The Prognostic Significance of Serum Lactate Dehydrogenase Levels in Syrian AML Patients

Dr. Michael Gerges*
Dr. Haitham Yazigi**
Dr. Atieh Khamis***
Yahia Moualla****

(Received 7 / 7 / 2022. Accepted 10 / 8 / 2022)

□ ABSTRACT □

Acute myeloid leukemia (AML) is a heterogeneous group of myelogenous disorders that result from the proliferation of immature monoclonal myeloblastic cells within the bone marrow and their spread to the peripheral blood and to other organs. The development in genetic techniques has greatly contributed to our understanding of the mechanism of acute myeloid leukemia and its warning, especially in normal karyotype patients, and opened new horizons for the search for targeted treatments for these gene disorders responsible for the occurrence of the disease and perhaps its full treatment in the future, but so far these methods are still expensive in our society, which prompted us to search for prognostic factors that are easy to perform and inexpensive like determining the serum level of lactate dehydrogenase enzyme (LDH), so we studied in this research the association between serum LDH levels and the prognostic significance in AML patients, the study was conducted on 100 patients who reviewed the Division of Hematology and Oncology, in Tishreen University Hospital, a significant association was found between high levels of LDH, low survival and poor prognosis in these patients, and there was a relation between the presence of the FMS Like Tyrosine Kinase (*FLT3*) mutation and high levels of LDH, which indicates a link between the presence of this mutation and the bad prognosis. The accompanying disadvantages, we conclude from this study the importance of conducting LDH as a routine analysis of prognostic value in patients with AML.

Keywords: Acute myeloid leukemia, LDH, genetic disorders, Prognostic factors, Syria.

***Professor - Department of Oncology - Tishreen University Hospital - Lattakia - Syria prof.georgeosmichael@gmail.com**
****Professor- Department of Laboratory Medicine- Tishreen University Hospital- Lattakia- Syria Haissam.yazigi@tishreen.edu.sy**
*****Instructor - Department of Biochemistry and Microbiology - Faculty of Pharmacy - Tishreen University - Lattakia - Syria - att.khamis@gmail.com**
******PhD Student - Department of Biochemistry and Microbiology - Faculty of Pharmacy - Tishreen University - Lattakia - Syria yahia.moualla@tishreen.edu.sy**

الأهمية الإنذارية للمستويات المصلية لأنزيم نازعة هيدروجين اللاكتات عند مرضى ابيضاض الدم النقوي الحاد سوريين

د. ميخائيل جرجس*
د. هيثم يازجي**
د. عطية خميس***
يحيى معلّا****

(تاريخ الإيداع 7 / 7 / 2022. قُبِل للنشر في 12 / 4 / 2022)

□ ملخّص □

الابيضاض النقوي الحاد هو مجموعة متغايرة من الاضطرابات النقوية التي تنتج عن تكاثر خلايا نقوية أرومية غير ناضجة وحيدة النسيلة ضمن نقي العظم وانتشارها إلى الدم المحيطي والى أعضاء أخرى. التطور الكبير الحاصل في تقنيات تحديد النمط الجيني ساهم بشكل كبير من فهمنا لآلية الابيضاض النقوي الحاد وانذاره وخاصة لدى المرضى طبيعيي الصيغة الصبغية وفتحت آفاقاً جديدة للبحث عن علاجات هدفية لهذه الاضطرابات الجينية المسؤولة عن حصول المرض وربما علاجه بشكل كامل مستقبلاً، إلا أنه حتى الآن ماتزال هذه الطرق باهظة الثمن في مجتمعنا ما دفعنا للبحث عن عوامل تنبؤية وإنذارية تكون سهلة الإجراء وغير مكلفة منها الأنزيم النازعة لهيدروجين اللاكتات، لذلك قُمنا في هذه البحث بدراسة الارتباط بين مستويات LDH المصلية والإنذارية عند مرضى الـ AML، أُجريت الدراسة على 100 مريض من المرضى المراجعين لشعبة الدم والأورام في مشفى تشرين الجامعي، ووُجِد ارتباط هام بين المستويات المرتفعة من LDH ومعدل بُقيا مُنخفض وإنذارية سيئة عند هؤلاء المرضى، كما كان هناك علاقة بين وجود طفرة FMS Like Tyrosine Kinase (FLT3) وبين المستويات العالية من LDH ما يُشير إلى الارتباط بين وجود هذه الطفرة والإنذارية السيئة المرافقة لها، نستنتج من هذه الدراسة على أهمية إجراء LDH كتحليل روتيني ذو قيمة إنذارية عند مرضى الـ AML.

الكلمات المفتاحية: الابيضاض النقوي الحاد، انزيم نازعة هيدروجين اللاكتات (LDH)، الاضطرابات الجينية، العوامل الإنذارية، سوريا.

* أستاذ– قسم الأورام– مشفى تشرين الجامعي– اللاذقية– سورية prof.georgeosmichael@gmail.com
** أستاذ– قسم الطب المخبري– مشفى تشرين الجامعي– اللاذقية– سورية Haissam.yazigi@tishreen.edu.sy
*** مدرس– قسم الكيمياء الحيوية والأحياء الدقيقة– كلية الصيدلة– جامعة تشرين– اللاذقية– سورية att.khamis@gmail.com
**** طالب دكتوراه– قسم الكيمياء الحيوية والأحياء الدقيقة– كلية الصيدلة– جامعة تشرين– اللاذقية– سورية yahia.moualla@tishreen.edu.sy

مقدمة

الابيضاض النقوي الحاد Acute Myeloid Leukemia (AML) هو الابيضاض الحاد الأكثر شيوعاً عند البالغين[1]، حيث تكون نسبة حصوله أكبر من الابيضاض اللمفاوي الحاد بثلاثة إلى أربعة مرات، وهو اضطراب يتميز بتكاثر نسيلي مشتق من الخلايا الجذعية المكونة للدم البدائية أو الخلايا النقوية السلفية [2]. ينتج عن التمايز غير الطبيعي للخلايا النقوية نسبة عالية من الخلايا الخبيثة غير الناضجة وعدد أقل من خلايا الدم الحمراء والصفيحات الدموية المتمايزة والناضجة، هذا التراكم المستمر للأورمات في نقي العظم يؤدي إلى انجراف الأورمات إلى الدم المحيطي peripheral blood (PB) وتسللها إلى أعضاء أخرى، بما فيها الطحال، الكبد، والعقد اللمفية[3]، وبالتالي يتم تشخيص الابيضاض بقلة مكونات الدم في مختلف أنواع السلالات، مسببة فقر الدم، قلة الصفيحات ونقص المناعة [4]. في الآونة الأخيرة، اصبح تحليل الصيغة الصبغية Karyotype والبحث عن الشذوذات الصبغية والاضطرابات الجينية مفتاحاً هاماً لتشخيص مرضى الابيضاض النقوي الحاد الجديد DE Novo AML ،التنبؤ بسير المرض، تقييم فعالية العلاج الكيميائي وتحديد العلاج المناسب، لكن البحث عن عوامل إنذارية جديدة سهلة الإجراء، سريعة ورخيصة الثمن وذات قيمة إنذارية جيدة تعتبر أمراً هاماً لتدبير المرضى [5]. يتم تشخيص AML بإجراء بزل النقي عند البالغين ويتُم تقسيم العينة المبزولة لعدة عينات، من أجل الفحص المباشر، التلوين الخلوي، الفحوصات الدموية والكيماوية، التنميط المناعي والشذوذات الصبغية والجينية. حيث يجب إجراء هذه الفحوص عند جميع المرضى ولجميع الحالات للوصول إلى التشخيص الدقيق [6]. غالباً ما تُستخدم المستويات المصلية لأنزيم نازعة هيدروجين اللاكتات Lactate dehydrogenase (LDH) لتشخيص الأورام الدموية مثل: AML، متلازمة خلل التنسج النقوي Myelodysplastic syndrome (MDS) أو الميلوما المتعددة، حيث ترتبط مستويات LDH عكساً مع انذارية المرض، غالباً ما يُظهر المرضى الذين لديهم مستويات عالية من LDH في المصل أثناء التشخيص، معدل بقيا إجمالي Overall Survival (OS) أدنى مقارنة بأولئك الذين لديهم مستويات طبيعية منه [7]. يُعتبر تحليل المستويات المصلية لـ LDH من التحاليل الدموية البسيطة وغير الباضعة لتشخيص وتقييم AML وبالتالي كان هذا البحث لدراسة العلاقة والارتباط بين القيم المصلية لـ LDH وإنذارية مرضى AML، ولعدم وجود دراسة سابقة على مرضى الابيضاض النقوي الحاد في جامعة تشرين.

أهمية البحث وأهدافه:

دراسة الأهمية الإنذارية لمستويات LDH المصلية عند مرضى الابيضاض النقوي الحاد.

طرائق البحث ومواده

Materials and Methods:

عينة البحث Subjects:

شملت عينة البحث 100 مريض بالغ من المراجعين لشعبة الدم وشعبة الأورام في مشفى تشرين الجامعي (اللاذقية). جميع المرضى تم تشخيصهم حديثاً بالابيضاض الدموي النقوي الحاد بين تشرين الأول 2018 وآب 2021. تمت الموافقة على العمل من قبل لجنة الأخلاقيات في وزارة التعليم العالي السورية وتم الحصول على موافقة خطية مستنيرة

من جميع المشاركين. تم تضمين الحالات المؤكدة نسيجياً، كيميائياً ومناعياً لأول مرة بالابيضاض النقوي الحاد مع عدم وجود اي علاج كيميائي سابق. تم اختيار المرضى الذين اظهروا صيغة صبغية طبيعية Normal karyotype (NK)، تم تصنيف المرضى إلى تحت مجموعات من M1 إلى M6 تبعاً للتصنيف الفرنسي الأمريكي البريطاني French American British classification (FAB).

البروتوكول العلاجي Treatment Protocol:

تلقى جميع مرضى AML العلاج الكيميائي الهجومي والتعزيزي. يتكون العلاج من ثلاثة أيام من دوكسوروبيسين Doxorubicin بجرعة 50 مغ/ م^2، و سبعة أيام من السيترابين Cytarabine بجرعة 200 مغ/ م^2، ويكون هذا الشوط العلاجي متبوعاً بجرعة عالية من السيترابين كعلاج داعم بجرعة 3 مغ/ م^2 كل 12 ساعة لمدة ثلاثة أيام، يكرر هذا البروتوكول لشوطين أو ثلاثة أشواط علاجية [8].

- التحري عن مستويات LDH:

تم قياس المستويات المصلية لـ LDH بواسطة biochemical analyzer (DxC 700 AU, Beckman Coulter, Inc.) ، بإستخدام عتيدة: (Chongqing Zhongyuan Biological Co., Ltd)، كانت القيم الطبيعية بين 285 U/L–80 وفقاً للعتيدة المستخدمة.

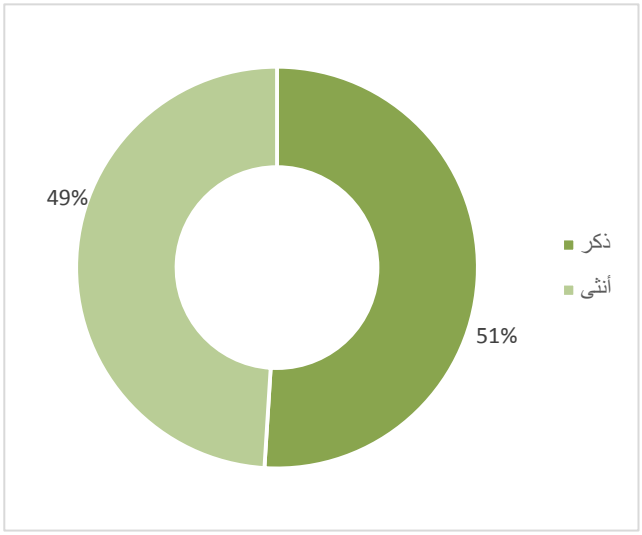
الأساليب الاحصائية المستخدمة Statistical analysis:

لتحقيق أهداف البحث قمنا باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية (SPSS v25) Statistical Package For Social Sciences، وذلك للقيام بعملية التحليل، كما تم استخدام مستوى دلالة (5%)، ويُعد مستوى مقبول في العلوم الاجتماعية بصفة عامة، ويقابله مستوى ثقة يساوي (95%) لتفسير نتائج الدراسة، وتم استخدام الأساليب الإحصائية التالية: منحنى خاصية التشغيل للمستقبل (Kaplan–Meier) لتحليل الفعالية التمييزية بين المكونات المختلفة قيد الدراسة وإجراء تحليل البقاء والمقارنة بين منحنيات البقاء على قيد الحياة، تم إجراء تحليل سبيرمان لتحليل الارتباط بين العلامات.

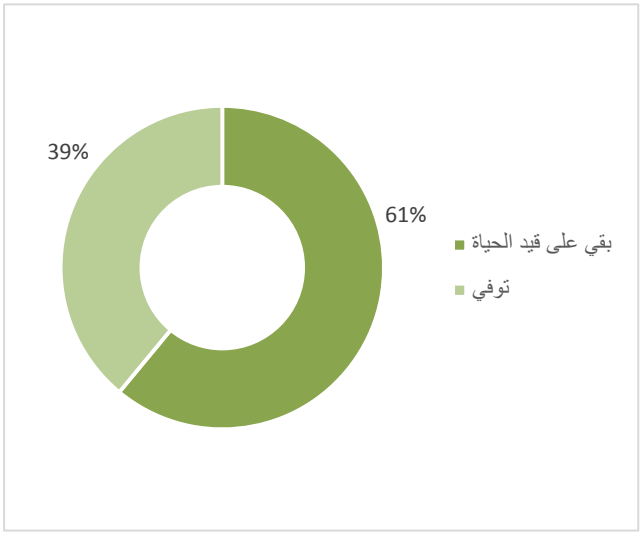
النتائج والمناقشة:

النتائج:

تمَّ جمع البيانات السريرية والفحوص الكيميائية المختلفة للمرضى المشمولين في الدراسة وفق استمارة معدّة لهذا البحث، تمَّ الحصول على عينات دم محيطي من جميع المرضى مجموعة على مانع تخثر EDTA، توزعت عينة البحث بين 51% من الرجال و49% من السيدات بمتوسط عمر لعينة البحث 43.47 سنة بانحراف معياري 18.19 سنة، بأقل عمر في العينة هو 17 وأعلاه هو 86 عاماً. تمَّ تقسيم المرضى حسب تصنيف الـ FAB إلى تحت انماط تبعاً للتنميط المناعي والتلوينات الخلوية، حيث لُوحظ أنَّ أعلى تشخيص كان لتحت النمط M2 وبنسب متقاربة لباقي تحت الأنماط، 61% من عينة الدراسة بقوا على قيد الحياة، 53% من عينة الدراسة تعرضوا للنكس بعد المعالجة، تبين المخططات البيانية التالية توزع المرضى حسب الجنس والحياة:



المخطط (1): توزع المرضى حسب الجنس



المخطط (2): توزع المرضى حسب الحياة

يبين الجدول التالي (1) وصف المتغيرات الكمية لعينة الدراسة وهي (العمر، تعداد كريات الدم البيضاء، الخضاب الدموي، تعداد الصفيحات، نسبة الأرومات على اللطاخة، LDH، OS):

الجدول (1): وصف للمتغيرات الكمية

المتغير	N	الحد الأدنى	الحد الأعلى	الوسيط	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
العمر	100	17	86	40.5	43.47	18.19
تعداد كريات الدم البيضاء (10^9/L)	100	0.8	300	18.65	43.96	53.45
الخضاب الدموي (g/dl)	100	2.4	16.7	8.2	8.39	2.16
تعداد الصفيحات (10^9/L)	100	5	592	58.5	90.62	97.78
نسبة الأرومات على اللطاخة(%)	100	0.16	0.94	0.625	0.58	0.21
LDH (U/L)	29	208	4632	554	830.30	921.59
OS (months)	100	0.1	36	9	12.13	11.25

تراوح تعداد الكريات البيضاء لمرضى الدراسة بين 0.8 و 300 (10^9/L) بمتوسط عدد كريات بيض 43.96 (10^9/L)، تراوحت قيم الخضاب الدموي لمرضى الدراسة بين 2.4 و 16.7 (g/dl) بمتوسط خضاب دموي 8.39 (g/dl)، في حين كان تعداد الصفيحات لمرضى الدراسة بين 5 و 592 (10^9/L) بمتوسط عدد صفيحات 90.62 (10^9/L). بالنسبة للأرومات على اللطاخة كانت بين 0.16 و 0.94 بمتوسط بلغ 0.58.فيما يتعلق بقيم LDH لمرضى الدراسة كانت بين 208 و 4632 بمتوسط بلغ 830.3 U/L، تراوحت قيم OS لـ لمرضى الدراسة بين 0.1 و 36 شهر بمتوسط بلغ 12.13. كانت معنوية الاختبار لدراسة الفرق بين الجنسين، العمر،

والتشخيص بالنسبة لمستويات LDH المصلية أكبر من مستوى الدلالة 0.05، أي أنه بثقة 95% لا يوجد فروق حقيقية ذات دلالة احصائية بين العاملين.

تم دراسة العلاقة بين مستويات LDH المصلية والحياة والنكس، لنستطيع استنتاج الأهمية الإنذارية لمستويات LDH المصلية العالية، لذا طبّق اختبار اختبار كاي مربع للاستقلال حيث يبين الجدول (2) نتائج الاختبار.

الجدول (2) العلاقة بين مستويات LDH المصلية وكل من الحياة والنكس

		مستويات LDHسوية(%)	مستويات LDH مرتفعة (%)	Pearson Chi-Square (P-value)
الحياة	توفي	21 (27.6)	18 (75.0)	< 0.001 *
	بقي على قيد الحياة	55 (72.4)	6 (25.0)	
النكس	لا نكس	33 (43.4)	14 (58.3)	0.202
	يوجد نكس	43 (56.6)	10 (41.7)	
*. significant at the 0.05 level.				

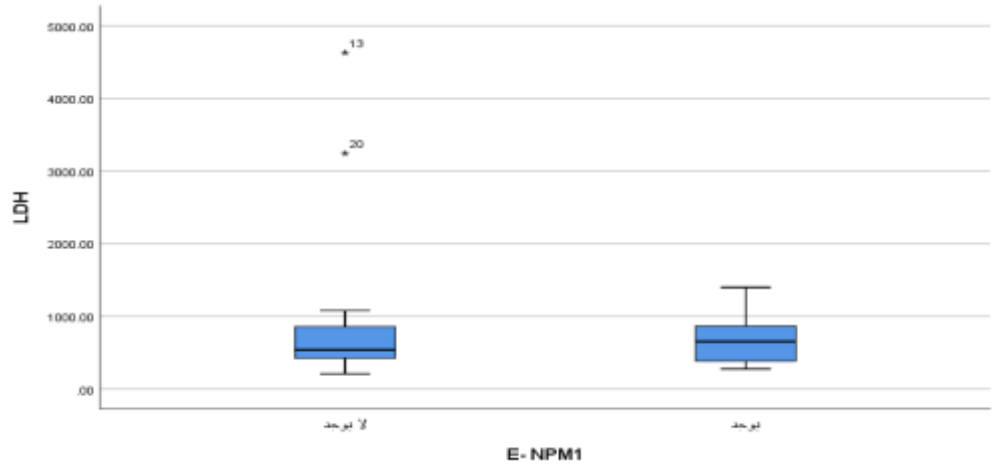
تبين نتائج الجدول السابق أن معنوية الاختبارات لدراسة العلاقة بين مستويات LDH والحياة أصغر من مستوى الدلالة 0.05، أي أنه بثقة 95% يوجد علاقة حقيقية ذات دلالة إحصائية بين المستويات المرتفعة لـ LDH والحياة، حيث توفي 75% من المرضى ذوي قيم LDH غير السوية بينما توفي 27.6% من المرضى ذوي القيم الطبيعية منه. كما بينت النتائج أن معنوية الاختبارات لدراسة العلاقة مستويات LDH والنكس أكبر من مستوى الدلالة 0.05، أي أنه بثقة 95% لا يوجد علاقة حقيقية ذات دلالة إحصائية بين مستويات LDH والنكس.

تم دراسة العلاقة بين الحاملين لطفرة (*FLT3*) FMS–Like Tyrosin Kinase ومستويات LDH المصلية، وذلك باستخدام اختبار Mann–Whitney Test البديل اللاوسيطي لاختبار ستودنت لعينتين مستقلتين لدراسة الفرق بين حاملي الطفرة وغير الحاملين لها بالنسبة لهذا العامل، حيث بينت النتائج أن معنوية الاختبار أصغر من مستوى الدلالة 0.05، أي أنه بثقة 95% يوجد فرق حقيقي ذو دلالة إحصائية بين الحاملين للطفرة FLT3 وغير الحاملين لها في مستويات LDH المصلية، وكان الفرق لصالح الحاملين للطفرة *FLT3*، أي أن مستويات LDH المصلية عند الحاملين لطفرة *FLT3* أكبر مقارنة مع مستوياتها عند غير الحاملين للطفرة. حيث يوضح الجدول (2)، اختبار AVOVA لمقارنة الارتباط بين مستويات LDH ومجموعتين من المرضى (حاملين لطفرة *FLT3* وغير حاملين لها).

الجدول (3): اختبار ANOVA لمقارنة الارتباط بين الحاملين وغير الحاملين لـ *FLT3* وقيم LDH

Patients' groups		Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
FLT3 (+)	Yes	1855.58333*	378.02893	0.000	1078.5337	2632.6329
	No	1888.39000*	397.42747	0.000	1071.4661	2705.3139
FLT3 (-)	Yes	-32.80667	274.25101	0.906	-596.5377	530.9244
	No	-1888.39000*	397.42747	0.000	-2705.3139	-1071.4661

تم دراسة العلاقة بين الحاملين لطفرة النوكليوفوسمين (*NPM1*) Nucleophosmin ومستويات LDH المصلية، حيث كانت معنوية الاختبار لدراسة الفرق بين الحاملين لطفرة *NPM1* وغير الحاملين لها بالنسبة لمستويات LDH، أكبر من مستوى الدلالة 0.05، أي أنه بثقة 95% لايوجد فرق بين الحاملين للطفرة السابقة وغير الحاملين لها في مستويات LDH كما هو موضح بالمخطط رقم (3) بالنسبة للحاملين لطفرة *NPM1*.



الشكل (3): العلاقة بين وجود *NPM1* ومستويات LDH المصلية

المناقشة:

الابيضاض النقوي الحاد هو واحد من أكثر ابيضاضات الدم المنتشرة في سوريا (نسبة انتشار ابيضاض الدم عند الذكور12% وعند الإناث 9% وفقاً لإحصائيات عام 2016 في مديرية مكافحة السرطان في وزارة الصحة)، ولما كان الابيضاض النقوي الحاد هو مرض شديد الاختلاف والتباين في العوامل المسببة، كان من الضرورة البحث عن وسائل تشخيصية نوعية وعوامل تنبؤية تفيد في التوجيه للتشخيص. تم تحديد العديد من المتغيرات الإنذارية التي تُفيد في التنبؤ وتقييم الـ AML. كان من أبرزها: نسبة الأرومات في خزعة النقي، تعداد الكريات البيض، العمر، تحليل الصيغة الصبغية والانحرافات الجينية [9]. تَمَّ توصيف الـ LDH أيضاً من المتغيرات الإنذارية، حيث بيّنت العديد من الدراسات السابقة أهمية LDH كعامل تنبؤي في الـ AML وهذا ما تؤكد عليه دراستنا الحالية [10–12]. حيث تبين نتائج دراستنا أن ارتفاع مستويات LDH مترافقة مع احتمالية أعلى لتطور الابيضاض النقوي الحاد، وانخفاض احتمالية البقاء على قيد الحياة. تساهم العديد من العوامل المختلفة في زيادة مستويات LDH، حيث تحصل زيادة عابرة في الانتانات الفيروسية[13]، العديد من الخباثات وترتفع أيضاً عند حصول اضطرابات انحلالية دموية حيث تعكس قيمته درجة الانحلال وتحطم الكريات الحمر داخل النقي [14، 15]، ولكن حتى الآن لا يوجد قيم ومستويات مصلية لـ LDH تُحدّد بدقة درجة الإنذارية. لذا يجب الأخذ بعين الاعتبار الحالة الأدائية والوظيفية عند المريض وجميع العوامل المرتبطة وغير المرتبطة بـ AML عند استخدام LDH كعامل تنبؤي وعامل لمراقبة تطور المرض. توجد العديد من الآليات المحتملة المُرتبطة بزيادة مستويات LDH أثناء تطور AML . من هذه الآليات هو ارتفاع معدل تجدد وتدهور الخلايا النقوية في نقي العظم، الطحال والأنسجة الأُخرى. من الأسباب الأُخرى أيضاً هو تكوّن الدم غير الفعال، وأيضاً

الارتشاحات الحاصلة في الكبد والطحال بالخلايا النقوية غير الناضجة [16]، لكن حتى الآن ماتزال الآلية الدقيقة لارتفاع LDH عند هؤلاء المرضى غير واضحة. لم تتوافق نتيجة دراستنا مع العديد من الدراسات الأُخرى التي ربطت أيضاً المستويات العالية من LDH مع حصول النكس، حيث أشارت أنَّ مرضى الـ AML يمكن أن يتم مراقبتهم من خلال مستويات LDH المصلية وأنَّ المستويات المرتفعة من الأخير غالباً ما ينتج عنها حصول نكس بعد فترة وجيزة من المرض [17، 18].

أظهرت نتائجنا وجود ارتباط بين وجود طفرة *FLT3* ومستويات LDH المصلية، حيث كان المرضى الحاملين لطفرة *FLT3* لديهم مستويات مرتفعة من LDH. إنَّ المستويات العالية من التعبير عن *FLT3* تكون مترافقة مع إنذارية غير مفضلة عند مرضى الابيضاض النقوي الحاد البالغين. يحدث تفعيل لمستقبلات *FLT3* بواسطة إنتاج الربائط الخاصة بمستقبل المورثة، وبالتالي فإنَّ الخلايا الداعمة لنقي العظم بنفس الوقت مع العديد من الخلايا الابيضاضية والخطوط الخلوية تبدأ بالتعبير عن هذه الربائط [19]. توافقت نتائج دراستنا مع العديد من الدراسات التي ربطت بين وجود *FLT3* والمستويات العالية من LDH وبالتالي يمكننا التنبؤ بوجود هذه الطفرات من خلال الإجراءات الروتينية الغير باضعة ومنها LDH [20، 21]. في حين لم يُلاحظ أي ارتباط بين مستويات LDH المصلية والمرضى الحاملين لطفرة *NPM1* في دراستنا الحالية. إن طفرات *NPM1* مرتبطة بإنذارية جيدة عند مرضى الابيضاض النقوي الحاد، حيث أنَّ طفرات *NPM1* في الابيضاض النقوي الحاد تؤدي إلى توضع بين خلوي شاذ للبروتين في السيتوبلاسما، ما ينتج عنه نقص في الكمية الكلية لهذا البروتين. لا يمكن للنتيجة السابقة أن تحدد فيما إذا كانت وظيفة *NPM1* ستتأثر وتعمل كعامل ورمي، أو كابح للورم، أو كلتا الآليتين. حيث يتم دعم دور *NPM1* كـ proto– oncogene من خلال ملاحظة أن الخلايا الورمية في طور النمو والتمايز تُعبِّر بشكل زائد عنه فمستويات بروتين *NPM1* تكون مرتفعة في الخلايا السرطانية والغير متمايزة عنه في الخلايا الساكنة والهادئة، وبنفس الوقت يتم تثبيط الموت الخلوي المبرمج [22، 23]، نستنتج مما سبق أنّه لا بدَّ من معرفة إنذارية هذه الطفرات عند مرضى الـ AML لمعرفة الدور الذي تقوم به الطفرة، إلا أنه نستطيع القول بأنَّ عدم وجود الارتباط بينها وبين مستويات LDH المصلية يقودنا للتنبؤ بدورها الإيجابي ككابحة للورم. توافقت نتائجنا مع دراسة أجرتها الباحثة Walaa أظهرت أيضاً ارتباط سلبي بين العاملين [24]. أخيراً، يمكننا القول أنَّ المستويات العالية من LDH تكون مترافقة مع إنذارية سيئة ومعدل بُقيا منخفض عند مرضى الابيضاض النقوي الحاد، ويمكن الاعتماد عليه كفحص روتيني سريع الإجراء وغير مكلف. هذه الدراسة هي الأولى من نوعها على مرضى الابيضاض في مجتمعنا لكن تبقى بحاجة لمزيد من التأكيد من خلال دراسة الحالة الأدائية والوظيفية لدى المرضى للحصول على نتائج مستقلة.

Reference

1. الجمالي م، عزيز غ، صارم ر: مناطرة مستويات التعبير الجيني لجزيء الرنا الأصغريmiR-155 لدى عينة من مرضى ابيضاض دم نقوي حاد سوريين. *Tishreen University Journal -Medical Sciences Series* 2016, 37(5).

.2Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, Gaidzik VI, Paschka P, Roberts ND, Potter NE, Heuser M, Thol F, Bolli N: Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine* 2016, 374(23):2209-2221.

.3Qu H, Zheng G, Cheng S, Xie W, Liu X, Tao Y, Xie B: Serum miR-22 is a novel prognostic marker for acute myeloid leukemia. *Journal of clinical laboratory analysis* 2020, 34(9):e23370.

4.حسين ف، الشمالي س، أحمد ع: القيمة الإنذارية لل CD25 عند مرضى الابيضاض النقوي الحاد. *Tishreen University Journal -Medical Sciences Series* 2019، 41(4).
.5Gulley ML, Shea TC, Fedoriw Y: Genetic tests to evaluate prognosis and predict therapeutic response in acute myeloid leukemia. *The Journal of Molecular Diagnostics* 2010, 12(1):3-16.
6.حسين ف، أحمد ع، محمد نح: دور خزعة وبزل النقي في تشخيص الأمراض الدموية وغير الدموية (السليمة والخبيثة). *Tishreen University Journal-Medical Sciences Series* 2017, 39(5).
Housin F.7: القيمة الانذارية لكل من فيرتين المصل المصل والمشعر العالمي للإنذار ا. *Tishreen University Journal -Medical Sciences Series* 2022, 44(2):19-36.
8.سليمان س: دراسة مقارنة في سبل إحداث الهوادة ودعمها عند مرضى AML. *Tishreen University Journal-Medical Sciences Series* 2005, 27(1).
.9Hossain MJ, Xie L, Caywood EH: Prognostic factors of childhood and adolescent acute myeloid leukemia (AML) survival: Evidence from four decades of US population data. *Cancer epidemiology* 2015, 39(5):720-726.
.10Ferrara F, Mirto S: Serum LDH value as a predictor of clinical outcome in acute myelogenous leukaemia of the elderly. *British journal of haematology* 1996-627:(3)92 ، 631.
.11Shaaban Y, Taalab MM, Aref S, Mabed M: AML-029: The Prognostic Significance of Serum Lactate Dehydrogenase Level in Egyptian AML Patients. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 2020, 20:S174.
Housin F.12: القيمة الانذارية لكل من فيرتين المصل المصل والمشعر العالمي للإنذار ا. *Tishreen University Journal-Medical Sciences Series* 2022, 44(2):19-36.
.13Ede LC, O'Brien J, Chonmaitree T, Han Y, Patel JA: Lactate dehydrogenase as a marker of nasopharyngeal inflammatory injury during viral upper respiratory infection: implications for acute otitis media. *Pediatric research* 2013, 73(3):349-354.
14.حسين ف: دراسة راجعة على لاكتات ديهدروجيناز (LDH) المصل عند مرضى فقر الدم العرطل الخلايا. *Tishreen University Journal -Medical Sciences Series* 2019، 41(3).
.15Forkasiewicz A, Dorociak M, Stach K, Szelachowski P, Tabola R, Augoff K: The usefulness of lactate dehydrogenase measurements in current oncological practice. *Cellular & Molecular Biology Letters* 2020, 25(1):35.
.16Karami K, Akbari M, Moradi M-T, Soleymani B, Fallahi H: Survival prognostic factors in patients with acute myeloid leukemia using machine learning techniques. *PloS one* 2021, 16(7):e0254976.
.17Shihadeh F, Reed V, Faderl S, Medeiros LJ, Mazloom A, Hadziahmetovic M, Kantarjian H, Allen P, Ballas L, Pierce S: Cytogenetic profile of patients with acute myeloid leukemia and central nervous system disease. *Cancer* 2012, 118(1):112-117.
.18Xiao Z, Gong R, Chen X, Xiao D, Luo S, Ji Y: Association between serum lactate dehydrogenase and 6-0day mortality in Chinese Hakka patients with acute myeloid leukemia: A cohort study. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 2021, 35(12):e24049.
.19Levis M: FLT3/ITD AML and the law of unintended consequences. *Blood* 2011, 117(26):6987-6990.
.20Zhang Y, Zhao B-D, Wang C-C, Wang Y-G, Wang H-F, Wang J-H, Liu L-X, Lou F, Cao S-B, Hu X-X: A novel prognostic scoring model for newly diagnosed FLT3-ITD-positive acute myeloid leukemia. *American journal of cancer research* 2020, 10(12):4527.
.21Mahmood R, Altaf C, Malik HS, Khan SA: Clinico-Haematologic association and prognostic relevance of NPM1 and FLT3-ITD mutations in acute Myeloid Leukaemia. *Pakistan Journal of Medical Sciences* 2019, 35(1):23.

.22Kelemen K: The Role of Nucleophosmin 1 (NPM1) Mutation in the Diagnosis and Management of Myeloid Neoplasms. *Life* 2022, 12(1):109.
.23Zou Q, Tan S, Yang Z, Zhan Q, Jin H, Xian J, Zhang S, Yang L, Wang L, Zhang L: NPM1 mutant mediated PML delocalization and stabilization enhances autophagy and cell survival in leukemic cells. *Theranostics* 2017, 7(8):2289.
.24Walaa Fikry M: Lactate dehydrogenase (LDH) as prognostic marker in acute leukemia quantitative method. *J Blood Disord Transfus* 2017, 8:1-8.