دراسة بايولوجية لبعض المتغيرات الدموية في الأطفال المصابين بمرض اللوكيميا

عبير علي كاظم

قسم علوم الحياة / كلية العلوم

جامعة الموصل

الاستلام	القبول
2010 / 06 / 16	2010 / 11 / 03

Abstract

This study included several tests, and laboratory analysis to explore the presence of tumer cell and its classification of the tumer type, by the unit of blood tumer in Ibn-Alather hospital for children in Mosul.

The study involved (50) child serum trevisoly suffering leukemia and their age among (5-12) years with both gender. The results compared with another (50) healthy child of both gender and the same age. The analysis involved in accordions to tumer type which included WBC count and differential cells count, platelets count with the measurements of total heamoglobin in the blood in addition to determination the activity of adenosine deaminase in blood serum and corpusles cell hydrolysis.

The results revealed that adenosine deaminase activity was increased in comparison with the control group. Haemoglobin level, platelets count, total number of WBC, neutrophil cells were decreased. While lymphocyte cells increased however other types were within normal range.

الملخص

تم في هذا البحث اجراء العديد من الفحوصات والتحاليل المختبرية التي تستهدف الكشف عن وجود الخلايا السرطانية وتصنيف نوع الورم في وحدة اورام الدم في مستشفى ابن الاثير للاطفال في الموصل شملت عينات الدراسة الحالية امصال دم (50) طفل مصاب

بابيضاض الدم (سرطان الدم) Leukemia تراوحت اعمارهم بين 5-12 سـنة ومـن كـلا الجنسين وقورنت النتائج مع (50) حالة لاطفال اصحاء ومن كلا الجنسين ايضاً بنفس الفئـة العمرية مع اجراء مجموعة واسعة من التحاليل والفحوصات والاختبارات والتي تم اجراءهـا تبعا لنوع الورم والمتضمن تعداد خلايا الدم البيض (WBC) والذي يحدد العدد الكلي لخلايـا الدم البيض والعد التفريقي أو التمايزي لخلايا الدم البيض وتعداد الصفيحات الدموية وتقـدير الهيموكلوبين الكلي في الدم فضلاً عن قياس فعالية انزيم الادينوسين دي امينيز (ADA) فـي مصل الدم وخلايا الدم الحمرالمتحللة.

لوحظ ازدياد في فعالية انزيم الادينوسين دي امينيـز مقارنـة بمجموعـة الـسيطرة وانخفاض مستوى الهيموكلوبين وتعداد الصفيحات الدموية وانخفاض عام فـي العـدد الكلـي لخلايا الدم البيض وانخفاض نسبة خلايا الدم البيض العدلة Neutrophil وازدياد نسبة الخلايا اللمفية Lymplocytes في حين كانت باقي الانواع ضمن المستويات الطبيعية.

المقدمة: Introduction

ابيضاض الدم Leukemia هو تكاثر خلوي عشوائي لاحدى الخلايا المكونة للدم ممـا يؤدي إلى انتاج خلايا كثيرة فاقدة لوظيفتها وغير فعالة وغير متمايزة وتتجمع هذه الخلايا في نخاع العظم مما يؤدي إلى كبح نمو وتمايز الخلايا الطبيعية [1،2].

اكتشف المرض لاول مرة وسجل من قبل Virchow فـي بـرلين و Bennett فـي اسكوتلندا في سنة 1845 وفي سنة 1847، ابتكر Virchow كلمة Leu kamia من الكلمـة الاغريقية Leuk أي الخلايا البيضاء، emia أي في الدم [3].

يصنف المرض اعتمادا على الوصف الشكلي (المظهري) مشيرا إلـى نـوع الخلايـا الموجودة في نخاع العظم وربطها مع العدد الحقيقي لهذه الخلايا، حيث صنف إلى مجموعتين كبيرتين بالاعتماد على شدة المرض: مرض ابيـضاض الـدم الحـاد Acute Leukemia، مرض ابيضاض الدم المزمن Chronic Leukemia [2،4،5].

مرض ابيضاض الدم الحاد يتصف بالتكاثر السريع لخلايا الدم السرطانية والتي تتجمع في نخاع العظم مع وجود نسبة كبيرة من الخلايا الاروماتية Blastcell وتحدث هذه العمليـة في مرحلة مبكرة من عمر الخلايا أي قبل نضجها وتمايزها وهذا النوع يقسم إلى نوعين :

أ. مرض ابيضاض الدم الحاد اللمفي Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL).

ب. مرض ابيضاض الدم الحاد النخاعيني Acute Myloblastic Leukemia (AML).

حيث ان ابيضاض الدم اللمفي هو التسرطن الذي يصيب خلايا المنشأ التي ستكون فيما بعد خلايا لمفاوية من نوع B و T اما ابيضاض الدم الحاد النخاعيني فهو التـسرطن الـذي

يصيب خلايا المنشأ في نخاع العظم التي ستكون فيما بعد خلايا الدم الحبيبية Granulocytes والحمر Erythrocytes والعملاقة Megakaryocytic اما في ابيضاض الدم المزمن تكون الخلايا المصابة هي خلايا ناضجة وتكون نسبة الخلايا السرطانية المنتقلة والمنتشرة في الـدم قليلة وهذا يقسم ايضاً إلى قسمين:

أ. مرض ابيضاض الدم المزمن اللمفي Chronic Lymphoblastic Leukemia (CLL).

ب. مرض ابيضاض الدم المزمن النخاعي Chronic Myloblastic Leukemia (CML).

في النوع الاول تكون الخلايا المصابة بالتسرطن هي الخلايا اللمفاوية في الدم من نوع B و T اما النوع الثاني فتكون الخلايا المتسرطنة هي الخلايا النخاعية في الدم وهي تضم كل انواع الخلايا الموجودة في الدم عدا الخلايا اللمفاوية [3,2,1].

على الرغم من ان اسباب حدوث المرض في الانسان غير معروفة الا انه هناك عـدة نظريات حول المسببات وحول العوامل التي قد يكون لها دور في احداث ونـشوء المـرض وذلك لوجود دلائل حول دور هذه العوامل [6] واهم هذه العوامل الاشعاع والمواد الكيميائيـة مثل البنزين والمـواد المؤلكلـة Alkalyting ageut والفايروسـات والعوامـل الجنينيـة والوراثية [8,7].

المواد وطرائق العمل:

أولاً: جمع العينات

تم حسب التوزيع التالي:

1. العينات السليمة: تم الحصول عليها من اطفال اصحاء بعد سؤال ذويهم عن حالتهم الصحية والتأكد من عدم اصابتهم باي حالة مرضية أو فسلجية تؤثر على نتائج البحث بلـغ عـدد العينات (50) عينة (22) ذكور و (28) إناث وبأعمار تراوحت بين (5-12) سنة.
2. العينات المرضية: تم الحصول عليها من مرضى مشخصين بالاصابة بسرطان الدم مـن قبل الاطباء اخصائيين من مستشفى ابن الاثير للاطفال في الموصل شعبة اورام الدم وبلغ عددهم (50) طفل مريض (18) ذكور و (32) إناث وبأعمار تراوحـت بـين (5-12) سنة.

اما الفحوصات التي تم اجراؤها فهي قياس فعالية انزيم الادينوسـين دي امنيـز فـي متحال وخلايا الدم الحمر ومصل الدم، العد التفريقي لخلايا الدم البيض، العدد الكلـي لخلايـا الدم البيض وحساب تقدير الهيموكلوبين وتعداد الصفيحات الدموية وتم التعبير عـن النتـائج بواسطة المعدل والانحراف القياسي باستخدام t-test لاظهار الفروقات في معـدل التغيـرات الحاصلة وباستخدام مستوى للثقة Confidence limit (P<0.05) كأهمية احصائية [9].

ثانياً: أ. تحضير المصل:

تم تجزئة عينة الدم المسحوب استناداً إلى نوع الفحص حيث وضع الدم في انابيب بلاستيكية ذات اغطية حاوية على مادة مانعة للتخثر وذلك لفحوصات حساب العد الكلي لخلايا الدم البيض [10،11] وتقدير الهيموكلوبين وعدد الصفحيات الدموية والعدد التفريقي لخلايا الدم البيض وذلك عن طريق عمل مسحة الدم على شريحة زجاجية مصبوغة بصبغة لشمان وحساب النسبة المئوية لكل نوع من خلايا الدم البيض [12] اما بالنسبة لقياس فعالية انزيم الادينوسين دي امينيز في المصل فوضع الدم في انبوب بلاستيكي ذو غطاء محكم وخال من مانع التخثر وترك في درجة 25م لحين تخثره ومن ثم وضع في جهاز الطرد المركزي وتم سحب المصل الخالي من خلايا الدم الحمر.

ب. تحضير متحال خلايا الدم الحمر:

يقصد بمتحال خلايا الدم الحمر Heamolysate هو المحلول المتكون نتيجة لتحطم اغشية خلايا الدم الحمر والذي يتم بعملية التحال الازموزي حيث تم اخذ حجم واحد من خلايا الدم المغسولة ثلاث مرات واضيف اليها (19) حجم من محلول خلايا الدم الحمر (0.09% كلوريد الصوديم) [13،14].

تم حساب تقدير الهيموكلوبين الكلي باستعمال محاليل جاهزة من شركة Randox البريطانية [15،16].

اما بالنسبة لتعداد الصفيحات الدموية باستخدام حجيرة التعداد Improvd neubauer chamber والمحلول المخفف اوكزالات الامونيوم بتقدير 1% [12].

ثالثاً: قياس فعالية انزيم ادينوسين دي امينيز:

تم القياس باستخدام الطريقة اللونية والتي تعتمد على تحديد كمية الامونيا المتحررة في خليط التفاعل نتيجة لازالة الامين من الادينوسين وتحوله إلى الانوسين [17،18] وتم التعبير عن الفعالية النوعية للادينوسين دي امينيز نانومول من الادينوسين المتحول لكل دقيقة لكل ملغم بروتين بالاستناد إلى منحني قياسي من كبريتات الامونيوم. اما تقدير البروتين في مصل الدم (لحساب الفعالية النوعية) باستخدام البومين المصل البقري محولاً قياسياً [19].

النتائج والمناقشة

- صورة الدم الكاملة Complete Blood picture

الهيموكلوبين عبارة عن بروتين كروي ذي وزن جزيئي يقدر بـ 64456 دالتون وظيفته الرئيسية نقل الاوكسجين في خلايا الدم الحمر ويتكون من اربعة سلاسل متعددة الببتيد

زوج من نوع واحد وزوج من نوع آخر وقد تم قياس تقدير الهيموكلوبين الكلي في الدراسة الحالية إذ لوحظ وكما هو موضح في الجدول رقم (1) انخفاض مستوى الهيموكلوبين في الاطفال المصابين بابيضاض الدم مقارنة بالاطفال الاصحاء إذ كان معدل تقدير الهيموكلوبين في المرضى ($9.85 \text{ g/dl} \pm 0.19$) مقارنة بمجاميع السيطرة إذ كان ($12.57 \text{ g/dl} \pm 0.21$).

ان هذا الانخفاض المعنوي يشير إلى ان هؤلاء المرضى يعانون من فقر الدم والذي يعد احدى العلامات السريرية للمرض ومن الجدير بالذكر ان معظم الادوية المستخدمة في العلاج لها اعراض جانبية كثيرة ومن اهمها خفض نسبة خلايا الدم وبالتالي انخفاض معدل تقدير الهيموكلوبين [20، 21، 22] بالاضافة إلى انه هناك اختلاف في نسبة البروتينات التي تتواجد في مصل الدم [23، 24] حيث لوحظ في احدى الدراسات التي تم فيها قياس نسبة البروتينات الموجودة في المصل للمرضى المصابين بالسرطان وجود نقص بنسبة البروتينات بالاشخاص الاصحاء [25] ويعد فقر الدم من اكثر اضطرابات الدم المرافقة لمعظم الحالات السرطانية ودرجة فقر الدم يعكس مدى تفاقم المرض والتي تؤدي إلى قلة كمية الهيموكلوبين وبالتالي قلة الاوكسجين الواصلة إلى الخلايا [26].

جدول 1: معدل قيم المرضى والسيطرة لتقدير الهيموكلوبين والعدد الكلي لخلايا الدم البيض والصفيحات الدموية

نوع الفحص	المرضى		الاصحاء	
	المعدل	الانحراف القياسي	المعدل	الانحراف القياسي
تقدير الهيموكلوبين g/dl	9.85*	± 0.21	12.57	± 0.19
العدد الكلي لخلايا الدم البيض 10^9/L	4.32*	± 0.29	8.89	± 0.36
تعداد الصفيحات الدموية 10^9/L	157.3*	± 7.31	240.4	± 9.34

* معنوي عند ($p<0.05$)

خلايا الدم البيضاء خلقها الله في الجسم لتشكل وسائل دفاعية مناعية متحركة تعمل وقت الحاجة اليها وذلك لمهاجمة وقتل الميكروبات الممرضة التي تستطيع التغلب على وسائل الدفاع الاولية في الجسم حيث تتمكن الميكروبات من غزو انسجة الجسم وسوائله وبذلك يحدد التعداد الكلي لخلايا الدم البيض مقدرة الجسم على مكافحة العدوى، حيث كان تعداد خلايا الدم البيض في الاطفال الاصحاء (8.89×10^9/L) في حين في الاطفال المرضى قيد الدراسة (4.32×10^9/L) وكما هو موضح في الجدول الآنف الذكر، إن هذا الانخفاض الواضح في التعداد الكلي لخلايا الدم البيض يؤكد على ان المرضى يعانون من خلل في دفاعات الجسم الخلوية [27] وفي دراسة اجراها Vidal وجد ان اكبر نسبة من المرضى المثبطين مناعيا هم المصابين بنقص المناعة الذاتي اولا ومرضى ابيضاض الدم ثانيا [28] وهذا الانخفاض يعد

مؤشر على حدوث خلل وظيفي فسلجي في الخلايا البيض. ان الاذى التلقائي الـذي يـصيب خلايا الدم نتيجة الكرب التأكسدي لدى مرضى سرطان الدم يؤدي إلى تحلل خلايا الدم وتوقف نموها [29] إذ تكون الخلايا المناعية اجساما مضادة تهاجم الخلايا المولدة لخلايا الـدم وفـي حالة تأثر نخاع العظم بالخلايا السرطانية المنتشرة فانه يؤدي إلى تكوين خلايا الـدم بـشكل طبيعي ثم قلة عدد هذه الخلايا المتكونة [30، 31].

خلايا الدم البيضاء وسائل دفاعية مناعية متحركة وتتواجد بخمسة انواع رئيسية النوع الأول: هي الانواع التي تتخلق في نخاع العظم وتدفع خارجه لتدور في الدم إلـى ان يحـين وقت الحاجة اليها لتتجمع في النسيج الذي يحتاج لآليات دفاعاتها والـتخلص مـن الاجـسام الغريبة والمكروبات الغازية لها وهي البيض العدلـة أو ذوات النـواة المتعـددة الفـصوص Neutrophils، البيض الحمضة Eosinophils، البيض القاعدية Basophils. امـا النـوع الثاني: فهي الانواع التي تتخلق في الغدد اللمفاوية وتدفع خارجها لتدور في الدم إلى ان يحين وقت الحاجة اليها لتتجمع في النسيج الذي يحتاج لآليات دفاعاتها المناعية وهي نوعان: البيض البلعميـة اللمفاويـات Lymphocytes تتواجـد علـى نـوعين اللمفاويـات البائيـة B-Lymphocytes واللمفاويات التائيـة T-Lymphocytes، البـيض وحيـدات النـوى Monocytes.

وعلى هذا الاساس تم حساب العد التفريقي أو التمايزي لخلايا الدم البيض وكما موضح فـي الجـدول (2) كـان معـدل خلايـا العدلـة المفصـصة النـواة فـي المرضـى (57.56 ± 2.01)% في حين معدلها في الاطفال الاصحاء (65.46 ± 2.01)% بينت نتائج التحليل الاحصائي انخفاض واضح في معدل هذه الخلايا على العكس من الخلايـا اللمفيـة إذ كان معدلها (30.30 ± 2.14)% في الاطفال الاصحاء بينما في مرضـى ابيـضاض الـدم (36.20 ± 2.13)%.

جدول 2: معدل قيم السيطرة والمرضى للتعداد التفريقي لخلايا الدم البيض

نوع الكرية	المرضى		الاصحاء	
	المعدل	الانحراف القياسي	المعدل	الانحراف القياسي
Neutrophil الخلايا العدلة المفصصة النواة	%57.5*	2.01 ±	%65.46	2.10 ±
Lymphocyte الخلايا اللمفية	%36.20*	2.13 ±	%30.30	2.14 ±
Monocyte الخلايا وحيدة النواة	%4.10	0.42 ±	%2.80	0.32 ±
Eosinophil الخلايا الحمضة	%2.10	0.31 ±	%1.24	0.27 ±
Basinophil الخلايا القعدة	%0.13	0.10 ±	%0.18	0.06 ±

* معنوي عند ($p<0.05$)

وبالنسبة لباقي الأنواع Eosinophil وBasophil لم يلاحظ اختلاف أو فرق معنـوي في قيمها بين الاطفال الطبيعيين والمرضى وكذلك الحال بالنسبة للـ Monocytes إذ كانت قيمها ضمن الحدود الطبيعية ان سبب انخفاض اعداد الخلايا البيض العدلة المفصصة النـواة يعود إلى اصابة كافة مرضى سرطان الدم بحالات تجرثم الدم ببعض انواع البكتريا وكـذلك الخضوع للعلاج الكيمياوي المشدد إذ يحدث خلالها انخفاض شديد لخلايا الدم العدلة [32] وقد درس الخال الذي يحدث في وظيفة هذه الخلايا حيث وجد انه يعود إلى عدم قدرة هذه الخلايا على الهجرة من موضع الالتهاب وعدم قدرتها على البلعمة اما بالنسبة للـ Lymphcyte فان سبب الزيادة مؤشر واضح لزيادة نشاط نخاع العظم [33].

وقد اشارت احدى الدراسات إلى ان الاصابة بابيضاض الدم يؤدي إلى انتاج هرمونات واجسام مضادة وسايتوكاينينات والتي بدورها تؤدي إلى تعطيل النمو والوظيفة الطبيعية لخلايا الدم البيض والحمر والصفيحات الدموية [34].

ان الصفائح الدموية لازمة لوقف النزف عند حدوث القطـوع أو الجـروح بمختلـف الانسجة وذلك لدورها الرئيسي فـي تكـوين التجلطـات وكمـا هـو مبـين فـي الجـدول (1) إذ كان عدد الصفائح الدموية في مرض ابيضاض الدم ($157.3 \pm 7.31\times10^9$/L) اما في الاطفال الاصحاء ($240.4 \pm 9.34 \times 10^9$/L) ان هذا الانخفاض الواضح نتيجة تلقي العلاج الكيمياوي ولفترات طويلة بالاضافة إلى كونه احد علامات المرض ويظهر هـذا الانخفـاض على شكل حبيبات وبقع حمراء تحت الجلد أو كدمات غير مبررة بلون غامق أو لادنى تكـدم اضافة إلى سهولة النزف من اللثة أو الفم ويتم التوصية بنقل الصفائح عـادة عنـد انخفـاض تعدادها إلى ما بين (10.000-20.000) مم^3 أو عند حدوث نزف، وتجدر الاشـارة إلـى ان حوالي الثلثين من اجمالي الصفائح الدموية تستقر لوقت طويل في الطحال ومـن المعتـاد ان يؤدي أي اختلال في وظائفه مثل التضخم إلى انخفاض هائل في عددها بينما يرتفع العدد إلى مستويات عالية جداً في حالة استئصاله [35] حيث اشارت احدى الدراسات الى انخفاض فـي عدد الصفيحات الدموية بعد اخذ الجرع الاشعاعية المستخدمة في عـلاج الاورام الـسرطانية [33] وفي دراسة اخرى اشارت إلى انخفاض في معدل الصفيحات الدموية مع زيادة في حجم الكرية الحمراء في الاشخاص المصابين بالاورام السرطانية [32].

ان انزيم الادينوسين دي امينيـز Adenosine deamines مـن الانزيمـات ذات الاهمية السريرية ويختصر بـ (ADA) يحفز الازالة الامينية غير العكسية بتفاعـل التحلـل المائي للانزيم ويحوله إلى الانوسين مع تحرر الامونيا [36] وهو من الانزيمات المنتشرة في العديد من الانسجة والخلايا ويعد هذا الانزيم ذو اهمية خاصة إذ يوجد هناك عدد من الـدلائل التي تدعم دوره في عملية التنظيم والتمايز والنمو الخلوي [37]، ويوضح الجدول (3) فعاليـة

الانزيم في مصل ومتحال خلايا الدم الحمر في الاطفال الاصحاء إذ كان معدل الفعالية (16.26) في المصل (60.50) في متحال خلايا الدم الحمر ويوضح الجدول الانف الذكر فعالية الانزيم في مصل ومتحال خلايا الدم الحمر في المرضى إذ كان معدل الفعالية (22.06) في المصل و (80.13) في متحال خلايا الدم الحمر ومن التحليل الاحصائي لوحظ انه هناك فرقا معنويا يشير إلى وجود ارتفاع كبير في فعالية هذا الانزيم في مرضى ابيضاض الدم وهذا ما تشير اليه البحوث إذ لوحظ زيادة فعالية الانزيم في خلايا الدم الحمر في حالات فقر الدم التحللي وامراض السرطان [38] ان هذه الزيادة تؤكد حدوث اضطرابات في اجهزة الجسم ولا سيما الكبد والطحال مما ادى إلى اصابتها وبالتالي تنخر خلاياها وتسرب محتوياتها من الانزيم إلى المصل وبالتالي ازدياد فعالية الانزيم بالشكل الملحوظ في النتائج كذلك لوحظ زيادة مستوى فعالية الادينوسين دي امينيز في حالات الاختلال الوظيفي لخلايا الدم وخصوصا خلايا الدم الحمر [40،39].

جدول 3: فعالية انزيم الادينوسين دي امينيز في مصل ومتحال خلايا الدم الحمر في المرضى والأطفال الأصحاء

الانزيم	المرضى		الاصحاء	
انزيم الادينوسين دي امينيز	المعدل	الانحراف القياسي	المعدل	الانحراف القياسي
مصل الدم	22.06*	± 0.41	16.26	± 0.20
متحال خلايا الدم الحمر	80.13*	± 2.40	60.50	± 1.30

* معنوي عند ($p<0.05$)

المصادر

1) Charles, G.J; Robert, G.C. and Joseph, L. Cecil essential of medicine, 5th ed. Saunders Company. London. (2001).
2) Harris, N.L. Jaffe, E.S. and Diebold, J. Clin Oncol. Vol:1 pp:34-37. (1999).
3) Ghadage, D.P. and Bal, A.M. Braz. J. Infect. Dis Vol:6. pp:220-240. (2007).
4) Peters Drof, R.G.; Asams, R.D.; Brannwal, E., Isselbactter, K.L. Martin, J.B. and Wilson, J.O. Harrison's princiole of niternal medicine. (1983).
5) Bennett, J.M.; Catouky, D. And Daniel, M.T., Br. J. Hematol.; 33:451-458. (1976).

6) Dale, D.C. and Federman, D.O. Scientifrc American medicin. Web MDINC. (2003).

7) Leadingg ham, J.G and warrell, D.A. (2008) Concise oxford text book of medicine – oxford university press, New York. USA. (2008).

8) Thirman, M.J. and Larson, R.A. Hematol. Oncol. Clin. Nov., 10:293. (1996).

9) Steel, R.G. and Torrie, J.H. Principler and procedures of statistics a Biometricol Approach. 2nd ed., McGraw-Hill, Inc., Singapore. (1980).

10) وحيد، أحمد محمد وسالم، عالية كاظم. "علم أمراض الدم العملي" وزارة التعليم العـالي والبحث العلمي، هيئة المعاهد الفنية. (1990).

11) Evatt, B.L. William, N.G. Lewis, S.M. and McArthuy J.R. Fundamental diagnostic hematology anemia. U.S. depratment of healtha human services and world health organization Geneva, Switzerland. (1992).

12) Dacie, J.V. and Lewis, S.M. Practical hematology. 6th ed. Chorchil livingstone, U.K. (1984).

13) Price, N.C. and stevens, L. In "Fundamentals of Enzymology" 2nd. Oxford University Press. (1989).

14) Beulter, E., Biume, K.G., Valentine Kaplan, D.C. Loka, G.W. Ramot, B.and Valentine W.N., J. Haematol. 35: 331-340. (1977).

15) Drabkin, D.L. and Austin, J.H. "Tools of Biochemistry" J. Biol. Chem. Vol:3 pp. 112-51. (1935).

16) Makarem, A. Clinical chemistry, principles and techniques. 2nd ed. R.F. Henry D.C. cannon, J.W. winkefman, Editors. Harper and Row, Hagerstown. Vol:1 pp: 128-135. (1974).

17) Suga, M. Ando. M.Nishkaw, H. And Arakis, S., Japanese. J. Med. 30: 103-112. (1991).

18) Guisti, G., Adenosine deaminase: In Method of Enzymatic analysis. 2nd ed. Bergmeyer, H U. New York, Academic press. (1974).

19) Lowry, D.H. Rose brough, N.J, Farr, A.L and Randoll, R.L., J. Biol. Chem. 193: 265-275. (1951).

20) Devita, V., T. Hcllman, S. And Rosen berg, S.A. Cancer prinneiple of practice of oncology. 7th ed., Lippincott williams and Wilkins. Philadelphia, U.S.A. (2005).

21) Rodak,B.F. Hematology:Clinical principled and applications. 2nd ed., W.B. Sanders company, U.S.A. (2002).

22) Spence, R.A.T. and Johnston, P.C. Oncology Ocford Uni. Press. Ine, New York. (2001).

23) Bunnerji, R.; Kitada, Sh., Flinn, L.W.; Pearrson, M.; Young, D.; Reed. J.C. and Bynal, J.C., J. Clin. Onco., Vol. 21. (Issue, 8): 1466.1471. (2003).

24) M., Chael, B.. Roger, L.W. and Lumreuce F., JAC. 48: 417-420. (2001).

25) الحسني، أوس موفق، رسالة ماجستير، كلية العلوم جامعة الموصل، العراق.، (2005).

26) Ramon, B.O., Afri Can. J. Biomed. Res. 81-82. (2002).

27) Gasmev, R.M.; Hahn, J. A. And Small, O.M., Med, Biomed: 971-978. (1999).

28) Remington, J.S., Clin. Infect. Dis, 17, 424-35. (1993).

29) Sushil, K. and Robert, M.C., J. Bio. Chem. 48: 1850-1855. (1999).

30) Al-Hoidari. S. And Al-Alwan, H., Fac. Med. J. 44. (1): 117-124. (2002).

31) Kim, S., Kim, J., Ko, Y., Koo, E. Chung, H., and Lee-Kim, C., J. Clin. Invest. 47 (2): 126-130. (2003).

32) Colastersky, J.; Paesmans M. And Rabenstein E., J. Clin. Oncal., 18: 303-351. (2001).

33) Wainscoat, J. S., Thein, S.L. and Weatherall. D.J. Thalassaemia intermedia blood. Review 1: 273-279. (1987).

34) Coskun, H.S. ozlem , ER., Tanriverdi and Altinbas M., Turk J. Haematol. 20 (2): 107-110. (2003).

35) Sato, A. Imaizumi, M. Tamura, M. And Linuma, K., Acto Haematol. J. 101: 163-164. (1999).

36) Mikaeil, M. H. And Al-Chalabi, K, Rafidian J. Sci. 11: 23-37. (2000).

37) Fraco, R. And Centelles, J. Am. J. Gastroentre, 25: 155-170. (1989).

38) Kobayasni, F., Ikeda, T. Marumo, F. and sato, C. Adenosine deaminase isoenzymes in liver disease. Am. J. Gastroenterol. 88: 200-271. (1993).

39) Chottiner, E.G. Cloft, H. J., Tartaglia, A. P. And Mitehel, B.S., J. Clin Invest. 49: 1001-1005. (1987).

40) Magrath, I. Cancer in a developing country, INCTR., Vol.: 4, pp: 133-147 (2007)