

The role of bone marrow biopsy and bone marrow aspiration in diagnosing hematological and non-hematological diseases (benign and malignant)

Dr. Firas Hussein*
Dr. Issa Ahmad**
Nour Hajj Mohamad***

(Received 31 / 5 / 2017. Accepted 14 / 9 / 2017)

□ ABSTRACT □

Background: Bone marrow screening is an important diagnostic tool that is indispensable especially in the diagnosis of hematological diseases and fairly non-hematological diseases that cause disturbances in the work of bone marrow. There are two ways to examine the bone marrow through an aspiration or biopsy. They are complementary, as they achieve a thorough evaluation of bone marrow rite and provide the ultimate interpretation most often. It is a simple, easy to operate and relatively safe method. In addition, bone marrow studying is an important procedure for determining the degree and stage of the disease, the identification of alarm agents, and the evaluation of the therapeutic response in some disorders. And it is essential to keep in mind the recent complementary tests of immunofinotyping, molecular genetics ,cytogenetic and its role in determining therapeutic and prognostic bases.

Methods: The study was conducted on the patients who visited the Division of Hematology at Alasad and Tishreen University Hospitals between May 2015 and 2016 who gave a Contraindicated to study bone marrow such as pancytopenia, anemia, high ESR, thrombocytopenia. A detailed clinical story was taken. Clinical examination assessment were recorded from paleness, fatigue, lack of appetite or weight loss, enlargement of lymph nodes, or Splenomegaly and Hepatic hyperplasia, was also investigated .Laboratory valves were recorded for patients. We performed bone marrow removal and biopsy for all patients enrolled in the study, and Bone marrow aspiration was read by a Hematologist, and Bone marrow biopsy was also read by a pathologist.

Results: The biopsy was diagnosed in 120 cases compared to 64 cases diagnosed by aspiration, the sensitivity and quality of the biopsy was 100% for the diagnosis of metastases mylofibrosis and aplastic anemia . The quality of the aspiration was high for the diagnosis of mylodysplasia syndrome and infections. While the sensitivity of the aspiration was high for the diagnosis of metastases bone marrow and mylofibrosis. The most frequently observed diagnosis in study patients was tumor metastases.

Conclusion: Bone marrow aspiration and biopsy are two important, complementary procedures for diagnosis and bone marrow studying. It is preferable to conduct a bone marrow study in the elderly when there is abnormal hematological. When there is an isolated anemia or pancytopenia, it is preferable to perform both bone marrow aspiration and biopsy because this increases the rate of access to the diagnosis. To evaluate complete remission of tumors in patients undergoing chemotherapy, bone marrow biopsy is preferred. In case of suspicion of the presence of an infectious disease caused by the laboratory hematological disorder, it is preferable to only perform aspiration. Bone marrow biopsy should be performed at each hypo cellular aspiration.

Key words: bone marrow aspiration, bone marrow biopsy.

* Assistant Professor, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

** Associate Professor, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

*** Postgraduate Student, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

دور خزعة وبزل النقي في تشخيص الأمراض الدموية وغير الدموية (السليمة والخبيثة)

الدكتور فراس حسين*

الدكتور عيسى أحمد**

نور نزار حاج محمد***

(تاريخ الإيداع 31 / 5 / 2017. قُبِلَ للنشر في 14 / 9 / 2017)

□ ملخص □

المقدمة: فحص نقي العظم هو أداة تشخيصية هامة لا غنى عنها في تشخيص الأمراض الدموية خاصة والامراض غير الدموية الى حد ما التي تسبب اضطرابات في عمل النقي. هناك وسيلتان لفحص النقي اما عبرالبزل أو الخزعة وهما عيتان متكاملتان كونهما تحققان تقييم شامل للنقي وتقدمان التفسير النهائي في معظم الأحيان. وهي وسيلة بسيطة و سهلة الاجراء وامنة نسبيا . وبالإضافة إلى ذلك، تعد إجراء هام لتحديد درجة ومرحلة المرض و تعيين عوامل الانتار وكذلك في تقييم الاستجابة العلاجية في بعض الاضطرابات. ولا ننسى الاختبارات التكميلية الحديثة من التآلق المناعي و الدراسة الخلوية الوراثية والجزيئية ومالها من دور في تحديد أسس علاجية واذنارية

الطرائق: شملت عينة البحث المرضى المراجعين لشعبة أمراض الدم في مشفي الاسد و تشرين الجامعيين في اللاذقية ولديهم استنطاب لدراسة نقي العظم تشمل فقر دم غير مفسر ،نقص عناصر دم،نقص او ارتفاع صفيحات ،ارتفاع سرعة تنقل ،ضخامات عقدية اوحشوية،حمى مجهولة السبب علما انه تم استبعاد عينات المرضى التي تم تشخيصها بسهولة بالبزل وذلك خلال الفترة ما بين ايار 2015 وحتى تموز 2016، وكان عدد المرضى في عينة البحث 236 مريضا. تم أخذ قصة سريرية مفصلة للمرضى. تم تسجيل موجودات الفحص السريري من شحوب أو تعب أو نقص شهية أو نقص وزن، كما تم البحث عن وجود ضخامات العقد للمفاوية أو ضخامة الطحال والكبد. تم تسجيل الموجودات المخبرية للمرضى. قمنا بإجراء بزل وخزعة نقي العظم لكل المرضى الذين تم ادخالهم في الدراسة، وتمت قراءة بزل نقي العظم من قبل أخصائي أمراض الدم، كما تم قراءة خزعة نقي العظم من قبل أخصائي التشريح المرضي.

النتائج: كانت الخزعة مشخصة في 120 حالة بالمقارنة مع 64 حالة مشخصة عن طريق البزل، وكانت حساسية ونوعية الخزعة 100% لتشخيص النقائل وتليف النقي وفقر الدم اللاتسجي، وكانت نوعية البزل مرتفعة لتشخيص عسر تصنع النقي والإصابات الانتانية. بينما كانت حساسية البزل مرتفعة لتشخيص النقائل وتليف النقي. كان التشخيص الأكثر مشاهدة عند مرضى الدراسة هو النقائل الورمية.

الخلاصة: إن بزل وخزعة نقي العظم إجراءان مهمان لدراسة نقي العظم. كما أن بزل وخزعة نقي العظم إجراءان متكاملان لوضع التشخيص. يفضل إجراء دراسة لنقي العظم عند المتقدمين بالعمر عند وجود إي اضطراب دموي. وعند وجود فقر دم معزول أو نقص عناصر دم شامل يفضل إجراء كل من بزل وخزعة نقي العظم لأن ذلك يزيد نسبة الوصول إلى التشخيص. لتقييم الهوادة الدموية عند المرضى قيد العلاج الكيماوي يفضل إجراء خزعة نقي العظم. وعند الشك بوجود مرض انتاني مسبب للاضطراب الدموي المخبري يفضل الاكتفاء بإجراء بزل نقي العظم. يجب إجراء خزعة نقي العظم عند كل بزل فقير الخلوية.

الكلمات المفتاحية: بزل نقي العظم، خزعة نقي العظم،

* مدرس - أمراض الدم - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

** أستاذ مساعد - التشريح المرضي - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

*** طالبة دراسات عليا (ماجستير) - أمراض الدم - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

مقدمة:

نقي العظم هو نسيج منظم ومخصص بدقة عالية و ليس خليط عشوائي من مختلف الخلايا. يتألف من النسيج المولد للدم و لحمة النسيج الضام (الشبكة الوعائية، الخلايا الشبكية، الخلايا الشحمية والالياف العصبية التي توفر المكان والبيئة المناسبة).

إن النقي الموجود في تجويف العظام هو الموقع الوحيد الفعال لتكوين الدم عند البشر. ينتج النقي حوالي 6 مليارات خلية لكل كيلوغرام من وزن الجسم يوميا. يتراجع النقي الفعال المكون للدم (النقي الأحمر) بعد الولادة حتى وقت متأخر من المراهقة، وبعد ذلك يتركز في الجمجمة، الفقرات، الكتف، الحوض، الأضلاع، القص. تحل الخلايا الدهنية محل الخلايا المكونة للدم في عظام اليدين والقدمين والساقين والذراعين (النقي الأصفر). تحتل الدهون ما يقرب من 50 في المئة من مساحة النقي الأحمر في البالغين. يحدث المزيد من التحول الدهني ببطء مع الشيخوخة. يمكن أن يعود نخاع الأصفر إلى مكان فعال لتكوين الدم في حالات معينة مزمنة كما هو الحال في فقر الدم الانحلالي المزمن [1].

طرق دراسة النقي العظم:

يضطرب نقي العظم في كثير من الاحيان في مجموعة متنوعة من الامراض الدموية وغير الدموية. يعتبر بزل النقي وسيلة لا غنى عنها لدراسة مكونات الدم وخاصة من الناحية المورفولوجية، في حين تعتبر الخزعة ذات قيمة اكبر في دراسة الخلية ونمط توزع الخلايا وبنية النقي الهيكلية. إن فحص نقي العظم عن طريق كل من الخزعة أو البزل هو إجراء روتيني لتقييم معظم الأمراض الدموية الخبيثة وغير الخبيثة التي تصيب النقي [2,3].

طرق دراسة بزلة النقي :**الدراسة الخلوية:**

إن بزل نقي العظم مفيد لتقييم الخلوية و طبيعة الخلايا المحببة واللمفاوية والحمراء والنواءات بشكل دقيق بكافة اشكالها ومراحل تطورها . يتم تمييز تطور تكون الكريات الحمر عن طريق زيادة تدريجية في الكروماتين وفقدان النواة وصغر حجم الخلية مع زيادة في السيترولازما وتغيرها لتصبح محبة للحمض بسبب زيادة صنع الهيموغلوبين. وأولها هو سليفة الأرومة الحمراء، أرومة الحمراء قاعدية، وأرومة الحمراء عديدة الاصطباغ وهي (تحتفظ بالقدرة على الانقسام)، في حين أن المراحل الأخيرة هي الناضجة، حيث يتم خسارة للنواة قبل المرحلة الشبكية مع تغيير في الشكل من الشكل الكروي لسلائف السلسلة الحمراء إلى قرص مقعر الوجهين (الكرية الحمراء الناضجة).

ويتميز تكون المحببات بالإنتاج التدريجي لحبيبات السيترولازما التي تميز العدلات الناضجة، الحمضات، والاسسات و(تسمى مجتمعة المحببة). في حين تكون الأرومة النقية، سليفة النقية، والنقوية مراحل تحتفظ بالقدرة على الانقسام . ترتبط الوحيدات ارتباطا وثيقا بالمحببات بسبب اشتقاقها من نفس الخلية السلف الملتزمة. ومن السهل التعرف على النواءات كونها أكبر الخلايا ، وهي تتطور من السلائف الملتزمة العرطلة المتعددة الصبغيات وتمتاز بتعدد الانوية مع سيترولازما واسعة . تتحرر الصفائح من سيترولازما النواءات وتتطلق للدوران . يتم توزيع الخلايا الليمفاوية عادة بشكل مفرد، ولكن قد تشكل مجاميع صغيرة التي تكون مرئية في البزولات . تشكل خلايا البلازمية عادة 0-2% من نسبة الخلايا في النقي ، وهي صغيرة ومتميزة بشكل جيد وهي اما تتضج في النقي او في الجهاز الشبكي البطاني والتموس [4].

التميط المناعي Immunofeotype :

يمكن تحديد هوية الخلايا عن طريق تحديد النمط المناعي لها والذي يعتمد على دراسة واسمات الخلية وهي: المستضدات، الأنزيمات التي توجد في الهيولى أو النواة، الغلوبينات المناعية الموجودة على سطح الغشاء الخلية أو في هيولها ويتم تحديد هذه الواسمات بواسطة أصداد وحيدة النسيلة ضد هذه المكونات [5،6].

الطرق المناعية المستخدمة في دراسة التمييط المناعي [7]:

- الكيمياء النسيجية المناعية Immunohistochemistry
- الومضان المجهرى Fluorescence microscopy
- القياس الخلوي بالتدفق Flow cytometry : وهي الافضل كونها تسمح بفحص أعداد كثيرة من الخلايا، تقدم معايير تصنيفية أكثر موضوعية من الطرق المخبرية الأخرى و أكثر حساسية في تحديد تحت الأنماط الخلوية النادرة لأنها تستطيع فحص أعداد كثيرة من الخلايا بسرعة أكثر من الفحص المجهرى. قدرتها على جمع البيانات بشكل قائمة تمكن إجراء دراسة لاحقاً.

التشخيص الجزيئي :

علم الوراثة الخلوية هو فرع من علم الوراثة التي تعنى بكيفية ارتباط الكروموسومات بسلوك الخلية، وخاصة لسلوكها أثناء الانقسام والانقسام الاختزالي. وتشمل التقنيات المستخدمة تمييط نووي، وتحليل الكروموسومات G النطاقات، غيرها من التقنيات النطاقات الوراثة الخلوية، وكذلك علم الوراثة الخلوية الجزيئية مثل التهجين الموضعي المتألق (FISH) والتهجين الجينومي المقارن (CGH) [8].

طرق دراسة خزعة نقي العظم :**الدراسة الخلوية :**

تتضمن معاينة كل مايلي :

• تقييم هيكل النقي من (أوعية، التهاب الأوعية الدموية، ترسب المادة النشوانية، الجيوب، موزعة في اضطرابات النخاع التكاثري).

• تقييم العظم (هشاشة العظام، تلين العظام مرض باجيت).

• تقييم سدى (ترسب الحديد، النشوانى، التحول الجيلاتيني، الورم الحبيبي، تليف، سرطان النقيلي، مرض جوشر).

• تحري الكائنات الحية (المنقطرة (السل)، المنقطرة غير نمطية، الليشمانيا، النوسجة والمكورات الخمجية).

التلوينات المناعية الخلوية :

عملية يتم فيها كشف عن مستضدات معينة في الانسجة البيولوجية كالبروتينات وصبغها باضداد موسومة اعتماداً على مبدأ الارتباط بين الاجسام المضادة والبروتين المستهدف ويعدها نحلل التعبير الحاصل وتظهر هذه التقنية ثلاث مستويات لتعبير البروتين (عالي -متوسط - منخفض) وهذه التقنية هامة في تشخيص الاورام السرطانية خاصة [9].

الدراسة الخلوية لمعطيات النقي سواء بالبزل والخزعة جزء مهم من التشخيص وغالبا ما تتبعها الدراسات الثانوية، ولا سيما المناعية. يؤكد IHC خصائص المورفولوجية بالتقييم المناعي. عدد كبير من تطبيقات IHC التي يمكن اجراءها على الخزعات وعدد مؤشرات لاختبار IHC يتزايد بالتزامن مع تطوير التدفق الخلوي وطرق التشخيص الجزيئي [10].

استطبابات بزل النقي [11]:

1. اضطرابات الخلايا الحمراء (على سبيل المثال قلة الكريات الشاملة، عدم تنسج الخلايا الحمراء الصرفة).
2. اضطرابات الكريات البيض (على سبيل المثال ابيضاضات الدم الحادة والمزمنة).
3. اضطرابات النواءات و الصفيحات (على سبيل المثال.نقص الصفيحات غير المبررة وكثرة الصفيحات).
4. اضطرابات التكاثر النقوي.
5. متلازمات خلل التنسج النقوي.
6. زيادة بروتينات الدم وحيدة النسيلة .
7. حمى مجهولة السبب.
8. اضطرابات التخزين.
9. تقييم مخزن الحديد.
10. ورم خبيث.
11. تضخم الكبد غير المبرر و / أو تضخم الطحال.

• سينات بزل النقي [12]:

- فرط لزوجة النقي وبالتالي عينة فقيرة الخلوية غير كافية لتأكيد التشخيص.
- نقي العظم اللينفي أو الشحمي وهنا يكون لدينا صعوبة في الحصول على عينة للدراسة الخلوية.
- ارتشاح النقي بخلايا ورمية بشكل أعشاش أو بؤر مما يعطي سلبية كاذبة.

استطبابات خزعة النقي [13]:

1. تحديد الدور السريري في لمفوما هودجكن.
2. تحديد الدور السريري في لمفوما لا هودجكن.
3. تقييم ومتابعة مرضى ابيضاض الدم اللمفاوي المزمن.
4. تشخيص وجود نقائل ورمية مرتشحة في نقي العظم .
5. متابعة وتشخيص مرضى الاضطرابات النقوية النكاثرية المزمنة (كثرة الحمر الحقيقية، كثرة الصفيحات الاساسية، تليف النقي مجهول السبب ، و كثرة الخلايا البدئية).
6. تشخيص فقر الدم اللاتسجي.
7. تقييم وتشخيص نقص الكريات الشامل .
8. الحمى مجهولة السبب.
9. عند الاشتباه بوجود مرض بالنسيج العظمي.
10. تقييم أي مرض دموي عند عدم الحصول على عينة بزل نقي كافية .
11. المرضى الذين يشتبهم باصابتهم بالورم النقوي العديد والذين يعانون من ارتفاع بروتينات وحيدة النسيلة.
12. المرضى الذين ليس لديهم المعايير الكاملة لتأكيد تشخيص الورم النقوي العديد.
13. عند الاشتباه بوجود الابيضاض النقوي الحاد مع موجودات بزل فقير الخلوية .
14. متلازمة خلل التنسج النقوي.
15. تشخيص ومتابعة الابيضاض الدم بالخلايا المشعرة HCL.

16. الداء النشواني .

سيئات خزعة النقي [12]:

- مؤلمة للمريض .
- نازفة عند وجود أرقام صفيحات متدنية أو تناول عند وجود قصة تناول مبيعات للدم.
- كسور وخاصة عند وجود هشاشة عظام.
- ورم دموي .

أهمية البحث وأهدافه :

تساعد هذه الدراسة في تحديد الطريقة الأفضل لتشخيص الأمراض والخبثات الدموية وغير الدموية التي تسبب اضطرابات في عمل النقي اما عن طريق البزل أو الخزعة أو كلاهما الامر الذي يساهم في الاكتفاء باحدى الطريقتين للتشخيص أو الحاجة لاجراءهما معا في بعض الحالات وهذا يوفر وقت وعناء للمريض ويسهل لنا الوصول السريع للتشخيص وقد تكشف لنا هذه الدراسة وجود اضطرابات موجودة في النقي كانت لا تلاحظ بالاعتماد على البزل او الخزعة فقط ويكون لها دور في تحديد عوامل انذارية للمرض.

طرائق البحث ومواده:

+شملت عينة البحث المرضى المراجعين لشعبة أمراض الدم في مشفي الاسد و تشرين الجامعيين في اللاذقية ولديهم استطباب لدراسة نقي العظم تشمل فقر دم غير مفسر ،نقص عناصر دم،نقص او ارتفاع صفيحات، ارتفاع سرعة تثقل ، ضخامات عقدية اوحشوية،حمى مجهولة السبب علما انه تم استبعاد عينات المرضى التي تم تشخيصها بسهولة بالبزل وذلك خلال الفترة ما بين ايار 2015 وحتى تموز 2016. وكان عدد المرضى في عينة البحث 236 مريضاتم أخذ قصة سريرية مفصلة للمرضى من حيث السوابق المرضية والعادات والشكوى الحالية. كما تم تسجيل موجودات الفحص السريري من شحوب أو تعب أو نقص شهية أو نقص وزن، كما تم البحث عن وجود ضخامات العقد للمفاوية أو ضخامة الطحال والكبد.

- تم تسجيل الموجودات المخبرية للمرضى من حيث عدد الكريات البيض وقيمة خضاب الدم وعدد الصفيحات وكلس الدم وحمض البول وسرعة التثقل والبيوروبينات (عام ومباشر) ونازعة اللاكتات الهيدروجينية (LDH) .
- قمنا بإجراء بزل وخزعة نقي العظم لكل المرضى الذين تم ادخالهم في الدراسة، وتمت قراءة بزالة نقي العظم من قبل أخصائي أمراض الدم، كما تم قراءة خزعة نقي العظم من قبل أخصائي التشريح المرضي.
- أجري رحلان البروتينات الكهربائي لعدد معين من المرضى حسب الحالة السريرية وضرورة ذلك.
- في بعض الحالات تم إجراء الدراسة المناعية على خزعة النقي من أجل الوصول للتشخيص النهائي.

النتائج والمناقشة:**النتائج:**

قمنا بمتابعة المرضى الذين تم قبولهم في شعبة امراض الدم في مستشفى تشرين الجامعي خلال الفترة بين آذار 2015 وحتى تموز 2016 وكانت عدد المرضى في عينة البحث 236 مريضا، وتمت دراسة عينة البحث حسب التالي:

1-توزع العينة حسب الجنس:

كان عدد الذكور 142 مريضا (60.2%) وعدد الاناث 94 مريضة (39.8%) ، الجدول رقم (1) يظهر توزع عينة البحث حسب الجنس.

الجدول (1) : توزع العينة حسب الجنس

المجموع	أنثى	ذكر	
236	94	142	العدد
%100	%39.8	%60.2	النسبة



الشكل (1) : توزع العينة حسب الجنس

2- توزع العينة حسب العمر:

كان متوسط عمر المرضى في عينة البحث (59.2) سنة ، وكان الحد الأدنى للعمر (4) سنة والحد الأعلى (81) سنة ، مع انحراف معياري (12.4) . قمنا بتوزيع عينة المرضى إلى فئات عمرية بحيث كانت الفئة الأولى أصغر من 20 سنة، والفئة الثانية من 20 حتى 29 والفئة الثالثة من 30 حتى 39 والفئة الرابعة من 40 حتى 49 والفئة الخامسة من 50 حتى 59 والفئة الأخيرة أكبر من 60 سنة وذلك اعتمادا على معايير عالمية بتقسيم الفئات العمرية بفارق 10 سنوات بينها. وجدنا أن أغلب المرضى كانوا من الفئة العمرية أكبر من 60 سنة (44.45%) والعدد الأقل من المرضى كانوا من الفئة العمرية أقل من 20 سنة (8.02%)، الجدول رقم (2) يبين نتائج دراسة العمر لعينة البحث.

الجدول (2): توزع العينة حسب العمر والجنس

المجموع	الفئة العمرية						
	أكبر من 60	59-50	49-40	39-30	29-20	أقل من 20	
142	65	27	9	18	9	14	ذكر
%60.17	%27.5	11.4	%3.8	%7.6	%3.8	%5.9	النسبة
94	40	16	11	14	8	5	أنثى
%39.83	16.95	%6.78	%4.66	%5.9	%3.39	2.12	النسبة
236	105	43	20	32	17	19	المجموع
%100	%44.5	%18.2	%8.5	%13.6	%7.2	%8	النسبة



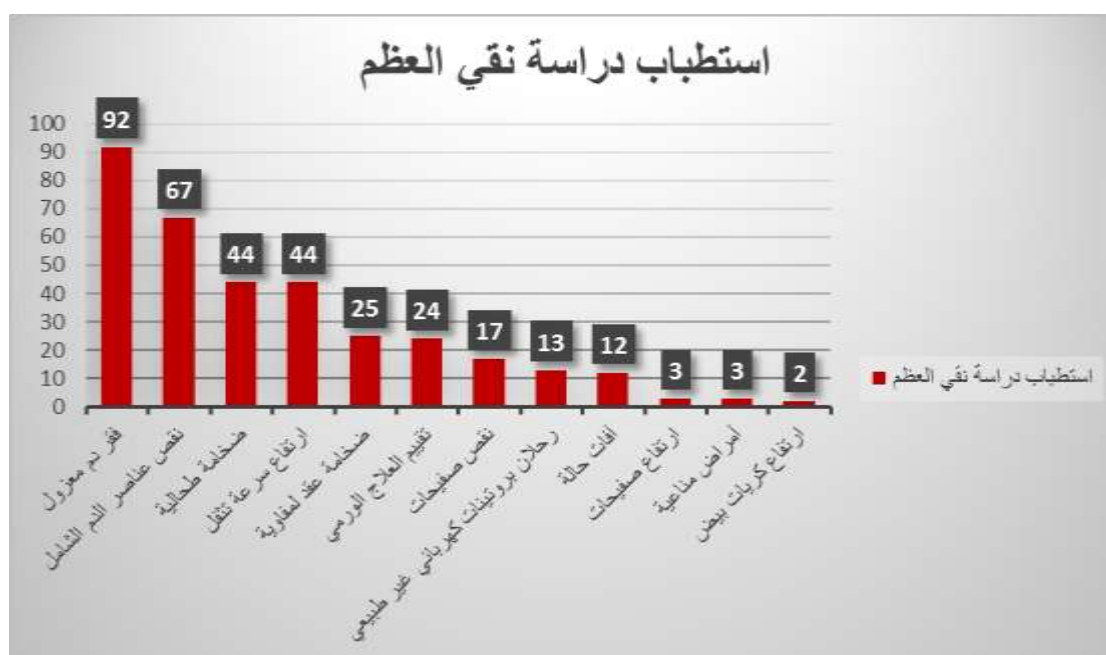
الشكل (2): توزع العينة حسب العمر والجنس

3- توزع العينة حسب الاستطباب الأولي لإجراء البزل والخزعة:

قمنا بتوزيع عينة البحث حسب الاستطباب الأولي (البدئي) لإجراء كل من بزل وخزعة نقي العظم، وجدنا ان فقر الدم المعزول كان السبب الرئيسي لإجراء كل من بزل وخزعة النقي بحيث كان عدد الحالات مع فقر الدم المعزول 92 حالة، بينما كان عدد حالات نقص عناصر الدم الشامل 67 ، وكان عدد الحالات مع ضخامة طحالية 44، وعدد حالات ارتفاع سرعة التثقل 44 ، عدد حالات ضخامة العقد للمفاوية المحيطة 25 ، وكان عدد الحالات التي أجريت فيها دراسة نقي العظم لتقييم العلاج الكيماوي لأورام دموية قيد العلاج كالورم النقوي العديد وتليف النقي والابيضاضات الحادة والمزمنة 24 حالة ، وعدد حالات نقص الصفائح المعزول 17 حالة، وعدد رحلان البروتينات الكهربائي غير الطبيعي 13 حالة، ويظهر الجدول (3) توزع العينة حسب الاستطباب الأولي لإجراء كل من بزل وخزعة نقي العظم.

الجدول (3): توزع العينة حسب الاستطباب الأولي لإجراء البزل والخزعة

العدد	الاستطباب
92	فقر دم معزول
67	نقص عناصر الدم الشامل
44	ضخامة طحالية
44	ارتفاع سرعة تنقل مع فقر دم
25	ضخامة عقد لمفاوية
24	تقييم العلاج الورمي
17	نقص صفيحات
13	رحلان بروتينات كهرائي غير طبيعي
12	آفات حالة
3	ارتفاع صفيحات
3	أمراض مناعية
2	ارتفاع كريات بيض



الشكل (3): توزع العينة حسب الاستطباب الأولي لإجراء البزل والخزعة

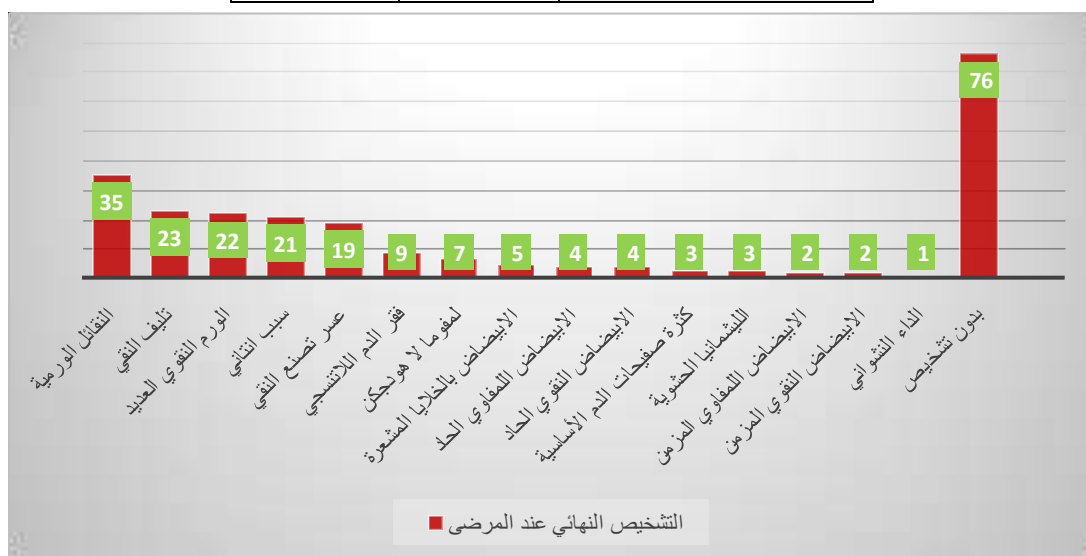
4- توزع العينة حسب الأمراض التي تم تشخيصها لدى المرضى:

قمنا بتوزيع عينة المرضى حسب التشخيص النهائي لكل حالة مرضية ، فوجدنا أن النقاثل الورمية نحو نقي العظم كان التشخيص الاكثر مشاهدة، حيث تم تشخيصها في 35 حالة (14.83%) ، بينما تم تشخيص تليف نقي العظم في 23 حالة (9.75%)، ووجدنا الورم النقوي العديد في 22 حالة (9.32%)، بينما تم تشخيص الاسباب

الانتانية في 21 حالة (8.9%)، وعسر تصنع النقي في 19 حالة (8.05%). وكانت بقيت التشخيص في بضع حالات متفاوتة تراوحت من حالة واحدة حتى 9 حالات، بينما بقيت 76 حالة مرضية بدون تشخيص تمت دراستها بباقي شعب واقسام المشفى ، وتظهر نتائج التشخيص لدى عينة المرضى في الجدول (4).

الجدول رقم (4) : التشخيص النهائي لمرضى الدراسة

التشخيص	عدد الحالات	النسبة المئوية
النقائل الورمية	35	14.83
تليف النقي	23	9.75
الورم النقوي العديد	22	9.32
سبب انتاني	21	8.90
عسر تصنع النقي	19	8.05
فقر الدم اللا تنسجي	9	3.81
لمفوما لا هودجكن	7	2.97
الايبيضاخ بالخلايا المشعرة	5	2.12
الايبيضاخ للمفاوي الحاد	4	1.69
الايبيضاخ النقوي الحاد	4	1.69
كثرة صفيحات الدم الأساسية	3	1.27
الليشمانيا الحشوية	3	1.27
الايبيضاخ للمفاوي المزمن	2	0.85
الايبيضاخ النقوي المزمن	2	0.85
الداء النشواني	1	0.42
بدون تشخيص	76	32.2%
المجموع	236	100%



الشكل (4) : توزيع التشخيص النهائي عند مرضى الدراسة

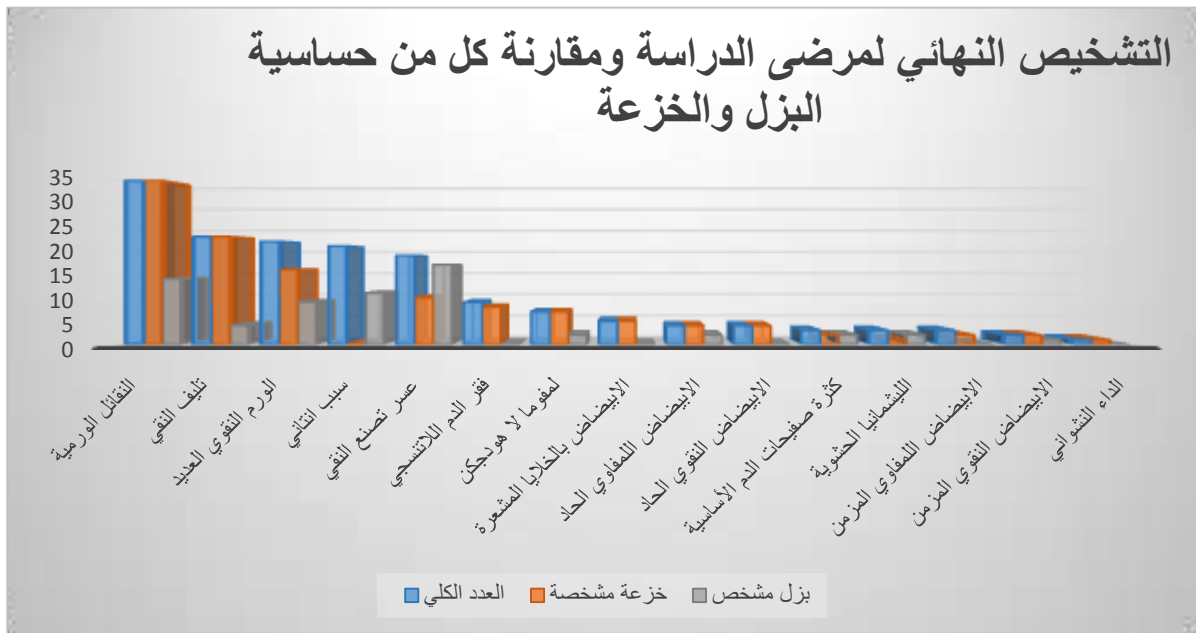
5- مقارنة بين حساسية ونوعية بزل وخزعة نقي العظم في تشخيص الأمراض:

تمت مقارنة كل من بزل وخزعة نقي العظم من حيث الوصول للتشخيص عن طريق كل منهما عند جميع المرضى، بحيث تم إجراء كل من بزل وخزعة نقي العظم لجميع مرضى الدراسة. وجدنا أن تم الوصول للتشخيص عن طريق خزعة نقي العظم في 121 حالة (50.8%) من مجموع المرضى بينما تم الوصول لتشخيص عن طريق بزل نقي العظم في 64 حالة (27.12%). كانت حساسية ونوعية خزعة نقي العظم عند تشخيص النقائل في نقي العظم 100% حيث كانت خزعة نقي العظم مشخصة لجميع حالات النقائل نحو نقي العظم وتم تأكيد معظمها عند إجراء التلويحات المناعية، بينما تم تشخيص 14 حالة فقط من حالات نقائل نقي العظم عن طريق بزل نقي العظم، ولكن من جهة أخرى فإن جميع الحالات التي تم تشخيصها على أنها نقائل ورمية نحو نقي العظم عن طريق بزل نقي العظم تم تأكيدها عن طريق خزعة نقي العظم مما يجعل لبزل نقي العظم حساسية مرتفعة لتشخيص الانتقالات نحو نقي العظم بينما كانت النوعية منخفضة فيه. كانت حساسية ونوعية خزعة نقي العظم عند تشخيص تليف نقي العظم 100% حيث كانت خزعة نقي العظم مشخصة لجميع حالات تليف نقي العظم، بينما تم تشخيص 4 حالات فقط من حالات تليف نقي العظم عن طريق بزل نقي العظم. تم تشخيص الورم النقوي العديد بواسطة خزعة نقي العظم في 16 من 22 حالة (72%) بينما تم تشخيص بزل نقي العظم في 9 حالات فقط (41%) وهنا ترافقت أحيانا ايجابية أحد الاستقصائين للتشخيص مع سلبية الاستقصاء الآخر وهذا ما ينقص حساسية كل منهما. عندما كان التشخيص يعود لأسباب انتانية كان بزل نقي العظم مشخصا في 11 من 21 حالة (52%) بينما لم يتم تشخيص أي حالة بطريقة خزعة نقي العظم، أي أن خزعة نقي العظم لا تفيد في تشخيص الأسباب الانتانية غالبا وانما يبقى الدور الأهم في تشخيص إصابة نقي العظم هو لبزل نقي العظم. تم تشخيص 19 حالة لعسر تصنع النقي وتم تشخيص 17 (89%) حالة منها عن طريق بزل نقي العظم، بينما تم تشخيص سبع حالات فقط عن طريق خزعة نقي العظم. كما تم تشخيص فقر الدم اللاتنسجي في 9 حالات، تم تشخيصها جميعا بواسطة خزعة نقي العظم ولم تشخص أي منها عن طريق بزل نقي العظم. تم تشخيص لمفوما لا هودجكن في 7 حالات شخصت جميعها عن طريق خزعة نقي العظم بينما شخصت حالتان منها فقط عن طريق بزل نقي العظم وبالنسبة للابيضاضات تم خزع المرضى الذين كان البزل لديهم فقير وغير كاف للتشخيص. وتظهر هذه النتائج مع بقية التشخيص الأقل تواترا في الجدول (5).

الجدول رقم (5) : التشخيص النهائي لمرضى الدراسة

التشخيص	عدد الكلي	الخزعة	النسبة	البزل	النسبة	P-value
النقائل الورمية	35	35	100%	14	40%	
تليف النقي	23	23	100%	4	17.4%	
الورم النقوي العديد	22	16	72%	9	41%	
سبب انتاني	21	0	0%	11	52%	
عسر تصنع النقي	19	10	52%	17	89%	
فقر الدم اللاتنسجي	9	9	100%	0	0%	
لمفوما لا هودجكن	7	7	100%	2	28%	
الابيضاض بالخلايا المشعرة	5	5	100%	0	0%	
الابيضاض للمفاوي الحاد	4	4	100%	2	50%	
الابيضاض النقوي الحاد	4	4	100%	0	0%	

كثرة صفيحات الدم الأساسية	3	2	66%	2	66%
الليشمانيا الحشوية	3	1	33%	2	66%
الابيضاض للمفاوي المزمن	2	2	100%	0	0%
الابيضاض النقوي المزمن	2	2	100%	1	50%
الداء النشواني	1	1	100%	0	0%
بدون تشخيص	76				
المجموع	236	121	50.8%	64	27.12%



الشكل (5): التشخيص النهائي لمرضى الدراسة ومقارنة كل من حساسية البزل والخزعة

الجدول (6): موجودات كل من بزل وخزعة نقي العظم حسب التشخيص النهائي للمرضى

العدد	تشخيص البزل	العدد	تشخيص الخزعة	التشخيص النهائي	
14	النقائل الورمية	35	النقائل الورمية	النقائل الورمية	1
10	بزل جاف أو فقير				
11	بزل طبيعي				
4	تليف النقي	23	تليف النقي	تليف النقي	2
19	بزل جاف أو فقير				
9	الورم النقوي العديد	16	الورم النقوي العديد	الورم النقوي العديد	3
7	زيادة الخلايا البلازمية				
6	بزل طبيعي	21	خزعة طبيعية	سبب انتاني	4
11	سبب انتاني				
10	بزل طبيعي				

5	عسر تصنع النقي	19	عسر تصنع النقي	10	عسر تصنع النقي	17
6	فقر الدم اللاتنسجي	9	فقر الدم اللاتنسجي	9	نقي فقير الخلوية	5
7	لمفوما لا هودجكن	7	لمفوما لا هودجكن	7	بزل طبيعي	2
8	الابيضاض بالخلايا المشعرة	5	الابيضاض بالخلايا المشعرة	5	نقي جاف أو فقير	5
9	الابيضاض للمفاوي الحاد	4	الابيضاض للمفاوي الحاد	4	الابيضاض للمفاوي الحاد	2
10	الابيضاض النقي الحاد	4	الابيضاض النقي الحاد	4	بزل فقير	2
11	كثرة صفيحات الدم الأساسية	3	كثرة صفيحات الدم الأساسية	2	نقي فقير الخلوية	4
12	الليشمانيا الحشوية	3	الليشمانيا الحشوية	1	كثرة صفيحات الدم الأساسية	2
13	الابيضاض للمفاوي المزمن	2	الابيضاض للمفاوي المزمن	1	متلازمة تكاثرية نقوية	1
14	الابيضاض النقي المزمن	2	الابيضاض النقي المزمن	2	الليشمانيا الحشوية	2
15	الداء النشواني	1	الداء النشواني	1	نقي انتاني	1
160	المجموع	160	المجموع	160	نقي فقير	2
					بزل طبيعي	1
						160

المناقشة:

أجريت الدراسة لتحديد أهمية بزل و خزعة نقي العظم وفائدتهما من الناحية التشخيصية في معرفة وجود أمراض مرتشحة أو تصيب نقي العظم.

كان عدد المرضى في دراستنا 236 مريضا، بحيث كان عدد المرضى الذكور 142 (60.2 %) وعدد المرضى الاناث 94 (39.8 %).

كان أغلب مرضى الدراسة من الفئة العمرية الأخيرة (أكبر من 60 سنة) بحيث كان عددهم 105 (44.5%) وربما يرجع ذلك لأن أغلب الأمراض تزداد وتيرتها عند المسنين وتكثر الأعراض عندهم أيضا مما يستدعي إجراء المتابعة الطبية لهم.

وجدنا أن السبب الأكثر شيوعا لإجراء الدراسة على نقي العظم هو فقر الدم حيث كان موجودا عند 92 مريضا (38.9%)، وكان نقص عناصر الدم الشامل من الأسباب الشائعة أيضا حيث كان هو الاستطباب في 67 مريضا (28.4%)، وكانت الضخامة الطحالية استطباب دراسة نقي العظم عند 44 مريضا (28.4%)، وارتفاع سرعة التثقل عند 38 مريضا (16.1%)، وكان هناك أسباب أخيراً أقل تواترا. كما أنه كان هناك أكثر من استطباب عند بعض المرضى. حصلنا على تشخيص صريح في 160 حالة، بينما بقيت 76 حالة دون تشخيص محدد. قدمت لنا خزعة نقي العظم تشخيصا واضحا في 121 حالة وكانت غير مشخصة في 115 حالة، بينما قدم بزل نقي العظم تشخيصا محددًا

في 64 حالة ، وكان غير مشخص في 172 حالة، ولكن كان بزل نقي العظم مرجحا لتشخيص ما أو موجهها أحيانا ولكنه غير مؤكد للتشخيص عند 69 حالة وهنا كانت الخزعة تؤكد التشخيص أحيانا أو تكون سلبية دون فائدة إضافية. تم تشخيص 35 حالة على أنها انتقالات ورمية نحو نقي العظم، واكنت خزعة نقي العظم مشخصة لجميع الحالات (100%) بينما كان بزل نقي العظم مشخصا في حالة (40%) فقط. إذ إنه من المعروف أن ارتشاح نقي العظم بالنقائل الورمية يكون بمراحل المرض المتقدمة ويعتبر المكان المشترك للعديد من الاورام الصلبة . يتم الكشف عن النقائل الورمية إلى نقي العظم في كثير من الأحيان في التشريح أكثر بكثير من إجراءات التشخيص الروتينية [14]. يتظاهر ارتشاح النقي بالنقائل عادة بفقر دم او نقص صفيحات واحيانا بنقص عناصر الدم الثلاثة وقد يكون بدون اضطراب واضح بعناصر الدم. ومع ذلك، في معظم الاحيان، توجد علامات واعراض موجهة مثل آلام العظام وفقر كالسيوم الدم وارتفاع الفوسفاتاز القلوية قد توجه لوجود الورم، وإن الآلام العظمية المبهمة وخاصة تلك التي تنتشر نحو أسفل الظهر كانت شائعة عند المرضى الذين تم تشخيص وجود النقائل الورمية عندهم وليس في سوابقهم قصة ورم بدئي، كما كانت الموجودات المخبرية غير الطبيعية عندهم عبارة عن فقر الدم مع نقص الصفيحات واحيانا نقص عناصر الدم الشامل مع فرط كالسيوم الدم في بعض الحالات [15]. إن بزل النقي أقل حساسية في الكشف عن نقائل الأورام الصلبة بالمقارنة مع خزعة نقي العظم [16]. كما أن تشخيص وجود النقائل الورمية ضمن نقي العظم بنسبة 14.8% من مرضى الدراسة يجعل من الأهمية إجراء دراسة نقي العظم عن طريق البزل و الخزعة لأنها قد تكون مفتاح التشخيص لوجود أورام صلبة بدئية في مكان آخر من الجسم [17]. يمكن ملاحظة أن الفحص النسيجي المرضي لنقي العظم عن طريق الخزعة قد تعطي فكرة عن نوع الخلايا المرشحة من الورم الصلب الغير معروف وهذا يضيق امامنا خيارات البحث عن المصدر البدئي للورم [18]. ولكن بالمقابل فإن دراسة نقي العظم لها أهمية محدودة في كشف الأفات الخبيثة إلا إذا كانت مترافقة مع موجودات أخرى قد تدعم التشخيص مثل نقص عناصر الدم المحيطية [19]. إن كل من سرطان البروستات والرئة والثدي هي من الأورام التي ترتشح ضمن نقي العظم بكثرة [20]، كما أن هناك بعض الأورام الأقل ارتشاحا ضمن نقي العظم مثل روم الارومة العصبية وسرطان المعدة والدرق [21]. إن تفوق خزعة نقي العظم في تشخيص نقائل نقي العظم يجعل من الأهمية ضرورة اجرائها عند كل حالة اشتباه بوجود نقائل نحو نقي العظم ، ولكن يبقى لبزل نقي العظم دور في التشخيص أو التوجه نحو وجود النقائل في نقي العظم. ونظرا لأهمية دراسة نقي العظم فإن فائدة الجمع بين إجراء خزعة نقي العظم والبزل تزيد من احتمال الكشف عن نقائل نقي العظم [22]. إن معرفة أن جميع الحالات التي كان فيها بزل نقي العظم مشخصا لوجود انتقالات نحو نقي العظم كانت خزعة نقي العظم فيها مشخصة أيضا (أي أنها أكدت تشخيص البزل) يجعل من حساسية تشخيص البزل لوجود الانتقالات الورمية مرتفعا ولكن تبقى نوعيته منخفضة هنا، أي أن بزل نقي العظم يحمل أهمية وقدرة على التشخيص، حيث تكون إيجابيته مشخصة ولكن سلبيته لا تتفي وجود الانتقالات الورمية.

وجدنا أنه تم تشخيص 23 حالة بتليف نقي العظم، حيث كانت خزعة نقي العظم مشخصة لجميع الحالات (100%) بينما كان بزل نقي العظم مشخصا فقط في 4 حالات، وذلك غالبا ما يرجع لأنه لا يمكن الحصول على بزلة (بزل جاف) بواسطة بزل نقي العظم في حال تليف النقي وخاصة في المرحلة التليفية [23]، وأحيانا في المرحلة الأولى ما قبل التليفية قد يعطينا بزل النقي دليل على التليف من خلال تجمع النوات الشاذة وهنا ندخل بتشخيص تفريقي مع كثرة الصفيحات الأساسية ولا بد من إجراء خزعة نقي العظم لتأكيد التشخيص [24،25].

وجدنا أنه تم تشخيص 22 حالة على أنها ورم نقوي عديد ، حيث كانت خزعة نقي العظم مشخصة في 16 حالة (72%) بينما كان بزل نقي العظم مشخصا فقط في 9 حالات فقط (41%). أحيانا تكون خزعة نقي العظم غير مشخصة بسبب المرض الباكر أو أن نمط الارتشاح بالخلايا البلازمية هو من النمط العقيدي وليس من النمط المنتشر [26] ، وأيضاً يكون بزل نقي العظم غير مشخصا لحالت الورم النقوي العديد عندما تكون زيادة الخلايا البلازمية أقل من 20-30% أو يكون الارتشاح بالخلايا البلازمية ضمن نقي العظم بقعياً وهذا ما نجده في حوالي 5% من المرضى [27] .

تم تشخيص 21 حالة مرض انتاني، وتم تشخيصها جميعاً عن طريق بزل نقي العظم ، ولم تشخص أي منها بواسطة خزعة نقي العظم.

إن حدوث نقص عناصر الدم الشامل قد يكون لأسباب متنوعة منها قصور نقي العظم ، أو ارتشاح النقي بخلايا غريبة تشغل المكان، أو تثبيط نقي العظم أو لأسباب انتانية أو غيرها. في حالات عدم تكون الخلايا الدموية يمكن أن يكون النقي طبيعي أو مفرط الخلية [28]، وهنا تكون دراسة نقي العظم مفيدة في تشخيص الحالة المرضية [29]. في دراستنا وجدنا 67 حالة مرضية ترافقت مع نقص عناصر الدم الشامل وحصلنا على تشخيص في 40 حالة بواسطة الخزعة ، بينما حصلنا على التشخيص في 16 حالة فقط بواسطة البزل، كانت عينات بزل نقي العظم متوقفة على التفاصيل المورفولوجية، في حين توفر الخزعة مؤشر أكثر موثوقية على خلوية نقي العظم. وكثيراً ما يكشف عن ارتشاح نقي العظم أو التليف وفي بعض الأحيان حالات نقص التمسح [30].

المقارنة مع الدراسات العالمية:

مقارنة توزع العينة حسب الاستطباب الأولي لإجراء البزل والخزعة (مقارنة مع الدراسة الهندية 2013 [31]- الهندية 2014 [32]) :

الجدول (7) : توزع العينة حسب الاستطباب الأولي لإجراء البزل والخزعة في دراستنا والدراسة الهندية

الاستطباب	دراستنا	الهندية 2013	الهندية 2014
فقر دم معزول	92	187	40%
نقص عناصر الدم الشامل	67	17	27%
ضخامة طحالية	44	6	8%

مقارنة التشخيص النهائي لمرضى الدراسة ونسبة التشخيص حسب بزل وخزعة نقي العظم (الهندية

2015 [33]- نيبال 2014 [34]- الصينية 2010 [35]):

الجدول رقم (8) : التشخيص النهائي لمرضى الدراسة ونسبة التشخيص حسب بزل وخزعة نقي العظم												
الجدول (9): مقارنة التشخيص النهائي لمرضى الدراسة ونسبة التشخيص حسب بزل وخزعة نقي العظم (الهندية 2015 - نيبال 2014 - الصينية 2010)												
الصينية 2010			نيبال 2014			الهندية 2015			دراستنا			التشخيص
البزل	الخزعة	عدد الكلي	البزل	الخزعة	عدد الكلي	البزل	الخزعة	عدد الكلي	البزل	الخزعة	عدد الكلي	
65	71	71				6	6	7	14	35	35	النقائل الورمية
			0	2	2				4	23	23	تليف النقي
104	106	106	2	2	2	2	2	2	9	16	22	الورم النقوي العديد

									11	0	21	سبب انتاني
36	36	36	2	2	2				17	10	19	عسر تصنع النقي
			0	6	6	0	7	7	0	9	9	فقر الدم اللاتسجي
59	59	59	1	1	1				2	7	7	لمفوما لا هودجكن
2	4	4							0	5	5	الابيضاض بالخلايا المشعرة
			0	7	7	2	7	8	2	4	4	الابيضاض للمفاوي الحاد
			9	5	9				0	4	4	الابيضاض النقي الحاد
			2	2	2				2	1	3	الليشمانيا الحشوية
25	24	27	2	2	2				0	2	2	الابيضاض للمفاوي المزمن
			5	5	5				1	2	2	الابيضاض النقي المزمن

مقارنة بين بزل وخزعة نقي العظم في تشخيص الورم النقي العديد (الهولندية 2017[36]):

الجدول (10) : مقارنة بين بزل وخزعة نقي العظم في تشخيص الورم النقي العديد

الهولندية 2017			دراستنا			
خزعة نقي العظم			خزعة نقي العظم			
غير	مشخصة	العدد	غير	مشخصة	العدد	بزل نقي العظم
لم تجر الخزعة		316	0	9	9	مشخص
2	21	23	0	7	7	موجه
1	34	35	2	4	6	غير مشخص

مقارنة بين بزل وخزعة نقي العظم عند تشخيص النقائل العظمية (الأمريكية 2005[37]- اليمينية 2009[38]):

الجدول (11) : مقارنة بين بزل وخزعة نقي العظم عند تشخيص النقائل العظمية

الدراسة اليمينية 2009			الدراسة الأمريكية 2005			دراستنا			
العدد	الخزعة	البزل	العدد	الخزعة	البزل	العدد	الخزعة	البزل	الورم

الاستنتاجات والتوصيات:

بزل وخزعة نقي العظم إجراءان مهمان ومتكاملان لدراسة نقي العظم. ويفضل إجراء دراسة لنقي العظم عند المتقدمين بالعمر عند وجود إي اضطراب دموي. وعند وجود فقر دم معزول أو نقص عناصر دم شامل يفضل إجراء كل من بزل وخزعة نقي العظم لأن ذلك يزيد نسبة الوصول إلى التشخيص. لتقييم الهوادة الدموية عند المرضى قيد العلاج الكيماوي يفضل إجراء خزعة نقي العظم. وعند الشك بوجود مرض انتاني مسبب للاضطراب الدموي المخبري يفضل الاكتفاء بإجراء بزل نقي العظم. وأخيرا يجب إجراء خزعة نقي العظم عند كل بزل فقير الخلوية.

المراجع:

- 1 WILLIAMS HEMATOLOGY, 8e > Chapter 4. *Structure of the Marrow and the Hematopoietic Microenvironment*
- 2 TALAMO, GIAMPAOLO, et al. "Oral administration of analgesia and anxiolysis for pain associated with bone marrow biopsy." *Supportive care in cancer* 18.3 (2010): 301-305
- 3 AHMED, MALIK MAHMOOD, ANWAR ULHAQUE. "Fine Needle Aspiration Cytology of Bone Marrow." *International Journal of Pathology* 14.2 (2016): 60-65
- 4 Groupe Français de Cytogénétique Hématologique. Cytogenetic abnormalities in adult acute lymphoblastic leukemia: correlations with hematologic findings and outcome: a collaborative study of the Groupe Français de Cytogénétique Hématologique. *Blood* 1996;87:3135-42.
- 5 SCHORIN MA, BLATTNER S, GELBER RD, et al. *Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Cancer Institute/ Children's Hospital Acute Lymphoblastic Leukemia Consortium Protocol* 85-01. *J Clin Oncol* 1994;12:740-7.
- 6 DAVIS B, FOUCHAR K, SZCZARKOWSKIW et al. *Consensus Recommendations on the immunophenotypic analysis of hematological Neoplasia by flow cytometry: medical indications* . *Cytometry* 1997; **30**: 249–263.
- 7 RIEGER, R.; MICHAELIS, A.; GREEN, M.M., *A glossary of genetics and cytogenetics: Classical and molecular*, New York: Springer-Verlag(1968)
- 8 FONATSCH, C . STREUBEL, B. *Classical and molecular cytogenetics* . In: Huhn D (ed) *New Diagnostic Methods in Oncology and Hematology* . Springer , Berlin(1998)
- 9 B. J. BAIN, D. M. CLARK AND B. S. WILKINS, *Bone Marrow Pathology*, Fourth Edition, CHAPTER 2, P81.
- 10 KARIM,S.; NUGALI,T.; ABUNASEF ,S.; AL-QUDSI,F.; IQBAL ,W: *Expression Pattern of Stem Cell Markers in Developing Mouse Pancreas*, *Pakistan Veterinary Journal.*, vol(15): .(2015)1-17.
- 11 TORLAKOVIC, E. E., et al. "ICSH guidelines for the standardization of bone marrow immunohistochemistry." *International journal of laboratory hematology*37.4 (2015): 431-449.
- 12 PATEL, K., et al. "Comparison of bone marrow aspiration cytology, touch imprint cytology and bone marrow biopsy for bone marrow evaluation." (2015).
- 13 MALEMPATI, SUMAN, et al. "Bone marrow aspiration and biopsy." *N Engl J Med*361.15 (2009): 28.
- 14 TEFFERI A, VARDIMAN JW. *Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms*. *Leukemia* 2008;22:14–22.
- 15 TEFFERI A, THIELE J, ORAZI A, et al. *Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel*. *Blood* 2007;110:1092–7.
- 16 Vidulich K , Hanks D and Ezzell JE Iron in neoplastic plasma cells of plasma cell myeloma . *Am J Hematol* , **81**(2006) , 216 – 217

- 17 BARTL R , FRISCH B , DIEM H , M Ø NDEL M .; FATEH -MOGHADAM A. *Bone marrow histology and serum κ 2 microglobulin in multiple myeloma – a new prognostic strategy* . Eur J Haematol , **43** (Suppl. 51), (1989).88 – 98 .
- 18 FILLOLA GM, LAHARRAGUE PF, CORBERAND JX. *Bone marrow enrichment technique for detection and characterization of scarce abnormal cells*. Nouv Rev Fr Hématol 1992;34:337–41
- 19 SARI, RAMAZAN, et al. "*Metastatic bone marrow tumours: a report of six cases and review of the literature*." Haematologia 31.3 (2001): 215-223.
- 20 MOID, FARAH, AND LOUIS DEPALMA. "*Comparison of relative value of bone marrow aspirates and bone marrow trephine biopsies in the diagnosis of solid tumor metastasis and Hodgkin lymphoma: institutional experience and literature review*." Archives of pathology & laboratory medicine 129.4 (2005): 497-501.
- 21 HAMID GA, HANBALA N. *Comparison of bone marrow aspiration and bone marrow biopsy in neoplastic diseases*. gulf j oncology 2009 Jul;(6):41-4
- 22 PANDYA, AMRISH, TEJAS PATEL, AND NEELAM SHAH. "*Comparative utility of bone marrow aspiration and bone marrow biopsy*." Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences 1.6 (2012): 987-93
- 23 Nicolson, G. L. *Paracrine and autocrine growth mechanisms in tumor metastasis to specific sites with particular emphasis on brain and lung metastasis*. Cancer Metastasis Rev. 12:325. 1993.
- 24 WONG, K. F., J. K. C. CHAN, AND S. K. MA. "*Solid tumour with initial presentation in the bone marrow—a clinicopathologic study of 25 adult cases*." Hematological oncology 11.1 (1993): 35-42.
- 25 COHEN, Y., R. GERSHONI-BARUCH, AND C. LICHTIC. "*Bone marrow biopsy in patients with malignant neoplasms other than lymphomas or leukemia*." Acta haematologica 62.4 (1979): 181-184.
- 26 Ringenberg, Q. Scott, et al. "*Tumors of unknown origin in the bone marrow*." *Archives of internal medicine* 146.10 (1986): 2027-2028.
- 27 WILLIAMS DM. *Pancytopenia, Aplastic anemia and Pure red cell aplasia*. In: Wintrobe's Clinical Hematology, 10th ed. Baltimore: William and Willkins; 1993.1449-1484.
- 28 VARMA N, DASH S. *A reappraisal of underlying pathology in adult patients presenting with pancytopenia*. Trop Geogr Med 1992;44:322-7.
- 29 KUMAR R, KALRA SP, KUMAR H, ANAND AC, MADAN H. *PANCYTOPENIA - A six year Study*. JAPI 2001;49:1078-1081.
- 30 BAIN, B. J. CLARK . D. M.; WILKINS, B. S. *Bone Marrow Pathology*, Fourth Edition, CHAPTER 3, P100-108.
- 31 TRIPATHY, S., SHARMILA DUDANI. "*Comparative Evaluation of Simultaneous bone marrow aspiration and trephine biopsy. Experience from routine Haematology practice*." Indian Journal of Clinical Practice 24.5 (2013).
- 32 GHODASARA, JEMI, AND R. N. GONSAI. "*Comparative Evaluation of Simultaneous Bone Marrow Aspiration and Bone Marrow Trephine Biopsy—A Tertiary Care Hospital Based Cross-Sectional Study*." age (2014).
- 33 PATEL, K., et al. "*Comparison of bone marrow aspiration cytology, touch imprint cytology and bone marrow biopsy for bone marrow evaluation*." (2015).
- 34 PUDASAINI, S., et al. "*Interpretation of bone marrow aspiration in hematological disorder*." Journal of Pathology of Nepal 2.4 (2012): 309-312.

- 35 GONG, X., et al. "Role of bone marrow imprints in haematological diagnosis: a detailed study of 3781 cases." *Cytopathology* 23.2 (2012): 86-95.
- 36 LEE, N., et al. "Discrepancies between the percentage of plasma cells in bone marrow aspiration and BM biopsy: Impact on the revised IMWG diagnostic criteria of multiple myeloma." *Blood Cancer Journal* 7.2 (2017): e530.
- 37 MOID, FARAH, AND LOUIS DEPALMA. "Comparison of relative value of bone marrow aspirates and bone marrow trephine biopsies in the diagnosis of solid tumor metastasis and Hodgkin lymphoma: institutional experience and literature review." *Archives of pathology & laboratory medicine* 129.4 (2005): 497-501.
- 38 HAMID, G.; N. HANBALA. "Comparison of bone marrow aspiration and bone marrow biopsy in neoplastic diseases." *Breast* 6.3 (2009): 2.