مجلة جامعة بابل / العلوم الصرفة والتطبيقية / العدد (٦) / المجلد (٢٥) : ٢٠١٧

# قياس تركيز هرمون اللبتين لدى مرضى احمرار الدم

**ولاء صالح حسن**

*كلية العلوم/جامعة بابل*

walaa.salih79@yahoo.com

## الخلاصة

يفرز النسيج الدهني هرمون اللبتين. يساهم اللبتين في عملية تكوين الدم فضلا عن دوره الرئيسي في عملية تنظيم الايض، اذ لوحظت المستويات الغير طبيعيه للهرمون لدى مرضى الاورام الدمويه، كما له علاقه بالخصائص السريريه للاشخاص كمؤشر كتله الجسم BMI. هدفت الدراسه الحالية الى تحديد دور هرمون اللبتين لدى مرضى احمرار الدم فضلا عن دراسه بعض المعايير الاخرى كالعمر ومؤشر كتلة الجسم والتدخين وقياس تركيز الهيموكلوبين ومرصوص الدم ،شملت الدراسه 65 عينه للذكور فقط من مشفى مرجان في الحلة، ثم صنف المرضى الى سبع فئات عمريه تضمنت 20–25 سنة و 25–30 سنه و30–35سنه و35– 40 سنه و40–45 سنه و45– 50 سنه و50–55 سنه، وقسم المرضى حسب التدخين الى مجموعتين.اظهرت نتائج التحليل الاحصائي الى وجود فروق معنويه($P\leq0.05$) بين المرضى بالنسبة لتركيز هرمون اللبتين، اما بالنسبة لمؤشر كتلة الجسم لمرضى احمرار الدم كان ضمن الحدود الطبيعيه دون 25، وبينت نتائج التحليل الاحصائي ازدياد نسبة المرض ($P\leq0.05$) لدى الفئتين العمريتين 25–30 و20–25 ثم تليها الفئة 35–40 سنه وكانت ادنى نسبه للمرض للفئات العمرية 50–55و40–45 و45–50 سنه على الترتيب. بالنسبة للتدخين فقد ازدادت نسبة المرض لدى المدخنين 72.3% ($P\leq0.05$) مقارنه مع غير المدخنين 27.69%.نستنتج مما سبق الى انخفاض مستويات هرمون اللبتين لدى مرضى احمرار الدم ،وازدياد نسبة حدوثه لدى الفئات العمرية الصغيرة(25–30) و(20–25) سنه.

**الكلمات المفتاحيه:**احمرار الدم، اللبتين، مؤشر وزن الجسم، مرصوص الدم.

## Abstract:

Leptin is important adipose tissue derived cytokines. not only regulates metabolism, but also participates in hematopoiesis. Aberrant leptin levels in patients with hematologic malignancies were observed and associates with clinical characters, such as body mass index (BMI), This study was aimed to determine the role of leptin level among polycythemic(PV) patients also study other factors such as age, body mass index ,smoking and measure heamoglobin (Hb)and packed corpuscle volume(PCV) the study involved 65 samples of polycythemic patients from Mergan hospital in Babylon city ,which subdivided into three group according to body mass index(BMI) and further subdivided to seven age group to study incidence of PV among age groups . Statistical analysis showed variable significant differences ($p\leq0.05$) in the leptin values between all age groups of patients.while body mass index was $\leq$ 25 ,and there was significant differences between age groups,which increased for 20-25 and 25-30 then 35-40 years old where as low incidence for other age group ,also increased incidences in smoking patients than non smoking ( $p\leq0.05$) Conclusion low level for leptin among polycythemic patients which may be need further studies for both sex ,and icreased incidence of PV among 20-25 and 25-30 years old .

**Keywords:** polycythemia,leptin,BMI,AGE,PCV.

## المقدمة: Introduction

صنفت منظمه الصحة العالمية WHO (Tefferi and Valdiman, 2008) مرض ابيضاض الدم النخاعي المزمن CML (chronic myelogenous leukemia) وكثرة الصفيحات الدمويه essential thrombocythemia واحمرار الدم PV (polycythemia vera) الى اعتلالات في نقي للدم MPD (Myeloproliferative Disorders) ثم نقحت منظمة الصحة العالمية (WHO) تصنيف الامراض انفه الذكر الى أورام تكاثرية لنقيي الدم Myeloproliferative Neoplasms (MPNs) (Tefferi and Valdiman, 2008; Wadleigh and Tefferi, 2010). يعد احمرار الدم Polycythemia مرادف لكثرة الكريات الدموية الحمر Erthrocytosis (Prchal *et al*., 2012). وينشأ احمرار الدم لحصول اضطراب في الخلايا الجذعية المكونة للدم مما يؤدي الى التكاثر النسيلي لواحد او اكثر من الخلايا الجذعية المكونة للدم

(Barbui *et al*.,2011). تحصل الاعتلالات النسلية نتيجة لتغييرات او طفرات في دنا DNA للخلية، ثم تتكاثر الخلية المضطربة وينتشر نسلها في الدم المحيطي او في نقي العظم (Ciesla *et al*., 2007). يزداد اعداد كل من كريات الدم الحمر وخلايا الدم البيض والصفائح الدموية لدى مرضى احمرار الدم، بدون معرفة المسبب الرئيسي للمرض (Spivak *et al*.,2002; Barbui *et al*.,2011). وتكثر مخاطر اصابة مرضى احمرار الدم بلزوجة الدم والجلطة thrombosis (Stuart and Viera,2004) فضلا عن ازدياد قيمة كل من الهيموكلوبين(Hb) ومكداس الدم (PCV) (Ciesla *et al*., 2007)، ويعد تركيز الهيموكلوبين اكثر من17 غرام/دل واكثر من 50% بالنسبة لمرصوص الدم PCV لدى الذكور غير طبيعيا Adamson and (Longo,2005). يعد اللبتين هرمون بروتيني، ينتجه النسيج الدهني Adipose tissue لاسيما النسيج الدهني الأبيض ويؤدي دوراً هاماً في تنظيم تناول الطعام والأيض وتتركز مستقبلات اللبتين في تحت المهاد Hypothalamus بشكل رئيسي (Ouchi *et al*.,2011)، كما يفرز في المشيمة والمبايض والعضلات الهيكيليه والغدد اللبنية والغدة النخامية والكبد (Miller *et al*., 2004). اذ تتناسب مستويات الهرمون طرديا مع الكميه الكليه للدهون في الجسم بمعنى اخر ان اي زيادة لكتلة النسيج الدهني تؤدي الى ازدياد تركيز اللبتين وبالتالي خفض استهلاك الطعام (Allison and Myers, 2014 ).

بينت بعض الدراسات الى دور هرمون اللبتين على تكاثر وتمايز ووظائف اسلاف الخلايا المكونة للدم وكريات الدم الحمر الناضجة في الزجاج والحي عبر مستقبلاته المتواجدة على سطوح اسلاف الخلايا المكونه للدم كاسلاف الخلايا المكونه لكريات الدم الحمر erythropoietic cells واورمات خلايا الدم البيض lymphoblast اذ قد يؤثر هرمون اللبتين على نشوء وتقدم ومال الاورام الدموية (Mouzaki *et al*.,2009 ; Fantuzzi *et al*., 2000; Haluzik *et al*., 2000)، فضلا عن دوره في تنظيم الايض والتغذية والمناعة(Hasenkrug, 2007; Allison and Myers, 2014 )

تزداد نسبة حدوث مرض احمرار الدم pv لدى البالغين بعمر اكثر من 50 سنه (Tefferi *et al*.,2011). ويعاني مرضى احمرار الدم الصداع والوهن والدوار والحكة مع آلام مفصلية، اما اهم العلامات السريريه التي تلاحظ لدى المرضى هي ضخامة الطحال والكبد ( Finnazzi and Babui, 2007 ; Prchal *et al*., 2012).

## طرائق العمل Materials And Methods

شملت الدراسة خمس وستون مريضاً باحمرار الدم تم تشخيصهم من قبل الاطباء في مشفى مدينة مرجان وجمعت العينات خلال تسعة اشهر. صنف المرضى الى ثلاثة مجاميع حسب مؤشر كتلة الجسم Body Mass Index حسب المعادله تقسيم وزن الجسم (كغم)/الطول$^{٢}$)(Willett *et al*., 1999) يقسم مؤشر كتله الجسم BMI حسب التصنيف العالمي لحالة وزن الجسم international classification of weight status الى ثلاث مجاميع وتتضمن < 20 ومن 20-25و ≤25 كغم/م$^{٢}$، ثم تم قياس تركيز هرمون اللبتين لمصل المرضى الصائمين عبر تقنية ELIZA باستخدام (Leptin ELIZA Kit.Diagnostic System Labroratories(DSL)/USA).

ثم صنف المرضى الى سبع فئات عمرية تضمنت 20–25 سنة و 25–30 سنه و30– 35سنه و35–40 سنه و40–45 سنه و45– 50 سنه و50–55 سنه و بلغت اعدادهم 13و16 و11 و12و6 و6 و4 على الترتيب.اجريت الفحوص المختبرية لمعايير الدم كقياس مكداس الدم وقيمة تركيز خضاب الدم Hb. وقسم

المرضى حسب التدخين فيما اذا كان الافراد مدخنين ام لا أثناء طرح الأسئلة على المرضى وذويهم. تم تحليل النتائج باستخدام نظام SPSS النسخة 15 واختبار مربع كاي واختبار المعنوية بمستوى 0.05 ($P\leq0.05$).

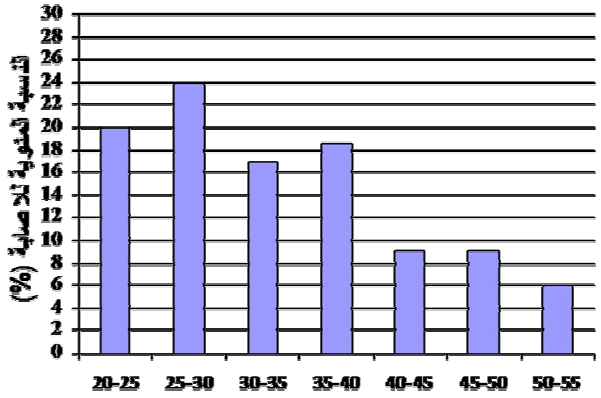
## النتائج Results

كان مؤشر كتلة الجسم للمرضى 23.59 و24.82 و24.04 كغم/م٢،اذ كان جميع المرضى في البحث ضمن الوزن الطبيعي بالنسبة لمؤشر كتلة الجسم. اما تركيز هرمون اللبتين للمرضى فكان 0.57±4.08 و0.68±48 .7 و0.27±3.36 على الترتيب، بينت النتائج وجود فروق المعنوية ($P\leq0.05$) بين الفئات الثلاث بالنسبة لتركيز هرمون اللبتين. يبين جدول 1- تركيز هرمون اللبتين ومؤشر كتله الجسم للمرضى وتركيز الهيموكلوبين ومرصوص الدم للمرضى.

**جدول-١- تركيز هرمون اللبتين ومؤشر كتلة الجسم وتركيز الهيموكلوبين ومرصوص الدم لمرضى احمرار الدم.**

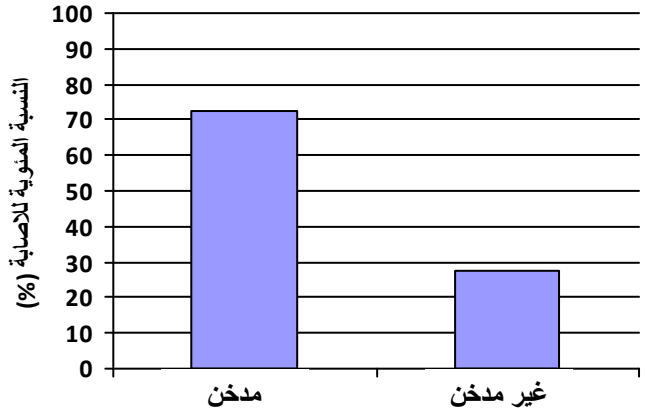
| مؤشر كتلة الجسم كغم/م٢ | تركيز هرمون اللبتين ng/mL | Hb g/dl | PCV% |
|---|---|---|---|
| 23.59 | 4.08±0.57 | 17.7±1.60 | 53.0±0.54 |
| 24.82 | 7. 48±0.68 | 17.7±0.15 | 53.4±0.45 |
| 24.04 | 3.36±0.27 | 17.5±0.12 | 52.7±0.44 |
| LSD 0.05 | 1.03 | N.S | N.S |

بينت نتائج التحليل الاحصائي ازدياد نسبة المرض ($P\leq0.05$) لدى الفئة العمرية 25-30 و20-25 ثم تليها الفئة 35-40 سنه وكانت ادنى نسبه الاصابه للفئات العمرية 50-55و40-45 و45-50 على الترتيب ويبين الشكل-1- توزيع المرضى المصابين باحمرار الدم حسب الفئات العمريه.




**شكل 1- توزيع المرضى حسب الفئات العمريه .**

اما بالنسبة للتدخين فقد ازدادت نسبة الاصابة لدى لدى المدخنين 72.3% ($P<0.05$) مقارنه مع غير المدخنين 27.69% ويبين الشكل 2- توزيع المرضى حسب التدخين.




**شكل –2**–توزيع مرضى احمرار الدم **حسب التدخين.**

## المناقشة Discussion

يعد للبتين دورا مؤثرا في نمو وتقدم ومال الاورام الدموية، اذ تتواجد مستقبلات الهرمون على سطوح الخلايا الجذعية لنقي العظم وكريات الدم الحمر والارومه اللمفية فضلا عن الاورمات اللمفية لمرضى ابيضاض الدم اللمفي وسرطان العقد اللمفية lymphoma، ولهرمون اللبتين تأثيرا محفزا لنمو الخلايا وافراز السايتوكين فضلا عن منع الخلايا الورمية من الدخول في عملية الموت الخلوي المبرمج Apoptosis خلال الية تنشيط الاستنساخ للـــ Janus kinase-signal transducer مما قد يشير الى احتماليه وجود دور لهرمون اللبتين في حدوث الاورام الدمويه او التنبؤ بحصولها ( Tian-Jieand Xin, 2015; Han and Wan, 2015).

وضحت دراستان (Somasundar *et al*.,2004; Park *et al*.,2001) ان للبتين دورا في تكاثر وهجرة وانتشار والموت الخلوي المبرمج وتكوين الاوعية الدموية للخلايا الورمية. ومازال المسبب الفسلجي لمرض احمرار الدم غير معروف (Han and Wan, 2015 ).

يرتبط مستوى هرمون اللبتين طرديا مع مؤشر وزن الجسم BMI (Falorni *et al*.,1997) اظهرت نتائج البحث لمؤشر وزن الجسم لدى المرضى كان دون 25 اي ان المرضى ضمن الحدود الطبيعية من حيث BMI (Falorni *et al*.,1997; Lahlou *et al*.,1997)، وهذا لايعني ان لمرضى احمرار الدم مؤشر وزن طبيعي بل قد يعزى الى قلة اعداد المرضى بدورها لاتعكس بدقه بنيه مرضى احمرار الدم .

كما بينت نتائج البحث الى وجود فروق معنويه بالنسبة لمستوى تركيز هرمون اللبتين بين المرضى، اذ كانت مستويات الهرمون للفئتين الاولى والثالثه دون المستوى الطبيعي لهرمون اللبتين 4.08 نانوغرام/مل و3.36 نانوغرام/مل على التوالي ،في حين كان تركيز الهرمون 7.48 نانوغرام/مل للفئة الثانيه، وقد يعزى انخفاض مستوى هرمون اللبتين الى العلاقة السلبية بين هرمون اللبتين وهرمون الشحمون الخصوي Testosteron، فضلا عن انخفاض مستوى هرمون اللبتين لدى الذكور بتقدم العمر(Carraro and Ruiz-Torres, 2006 ).

وضحت دراسة (Carraro *et al* .,2006) الى اختلاف تركيز اللبتين بين الذكور والاناث اذ يزداد تركيز الهرمون لدى الاناث مقارنه مع الذكور، لذا لابد من دراسة المرض لكلا الجنسين.

تتفاوت نسبة الاصابة بمرض احمرار الدم الى حد كبير حسب نوعية العناية الطبية والعمر العرق(Michiels *et al*., 2000). اذ وجد ان معدل الاصابة باحمرار الدم في المملكة المتحدة تتفاوت من

5-10 حالات لكل مليون نسمه كما تزداد نسبه الاصابه بين اليهود بنسبة 11.4 لكل مليون نسمه (Chaiter *et al*., 1992).

بينت نتائج البحث 72.3% ان الفئتين العمريتين25-30 سنه و20-25 سنه على الترتيب اظهرتا اعلى نسبة للاصابة مقارنة مع بقية الفئات العمرية المدروسة. اذ بينت دراسة (Caparari *et al*., 2003) الى وجود علاقة بين هرمون Testosterone ومكداس الدم PCV فكلما تقدم العمر يقل تركيز الهرمون ادى الى انخفاض تركيز الهرمون الذكري مؤديا الى قلة مكداس او مرصوص الدم PCV. كما للتدخين دورا في رفع تركيز الهرمون الذكري مؤديا الى افراط الكريات الحمر ( Yanbaeva *et al*., 2007; Shiela *et al*.,2009 ).

وضحت دراسة(Malgor *et al*., 1998) ان للاندروجينات تأثيرا محفزا للخلايا المولدة للدم في نقي العظم مما قد يزيد حساسية الخلايا البادئة لهرمون معزز تكوين الكريات الحمر. قد يعزى ازدياد نسبه الاصابة للفئات العمرية الاصغر سنا فضلا عما سبق،الى كفاءة نقي العظم خلال هذه المرحلة من العمر والتي تقل تدريجيا مع تقدم العمر،وربما قد تعزى الى المستويات المرتفعة لهرمونات الاندروجينات والاستروجينات.

بينت نتائج الدراسه الى ازدياد نسبة الاصابة لدى المدخنين 72.3% ($P<0.05$) مقارنه مع غير المدخنين 27.69% اذ يحتوي دخان السكائر على مواد ضارة تتضمن الهيدروكربونات مثل النايتروزامين Nitrosamine والامينات العطرية Aromatic Amines والالديهايدات المسرطنة والبنزين ومادة Butadiene اما مادة النيكوتين فرغم كونها غير مسرطنة لكنها قادرة على استحثاث السرطان في ظروف معينة اذ تتحول الى Nicotine-Derived Nitrosamino Ketone(NNK) المسرطنة (Nahleh *et al*., 2011). كما يعد التدخين من احد المسببات الرئيسة للوفاة بالسرطان (Hecht *et al*.,2002).

يسبب دخان السكائر على ازدياد عدد كريات الدم الحمر وتركيز الهيموكلوبين ومرصوص الدم PCV، اذ يرتفع غاز اول اوكسيد الكربون co المنبعث من السكائر وبدوره(co) يمتلك الفة عاليه للارتباط بالهيموكلوبين مقارنه مع غاز الاوكسجين مكونا مركب carboxyhemoglobin مما يقلل من كمية اللاوكسجين الواصلة للانسجة، بالتالي حدوث حالة العوز الاوكسجيني(Cronenberger *et al*., 2007). ونتيجه لقلة الاوكسجين الواصلة للانسجة يزداد تركيز هرمون معزز تكوين كريات الدم الحمر(المفرز من قبل خلايا الكلية) مما يحفز نقي العظم على انتاج كميات كبيرة من كريات الدم الحمر للمحافظة على كفاءة عملية نقل الاوكسجين للانسجة مما قد يزيد قيم كل من PCV وHb وعددRBC ثم حدوث مرض احمرار الدم (Roethig *et al*., 2010). كما بينت دراسة (Fox ,2002) ان الانخفاض في الضغط الجزئي للاوكسجين في الدورة الدموية يؤدي الى تحفيز الكليتين لانتاج هرمون معزز تكوين كريات الحمرEPO بدوره يحفز نقي العظم لتكوين كريات الدم الحمر. نستنتج مما سبق ان التدخين تاثير مباشر على عملية التبادل الغازي، يعيق دخان السكائر عملية نقل الاوكسجين الى الانسجة(لازدياد انتاج غاز اول اوكسيد الكربون) مما يزيد من انتاج هرمون EPO لتعويض النقص الحاصل وبالتالي حدوث مرض احمرار الدم .يكمن العلاج لحالات مرض احمرار الدم باجراء عملية الفصد Phlebotomy.اذ يصل كمية الدم المفقودة 300-400 مل، لغرض تقليل خطورة الاصابة بالامراض القلبية نتيجة زيادة لزوجة الدم المرافقة لمرض احمرار الدم (Martinze *et al*., 1997).

**المصادر الاجنبيه:**


**Adamson**, J. W. and Longo, D., 2005, Anemia and polycythemia in:handbook of diagnostic hemostasis and thrombosis tests.3 ed.:1-10.

**Allison**, M. and Myers, M., 2014, 20 Years Of Leptin:Connecting Leptin Signaling To Biological Function.J Endocrinol, 223: 25-35.

**Barbui**, T.; Barosi, G.; Birgegard, G.,2011,.Philadelphia-negative classical Myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European Leukemia Net. J. of Clinical Oncology,29:761-770.

**Caparari**, P., Scuteri., A., Silva., C. L., 2003,.Aging and aed blood cell membrane. Experimental Gerontology,34:47-57.

**Carraro, R Ruiz-Torres**, A., 2006,. Relationship of serum leptin concentration with age, gender, and biomedical parameters in healthy, non-obese subjects. Archives of gerontology and geriatrics, 43**:** 301-312.

**Chaiter**, Y.; Brenner, B.; Aghai,E.,1992,.High incidence of myloproliferative disorders in ashkenzai jews in north israael.Leukemia and lymphoma,7:251-255. **Ciesla**, B.,2007,.Hematology in practice. Davis Company .Arch Street Philadelphia , PA 19103 .www.fadavis.com. ISBN-10: 0-8036-1526-4.

**Cronenberger**, C.; Mould, R. D.; Rothig, H.J.,2007,.Population analysis pharmacokinetic analysis of carboxyheamoglobin concentration in adult ciggaret smokers.Br.J.Clin.Pharmacol,65:30-39.

**Falorni,** A. Bini, V.; Molinari, D. Papi, F; Celi, F.; Bacosi, M.; Contessa, G.,1997, Leptin serum levels in normal weight and obese children and dolescents: relationship with age, sex, pubertal development, body mass index,and insulin. Int. J. Obes , 21: 881 - 890.

**Fantuzzi**, G. and Faggioni, R.,2000, Leptin In The Regulationof Immunity, Inflammation, and Hematopoiesis.J Leukoc Biol, 68: 437-446

**Finazzi**, G. and Barbui, T., 2007, How. I treat patients with polycythemia. Blood, 109:5104-5111. polycythemia in borwn lemus.Journal of zoo and wildlife Medicine, 25:585-589.

**Han**,T. and Wang,X.,2015, Leptin and its receptor in hematologic malignancies. Int J. Clin. Exp. Med,8:19840-19849.

**Hasenkrug**, K J.,2007, The Leptin Connection: Regulatory T Cells And Autoimmunity. Immunity, 26 : 143-145.

**Hecht**, S., 2002, Cigarette smoking and lung cancer: chemical mechanisms and approaches to prevention. Lancet Oncol., 3:461–469.

**Lahlou**, N.; Landais, P.; De Boissieu, D. and Bougneres, P.,1997,Circulating leptin in normal children and during the dynamic phase of juvenile obesity: relation to body fatness, energy metabolism,calorie intake, and sexual dimorphism. Diabetes,46:989-993.

**Malgor,** L. A.; Valsecia, M.; Verges, E. and DeMarkowsky,E.,1998,Blackade of the invtro effects of Testosterone and erythropoietin on Cfu E and Bfu E proliferation by pretreatment of donor rats with cryproterone and flutamide.Acta.Physiol.Pharmacol,36:99-105.

**Michiels**, J.; Barbui, T.;Finazzi,R.T.and Kutt,J.,2000, Diagnostic and treatment of polycythemia vera and possible future study designs of the P.V.S.G. L. Leukemia and lyphoma ,36:239-254.

**Miller**, G.D.; Nicklas, B.J.; Davis, C.C.; Ambrosius, W.T.; Loeser, R.F. and Messier, P., 2004, Is Serum Leptin Related to Physical Function and Is It Modifiable

through Weight Loss and Exercise in Older Adults with Knee Osteoarthritis? International Journal of Obesity, 28:1383- 1390.

**Mouzaki**, A.; Panagoulias, I.; Dervilli, Z.; Zolota, V.;Spadidea, P.; Rodi, M.; Panitsas, FP.; Lagadinou, E.; De Lastic, A. And Georgakopoulos, T.,2009, Expression Patterns Of Leptin Receptor (OB-R) Isoforms And direct In Vitro Effects Of Recombinant Leptin On OB-R, Leptin Expression And Cytokine Secretion By Human Hematopoietic Malignant Cells.Cytokine , 48: 203-211.

**Nahleh**, Z.; Bhatt, M. and Mal, M.,2011, How to reduce your cancer risk: mechanisms and myths. International Journal of General Medicine, 277-287.

**Ouchi,** N.; Parker, JL.; Lugus, J. and Walsh, K.,2011, Adipokines In Inflammation and Metabolic Disease.Nat Rev Immunol , 11: 85-97

**Park**, H.; Kwon, H.M.; Lim, H.J.; Hong, BK.; Lee, J.Y.;Park, B.E.; Jang, Y.; Cho, S.Y. and Kim, H.S.,2001,Potential role of leptin in angiogenesis: leptin induces endothelial cell proliferation and expression of matrix metalloproteinases in vivo and in vitro.Exp Mol. Med., 33: 95-102.

**Prchal,** JT.; Prchal, JF.,2012,Polycythemia vera. Lichtman MA, Kipps TJ, Seligsohn U, Williams Hematology, 8th ed. Chapter 86. Available from: Access Medicine. Accessed June .

**Rothig**,H.J.; Koval,T.and Jin, Y.,2010,Short term effect of reduced exposure to ciggaret smoke on white blood cellc platlets and red blood cell in adults ciggaret smokers. Regul. Toxicol. Pharmacol, 57:333-337. **Shiels**, M.S.; Rrohrmman, S.; Menke, A. and Selvin,E.,2009,Association of ciggaret smoking,alcohol consumption,and physical activity with sex.J.BIO., 265:77-81.

**Somasundar**, P.; McFadden, D.W.; Hileman, S.M .and Vona-Davis, L.,2004,Leptin is a growth factor in cancer. J Surg Res , 116: 337-349.

**Spivak**, J.L.(2002).Polycythemia Vera: Myths, Mechanisms And Management. Blood,13:4272-4290.

**Stuart,** B. J, and Viera,AJ.,2004,Polycythemia Vera. Am Fam Physician, 69:2139-2144.

**Tefferi,** A. and Vardiman, J.W.,2008,Classification And Diagnosis of Myeloproliferative Neoplasms: The 2008 World Health Organization Criteria And Point-Care Diagnostics Algorithms. Leukemia, 22:14-22.

**Tian-Jie**, H. and Xin ,W.,2015, Leptin and its receptor in hematologic malignancies. Int J. Clin. Exp. Med , 11:19840-19849

**Wadleigh**, M.and Tefferi, A.,2010, Classification And Diagnosis Of Myeloproliferative Neoplasms According To The 2008 World Health Organization Criteria. Int. J. Hematol., 2:174-179.

**Willett** ,W.C.; Dietz, W.H.; and Colditz, G.A.,1999, Guidelines for healthy weight. N . Engl J Med ,341: 427–434.

**Yanbaeve,**D.,Denter,M.A.,Wesseling,G., and Young.K.,1997,Estimation of the clinically Diagnosed proportion of sleep apenea Syndrome in midde age men and women.Sleep.,20:705-710.