغلوبولينات المناعية وبين حدوث الوفاة.

وقد يُفسر ذلك بأن حالي الوفاة قد تكون مرتبطة ب CML أو بالعمر المتقدم والإمراضيات

المرافقة.

كان أحد المرضى بعمر متقدم (80 سنة)، لديه قصور قلب، دون معرفة سبب الوفاة بوضوح.

والمريض الآخر بعمر (65 سنة) دون إمراضيات مرافقة، مع تحول المرض لديه ل AP بعد 6

أشهر من العلاج بالإيماتينيب.

إضافة إلى ذلك، أظهرت دراستنا أنه لا توجد علاقة مهمة إحصائياً بين نقص الغلوبولينات المناعية وبين الاستجابة العلاجية (الدموية والجزيئية) كما هو موضح بالجدول رقم 15.

وهذا يتوافق مع دراسة Santachiara et al ودراسة Salawu et al.

بينما يتخالف مع دراسة Hanna et al التي أظهرت حدوث نقصٍ مهمٍ إحصائياً بقيمة الغلوبولين المناعي IgM عند المرضى المحققين لل MMR بعد 12 شهراً من العلاج.

الفصل الرابع: الاستنتاج والتوصيات

الاستنتاج:

- أدى الإيماتينيب إلى حدوث نقص مهم بالغلوبولينات المناعية الذي زاد من خطورة حدوث الإنتان والحاجة للاستشفاء.
- لم يكن هناك تأثير مهم لنقص هذه الغلوبولينات على الاستجابة العلاجية للإيماتينيب.

التوصيات:

- معايرة الغلوبولينات المناعية دورياً بعد بدء العلاج بالإيماتينيب كل 6 أشهر.
- الانتباه لإمكانية حدوث الإنتانات مع المعالجة الباكرة حسب المعطيات السريرية.
- إجراء دراسات مماثلة ولكن بمدة متابعة أطول وتضم عدداً أكبر من المرضى للتأكد من أن هذا النقص يحتاج لمعالجة معيضة بالغلوبولينات.
- إجراء دراسات مماثلة على أدوية الجيل الثاني من TKI، طالما أنها تشترك بنفس آلية العمل.

المراجع

- 1- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. (2017). Cancer Statistics. CA Cancer J Clin. 67:7.
- 2- Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. (2010). incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMCARE project. Blood. 116:3724.
- 3- Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, et al. (1999). the biology of chronic myeloid leukemia. N Engl Med. 341:164.
- 4- Björkholm M, Kristinsson SY, Landgren O, Goldin LR. (2013). No familial aggregation in chronic myeloid leukemia. Blood. 122:460.
- 5- Bellanné-Chantelot C, Chaumarel I, Labopin M, et al. (2006). Genetic and clinical implications of the Val617Phe JAK2 mutation in 72 families with myeloproliferative disorders. Blood. 108:346.
- 6- Huang X, Cortes J, Kantarjian H. (2012). Estimations of the increasing prevalence and plateau prevalence of chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. Cancer. 118:3123.
- 7- World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (2008). (Eds), IARC Press, Lyon.
- 8- Hu Y, Swerdlow S, Duffy TM, et al. (2006). Targeting multiple kinase pathways in leukemic progenitors and stem cells is essential for improved treatment of Ph+ leukemia in mice. Proc Natl Acad Sci USA. 103:16870.
- 9- Allouche M, Bourinbaier A, Georgoulas V, et al. (1985). T cell lineage involvement in lymphoid blast crisis of chronic myeloid leukemia. Blood. 66:1155.
- 10- Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. (2013). European Leukemia Net recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood. 122:872.
- 11- Cross NC, White HE, Müller MC, et al. (2012). Standardized definitions of molecular response in chronic myeloid leukemia. Leukemia. 26:2172.
- 12- Emanuel PD. (2008). Juvenile myelomonocytic leukemia and chronic myelomonocytic leukemia. Leukemia. 22:1335.
- 13- Hughes TP, Kaeda J, Branford S, et al. (2003). Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 349:1423-1432.

- 14- Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, et al. (1984). Prognostic discrimination in "good- risk" chronic granulocytic leukemia. Blood. 63:789.
- 15- Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, et al. (2011). Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. Blood. 118:686.
- 16- Nowell P, Hungerford D. (1960). A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. Science. 132:1497.
- 17- Rowley, JD. (1973). A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukemia identified by quinacrine fluorescence and giemsa staining. Nature. 243:290293.
- 18- Bartram, CR, de Klein, A and Hagemeijer. (1983). A. translocation of c-abl oncogene correlates with the presence of a Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukemia. Nature. 306:277-280.
- 19- Groffen J, et al. (1984). Philadelphia chromosomal breakpoints are clustered within a limited region, bcr, on chromosome 22. Cell. 36:93-99.
- 20- Lugo TG, et al. (1990). tyrosine kinase activity and transformation potency of bcr-abl oncogene products. Science. 247:1079-1082.
- 21- Daley GQ Van Etten RA and Baltimor D. (1990). induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the p210bcr/abl gene of the Philadelphia chromosome. Science. 247:824-830.
- 22- Druker BJ, Tamura S and Buchdunger E. (1996). effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. Nat Med. 2:561-556.
- 23- Deininger M, Goldman JM, Lydon NB, Melo JV. (1997). The tyrosine kinase inhibitor CGP571488 Selectively inhibits the growth of BCR-ABL positive cells. Blood. 90:3691-3698.
- 24- Druker BJ, Talpaz M, Resta D, et al. (1999). clinical efficacy and safety of any ABL-specific tyrosine kinase inhibitor as targeted therapy for chronic myeloid leukemia. Blood. 94:368.
- 25- Van Etten RA. c-Abl regulation. (2003). A tail of two lipids. Curr Biol. 13: R608.
- 26- Santachiara R, Maffei R, Martinelli S, et al. (2008). Development of hypogammaglobulinemia in patients treated with imatinib for chronic myeloid leukemia or gastrointestinal stromal tumor. Haematologica. 93(8):1252–1255.

- 27- Spiers AS, Bain BJ, Turner JE. (1977). The peripheral blood in chronic granulocytic leukemia. Study of 50 untreated Philadelphia-positive cases. Scand J Haematol. 18:25.
- 28- Vardiman, JW, et al. (2002). The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasm. Blood. 100:2292.
- 29- McWhirter JR, Galasso DL, Wang JY. (1993). A coiled-coil oligomerization domain of Bcr is essential for the transforming function of Bcr-Abl oncoproteins. Mol Cell Biol. 13:7587.
- 30- Maru Y, Witte ON. (1991). The BCR gene encodes a novel serine/threonine kinase activity within a single exon. Cell. 67:459.
- 31- Chuang TH, Xu X, Kaartinen V, et al. (1995). Abl and Bcr are multifunctional regulators of the Rho GTP-binding protein family. Proc Natl Acad Sci U S A. 92:10282.
- 32- Diekmann D, Brill S, Garrett MD, et al. (1991). Bcr encodes a GTPase-activating protein for p21rac. Nature. 351:400.
- 33- Van Etten RA, Jackson P, Baltimore D. (1989). The mouse type IV c-abl gene product is a nuclear protein, and activation of transforming ability is associated with cytoplasmic localization. Cell. 58:669.
- 34- Van Etten RA, Jackson PK, Baltimore D, et al. (1994) The COOH terminus of the c- Abl tyrosine kinase contains distinct F- and G-actin binding domains with bundling activity. J Cell Biol. 124:325.
- 35- Jackson P, Baltimore D. (1989). N-terminal mutations activate the leukemogenic potential of the myristoylated form of c-abl. EMBO J. 8:449.
- 36- Van Etten RA. (1999). Cycling, stressed-out and nervous: cellular functions of c- Abl. Trends Cell Biol. 9:179.
- 37- Kharbanda S, Ren R, Pandey P, et al. (1995). Activation of the c-Abl tyrosine kinase in the stress response to DNA-damaging agents. Nature. 376:785.
- 38- Wen ST, Van Etten RA. (1997). The PAG gene product, a stress-induced protein with antioxidant properties, is an Abl SH3-binding protein and a physiological inhibitor of c-Abl tyrosine kinase activity. Genes Dev. 11:2456.
- 39- Lewis JM, Baskaran R, Taagepera S, et al. (1996). Integrin regulation of c-Abl tyrosine kinase activity and cytoplasmic-nuclear transport. Proc Natl Acad Sci U S A. 93:15174.

- 40- Plattner R, Kadlec L, DeMali KA, et al. (1999). c-Abl is activated by growth factors and Src family kinases and has a role in the cellular response to PDGF. Genes Dev. 13:2400.
- 41- Hardin JD, Boast S, Schwartzberg PL, (1995). et al. Bone marrow B lymphocyte development in c-abl-deficient mice. Cell Immunol. 165:44.
- 42- Melo JV. (1996). The diversity of BCR-ABL fusion proteins and their relationship to leukemia phenotype. Blood. 88:2375-2384.
- 43- Melo JV. (1997). BCR-ABL gene variants. Baillieres Clin Haematol. 10:203-222.
- 44- Arun AK, Senthamizhselvi A, Mani S, et al. (2017). Frequency of rare BCR-ABL1 fusion transcripts in chronic myeloid leukemia patients. Int J Lab Hematol. 39:235-242.
- 45- Xue M, Wang Q, Huo L, et al. (2019). Clinical characteristics and prognostic significance of chronic myeloid leukemia with rare BCR-ABL1 transcripts. Leuk Lymphoma. 60:3051-3057.
- 46- Konopka JB, Watanabe SM, Witte ON. (1984). An alteration of the human c-abl protein in K562 leukemia cells unmasks associated tyrosine kinase activity. Cell. 37:1035.
- 47- Lugo TG, Pendergast AM, Muller AJ, Witte ON. (1990) Tyrosine kinase activity and transformation potency of bcr-abl oncogene products. Science. 247:1079.
- 48- Li S, Ilaria RL Jr, Million RP, et al. (1999). The P190, P210, and P230 forms of the BCR/ABL oncogene induce a similar chronic myeloid leukemia-like syndrome in mice but have different lymphoid leukemogenic activity. J Exp Med. 189:1399.
- 49- Van Etten RA. (1992). Malignant transformation by abl and BCR/ABL. In: Oncogenes and Tumor Suppressor Genes in Human Malignancies, Benz CC, Liu ET (Eds), Kluwer Academic Publishers, Norwood, MA. p.167.
- 50- Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, et al. (1996). Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. Nat Med. 2:561.
- 51- Carroll M, Ohno-Jones S, Tamura S, et al. (1997). CGP 57148, a tyrosine kinase inhibitor, inhibits the growth of cells expressing BCR-ABL, TEL-ABL, and TEL-PDGFR fusion proteins. Blood. 90:4947.

- 52- Savage DG, Szydlo RM, Goldman JM. (1997). Clinical features at diagnosis in 430 patients with chronic myeloid leukaemia seen at a referral centre over a 16-year period. Br J Haematol. 96:111.
- 53- Niemeyer CM, Kratz C. (2003). Juvenile myelomonocytic leukemia. Curr Oncol Rep. 5:510.
- 54- Aricò M, Biondi A, Pui CH. (1997). Juvenile myelomonocytic leukemia. Blood. 90:479.
- 55- Passmore SJ, Chessells JM, Kempinski H, et al. (2003). Pediatric myelodysplastic syndromes and juvenile myelomonocytic leukaemia in the UK: a population-based study of incidence and survival. Br J Haematol. 121:758.
- 56- Vardiman JW, Pierre R, Bain B, et al. (2001). Chronic myelomonocytic leukemia. In: World Health Organization Classification of Tumours, Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (Eds), IARC Press, Lyon. p.49.
- 57- Bain BJ. (1996). Eosinophilic leukemias and the idiopathic hyper eosinophilic syndrome. Br J Haematol. 95:2.
- 58- Bain BJ. (2003). Cytogenetic and molecular genetic aspects of eosinophilic leukemias. Br J Haematol. 122:173.
- 59- Elliott MA. (2004). Chronic neutrophilic leukemia: a contemporary review. Curr Hematol Rep. 3:210.
- 60-** Kurzrock R, Bueso-Ramos CE, Kantarjian H, et al. (2001). BCR rearrangement- negative chronic myelogenous leukemia revisited. J Clin Oncol. 19:2915.
- 61- Westbrook CA, Hooberman AL, Spino C, et al. (1992). Clinical significance of the BCR-ABL fusion gene in adult acute lymphoblastic leukemia: a Cancer and Leukemia Group B Study (8762). Blood. 80:2983.
- 62- Brunner AM, Campigotto F, Sadrzadeh H, et al. (2013). Trends in all-cause mortality among patients with chronic myeloid leukemia: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. Cancer. 119:2620.
- 63- Bower H, Björkholm M, Dickman PW, et al. (2016). Life Expectancy of Patients with Chronic Myeloid Leukemia Approaches the Life Expectancy of the General Population. J Clin Oncol. 34:2851.

- 64- Gambacorti-Passerini C, Antolini L, Mahon FX, et al. (2011). Multicenter independent assessment of outcomes in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. J Natl Cancer Inst. 103:553.
- 65- Hasford J, Pffirmann M, Hehlmann R, et al. (1998). A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. J Natl Cancer Inst. 90:850.
- 66- Pffirmann M, Baccarani M, Saussele S, et al. (2016). Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia. Leukemia. 30:48-56.
- 67- Pffirmann M, Clark RE, Prejzner W, et al. (2020). The EUTOS long-term survival (ELTS) score is superior to the Sokal score for predicting survival in chronic myeloid leukemia. Leukemia. 34:2138.
- 68- Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. (2001). Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 344:1031-1037.
- 69- Cortes J, Kantarjian H. (2012). How I Treat newly diagnosed chronic phase CML. Blood. 120:1390.
- 70- Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. (2020). European Leukemia Net 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia. 34:966.
- 71- Yun S, Vincelette ND, Segar JM, et al. (2016). Comparative Effectiveness of Newer Tyrosine Kinase Inhibitors Versus Imatinib in the First-Line Treatment of Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia Across Risk Groups: A Systematic Review and Meta-Analysis of Eight Randomized Trials. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 16:e85.
- 72- Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. (2017). Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 376:917.
- 73- Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, et al. (2018). Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results from the Randomized BFORE Trial. J Clin Oncol. 36:231.
- 74- Rea D, Etienne G, Nicolini F, et al. (2012). First-line imatinib mesylate in patients with newly diagnosed accelerated phase-chronic myeloid leukemia. Leukemia. 26:2254-2259.

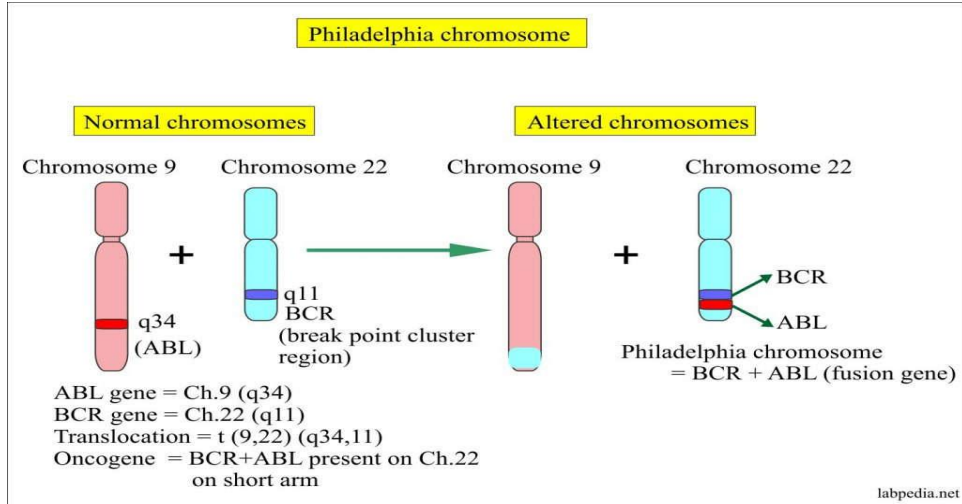
- 75- Ohanian M, Kantarjian HM, Quintas-Cardama A, et al. (2014). tyrosine kinase inhibitors as initial therapy for patients with chronic myeloid leukemia in accelerated phase. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 14:155-162 e 151.
- 76- Jain P, Kantarjian HM, Ghorab A, et al. (2017). prognostic factors and survival outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in blast phase in tyrosine kinase inhibitor era: cohort study of 477 patients. Cancer. 123:4391-4402.
- 77- Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. (2013). European Leukemia Net recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood. 122:872.
- 78- Cross NC, White HE, Müller MC, et al. (2012). Standardized definitions of molecular response in chronic myeloid leukemia. Leukemia. 26:2172.
- 79- O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. (2003). Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 348:994-1004.
- 80- Emanuel PD. (2008). Juvenile myelomonocytic leukemia and chronic myelomonocytic leukemia. Leukemia. 22:1335.
- 81- Hughes TP, Kaeda J, Branford S, et al. (2003). Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 349:1423-1432.
- 82- https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/021588s0471_b1.pdf (Accessed on February 27, 2019).
- 83- Hehlmann R, Lauseker M, Jung-Munkwitz S, et al. (2011). Tolerability-adapted imatinib 800 mg/d versus 400 mg/d versus 400 mg/d plus interferon- α in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. J Clin Oncol. 29:1634.
- 84- Berman E, Girotra M, Cheng C, et al. (2013). Effect of long term imatinib on bone in adults with chronic myelogenous leukemia and gastrointestinal stromal tumors. Leuk Res. 37:790.
- 85- https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1972/speed_read.html (Accessed on October 18, 2018).
- 86- EDELMAN GM, BENACERRAF B. (1962). On structural and functional relations between antibodies and proteins of the gamma-system. Proc Natl Acad Sci U S A. 48:1035.
- 87- Porter RR. (1973). Structural studies of immunoglobulins. Science. 180:713.

- 88-** Edelman GM, Cunningham BA, Gall WE, et al. (1969). The covalent structure of an entire gammaG immunoglobulin molecule. Proc Natl Acad Sci U S A. 63:78.
- 89-** de Lavallade H, Khoder A, Hart M, et al. (2013). Tyrosine kinase inhibitors impair B-cell immune responses in CML through off-target inhibition of kinases important for cell signaling. Blood. 122(2):227–238.
- 90-** Koskela, H L M, El Missiry, M, Ruusila, A, et al. (2017) Tyrosine kinase inhibitor therapy-induced changes in humoral immunity in patients with chronic myeloid leukemia ', Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, vol. 143, no. 8, pp. 1543-1554.
- 91-** Salawu L, Alabi BY, Ajose OA, Adurosinmi M. (2015). Assessment of the effects of Imatinib mesylate (Glivec) therapy on CD4+ T lymphocytes and serum immunoglobulins in a cohort of Nigerian Chronic myeloid leukaemia patients. J Hematol Transfus. 3(1): 1039.
- 92-** Appel S, Boehmler AM, Grünebach F, Müller MR, Rupf A, Weck MM, et al. (2004). Imatinib mesylate affects the development and function of dendritic cells generated from CD34+ peripheral blood progenitor cells. Blood. 103:538-44.
- 93-** Dewar AL, Doherty KV, Hughes TP, Lyons AB. (2005). Imatinib inhibits the functional capacity of cultured human monocytes. Immunol Cell Biol. 83:48-56.
- 94-** Taieb J, Maruyama K, Borg C, Terme M, Zitvogel L. (2005). Imatinib mesylate impairs Flt3L-mediated dendritic cell expansion and antitumor effects in vivo. Blood. 103:1966-7.
- 95-** Dietz AB, Souan L, Knutson GJ, Bulur PA, Litzow MR, Vuk-Pavlovic S. (2004). Imatinib mesylate inhibits T cell proliferation in vitro and delayed-type hypersensitivity in vivo. Blood. 104:1094-9.
- 96-** Seggewiss R, Loré K, Greiner E, Magnusson MK, Prince DA, Douek DC, et al. (2005). Imatinib inhibits T-cell receptor-mediated T-cell proliferation and activation in a dose-dependent manner. Blood. 105: 2473-9.
- 97-** Zipfel PA, Grove M, Blackburn K, Fujimoto M, Tedder TF, Pendergast AM. (2000). The c-Abl tyrosine kinase is regulated downstream of the B cell anti-gen receptor and interacts with CD19. J Immunol. 106:6872-9.
- 98-** Paniagua RT, Orr S, Ho PP, Chan SM, Chang A, Higgins JP, et al. (2006). Selective tyrosine kinase inhibition by imatinib mesylate for the treatment of autoimmune arthritis. J Clin Invest. 116:2633.

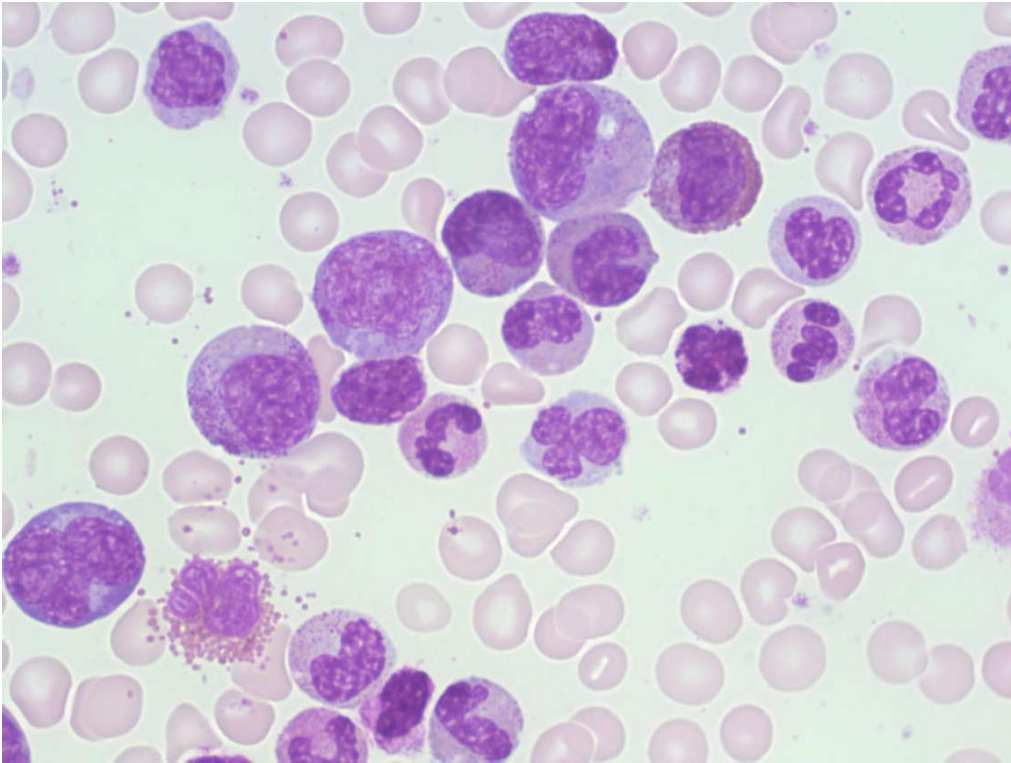
- 99-** Steegmann JL, Moreno G, Alaez C, et al. (2003). Chronic myeloid leukemia patient's resistant to or intolerant of interferon alpha and subsequently treated with imatinib show reduced immunoglobulin levels and hypogammaglobulinemia. Haematologica. 88(7):762–768.
- 100-** Breccia M, Girmenia C, Latagliata R, Loglisci G, Santopietro M, Federico V, Petrucci L. (2011). Low incidence rate of opportunistic and viral infections during imatinib treatment in chronic myeloid leukemia patients in early and late chronic phase. Mediterr J Hematol Infect Dis. 3: 2011021.
- 101-** Kaminski DA, Wei C, Qian Y, Rosenberg AF, Sanz I. (2012). Advances in human B cell phenotypic profiling. Front Immunol. 3: 302.
- 102-** Hans Brightbill, Mark S. Schlissel, (2009). the effects of c-Abl mutation on developing B cell differentiation and survival, International Immunology. 21(5): 575-585.
- 103-** Dorsch M, Goff SP. (1996). Increased sensitivity to apoptotic stimuli in c-Abl-deficient progenitor B-cell lines. Proc. Natl Acad. Sci. USA. 93: 13131.
- 104-** Lam QL, Lo CK, Zheng BJ, et al. (2007). Impaired V(D)J recombination and increased apoptosis among B cell precursors in the bone marrow of c-Abl-deficient mice. Int. Immunol. 19:267.
- 105-** Seiter K, Latremouille-Viau D, Guerin A, et al. (2018). Burden of Infections Among Chronic Myeloid Leukemia Patients Receiving Dasatinib or Nilotinib: A Real-World Retrospective Healthcare Claims Study in the United States. Adv Ther. 35(10):1671–1685.
- 106-** Reinwald M, Boch T, Hofmann WK, Buchheidt D. (2016). Risk of Infectious Complications in Hemato-Oncological Patients Treated with Kinase Inhibitors. Biomark Insights. 10(Suppl 3):55–68.
- 107-** Inayat F, Song F, Ali NS, et al. (2019). Hepatitis B virus reactivation following imatinib therapy: A comparative review of 9 cases. J Oncol Pharm Pract. 25(6):1500–1508. doi:10.1177/ 1078155218790337. Epub 2018 Aug.

الملاحق

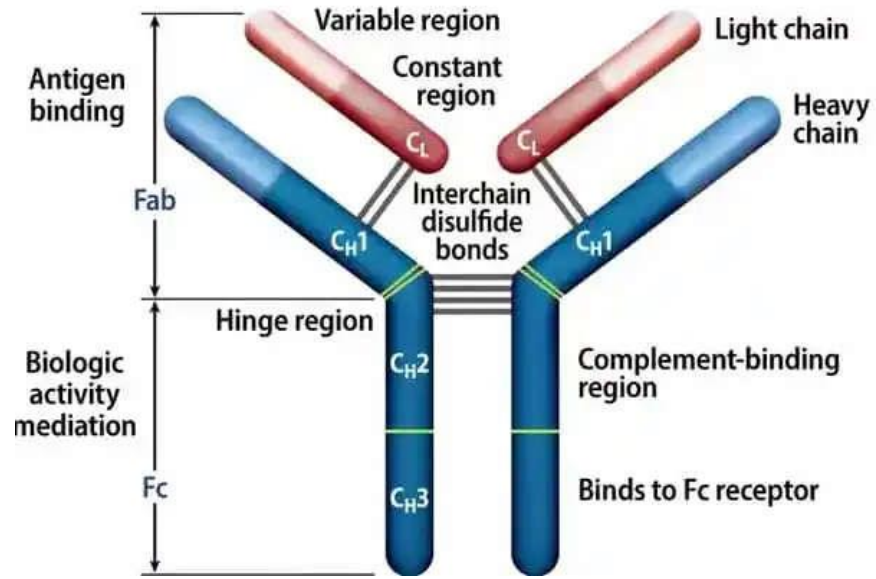
الملحق رقم 1: الأشكال.



الشكل 1: آلية تشكل صبغي Ph.



الشكل 2: لطاخة دم محيطية لـ CML.



الشكل 3: بنية الغلوبولين المناعي.

الملحق رقم 2: الجداول.

الجدول 1: الأعراض السريرية لل CML.

العرض	النسبة المئوية من المرضى العرضيين %
وهن	33.5
نزوف	21.3
نقص وزن	20
ألم مرق أيسر	18.6
حس امتلاء بطني	14.8
تعرق	14.6
آلام عظمية	7.4
صداع	5.8
زلة تنفسية	4.5
اضطرابات بصرية	4.4
آلام مفصلية	4
دوام	2.2

الجدول 2: التظاهرات السريرية لل CML.

العلامة السريرية	النسبة المئوية %
ضخامة طحالية	75.8
ضخامة كبدية	2.2
فرطريات	15.8

الجدول رقم 3: مؤشرات الإنذار.				
	Sokal	EURO	EUTOS	ELTS
العمر (سنة)	$\times 0.116$ (العمر-43.4)	0.666 عندما العمر < من 50 سنة		$\times 0.0025$ (العمر/10) ³
حجم الطحال (سم)	$\times 0.345$ (حجم) (الطحال-7.51)	$\times 0.042$ حجم الطحال	حجم الطحال $\times 4$	$\times 0.0615$ حجم الطحال
تعداد الصفائح ($10^9/L$)	$\times 0.188$ [تعداد الصفائح/700) ⁻² [0.536	1.0956 عندما تعداد الصفائح \leq 1500		$\times 0.4104$ (تعداد الصفائح/1000) 0.5-
نسبة الأرومات (%)	$\times 0.887$ (نسبة) (الأرومات-2.10)	$\times 0.0584$ نسبة الأرومات		$\times 0.1052$ نسبة الأرومات
نسبة الأسعات (%)		0.20399 عندما نسبة الأسعات > 3%	$\times 7$ نسبة الأسعات	
نسبة الحمضات (%)		$\times 0.0413$ نسبة الحمضات		
الخطر النسبي	الكلي	الكلي $\times 1000$	الكلي	الكلي
منخفض	<0.8	≤ 780	<87	≤ 1.5680
متوسط	1.2-0.8	1480-781		-1.5680 2.2185
مرتفع	≥ 1.2	≥ 1480	≥ 87	≥ 2.2185
الهدف	OS	OS	إمكانية تحقيق CCYR	الوفيات المرتبطة ب CML

الجدول 4 ¹⁴ : مؤشر Sokal.			
متوسط OS	البقيا لسنتين	تصنيف الخطر	مجموع نقاط مؤشر Sokal
5 سنوات	%90	منخفض	< 0.8
5-2.5 سنوات	%90_%65	متوسط	1.2_0.8
2.5 سنة	%65	مرتفع	>1.2

الجدول 5 ¹⁵ : مؤشر EUTOS.			
نسبة تحقيق CCYR بعد 18 شهر	متوسط البقيا ل 5 سنوات	تصنيف الخطر	مجموع نقاط مؤشر EUTOS
%86	%90	منخفض	≤87
%66	%82	مرتفع	>87

الجدول 6: تعريف أنواع الاستجابة.	
<ul style="list-style-type: none"> • تعداد الكريات البيض > 10 × 10⁹/ل. • لا توجد خلايا نقوية، خليفات نقوية، أو أرومات نقوية بالدم المحيطي. • تعداد الصفيحات > 450 × 10⁹/ل. • الطحال غير مجسوس. 	CHR ^{77, 78}

<p>نسبة صبغي Ph 0% نسبة صبغي Ph 1-35% نسبة صبغي Ph 36-65% نسبة صبغي Ph 66-95% نسبة صبغي Ph < 95%</p>	<ul style="list-style-type: none"> • الكاملة • الجزئية • الصغيرة • الصغرى • المعدومة 	<p>79 الاستجابة الصبغية</p>
<p>نسبة BCR-ABL إلى ABL أو إحدى جينات ال Housekeeping $\geq 10\%$ IS بعد 3 أو 6 أشهر .</p>	<p>:EMR</p>	<p>الاستجابة الجزئية: 81,80</p>
<p>نسبة BCR-ABL $\geq 0.1\%$ IS</p>	<p>:MMR</p>	
<p>MR4: نسبة BCR-ABL $\geq 0.01\%$ IS MR4.5: نسبة BCR-ABL $\geq 0.0032\%$ IS</p>	<p>:DMR</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • فقدان CHR . • فقدان CCYR . • فقدان MMR وتعرف على أنها زيادة في BCR-ABL < 1% . 	<p>النكس</p>	

الجدول 7: تفصيل أنواع الاستجابة حسب المدة الزمنية.

المدة	الاستجابة المثلى	الاستجابة المحذورة	فشل الاستجابة
3 أشهر	Ph \leq 35% BCR-ABL <10%	Ph 36%-95% BCR-ABL >10%	عدم تحقق CHR Ph >95%
6 أشهر	Ph 0% BCR-ABL <10%	Ph 1-65% BCR-ABL 1-10%	Ph >35% BCR-ABL >10%
12 شهر	BCR-ABL <0.1%	BCR-ABL 0.1-1%	Ph \geq 1% BCR-ABL >1%
أكثر من 18 شهر	BCR-ABL < 0.01%	BCR-ABL 0.1-1%	

الجدول 8: مميزات الغلوبولينات المناعية.

	IgG	IgA	IgM	IgE	IgD
السلسلة الثقيلة	غاما	ألفا	ميو	إبسيلون	دلتا
البنية	جزء أحادي	جزء أحادي في المصل (ويكون جزء ثنائي في المفرزات)	جزء خماسي	جزء أحادي	جزء أحادي
الوزن الجزيئي	150.000 Kda	385.000 Kda	900.000 Kda	200.000 Kda	180.000 Kda

النسبة المئوية للغلوبولين في المصل	%80	%13 (لكن تركيزه أعلى من تركيز IgG في المخاطيات)	%6	<%1	<%1
عبور المشيمة	نعم	لا	لا	لا	لا
تثبيت المتممة	نعم	لا	نعم	لا	لا
الوظيفة	-له دور أساسي في تفعيل سبيل المتممة. -السمية الخلوية المتوسطة بالأضداد. -يعتبر أساسي في الاستجابة المناعية الثانوية.	-له دور أساسي في حماية المخاطيات من العوامل الممرضة سواء كانت جرثومية أو فيروسية	-يعتبر أساسي في الاستجابة المناعية الأولية. -له دور هام في تفعيل سبيل المتممة. -يعمل كمستقبل للخلية البائية في الشكل أحادي الجزيء منه	-له دور هام جداً في الارتكاسات التحسسية. والوقاية من العوامل الطفيلية.	يعمل كمستقبل على سطح الخلايا البائية، دون وجود دور واضح له حتى الآن.

الملحق رقم 4: استبيان الدراسة.

اسم المريض:	العمر:	الجنس:	مؤشر Sokal:
مؤشر EUTOS:	تاريخ البدء بالعلاج:	الاختلالات الإنتانية:	الاستجابة الدموية بعد 3 أشهر:
الاستجابة الدموية بعد 6 أشهر:	الاستجابة الجزئية بعد 3 أشهر:	الاستجابة الجزئية بعد 6 أشهر:	الحاجة لقبول مشفوي؟
عيار الغلوبولينات المناعية عند التشخيص:	عيار الغلوبولينات المناعية بعد مرور 6 أشهر:		
عيار IgG	عيار IgG		
عيار IgM	عيار IgM		
عيار IgA	عيار IgA		

الملحق 5: الموافقة المستنيرة.

الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث الذي عنوانه:

نقص الغلوبولينات المناعية المحدث بالإيماتينيب عند مرضى الابيضاض النقوي المزمن

أنا الطبيبة هبة إبراهيم جمعة طالبة الدراسات العليا (ماجستير) في اختصاص أمراض الدم في كلية

الطب - جامعة دمشق - أنفذ هذا البحث الذي يهدف إلى:

لدراسة تأثير الإيماتينيب على الغلوبولينات المناعية وما يترتب عليه من إنتانات مرافقة.

ويتضمن هذا البحث إجراء الاستقصاءات والإجراءات التالية:

- إجراء وفحص سريري وتقييم الحالة العامة.
- تقييم المؤشرات الإنذارية.
- إجراء تقييم مخبري يتضمن:
- عيار الغلوبولينات المناعية عند البدء بالعلاج وبعد 6 أشهر.
- تقييم الاستجابة الدموية والجزئية عند البدء وبعد 6 أشهر.
- تقييم الأعراض الإنتانية خلال فترة المتابعة.

إن موافقتكم على الاشتراك في بحثنا هذا يعني تزويدنا بالمعلومات المتعلقة بمرضكم لملي استبيان خاص بالبحث، علماً بأن هذه المعلومات ضرورية لمتابعة حالتكم الصحية، وأود أن أؤكد أن هذه المعلومات ستبقى سرية ولا يمكن لأحد الاطلاع عليها، كما سيتم ترميز المشاركين (إعطاء أرقام دون ذكر أسماء).

كذلك أتعهد بعدم إجراء أي استقصاء غير ضروري لحالة المريض، وعدم إعطاء أي دواء تجريبي، أو أي تداخل دوائي، أو استقصائي من شأنه أن يؤذي المريض بقصد أو بغير قصد.

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

المخاطر والفوائد:

- لا توجد أي مخاطر للفحوص المجراة لدى المرضى المشاركين في البحث.
- الفوائد تكمن في معرفة تأثير الإيماتينيب على الغلوبولينات المناعية.

الموافقة على المشاركة:

لقد اطلعت وأدركت محتوى الموافقة المستنيرة، وأوافق طوعاً على أن أكون مشاركاً في هذا البحث، وأدرك أنني أملك فرصة الاستفسار عن أي أمر مع ضرورة الإجابة كما أملك الحق في الانسحاب في أي وقت أشاء، ودون أن يعرضني ذلك لأي ضرر وعليه أوقع.

الرقم المتسلسل للمشارك ()

التوقيع.....

التاريخ / /

ملاحظة: بالنسبة للأشخاص الذين لا يجيدون القراءة والكتابة، تم شرح هدف البحث لهم وأخذت موافقتهم الشفهية بحضور فرد من عائلته.

Abstract

Background: Imatinib is a selective tyrosine kinase inhibitor effective in the treatment of chronic myeloid leukemia. it has a lot of effects on immune response, as it inhibits proteins involved in various intracellular signaling pathways. But it's effects on the humeral immunity remains unclear, particularly in the production of immunoglobulins.

Aim: This research aims to study the role of imatinib in reduce of immunoglobulins, which may lead to infections, death, and the correlation of this effect with treatment response.

Materials and methods: A prospective study that includes patients with chronic phase myeloid leukemia on imatinib treatment who visited the hematology clinic at Damascus university hospitals (Al-Mowasat university Hospital, Al-Assad university Hospital) in the period between 1/4/2021 and 1/4/ 2022. The data collected includes age, gender, prognostic score (Sokal and EUTOS), immunoglobulins levels before imatinib use and after 6 months, hematologic and molecular response at 3 and 6 months. The predictive value (P-value) is considered statistically significant if it is less than 0.05.

Results: This study includes 60 patients

(38 males, 22 females, mean age 57.18 years). On imatinib treatment, after 6 months there is significant reduction in immunoglobulin. P value <0.05. The infectious episodes are increased when there is reduction of IgA and IgG on their lower limit of normal.

As well as, hospitalization is increased with the reduce of IgM and IgA.

There is no correlation between hypogammaglobulinemia and treatment response.

Conclusion: Imatinib led to reduce immunoglobulin, which led to increase infections and hospitalization.

Keywords

Chronic myeloid leukemia, immunoglobulin, imatinib.

