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

تأثير مثبطات التيروزين كيناز على سكر دم مرضى الابيضاض النقوي المزمن المصابين بالداء السكري

Effect of Tyrosine Kinase Inhibitors on Blood Glucose of Chronic Myelocytic Leukemia Patients with Diabetes

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية الفرعية في أمراض الدم

إعداد طالبة الدراسات العليا:

فائزه ابراهيم الفيل

بإشراف المدرّسة الدكتورة

عبير قدار

2024م

قرار الحُكم مع توقيع اللجنة

تصريح خطي

أنا الموقّعُ أدناهُ أصرّحُ بعلمي الكامل وقبولي:

1- أنَّ كلَ ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكيَّةٌ فكريَّةٌ وماليَّةٌ بالتشاركِ مع جامعةِ دمشق، وأنَّني التزمُ بأخذِ موافقةِ الجامعةِ في حالِ رغبتي بنشرِ البحثِ أو الأطروحةِ أو جزءٍ منها نصَّاً أو مضموناً خارجَ إطارِ الجامعةِ (من دورِ نشرٍ أو مكتباتٍ أو مواقع الكترونيَّةٍ وغيرها من وسائلِ النَّشرِ).

2- أنَّهُ لا يوجدُ جزءٌ من هذهِ الأطروحةِ اقتبس من عملٍ آخرَ أو أُنجِزَ للحصولِ على شهادةٍ أخرى في جامعةِ دمشق أو أيَّةِ جامعةٍ أو معهدٍ تعليميٍّ داخلَ أو خارجَ الجمهوريَّةِ العربيَّةِ السُّوريَّةِ.

الاسم والتوقيع

فائزه ابراهيم الفيل

شكر وتقدير

إلى من انتظرتني تسعة أشهر، ولا زالت تنتظر، إلى من كان دعاؤها سرّ نجاحي، ولا يزال...

أمّي الغالية

إلى من ذلّلت توجيهاتها صعوبة الطريق، وكان لملاحظاتها القيّمة وأخلاقها الطيبة الفضل الكبير في وصول البحث إلى هذه الصورة

المدرّسة الدكتورة عبير قدار

إلى من كانوا العزوة والسند، وشاركوني الحياة بحلوها و مرّها

أبي و إخوتي

إلى من كانوا القدوة والمنارة، فلولاهم لم أملك هذا القدر من العلم

أساتذتي الكرام

إلى رفاق الدرب، من كانوا مصدر العون لي حتى النهاية

أصدقائي

فهرس المحتويات (Table of Contents)

قائمة الجداول	VI
قائمةُ الأشكال والرسوم البيانية	VIII
قائمة الاختصارات	IX
الملخَّص	XI
الباب الأول: القسم التمهيدي	1
الباب الثاني: القسم النظري	10
الفصل الأول: الابيضاض النقوي المزمن، لمحة تاريخية، التعريف، الوبائيات، الفيزيولوجيا المرضية	11
لمحة تاريخية	11
تعريف الابيضاض النقوي المزمن	11
الوبائيات	13
الفيزيولوجيا المرضية	13
الفصل الثاني: الأعراض والعلامات السريرية، التشخيص، و التشخيص التفريقي	16
الأعراض و العلامات السريرية	16
التشخيص	17
التشخيص التفريقي	19
الفصل الثالث: الإنذار، العلاج، و تقييم الاستجابة العلاجية	21
الإنذار	21
العلاج	22
تقييم الاستجابة العلاجية	24
الفصل الرابع: الداء السكري	27
تعريف الداء السكري	27
الوبائيات	27
ما قبل السكري	27
تصنيف الداء السكري	27
أعراض الداء السكري	28
تشخيص الداء السكري	28
الفصل الخامس: مثبطات التيروزين كيناز وتأثيراتها الجانبية، والعلاقة بين مثبطات	29

التيروزين كيناز والمستوى المصلي للسكر	
مثبطات التيروزين كيناز و تأثيراتها الجانبية	29
العلاقة بين مثبطات التيروزين كيناز والمستوى المصلي للسكر	30
الباب الثالث: القسم العملي	32
الفصل الأوَّل: المقدمة وهدف البحث، مادة وطريقة البحث	33
المقدمة وهدف البحث	33
مادة وطريقة البحث	33
الفصل الثاني: نتائج البحث	40
التحليل الوصفي للمتغيرات الديموغرافية والمتغيرات النوعية	40
التحليل الوصفي للمتغيرات الكمية	47
التحليل الاستدلالي بين المتغيرات	57
الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة مع نتائج الدراسات العالمية المشابهة	77
الفصلُ الرابع: الخلاصة، المحددات، والتوصيات	82
الخلاصة	82
المحددات	82
التوصيات	82
المراجع	83
Abstract	88

قائمةُ الجداول List of Tables

رقم الجدول	محـــــــتـوى الجـــــدول	رقم الصفحة
1	الحالة الأدائية للمريض	4
2	تصنيف الخطورة والبقيا عند مرضى CML حسب حرز SOKAL	5
3	تعريف المستوى المصلي للسكر	5
4	الأعراض السريرية لل CML	16
5	العلامات السريرية لل CML	17
6	مشعرات الإنذار	22
7	مشعر EUTOS	22
8	تعريف أنواع الاستجابة العلاجية	25
9	تفصيل أنواع الاستجابة حسب المدة الزمنية	26
10	التحاليل المخبرية المشخصة للسكري وماقبل السكري	28
11	التوزع النسبي للمرضى حسب حالة السكر عند التشخيص	40
12	التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب الجنس	40
13	التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب الحالة الأدائية حسب حرز ECOG	41
14	التوزع النسبي لعينة الدراسة كاملة حسب درجة الخطورة حسب حرز SOKAL	41
15	التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب حالة المرض	42
16	التوزع النسبي لعينة المرضى الناكس أومعندين حسب الأدوية التي يتناولونها	42
17	التوزع النسبي لمجموعة مرضى ما قبل السكري والسكري حسب العلاج المستخدم	43
18	التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب نوع TKI المستخدم	43
19	التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب حالة السكر عند انتهاء الدراسة	44
20	التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب الاستجابة الجزيئية	44
21	الإحصاءات الوصفية لمتغيرات الدراسة الكمية	47
22	التوزع النسبي لمجموعات المرضى باختلاف حالة السكر وذلك عند كل من مجموعتي الدراسة ونتائج اختبار Chi-Square	57
23	التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب نوع TKI المستخدم وحالة السكر عند انتهاء الدراسة مع نتائج اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بينهما عند مجموعة المرضى سويي السكر	59
24	التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب نوع TKI المستخدم وحالة السكر عند انتهاء الدراسة	61

	مع نتائج اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بينهما عند مجموعة مرضى السكري وما قبل السكري	
25	الاحصاءات الوصفية للعمر عند مجموعات المرضى باختلاف حالة السكر عند انتهاء الدراسة مع نتائج اختبار One Way ANOVA	63
26	التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب الجنس وحالة السكر عند انتهاء الدراسة مع نتائج اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بينهما عند مجموعة المرضى سويي السكر	65
27	التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب الجنس وحالة السكر عند انتهاء الدراسة مع نتائج اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بينهما عند مجموعة ما قبل السكري و السكري	67
28	التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب درجة الخطورة حسب حرز SOKAL وحالة السكر عند انتهاء الدراسة مع نتائج اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بينهما عند مجموعة المرضى سويي السكر	69
29	التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب درجة الخطورة حسب حرز SOKAL وحالة السكر عند انتهاء الدراسة مع نتائج اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بينهما عند مجموعة مرضى ما قبل السكري و السكري	71
30	التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب حالة المرض وحالة السكر عند انتهاء الدراسة مع نتائج اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بينهما عند مجموعة المرضى سويي السكر	73
31	التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب حالة المرض وحالة السكر عند انتهاء الدراسة مع نتائج اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بينهما عند مجموعة مرضى ما قبل السكري و السكري	75
32	المقارنة بين دراستنا و الدراسات العالمية	80

قائمةُ الأشكالِ والرسومِ البيانية List of Figures

رقم الشكل	محـــــــتـوى الشـــــكل	رقم الصفحة
1	آلية تشكل صبغي فيلادلفيا	13
2	لطاخة الدم المحيطية فيCML	18
3	المدرج التكراري لتوزع مرضى عينة الدراسة كاملة حسب العمر	49
4	المدرج التكراري لتوزع مرضى عينة الدراسة كاملة سكر البدء	50
5	المدرج التكراري لتوزع مرضى عينة الدراسة كاملة حسب السكر بعد شهر من العلاج	51
6	المدرج التكراري لتوزع مرضى عينة الدراسة كاملة حسب السكر بعد شهرين من العلاج	52
7	المدرج التكراري لتوزع مرضى عينة الدراسة كاملة حسب السكر بعد 3 أشهر من العلاج	53
8	المدرج التكراري لتوزع مرضى عينة الدراسة كاملة حسب السكر بعد 6 أشهر من العلاج	54
9	المدرج التكراري لتوزع مرضى عينة الدراسة كاملة حسب السكر بعد 9 أشهر من العلاج	55
10	المدرج التكراري لتوزع مرضى عينة الدراسة كاملة حسب السكر بعد 12 أشهر من العلاج	56

قائمةُ الاختصاراتِ List of Abbreviations

الاختصار	باللغة الإنكليزية	باللغة العربية
ALL	Acute lymphocytic leukemia	الابيضاض اللمفي الحاد
AML	Acute myelocytic leukemia	الابيضاض النقوي الحاد
ATP	Adenosine Triphosphate	الأدينوزين ثلاثي الفوسفات
BCR–ABL	Breakpoint cluster region– Abelson	منطقة كتلة نقطة التوقف أبيلسون
CcYR	Complete cytogenic response	الاستجابة الخلوية الكاملة
CHR	Comlete hematological response	الاستجابة الدموية الكاملة
CML	Chronic myelocytic leukemia	الابيضاض النقوي المزمن
DMR	Deep molecular response	الاستجابة الجزيئية العميقة
EMR	Early molecular response	الاستجابة الجزيئية الباكرة
ELTS	EUTOS long term survival	البقيا طويلة الأمد الخاصة بالدراسة الأوروبية
EUTOS	European treatment and outcome study	الدراسة الأوروبية للعلاج و نتائجه
FDA	Food and Drug Administration	منظمة الغذاء و الدواء
FISH	Fluorescence in situ hybridization	الفلورة في موقع التهجين
FGFR1	Fibroblast growth factor receptor 1	مستقبل عامل نمو الأرومة الليفية
GAP	Gtpase activating protein	البروتين المفعل لل Gtpase
GIST	Gatrointestinal stromal tumor	أورام اللحمة الهضمية
GvHD	Graft– versus–host disease	داء الطعم ضد المضيف
HCC	Hepatocellular carcinoma	كارسينوما الخلية الكبدية
IDF	International Diabetes Federation	الاتحاد العالمي للسكري
JAK2	Janus Kinase 2	كيناز جانوس
LAP	Leucocyte Alkaline Phosphatase	الفوسفاتاز القلوية للعدلات
MMR	Major molecular response	الاستجابة الجزيئية الكبرى
PCR	Polymerase chain reaction	تفاعل البلمرة المتسلسل
PH	Philadelphia chromosome	صبغي فيلادلفيا
PDGFRA	Platelet derived growth factor receptor	عامل النمو المشتقمن الصفيحات ألفا

	alpha	
عامل النمو المشتق من الصفيحات بيتا	Platelet derived growth factor receptor beta	PDGFRB
البقيا الخالية من التطور	Progression-free survival	PFS
كارسينوما الخلية الكبدية	Renal cell carcinoma	RCC
الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية	Statistical Package for the Social Sciences	SPSS
الهدأة الخالية من العلاج	Treatment free remission	TFR
مثبطات التيروزين كيناز	Tyrosine Kinase Inhibitors	TKI

المُلخَّص

الخلفية: تعدّ مثبطات التيروزين كيناز ثورة في علاج الابيضاض النقوي المزمن، ولكنها تملك العديد من التأثيرات الجانبية، فهي مثبط لعدد من بروتينات التيروزين كيناز الهامة في نقل الإشارة داخل الخلية، يبلغ العمر الوسطي للإصابة بالمرض 67 عاماً، مما يظهر الحاجة لدراسة التأثيرات الجانبية للأدوية على الاستقلاب، ومنها ماله علاقة بأرقام السكر عند المرضى السكريين وغير السكريين.

الهدف: يهدف هذا البحث الى تحديد مستويات أرقام السكر عند مرضى الابيضاض النقوي المزمن المعالجين بمثبطات التيروزين كيناز وخطورة الاختلاط بحدوث داء سكري أو اضطراب تحمل سكر عند المرضى غير السكريين، إضافةً إلى تأثيره على ضبط الداء السكري عند المرضى السكريين.

المواد والطرق: دراسة حشدية مستقبلية، شملت مرضى الابيضاض النقوي المزمن الذين يبلغون من العمر ≤ 18 عاماً والذين تمت معالجتهم بمثبطات التيروزين كيناز، وتمت مراقبة كل مريض لمدة عام، وتضمنت البيانات التي جمعت: العمر والجنس والحالة الأدائية حسب حرز ECOG والإنذار حسب حرز SOKAL ونوع TKI المستخدم في العلاج والأمراض المرافقة والسوابق الدوائية وعيار مستوى السكر قبل بدء العلاج وبعد (1، 2، 3، 6، 9، 12) شهراً من المعالجة، إضافة إلى تقييم الاستجابة العلاجية بدراسة صبغي فيلادلفيا بعد 3، 6، 9، و12 شهراً من المعالجة.

تم اعتبار القيمة التنبؤية P–value معمة إحصائياً في حال كانت < 0.05.

النتائجُ: شملت هذه الدراسة 80 مريضاً (35 ذكراً و 45 أنثى متوسط أعمارهم 53 عاماً)، تطوّر لدى المرضى سويي أرقام السكر قبل المعالجة ارتفاع بأرقام السكر بشكل هام إحصائياً حيث تطوّر لدى 37% منهم اضطراب تحمل سكر و 3% منهم داء سكري، بينما أصبح الداء السكري لدى مرضى السكري المضبوط قبل الدراسة غير مضبوطٍ، كما تحوّل ما قبل السكري عند بعض المرضى إلى داء سكري مضبوط و تراجعت أرقام مريض ما قبل سكري واحد إلى الطبيعي دون أن يكون لذلك أهمية إحصائية.

الاستنتاج: أدّت المعالجة بمثبطات التيروزين كيناز إلى ارتفاع أرقام السكر عند المرضى سويي السكر بشكل هام إحصائياً، بينما أساءت لضبط الداء السكري عند مرضى السكري وما قبل السكري دون أهمية إحصائية.

الكلمات المفتاحيَّة: الابيضاض النقوي المزمن، مثبطات التيروزين كيناز.

الباب الأول: القسم التمهيدي

1- المقدمة:

يعرّف الابيضاض النقوي المزمن Chronic Myelocytic Leukemia(CML) بأنه آفة نقوية تكاثرية تتميّز بالإنتاج غير المنتظم والتكاثر غير المنضبط لخلايا السلسلة المحببة الناضجة وغير الناضجة مع تمايز طبيعي إلى حدّ ما[1]، يشكل 15 – 20% من الابيضاضات عند البالغين[2]، بنسبة وقوع 1–2 حالة لكل 100,000، يبلغ العمر الوسطي للإصابة 67 سنة مع غلبة خفيفة للذكور[3].

يتميز CML بوجود صبغي فيلادلفيا Philadelphia chromosome (Ph)، وهو ناتج عن دمج جينيّ BCR على الصبغي 22 وABL على الصبغي 9، مما يؤدي إلى جين الاندماج breakpoint cluster region Abelson (BCR–ABL) [4]، والذي ينتج عنه التيروزين كيناز المفعّل الذي يلعب دوراً هاماً في الآلية المرضية لل CML.

أحدثت مثبطات التيروزين كيناز Tyrosine kinase inhibitors (TKI) ثورة في مجال معالجة CML، فوفّرت للمريض خيارات علاجية هدفية شتّى، والتي توفر إمكانية الهوادة المستدامة والبقاء على قيد الحياة لفترة طويلة[5].

تعتمد آلية عمل TKIعلى تثبيط سبيل BCR–ABL عن طريق حصر ارتباط Adenosine triphosphate(ATP) بمستقبله في BCR–ABL، مما يؤدي إلى تثبيط فعاليته والذي يثبط بدوره التكاثر الخلوي والتشكل الورمي [6].

قد تسبب ال TKI تأثيرات جانبية مختلفة، قد تظهر في بداية المعالجة أو بعد عدّة سنوات من العلاج بها، وهناك اهتمام متزايد بدراسة هذه التأثيرات خاصة بما يتعلق بأدوية الجيل الثاني والثالث مقارنة مع دواء الجيل الأول Imatinib، حيث تمّ الإبلاغ عن تأثيرات على استقلاب السكر والشحوم[7]، والتي ارتبطت بشكل كبير بالحوادث القلبية والوعائية الدماغية.

2- المشكلة البحثية:

يَفترض هذا البحث أن معايرة مستوى السكر بشكل منهجي قبل وبعد المعالجة بمثبطات التيروزين كيناز يمكن أن يساعد في تحديد مرضى الخطورة العالية للاختلاطات وتطور داء سكري أو نوب نقص سكر أو التداخل بضبط داء سكري مضبوط، وتأثير ذلك على فترة البقيا الكلية والبقيا الحرة للمرض وذلك عند مرضى الابيضاض النقوي المزمن.

3- التساؤلات:

- هل يؤثر العلاج بمثبطات التيروزين كيناز عند مرضى الابيضاض النقوي المزمن على مستوى سكر الدم عند المرضى غير السكريين؟
- هل يؤثر العلاج بمثبطات التيروزين كيناز عند مرضى الابيضاض النقوي المزمن المصابين بالداء السكري على ضبط الداء السكري؟

4- هدف البحث:

يهدف هذا البحث الى تحديد مستويات أرقام السكر عند مرضى الابيضاض النقوي المزمن المعالجين بمثبطات التيروزين كيناز والخطورة المرتبطة بالاختلاط بحدوث داء سكري عند المرضى غير السكريين أو اضطراب تحمل سكر، إضافةً إلى تأثيره على ضبط الداء السكري عند المرضى المصابين بالداء السكري، وما لذلك من تأثير على البقيا الكلية والبقيا الحرة للمرض.

5- مناهج البحث وأدواته:

5-1: مكان الدراسة و زمنها:

مستشفى المواساة الجامعي ومستشفى الأسد الجامعي في الفترة الممتدة من2021/11 وحتى تاريخ 2022/10.

5-2: تصميم الدراسة:

دراسة حشدية مستقبلية (Prospective Cohort Study).

5-3: طريقة اختيار العينة:

5-3-1: معايير الاشتمال:

مرضى الابيضاض النقوي المزمن الذين يبلغون من العمر≤ 18 عاماً، والذين سيتلقون علاجاً بمثبطات التيروزين كيناز.

5-3-2: معايير الاستبعاد:

1- المرضى المنقطعون عن العلاج.

2- مرضى الابيضاض النقوي المزمن سلبي صبغي فيلادلفيا.

5-4: طريقة العمل:

شملت الدراسة المرضى الذكور والإناث الذين يبلغون من العمر ≤ 18 عاماً والذين شُخّص لهم ابيضاض نقوي مزمن، وتم علاجهم بمثبطات التيروزين كيناز.

اعتمد التشخيص على تحري إيجابية صبغي فيلادلفيا عن طريق Karyotype ، Fish، PCR .

تم اعتماد المتغيرات التالية لتقييم الهدف البحثي:

- العمر.
- الجنس.
- تاريخ التشخيص وتاريخ البدء بالعلاج.
- الحالة الأدائية للمريض وفقاً لحرز ECOG المبين بالجدول رقم 1.
- تعداد الكريات البيض والصفيحات عند التشخيص (باستخدام جهاز Abacus).
- ضخامة الطحال تحت الحافة الضلعية عند التشخيص مقدرةً بالسنتيمتر.
- نسبة الأرومات ببزل النقي عند التشخيص (فحص مجهري باستخدام مجهرOlymbus أو Leitz LABORLUX K).

- حساب الحرز الانذاري SOKAL وتحديد درجة الخطورة حسب الجدول رقم 2، و يتم احتساب النتيجة حسب المعادلة:

Sokal Score= exp 0.0116 (age-43.3) + 0.0345 (spleen size below costal margin in cm -7.51) + 0.188 {(Platelets/700)-0.563} + 0.0877 (% blast-2.1)

- عيار المستوى المصلي للسكر قبل بدء العلاج، وبعد (1، 2، 3، 6، 9، 12) شهراً من بدء العلاج (باستخدام جهاز Mindary BS-800M).
- الأمراض المرافقة والسوابق الدوائية.
- نوع مثبط التيروزين كيناز المستخدم (Imatinib,Dasatinib,Nilotinib) وجرعته.
- تقييم استجابة المريض بتحري صبغي فيلادلفيا بعد (3، 6، 9، 12) شهراً من بدء العلاج.

جدول رقم (1): الحالة الأدائية للمريض [8]

الدرجة	الحالة الأدائية: WHO/ECOG Performance Status
0	نشيط تماماً، أي أنّه قادر على أداء كل الأعمال دون تحدد
1	تحدد في النشاط البدني الشاق، لكنه قادر على أداء الأعمال الخفيفة كالأعمال المنزلية والمكتبية
2	قادر على أداء كامل الأعمال الشخصية، والاعتناء بنفسه، ولكنه غير قادر على أداء أي نشاط، وساعات اليقظة أكثر من 50%
3	قادر على أداء مهام شخصية محدودة، مدة البقاء في السرير أو الكرسي أكثر من 50% من ساعات اليقظة
4	عاجز تماماً، غير قادر على الاعتناء بنفسه، حبيس الفراش أو الكرسي طوال الوقت

جدول رقم(2): تصنيف الخطورة والبقيا عند مرضى CML حسب حرز SOKAL [9]

الناتج	الخطورة	نسبة البقيا لسنتين	البقيا الوسطية المتوقعة
الحرز < 0.8	خطورة منخفضة	%90	5 سنوات
الحرز 0.8–1.2	خطورة متوسطة	%90–65	5–2.5 سنوات
الحرز ≤ 1.2	خطورة مرتفعة	%65	2.5 سنة

جدول رقم(3): تعريف المستوى المصلي للسكر [10]

تعاريف	المجال المرجعي
رقم سكر منخفض	< 70 ملغ/د.ل
رقم سكر صيامي طبيعي	70–99 ملغ/د.ل
رقم سكر صيامي يشير لما قبل سكري	100–125 ملغ/د.ل
رقم سكر صيامي يشير لداء سكري	≤ 126 ملغ/د.ل
رقم سكر عشوائي يشير لداء سكري	≤ 200 ملغ/د.ل

5-5: الدراسات المرجعية:

الدراسة الأولى :

Effect of tyrosine kinase inhibitors on the glucose levels in diabetic and nondiabetic patients[11]

تمّ نشر هذه الدراسة عام 2017 وأجريت في مشفى ألفارو كونكويرو في مدينة فيغو الإسبانية، وكان هدفها تحديد إذا ما كان العلاج ب TKI يؤثر على مستويات السكر في الدم في الممارسة السريرية.

شملت هذه الدراسة 112 مريضاً ممن تلقوا TKI (imatinib, nilotinib, dasatinib, sorafenib, and sunitinib)، وذلك في سياق معالجة الابيضاض النقوي المزمن، كارسينوما الخلية الكبدية hepatocellularcarcinoma(HCC)، وكارسينوما الكلية renal cell carcinoma (RCC)، وكارسينوما الدرق والساركوما العظمية وورم خلايا اللحمة الهضمية gastrointestinal stromal tumor (GIST)، ومتلازمة فرط الحمضات و الميلانوما، وداء رفض الطعم للمضيف graft versus host disease (GvHD)، والابيضاض النقوي الحاد Acute myelocytic leukemia (AML) والابيضاض اللمفاوي الحاد Acute lymphocytic leukemia (ALL).

كان متوسط عمر العينة 58 عاماً وتمّ قياس رقم السكر لديهم قبل العلاج وبعد شهر وبعد شهرين وبعد 3، 6، 9، 12 شهراً من بدء العلاج، وقد تمّ سحب العينات في الصباح الباكر دون الحرص على كون السكر صيامي.

خلصت هذه الدراسة إلى أن هناك اختلافاً في مستويات سكر الدم قبل العلاج وبعده لدى المرضى السكريين وغير السكريين دون أن يشكّل ذلك فرقاً هاماً إحصائياً، لذلك لا يمكن التأكيد على أن العلاج ب TKI قد يكون ذو تأثير على رقم السكر في الدم لدى المرضى.

الدراسة الثانية :

Effects of first- and second-generation tyrosine kinase inhibitor therapy on glucose and lipid metabolism in chronic myeloid leukemia patients: a real clinical problem?[12]

أجريت هذه الدراسة في الفترة الممتدة بين أيار 2013 وتموز 2014 في إيطاليا، وشملت 168 مريضاً مصاباً بالطور المزمن ل CML، وتمّ علاجهم ب TKI (imatinib, dasatinib, nilotinib)، على أن يتجاوز عمر المريض 18 عاماً ويكون غير مصاباً بالداء السكري أو اضطراب تحمّل السكر.

تمّ تقسيم المرضى إلى ثلاث مجموعات حسب نوع TKI المستخدم في العلاج والمقارنة بينها،

وكان العمر الوسطي للمرضى 56 عاماً مع ملاحظة أنّ مرضى مجموعة imatinib كانوا أكبر عمراً وتلقوا المعالجة لفترة أطول من مجموعتي ال dasatinib وال nilotinib.

لوحظ ارتفاع ملحوظ برقم السكر في مجموعة Nilotinib مقارنة بمجموعة الدوائين الآخرين، وفي نهاية الدراسة، صنّف 26.8% من عينة الدراسة الكلية كمرضى سكري نمط 2 واضطراب تحمل سكر، وتوقف مريضان عن العلاج بسبب اضطراب مستوى السكر في الدم، كما احتاج 3 مرضى إلى علاج دوائي لضبط رقم السكر دون إيقاف TKI.

الدراسة الثالثة :

Adverse effects of dasatinib on glucose–lipid metabolism in patients with chronic myeloid leukaemia in the chronic phase[7]

أجريت هذه الدراسة في الفترة الممتدة بين أيار 2001 وآب 2017، وشملت 370 مريضاً ذوي أرقام سكر طبيعية، ممن شخص لهم CML وتمت معالجتهم لمدة لا تقل عن ثلاثة أشهر ب TKI (imatinib, dasatinib, Nilotinib) وذلك في مدينة بكين الصينية.

تمّ تقسيم المرضى لثلاث مجموعات حسب نوع TKI ولوحظ في نهاية المتابعة ارتفاع بأرقام السكر بشكل عام في المجموعات الثلاث عن الأرقام القاعدية دون أن يشكل ذلك فروقاً هامةً إحصائياً.

الدراسة الرابعة :

Effect of the tyrosine kinase inhibitors (sunitinib, sorafenib, dasatinib, and imatinib) on blood glucose levels in diabetic and nondiabetic patients in general clinical practice[13]

تمّ نشر هذه الدراسة في آب 2010، وأجريت في الولايات المتحدة الأمريكية على عينة مؤلّفة من 80 مريضاً تلقوا TKI (sunitinib, sorafenib, dasatinib, and imatinib) في سياق علاج (CML, ALL, RCC, GIST). خلصت هذه الدراسة إلى أنّ العلاج ب TKI يخفض أرقام السكر لدى المرضى السكريين وغير السكريين، وخاصّةً عند المرضى المعالجين ب dasatinib وذلك خلال فترة المعالجة، وعاودت الارتفاع بشكل تدريجي عند إيقاف الدواء.

6- مكونات البحث:

يتكون البحث من 3 أبواب وفي نهاية البحث أدرجت المراجع التي اعتمدنا عليها في دراستنا.

الباب الأول: القسم التمهيدي.

الباب الثاني: القسم النظري لموضوع الدراسة والتعاريف الأساسية ليكون لدى القارئ فكرة عن المرض. يتألف من خمسة فصول:

- **الفصل الأول:** الابيضاض النقوي المزمن، ولمحة تاريخية، والتعريف، والوبائيات، والفيزيولوجيا المرضية.
- **الفصل الثاني:** الأعراض والعلامات السريرية، والتشخيص، والتشخيص التفريقي.
- **الفصل الثالث:** الإنذار، والعلاج، وتقييم الاستجابة العلاجية.
- **الفصل الرابع:** الداء السكري.
- **الفصل الخامس:** مثبطات التيروزين كيناز وتأثيراتها الجانبية، والعلاقة بين مثبطات التيروزين كيناز والمستوى المصلي للسكر.

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

- **الفصل الأول:** هدف البحث وطريقة إجرائه، ويحتوي على خلفية البحث وأهميته، وهدف البحث، ومواد وطرق البحث (تصميم الدراسة، عينة البحث، معايير الاشتمال والاستبعاد، طرق العمل) وكذلك الدراسة الإحصائية المتبعة ونموذج الموافقة المستنيرة والاستمارة التي استخدمت 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 الثاني: القسم النظري

- **الفصل الأول:** لمحة تاريخية، والتعريف، والوبائيات، والفيزيولوجيا المرضية.
- **الفصل الثاني:** الأعراض والعلامات السريرية، والتشخيص، والتشخيص التفريقي.
- **الفصل الثالث:** الإنذار، والعلاج، وتقييم الاستجابة العلاجية.
- **الفصل الرابع:** الداء السكري.
- **الفصل الخامس:** مثبطات التيروزين كيناز وتأثيراتها الجانبية، والعلاقة بين مثبطات التيروزين كيناز والمستوى المصلي للسكر.

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

1-1 لمحة تاريخية:

تم التعرّف على المرضى الذين يعانون من ضخامة طحال وارتفاع الكريات البيض بشكل غير طبيعي لأوّل مرة في فرنسا وألمانيا واسكتلندا في أربعينيات القرن التاسع عشر، وكان العلاج الوحيد الموثق جيداً حينها هو استخدام الزرنيخ بشكل أو بآخر، والذي أدّى إلى تخفيض عدد الكريات البيض، لكنه لم يملك قدرة على زيادة البقيا.

ربما كانت هذه الحالات المبكرة أمثلة على الابيضاض النقوي المزمن الذي كان يدعى حينها بالابيضاض بالخلايا المحببة المزمن chronic granulocytic leukemia.[14]

كانت الخطوة الهامة في تاريخ CML عام 1960م، حيث قام بيتر نويل وديفيد هانجرفورد باكتشاف صبغي فيلادلفيا PH، وفي عام 1973 أدركت جانيت رولي أن هذا الصبغي ناجم عن انتقال متبادل بين الصبغيات t(9;22)(q34;q11)، وفي عام 1984 اكتشفت نورا هيستركامب أن هذا الانتقال المتبادل ينجم عنه الجين الورمي المدمج BCR-ABL. [15]

كان العلاج في الغالب في النصف الأول للقرن العشرين هو العلاج الشعاعي، وبعد ذلك باستخدام البوسلفان، أو الهيدروكسي كاربامايد، أو الانترفيرون ألفا، واستمر ذلك حتى عام 2001 حيث تمّت الموافقة على أوّل TKI وهو(Imatinib (Gleevec [16] والذي شكّل ثورة علاجية في مجال الابيضاض النقوي المزمن.

1-2 تعريف الابيضاض النقوي المزمن:

يعرّف الابيضاض النقوي المزمن (CML) Chronic myelocytic leukemia بأنّه آفة نقوية تكاثرية تتميّز بالإنتاج غير المنتظم والتكاثر غير المنضبط لخلايا السلسلة المحببة الناضجة وغير الناضجة مع تمايز طبيعي إلى حدّ ما[1]، يشكل 15 – 20% من الابيضاضات عند البالغين[2]. يتميز CML بوجود صبغي فيلادلفيا Philadelphia chromosome (Ph)، وهو ناتج عن دمج جينيّ BCR على الصبغي 22 وABL على الصبغي

9 مما يؤدي إلى جين الاندماج [4] breakpoint cluster region Abelson (BCR–ABL)، والذي ينتج عنه التيروزين كيناز المفعّل الذي يلعب دوراً هاماً في الآلية المرضية لل CML.

1–3 أطوار الابيضاض النقوي المزمن:

1–3–1 الطور المزمن: يتظاهر وقت التشخيص عند حوالي 85%من مرضى CML [17]، وهو طور خفي نسبياً يسيطر عليه عادةً بأدوية مثبطات التيروزين كيناز الفموية، يتميز بارتفاع الكريات البيض > 100x 10^9/ل في الدم المحيطي[18]، مع وجود عناصر السلسلة النقوية كلها ابتداءً من الأرومات النقوية إلى العدلات الناضجة، إضافةً لوجود ضخامة طحالية وارتفاع تعداد الصفيحات[19].

1–3–2 الطور المتسارع :عرّف الطور المتسارع حسب منظمة الصحة العالمية عند حدوث واحد أو أكثر مما يلي[20]:

1- نسبة الأرومات في الدم المحيطي أو النقي 10–19%.
2- نسبة الأسسات في الدم المحيطي ≤ 20%.
3- عدد الصفيحات< 100,000/ميكروليتر دون أن يتعلق ذلك بالعلاج المعطى.
4- زيادة مترقية بحجم الطحال وزيادة عدد الكريات البيض دون استجابة للعلاج.
5- ظهور تبدلات خلوية جينية جديدة إضافة لصبغي فيلادلفيا، حيث تحدث تبدلات خلوية جينية عند 1–8 % من مرضى الطور المتسارع والأرومي والأشيع حدوث تثلث الصبغي 8، وتثلث الصبغي 19، وتضاعف صبغي فيلادلفيا وحذف الذراع القصير من الصبغي 17 وبالتالي فقد المورثة P53 وإن وجود أي من هذه التبدلات الإضافية تحمل إنذاراً سيئاً[21] وقد توجد هذه التبدلات عند بدء التشخيص عند حوالي 7% من المرضى وهذه الحالة تحمل معدل استجابة أقل لمثبطات التيروزين كيناز[22].

1–3–3 الطور الأرومي الحاد: يعرّف عادة بوجود واحد مما يلي[23]:

1- الأرومات في الدم المحيطي أو النقي ≤ 20%.
2- وجود ارتشاح أرومي خارج النقي ويدعى الساركوما النقوية أو ساركوما المحببات أو الأورام الخضراء[23].

1-4 الوبائيات:

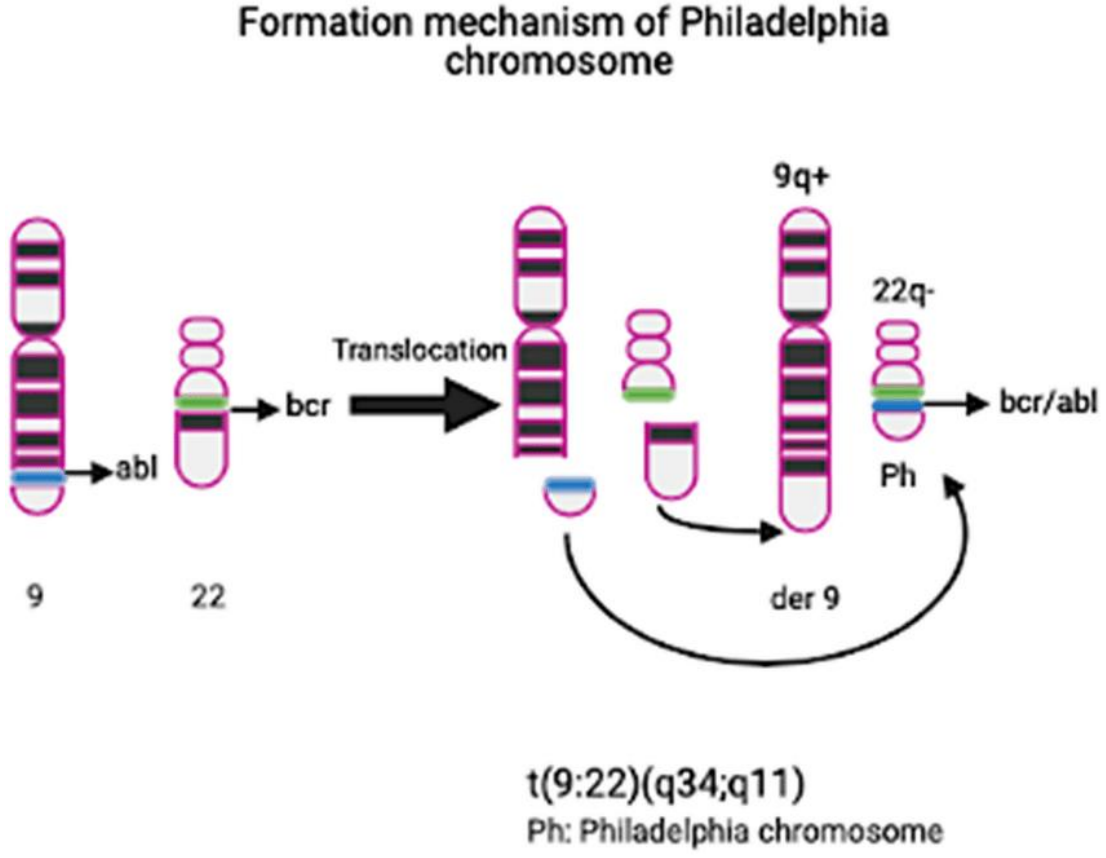
يشكل CML 15 – 20% من الابيضاضات عند البالغين[2]، بنسبة وقوع 1-2 حالة لكل 100,000، ويبلغ العمر الوسطي للإصابة 67 سنة مع غلبة خفيفة للذكور[3].

يعدّ التعرض للإشعاعات المؤينة العامل الوحيد المعروف كعامل خطورة لحدوث المرض[24].

يزداد حدوث CML في العالم الغربي، و تشير الإحصائيات إلى أنه سيكون هناك أكثر من 180,000 إصابة به في الولايات المتحدة الأمريكية بحلول عام 2050[25].

1-5 الفيزيولوجيا المرضية:

يعدّ الابيضاض النقوي المزمن آفة نقوية تكاثرية مشتقة من خلية جذعية متعددة القدرات اكتسبت جين الاندماج BCR-ABL من خلال الإزفاء المتبادل t(9,22) (q11;q34) والمعروف بصبغي فيلادلفيا PH[1].



شكل رقم(1): آلية تشكل صبغي فيلادلفيا [26]

1-5-1 جين BCR

ينـتج عـن هـذا الجـين بـروتين مفسـفر هيـولي مكـوّن مـن 1271 حمضـاً أمينيـاً، ويبلـغ وزنـه الجزيئـي 160 كيلـو دالتون[27]، ويمتلك خصائصاً وظيفية عدّة:

يحتوي في تسلسل الأحماض الأمينية الأول(الأحماض الأمينية 1-427) على مجال ملفوف يتوسط العملية قليلة القسيمات المتجانسة[28]، ونشاط السيرين كيناز[29].

يحتوي القسم المتوسط من البروتين (الأحماض الأمينية 490-690) على منطقة مماثلة للبروتين الورمي Dbi الذي يعمل كعامل تبادل لنكليوتيد الغوانين لبروتينات Ras المتماثلة[30].

تحتوي النهاية C الخاصة ب BCR على مجال مماثل للبروتين المنشط ل GTPase

GTPase Activating Protein (GAP) وفعالية GAP تجاه بروتينات Rac وCdc42 [31].

إنّ الوظيفة الطبيعية للبروتينات الناتجة عن جين ال BCR غير واضحة ولكنها لاتملك أي خصائص ورمية[27].

2-5-1 جين ABL

يشتمل على 11 إكسوناً مع اثنين من إكسونات 5' البديلة، وينتج بروتينين مختلفين يحوي أحدهما 1122 حمضاً أمينياً، ويحوي الآخر 1142 حمضاً أمينياً، ويختلفان عن بعضهما بالنهاية N [32].

إنّ وظيفة هذين البروتينين غير معروفة بوضوح [33]، ولكنهما قد يتدخلان في الاستجابة الخلوية للمواد السامة جينياً[34]، والمواد المؤكسدة[35]، والأنتيغرين[36]، وإشارات عوامل النمو المشتقة من الصفيحات[37].

3-5-1 جين BCR-ABL

يوجد العديد من بروتينات الاندماج الناجمة عن ترجمة صبغي فيلادلفيا، و ذلك اعتماداً على موقع نقطة الانشطار في الصبغي 22، معظم مرضى CML وكذلك ثلث مرضى الابيضاض اللمفي البائي الحاد إيجابي صبغي فيلادلفيا (Ph+ B-ALL) لديهم BCR-ABL1 ذو الوزن الجزيئي 210 كيلو دالتون (P 210 BCR-ABL1) بينما يملك

ثلثا مرضى Ph+ B–ALL وقليل من مرضى CML جين الاندماج ذو الوزن الجزيئي 190 كيلو دالتون (P190)، ويلاحظ جين الاندماج (P230) في الابيضاض المزمن بالعدلاتChronic neutrophilic leukemia [38].

تظهر جميع بروتينات الاندماج نشاطاً غير منظم للتيروزين كيناز حيوياً[39]، وفي المختبر[40].

يملك P190 أعلى نشاط للتيروزين كيناز، يليه P210 وP230 (حوالي 10، 6 و 3 أضعاف عن نشاط c– ABL على التوالي)[41].

ليس للبروتينات الناتجة عن BCR وABL خصائص ورمية حتى لو تم التعبير عنها بشكل زائد[32]، بينما يمتلك جين الاندماج BCR–ABL القدرة على تحويل الخلايا، لذا فهو جين ورمي[42].

الفصل الثاني: الأعراض والعلامات السريرية، والتشخيص، والتشخيص التفريقي

2-1 الأعراض و العلامات السريرية:

تختلف الأعراض السريرية لل CML حسب الطور السريري، ويشخّص غالباً في الطور المزمن، ويكون لا عرضياً في 20-50% من الحالات[43].

يتظاهر عادة بالأعراض الجهازية كالتعب والوهن العام، نقص الوزن والشهية، والتعرق الليلي، وكذلك قد يعاني المريض من حس امتلاء البطن، وقد تلاحظ أعراض نزفية بسبب سوء وظيفة الصفيحات[43].

تم توضيح الأعراض السريرية في الجدول رقم 4.

جدول رقم(4): الأعراض السريرية لل CML [43]

العرض	النسبة المئوية من المرضى العرضيين%
وهن	33.5
نزوف	21.3
نقص وزن	20
ألم مراق 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

جدول رقم(5): العلامات السريرية لل CML [43]

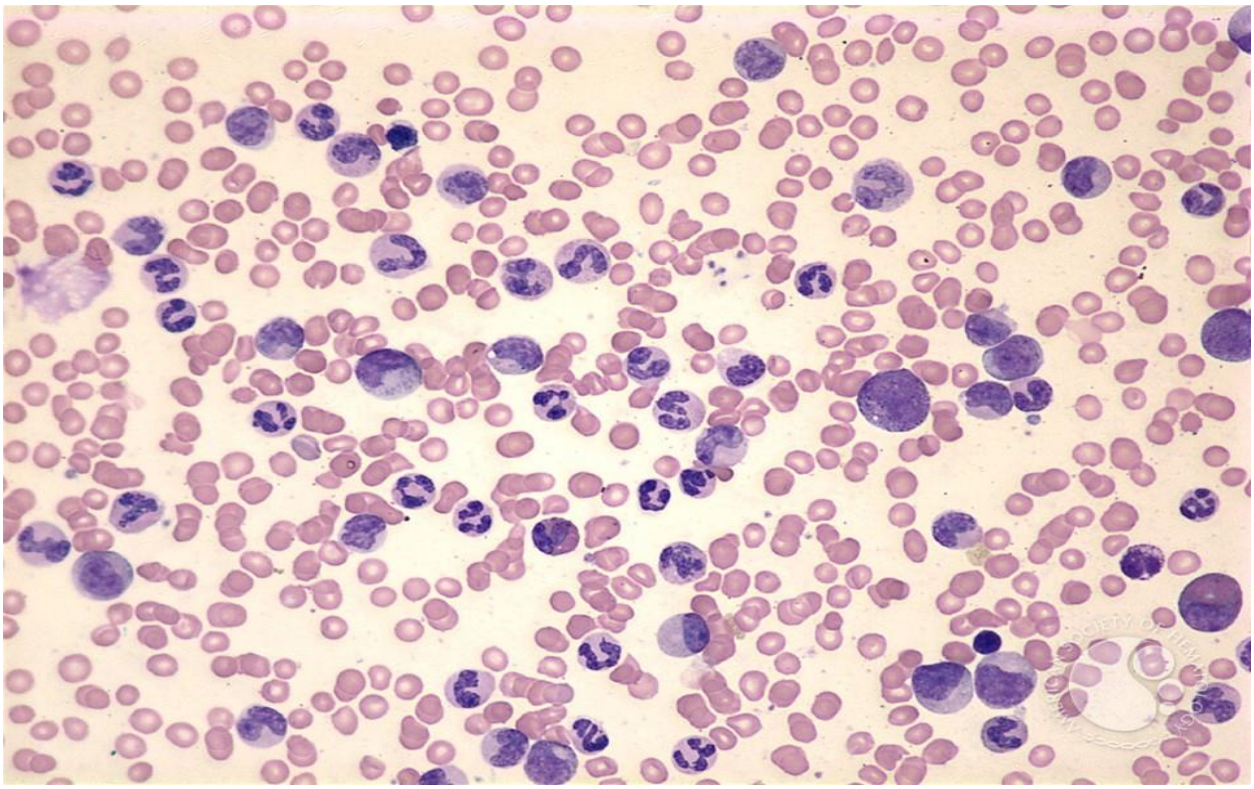
العلامة السريرية	نسبتها المئوية
ضخامة طحالية	75.8
ضخامة كبدية	2.2
فرفريات	15.8

2-2 التشخيص:

2-2-1 لطاخة الدم المحيطية:

تبدي ارتفاعاً بالكريات البيضاء بتعداد وسطي بحدود 100 ألف كرية /مكل[18]، مع صيغة تشمل جميع عناصر الجملة المحببة، وأرومات أقل من 2%، تكون الغلبة للنقويات التي تتفوق عدداً على السليفات، ويعد ذلك من السمات المميزة للمرض[44].

تكون هذه الخلايا جميعها بأشكال طبيعية دون مظاهر عسر تنسج، كما يلاحظ ارتفاع بنسبة الأسسات، أمّا الصفيحات فتكون طبيعية العدد أو مزدادة، فقد يتجاوز عددها 600 ألف/مكل عند 15-30% من المرضى، كما يلاحظ فقر دم سوي الحجم والصباغ عند 45-60% من المرضى[45].



الشكل رقم(2): لطاخة الدم المحيطية في CML [46]

2-2-2 بزل النقي و خزعة العظم:

تبدي دراستهما فرط نشاط الجملة المحببة بمراحل النضج جميعها، يلاحظ زيادة بالعدلات الفتية والعدلات الناضجة، كما تشاهد نواءات صغيرة الحجم ناقصة التفصص، تكون جزر السلسلة الحمراء أقل عدداً وأصغر حجماً، ويتم تحديد نسبة الأرومات وتحديد طور المرض من خلالهما.

2-2-3 الاختبارات الوراثية:

يتم تحري وجود مورثة الاندماج ABL-BCR أو منتجات جزيء mRNA المدمج التابع لمورثة الاندماج BCR-ABL بواسطة التنميط النووي Karyotyping، أوتحليل التهجين التفلوري في المكان FISH، أو عن طريق تفاعل البلمرة متسلسل النسخ العكسي RT-PCR.

تظهر الغالبية العظمى من المرضى (95%) الإزفاء المتبادل t(9;22)(q34;q11.2) الذي ينتج عنه صبغي فيلادلفيا.

2-3 التشخيص التفريقي:

2-3-1 التفاعل الابيضاضي:

يتظاهر بارتفاع عدد الكريات البيض مع زيادة بالعدلات وانحراف صيغة نحو الأيسر، ويحدث عادة استجابة لعدوى أو إنتان، وقد يصل تعداد البيض في الدم المحيطي إلى 50 ألفاً/مكل، ولكن يمكن تمييزه عن CML بصفاته المميزة مثل التحبب السمي للعدلات، وارتفاع الفوسفاتاز القلوية للعدلات LAP وكذلك وجود سبب واضح لارتفاع العدلات. تكون دراسة النقي غير مفيدة، بينما تكون الاختبارات الوراثية حاسمة بحال عدم القدرة على التمييز السريري.

2-3-2 ابيضاض الدم النقوي الوحيدي الشبابي:

وهو مرض نادر ومميت، يحدث في سنوات الطفولة الباكرة، ويتظاهر بضخامة الكبد والطحال والعقد اللمفية، إضافة للشحوب والترفع الحروري والطفح الجلدي[47].

يتميز بفرط نشاط خلايا الجملة النقوية الناضجة مع غلبة للوحيدات، التي ترتشح بالأعضاء مما يسبب الوفاة نتيجة للإنتان أو فشل الأعضاء المتعدد[48].

يكون النمط النووي طبيعياً ولكن قد تظهر أحادية الصبغي 7 في بعض الحالات.

2-3-3 ابيضاض الدم النقوي الوحيدي المزمن:

يعتبر آفة نقوية تكاثرية مع خلل تنسج نقوي، ويتميز بزيادة إنتاج الوحيدات الناضجة مع عدلات تبدي علامات عسر تنسج على عكس CML [49]، كما يكون سلبي صبغي فيلادلفيا.

2-3-4 ابيضاض الدم المزمن بالحمضات:

آفة نقوية تكاثرية نادرة، تبدي زيادة إنتاج الحمضات التي ترتشح بالأعضاء مسببة قصورها[50].

قد تكون الدراسة الوراثية طبيعية، وقد يتم الكشف عن اضطرابات تشمل del(4q12) وطفرات مثل JAK2, PDGFRA, PDGFRB, FGFR1، ولكن قد تستجيب بعض الحالات للمعالجة بال Imatinib [47].

2-3-5 الابيضاض المزمن بالعدلات:

اضطراب نادر يتظاهر بزيادة المحببات الناضجة في النقي والدم المحيطي وارتشاحها في الأعضاء مسببة ضخامة الكبد والطحال[51].

يكون ABL–BCR سلبياً عادة، وبسبب أن العلاج الفعال غير محدد حتى الآن تكون مدة البقيا أقل من عامين عند أغلب المرضى[52].

2–3–6 الآفات النقوية التكاثرية الأخرى:

مثل كثرة الصفيحات الأساسية، وكثرة الحمر الحقيقية، وتليف النقي البدئي، تكون جميعها سلبية صبغي فيلادلفيا.

2–3–7 بقية الأورام الخبيثة إيجابية صبغي فيلادلفيا:

يكون صبغي فيلادلفيا إيجابيا عند 20–30% من مرضى B–ALL البالغين، و5–10% من الأطفال المصابين ب ALL، وحوالي 1% من مرضى AML [53].

الفصل الثالث: الإنذار، العلاج، وتقييم الاستجابة العلاجية

3-1 الإنذار:

تحسّن الإنذار منذ إدخال TKI إلى العلاج، حتى أصبحت البقيا تقارب ما هي عليه عند باقي الأفراد[54].

كما أظهرت دراسة طولية متعددة المراكز أن معدل الوفيات عند المرضى المعالجين بالإيماتينيب والمحققين للاستجابة الصبغية التامة لم يختلف عن معدل الوفيات لدى عامة السكان[55].

3-1-1 محدّدات الإنذار:

يجب أن تستخدم عند تشخيص المرض لتقييمه والمساعدة في اختيار TKI المستخدم في العلاج.

يمكن استخدام كل من المؤشرات Sokal, Euro(Hasford), Eutos, Elts لتقييم الإنذار، حيث تقسم Sokal, Euro(Hasford), Elts المرضى إلى ثلاث مجموعات حسب الخطورة: منخفضة، ومتوسطة، وشديدة، بينما يشمل Eutos مجموعتين: خطورة منخفضة وخطورة مرتفعة.

يتنبأ مشعر Elts باحتمال الوفاة الناجم عن CML، بينما يقيس كل من Sokal وEuro البقيا بشكل تقريبي، في حين يقيس Eutos إمكانية تحقيق الاستجابة الصبغية التامة بعد 18 شهراً من العلاج[56، 57].

تم تفصيل هذه المؤشرات في الجداول رقم 2 و6 و7.

جدول رقم (6): مؤشرات الانذار[58]

	ELTS	EUTOS	EURO	SOKAL
العمر (سنة)	$0.0025 \times (\text{العمر}/10)^3$		0.666 عندما العمر>50 سنة	0.116 x (العمر−43.4)
حجم الطحال (سم)	0.0615 x حجم الطحال	حجم الطحال x 4	0.042 x حجم الطحال	0.345 x (حجم الطحال−7.51)
تعداد الصفيحات (10^9 /ل)	$0.4104 \times (\text{تعداد الصفيحات}/1000)^{-0.5}$		1.0956 عندما تعداد الصفيحات ≤ 1500	$0.188 \times [(\text{تعداد الصفيحات}/700)^2 - 0.536]$
نسبة الأرومات (%)	0.1052 x نسبة الأرومات		0.0584 x نسبة الأرومات	0.887 x (نسبة الأرومات x 2.10)
نسبة الأسسات (%)		7 x نسبة الأسسات	0.20399 عندما نسبة الأسسات < 3%	
نسبة الحمضات (%)			0.0413 x نسبة الحمضات	
الخطر النسبي	الكلي	الكلي	الكلي x 1000	الكلي
منخفض	1.5680≥	87 ≥	780 ≥	0.8 >
متوسط	2.2185−1.5680		1480−781	1.2−0.8
مرتفع	2.2185 ≤	87 >	1480 ≤	1.2 ≤
الهدف	الوفيات المرتبطة ب CML	إمكانية تحقيق CCYR	OS	OS

جدول رقم (7): مؤشر EUTOS [59]

مجموع نقاط مؤشر EUTOS	تصنيف الخطر	متوسط البقيا ل 5 سنوات	نسبة تحقيق CCYR بعد 18شهراً
87 ≥	منخفض	%90	%86
87 >	مرتفع	%82	%66

3-2 العلاج:

كان العلاج في الغالب في النصف الأول للقرن العشرين هو العلاج الشعاعي، وبعد ذلك باستخدام البوسلفان، أو الهيدروكسي كاربامايد، أو الانترفيرون ألفا، واستمر ذلك حتى عام 2001 حيث تمّت الموافقة على أوّل TKI وهو Imatinib (Gleevec) [16] والذي شكّل ثورة علاجية في مجال الابيضاض النقوي المزمن.

يتضمن الخط الأول لعلاج CML مثبطات التيروزين كيناز TKI وزرع النقي الخيفي.

يعد زرع النقي الخيفي الخيار العلاجي الوحيد الشافي المتوفر حتى الآن لل CML، ولكنه يتضمّن مخاطر عالية تكمن في السمية العالية، وخطورة الوفاة الناجمة عن العلاج، بينما تمثل TKI خياراً آمناً بالمقارنة مع الزرع، كما أنها تحقق سيطرة طويلة الأمد على المرض، مع تحمل جيد، ولذلك تمثل TKI الخيار العلاجي الأمثل لبدء المعالجة مع الاحتفاظ بالزرع كخيار بديل بحال التعنيد[60].

الأهداف المرجوة للعلاج في الطور المزمن:

- تحقيق الهدأة السريرية والوراثية الخلوية والجزيئية، والسيطرة طويلة الأمد على المرض، وتجنب تطور المرض إلى الطور المتسارع أو الأرومي مع تحسين نوعية الحياة عن طريق الحد من السمية المرتبطة بالعلاج.
- تحقيق هدأة خالية من العلاج treatment free remission (TFR) عند المرضى المحققين للاستجابة الجزيئية العميقة deep molecular response (DMR).

يجب استخدام TKI لعلاج جميع مرضى الابيضاض النقوي المزمن في الطور المزمن باستثناء المرضى المشخصين أثناء الحمل، وذلك اعتماداً على أفضلية نتائج العلاج به ونقص معدل السمية الدوائية مقارنةً بالمعالجات الأخرى مثل الأدوية السامة للخلية، والانترفيرون، وزرع النقي الخيفي [61].

يتم اختيار TKI تبعاً لمؤشر خطورة CML، والحاجة لتحقيق TFR، والحاجة لمراعاة التأثيرات الجانبية المرافقة والكلفة المادية.

3-2-1 CML منخفض/متوسط الخطورة:

يتم اختيار TKI حسب أهمية تحقيق الهدأة الخالية من العلاج TFR:

- **إذا كان الهدف من العلاج تحقيق TFR** يتم استخدام الجيل الثاني من TKI (Dasatinib, Nilotinib) بشكل مفضّل على Imatinib، حيث تترافق هذه الأدوية مع استجابة علاجية أسرع وأعمق من Imatinib مع نقص احتمالية تطور المرض للطور المتسارع أو الأرومي [62].
- **إذا لم يكن هدف العلاج تحقيق TFR** يعد Imatinib و أدوية الجيل الثاني خياراً علاجياً فعالاً، حيث تتساوى بمدة الفترة الخالية من المرض (PFS) Progression free survival حسب نتائج المقارنة بينها بالدراسات طويلة الأمد[63] [64] ، ويعتمد في اختيار نوع TKI على السمية والإمراضيات المرافقة، وتوفر الدواء، والتكلفة.

3-2-2 CML عالي الخطورة:

يفضل استخدام أدوية الجيل الثاني على Imatinib وذلك بسبب خطورة تطور المرض للطور المتسارع أو الأرومي [62].

3-2-3 تدبير المراحل المتقدمة من المرض (الطور المتسارع أو الأرومي):

يتم العلاج باستخدام أدوية الجيل الثاني، ويتم اختيار الدواء حسب تحليل طفرة BCR-ABL، والسمية والأمراض المصاحبة، كما قد يحتاج مرضى الطور الأرومي إلى علاج كيماوي مماثل لذلك المستخدم في علاج AML/ ALL حسب نمط الأورمات.

يعدّ تطور المرض إلى الطور المتسارع أو الأرومي أثناء العلاج ب TKI ذا إنذار أسوأ من المرض المتقدّم المشخص حديثاً دون علاج مسبق، وبهذه الحال يجب استبدال TKI المستخدم والبدء بالتحضير لزرع النقي [65].

3-2-4 الاستجابة العلاجية:

تقيّم فعالية العلاج من خلال تحديد الاستجابة الحاصلة، هناك 3 أنواع للاستجابة، الاستجابة الدموية، والاستجابة الصبغية، والاستجابة الجزيئية.

تم تفصيل أنواع الاستجابة في الجدول رقم 8.

عندما تصل قيمة ABL–BCR إلى < 0.1% يجب إعادة قياسها كل 3 أشهر أول عامين ثم كل 6 أشهر بعد ذلك، كما يتم قياس الاستجابة الجزيئية بواسطة RT–PCR بحساسية أكبر من قياس الاستجابة الصبغية، وهي الطريقة الوحيدة التي يمكن استخدامها لمراقبة الاستجابة العلاجية بعد تحقيق CCYR.

جدول رقم (8): تعريف أنواع الاستجابة العلاجية

الاستجابة الدموية[66، 67]	- تعداد الكريات البيض < 10×10^9 /ل - لاتوجد خلايا نقوية، خليفات نقوية، أو أورمات نقوية بالدم المحيطي - تعداد الصفيحات <450×10^9 / ل - الطحال غير مجسوس
الاستجابة الصبغية[68]	- الكاملة: نسبة صبغي فيلادلفيا 0% - الجزئية: نسبة صبغي فيلادلفيا 1–35% - الصغيرة: نسبة صبغي فيلادلفيا 36–65% - الصغرى: نسبة صبغي فيلادلفيا 66–95% - المعدومة: نسبة صبغي فيلادلفيا أكثر من 95%
الاستجابة الجزيئية[69، 70]	EMR: نسبة BCR–ABL إلى ABL أو إحدى جينات Housekeeping أقل من 10% بعد 3أو 6 أشهر MMR: نسبة BCR–ABL أقل أو تساوي 0.1% DMR: نسبة BCR–ABL أقل من 0.01%
النكس [66]	- فقدان الاستجابة الدموية - فقدان الاستجابة الصبغية - فقدان MMR وتعرف على أنها زيادة في BCR–ABL عن 1%

حيث Early molecular response (EMR) وهي الاستجابة الجزيئية الباكرة، Major molecular response (MMR) وهي الاستجابة الجزيئية الكبرى، Deep molecular response (DMR) الاستجابة الجزيئية العميقة.

جدول رقم(9): تفصيل أنواع الاستجابة حسب المدة الزمنية [66]

المدة	الاستجابة المثلى	الاستجابة المحذورة	فشل الاستجابة
3 أشهر	Ph ≤35% BCR–ABL <10%	Ph 36%–95% BCR–ABL >10%	عدم تحقق الاستجابة الدموية Ph >95%
6 أشهر	Ph 0% BCR–ABL <10%	Ph 1–65% BCR–ABL 1–10%	Ph >35% BCR–ABL >10%
12 شهراً	BCR–ABL <0.1%	BCR–ABL 0.1–1%	Ph ≥ 1% BCR–ABL >1%
أكثر من 18 شهراً	BCR–ABL < 0.01%	BCR–ABL 0.1–1%	

الفصل الرابع: الداء السكري

4-1 تعريف الداء السكري: [71]

يعرّف الداء السكري بأنه اضطراب استقلابي مزمن، يحدث بسبب ضعف في إفراز الأنسولين أو خلل في عمله أو كليهما.

4-2 الوبائيات: [72]

يقدّر عدد المصابين بالداء السكري في عام 2021 حسب الاتحاد العالمي للسكري International Diabetes Federation IDF بنحو 537 مليون شخصاً، و يقدّر عدد المصابين بما قبل السكري بنحو 541 مليون شخصاً.

4-3 ما قبل السكري: [73]

هو حالة انتقالية بين الداء السكري واستقلاب السكر الطبيعي، يكون فيها الشخص معرضاً لتطور الداء السكري،

ويعرف بسكر دم صيامي (100-125 ملغ/دل)، وخضاب سكري (5.7-6.4%)، واختبار تحمل 75 غ غلوكوز (140-199 ملغ/دل) بعد ساعتين.

4-4 تصنيف الداء السكري: [73]

4-4-1 الداء السكري من النمط الأول:

يحدث بآلية التدمير المناعي الذاتي لخلايا بيتا في البنكرياس، مما يؤدي عادة إلى العوز المطلق للأنسولين.

4-4-2 الداء السكري من النمط الثاني:

يحدث نتيجة عوامل بيئية ومورثية تؤدي إلى مقاومة الأنسولين، ويشكّل وحده 90-95% من حالات الداء السكري، بينما تشكّل باقي الأنماط الجزء المتبقي.

4-4-3 الداء السكري من الحملي:

ويتم تشخيصه في الثلث الثاني أو الثالث الحملي دون وجود داء سكري صريح واضح قبل الحمل.

4-4-4 أنماط خاصّة من الداء السكري :

و منها السكري الدوائي مثلاً عند استخدام الستيروئيدات القشرية، وأمراض البنكرياس خارجي الإفراز كالتليف الكيسي، ومتلازمات السكري أحادية الجين مثل سكري الولدان.

4-5 أعراض الداء السكري: [74]

يكون غالباً لا عرضياً، ويكشف صدفةً خلال إجراء تحاليل روتينية.

تتضمن الأعراض عادةً البوال والسهاف وتشوش الرؤية وفقدان الوزن والإنتانات، و قد يتظاهر باختلاط أوعية صغيرة أو كبيرة أو سبات فرط التناضح والحماض الكيتوني السكري.

4-5 تشخيص الداء السكري: [73]

يشخّص الداء السكري مخبرياً بالتحاليل التي تكشف اضطراب سكر الدم، وذلك استناداً لمعايير الجمعية الأمريكية للسكري الموضّحة في الجدول رقم 10

ويجب التأكّد من التشخيص بإعادة التحليل المضطرب من نفس العينة أو من عينتين منفصلتين، عدا حالة السكر العشوائي مع وجود أعراض ارتفاع السكر كالبوال والعطاش أو نوبة ارتفاع سكر الدم الشديد (الحماض الكيتوني وسبات فرط التناضح).

جدول رقم 10

التحاليل المخبرية المشخصة للسكري وماقبل السكري [73]

	الداء السكري	ما قبل السكري
سكر الدم الصيامي	126 ملغ/دل	100-125 ملغ/دل
الخضاب السكري	%6.5	%5.7-6.4
اختبار تحمل السكر ب 75غ	200 ملغ/دل بعد ساعتين	140-199 ملغ/دل
سكر الدم العشوائي	200 ملغ/دل مع أعراض	-

الفصل الخامس: مثبطات التيروزين كيناز وتأثيراتها الجانبية، والعلاقة بين مثبطات التيروزين كيناز والمستوى المصلي للسكر

5-1 مثبطات التيروزين كيناز TKI و تأثيراتها الجانبية:

مثبطات التيروزين كيناز المتوفرة كخط علاج بدئي لمرضى CML هي Imatinib, Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib, Ponatinib, Asciminib.

تمّت معالجة المرضى الذين شملتهم الدراسة باستخدام Imatinib أو Dasatinib أو Nilotinib.

5-1-1 Imatinib:

هو أول مثبط تيروزين كيناز أخذ الموافقة من FDA لعلاج مرضى الابيضاض النقوي المزمن بالطور المزمن ويعمل بآلية تثبيط تنافسي لموقع ارتباط ال ATP على المورثة الورمية BCR-ABL فينتج عن ذلك تثبيط فسفرة البروتينات التي تساهم في نقل الإشارة الخلوية ويثبط أيضاً مستقبل عامل النمو الصفيحي المشتق والتيروزين كيناز C-KIT [75].

أهم تأثيراته الجانبية: نقص عناصر الدم، والوذمة، والغثيان، والإسهال، والطفح والتقلصات العضلية، ويمكن أن يسبب نقصاً في فوسفور الدم ونقصاً في الكثافة العظمية [76]. إنّ هذه التأثيرات الجانبية بشكل عام تحدث بدرجة خفيفة، وتصل للدرجة الثالثة أو الرابعة فقط في أقل من 5% من الحالات.

5-1-2 Dasatinib:

هو مثبط تيروزين كيناز فموي جيل ثانٍ، يملك فعالية كامنة تفوق فعالية الإيماتينيب ب 350 مرة في الوسط الحيوي[77]، يثبط أيضاً مجموعة الكيناز من عائلة Src. قيّم مبدئياً كعلاج منقذ وبعد ذلك كعلاج بدئي للطور المزمن، حيث حقق استجابة جزيئية أعمق في وقت أقصر مقارنةً بالإيماتينيب [78].

أهم تأثيراته الجانبية انصباب الجنب أو التامور، وارتفاع التوتر الرئوي، وتطاول الفاصلة QT وخلل وظيفة الصفيحات [79].

Nilotinib 3-1-5:

هو الدواء الوحيد من مجموعة مثبطات التيروزين كيناز الذي يعطى جرعتين يومياً وبعيد عن وقت الطعام، هو مشابه تركيبي للإيماتينيب لكنه يملك ألفة للارتباط بال ATP في التشكيل المورثي BCR-ABL تفوق الإيماتينيب ب 30 الى 50 مرة في الوسط الحيوي، وبشكل مشابه لل dasatinib يحدث استجابة خلوية ودموية في المرضى الذين فشلوا بتحقيقها باستخدام الإيماتينيب[80].

أهم تأثيراته الجانبية أمراض الأوعية المحيطية والأوعية الإكليلية والدماغية، وفرط سكر الدم، وتطاول الفاصلة QT، والتهاب البنكرياس[79].

5-2 العلاقة بين مثبطات التيروزين كيناز والمستوى المصلي للسكر:

إنّ العديد من مستقبلات الغدد الصماء، مثل مستقبلات الأنسولين، هي مستقبلات التيروزين كيناز وبالتالي قد يكون لمثبطات التيروزين كيناز تأثيرات على وظيفة الغدد الصماء ومع ذلك فإنه ليس من الواضح الى أي مدى تتأثر نتائج نسبة السكر بالدم باستخدام هذه الأدوية عند هؤلاء المرضى[81].

يمتلك كل من أدوية الجيل الأول من مثبطات التيروزين كيناز (imatinib) والجيل الثاني (dasatinib, nilotinib) تأثيرات سمية عدة يجب أخذها بعين الاعتبار عند وصف المعالجة ومراقبة المرضى، وترجع هذه التأثيرات الجانبية بشكل أساسي ليس لتثبيطها BCR-ABL1 فقط، إنما كينازات التيروزين الأخرى مثل c-kit, PDGFR, Src, EPHB4.

وجدت دراسة أليخاندرو وزملائه المجراة في إيطاليا ما بين عامي 2013 و2014 أن imatinib وdasatinib يملكان تأثيراً إيجابياً على مستويات السكر في الدم، حيث يحسنان من مستويات سكر الدم الصيامي ويسمحان بتقليل جرعة الأدوية المضادة لارتفاع السكر، وذلك عن طريق تحسين إفراز الأنسولين وزيادة حساسية خلايا النسج المحيطية للأنسولين.[12]

بينما وجدت أن Nilotinib يسبب ارتفاعاً بأرقام السكر عند مجموعة مرضى CML غير مصابين بالداء السكري، وذلك بآلية مثيرة للجدل، حيث لوحظ نقص بإفراز الأنسولين ونقص بحساسية النسج المحيطة له عند هؤلاء المرضى.[12]

تمّ تطوير عدّة نماذج على الحيوانات لمحاولة تفسير تأثير مثبطات التيروزين كيناز على مستوى السكر في الدم، حيث تمكّن كريشنا مورثي وزملاؤه في دراساتهم المخبرية على الفئران من إثبات الدور الهام والأساسي ل c–kit لبقاء الخلايا بيتا في البنكرياس، حيث قاموا بتطوير نموذج من الفئران تحمل طفرة في c–kit، فكانت الفئران الطافرة لا تتحمل السكر، وتعاني من تغيرات في إفراز الأنسولين، وانخفاضاً في عدد خلايا بيتا في البنكرياس.[82]

اقترح فونتاس وزملاؤه وجود أربع آليات محتملة يمكن من خلالها تفسير آلية تأثير مثبطات التيروزين كيناز على أرقام السكر، كانت الآلية المقترحة الأولى هي تثبيط c–Abl، بينما كانت الآلية المقترحة الثانية زيادة إفراز الأنسولين نتيجة التعبير الزائد عن NKX2.2 وناقل الغلوكوز من النمط 2، وزيادة الكيناز المفسفر خارج الخلوي المنظم للإشارة، أما الآلية الثالثة فكانت بسبب مستقبل عامل نمو الخلايا البطانية الوعائية رقم 2، أما الآلية الرابعة فبسبب مستقبل عامل نمو البشرة EGFR حيث أن تثبيطه من شأنه أن يقلل من مقاومة الأنسولين بسبب انخفاض عامل نخر الورم ألفا والإنترلوكين 6.[83]

لا تزال آلية تأثير مثبطات التيروزين كيناز على مستوى سكر المصل غير واضحة، حيث وجدنا نتائج متضاربة بشكل مثير للجدل بين الدراسات، قد يعزى ذلك لاختلاف العرق أو نمط الحمية الغذائية أو وجود دور للمرض الأساسي، كما يمكن أن توجد آليات جزيئية لم تدرس بشكل عميق بعد.

الباب الثالث: القسم العملي

يتألف من أربعة فصول:

- **الفصل الأول:** المقدمة، وهدف البحث، ومادة 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 وهدف البحث:

- افترض هذا البحث أنّ معايرة مستوى السكر بشكل منهجي قبل وبعد المعالجة بمثبطات التيروزين كيناز يمكن أن يساعد في تحديد مرضى الخطورة العالية للاختلاطات وتطور داء سكري أو نوب نقص سكر أو التداخل بضبط داء سكري مضبوط، وتأثير ذلك على فترة البقيا الكلية والبقيا الحرة من المرض وذلك عند مرضى الابيضاض النقوي المزمن.

- هدفت هذه الدراسة الى تحديد مستويات أرقام السكر عند مرضى الابيضاض النقوي المزمن المعالجين بمثبطات التيروزين كيناز، والخطورة المرتبطة بالاختلاط بحدوث داء سكري عند المرضى غير السكريين أو اضطراب تحمل سكر، إضافةً إلى تأثيره على ضبط الداء السكري عند المرضى المصابين بالداء السكري، وما لذلك من تأثير على البقيا الكلية والبقيا الحرة من المرض.

1-2 مادة البحث وطريقته:

1-2-1 مكان الدراسة وزمنها:

مستشفى المواساة الجامعي، مستشفى الأسد الجامعي في الفترة الممتدة من2021/11 وحتى تاريخ 2022/10.

1-2-2 تصميم البحث:

دراسة حشدية مستقبلية (Prospective Cohort Study).

1-2-3 طريقة اختيار العينة:

1-2-3-1 معايير الاشتمال:

مرضى الابيضاض النقوي المزمن المشخصين حديثاً الذين يبلغون من العمر≤ 18 عاماً، والذين تلقوا علاجاً بمثبطات التيروزين كيناز.

1-2-3-2 معايير الاستبعاد:

1-المرضى المنقطعون عن العلاج.

2-مرضى الابيضاض النقوي المزمن سلبي صبغي فيلادلفيا.

1-2-4 طريقة العمل:

شملت الدراسة 80 مريضاً ومريضةً الذين يبلغون من العمر≤ 18 عاماً والذين شُخّص لهم ابيضاض نقوي مزمن، وتم علاجهم بمثبطات التيروزين كيناز.

اعتمد التشخيص على تحري إيجابية صبغي فيلادلفيا عن طريق Fish، Karyotype, PCR.

تم اعتماد المتغيرات التالية لتقييم المرضى:

- العمر.
- الجنس.
- تاريخ التشخيص وتاريخ البدء بالعلاج.
- الحالة الأدائية للمريض وفقاً لحرز ECOG المبين بالجدول رقم 1.
- تعداد الكريات البيض والصفيحات عند التشخيص (باستخدام جهاز Abacus 380).
- ضخامة الطحال تحت الحافة الضلعية عند التشخيص مقدّرة بالسنتيمتر.
- نسبة الأرومات ببزل النقي عند التشخيص (فحص مجهري باستخدام مجهر Olympus أو Leitz LABORLUX K).
- حساب الحرز الإنذاري SOKAL المبين بالجدول رقم 6 وتحديد درجة الخطورة.
- عيار المستوى المصلي للسكر قبل بدء العلاج، وبعد (1، 2، 3، 6، 9، 12) شهراً من بدء العلاج (باستخدام جهاز Mindary).
- الأمراض المرافقة والسوابق الدوائية.

- نوع مثبط التيروزين كيناز المستخدم (Imatinib, Dasatinib, Nilotinib) وجرعته.
- تقييم استجابة المريض بتحري صبغي فيلادلفيا بعد (3، 6، 9، 12) شهراً من بدء العلاج.

1-2-5 الميزانية:

لم يكن هناك أي ميزانية أو كلفة إضافية.

1-2-6 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 عامةً قيمتي العمل الإيجابي وتجنب الضرر، وهاتان القيمتان يجب أن تكونا ركيزتي المحددات الأخلاقية خلال عملية البحث. وفي بحثنا هذا جرى الالتزام بالمحددات الأخلاقية من المصداقية، والثقة والالتزام بسرية المعلومات، وذلك من خلال العودة إلى سجلات المرضى، والحصول على النتائج المخبرية دون إلحاق الأذى بهم.

1-2-7 تحليل البيانات والمعالجة الإحصائية:

تمت الاستفادة من برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية Statistical Package for the Social Sciences-25 (SPSS-25) في تحليل البيانات التي جمعت وتم استخدام العديد من الأساليب الإحصائية:

<u>الإحصاء الوصفي:</u> يتمثل في دراسة التوزع النسبي لمتغيرات الدراسة النوعية (الوصفية) مثل (الجنس، الحالة الأدائية حسب حرز ECOG، ...) ودراسة الإحصاءات الوصفية (المتوسط الحسابي، الانحراف المعياري، ...) للمتغيرات الكمية مثل (العمر، السكر عند البدء، ...).

<u>الإحصاء التحليلي (الاستدلالي):</u>

تم الاعتماد على الأدوات الإحصائية المناسبة لطبيعة ونوع البيانات المتاحة لدراسة العلاقة بين متغيرات الدراسة والتي كانت كما يلي:

- **اختبار الاستقلال (Test for Independece)** لدراسة معنوية الارتباط بين أي متغيرين وصفيين (لدراسة فيما إذا وجدت علاقة ذات دلالة إحصائية بين متغيرين وصفيين) وذلك من خلال تطبيق إحصائية كاي تربيع (Chi Square).
- **اختبار جودة التطابق (Goodness of Fit Test)**: لدراسة فيما إذا وجدت فروق ذات دلالة إحصائية بين التوزيعات النسبية (النسب المئوية) لتصنيفات متغير وصفي وذلك من خلال تطبيق إحصائية كاي تربيع (Chi Square).
- **تحليل التباين الأحادي One Way ANOVA:** الذي يكشف فيما إذا وجدت فروق إحصائية (بين عينات مستقلة) في متوسطات أكثر من عينتين، ومن ثم اختبارات المقارنات الثنائية للكشف عن الفروق البعدية التفصيلية ومنها اختبار Tukey (للعينات المتجانسة) واختبار Games–Howell (للعينات غير المتجانسة).

تم الاعتماد في تقدير الفروقات والعلاقات الإحصائية عند مستوى دلالة إحصائية <0.05، وبالتالي يمكن إعطاء الأهمية الاحصائية من خلال قيمة P–value كما يلي:

في حال كانت قيمة الدّلالة الإحصائية P–Value ≥ 0.05 فلا يوجد فروق جوهرية في تقييم الفروق والعلاقات، أمّا في حال قيمة الدّلالة الإحصائية < 0.05 يوجد فروق جوهريّة إحصائية في تقييم الفروق والعلاقات.

1-2-8 الاستبيان:

استبيان لدراسة تأثير مثبطات التيروزين كيناز على مستوى سكر الدم عند المرضى السكريين وغير السكريين المعالجين بسياق الابيضاض النقوي المزمن

الاسم والرقم			العمر			الجنس	
تاريخ التشخيص	اليوم		الشهر			السنة	
تاريخ البدء بالعلاج	اليوم		الشهر			السنة	
Sokal score عند التشخيص			ECOG عند التشخيص				
مشخص حديثاً			ناكس أومعند				
الأمراض المرافقة							
السوابق الدوائية							
نسبة صبغي فيلادلفيا			طريقة الإجراء (**PCR, FISH, Karyotype**)				
حالة أرقام السكر عند التشخيص	سكري **O** ما قبل سكري **O** طبيعي/غير سكري **O** بحال سكري ذكر العلاج:						
نوع الدواء			جرعة البدء				
التاريخ	سكر	جرعة الدواء ونوعه	رقم الشهر				
			عند التشخيص				
			1				
			2				
			3				
			6				
			9				
			12				

استبيان تقييم الاستجابة على مثبطات التيروزين كيناز

الشهر	طريقة الإجراء	تحرَي صبغي فيلادلفيا	التاريخ
3			
6			
9			
12			

1-2-9 الموافقة المستنيرة:

- نحن بصدد إجراء بحث علمي لبيان تأثير مثبطات التيروزين كيناز على مستوى السكر عند مرضى الداء السكري وغير المصابين بالداء السكري المعالجين بسياق الابيضاض النقوي المزمن.
- ندعوكم للمشاركة في هذا البحث، ولكم مطلق الحرية في قبول أو رفض ذلك.
- لكن قبل اتخاذ قراركم نرجومنكم قراءة المعلومات التالية:
  - سيتم الاطلاع على معلومات من ملفكم الطبي من قبل الأطباء والباحثين المشاركين في هذه الدراسة.
  - لن يتم نشر أية معلومات متعلقة بكم ذات طابع شخصي.
  - في حال الموافقة على الدخول في الدراسة سيتم متابعة حالتكم واستخدام المعلومات الموجودة في الملف الطبي ضمن الدراسة أو سؤالكم عن بعض المعلومات إن لم تكن واردة في الملف.
  - إنّ عدم الموافقة على الدخول في الدراسة لن يؤثر على تدبير المرض خلال إقامتكم في المشفى، وسيتم اعتماد الخطة العلاجية المتبعة تقليدياً في المشفى.

لقد قرأت المعلومات الواردة أعلاه وكانت لدي الفرصة لأطرح الأسئلة وحصلت على إجابات مقنعة لذلك أعلن موافقتي على الدخول في الدراسة .

اسم المشرف وتوقيعه:
د. عبير قدّار

اسم الطبيب وتوقيعه:
فائزه ابراهيم الفيل

اسم المريض وتوقيعه:

الفصل الثاني نتائج البحث

2-1 التحليل الوصفي للمتغيرات الديموغرافية والمتغيرات النوعية:

2-1-1 التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب حالة السكر عند التشخيص:

جدول رقم (11): التوزع النسبي للمرضى حسب حالة السكر عند التشخيص

حالة السكر عند التشخيص	N	%
مجموعة المرضى سويّو السكر	64	80
مجموعة المرضى ما قبل السكري والسكري	16	20
المجموع	**80**	**100**

تبين من الجدول رقم 11 أن مرضى عينة الدراسة توزعوا حسب حالة السكر عند التشخيص إلى 64 شخصاً (80%) كانوا سويي السكر و16 شخصاً (20%) كانوا مرضى ما قبل السكري والسكري.

2-1-2 التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب الجنس:

جدول رقم (12): التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب الجنس

الجنس	N	%
أنثى	45	56.25
ذكر	35	43.75
المجموع	**80**	**100**

يُظهر الجدول (12) أن عينة الدراسة توزعت حسب الجنس إلى 45 (56.25%) أنثى و35 (43.75%) ذكراً.

2-1-3 التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب الحالة الأدائية حسب حرز ECOG:

جدول رقم (13): التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب الحالة الأدائية حسب حرزECOG

الحالة الأدائية حسب حرزECOG	N	%
0	25	31.25
1	37	46.25
2	18	22.5
المجموع	**80**	**100**

تبين من الجدول (13) أن عينة الدراسة توزعت حسب الحالة الأدائية حسب حرز ECOG إلى 25 شخصاً (31.25%) كانت الحالة الأدائية عندهم (0)، و37 شخصاً (46.25%) كانت الحالة الأدائية عندهم (1)، و18 شخصاً (22.5%) كانت الحالة الأدائية عندهم (2).

2-1-4 التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب درجة الخطورة حسب حرز SOKAL:

جدول رقم (14): التوزع النسبي لعينة الدراسة كاملة حسب درجة الخطورة حسب حرز SOKAL

درجة الخطورة حسب حرزSOKAL	N	%
خطورة مرتفعة	18	22.5
خطورة متوسطة	27	33.75
خطورة منخفضة	35	43.75
المجموع	**80**	**100**

تبين من الجدول (14) أن عينة الدراسة توزعت حسب درجة الخطورة حسب حرز SOKAL إلى 18 شخصاً (22.5%) لديهم خطورة مرتفعة، و27 شخصاً (75.33%) لديهم خطورة متوسطة، و35 شخصاً (43.75%) لديهم خطورة منخفضة.

2-1-5 التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب حالة المرض:

جدول رقم (15): التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب حالة المرض

حالة المرض	N	%
حديث	55	68.75
ناكس أومعند	25	31.25
المجموع	**80**	**100**

تبين من الجدول (15) أن عينة الدراسة توزعت حسب حالة المرض إلى 55 شخصاً (68.75%) كانوا حديثي التشخيص، و14 شخصاً (31.25%) كانوا ناكسين أو معندين.

2-1-6 التوزع النسبي لعينة المرضى الناكسين أو المعندين حسب الأدوية التي يتناولونها:

جدول رقم (16): التوزع النسبي لعينة المرضى الناكس أومعندين حسب الأدوية التي يتناولونها

الأدوية التي يتناولها المرضى الناكسين	N	%
Dasatinib	1	4
Imatinib	24	96
المجموع	**25**	**100**

يُظهر الجدول (16) أن عينة المرضى الناكسين أو المعندين توزعت حسب الأدوية التي يتناولونها إلى مريض واحدا(4%) تناول الدواء Dasatinib ، و24 مريضاً (96%) تناولوا الدواء Imatinib.

2-1-7 التوزع النسبي لمجموعة مرضى ما قبل السكري والسكري حسب العلاج المستخدم:

جدول رقم (17): التوزع النسبي لمجموعة مرضى ما قبل السكري والسكري حسب العلاج المستخدم

العلاج المستخدم	N	%
INSULIN	1	6.25
حمية	8	50
ميتفورمين	6	37.5
ميتفورمين ويونيكرون	1	6.25
المجموع	**16**	**100**

يظهر الجدول (17) أن مجموعة مرضى ما قبل السكري والسكري توزعت حسب العلاج المستخدم إلى 8 مرضى (50%) تلقوا "حمية"، و6 مرضى (37.5%) تلقوا العلاج "ميتفورمين"، ومريض واحد (25.6%) أخذ العلاج "INSULIN"، ومريض واحد (6.25%) أخذ العلاج "ميتفورمين ويونيكرون".

2-1-8 التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب نوع TKI المستخدم:

جدول رقم (18): التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب نوع TKI المستخدم

نوع TKI المستخدم	N	%
Dasatinib	22	27.5
Imatinib	53	66.25
Nilotinib	5	6.25
المجموع	**80**	**100**

تبين من الجدول (18) أن عينة الدراسة توزعت حسب نوع TKI المستخدم إلى 22 شخصاً (27.5%) كان نوع TKI المستخدم لهم "Dasatinib"، و53 شخصاً (66.25%) كان نوع TKI المستخدم لهم "Imatinib "، و5 أشخاص (6.25%) كان نوع TKI المستخدم لهم "Nilotinib ".

2-1-9 التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب حالة السكر عند انتهاء الدراسة:

جدول رقم (19): التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب حالة السكر عند انتهاء الدراسة

حالة السكر عند انتهاء الدراسة	N	%
سكري مضبوط	7	8.75
سكري غير مضبوط	4	5
سوي	39	48.75
ما قبل سكري	30	37.5
المجموع	**80**	**100**

تبين من الجدول (19) أن عينة الدراسة توزعت حسب حالة السكر عند انتهاء الدراسة إلى 7 أشخاص (8.75%) كانوا مرضى سكري مضبوط، و4 أشخاص (5%) كانوا مرضى سكري غير مضبوط، و39 شخصاً (48.75%) كانوا سويي السكر، و30 شخصاً (37.5%) كانوا مرضى ما قبل سكري.

2-1-10 التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب الاستجابة الجزيئية:

جدول رقم (20): التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب الاستجابة الجزيئية

		N	%
الاستجابة الجزيئية بعد 3 أشهر	PCR Positive	7	8.75
	PCR Negative	43	53.75
	FISH Positive	2	2.5
	FISH Negative	4	5
	لم يجر	24	30
	المجموع	**80**	**100**
الاستجابة الجزيئية بعد 6 أشهر	PCR Positive	3	3.75
	PCR Negative	38	47.5
	لم يجر	39	48.75

	المجموع	**80**	**100**
الاستجابة الجزيئية بعد 9 أشهر	**PCR Negative**	39	48.75
	FISH Negative	2	2.5
	لم يجر	39	48.75
	المجموع	**80**	**100**
الاستجابة الجزيئية بعد 12 أشهر	**PCR Positive**	1	1.25
	PCR Negative	53	66.25
	FISH Negative	1	1.25
	لم يجر	25	31.25
	المجموع	**80**	**100**

تبين من الجدول (20) ما يلي:

- توزعت عينة الدراسة حسب الاستجابة الجزيئية بعد 3 أشهر إلى 7 أشخاص (8.75%) كانوا PCR Positive، و43 شخصاً (53.75%) كانوا PCR Negative، وشخصين (2.5%) كانوا FISH Positive، و4 أشخاص (5%) كانوا FISH Negative، و24 شخصاً (30%) لم يجر لهم تقييم للاستجابة الجزيئية.
- توزعت عينة الدراسة حسب الاستجابة الجزيئية بعد 6 أشهر إلى 3 أشخاص (3.75%) كانوا PCR Positive، و38 شخصاً (47.5%) كانوا PCR Negative، و39 شخصاً (48.75%) لم يجر لهم تقييم للاستجابة الجزيئية.
- توزعت عينة الدراسة حسب الاستجابة الجزيئية بعد 9 أشهر إلى 39 شخصاً (48.75%) كانوا PCR Negative، وشخصين (2.5%) كانوا FISH Negative، و39 شخصاً (48.75%) لم يجر لهم تقييم للاستجابة الجزيئية.

- توزعت عينة الدراسة حسب الاستجابة الجزيئية بعد 12 شهراً إلى شخص واحد (1.25%) كانوا PCR Positive، و53 شخصاً (66.25%) كانوا PCR Negative، وشخص واحد (1.25%) كان FISH Negative، و25 شخصاً (31.25%) لم يجر لهم تقييم للاستجابة الجزيئية.

2-2 التحليل الوصفي للمتغيرات الكمية:

في ظل هذا التحليل قمنا بحساب الإحصاءات الوصفية للمتغيرات الكمية.

جدول رقم (21): الإحصاءات الوصفية لمتغيرات الدراسة الكمية

Statistics									
	المجموعة	N	Mean	Median	Mode	Std. Deviation	Range	Minimum	Maximum
العمر		80	50	47.5	52	14	53	19	72
	سويي السكر	64	46.3	47	52	13.9	53	19	72
	ما قبل السكري والسكري	16	49.5	51	40	14.2	52	19	71
سكر البدء		80	97.6	93.5	98	24.1	167	73	240
	سويي السكر	64	90.1	90	98	7.3	25	73	98
	ما قبل السكري والسكري	16	127.6	110.5	101[a]	40.3	140	100	240
السكر بعد شهر من العلاج		80	102.2	95	89	34.6	264	73	337
	سويي السكر	64	92.1	92	89	8.7	45	73	118
	ما قبل السكري والسكري	16	142.7	117	109[a]	61.7	230	107	337
السكر بعد شهرين من العلاج		80	103.2	95.5	92[a]	34.3	249	73	322
	سويي السكر	64	92.9	92	92[a]	10.9	55	73	128
	ما قبل السكري والسكري	16	144.3	118	108[a]	58.7	220	102	322
السكر بعد		80	107.2	98	98	40.4	273	77	350

3 أشهر من العلاج	سويي السكر	64	96	95	98	12.2	65	77	142
	ما قبل السكري والسكري	16	152.2	123	112	72.6	258	92	350
السكر بعد 6 أشهر من العلاج		80	107	99	97[a]	36.3	264	75	339
	سويي السكر	64	96.9	97	97[a]	14	65	75	140
	ما قبل السكري والسكري	16	147.5	124	106	62.9	233	106	339
السكر بعد 9 أشهر من العلاج		80	110.1	102	91	35.5	263	79	342
	سويي السكر	64	99.9	96.5	91	14.2	66	79	145
	ما قبل السكري والسكري	16	150.9	132	110[a]	59.7	232	110	342
السكر بعد 12 شهر من العلاج		80	110	101.5	83	36.2	251	80	331
	سويي السكر	64	99.4	96.5	83	14.2	62	80	142
	ما قبل السكري والسكري	16	152.4	131.5	118	60.6	230	101	331

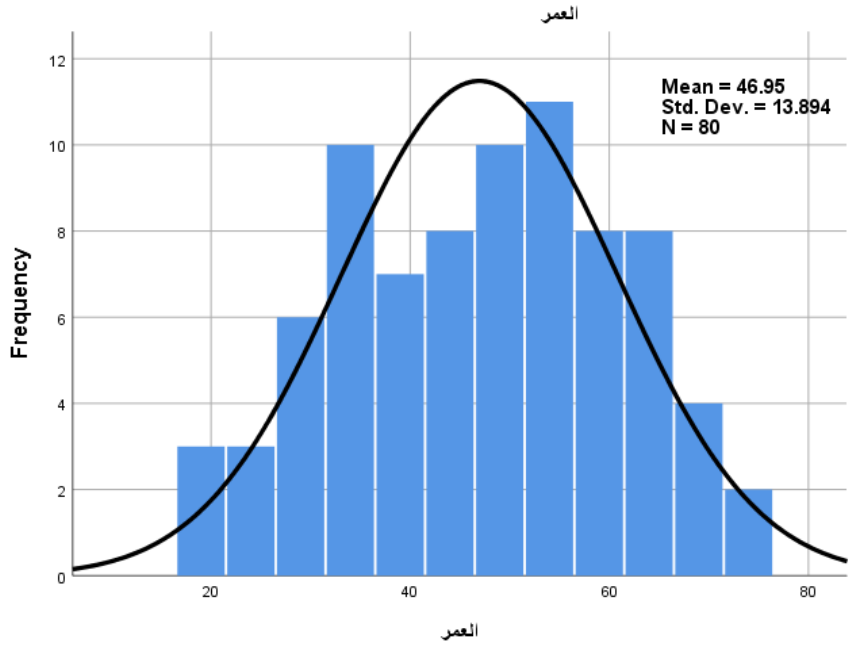
a. Multiple modes exist. The smallest value is shown

فُسرت الإحصاءات الوصفية لأعمار المرضى كالآتي (وعلى غراره تم تفسير المتغيرات الموجودة في الجدول 21):

- بلغ متوسط أعمار مرضى كامل العينة 50 سنة، وبانحراف معياري 14 سنة،

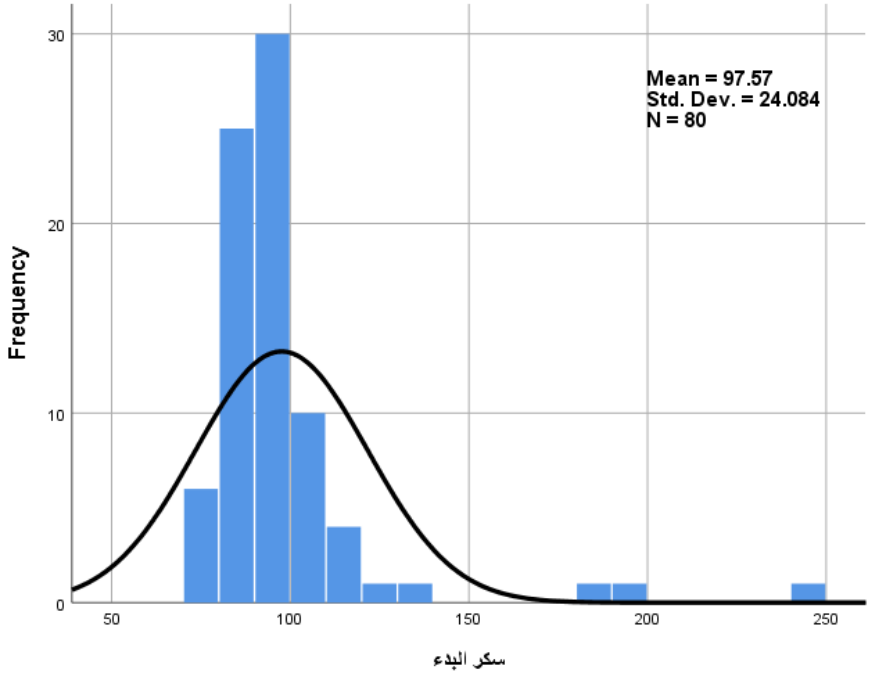
أي أن ثلاث انحرافات معيارية عن المتوسط بمقدار 14 سنة يغطي 99% من أعمار المرضى الموجودة في عينة الدراسة، وكانت تغيرات أعمار المرضى من 19 سنة إلى 72 سنة بمدى طوله 53 سنة، بلغ وسط الأعمار (Median: العمر الذي يقع قبله 50% وبعده 50% من الأعمار) 48 سنة، والعمر الأكثر وجوداً في العينة (Mod) هو 52 سنة.

وهكذا تم تفسير الإحصاءات الوصفية لأعمار مرضى مجموعتي الدراسة (مجموعة المرضى سويي السكر ومجموعة مرضى ما قبل السكري والسكري) وكذلك لجميع المتغيرات السابقة في الجدول 20.



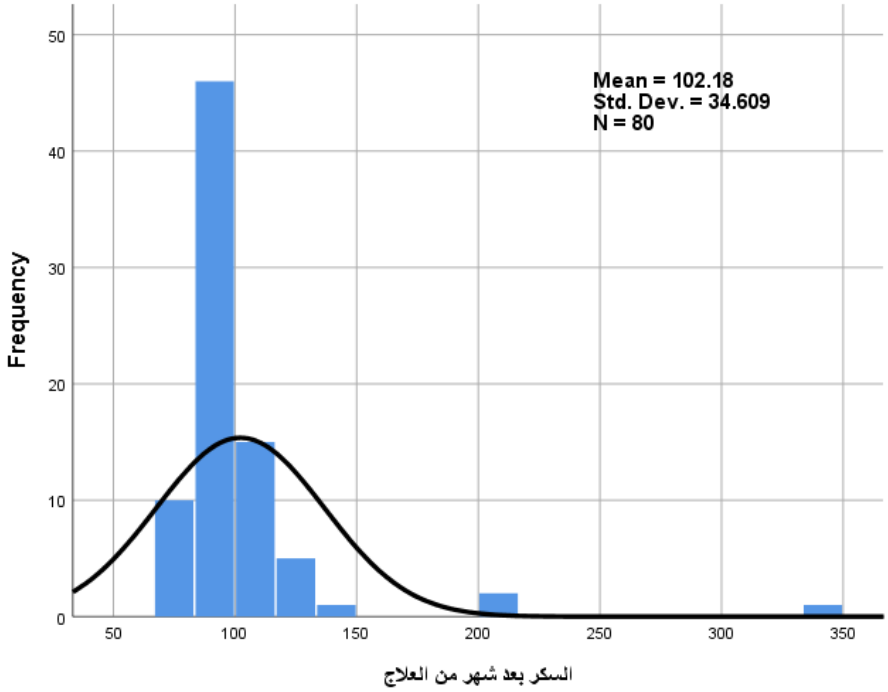
الشكل رقم (3): المدرج التكراري لتوزع مرضى عينة الدراسة كاملة حسب العمر

يدل المحور الأفقي في الشكل 3 على أعمار مرضى عينة الدراسة ويدل المحور الشاقولي على عدد المرضى الذين كانوا بتلك الأعمار، ويشير المنحنى إلى توزع الأعمار وانتشارها حول المتوسط بشكل طبيعي لظهور المنحنى على شكل جرس الذي تكون فيه عادة 68% من البيانات تنحصر بين $(Mean - Std.Dev)$ و$(Mean +$ $Std.Dev)$ أي تبعد عن المتوسط بمقدار انحراف معياري واحد و95% من البيانات تنحصر بين $(Mean -$ $2\ Std.Dev)$ و$(Mean + 2\ Std.Dev)$ أي تبعد عن المتوسط بمقدار انحرافين معياريين.



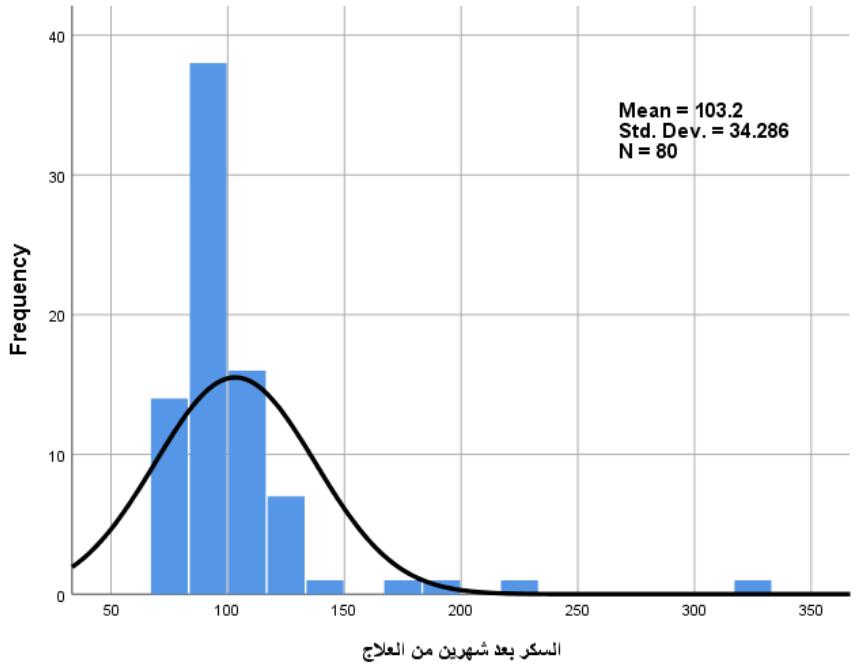
الشكل رقم (4): المدرج التكراري لتوزع مرضى عينة الدراسة كاملة سكر البدء

يدل المحور الأفقي في الشكل 4 على قيم سكر البدء عند مرضى عينة الدراسة ويدل المحور الشاقولي على عدد المرضى الذين كانوا بتلك القيم، ويشير المنحني إلى توزع القيم وانتشارها حول المتوسط بشكل غير طبيعي ووجود قيم متطرفة لظهور المنحني ملتو نحو اليمين.



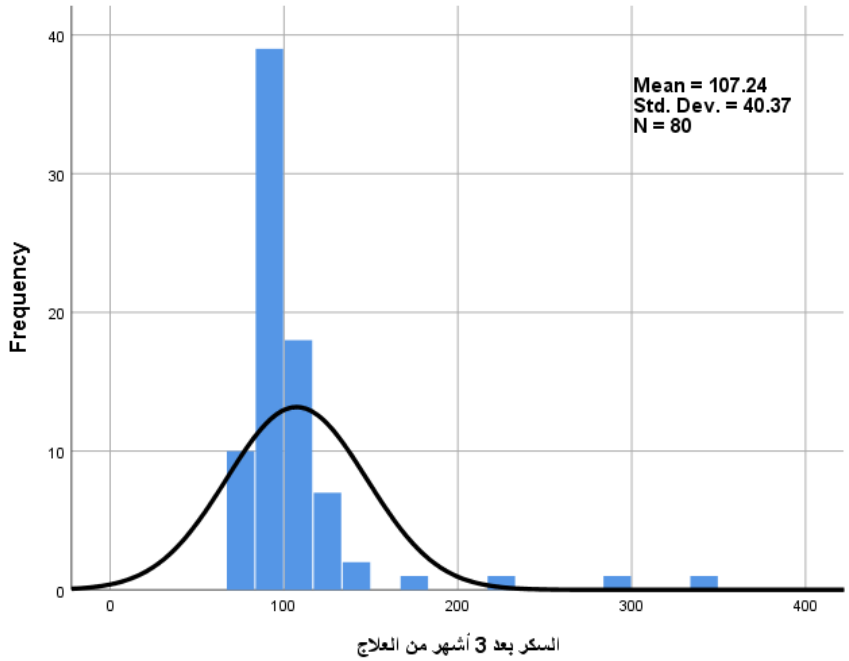
الشكل رقم (5): المدرج التكراري لتوزع مرضى عينة الدراسة كاملة حسب السكر بعد شهر من العلاج

يدل المحور الأفقي في الشكل 5 على قيم السكر عند مرضى عينة الدراسة بعد شهر من العلاج ويدل المحور الشاقولي على عدد المرضى الذين كانوا بتلك القيم، ويشير المنحنى إلى توزع القيم وانتشارها حول المتوسط بشكل غير طبيعي ووجود قيم متطرفة لظهور المنحنى ملتو نحو اليمين.



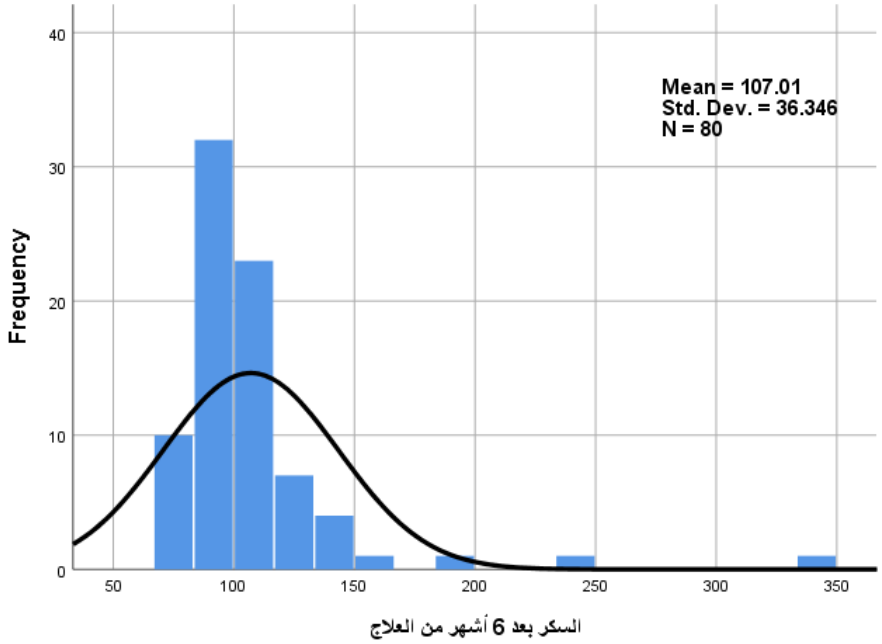
الشكل رقم (6): المدرج التكراري لتوزع مرضى عينة الدراسة كاملة حسب السكر بعد شهرين من العلاج

يدل المحور الأفقي في الشكل 6 على قيم السكر عند مرضى عينة الدراسة بعد شهرين من العلاج ويدل المحور الشاقولي على عدد المرضى الذين كانوا بتلك القيم، ويشير المنحنى إلى توزع القيم وانتشارها حول المتوسط بشكل غير طبيعي ووجود قيم متطرفة لظهور المنحنى ملتو نحو اليمين.



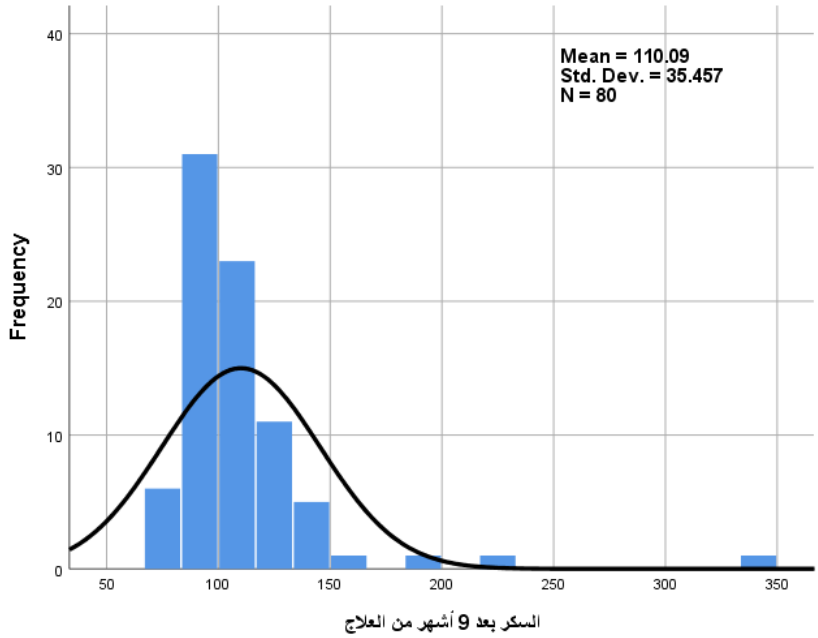
الشكل رقم (7): المدرج التكراري لتوزع مرضى عينة الدراسة كاملة حسب السكر بعد 3 أشهر من العلاج

يدل المحور الأفقي في الشكل 7 على قيم السكر عند مرضى عينة الدراسة بعد ثلاثة أشهر من العلاج ويدل المحور الشاقولي على عدد المرضى الذين كانوا بتلك القيم، ويشير المنحنى إلى توزع القيم وانتشارها حول المتوسط بشكل غير طبيعي ووجود قيم متطرفة لظهور المنحنى ملتو نحو اليمين.



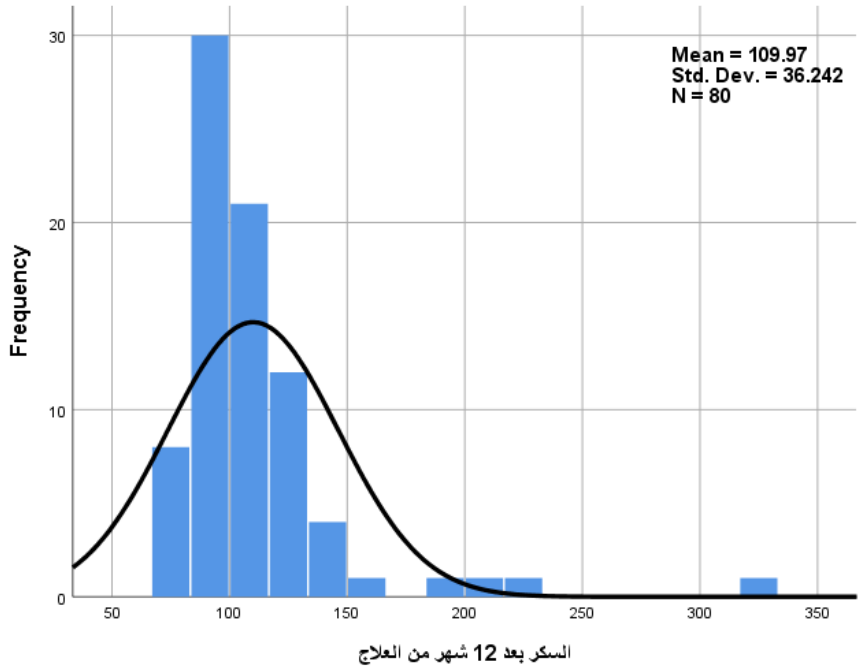
الشكل رقم (8): المدرج التكراري لتوزع مرضى عينة الدراسة كاملة حسب السكر بعد 6 أشهر من العلاج

يدل المحور الأفقي في الشكل 8 على قيم السكر عند مرضى عينة الدراسة بعد ستة أشهر من العلاج ويدل المحور الشاقولي على عدد المرضى الذين كانوا بتلك القيم، ويشير المنحنى إلى توزع القيم وانتشارها حول المتوسط بشكل غير طبيعي ووجود قيم متطرفة لظهور المنحنى ملتو نحو اليمين .



الشكل رقم (9): المدرج التكراري لتوزع مرضى عينة الدراسة كاملة حسب السكر بعد 9 أشهر من العلاج

يدل المحور الأفقي في الشكل 9 على قيم السكر عند مرضى عينة الدراسة بعد 9 أشهر من العلاج ويدل المحور الشاقولي على عدد المرضى الذين كانوا بتلك القيم، ويشير المنحنى إلى توزع القيم وانتشارها حول المتوسط بشكل غير طبيعي ووجود قيم متطرفة لظهور المنحنى ملتو نحو اليمين.



الشكل رقم (10): المدرج التكراري لتوزع مرضى عينة الدراسة كاملة حسب السكر بعد 12 أشهر من العلاج

يدل المحور الأفقي في الشكل 10 على قيم السكر عند مرضى عينة الدراسة بعد 12 شهر من العلاج ويدل المحور الشاقولي على عدد المرضى الذين كانوا بتلك القيم، ويشير المنحني إلى توزع القيم وانتشارها حول المتوسط بشكل غير طبيعي ووجود قيم متطرفة لظهور المنحنى ملتو نحو اليمين.

2-3 التحليل الاستدلالي بين المتغيرات:

2-3-1 دراسة الفروق الإحصائية بين مجموعات المرضى عند انتهاء الدراسة باختلاف حالة السكر وذلك عند كل من مجموعتي الدراسة (مجموعة المرضى سويي السكر ومجموعة مرضى ما قبل السكري والسكري):

تم تطبيق اختبار Chi-Square لتساوي نسب مجموعات المرضى باختلاف حالة السكر عند انتهاء الدراسة، وكانت النتائج موضحة بالجدول 22.

جدول رقم (22): التوزع النسبي لمجموعات المرضى باختلاف حالة السكر وذلك عند كل من مجموعتي الدراسة ونتائج اختبار Chi-Square

	حالة السكر عند انتهاء الدراسة	N	%	Chi-Square value	P-value
مجموعة المرضى سويي السكر	سكري مضبوط	2	3.1	30.875	0.000*
	سويي السكر	38	59.4		
	ما قبل سكري	24	37.5		
مجموعة مرضى ما قبل السكري والسكري	سكري مضبوط	5	31.3	3.5	0.321
	سكري غير مضبوط	4	25		
	سويي السكر	1	6.3		
	ما قبل سكري	6	37.5		

* يوجد دلالة إحصائية عند مستوى $(p - value \leq 0.05)$

يظهر الجدول رقم 22 أن المرضى الذين كانوا سويي أرقام السكر عند بداية الدراسة و عددهم 64 مريضاً، توزعوا عند نهاية الدراسة إلى 38 مريضاً سويي أرقام السكر، و 24 مريضاً ما قبل سكري، ومريضي داء سكري مضبوط، بينما توزع مرضى مجموعة ما قبل السكري و السكري و عددهم 16 مريضاً بعد انتهاء الدراسة إلى مريض واحد أصبح طبيعي أرقام السكر، و6 مرضى ما قبل سكري، و5 مرضى سكري مضبوط، و4 مرضى سكري غير مضبوط.

وجدت فروق ذات دلالة إحصائية في مجموعة المرضى سويي السكر بين نسب مجموعات المرضى عند انتهاء الدراسة باختلاف حالة السكر عندهم (سوي، ما قبل السكري، سكري مضبوط) حيث أن $(\chi^2 = 30.875\ ,\ p.value = 0.000 < 0.05)$.

- فقد بلغت نسبة المرضى الذين كانوا سويين عند التشخيص وبقوا سويين عند انتهاء الدراسة (59.4%)، والتي تزيد إحصائياً عن نسبة المرضى الذين كانوا سويين عند التشخيص وأصبحوا مرضى ما قبل سكري عند انتهاء الدراسة والتي بلغت (37.5%) وتزيد أيضاً إحصائياً عن نسبة المرضى الذين كانوا سويين عند التشخيص وأصبحوا مرضى سكري عند انتهاء الدراسة والتي بلغت (3.1%).
- لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في مجموعة مرضى ما قبل السكري ومرضى السكري المضبوط بين نسب مجموعات المرضى عند انتهاء الدراسة باختلاف حالة السكر عندهم (سوي، ما قبل السكري، سكري مضبوط) حيث أن $(\chi^2 = 3.5\ ,\ p.value = 0.321 > 0.05)$.

2-3-2 دراسة العلاقة الإحصائية بين نوع TKI المستخدم وحالة السكر عند انتهاء الدراسة وذلك عند كل من مجموعتي الدراسة (مجموعة المرضى سويي السكر ومجموعة مرضى ما قبل السكري والسكري):

2-3-2-1 دراسة العلاقة الإحصائية بين نوع TKI المستخدم وحالة السكر عند انتهاء الدراسة وذلك عند مجموعة المرضى الذين كانوا سويين عند التشخيص:

قمنا بتطبيق اختبار Chi- Square للاستقلال من خلال تطبيق إحصائية (Chi- Square) لدراسة فيما إذا وجدت علاقة ذات دلالة إحصائية بين نوع TKI المستخدم (Dasatinib، Imatinib، Nilotinib) وحالة السكر لديهم عند انتهاء الدراسة (سوي، ما قبل سكري، سكري)، وكانت النتائج موضحة في الجدول رقم 23.

جدول رقم 23

التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب نوع TKI المستخدم وحالة السكر عند انتهاء الدراسة مع نتائج اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بينهما عند مجموعة المرضى سويي السكر

حالة السكر عند انتهاء الدراسة		نوع TKI المستخدم			المجموع	Chi-Square value	p.value
		Dasatinib	Imatinib	Nilotinib			
سويي السكر	العدد	8	29	1	**38**	4.848	0.303
	%من نوع TKI المستخدم	47.1%	67.4%	25.0%	**59.4%**		
	%من حالة السكر عند انتهاء الدراسة	21.1%	76.3%	2.6%	**100%**		
	% من المجموع	12.5%	45.3%	1.6%	**59.4%**		
ما قبل سكري	العدد	8	13	3	**24**		
	%من نوع TKI المستخدم	47.1%	30.2%	75.0%	**37.5%**		
	%من حالة السكر عند انتهاء الدراسة	33.3%	54.2%	12.5%	**100%**		
	% من المجموع	12.5%	20.3%	4.7%	**37.5%**		
سكري مضبوط	العدد	1	1	0	**2**		
	%من نوع TKI المستخدم	5.9%	2.3%	0.0%	**3.1%**		
	%من حالة السكر عند انتهاء الدراسة	50.0%	50.0%	0.0%	**100%**		
	% من المجموع	1.6%	1.6%	0.0%	**3.1%**		
المجموع	**العدد**	**17**	**43**	**4**	**64**		
	%من نوع TKI المستخدم	**100%**	**100%**	**100%**	**100%**		
	%من حالة السكر عند انتهاء الدراسة	**26.6%**	**67.2%**	**6.3%**	**100%**		
	% من المجموع	**26.6%**	**67.2%**	**6.3%**	**100%**		

* يوجد دلالة إحصائية عند مستوى $(p - value < 0.05)$

يظهر الجدول رقم 23 أنّ 17 مريضاً من مجموعة المرضى سويي السكر تلقوا Dasatinib، توزعوا عند انتهاء الدراسة إلى8 مرضى بقيت أرقام السكر لديهم طبيعية، و8 مرضى طوّروا ما قبل سكري، ومريضاً واحداً طور داء سكري مضبوط، وتلقى 43 مريضاً Imatinib، توزعوا عند انتهاء الدراسة إلى 29 مريضاً سويي أرقام السكر، و13 مريضاً ما قبل سكري، ومريضاً واحداً طور داء سكري مضبوط، وتم وضع 4 مرضى على Nilotinib، بقي منهم مريض واحد طبيعي السكر، بينما طور 3 مرضى ما قبل سكري.

يبين الجدول السابق عدم وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين نوع TKI المستخدم وحالة السكر عند انتهاء الدراسة عند مجموعة المرضى الذين كانوا سويي السكر عند التشخيص حيث أن

$$(\chi^2 = 4.848\,, p.value = 0.303 > 0.05)$$

2-3-2-2 دراسة العلاقة الإحصائية بين نوع TKI المستخدم وحالة السكر عند انتهاء الدراسة وذلك عند مجموعة المرضى الذين كانوا ما قبل السكري ومرضى سكري عند التشخيص:

قمنا بتطبيق اختبار Chi- Square للاستقلال من خلال تطبيق إحصائية (Chi- Square) لدراسة فيما إذا وجدت علاقة ذات دلالة إحصائية بين نوع TKI المستخدم (Dasatinib، Imatinib، Nilotinib) وحالة السكر لديهم عند انتهاء الدراسة (سويي السكر، ما قبل سكري، سكري غير مضبوط، سكري)، وكانت النتائج موضحة في الجدول رقم 24.

جدول رقم (24):

التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب نوع TKI المستخدم وحالة السكر عند انتهاء الدراسة مع نتائج اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بينهما عند مجموعة مرضى السكري و ماقبل السكري

حالة السكر عند انتهاء الدراسة		نوع TKI المستخدم			المجموع	Chi-Square value	p.value
		Dasatinib	Imatinib	Nilotinib			
سويي السكر	العدد	0	1	0	1		
	%من نوع TKI المستخدم	0%	10%	0%	6.3%		
	%من حالة السكر عند انتهاء الدراسة	0%	100%	0%	100%		
	% من المجموع	0%	6.3%	0%	6.3%		
ما قبل سكري	العدد	3	3	0	6		
	%من نوع TKI المستخدم	60%	30%	0%	37.5%		
	%من حالة السكر عند انتهاء الدراسة	50%	50%	0%	100%		
	% من المجموع	18.8%	18.8%	0%	37.5%		
سكري غير مضبوط	العدد	1	3	0	4		
	%من نوع TKI المستخدم	20%	30%	0%	25%		
	%من حالة السكر عند انتهاء الدراسة	25%	75%	0%	100%		
	% من المجموع	6.3%	18.8%	0%	25.0%		
سكري مضبوط	العدد	1	3	1	5		
	%من نوع TKI المستخدم	20%	30%	100%	31.3%		
						4.258	0.642

	%من حالة السكر عند انتهاء الدراسة	20%	60%	20%	**100%**		
	% من المجموع	6.3%	18.8%	6.3%	**31.3%**		
المجموع	**العدد**	**5**	**10**	**1**	**16**		
	%من نوع TKI المستخدم	**100%**	**100%**	**100%**	**100%**		
	%من حالة السكر عند انتهاء الدراسة	**31.3%**	**62.5%**	**6.3%**	**100%**		
	% من المجموع	**31.3%**	**62.5%**	**6.3%**	**100%**		

* يوجد دلالة إحصائية عند مستوى $(p - value < 0.05)$

يظهر الجدول رقم 24 أن 5 مرضى من مجموعة ما قبل السكري والسكري تم وضعهم على Dasatinib، توزعوا عند انتهاء الدراسة إلى 3 مرضى ما قبل سكري، ومريض داء سكري مضبوط ومريض داء سكري غير مضبوط، كما تم علاج 10 مرضى من مجموعة ما قبل السكري و السكري باستخدام Imatinib، و قد توزعوا عند انتهاء الدراسة إلى مريض واحد أصبح سوي أرقام السكر، و3 مرضى ما قبل سكري، و3 مرضى سكري مضبوط، و3 مرضى سكري غير مضبوط، كما تلقى مريض واحد من مجموعة ما قبل السكري والسكري Nilotinib، وكان لديه سكري مضبوط عند انتهاء الدراسة.

يبين الجدول رقم 24 عدم وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين نوع TKI المستخدم وحالة السكر عند انتهاء الدراسة عند وذلك عند مجموعة المرضى الذين كانوا ما قبل السكري ومرضى سكري عند التشخيص حيث أن

$.(\chi^2 = 4.258\,, p.value = 0.642 > 0.05)$

3-3-2 دراسة الفروق الإحصائية لمتوسط العمر بين مجموعات المرضى باختلاف حالة السكر عند انتهاء الدراسة وذلك عند كل من مجموعتي الدراسة (مجموعة المرضى سويي السكر ومجموعة مرضى ما قبل السكري والسكري المضبوط):

تمت دراسة الفروق الإحصائية في متوسط العمر لمجموعات المرضى باختلاف حالة السكر عند انتهاء الدراسة (سوي، ما قبل سكري، سكري غير مضبوط، سكري)، وذلك من خلال تطبيق اختبار تحليل التباين الأحادي (one way ANOVA)، والجدول رقم 24 يوضح الإحصاءات الوصفية لأعمار مجموعات المرضى باختلاف حالة السكر عند انتهاء الدراسة إضافة إلى إحصائية فيشر (F) ودلالتها الإحصائية للكشف عن هذه الفروق الإحصائية إن وجدت:

جدول رقم 25

الاحصاءات الوصفية للعمر عند مجموعات المرضى باختلاف حالة السكر عند انتهاء الدراسة مع نتائج اختبار One Way ANOVA

	Descriptives (الإحصاءات الوصفية)								One Way ANOVA Test	
	حالة السكر عند انتهاء الدراسة	N	Mean	Std. Deviation	95% Confidence Interval for Mean		Min	Max	F (إحصائية الاختبار)	p.value
					Lower Bound	Upper Bound				
العمر عند مجموعة المرضى سويي السكر	سويي السكر	38	45.4	14.6	40.6	50.2	19	72	0.552	0.579
	ما قبل سكري	24	47	13.1	41.5	52.6	26	72		
	سكري مضبوط	2	55.5	7.8	−14.4	125.4	50	61		
	المجموع	64	46.3	13.9	42.9	49.8	19	72		
العمر عند مجموعة مرضى ما قبل السكري والسكري	سويي السكر	1	40	.	.	.	40	40	0.502	0.688
	ما قبل سكري	6	50.7	16.3	33.6	67.7	33	71		
	سكري غير مضبوط	4	55.5	10.7	38.5	72.5	40	63		

	سكري مضبوط	5	45.2	15.9	25.5	64.9	19	61		
	المجموع	16	49.5	14.2	42	57	19	71		

* يوجد دلالة إحصائية عند مستوى $(p.value < 0.05)$

تبين أن متوسط الأعمار في مجموعة المرضى سويي أرقام السكر (46.3) سنة وبانحراف معياري (13.9) سنة وبـ 95% مجال الثقة حول المتوسط كان هذا المجال [42.9–49.8]، وأقل عمر وُجد بين أعمار المرضى كان (19) سنة وأكبر عمر وُجد (72) سنة.

كما أن متوسط الأعمار في مجموعة مرضى ما قبل السكري والسكري كان (49.5) سنة وبانحراف معياري (14.2) سنة وبـ 95% مجال الثقة حول المتوسط كان هذا المجال [42–57]، وأقل عمر وُجد بين أعمار المرضى كان (19) سنة وأكبر عمر وُجد (71) سنة.

وبتطبيق تحليل التباين الأحادي (One Way ANOVA) لدراسة فيما إذا كانت هذه الفروق معنوية (جوهرية) فتبين ما يلي:

- عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية لمتوسط أعمار مجموعات المرضى باختلاف حالة السكر عند انتهاء الدراسة (سوي، ما قبل سكري، سكري غير مضبوط، سكري مضبوط) عند مجموعة المرضى الذين كانوا طبيعيين عند التشخيص حيث أن $(F = 0.552\,, p.value = 0.579 > 0.05)$.
- عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية لمتوسط أعمار مجموعات المرضى باختلاف حالة السكر عند انتهاء الدراسة (سوي، ما قبل سكري، سكري غير مضبوط، سكري مضبوط) عند مجموعة المرضى الذين كانوا ما قبل سكري وسكري عند التشخيص حيث أن $(F = 0.502\,, p.value = 0.688 > 0.05)$.

2-3-4 دراسة العلاقة الإحصائية بين الجنس وحالة السكر عند انتهاء الدراسة وذلك عند كل من مجموعتي الدراسة (مجموعة المرضى سويي السكر ومجموعة مرضى ما قبل السكري والسكري المضبوط):

2-3-4-1 دراسة العلاقة الإحصائية بين الجنس وحالة السكر عند انتهاء الدراسة وذلك عند مجموعة المرضى الذين كانوا سويين عند التشخيص:

قمنا بتطبيق اختبار Chi- Square للاستقلال من خلال تطبيق إحصائية (Chi- Square) لدراسة فيما إذا وجدت علاقة ذات دلالة إحصائية بين الجنس (ذكر، أنثى) وحالة السكر لديهم عند انتهاء الدراسة (سوي، ما قبل سكري، سكري مضبوط)، وكانت النتائج موضحة في الجدول رقم 26.

جدول رقم 26

التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب الجنس وحالة السكر عند انتهاء الدراسة مع نتائج اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بينهما عند مجموعة المرضى سويي السكر

حالة السكر عند انتهاء الدراسة		الجنس		المجموع	Chi-Square value	p.value
		أنثى	ذكر			
سويي السكر	العدد	22	16	**38**	3.391	0.183
	%من الجنس	61.1%	57.1%	**59.4%**		
	%من حالة السكر عند انتهاء الدراسة	57.9%	42.1%	**100%**		
	% من المجموع	34.4%	25%	**59.4%**		
ما قبل سكري	العدد	14	10	**24**		
	%من الجنس	38.9%	35.7%	**37.5%**		
	%من حالة السكر عند انتهاء الدراسة	58.3%	41.7%	**100%**		
	% من المجموع	21.9%	15.6%	**37.5%**		
سكري مضبوط	العدد	0	2	**2**		
	%من الجنس	0%	7.1%	**3.1%**		

	%من حالة السكر عند انتهاء الدراسة	0%	100%	**100%**		
	% من المجموع	0%	3.1%	**3.1%**		
المجموع	**العدد**	**36**	**28**	**64**		
	%من الجنس	**100%**	**100%**	**100%**		
	%من حالة السكر عند انتهاء الدراسة	**56.3%**	**43.8%**	**100%**		
	% من المجموع	**56.3%**	**43.8%**	**100%**		

* يوجد دلالة إحصائية عند مستوى $(p - value < 0.05)$

يظهر الجدول رقم 26 أنّ مجموعة المرضى سويي السكر شملوا 36 أنثى، و28 ذكراً، حيث توزعت المريضات الإناث عند انتهاء الدراسة إلى 22 مريضة بقيت أرقام سكاكرهن طبيعية، و14 مريضة ما قبل سكري، بينما توزع المرضى الذكور عند انتهاء الدراسة إلى 16 مريضاً بقيت أرقام سكاكرهم طبيعية، و10 مرضى ما قبل سكري، ومريضي داء سكري مضبوط.

يبين الجدول رقم 26 عدم وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين الجنس وحالة السكر عند انتهاء الدراسة عند مجموعة المرضى الذين كانوا سويين عند التشخيص حيث أن

$.(\chi^2 = 3.391\,, p.value = 0.183 > 0.05)$

2-3-4-2 دراسة العلاقة الإحصائية بين الجنس وحالة السكر عند انتهاء الدراسة وذلك عند مجموعة المرضى الذين كانوا ما قبل السكري ومرضى السكري المضبوط عند التشخيص:

قمنا بتطبيق اختبار Chi- Square للاستقلال من خلال تطبيق إحصائية (Chi- Square) لدراسة فيما إذا وجدت علاقة ذات دلالة إحصائية بين الجنس (ذكر، أنثى) وحالة السكر لديهم عند انتهاء الدراسة (سوي، ما قبل سكري، سكري غير مضبوط، سكري مضبوط)، وكانت النتائج موضحة في الجدول رقم 27.

جدول رقم 27

التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب الجنس وحالة السكر عند انتهاء الدراسة مع نتائج اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بينهما عند مجموعة ما قبل السكري و السكري

حالة السكر عند انتهاء الدراسة		الجنس		المجموع	Chi- Square value	p.value
		أنثى	ذكر			
سويي السكر	العدد	0	1	**1**		
	%من الجنس	0%	14.3%	**6.3%**		
	%من حالة السكر عند انتهاء الدراسة	0%	100%	**100%**		
	% من المجموع	0%	6.3%	**6.3%**		
ما قبل سكري	العدد	4	2	**6**		
	%من الجنس	44.4%	28.6%	**37.5%**		
	%من حالة السكر عند انتهاء الدراسة	66.7%	33.3%	**100%**		
	% من المجموع	25%	12.5%	**37.5%**		
سكري غير مضبوط	العدد	2	2	**4**		
	%من الجنس	22.2%	28.6%	**25%**		
	%من حالة السكر عند انتهاء الدراسة	50%	50%	**100%**		
	% من المجموع	12.5%	12.5%	**25%**		
سكري مضبوط	العدد	3	2	**5**		
	%من الجنس	33.3%	28.6%	**31.3%**		
	%من حالة السكر عند انتهاء الدراسة	60%	40%	**100%**		
	% من المجموع	18.8%	12.5%	**31.3%**		
المجموع	العدد	**9**	**7**	**16**		
	%من الجنس	**100%**	**100%**	**100%**		
	%من حالة السكر عند انتهاء الدراسة	**56.3%**	**43.8%**	**100%**		
	% من المجموع	**56.3%**	**43.8%**	**100%**		

* يوجد دلالة إحصائية عند مستوى $(p - value < 0.05)$

يظهر الجدول رقم 27أنّ مرضى مجموعة ما قبل السكري والسكري شملوا 9 إناث و7 ذكور، توزعت المريضات الإناث عند انتهاء الدراسة إلى 4 مريضات ما قبل سكري، ومريضتي داء سكري غير مضبوط، و3 مريضات داء سكري مضبوط، بينما توزع المرضى الذكور عند انتهاء الدراسة إلى مريض واحد سوي أرقام السكر، ومريضي ما قبل سكري، ومريضي داء سكري غير مضبوط، ومريضي سكري مضبوط.

يبين الجدول رقم 27 عدم وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين الجنس وحالة السكر عند انتهاء الدراسة عند وذلك عند مجموعة المرضى الذين كانوا ما قبل السكري ومرضى سكري عند التشخيص حيث أن

$$.(\chi^2 = 2.017\,, p.value = 0.569 > 0.05)$$

2-3-5 دراسة العلاقة الإحصائية بين درجة الخطورة حسب حرزSOKAL وحالة السكر عند انتهاء الدراسة وذلك عند كل من مجموعتي الدراسة (مجموعة المرضى سويي السكر ومجموعة مرضى ما قبل السكري والسكري المضبوط):

2-3-5-1 دراسة العلاقة الإحصائية بين درجة الخطورة حسب حرزSOKAL وحالة السكر عند انتهاء الدراسة وذلك عند مجموعة المرضى الذين كانوا سويي السكر عند التشخيص:

قمنا بتطبيق اختبار Chi- Square للاستقلال من خلال تطبيق إحصائية (Chi- Square) لدراسة فيما إذا وجدت علاقة ذات دلالة إحصائية بين درجة الخطورة حسب حرزSOKAL (خطورة منخفضة، خطورة متوسطة، خطورة مرتفعة) وحالة السكر لديهم عند انتهاء الدراسة (سوي، ما قبل سكري، سكري مضبوط)، وكانت النتائج موضحة في الجدول رقم 28.

جدول رقم 28

التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب درجة الخطورة حسب حرز SOKAL وحالة السكر عند انتهاء الدراسة مع نتائج اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بينهما عند مجموعة المرضى سويي السكر

حالة السكر عند انتهاء الدراسة		درجة الخطورة حسب حرز SOKAL			المجموع	Chi-Square value	p.value
		خطورة منخفضة	خطورة متوسطة	خطورة مرتفعة			
سويي السكر	العدد	22	10	6	38		0.096
	%من درجة الخطورة	75.9%	47.6%	42.9%	59.4%		
	%من حالة السكر عند انتهاء الدراسة	57.9%	26.3%	15.8%	100%		
	% من المجموع	34.4%	15.6%	9.4%	59.4%		
ما قبل سكري	العدد	6	10	8	24	7.877	
	%من درجة الخطورة	20.7%	47.6%	57.1%	37.5%		
	%من حالة السكر عند انتهاء الدراسة	25.0%	41.7%	33.3%	100%		
	% من المجموع	9.4%	15.6%	12.5%	37.5%		
سكري مضبوط	العدد	1	1	0	2		
	%من درجة الخطورة	3.4%	4.8%	0%	3.1%		
	%من حالة السكر عند انتهاء الدراسة	50%	50%	0%	100%		
	% من المجموع	1.6%	1.6%	0%	3.1%		
المجموع	**العدد**	**29**	**21**	**14**	**64**		
	%من درجة الخطورة	**100%**	**100%**	**100%**	**100%**		
	%من حالة السكر عند انتهاء الدراسة	**45.3%**	**32.8%**	**21.9%**	**100%**		
	% من المجموع	**45.3%**	**32.8%**	**21.9%**	**100%**		

* يوجد دلالة إحصائية عند مستوى $(p - value < 0.05)$

يظهر الجدول 28 أنّ مجموعة المرضى سويي السكر توزعوا حسب درجة الخطورة حسب حرز SOKAL إلى 29 مريضاً ذوي خطورة منخفضة، و21 مريضاً ذوي خطورة متوسطة، و 14 مريضاً ذوي خطورة مرتفعة، و توزع مرضى الخطورة المنخفضة عند انتهاء الدراسة إلى 22 مريضاً سويي أرقام السكر، و6 مرضى ما قبل سكري، و مريض داء سكري مضبوط، بينما توزع مرضى الخطورة المتوسطة عند انتهاء الدراسة إلى 10 مرضى سويي السكر، و10 مرضى ما قبل سكري، ومريض داء سكري مضبوط، بينما توزع مرضى الخطورة المنخفضة إلى 6 مرضى سويي أرقام السكر، و8 مرضى ما قبل سكري.

يبين الجدول رقم 28 عدم وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين درجة الخطورة حسب حرز SOKAL وحالة السكر عند انتهاء الدراسة عند مجموعة المرضى الذين كانوا سويي السكر عند التشخيص حيث أن

$$(\chi^2 = 7.877\,, p.value = 0.096 > 0.05).$$

2-3-5-2 دراسة العلاقة الإحصائية بين درجة الخطورة حسب حرز SOKAL وحالة السكر عند انتهاء الدراسة وذلك عند مجموعة المرضى الذين كانوا ما قبل السكري ومرضى سكري عند التشخيص:

قمنا بتطبيق اختبار Chi- Square للاستقلال من خلال تطبيق إحصائية (Chi- Square) لدراسة فيما إذا وجدت علاقة ذات دلالة إحصائية بين درجة الخطورة حسب حرز SOKAL (خطورة منخفضة، خطورة متوسطة، خطورة مرتفعة) وحالة السكر لديهم عند انتهاء الدراسة (سوي، ما قبل سكري، سكري غير مضبوط، سكري مضبوط)، وكانت النتائج موضحة في الجدول رقم 29.

جدول رقم 29

التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب درجة الخطورة حسب حرز SOKAL وحالة السكر عند انتهاء الدراسة مع نتائج اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بينهما عند مجموعة مرضى ما قبل السكري والسكري

حالة السكر عند انتهاء الدراسة		درجة الخطورة حسب حرز SOKAL			المجموع	Chi- Square value	p.value
		خطورة منخفضة	خطورة متوسطة	خطورة مرتفعة			
سويي السكر	العدد	0	1	0	1	3.626	0.727
	%من درجة الخطورة	0%	16.7%	0%	6.3%		
	%من حالة السكر عند انتهاء الدراسة	0%	100%	0%	100%		
	% من المجموع	0%	6.3%	0.0%	6.3%		
ما قبل سكري	العدد	2	2	2	6		
	%من درجة الخطورة	33.3%	33.3%	50%	37.5%		
	%من حالة السكر عند انتهاء الدراسة	33.3%	33.3%	33.3%	100%		
	% من المجموع	12.5%	12.5%	12.5%	37.5%		
سكري غير مضبوط	العدد	1	2	1	4		
	%من درجة الخطورة	16.7%	33.3%	25.0%	25%		
	%من حالة السكر عند انتهاء الدراسة	25.0%	50.0%	25.0%	100%		
	% من المجموع	6.3%	12.5%	6.3%	25%		
سكري مضبوط	العدد	3	1	1	5		
	%من درجة الخطورة	50.0%	16.7%	25.0%	31.3%		

	%من حالة السكر عند انتهاء الدراسة	60%	20%	20%	**100%**		
	% من المجموع	18.8%	6.3%	6.3%	**31.3%**		
المجموع	**العدد**	**6**	**6**	**4**	**16**		
	%من درجة الخطورة	**100%**	**100%**	**100%**	**100%**		
	%من حالة السكر عند انتهاء الدراسة	**37.5%**	**37.5%**	**25%**	**100%**		
	% من المجموع	**37.5%**	**37.5%**	**25%**	**100%**		

* يوجد دلالة إحصائية عند مستوى $(p - value < 0.05)$

يظهر الجدول 29 أنّ مجموعة مرضى ما قبل السكري و السكري توزعوا حسب درجة الخطورة حسب حرز SOKAL إلى 6 مرضى ذوي خطورة منخفضة، و 6 مرضى ذوي خطورة متوسطة، و4 مرضى ذوي خطورة مرتفعة، حيث توزع مرضى الخطورة المنخفضة عند انتهاء الدراسة إلى مريضي ما قبل سكري، ومريض سكري غير مضبوط، و3 مرضى سكري مضبوط، بينما توزع مرضى الخطورة المتوسطة عند انتهاء الدراسة إلى مريض سوي أرقام السكر، مريضي ما قبل سكري، مريض سكري مضبوط، ومريضي داء سكري غير مضبوط، بينما توزع مرضى الخطورة المرتفعة إلى مريضي ما قبل سكري، ومريض سكري غير مضبوط، ومريض سكري مضبوط.

يبين الجدول ارقم 29 عدم وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين درجة الخطورة حسب حرز SOKAL وحالة السكر عند انتهاء الدراسة عند وذلك عند مجموعة المرضى الذين كانوا ما قبل السكري ومرضى سكري عند التشخيص حيث أن $(\chi^2 = 3.626\,, p.value = 0.727 > 0.05)$.

2-3-6 دراسة العلاقة الإحصائية بين حالة المرض وحالة السكر عند انتهاء الدراسة وذلك عند كل من مجموعتي الدراسة (مجموعة المرضى سويي السكر ومجموعة مرضى ما قبل السكري والسكري المضبوط):

2-3-6-1 دراسة العلاقة الإحصائية بين حالة المرض وحالة السكر عند انتهاء الدراسة وذلك عند مجموعة المرضى الذين كانوا سويي السكر عند التشخيص:

قمنا بتطبيق اختبار Chi- Square للاستقلال من خلال تطبيق إحصائية (Chi- Square) لدراسة فيما إذا وجدت علاقة ذات دلالة إحصائية بين حالة المرض (حديث، ناكس أومعند) وحالة السكر لديهم عند انتهاء الدراسة (سوي، ما قبل سكري، سكري مضبوط)، وكانت النتائج موضحة في الجدول رقم 30.

جدول رقم 30

التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب حالة المرض وحالة السكر عند انتهاء الدراسة مع نتائج اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بينهما عند مجموعة المرضى سويي السكر

حالة السكر عند انتهاء الدراسة		حالة المرض		المجموع	Chi-Square value	p.value
		حديث	ناكس أومعند			
سويي السكر	العدد	29	9	**38**	4.792	0.091
	%من حالة المرض	65.9%	45%	**59.4%**		
	%من حالة السكر عند انتهاء الدراسة	76.3%	23.7%	**100%**		
	% من المجموع	45.3%	14.1%	**59.4%**		
ما قبل سكري	العدد	13	11	**24**		
	%من حالة المرض	29.5%	55%	**37.5%**		
	%من حالة السكر عند انتهاء الدراسة	54.2%	45.8%	**100%**		

	% من المجموع	20.3%	17.2%	**37.5%**		
سكري	**العدد**	2	0	**2**		
	%من حالة المرض	4.5%	0%	**3.1%**		
	%من حالة السكر عند انتهاء الدراسة	100%	0%	**100%**		
	% من المجموع	3.1%	0%	**3.1%**		
المجموع	**العدد**	**44**	**20**	**64**		
	%من حالة المرض	**100%**	**100%**	**100%**		
	%من حالة السكر عند انتهاء الدراسة	**68.8%**	**31.3%**	**100%**		
	% من المجموع	**68.8%**	**31.3%**	**100%**		

* يوجد دلالة إحصائية عند مستوى $(p - value < 0.05)$

يظهر الجدول 30 أن مجموعة المرضى سويي السكر شملت 44 مريضاً حديث التشخيص، و20 مريضاً ناكساً أومعنداً، وقد توزع المرضى حديثو التشخيص عند انتهاء الدراسة إلى 29 مريضاً سويي أرقام السكر، و13 مريضاً ما قبل سكري، ومريضي ما قبل سكري، بينما توزع المرضى الناكسون أو المعندون إلى 9 مرضى سويي أرقام السكر، و11 مريضاً ما قبل سكري.

يبين الجدول رقم 30 عدم وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين حالة المرض وحالة السكر عند انتهاء الدراسة عند مجموعة المرضى الذين كانوا سويين عند التشخيص حيث أن

$$(\chi^2 = 4.792 \ , p.value = 0.091 > 0.05) .$$

2-3-6-2 دراسة العلاقة الإحصائية بين حالة المرض وحالة السكر عند انتهاء الدراسة وذلك عند مجموعة المرضى الذين كانوا ما قبل السكري ومرضى سكري عند التشخيص:

قمنا بتطبيق اختبار Chi– Square للاستقلال من خلال تطبيق إحصائية (Chi– Square) لدراسة فيما إذا وجدت علاقة ذات دلالة إحصائية بين حالة المرض (حديث، ناكس أومعند) وحالة السكر لديهم عند انتهاء الدراسة (سوي، ما قبل سكري، سكري غير مضبوط، سكري مضبوط)، وكانت النتائج موضحة في الجدول رقم 30.

جدول رقم 31

التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب حالة المرض وحالة السكر عند انتهاء الدراسة مع نتائج اختبار Chi–Square لدراسة العلاقة بينهما عند مجموعة مرضى ما قبل السكري و السكري

حالة السكر عند انتهاء الدراسة		حالة المرض		المجموع	Chi– Square value	p.value
		حديث	ناكس أومعند			
سويي السكر	العدد	1	0	1	7.738	0.052
	%من حالة المرض	9.1%	0%	6.3%		
	%من حالة السكر عند انتهاء الدراسة	100%	0%	100%		
	% من المجموع	6.3%	0%	6.3%		
ما قبل سكري	العدد	4	2	6		
	%من حالة المرض	36.4%	40%	37.5%		
	%من حالة السكر عند انتهاء الدراسة	66.7%	33.3%	100.0%		
	% من المجموع	25.0%	12.5%	37.5%		
سكري غير مضبوط	العدد	1	3	4		
	%من حالة المرض	9.1%	60%	25%		
	%من حالة السكر عند انتهاء الدراسة	25.0%	75.0%	100%		
	% من المجموع	6.3%	18.8%	25%		
سكري مضبوط	العدد	5	0	5		

	%من حالة المرض	45.5%	0%	31.3%		
	%من حالة السكر عند انتهاء الدراسة	100.0%	0%	100.0%		
	% من المجموع	31.3%	0%	31.3%		
	العدد	**11**	**5**	**16**		
	%من حالة المرض	**100%**	**100%**	**100%**		
	%من حالة السكر عند انتهاء الدراسة	**68.8%**	**31.3%**	**100%**		
	% من المجموع	**68.8%**	**31.3%**	**100%**		

* يوجد دلالة إحصائية عند مستوى $(p - value < 0.05)$

يظهر الجدول 31 أن مجموعة ما قبل السكري و السكري شملت 11 مريضاً حديث التشخيص، و5 مرضى ناكسين أو معندين، وقد توزع المرضى حديثو التشخيص عند انتهاء الدراسة إلى مريض واحد سوي السكر، و4 مرضى ما قبل سكري، و5 مرضى سكري مضبوط، و مريض سكري غير مضبوط، بينما توزع المرضى الناكسون أو المعندون عند انتهاء الدراسة إلى مريضي ما قبل سكري، و3 مرضى سكري غير مضبوط.

يبين الجدول رقم 31 عدم وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين حالة المرض وحالة السكر عند انتهاء الدراسة عند وذلك عند مجموعة المرضى الذين كانوا ما قبل السكري ومرضى سكري عند التشخيص حيث أن

$.(\chi^2 = 7.738\,, p.value = 0.052 > 0.05)$

الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية المشابهة

تمّت دراسة تأثير مثبطات التيروزين كيناز على سكر الدم عند مرضى الابيضاض النقوي المزمن المصابين بالداء السكري وغير المصابين به.

حيث قمنا بمتابعة 80 مريضاً لديهم CML ممن تلقوا TKI (Imatinib, Dasatinib, Nilotinib) ومراقبة أرقام السكر لديهم قبل بدء المعالجة، وبعد شهر وبعد شهرين وبعد 3، 6، 9، و12 شهراً من بدء المعالجة.

لدى دراسة العينة كانت النسبة الأعلى للإناث بنسبة 56.3%و كان العمر الوسطي للعينة 50 عاماً، ويعود ذلك لسيطرة الجنس المؤنث على التوزع السكاني في بلدنا عكس باقي الدول.

توزعت العينة إلى مرضى سويي أرقام السكر بنسبة 80% و 20% مرضى سكري مضبوط وما قبل سكري وكان 25% من هؤلاء سكريين.

كان معظم المرضى 43.8% ذوي خطورة منخفضة حسب حرز SOKAL، كما كانت الحالة الأدائية لدى أغلب المرضى 46.3% ECOG=1.

توزع المرضى حسب حالة المرض إلى 55 مريضاً حديث التشخيص و25 مريضاً ناكساً أومعنداً،

كما توزعوا حسب نوع الدواء إلى (5) Nilotinib (22) Dasatinib (53)Imainib.

تمّ تقسيم المرضى إلى مجموعتين حسب حالة السكر قبل الدراسة وهما مجموعة المرضى سويي السكر ومجموعة السكري وما قبل السكري.

لوحظ وجود علاقة هامة إحصائياً بين المعالجة وحالة السكر عند انتهاء الدراسة في مجموعة المرضى سويي السكر، حيث توزع المرضى الذين كانوا ذوي أرقام سكر سوية قبل الدراسة وعددهم 64 مريضاً إلى 24 مريضاً سويي السكر و24 مريضاً ما قبل سكري ومريضي داء سكري مضبوط بعد انتهاء الدراسة.

شملت مجموعة السكري و ماقبل السكري قبل العلاج 16 مريضاً كان منهم 4 مرضى سكريين، بينما توزعوا عند انتهاء الدراسة إلى 5 مرضى سكري مضبوط و6 مرضى ما قبل سكري و4 مرضى داء سكري غير مضبوط ومريض واحد طبيعي، دون أن يكون لذلك التوزع علاقة هامة إحصائياً مع المعالجة، وقد يكون تفسير ذلك قلّة عدد مرضى هذه المجموعة.

لم يلاحظ وجود علاقة هامة إحصائياً بين حالة السكر وكل من العمر والجنس وحالة المرض ودرجة الخطورة ونوع مثبط التيروزين كيناز المستخدم لدى مجموعتي الدراسة.

قيّمت الدراسة الإسبانية 112 مريضاً يتلقون TKI كان منهم 54 مريضاً يعالج في سياق CML والبقية في سياق خباثات أخرى، حيث تم وضع 58 مريضاً على Imatinib، و15 مريضاً على Dasatinib، و8 مرضى على Nilotinib، و27 مريضاً على Surafinib، و17 مريضاً على Sunitinib.

بلغ العمر الوسطي للعينة 58 عاما مع رجحان للجنس المذكر.

تمّت متابعة المرضى لمدة عام ومراقبة أرقام السكر مخبرياً لديهم في الصباح الباكر دون التأكد من كونه صيامياً، وكان زمن المراقبة قبل العلاج وبعد شهر وبعد شهرين و3، و6، و9، و12 شهراً من بدء العلاج.

تلقى 11 مريضاً نوعين مختلفين من ال TKI وتلقى مريض واحد 3 خطوط علاجية، كما شملت الدراسة 20 مريضاً تلقوا علاجاً سابقاً بال TKI.

شملت الدراسة 18 مريضاً لديهم داء سكري جميعهم من النمط الثاني، تمت معالجة 10.4% منهم بالخافضات الفموية، و1.6% منهم بالأنسولين، وتلقى مريض واحد الخافضات الفموية والأنسولين معاً.

تمّ إيقاف معالجة السكري لدى مريضين خلال الدراسة وتخفيضها لدى مريض واحد بما يتناسب مع أرقام السكر.

وجدت هذه الدراسة تغيّراً بأرقام السكر قبل وبعد المعالجة وذلك نحو الانخفاض، وذلك عند المرضى السكريين وغير السكريين دون أن يشكل ذلك فرقاً هاماً إحصائياً.

وفي الدراسة الإيطالية تمت مراقبة المرضى في الفترة الممتدة من أيار 2013 حتى تموز 2014، وشملت 168 مريض CML في الطور المزمن ذوي أرقام سكر طبيعية، حيث تم وضع 92 مريضاً منهم على Imatinib، و40 مريضاً على Dasatinib، و36 مريضاًعلى Nilotinib.

كان 107 مريضاً يتلقون العلاج كخط أول، و43 كخط ثان، و3 مرضى خط ثالث.

تم تقسيم المرضى إلى 3 مجموعات حسب نوع TKI والمقارنة بينهم.

كان العمر الوسطي لمرضى هذه الدراسة 56 عاماً، وكانت الغلبة للمرضى الذكور، وكان مرضى مجموعة Imatinib ذوي أعمار أكبر وفترة معالجة أطول.

عند انتهاء فترة المراقبة كان 26.8% من مرضى الدراسة وهم 45 مريضاً مشخصين بما قبل السكري والسكري نمط 2 وتم إيقاف العلاج ب TKI بسبب ارتفاع أرقام السكر لدى مريضين كما احتاج مريض واحد للاستشفاء بسبب اضطراب أرقام السكر دون الحاجة لإيقاف TKI.

خلصت الدراسة إلى أن العلاج ب TKI يسبب ارتفاعاً بأرقام السكر بشكل هام إحصائياً وخاصة عند مجموعة ال Nilotinib.

راقبت الدراسة الصينية مرضى CML طبيعيي أرقام السكر الذين تلقوا TKI لمدة 3 أشهر أو أكثر في الفترة الممتدة من أيار 2001 حتى آب 2017.

شملت عينة الدراسة 370 مريضاً تلقى 225 منهم Imatinib، و43 منهم Dasatinib، و102 منهم Nilotinib.

تمّ تقسيم المرضى حسب نوع TKI المعطى والمقارنة بينهم.

تراوحت أعمار المرضى بين 18 و 80 عاماً، وكان العمر الوسطي 36 عاماً مع غلبة للذكور.

وجدت هذه الدراسة ارتفاعاً بأرقام السكر خلال المعالجة عن المستويات القاعدية لها و خاصة في مجموعة Dasatinib لكن دون أن يشكل ذلك فرقاً هاماً إحصائياً.

شملت الدراسة الأمريكية التي نشرت في آب 2010 80 مريضاً تمّت معالجتهم ب TKI في سياق CML وإمراضيات أخرى، كان منهم 17 مريضاً سكرياً.

تمّ وضع 39 مريضاً على Imatinib، و8 مرضى على Dasatinib، و30 مريضاً على Sunitinib، و23 مريضاً على Surafinib، حيث تلقى بعض المرضى عدّة خطوط في مراحل مختلفة.

تراوح وسطي عمر العينة بين 53 و66 عاماً مع غلبة الذكور.

خلال الدراسة تمّ إيقاف علاج الداء السكري لدى 47% من المرضى السكريين بسبب انخفاض أرقام السكر.

خلصت هذه الدراسة إلى أنّ العلاج ب TKI يخفض أرقام السكر لدى المرضى السكريين وغير السكريين، وخاصّة عند المرضى المعالجين ب dasatinib وذلك خلال فترة المعالجة، وعاودت الارتفاع بشكل تدريجي عند إيقاف الدواء.

جدول رقم 32

المقارنة بين دراستنا و الدراسات العالمية

	دراستنا	الدراسة الإسبانية	الدراسة الإيطالية	الدراسة الصينية	الدراسة الأمريكية
مدة المراقبة	عام واحد	عام واحد	14 شهراً	3 أشهر أو أكثر	فترة غير محددة
عدد المرضى	80 مريضاً	112	168 مريضاً	370 مريضاً	80 مريضاً
التشخيص	CML	CML و إمراضيات أخرى	CML	CML	CML وإمراضيات أخرى
حالة السكر عند البدء	64 طبيعي 16 سكري وما قبل سكري	18 مريض داء سكري	سكر طبيعي	سكر طبيعي	17 مريض داء سكري
زمن مراقبة السكر	قبل بدء المعالجة، وبعد شهر وبعد شهرين وبعد 3،6،9، و12شهراً من بدء المعالجة.	قبل بدء المعالجة، وبعد شهر وبعد شهرين وبعد 3،6،9، و12شهراً من بدء المعالجة.	قبل بدء العلاج وخلال فترة المعالجة وبعدها	قبل بدء العلاج وخلال فترة المعالجة وبعدها	غير محدد

العمر الوسطي	50	58	56	36	66-53
الجنس السائد	إناث	ذكور	ذكور	ذكور	ذكور
نمط TKI	Imatinib 53 Dasatinib 22 Nilotinib 5	Imatinib 58 Dasatinib 15 Nilotinib 8 Surafinib 27 Sunitinib 17	Imatinib 92 Dasatinib 40 Nilotinib 36	Imatinib 255 Dasatinib 43 Nilotinib 102	Imatinib 39 Dasatinib 8 Nilotinib 0 Surafinib 23 Sunitinib 30
الخلاصة	ارتفاع بأرقام السكر مع فرق هام إحصائياً عند المرضى سويي السكر، ارتفاع بأرقام السكر عند مجموعة السكري وماقبل السكري دون فرق هام إحصائياً	يسبب العلاج انخفاضاً بأرقام السكر دون فرق هام إحصائياً	يسبب العلاج ارتفاعاً بأرقام السكر بشكل هام إحصائياً وخاصة عند مجموعة Nilotinib.	يسبب العلاج ارتفاعاً بأرقام السكرعن المستويات القاعدية خاصة في Dasatinib لكن دون فرق هام إحصائياً	يسبب العلاج نقص سكر خاصة Dasatinib ويعود للارتفاع بإيقاف الدواء مع وجود فرق هام إحصائياً

الفصل الرابع: الخلاصة والمحددات والتوصيات

الخلاصة:

إن لمثبطات التيروزين كيناز تأثيراً على مستوى سكر الدم عند مرضى الابيضاض النقوي المزمن، وخاصة المرضى ذوي أرقام السكر الطبيعية، حيث ترتفع أرقام السكر لديهم إلى الحد الذي قد يؤدي للإصابة بالداء السكري أو باضطراب تحمّل السكر، أما مرضى ما قبل السكري والسكري فقد لوحظ أنّ المعالجة أساءت لضبط الداء السكري عند السكريين وساهمت في تطوّر ماقبل السكري إلى السكري.

المحددات:

- عدم القدرة على معايرة الخضاب الغلوكوزي للمرضى بسبب عدم كفاءته في الابيضاض النقوي المزمن لأن المرض يسبب انخفاض الخضاب، وبسبب كلفته العالية.

التوصيات:

- نوصي بمراقبة أرقام السكر عند مرضى الابيضاض النقوي المزمن بشكل دوري.
- نظراً لكون مرضى CML ذوي أعمار متقدّمة، لا بد من متابعتهم بشكل حثيث خاصة بما يتعلق بالتأثيرات الإضافية للأدوية، بما في ذلك التأثير على سكر المصل.
- متابعة عوامل الخطورة الأخرى التي قد تلعب دوراً في إحداث اضطراب بمستوى سكر الدم، كالحمية الغذائية، والنشاط الفيزيائي، والإمراضيات المرافقة الإخرى.
- إجراء دراسات أخرى لحذف عوامل الخطورة الأخرى و تجنب التحيز.

المراجع

.1 Etten, R.A.V., Clinical manifestation and diagnosis of chronic myeloid leukemia. Uptodate, 2022.

.2 Siegel RL, M.K., Jemal A, Cancer Statistics. CA Cancer J Clin 2017, 2017. 67:7.

.3 Sant M, A.C., Tereanu C, et al, incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMCARE project. Blood, 2010. 116:3724.

.4 Jr, R.R., Targeting BCR-ABL in the treatment of Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia. Elsevier, 2022. 106156.

.5 FJ Giles, M.O.d., R Swords, Class effect of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia. Leukemia, 2009.

.6 Hu Y, S.S., Duffy TM, et al, 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, 2006. 103:16870.

.7 Lu Yu, J.L., Xiaojun Huang & Qian Jiang, Adverse efects of dasatinib on glucose-lipid metabolism in patients with chronic myeloid leukaemia in the chronic phase. Nature scientific reports, 2019.

.8 Oken MM, C.R., Tormey DC, et al, Toxicity and response criteria of the Eastern Coorperative Oncology Group. Am J Clin Oncol, 1982. 5:649.

.9 Sokal JE, C.E., Baccarani M, Tura S, Gomez GA, Robertson JE, et al, Prognosis discrimination in good risk chronic granulocytic leukemia. Blood, 1984. 63:789-99.

.10 Association, A.D., Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care, 2011. 34:S11.

.11 EY Romero-Ventosa, L.O.-M., S González-Costas, P Vilasoa-Boo, A Silva-López, C Arroyo-Conde, G Piñeiro-Corrales, Effect of tyrosine kinase inhibitors on the glucose levels in diabetic and nondiabeticpatients. Indian J Cancer, 2017. 54:136-143.

.12 Alessandra Iurlo, E.O., Daniele Cattaneo, Veronica Resi, Cristina , N.O. Bucelli, Mariarita Sciumè, Chiara Elena, Valeria Grancini, Dario , and E.M.O.a.A.C. Consonni, Effects of first- and second-generation tyrosine kinase inhibitor therapy on glucose and lipid metabolism in chronic myeloid leukemia patients: a real clinical problem? Oncotarget, 2015. 6(32.(

.13 Nicole M Agostino, V.M.C., Christopher J Lynch, et al, Effect of the tyrosine kinase inhibitors(sunitinib, sorafenib, dasatinib, and imatinib) on blood glucose levels indiabetic and nondiabetic patients ingeneral clinical practice. J Oncol Pharm Practice, 2010.

.14 JM, G., Chronic myeloid leukemia: a historical perspective. Semin Hematol, 2010. 47-(4):302-311.

.15 Sylwia Flis, T.C., Chronic myeloid leukemia, a still unsolved problem: pitfalls and new therapeutic possibilities. dove Medical Press Journal: Drg Design, Devolopment and Therapy, 2019. 13 825-843.

.16 JY Jeon, A.S.a.S.B., Kinase Inhibitors: The Reality Behind Success. PubMed Central, 2018.

.17 Santachiara R, M.R., Martinelli S, et al, Development of hypogammaglobulinemia in patients treated with imatinib for chronicmyeloid leukemia or gastrointestinal stromal tumor. Haematologica., 2008. 93(8):1252–1255.

.18 Swerdlow SH, C.E., Harris NL, et al., World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. (Eds), IARC Press, Lyon, 2008.

.19 Faderl S, T.M., Estrov Z, et al, The biology of chronic myeloid leukemia. N Engl Med, 1999. 341:164.

.20 Cortes JE, T.M., O'Brien S, et al, Staging of chronic myeloid leukemia in the imatinib era: an evaluation of the World Health Organization proposal. Cancer 2006, 2006. 106:1306.

.21 Cortes JE, T.M., Giles F, et al, Prognostic significance of cytogenetic clonal evolution in patients with chronic myelogenous leukemia on imatinib mesylate therapy. Blood 2003, 2003. 1.01:3794

.22 Fabarius A, L.A., Hochhaus A, et al, Impact of additional cytogenetic aberrations at diagnosis on prognosis of CML: long-term observation of 1151 patients from the randomized CML Study IV. . Blood 2011, 2011. 118:6760.

.23 Vardiman JW, H.N ،.Brunning RD, The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. Blood 2002, 2002. 100:2292.

.24 Sara S Strom, Y.Y., hAGOP m Kantarijian, Jorge E Cortes-Franco, Cancer epidermology biomarkers and prevention American Association for cancer research, 2009. 18 (5), 1501-1506.

.25 Huang X, C.J., Kantarjian H, Estimations of the increasing prevalence and plateau prevalence of chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. Cancer, 2012. 118:3123.

.26 Nilgun Karasu, H.A., et al, Detection of mutations in CML patients resistant to tyrosine kinase inhibitor: imatinib mesylate therapy. Medical Oncology, 2021.

.27 Richard A Van Etten, R.L., Alan Rosmarin, Cellular and molicular biolology of chronic myeloid leukemia. Uptodate, 2023.

.28 McWhirter JR, G.D., Wang JY, A coiled-coil oligomerization domain of Bcr is essential for the transforming function of Bcr-Abl oncoproteins. Mol Cell Biol, 1993. 13:7587.

.29 Maru Y, W.O., The BCR gene encodes a novel serine/threonine kinase activity within a single exon. Cell, 1991. 67:459.

.30 Chuang TH, X.X., Kaartinen V, et al, Abl and Bcr are multifunctional regulators of the Rho GTP-binding protein family. Proc Natl Acad Sci U S A, 1995. 92:10282.

.31 Diekmann D, B.S., Garrett MD, et al, BCR encodes a GTPase-activating protien for p21rac. Nature 1991. 351;400.

.32 Jackson P, B.D., N-terminal mutations activate the leukemogenic potential of the myristoylated form of c-abl. EMBO J, 1989. 8:449.

.33 RA, V.E., Cycling, stressed-out and nervous: cellular functions of c- Abl. Trends Cell Biol, 1999. 9:179.

.34 Kharbanda S, R.R., Pandey P, et al, Activation of the c-Abl tyrosine kinase in the stress response to DNA-damaging agentsNature, 1995. 376:785.

.35 Wen ST, V.E.R., The PAG gene product, a stressinduced protein with antioxidant properties, is an Abl SH3-binding protein and a physiological inhibitor of c-Abl tyrosine kinase activity. Genes Dev, 1997. 11:2456.

.36 Lewis JM, B.R., Taagepera S, et al, Integrin regulation of c-Abl tyrosine kinase activity and cytoplasmic-nuclear transport. Proc Natl Acad Sci U S A, 1996. 93:15174.

.37 Plattner R, K.L., DeMali KA, et al, c-Abl is activated by growth factors and Src family kinases and has a role in the cellular response to PDGF Genes Dev, 1999. 13:2400.

.38 Pane F, F.F., Sindona M, et al, Neutrophilic chronic myeloid leukemia: a distinct disease with a specific molecular marker(BCR/ABL with C3/A2 junction). Blood, 1996. 88:2410.

.39 Konopka JB, W.S., Witte ON, An alteration of the human c-abl protein in K562 leukemia cells unmasks associated tyrosine kinase activity. Cell, 1984. 37:1035.

.40 Lugo TG, P.A., Muller AJ, Witte ON, Tyrosine kinase activity and transformation potency of bcr-abl oncogene products. Science, 1990. 247:10.79

.41 Li S, I.R.J., Million RP, et al, 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, 1999. 189:1399.

.42 RA, V.E., Malignant transformation by abl and BCR/ABL. In: Oncogene es and Tumor Suppressor Genes in Human Malignancies. Kluwer Academic Publishers, 1992. p.167.

.43 Savage DG, S.R., Goldman JM, Clinical features at diagnosis in 430 patients with chronic myeloid leukaemia seen at a referral centre over a 16-year period. Br J Haematol, 1997. 96:111.

.44 Spiers AS, B.B., Turner JE, The periferal blood in chronic granulocytic leukemia. Study of 50 untreated Philadelphia-positive cases. Scand J Hematol, 1977. 18:25.

.45 Ravandi F, C.J., Albitar M, et al, Chronic myelogeneous leukemia with p185(BCR/ABL) expression: characteristics and clinical significance. Br J Haematol, 1999. 107:581.

.46 Maslak, P., Myeloid Neoplasims and acute leukemia. American Society of Hematology.2010 ،

.47 Niemeyer CM, K.C., Juvenile myelomonocytic leukemia. Curr Oncol Rep, 2003. 5:510.

.48 Passmore SJ, C.J., Kempsi H, et al, Paediatric myelodysplastic syndromes and juvenile myelomonocytic leukemia in the UK: a population-based study survival. Br J Haematol, 2003. 121:758.

.49 Vardiman JW, P.R., Bain B, et al, Chronic myelomonocytic leukemia.World Health Organization Classification of Tumours, Pathology and Gene tics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues IARC Press, 2001. Lyon. p.49.

.50 BJ, B., Eosinophilic leukemias and the idiopathic hyper eosinophilic syndrome. Br J Haematol, 1996. 95:2.

.51 MA, E., Chronic neutrophilic leukemia: a contemporary review. Curr Hematol Rep, 2004. 3:210.

.52 Kurzrock R, B.-R.C., Kantarjian H, et al ،BCR rearrangement- negative chronic myelogenous leukemia revisited. J Clin Oncol. , 2001. 19:2915.

.53 Westbrook CA, H.A., Spino C, et al, Clinical significance of the BCR-ABL fusion gene in adult acute lymphoblastic leukemia: a Cancer and Leukemia Group B Study. Blood, 1992. 80:2983.

.54 Bower H, B.M., Dickman PW, et al, Life Expectancy of Patients with Chronic Myeloid Leukemia Approaches the Life Expectancy of the General Population. J Clin Oncol., 2016. 34:2851.

.55 Gambacorti-Passerini C, A.L., Mahon FX, et al, Multicenter independent assessment of outcomes in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. J Natl Cancer Inst, 2011. 103:553.

.56 Pfirrmann M, B.M., Saussele S, et al, Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia. Leukemia, 2016. 30:48-56.

.57 Pfirrmann M, C.R., Prejzner W, et al, The EUTOS longterm survival (ELTS) score is superior to the Sokal score for predicting survival in chronic myeloid leukemia. Leukemia, 2020. 34:2138.

.58 Björkholm M, K.S., Landgren O, Goldin LR, No familial aggregation in chronic myeloid leukemia. Blood, 2013. 122:460.

.59 Hasford J, B.M., Hoffmann V, et al, Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. . Blood, 2011. 118:686.

.60 Druker BJ, T.M., Resta DJ, et al, Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. N Engl J Med.1037-344:1031 .2001 ،

.61 Hochhaus A, B.M., Silver RT, et al, European Leukemia Net 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia, 2020. 34:966.

.62 Yun S, V.N., Segar JM, et al, Comparative Effectiveness of Newer Tyrosine Kinase Inhibitors Versus Imatinib in theFirst-Line Treatment of Chronic-Phase Chronic Myeloid LeukemiaAcross Risk Groups: A Systematic Review and Meta-Analysis of Eight Randomized Trials. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2016. 16:e85.

.63 Cortes JE, G.-P.C., Deininger MW, et al, Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results from the Randomized BFORE Trial. J Clin Oncol., 2018. 36:231.

.64 Hochhaus A, L.R., Guilhot F, et al, Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. N Engl J Med, 2017. 376:917.

.65 Jain P, K.H., Ghorab A, et al, 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, 2017.4402-123:4391 .

.66 -Baccarani M, D.M., Rosti G, et al, European Leukemia Net recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. Blood, 2013. 122:872.

.67 Cross NC, W.H., Müller MC, et al. (2012) Standardized definitions of molecular response in chronic myeloid leukemia. Leukemia, 2012. 26:2172.

.68 O'Brien SG, G.F., Larson RA, et al, Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med, 2003. 348:994-1004.

.69 PD, E., Juvenile myelomonocytic leukemia and chronic myelomonocytic leukemia. Leukemia, 2008. 22:1335.

.70 Hughes TP, K.J., Branford S, et al Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. N Engl J Med, 2003. 349:1423-1432.

.71 Garcia UG, V.A., Jebari SH, et al, Pathogenesis of type 2 Diabetes Mellitus. Int Mol Sci, 2020. 21(17):6275.

.72 Federation, I.D., IDF Diabetes Atlas, ed. t. edn. 2021, Brussel, Belgium.

.73 Association, A.D., Classification and diagnosis of diabetes. Diabetes Care, 2024. 47.

.74 A, R., Know the signs and symptoms of diabetes. indian J Med Res, 2014. 140(5):579-81.

.75 Druker BJ, L.N., Lessons learned from the development of anabl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia. J Clin Invest, 2000. 105(1):3-7.

.76 Berman E, N.M., Maki RG, et al, Altered bone and mineral metabolism in patients receiving imatinib mesylate. N Engl J Med, 2006. 354:2006.

.77 Lombardo LJ, L.F., Chen P, et al, Discovery of N-(2-chloro-6-methylphenyl)-2-(6-(4-(2-hydroxyethyl)-piperazin-1-yl)-2-methylpyrimidin4-ylamino)thiazole-5-carboxamide (BMS-354825 ،(a dual Src/Abl kinase inhibitor with potent antitumor activity in preclinical assays. J Med Chem, 2004. 4.6661-6658:(27)7

.78 Cortes JE, S.G., Kantargian HM, et al, Final 5 –year study results of DASISION: the dasatinib versus imatiniib study in treatment-naïve chronic myeloid leukemia patients trial. J Clin Oncol., 2016. 34(20): 2333-2340.

.79 Charles A Schiffer, E.A., et al, Overview of the treatmentvof chronic myeloid leukemia. Uptodate, 2023.

.80 Weisberg E, M.P., Breitenstein W, et al, Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl. Cancer Cell, 2005. 7(2):129-141.

.81 Laura Spatafora, B.G., et al, Glycemic control in patient treated with tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia: a systimatic review. Blood, 2018. 99-117464.

.82 Krishnamurthy M, A.F., Li J, Lyttle AW, Woods M, Wu Y, et al., c-Kit in early onset of diabetes: A morphological and functional analysis of pancreatic beta-cells in c-KitW-v mutant mice. Endocrinology, 2007. 148:5520-30.

.83 Fountas A, D.L., Tsatsoulis A, Tyrosine kinase inhibitors and diabetes: A novel treatment paradigm? Trends Endocrinol Metab, 2015. 26:643-56.

Abstract

Background: Tyrosine kinase inhibitors are considered a revolution in the treatment of chronic myelogenous leukemia, but they have many side effects. They are inhibitors of a number of tyrosine kinase proteins that are important in transmitting signals inside the cell. The average age of patients with the disease is 67 years, which shows the need to study the side effects of medications on patients´ metabolism, and some are related to blood sugar levels in diabetic and non-diabetic patients.

Aim: This research aims to determine the levels of blood sugar in chronic myelogenous leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors and the risk of diabetes or glucose tolerance disorder in non-diabetic patients, in addition to its effect on controlling diabetes in diabetic patients.

Materials and methods: A prospective cohort study that included chronic myelogenous leukemia patients aged ≥ 18 years who were treated with tyrosine kinase inhibitors. Each patient was followed for one year. The data collected included: age, gender, performance status according to ECOG score, prognosis according to SOKAL score, and type of TKI used in treatment, accompanying diseases, medication history, and blood sugar level before starting treatment and after (1, 2, 3, 6, 9, 12) months of treatment, in addition to evaluating the therapeutic response after 3, 6, 9, and 12 months of treatment. P-value of < 0.05 was considered statistically significant.

Results: This study included 80 patients (35 males and 45 females, average age was 53 years). Patients with normal blood sugar levels before treatment developed a statistically significant increase in blood sugar levels, as 37% of them developed a glucose tolerance disorder and 3% of them developed diabetes, while diabetes became uncontrolled in patients with controlled diabetes before taking the drug, and some pre-diabetes patients turned into controlled diabetes, and one pre-diabetic patient turned into normal without statistical significance.

Conclusion: Treatment with tyrosine kinase inhibitors led to a statistically significant increase in blood sugar levels in normal patients, while it worsened diabetes control in diabetic and pre-diabetic patients without statistical significance.

Key words: Chronic Myelogenous Leukemia, Tyrosine Kinase Inhibitors.

Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education and Scientific Research
Damascus University
Faculty of Medicine
Internal Medicine Department

Effect of Tyrosine Kinase Inhibitors on Blood Glucose of Chronic Mylocytic Leukemia Patients with Diabetes

Scientific research prepared to obtain a post-graduate certificate, subspecialized in hematology

Graduate student preparation

Fayza Ibrahim Al Feel

Supervisor

Dr. Abeer Kaddar

2024