

Acknowledgement

I would like to express my sincere gratitude to Dr. Abdalla Osman Professor of molecular hematology , for his kind supervision ,continuous valuable advice constant support and encouragement throughout the progress of the work.

I would like to express my deepest gratitude to Dr. Abdalla Abd , doctor of molecular biochemistry ,Islamic University ,Gaza for his supervision sincere advice encouragement during this work .

I'm grateful to all the doctors of the oncology department in El_Shifa hospital , especial thanks for doctor Bayan Sagga and ,I thanked the labs team co-operation ,Naser hospital especially the group of staff nurse who help me in data collection and work .

I also would like to thank Dr .Amgad Elshanty for the helpful discussion, suggestion and encouragement .

I'm indebted to all children family who made such major contribution by their co-operation and participation in the study .

Also, thanks need to be given to all my friends, colleagues in
the program

And, much credit and appreciation to my parents for their support during my works .

Lastly, my deep respect to all the staff members of police medical services who help me during this work .

It is impossible to properly thank many people who have participated in
. helping me to undertake my study

Thank you Researcher : Hanan K. Saad

Abstract

A laboratory based descriptive and analytical study was carried out in Gaza stripe Palestine 2004-2005. The aim of this study is to identify the prevalence of polymorphism at the 5' promoter region of **CYP3A5** genes. The distribution and risk factors of leukemia disease among children less than 15 years, and to assess the association between certain laboratory results and the severity and prognosis of disease. Data was collected through structured questionnaire administered to 40 subjects parents. Response rate was 95%. The incidence rate of Leukemia disease was 66.2% according to governorate. Clear variations were found in incidence according to sex, age groups, governorate and socio-demographic and economic status. The disease was prominent among children less than 16 years with percentage (5%). The risk age group was children less than 15 years (95%). Males less than 10 years lived in Gaza governorate were more likely to have Leukemic disease than Females. Low socio-economic status, families' index, parents of low educational level and with low income jobs were not associated with the disease, and its severity. Leukemia was not associated with the **CYP3A5** polymorphism and the study showed that there are association between **CYP3A5** and the count of some type of leukocytes such as Neutrophils and Eosinophils and in the other hand there is no association between **CYP3A5** and other type of leukocytes such as lymphocytes, Monocytes, Basophils, and the study finding there is no association between lymphocytes count but there is association lymphoblast cells and **CYP3A5** gene the study recommended the need for conducting further studies and researches about the major risk factors associated with Leukemia, and preterm labor in relation to Leukemia in Gaza strip and West Bank, conducting the further studies are required to

evaluate the quality of Leukemia patients in all different health organizations and the clients perception and satisfaction towards the .services of this care

ملخص الدراسة

هدف الدراسة

الهدف من هذه الدراسة هو التعرف علي مدى إنتشار مرض سرطان الدم لدي الأطفال الذين أعمارهم أقل من 16 سنة وكذلك عوامل الخطر المؤدية إلى حدوث المرض وعلاقة بعض نتائج الفحوصات المخبرية مع شدة امراض وتطور الحالة .

منهج الدراسة

هذه الدراسة دراسة وصفية تحليلية تم إجراؤها في قطاع غزة عام 2004 - 2005م.

عينة الدراسة

تكونت العينة من 40 طفلاً ممن يبلغون من العمر أقل من 16 عاماً والذين أدخلوا إلى المستشفيات بسبب الإصابة بمرض سرطان الدم والذين توثيق تشخيصهم مخبرياً.

جمع المعلومات

جمعت المعلومات بواسطة إستبانه خاصة تم تصميمها بواسطة الباحث وفحص مدى ثباتها من قبل محكمين من ذوي الإختصاص ، وكذلك جمعت المعلومات من الملفات الطبية للمريض ومن التقارير المخبرية.

النتائج

أظهرت الدراسة أن معدل حدوث مرض سرطان الدم في قطاع غزة بلغ 5.4% طفل وأن هناك فروقات في معدل الإنتشار بحسب الجنس والمجموعات العمرية والمحافظات و الحالة الإقتصادية والإجتماعية وقد كان

المرض أكثر إنتشاراً بين الأطفال الأقل من 15 عام بنسبة 95% وأن الأطفال الأقل من 5 سنوات هم الأكثر قابلية للإصابة بالمرض وكان المرض أكثر وضوحاً عند الذكور الذين قلت أعمارهم عن 10 سنوات ولدي الذين يقطنون في محافظة غزة ولم تظهر الدراسة أن هناك إرتباط بين الحالة الإقتصادية والإجتماعية المنخفضة وحدوث المرض . ولم تظهر الدراسة أن هناك إرتباط بين تاريخ العائلة (Family History) والصفات الوراثية للأسرة وحدوث المرض .

أظهرت الدراسة أن معدل زيادة كريات الدم البيضاء وتغير في كريات الدم الحمراء والصفائح الدموية لدى المريض من المؤشرات الخطرة للمرض . وأظهرت الدراسة أن مرض سرطان الدم مرتبطاً بأنيميا الدم وكذلك بالتعب والهزال. وقد أظهرت الدراسة أن مرض سرطان الدم لدي الأطفال اقل من 16 عام غير مرتبط

بوجود CYP3A5 gene وليس له تأثير علي مدي الحد من المرض أو من الإصابة بالمرض أو زيادة المرض وقد أظهرت النتائج لهذه الدراسة أن كلا من الطافر الجيني CYP3A5*3/*3 ومختلف الطابع CYP3A5*1/*3 ومتمائل الطابع CYP3A5*1/*1 موجود عند كلا من مرضي سرطان الدم وحالات الضبط

(Control Case) ولم تسجل أي حالة إصابة بمرض سرطان الدم أثناء فترة الدراسة .

التوصيات

- زيادة وعي الجمهور حول أسباب وطرق إنتشار وأعراض وعواقب مرض سرطان الدم وذلك بالطرق المقروءة والمسموعة والمرئية.
- وضع بروتوكول عمل موحد ذو جودة عالية لتشخيص وتسجيل حالات سرطان الدم وكيفية التعامل معها في المراكز والمختبرات الصحية التابعة لوزارة الصحة.
- تعزيز وتوفير جميع المواد والأدوات اللازمة لتشخيص المرض .
- تعزيز ودعم الخطط العلاجية الخاصة بالمرض والمتبعة في مستشفيات وزارة الصحة.
- عمل دراسات مستقبلية علي المرض في الضفة الغربية وكذلك دراسات لإكتشاف أسباب إنخفاض معدل حدوث المرض في المحافظات الجنوبية لقطاع غزة.

List of abbreviation

WBC	White blood cells
RBC	Red blood cell
ALL	Acute lymphocytic leukemia
AML	Acute myelogenous leukemia
CLL	Chronic lymphoblastic leukemia
CML	Chronic myelogenous leukemia
MOH	Ministry of health
SD	Standard deviation

OR	Odds ratio
CI	Confidence interval
CT	Computed tomography scan
MRI	Magnetic resonance imaging
M3	Promyelocytic leukemia
M4	Myelomonocytic leukemia
M5	Monocytic leukemia
M1	Acute myeloid leukemia
M2	Myeloblastic leukemia
M6	Erythroleukemia
M7	Megakaryoblasts
PCV	Polycythemia vera
ET	Essential thrombocythemia
MMM	Myelofibrosis with myeloid metaplasia
HCL	Hairy cell leukemia
CYP3A5	Cytochrome P450,Family 3,subfamilyA,polypeptide 5'

Contents

	Page
Dedication	
Acknowledgment	I
Abstract(English)	II
Abstract(Arabic)	IV
List of Abbreviations	VII
List of Figures	XI
List of Tables	XIII
List of Appendixes	VIX

Chapter 1.	Introduction	
1.1.	Needs of Study.	2
1.2.	Study Objectives.	3
1.3.	Study Questions.	4
1.4.	Study Presuppositions.	4
1.5.	Background to the study .	
	• Geography.	4
	• Demography.	6
	• Socioeconomic and Political Overview	7
	Environmental Situation.	8
1.6.	Health Services.	9
Chapter 2.	Literature Review	
2.1.	CYP3A5.	12
2.2	Function of CYP3A5.	14
2.3.	Mapping.	16
2.4.	Biochemical Features.	17
2.5.	Crystal Structure.	22
2.6.	Molecular Genetics.	22
Chapter 3.	Methodology	
3.1.	Study Design.	34
3.2.	Setting of the Study.	34
3.3.	Period.	35
3.4.	Sample size.	35
3.5.	Sampling methods.	36

3.6.	Questionnaire design and materials.	36
3.7.	Statistical analysis.	40
3.8.	Inclusion and Exclusion Criteria .	41
3.8.1.	Inclusion criteria.	41
3.8.2.	Exclusion criteria.	41
3.9.	Case definition.	41
3.10.	Data collection.	42
3.11.	Ethical consideration and proced .	42
Chapter 4.	Results	
4.1.	Characteristic of the study population.	44
4.2.	Relationship between Acute Leukemia and CYP3A5 Genotypes.	51
4.3.	Relationship between CYP3A5genotypes and demographica variable of leukemic patients.	52
4.4.	Relationship between CYP3A5 genotype and blood cell profile oF Leukemic patients.	54
4.5.	Relationship between Leukemia and demographical variables.	58
Chapter 5.	Discussion	60
Chapter 6.	Conclusion and Recommendations	
6.1.	Conclusion .	65
6.2.	Recommendation.	65

Chapter 7.	References	67
	Appendixes	81
	Glossary	104

List of Figures

Figures	Page
1. Distribution of study population by gender .	45
2. Distribution of Cases and Control by gender .	45
3.Average Age of study population (cases and controls) .	46
4.Distribution of study population by local of residency .	47
5.Distribution of study population by CYP3A5 Genotype .	47
6.Distribution of study population by blood cells abnormality .	48
7.Genotyping og CYP3A5.	49

List of Tables

Tables

Page

1	Relationship between acute Leukemia and CYP3A5 Genotypes	52
2	Relationship between CYP3A5 genotype and Gender and age groups of Leukemic patients.	53
3	Relationship between CYP3A5 Genotype and family history and local of residency of leukemia among leukemic patients .	54
4	Relation between CYP3A5 Genotype and white blood cells count profile	57
5	Relationship between CYP3A5 Genotype and Red blood cells count and Thrombocytes .	58
6	Relationship between leukemia and Gender and age Groups .	59
7	Relationship between CYP3A5 Genotype and family history and local of residency of leukemia among leukemic patients .	59

List of appendixes

Appendix

Page

1. Map of the Gaza Strip and the West bank .	81
2. Age pyramid for the Gaza Strip population .	82
3. MOH approval	83
4. Helsinki Committee approval .	84
5. Consent form .	85
6. Questionnaire .	86
7. Blood Film.	89
8. FAB Clasification.	101
9. WHO Classification.	102