



الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الباطنة

الدور التشخيصي لطفرة Jak2 في الاضطرابات النقوية التكاثرية
Diagnostic Role of Jak2 Mutation In Myeloproliferative Disorders

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا "الماجستير"
في أمراض الدم

برئاسة
الأستاذ الدكتور
رائد أبو حرب

بإشراف
الأستاذ الدكتور
أمين سليمان

إعداد الدكتورة
نور عصام حريب

الإهداءات

إلى من بلغ الرسالة وأدى الأمانة ... ونصح الأمة

إلى المعلم الأول ونبي الرحمة ونور العالمين ...

سيدنا محمد صلى الله عليه

وسلم

إلى من علمني أن الطب أخلاق وعلم قبل أن يكون مهنة وعملاً .. إلى القلب
العطوف الذي ينبض بالمحبة ليسعدنا ... إلى من علمني العطاء دون انتظار
إلى من أحمل اسمه بكل افتخار...

والدي العزيز الدكتور عصام

إلى الطيبة التي كرست حياتها لبيتها ومهنتها فكانت خير قدوة للأم الصالحة
والطيبة الناجحة ... إلى من جعلت من أبنائها رصيدها في الحياة لتقر عينها
بهم ... إلى من كان دعاؤها سر نجاحي وحنانها بلسم جراحي...
أمي الحبيبة الدكتورة روضة المغير

إلى شقيقتي وتوأم روعي ... إلى الزهرة التي بعطرها خفت عني أعباء غربتي
إلى رفيقة دربي وصديقتي الأوفى...

أختي وحبيبتي الدكتورة إيمان

إلى سندي وقوتي وملأني بعد الله ... إلى شعلة الذكاء والنور... إلى من تطلع
لنجاحي بنظرات الأمل ...

أخي وشقيقي الدكتور محمد

إلى الأخ الصغير الذي طالما غمرني بالحب وملاً حياتي بالسرور.. إلى الذي كان
له الفضل الأكبر بعد الله في إنجاز رسالتي هذه...إلى الذي أتمنى له كل التوفيق
والخير في حياته ودراسته

أخي وحببي الدكتور عبدالله

إلى من كان له دور في تشجيعي لإتمام دراستي ... إلى رفيق عمري وشريك
حياتي

زوجي الدكتور همام

إلى أول بسملة ملأت حياتي فرحاً ... إلى النور الذي أضاء دنيائي ورسم الأمل
والتفاؤل في كل خطواتي ... إلى من كان وجودها سبباً في إصراري على إتمام
تفوقي... إلى أجمل عطايا ربي ... إلى طبيبة المستقبل المبدعة

ابنتي وقرة عيني "مريم"

كلمة شكر ..

" الشكر لله العلي العظيم "

أقدم بالشكر إلى أساتذتي الكرام الذين كانوا نبعاً من العلم و المعرفة لا ينقطع عطاؤه .
و أخص بالشكر .. أستاذي الفاضل الأستاذ الدكتور أمين سليمان الذي تكرم بالإشراف على
هذا البحث ، و لما أمدني به من علمه و خبرته و وقته لجعل هذا البحث يسير على النهج
العلمي الصحيح ليرى النور بأبهى حلة ، فله مني كل المحبة و الشكر و التقدير
وكذلك أشكر كل من ساعد على إتمام هذا البحث وقدم لنا العون وزودنا بالمعلومات اللازمة
وأخص بالذكر: الأستاذ الدكتور: عدنان سومان والأستاذ الدكتور: غسان عزيز..

كما أشكر جميع أطباء قسم أمراض الدم و طلاب الدراسات العليا وقسم الأمراض الباطنة و
إدارة كلية الطب البشري في جامعة دمشق على دعمهم و متابعتهم لمسيرة البحث العلمي ، و
إلى جميع الذين كانت لهم يد في إكمال هذا العمل المتواضع .

.....المحتويات.....

.....المقدمة.....

.....الباب الأول: المراجعة النظرية.....

..... طفرة Jak2

.....دراسات عالمية

.....الاضطرابات النقوية التكاثرية.....

.....التعريف

.....الأنماط

.....احمرار الدم الحقيقي.....

.....التعريف

...... التظاهرات السريرية.....

.....التشخيص.....

...... فرط الصفائح الأساسي

.....التعريف والآلية الإمبراضية.....

.....التظاهرات السريرية.....

.....التشخيص.....

.....العوامل الإنذارية والاختلالات

.....العلاج

.....تليف النقي

.....التعريف والآلية الإمبراضية

.....التظاهرات السريرية

.....التشخيص

.....العوامل الإنذارية والاختلالات

.....العلاج

.....الباب الثاني: المواد والطرائق

.....تصميم الدراسة

.....مجموعة الدراسة

.....طريقة الدراسة

.....	حجم العينة
.....	مدة الدراسة
.....	استمارة البحث
.....	الباب الثالث: النتائج والدراسة الإحصائية
.....	وصف العينة
.....	توزع العينة وفقا لإيجابية الطفرة
.....	توزع العينة وفقا لجنس المريض و الفئة العمرية
.....	توزع العينة وفقا لنوع الاضطراب وإيجابية الطفرة
.....	توزع العينة وفقا لإيجابية الطفرة ووجود الضخامات
.....	توزع العينة وفقا لإيجابية الطفرة ووجود الخثرات
.....	الباب الرابع: المناقشة
.....	الباب الخامس: الاستنتاجات
.....	الباب السادس: المقترحات والتوصيات
.....	المقترحات
.....	التوصيات
.....	الباب السابع: المراجع

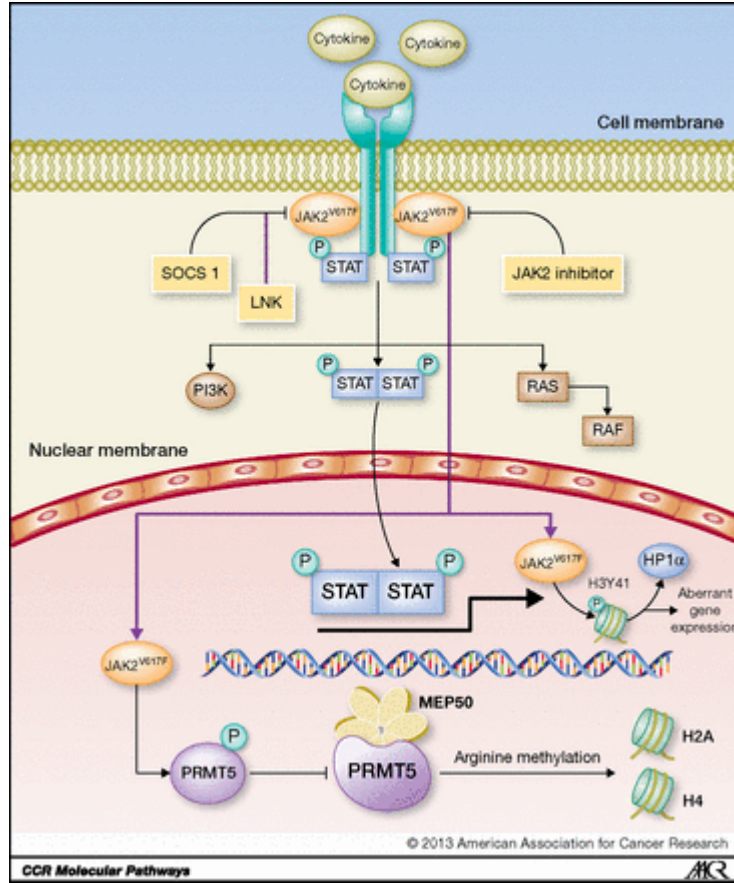
المقدمة:

طفرة Jak2 V617F

اعتمد وجود طفرة Jak2 V617F في عام 2005 لتشخيص الاضطرابات النقوية التكاثرية ودورها في تشخيصها وتحديد إنذارها وتقييم الاستجابة للمعالجة⁽¹⁻²⁾، حيث أظهرت طفرة Jak2 V617F ارتباطاً وثيقاً مع الاضطرابات النقوية التكاثرية⁽³⁻⁹⁾.

تعريف طفرة Jak2 V617F : هي طفرة نقطية جسمية في مورثة Jak2 V617F على الذراع القصير (في الإكسون 14 غالباً وقد توجد بشكل أقل في الإكسون 12) للصبغي التاسع (9p) تؤدي إلى تحول (غوانين سيتوزين) إلى (أدينين تيامين) مما يؤدي إلى استبدال الحمض الأميني الفالين بالفينيل ألانين في الموقع 617 حيث يرمز للطفرة بـ V617F مما يؤدي لتفعيل أنزيم التيروسين كيناز و يقود هذا في النهاية لتسارع معدل الانقسام في الخلايا المتأثرة⁽³⁾.

هذه الطفرة النقطية تؤدي إلى تفعيل JAK-STAT (محولات الإشارات و تفعيل النسخ signal transducers and activators of transcription) الذي يشارك في تنظيم نمو الخلايا والتمايز. حيث أن JAK2 تتوسط عملية الفسفرة وتعمل هذا المسار عن طريق الارتباط بمستقبلات سطح الخلية. JAKs ترتبط إلى هذه المستقبلات وهذا مايفعل بروتينات STAT التي تفعل النسخ من الجينات المستهدفة⁽⁴⁾ التي تنظم تكاثر الخلايا، والتمايز، وموت الخلايا المبرمج، حيث أن طفرة Jak2 V617F تكون أكثر وفرة في الكريات الحمر والخلايا النقوية والصفائح ، وقد توجد أيضا في بعض الخلايا للمفاوية التائية والبائية وفي بعض الخلايا البطانية والشكل التالي يوضح آلية عمل مسار JAK/STAT :



الشكل (1) آلية عمل مسار JAK/STAT

إن مسار JAK/STAT أساسي في عملية تكون عناصر الدم , إن عائلة JAK تضم (JAK1, JAK2, JAK3 و TK التيروسين كيناز) التي تتفعل من خلال فسفرة التيروسين في مستقبلات السيتوكينات .
 إن الاريتروبيوتين , الترومبوبويتين , GM-CSF , انتروكين 3 و انتروكين 5 كلها تتفعل بـ JAK2 .

الاسم JAK اختصار لـ Janus kinase واسم Janus مأخوذ من الإله الروماني ذو الوجهين حيث أن الكيناز أيضاً له مجالين شبه متطابقين لعملية الفسفرة phosphate-transferring أحدهما يقوم بتنشيطه، في حين أن الآخر يعاكس عمل الكيناز ويقوم بتنشيطه.

طفرة Jak2 V617F تعبر عن فرط حساسية الخلايا المكونة للدم للسيتوكينات وعوامل النمو في الاضطرابات النقوية التكاثرية حيث أن Jak2 V617F يساهم

في توليد الاريتروبيوتين والترومبوبويتين و GM-CSF وجود الطفرة فيه يؤدي إلى تفعيل هذه العوامل دون إشارة فيزيولوجية⁽⁶⁾.

قد تكون الطفرة متماثلة اللواقح أو متخالفة اللواقح ولا فروق كثيرة بينهما حسب الدراسات إلا أن الطفرة متماثلة اللواقح قد تترافق مع حكة أكثر في كثرة الكريات الحمر الحقيقي وميل أعلى نحو التليف .

إن الأسباب كون وجود هذه الطفرة تسبب بثلاث أنماط سريرية مختلفة لا تزال غير واضحة قد تكون بعض الأسباب الوراثية هي من تساهم في التعبير السريري للاضطراب النقوي التكاثري⁽⁸⁾.

وقد أظهرت العديد من الدراسات أن JAK / STAT إشارة تلعب دورا محوريا في التكاثر الخلوي، ولا سيما في إشارة EPO-EPOR في الكريات الحمر. إن نقص JAK2 في الفئران يكون قاتل في المرحلة الجنينية بسبب غياب الكريات الحمر النهائي ، وبالإضافة إلى ذلك فإن غياب JAK2 يؤدي إلى فشل استجابة كبد الجنين لتكوين عناصر الدم في المرحلة الجنينية .

وقد تم توثيق ترافق طفرة Jak2 V617F مع بعض حالات T-ALL ، B-ALL، مما يطرح فرضية وجود دور ورمي لطفرة Jak2 V617F.

إن فهم آلية حدوث هذه الطفرة مهم لمعرفة كيفية حدوث الاضطرابات النقوية التكاثرية وكشف هذه الطفرة له دور في تشخيص وتدبير هذه الأمراض لذلك تطلب الطفرة لهذه الأهداف:

تشخيص المرضى الذين يتظاهرون بأعراض سريرية ومخبرية تتماشى مع آفة نقوية تكاثرية.

- تمييز الأنواع المختلفة للاضطرابات النقوية التكاثرية ومعرفة إنذارها.

- تقييم مدى استجابة المريض للمعالجة.

تبلغ نسبة إيجابية طفرة Jak2 V617F⁽⁵⁻⁷⁾:

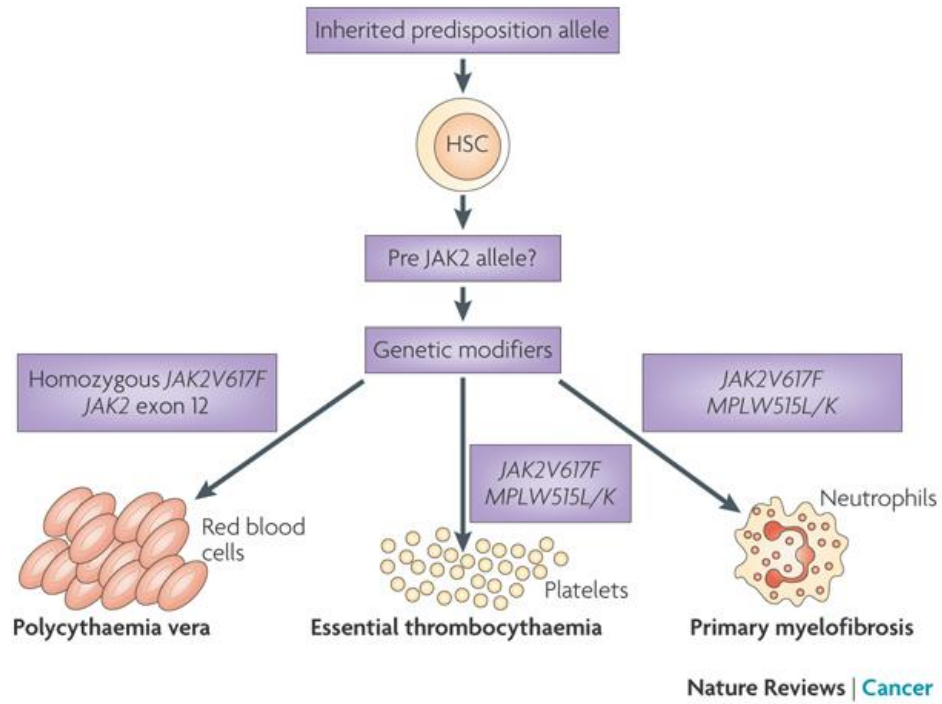
82-98% لمرضى كثرة الكريات الحمر الحقيقي.

25-57% لمرضى كثرة الصفيحات الأساسي.

35-56% لمرضى تليف النقي البدئي.

وتبلغ نوعية هذه الطفرة 100% للاضطرابات النقوية التكاثرية وحساسية مختلفة حسب نوع الاضطراب حيث تصل لـ 98% لفرط الحمر الأساسي و تتراوح بين 30-50% لكثرة الصفيحات وتليف النقي⁽¹⁰⁾.

والشكل (1) يوضح الأنواع المختلفة للاضطرابات النقوية التكاثرية وعلاقتها بطفرة Jak2 V617F :



الشكل (1) الأنواع المختلفة للاضطرابات انقوية التكاثرية

الدراسات العالمية حول طفرة JAK2V617F:

اختلفت نسبة إيجابية طفرة Jak2 V617F بحسب الدراسات العالمية: ففي دراسة **Sazawal**⁽¹¹⁾ التي نشرت في Indian journal Med عام 2010 والتي اجريت على 75 مريض في الهند وجد أن نسبة إيجابية طفرة JAK2 V617F 68% في الاضطرابات النقوية التكاثرية موزعة كما يلي: 82% لكثرة الكريات الحمر الحقيقي و 70% لكثرة الصفيحات الأساسي و 52% لتليف النقي البدئي كما وجدت الدراسة أن إيجابية الطفرة ترافقت مع معدل خضاب أعلى ومع متوسط عمر أكبر.

وفي دراسة [Fantasia F](#) ⁽¹²⁾ الألمانية التي نشرت في Annales of Hematology Journal عام 2014 في برلين على 105 مرضى وجدت إيجابية طفرة JAK2 V617F عند 100% من مرضى كثرة الكريات الحمر الحقيقي و 76% من مرضى كثرة الصفيحات الأساسي و 55% من مرضى تليف النقي البدئي.

وفي دراسة [Horn T](#) ⁽¹³⁾ التي نشرت في Journal of Molecular Diagnostic عام 2006 في ميونخ ألمانيا على 152 مريضاً حيث تم الكشف فيها عن طفرة JAK2 V617F في خزعة العظم لمرضى الاضطرابات النقوية التكاثرية وكانت إيجابية الطفرة عند 96% من مرضى كثرة الكريات الحمر الحقيقي و 74% من مرضى كثرة الصفيحات الأساسي و 62% من مرضى تليف النقي البدئي .

وفي دراسة [Chen S](#) ⁽¹⁴⁾ التي نشرت في American Journal of Clinical Pathology عام 2007 على 137 مريضاً كانت نسبة إيجابية طفرة JAK2 V617F عند الصينيين من مرضى الاضطرابات النقوية التكاثرية حوالي 73,7% لكثرة الكريات الحمر الحقيقي و 58,8% لكثرة الصفيحات الأساسي و 66,7% لتليف النقي البدئي .

وفي دراسة [Ebid GT](#) ⁽¹⁵⁾ المصرية التي نشرت في International Journal of pathology عام 2015 على 110 مريض وجدت إيجابية طفرة JAK2 V617F عند 80% من مرضى كثرة الكريات الحمر الحقيقي و 25% من مرضى كثرة الصفيحات الأساسي و 12,5% من مرضى تليف النقي البدئي .

وفي دراسة [Kralovics R](#) ⁽¹⁶⁾ السويسرية التي نشرت في New English Journal of hematology&oncology عام 2005 على 244 مريضاً وجدت إيجابية الطفرة عند 65% من مرضى كثرة الكريات الحمر الحقيقي و 23% من مرضى كثرة الصفيحات الأساسي و 57% من مرضى تليف النقي البدئي ووجدت هذه الدراسة أيضاً زيادة الخثار عند المرضى إيجابيين الطفرة .

وفي دراسة [Guilhan](#) ⁽¹⁷⁾ التركية التي نشرت في International Journal of Hematology عام 2012 على 65 مريض وجدت إيجابية الطفرة عند 89% من مرضى كثرة الكريات الحمر الحقيقي و 62% من مرضى كثرة الصفيحات الأساسي و 25% من مرضى تليف النقي البدئي .

لمحة عن الاضطرابات النقوية التكاثرية :

تعرف الاضطرابات النقوية التكاثرية بأنها اضطرابات نسيجية في الخلية الجذعية تتميز بتكاثر مفرط لواحدة أو أكثر من الخلايا الدموية مع ضخامة الطحال وفراط خلوية النقي وتقسم هذه الاضطرابات إلى أربعة أمراض مرتكزة على نوع الخلية التكاثرية وهي ⁽¹⁸⁾:

- كثرة الكريات الحمر الحقيقي (PV) Polycythemia Vera.
- كثرة الصفيحات الأساسي (ET) Essential Thrombocytosis.
- تليف النقي البدئي (IMF) Idiopathic Myelofibrosis.
- الابيضاض النقوي المزمن (CML) Chronic Myeloid Leukemia.

وسنكتفي بالحديث في هذه المقدمة عن كثرة الكريات الحمر الحقيقي وكثرة الصفيحات الأساسي وتليف النقي البدئي لارتباطها الوثيق حسب الدراسات بطفرة JAK2 V617F .

كثرة الكريات الحمر الحقيقي Polycythemia Vera

تعرف كثرة الحمر بأنها الازدياد المستمر للحجم الكلي لكتلة الكريات الحمر عن الحدود العليا السوية (< 36 عند الرجل و < 32 مل /كغ عند المرأة) ويعتمد هذا القياس على الوسم بالنظائر المشعة ⁵¹Cr، ^{99m}Tc ، كما ويمكن تعريفه بحسب ارتفاع قيمة الخضاب أكثر من 18.5 غ/دل عند الرجال و 16.5 غ/دل عند النساء ⁽¹⁹⁾.

الوقوع : Incidence

- يحدث في جميع الأعمار من 19 إلى 70 لكن أغلب نسب الوقوع في عمر أكثر من 60 سنة
- يصيب الرجال أكثر من النساء .
- معدل الوقوع السنوي تقريبا " 2 حالة لكل 100000 (20-21).

التظاهرات السريرية : Clinical Manifestation

- قد يكتشف المرض مصادفة أمام فحص روتيني للدم بسبب ما .
- حالة تكرر حوادث خثرية وعائية .
- قد يكتشف بسبب أعراض فرط اللزوجة كالصداع والطنين ولون الوجه والملتحمة الاحمراري.
- أعراض لانوعية مثل الوهن، الحكة الغير مفسرة ،الدوار، التعرق، اضطراب الرؤية ، الخدر والنمل ، الزلة التنفسية والألم الشرسوفي (22).

العلامات السريرية : Physical Examination

- احمرار الوجه والملتحمة والراحتين .
- ضخامة طحالية كبدية .
- توسع احتقاني في أوردة قعر العين .
- علامات أخرى لخثار أو التهاب مفاصل نقرسي.

الفحوص المخبرية الموجهة للتشخيص : Laboratory Finding

- وجود طفرة Jak2 V617F .
- زيادة كل من الكتلة الكروية والخضاب والهيماتوكريت وعدد الكريات الحمر .
- زيادة الكريات البيض والصفائح في 50 % من الحالات مع وجود اضطراب وظيفي للصفائح .
- انخفاض سرعة التثفل .
- ارتفاع الفوسفاتاز القلوية ضمن العدلات PAL.

• ارتفاع عيار حمض البول وزيادة الهيستامين .

• ارتفاع عيار B12 < 900 .

• عيار الاريتروبيوتين يتراوح بين الصفر والطبيعي .

المعايير التشخيصية المعتمدة لدى منظمة الصحة العالمية WHO⁽²³⁾:

المعايير الكبرى :

• خضاب الدم < 18.5 غ/دل للذكور و أكثر من 16.5 غ/دل للإناث ،أو

أي دليل على ازدياد كتلة الكريات الحمر .

• وجود طفرة JAK2 V617F أو طفرة وظيفية مشابهة أخرى .

المعايير الصغرى :

• المظهر الشكلي للنقي : نقي مفرط الخلوية بالنسبة للعمر مع فرط تنسج في

السلاسل الثلاثة .

• مستوى الاريتروبيوتين المصلي أقل من القيم المرجعية الطبيعية .

• نمو مستعمرة الحمر الذاتي في الزجاج (EEC) بدون إضافة الاريتروبيوتين.

التشخيص : Diagnosis

المعياران الكبيران + أحد المعايير الصغرى .

أو معيار كبير + معيارين صغيرين أو أكثر⁽²⁴⁾.

المضاعفات : Complications

- الخثار thrombosis : يعتبر السبب الرئيس للوفاة , وقد يكون الخثار وريديا أو

شريانيا , يصيب الدماغ , القلب , الأطراف , وقد يصيب أوعية المعدة مسببا "قرحات

معدية .

- النزوف : وقد تنجم عن الاعتلال الوظيفي للصفائح وتتجلى بالرعاف المتكرر

والنزوف الهضمية.

- نوب النقرس وتشكل حصيات الكلية .

- المضاعفات المتأخرة وأهمها تليف النقي وكذلك الاستحالة إلى ابيضاض حاد⁽²⁵⁾-

(26).

العلاج: Treatment:

متوسط البقيا بدون علاج من 6 إلى 18 شهر، لكن إذا عولج فقد يصل إلى 10 سنوات ومن العلاجات:

*الفصادة : phlebotomy

تعتبر الفصادة الأفضل لجميع المرضى ، حيث يفصد 400 - 500 مل دم كل 4 أيام حتى الوصول إلى هيماتوكريت 50 % عند الرجال ، و 45 % عند النساء ؛ لكنها قد تسبب عوز الحديد .

تترافق الفصادة وحدها مع زيادة حدوث خثار مميت عند المرضى المتقدمين بالعمر خاصة ، ويستطب عند هؤلاء استخدام العوامل المثبطة للنقي (27).

* العوامل المثبطة للنقي: Myelosuppressive agent (28)

تنقص الحوادث الخثارية لكنها تزيد حدوث الخباثات الثانوية ونستخدمها عند المرضى :

المتقدمين بالعمر .

من تعرضوا لسوابق خثار في الطرفين السفليين أو اختلاطات نزفية أو خثارية . أعراض لم يسيطر عليها بالفصادة أو جرعة منخفضة من الاسبرين .

Hydroxyurea الجرعة 15-20 ملغ /كغ يوميا عن طريق الفم ، يتميز بتأثيره السريع وتحمله الجيد، وتعديل الجرعة حسب نتائج تعداد الدم الكامل CBC.

Interferon يعطى بجرعة 3 مليون وحدة تحت الجلد 3 أيام أسبوعياً يؤدي إلى تحسن الحكة وضخامة الطحال ولكن معظم المرضى لايتحملون الاستمرار بالعلاج بسبب التأثيرات الجانبية المزعجة (حرارة _ وهن _ غثيان وإقياء).

Pegylated interferon الجرعة البدئية 90 مكغ أسبوعياً وقد تصل إلى 180 مكغ أسبوعياً حيث أظهرت بعض الدراسات أنه يؤدي إلى هدأة كاملة للمرض وسلبية طفرة Jak2 V617F بعد إيجابيتها .

Anagrelide بجرعة 0,5 مغ أربع مرات باليوم أو 1 مغ مرتين يومياً، حيث يعتبر هذا الدواء مثبط لوظيفة الصفائح مما يؤدي إلى تقليل نسبة الخثرات .

ومن العلاجات الحديثة(29):

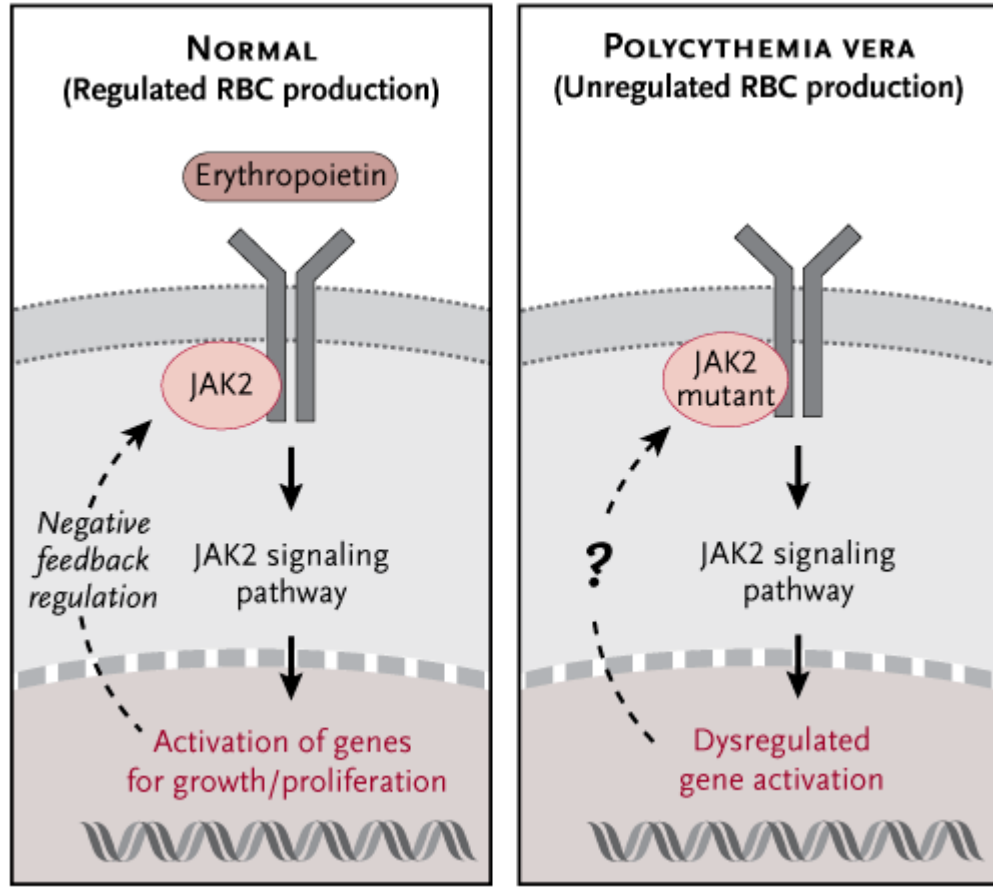
Ruxolitinib : وهو دواء فموي مثبط ل Jak2 97% من المرضى يصلون إلى هيماتوكريت >45% و 80% من المرضى يحققون تراجعاً أكثر من 50% لضخامة الطحال، وتعود الكريات البيض والصفائح للطبيعي في حوالي 70% من الحالات وماتزال الدراسات قائمة للمقارنة مع العلاجات الأخرى .
معالجات عرضية:

مضادات الهستامين لعلاج الحكة .

الأسبرين بجرعة منخفضة 81 مغ يومياً .

الإمهاء + الوبيرنول لعلاج فرط حمض البول.

والشكل (2) يوضح علاقة كثرة الكريات الحمر الحقيقي مع طفرة Jak2 V617F :



الشكل (2) علاقة كثرة الكريات الحمر الحقيقي مع طفرة Jak2 V617F

كثرة الصفيحات الأساسي

Essential Thrombocythemia

اضطراب وحيد النسيلة غير معروف السبب لطلائع الخلايا المكونة للدم ويتظاهر سريريا بإنتاج زائد للصفيحات بدون وجود أي سبب ارتكاسي لارتفاعها.

الوقوع: Incidence:

- معدل الوقوع السنوي 2,5 حالة لكل 100000.
- قد يحدث في أي عمر لكن متوسط العمر 60 سنة (30-31).

التظاهرات السريرية: Clinical Manifestation:

- يتم تشخيص كثرة الصفيحات الاساسي سريريا مصادفة عند الحصول على تعداد الصفيحات خلال إجراء تحاليل روتينية حيث أن أكثر من نصف المرضى لاعرضيين عند التشخيص .
- يمكن ان يكون لدى المريض ميل للنزف او الخثار يظهر على شكل كدمات او انسداد أوعية شعرية التي قد تتظاهر باحمرار مؤلم في الاطراف ، شقيقة ،أو نشبات عابرة.

العلامات السريرية و الفحوص المخبرية الموجهة للتشخيص : Laboratory

Physical Examination & Finding

- وجود طفرة JAK2 V617F .
- ضخامة الطحال خفيفة في 50% من المرضى .
- قد يشاهد ارتفاع الكريات البيض على حساب العدلات وتظهر لطاخة الدم المحيطي ارتفاع الصفيحات التي يكون بعضها كبير جداً.
- مشعر الفوسفاتاز القلوية ضمن الكريات البيض طبيعي أو مرتفع.
- يكون زمن APTT - PT طبيعياً في حين أن اضطراب وظيفة الصفيحات كتطول زمن النزف او نقص تجمع الصفيحات قد يكون موجودا (32).

المعايير التشخيصية حسب منظمة الصحة العالمية WHO لتشخيص ET :

- وجود ارتفاع مستمر بتعداد الصفيحات $< 45 \times 10^9/L$.
- تكاثر النواءات مع مظهر كبير وناضج , لا يوجد (أو يوجد القليل) تكاثر الجلمة المحببة أو الجلمة الحمراء.
- لا يوجد مايشير حسب منظمة الصحة العالمية لـ (الابيضاض النقوي المزمن CML كثرة الكريات الحمر الحقيقي PV , عسر تنسج النقوي MDS , تليف نقي PMF أو تنشؤات نقوية أخرى).
- وجود طفرة JAK2 V617F – أو واسمات نسيلية أخرى , وفي حال غياب أي واسم نسيلي لا يوجد دليل على فرط صفيحات ارتكاسي (33).

العوامل الإنذارية: prognosis

- عمر < 60 سنة.
- تعداد البيض < 15000 أو الخضاب > 12 غ/دل.
- عوامل خطورة قلبية (تدخين , بدانة, فرط توتر شرياني, فرط شحوم الدم, داء سكري).
- قصة سابقة للخثار (34).

الاضطرابات: Complications

قد يسبب كثرة الصفيحات ركودة داخل الاوعية مع خثار، وبالعكس فإن تعداد الصفيحات العالي جداً قد يترافق بنزف بسبب داء فون ويلبراند المكتسب وآليته قد تكون بسبب زيادة استهلاك الجزيئات الكبيرة من عامل فون ويلبراند لذلك فإن تقليل عدد الصفيحات يصحح هذا الخل ويقلل من نوبات النزف ، وقد يحمل كثرة الصفيحات الأساسي خطر التحول إلى ابيضاض حاد (35).

العلاج: Treatment

من العلاجات :

Hydroxyurea ممكن ان ينقص خطر الخثار.

Anagrelide (مشتق من الكينازولين) يمكن أن ينقص تعداد الصفيحات لكنه لا يخلو من التأثيرات الجانبية الهامة ومنها قصور القلب .

فصادة الصفيحات Plateletpheresis لا تستطب بسبب زيادتها للخطر بشكل كبير إلا عند وجود نزف شديد بسبب فون ويلبراند المكتسب أو قصور أعضاء مهدد للحياة.

والنزف الذي قد يترافق مع كثرة الصفيحات يستجيب عادة لإعطاء أمينوكابرونيك أسيد الذي يمكن إعطاؤه وقائياً قبل و بعد الجراحة الانتقائية. إيقاف التدخين وإنقاص الوزن قد يكون له دور كبير في إنقاص حدوث الخثار لدى مرضى نقص الصفيحات (36-37).

تليف النقي:

Idiopathic Myelofibrosis

هو اضطراب وحيد النسيلة لطلائع الخلايا المكونة للدم غير معروف السبب ويتميز بحدوث تليف و حؤول نقي العظم مع تكون الدم خارج نقي العظم وضخامة طحال .

الوقوع: Incidence:

- معدل الوقوع حوالي 0,9 لكل 100000.
- متوسط العمر للإصابة 67 سنة (38).

المظاهر السريرية والتشخيص المخبري : Clinical & Laboratory Finding

Manifestation

- لا توجد علامات أو أعراض سريرية خاصة بتليف النقي البدئي .
- معظم المرضى يعانون من تعب شديد.
- ضخامة الطحال أو الكبد.
- خضاب غالباً أقل من 10 غ/دل .
- نقص صفيحات .

- وجود طفرة Jak2 V617F .
- تظهر لطاخة الدم المحيطي مظاهرا مميزة لتكون الدم خارج النقي : الكريات الدمعية , الأرومات الحمر المنواة , الخلايا النقوية , سليفات النقوية , وقد تشاهد الأرومات النقوية(39-40).

معايير التشخيص وفق منظمة الصحة العالمية WHO:

المعايير الكبرى :

- 1- تكاثر النواءات اللانمذجي و يترافق مع تليف إما بالريتيكوليولين . فتغيرات النواءات يجب ان تكون مصحوبة بازدياد خلوية النقي، تكاثر المحببات و عادة ارتفاع تكون الكريات الحمر
- 2- غياب معايير منظمة الصحة العالمية لـ(الابيضاض النقوي المزمن CML كثرة الكريات الحمر الحقيقي PV ، عسر تنسج النقي MDS أو تنشؤات نقوية أخرى).
- 3-وجود JAK2 V617F أو دليل نسيلي آخر أو عدم وجود دليل تليف ارتكاسي.

المعايير الصغرى :

- 1-زيادة الخلايا الفتية البيض و الحمر في الدم المحيطي Leukorythroblastosis
- 2-ارتفاع LDH
- 3-فقر الدم
- 4-ضخامة طحالية مجسوسة .

التشخيص: Diagnosis:

يتطلب التشخيص وجود المعايير الثلاثة الكبرى مجتمعة مع معيارين صغيرين على الأقل(41).

العوامل الإنذارية: Prognosis

- يتعلق الانذار السيئ بما يلي:
- العمر < 65 سنة .
- فقر الدم أقل من ١٠ غ/دل و يعتبر أهم مشعر إنذاري.
- نقص الكريات البيض (تعداد الكريات البيض اقل من 4000/م٢).

- فرط الكريات البيض (تعداد البيض > 30000 مم³).
- تليف النقي المتطور عن فرط الكريات الحقيقي او كثرة الصفيحات الاساسي.
- وجود طفرة JAK2 V617F.
- وجود الاعراض البنيوية مثل: حمى، تعرق ليلي، او نقص وزن⁽⁴²⁾.

الاضطرابات: Complications:

إن تليف النقي البدئي هو مرض مزمن مع معدل بقيا وسطي يقدر في خمس سنوات (١-٥ سنة)، إن السير الطبيعي لتليف النقي البدئي هو أحد مظاهر فشل قصور النقي المعند و يترافق مع فقر الدم معتمد على نقل الدم مع زيادة في الضخامات الحشوية .

كما أن تليف النقي البدئي قد يتطور من الطور المزمن الى الطور المتسارع مع أعراض بنيوية و تزايد قصور النقي. حوالي 10 % من المرضى يطورون تحولاً لأبيضاض حاد يتميز باستجابة سيئة للمعالجة⁽⁴³⁾.

العلاج: Treatment:

لا يوجد علاج نوعي لتليف النقي البدئي،ينجم فقر الدم غالب عن تكون الحمر اللافعال غير المعاوض بتكوين الدم خارج النقي في الطحال و الكبد .

- قد تسوء ضخامة الطحال بإعطاء الاريتروبويتين.

- قد يكون استئصال الطحال ضروري إذا كان حجم الطحال الكبير يؤدي الى نقص التغذية.

- بعض العلاجات الداعمة (danazol-Hydroxyurea-

Thalidomide مع prednisone)⁽⁴⁴⁾.

- ومن العلاجات الحديثة⁽⁴⁵⁾:

- مثبطات Jak2: Ruxolitinib تمت الموافقة لاستخدامه لعلاج تليف النقي في بريطانيا وأمريكا ، وهو دواء فموي جيد التحمل وماتزال الدراسات قائمة لإثبات فعاليته .
- Bortezomib (Velcade).

(Vidaza) Azacitidine and Decitabine •

الدراسة العملية

الملخص

خلفية الدراسة:

اعتمد وجود طفرة Jak2V617F عام 2005 لتمييز الاضطرابات النقوية التكاثرية حيث وصفت طفرة Jak2V617F بأنها الاضطراب المورثي الأكثر تكراراً في غالبية مرضى كثرة الكريات الحمر الحقيقي، كثرة الصفيحات وتليف النقي الأساسي، حيث إن فهم آلية حدوث هذه الطفرة مهم لمعرفة كيفية حدوث الاضطرابات النقوية التكاثرية وكشف هذه الطفرة له دور في إثبات تشخيص هذه الأمراض، ولما لم توجد دراسة محلية بهذا الصدد فقد تم اختيار هذه الدراسة.

هدف البحث:

دراسة إيجابية طفرة Jak2 V617F عند مرضى الاضطرابات النقوية التكاثرية (كثرة الكريات الحمر الحقيقي، كثرة الصفيحات الأساسي، تليف النقي البدئي) وذلك لبيان أهمية دور الطفرة التشخيصي لدى هؤلاء المرضى، لمقارنتها مع الدراسات العالمية.

المواد والطرق:

تم إجراء الدراسة في مشفىي المواساة والأسد الجامعيين على واحد وخمسين مريضاً من مرضى الاضطرابات النقوية التكاثرية ، (22) مريضاً شخص كثرة الكريات الحمر الحقيقي، و(23) مريضاً شخص كثرة صفيحات أساسي، و(6) مرضى شخصوا تليفاً نقوياً بدئياً وذلك في العامين 2014 و 2015م.

النتائج والمناقشة:

كانت طفرة Jak2 V617F إيجابية عند 37 مريضاً (72,5%) من مرضى الاضطرابات النقوية التكاثرية (90,9%) في كثرة الكريات الحمر الحقيقي ، (60,9%) في كثرة الصفيحات الأساسي ،(50%) في تليف النقي البدئي.

الخلاصة والتوصيات:

لطفرة Jak2 V617F أهمية تشخيصية كبيرة في الاضطرابات النقوية التكاثرية وخاصة كثرة الكريات الحمر الحقيقي لذلك لابد من إدراج تحري طفرة Jak2 V617F كجزء أساسي للتشخيص.

الكلمات المفتاحية :

Abstract

Background :

The Janus-associated Kinase-2 mutation JAK2 V617F in chronic myeloproliferative disorders (CMPDs) has been described in 2005 as a frequent genetic event in majority of patients with polycythemia vera (PV), essential thrombocythemia (ET) and idiopathic myelofibrosis (IMF).

As the understanding of the mechanism of this mutation is important to know how this disorders happens, and detecting of this mutation has a diagnostic role in these diseases.

Objectives:

Prevalence of Jak2 V617F mutation in myeloproliferative disorders indicates to the importance diagnostic role of mutation in these patients, to compare it with the global studies.

materials and methods:

The study was enrolled in Almwassat & Alassad Universal hospitals on fifty-one patients were diagnosed myeloproliferative disorders , (22) PV, and (23)ET, and (6) patients diagnosed IMF in the years 2014 and 2015.

The results:

JAK2 V617F mutation was found in 37 of 51 cases (72.5%) of MPD, 90.9% in PV, 60.9 % in ET and 50 % of IMF. The presence of JAK2 V617F mutation was associated with a higher haemoglobin level ($P<0.05$).

Conclusions and Recommendations:

Jak2 V617F mutation has important diagnostic role of myeloproliferative disorders especially PV .So peripheral blood mutation screening for JAK2 V617F can be incorporated into the initial evaluation of patients suspected to have MPD.

Keywords: Jak2 V617F mutation – Polycythemia vera(PV) – Essential Thrombocythemia (ET) – Idiopathic Myelofibrosis (IMF)

أهمية البحث وخلفيته:

اعتمد وجود طفرة Jak2 V617F عام 2005 لتمييز الاضطرابات النقوية التكاثرية حيث وصفت طفرة Jak2 V617F بأنها الاضطراب المورثي الأكثر تكرارا" في غالبية مرضى كثرة الكريات الحمر الحقيقي، كثرة الصفيحات وتليف النقي الأساسي. حيث إن فهم آلية حدوث هذه الطفرة مهم لمعرفة كيفية حدوث الاضطرابات النقوية التكاثرية وكشف هذه الطفرة له دور في إثبات تشخيص هذه الأمراض.

هدف البحث ومبرراته:

تقييم الدور التشخيصي لطفرة Jak2 V617F عند مرضى الاضطرابات النقوية التكاثرية ومعرفة نسبة انتشار إيجابية الطفرة في كل اضطراب نقوي تكاثري على حدى، ونسبة وجود الخثرات والضخامات ومقارنة معدل الخضاب والصفيحات لدى المرضى إيجابيين الطفرة ، ولما لم توجد دراسة محلية بهذا الصدد فقد تم اختيار هذه الدراسة لمعرفة الدور التشخيصي لطفرة Jak2 V617F في الاضطرابات النقوية التكاثرية لدينا لمقارنتها مع الدراسات العالمية.

المواد والطرق:

تصميم الدراسة:

دراسة مقطعية مستعرضة توصيفية تشخيصية.

مكان الدراسة:

مستشفى الأسد والمواساة الجامعيين في دمشق .

زمان الدراسة:

عامي 2014 و 2015 منذ الأول من كانون الثاني عام 2014 و حتى الحادي والثلاثين من كانون الأول لعام 2015.

مجموعة الدراسة:

شملت الدراسة المرضى المقبولين والمراجعين لعيادة أمراض الدم في مستشفى الأسد والمواساة الجامعيين والذين لديهم المعايير التشخيصية لاضطراب نقوي تكاثري وذلك خلال فترة سنتين منذ الأول من كانون الثاني عام 2014 و حتى الحادي والثلاثين من كانون الأول لعام 2015 .

معايير الاشتمال:

جميع المرضى المقبولين والمراجعين لعيادة أمراض الدم في مستشفى الأسد والمواساة الجامعيين والذين شخص لهم حديثاً" نمط من أنماط الاضطرابات النقية التكاثرية.

معايير الاستبعاد:

مرضى الالبيضاض النقوي المزمن.

الفرضية البحثية :

تفترض الدراسة وجود دور تشخيصي مهم لطفرة Jak2 V617F في تشخيص الاضطرابات النقية التكاثرية وبخاصة احمرار الدم الحقيقي ، كما نفترض وجود علاقة بين إيجابية الطفرة ومعدل خضاب و صفيحات مرتفع .

اختيار العينة:

تم إجراء الدراسة على المرضى الذين لديهم المعايير التشخيصية لاضطراب نقوي تكاثري (كثرة الكريات دم حقيقي - كثرة صفيحات أساسي - تليف نقوي بدئي) المراجعين لعيادة أمراض الدم في مستشفى المواساة والأسد الجامعيين وذلك بعد إجراء:

✓ استجواب كامل للمريض مع السؤال عن وجود سوابق خثارية وإجراء فحص سريري كامل وأمواج فوق صوتية للبطن لتحري وجود ضخامة طحال.

✓ تعداد عام +لطاخة محيطية+ بزل للنقي وخزعة عظم, وارسال 2مل من الدم المحيطي لإجراء طفرة Jak2 V617F بطريقة PCR, حيث تم إجراء تحليل الطفرة في الغالب في مخبر مستشفى الأسد الجامعي وبعض العينات أجريت في مخابر خارجية.

تم ملء استمارة خاصة بكل مريض تتضمن الموجودات السريرية والمخبرية عند التشخيص بالإضافة إلى نتيجة اللطاخة وبزل النقي وخزعة العظم ونتيجة الطفرة بعد أخذ موافقة المريض حسب نص الموافقة المستتيرة ، ثم تم تحليل النتائج باستخدام برنامج SPSS الإصدار رقم 16.

ونص الموافقة المستتيرة و مخطط الاستبيان الذي تم إدراجه في الملحق .

النتائج والتحليل الإحصائي :

تم جمع البيانات عبر برنامج Excel(2010).
وأجريت الدراسة الإحصائية حسب برنامج SPSS (version 16).
وكانت النتائج على الشكل التالي :

1. حجم مجموعة الدراسة وتوزعهم بحسب نوع الاضطراب النقوي:

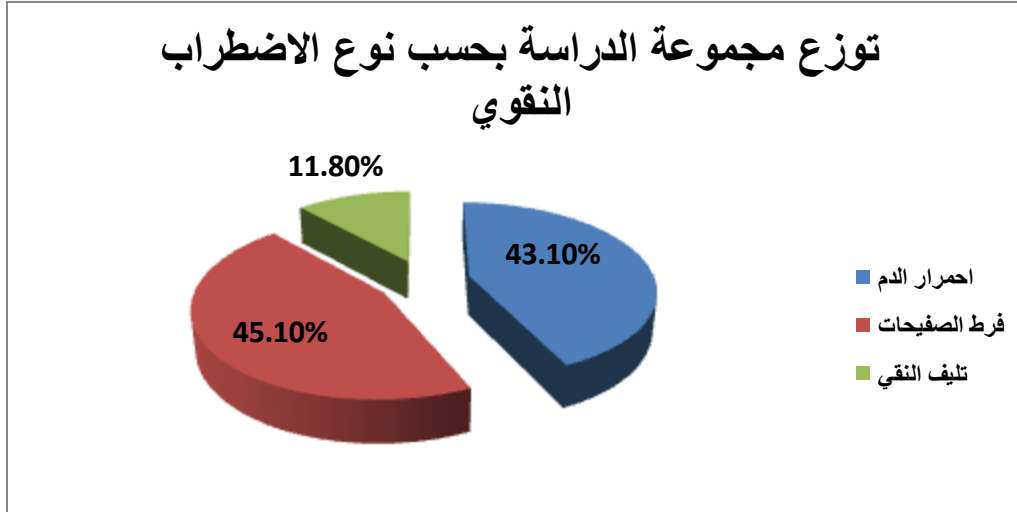
تألفت مجموعة الدراسة من 51 مريضاً من المرضى المقبولين والمراجعين لعيادة أمراض الدم والمشخص لهم حديثاً اضطراب نقوي تكاثري في كل من مشفى الأسد و
المواساة الجامعيين خلال فترة الدراسة الممتدة لسنتين وذلك بعد استبعاد مرضى
الابيضاض النقوي المزمن ، حيث تبين وجود :
22 حالة كثرة الكريات دم حقيقي بنسبة 43,1%.
23 حالة كثرة صفيحات أساسي بنسبة 45,1%.
6 حالات تليف نقي بدئي بنسبة 11,8%.
وبين الجدول (1) توزع المرضى حسب نوع الاضطراب النقوي التكاثري:

نوع الاضطراب النقوي	التكرار	النسبة المئوية
كثرة الكريات الحمر الحقيقي	22	43.1%
كثرة الصفيحات الأساسي	23	45.1%

تليف النقي البدئي	6	11.8%
المجموع	51	100%

الجدول (1) النسب المئوية لتوزيع مجموعة الدراسة بحسب الاضطراب النقوي التكاثري

كما يوضح الشكل (3) النسب المئوية لتوزيع عينة الدراسة بحسب نوع الاضطراب النقوي التكاثري:



الشكل (3) النسب المئوية لتوزيع مجموعة الدراسة بحسب الاضطراب النقوي التكاثري

2. توزيع مجموعة البحث بحسب سنة التشخيص :

نلاحظ أنه تم تشخيص 51 مريضاً اضطراب نقوي تكاثري منهم :

29 مريضاً عام 2014 بنسبة 56,8%.

22 مريضاً عام 2015 بنسبة 43,2%.

ويوضح الجدول رقم (2) النسبة المئوية لتوزيع المرضى حسب الجنس

السنة	التكرار	النسبة المئوية
2014	29	56,8%
2015	22	43,2%
المجموع	51	100%

الجدول رقم (2) النسبة المئوية لتوزيع المرضى حسب سنة التشخيص

3. توزيع مجموعة البحث بحسب الجنس:

نلاحظ أنه تم تشخيص 51 مريضاً اضطراب نقوي تكاثري منهم :

31 مريضاً ذكراً بنسبة 60,8%.

20 مريضاً أنثى بنسبة 39,2% .

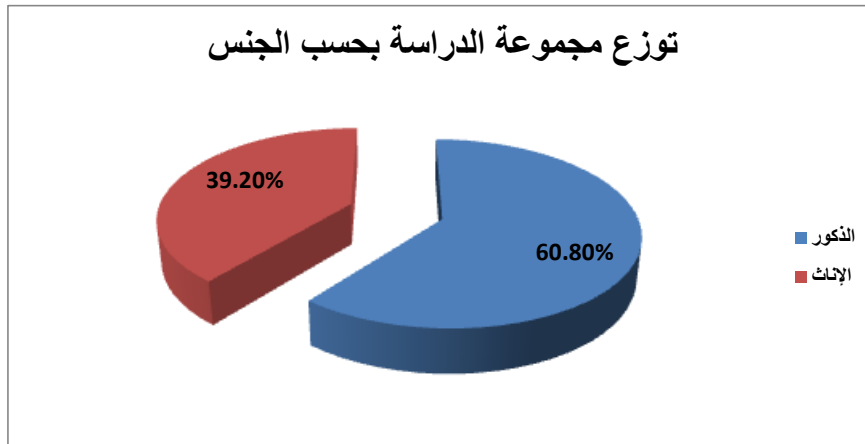
وبالتالي تكون نسبة إصابة الذكور إلى الإناث هي 1,5/1.

ويوضح الجدول رقم (3) النسبة المئوية لتوزيع المرضى حسب الجنس:

الجنس	التكرار	النسبة المئوية
الذكور	31	60.8%
الإناث	20	39.2%
الكل	51	100%

الجدول رقم (3) النسبة المئوية لتوزيع المرضى حسب الجنس

ويوضح الشكل رقم (4) النسبة المئوية لتوزيع المرضى حسب الجنس :



الشكل (4) النسبة المئوية لتوزيع المرضى حسب الجنس

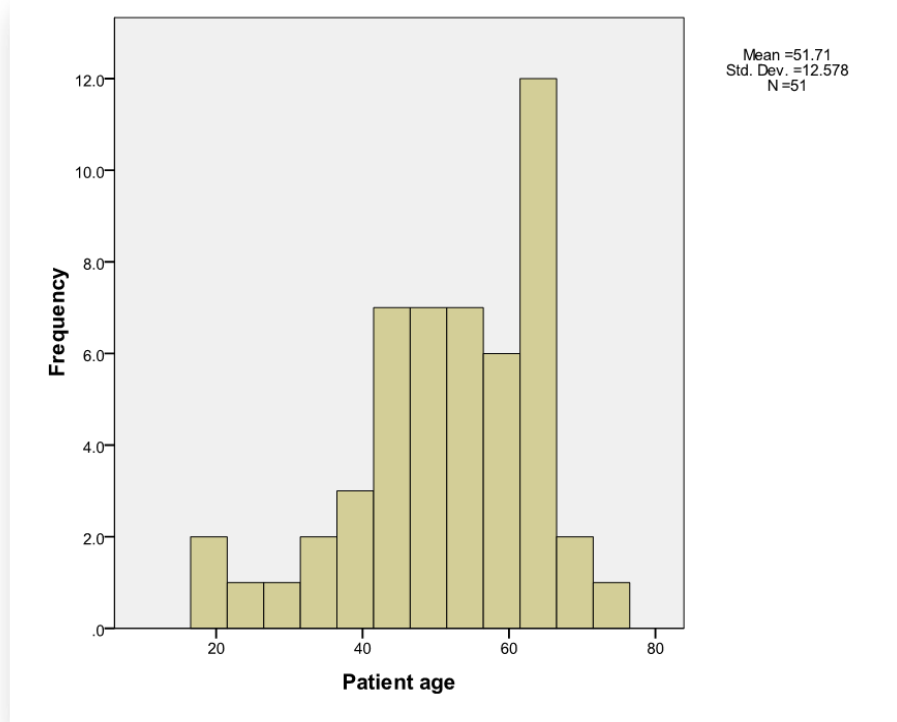
4. توزيع مجموعة الدراسة بحسب العمر:

تراوحت أعمار مرضى الدراسة بين (19 – 72) سنة بمتوسط 51,7 سنة مع ملاحظة أن أكثر الأعمار تكراراً من 60 إلى 65 سنة ، ويوضح الجدول رقم (4) الحد الأدنى والحد الأعلى لأعمار مرضى الدراسة ومتوسط أعمارهم:

الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
19	72	51.71	12,5

الجدول (4) الحد الأدنى والحد الأعلى لأعمار مرضى الدراسة ومتوسط العمر

ويوضح الشكل رقم (5) توزيع أعمار مجموعة الدراسة :



الشكل (5) توزيع أعمار مجموعة الدراسة

تبين عند تقسيم المرضى إلى فئات عمرية بأن النسبة الأكبر كانت في الفئات العمرية بين (61 إلى 70) سنة بنسبة 31% ويليهما المرضى الذين تراوحت أعمارهم بين (41 إلى 50) سنة بنسبة 27% ويوضح الجدول رقم (5) النسب المئوية لتوزيع الفئات العمرية للمرضى :

الفئة العمرية	عدد المرضى	النسبة المئوية
أقل من 20 سنة	1	1,96%
من 21 إلى 30 سنة	2	3,92%
من 31 إلى 40 سنة	4	7,84%
من 41 إلى 50 سنة	14	27,45%
من 51 إلى 60 سنة	12	23,52%

من 61 إلى 70 سنة	16	31,37%
من 71 إلى 80 سنة	2	3,92%
المجموع	51	100%

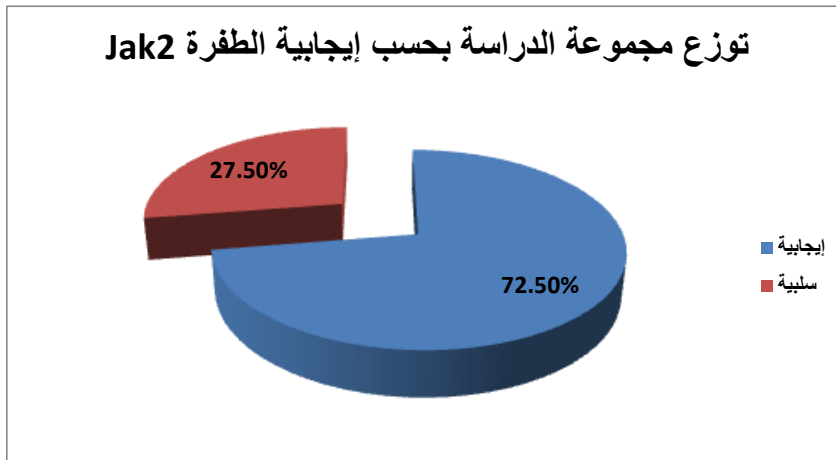
الجدول رقم (5) (النسب المئوية لتوزيع الفئات العمرية للمرضى

5. توزع مجموعة الدراسة بحسب إيجابية الطفرة Jak2 V617F:
نلاحظ إيجابية طفرة Jak2 V617F عند 37 مريضاً من مرضى الاضطرابات النقوية
التكاثرية بنسبة 72,5% وسلبيتها عند 14 مريضاً بنسبة 27,5%.
والجدول رقم (6) يوضح النسبة المئوية لمجموعة مرضى الدراسة إيجابي طفرة
JAK2 V617F:

نتيجة اختبار وجود الطفرة Jak2 V617F	التكرار	النسبة المئوية
الطفرة إيجابية	37	72.5%
الطفرة سلبية	14	27.5%
المجموع	51	100%

الجدول (6) النسبة المئوية لمجموعة مرضى الدراسة إيجابي طفرة JAK2 V617F:

ويبين الشكل (6) النسب المئوية لمرضى الدراسة إيجابي طفرة Jak2V617F:



الشكل (6) النسب المئوية لمرضى الدراسة إيجابي طفرة Jak2V617F:

6. توزع مجموعة الدراسة بحسب نسبة وجود ضخامة الطحال:

نلاحظ وجود الضخامات الحشوية عند 31 مريض من مرضى الاضطرابات النقية التكاثرية بنسبة 60,8%، ويبين الجدول رقم (7) النسبة المئوية للمرضى الذين لديهم ضخامة طحال في مجموعة الدراسة .

أما بالنسبة لمرضى الدراسة إيجابي طفرة JAK2V617F والذين مجموعهم 37 فقد كانت الضخامات موجودة لدى 24 مريض منهم أي بنسبة 64,8% . بينما تكون الضخامات موجودة عند 7 مرضى من أصل 14 مريض سلبى الطفرة بنسبة 50%.

من هنا نجد أن ترافق الضخامات الحشوية يكون بنسبة أعلى عند إيجابي طفرة Jak2V617F، والجدول رقم (8) يوضح النسب المئوية لوجود الضخامات عند المرضى إيجابي الطفرة :

هل توجد ضخامات حشوية؟	التكرار	النسبة المئوية
نعم	31	60.8%
لا	20	39.2%
المجموع	51	100%

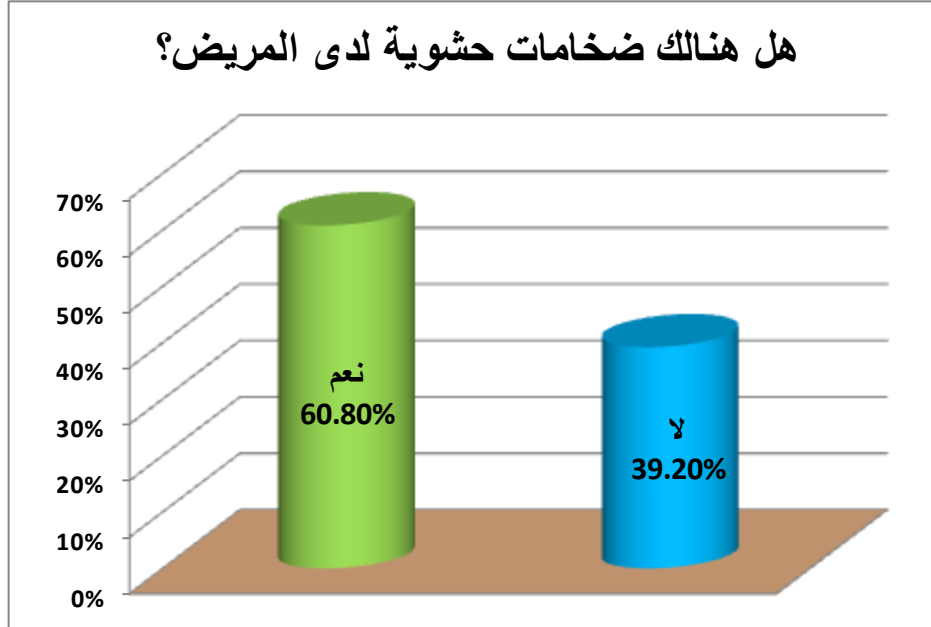
الجدول رقم (7) النسبة المئوية للمرضى الذين لديهم ضخامة طحال في مجموعة الدراسة

هل توجد ضخامات حشوية؟	نعم	لا	المجموع	النسبة المئوية 100%
طفرة إيجابية	24	13	37	64,8%

طفرة سلبية	7	7	14	50%
المجموع	31	21	51	

الجدول (8) النسب المئوية لوجود الضخامات عند المرضى إيجابي طفرة

والشكل (7) يوضح النسبة المئوية لوجود الضخامات الحشوية في مجموعة الدراسة :



الشكل (7) النسبة المئوية لوجود الضخامات الحشوية في مجموعة الدراسة

7. توزع مجموعة الدراسة بحسب نسبة وجود الاضطرابات الخثرية:

نلاحظ وجود الخثار عند 18 مريض من مرضى الاضطرابات النخوية التكاثرية بنسبة 35,3% والجدول (9) يوضح النسبة المئوية لوجود الخثار في مجموعة الدراسة .

أما بالنسبة لمرضى الدراسة إيجابي طفرة JAK2V617F فنلاحظ وجود الخثار عند 13 من أصل 37 وذلك بنسبة 35,1%، بينما يكون الخثار موجوداً عند 5 مرضى من أصل 14 مريض سلبية طفرة بنسبة 35% .

ومن هنا نجد أن نسبة الخثار عند المرضى سلبية طفرة Jak2V617F كانت مشابهة لنسبته عند المرضى إيجابي طفرة لذلك لا يمكن القول أن إيجابية طفرة Jak2V617F تترافق مع نسبة خثار أعلى ، والجدول رقم (10) يوضح النسبة المئوية لوجود الخثار عند مرضى الدراسة إيجابي طفرة JAK2V617F :

هل يوجد خثار لدى	التكرار	النسبة المئوية
------------------	---------	----------------

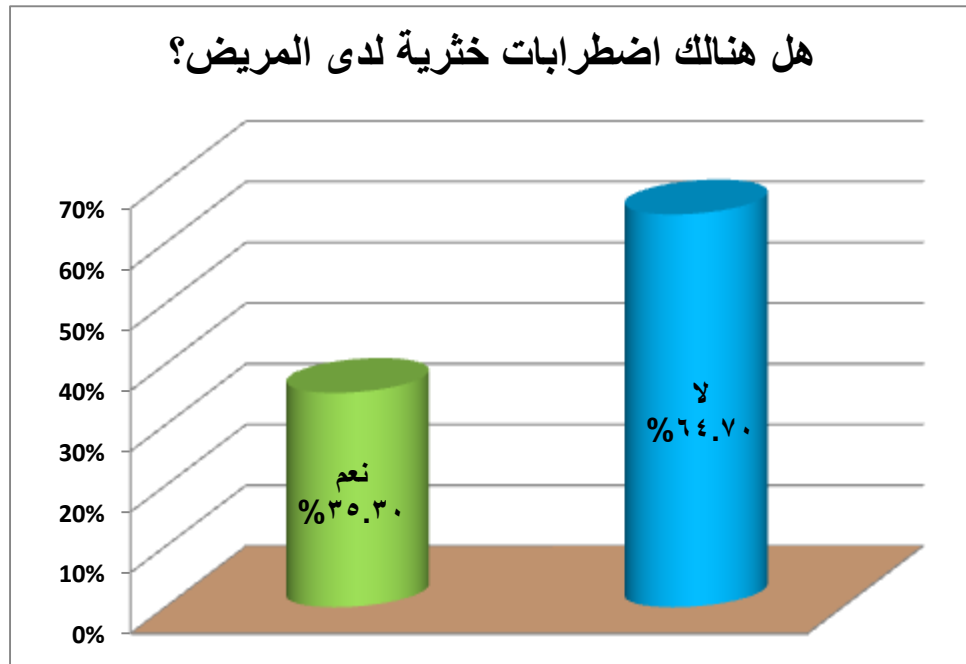
المريض؟		
نعم	18	35.3%
لا	33	64.7%
المجموع	51	100%

الجدول رقم (9) يوضح النسبة المئوية لوجود الخثار في مجموعة الدراسة

هل يوجد خثار؟	نعم	لا	المجموع	النسبة المئوية 100%
طفرة إيجابية	13	24	37	35.1%
طفرة سلبية	5	9	14	35%
المجموع	18	33	51	

الجدول رقم (10) النسبة المئوية لوجود الخثار عند مرضى الدراسة إيجابي طفرة JAK2V617F

ويبين الشكل رقم (8) النسبة المئوية لوجود الخثار عند مرضى الدراسة :



الشكل رقم (8) النسبة المئوية لوجود الخثار عند مرضى الدراسة

إحصاءات خاصة بمرضى كثرة الكريات الحمر الحقيقي:

8. توزع مجموعة مرضى كثرة الكريات الحمر بحسب الجنس:

نلاحظ أنه تم تشخيص 22 مريض كثرة الكريات دم حقيقي :

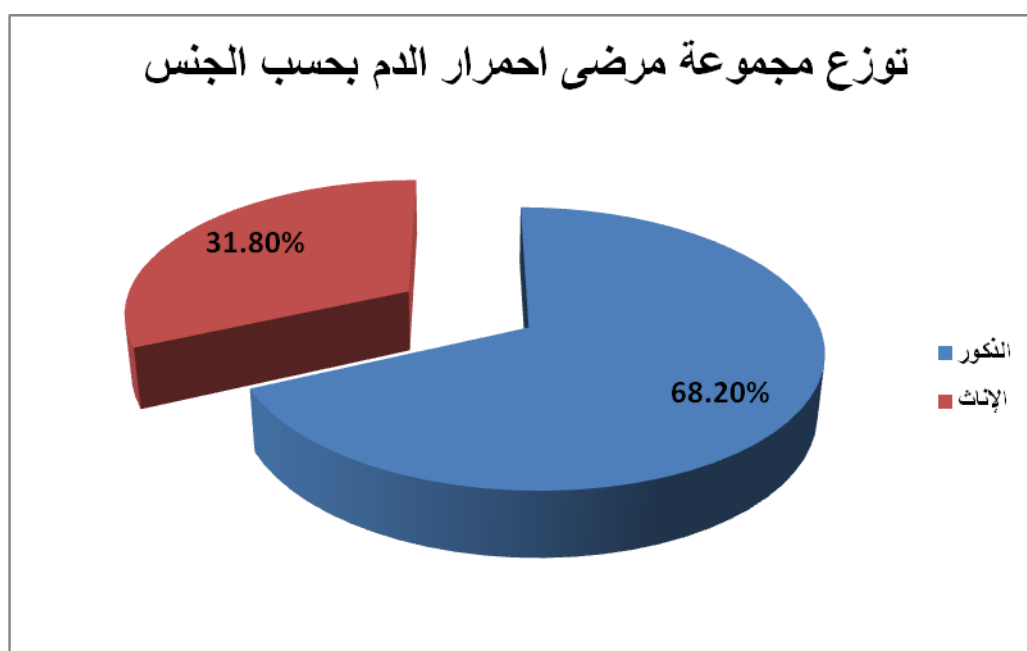
○ 15 مريض ذكر بنسبة 68,2%.

- 7 مرضى إناث بنسبة 31,8% أي نسبة الذكور للإناث 1/2 , والجدول (11) يوضح النسبة المئوية لتوزع مرضى كثرة الكريات الحمر الحقيقي حسب الجنس :

الجنس	التكرار	النسبة المئوية
الذكور	15	68.2%
الإناث	7	31.8%
المجموع	22	100%

الجدول رقم (11) النسبة المئوية لتوزع مرضى كثرة الكريات الحمر الحقيقي حسب الجنس

- والشكل (9) يوضح النسبة المئوية لتوزع مرضى كثرة الكريات الحمر الحقيقي حسب الجنس :



الشكل (9) النسبة المئوية لتوزع مرضى كثرة الكريات الحمر الحقيقي حسب الجنس

9. توزع مجموعة مرضى كثرة الكريات الحمر بحسب العمر:

تراوحت أعمار مرضى كثرة الكريات الحمر الحقيقي بين (21 – 65) سنة وذلك بمتوسط 50 سنة ، والجدول (12) يوضح الحد الأعلى والأدنى ومتوسط أعمار مرضى كثرة الكريات الحمر الحقيقي :

الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
21	65	50	13.327

الجدول (12) الحد الأعلى والأدنى ومتوسط أعمار مرضى كثرة الكريات الحمر الحقيقي

وتبين عند تقسيم المرضى إلى فئات عمرية بأن النسبة الكبرى كانت في الفئات العمرية بين (61 إلى 70) سنة بنسبة 31,8% ويليهما المرضى الذين تراوحت أعمارهم بين (41 إلى 50) سنة بنسبة 27,2% ويوضح الجدول رقم (13) النسب المئوية لتوزيع الفئات العمرية للمرضى:

الفئة العمرية	عدد المرضى	النسبة المئوية
من 21 إلى 30 سنة	2	9,1%
من 31 إلى 40 سنة	2	9,1%
من 41 إلى 50 سنة	6	27,2%
من 51 إلى 60 سنة	5	22,8%
من 61 إلى 70 سنة	7	31,8%
المجموع	22	100%

الجدول رقم (13) (النسب المئوية لتوزيع الفئات العمرية للمرضى

10. توزيع مجموعة مرضى كثرة الكريات الحمر وجود طفرة Jak2 V617F:

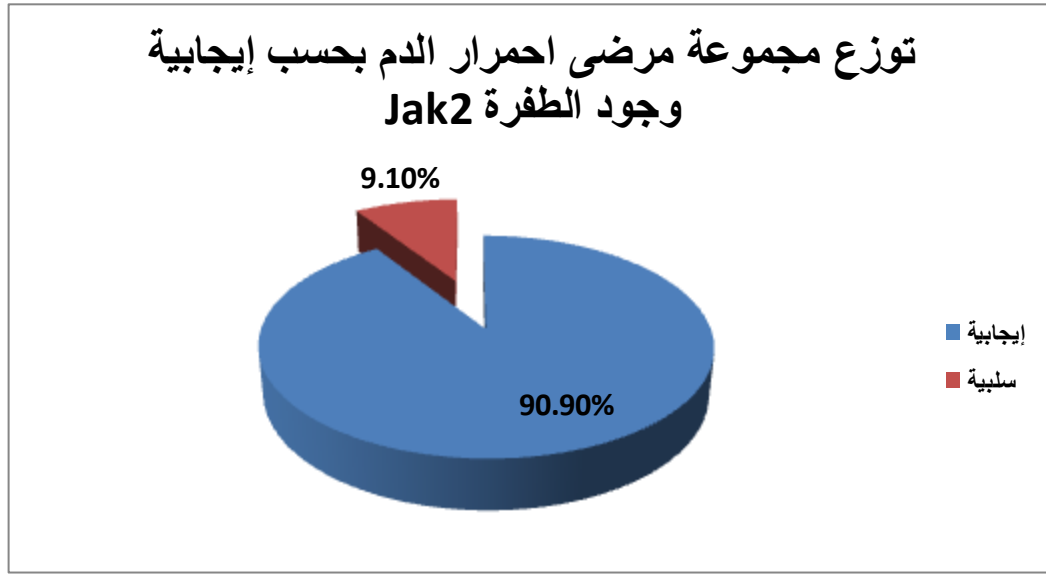
نلاحظ إيجابية طفرة Jak2 V617F عند 20 مريض من مرضى كثرة الكريات الحمر الحقيقي بنسبة 90,9% ، بينما سلبيتها عند مريضين فقط بنسبة 9,1% والجدول (14) يوضح النسبة المئوية لمرضى كثرة الكريات الحمر الحقيقي إيجابي طفرة JAK2V617F:

نتيجة وجود الطفرة	التكرار	النسبة المئوية
-------------------	---------	----------------

		Jak2 V617F
90.9%	20	الطفرة إيجابية
9.1%	2	الطفرة سلبية
100%	22	المجموع

الجدول (14) النسبة المئوية لمرضى كثرة الكريات الحمر الحقيقي إيجابي طفرة JAK2V617F

والشكل (10) يوضح النسبة المئوية لإيجابية طفرة JAK2V617F لدى مرضى كثرة الكريات الحمر الحقيقي :



الشكل رقم (10) النسبة المئوية لإيجابية طفرة JAK2V617F لدى مرضى كثرة الكريات الحمر الحقيقي

11. توزع مجموعة مرضى كثرة الكريات الحمر بحسب وجود ضخامة الطحال:
 نلاحظ وجود الضخامات الحشوية عند 12 مريض من مرضى كثرة الكريات الحمر الحقيقي وذلك بنسبة 54,5% بينما عدم وجودها عند 10 مرضى بنسبة 45,5%,
 ويبين الجدول رقم (15) النسبة المئوية لوجود الضخامات الحشوية عند مرضى كثرة الكريات الحمر الحقيقي .
 أما مرضى كثرة الكريات الحمر الحقيقي إيجابي طفرة JAK2V617F فتبين وجود الضخامات عند 11 من أصل 20 مريض وذلك بنسبة 55%, بينما تكون

الضخامات موجودة عند مريض واحد من أصل مريضين سلبي الطفرة بنسبة 50% ، وبحساب قيمة كاي مربع χ^2 نجدها 3 أي أن قيمة p value تساوي تقريباً 0,05 وهي ذات دلالة إحصائية ، حيث نلاحظ أن إيجابية طفرة JAK2V617F عند مرضى كثرة الكريات الحمر الحقيقي تتوافق بنسبة أعلى لوجود الضخامات ويوضح الجدول (16) النسبة المئوية لوجود الضخامات عند مرضى كثرة الكريات الحمر الحقيقي إيجابي طفرة JAK2V617F :

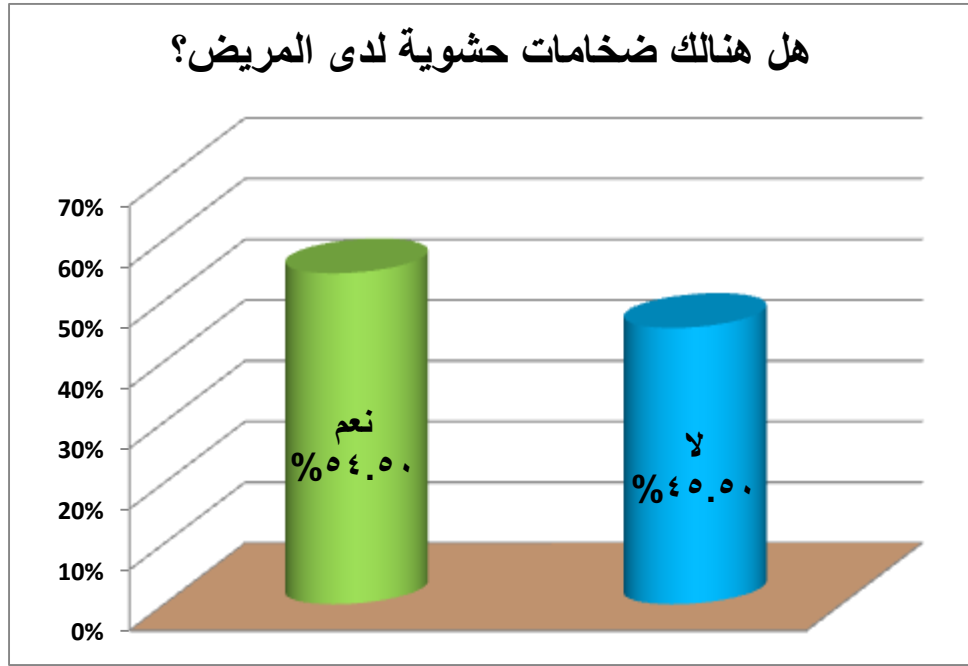
هل توجد ضخامات حشوية؟	التكرار	النسبة المئوية
نعم	12	54.5%
لا	10	45.5%
المجموع	22	100%

الجدول (15) النسبة المئوية لوجود الضخامات الحشوية عند مرضى كثرة الكريات الحمر الحقيقي

هل توجد ضخامات حشوية؟	وجود ضخامة	لا ضخامات	المجموع	النسبة المئوية 100%
طفرة إيجابية	11	9	20	55%
طفرة سلبية	1	1	2	50%
المجموع	12	10	22	

الجدول (16) النسبة المئوية لوجود الضخامات عند مرضى كثرة الكريات الحمر الحقيقي إيجابي الطفرة

ويوضح الشكل (11) النسبة المئوية لوجود الضخامات لدى مرضى كثرة الكريات الحمر الحقيقي :



الشكل (11) النسبة المئوية لوجود الضخامات لدى مرضى كثرة الكريات الحمر الحقيقي

12. توزع مجموعة مرضى كثرة الكريات الحمر بحسب نسبة وجود الاضطرابات الخثرية:

نلاحظ وجود الخثار عند 8 من مرضى كثرة الكريات الحمر الحقيقي بنسبة 36,4% وعدم وجوده عند 14 مريض بنسبة 63,6% والجدول (17) يوضح النسبة المئوية لتوزع الخثار عند مرضى كثرة الكريات الحقيقي .

أما بالنسبة لمرضى كثرة الكريات الحمر الحقيقي إيجابي طفرة Jak2 V617F فقد وجد الخثار عند 7 من أصل 20 مريض وذلك بنسبة 35,1%.

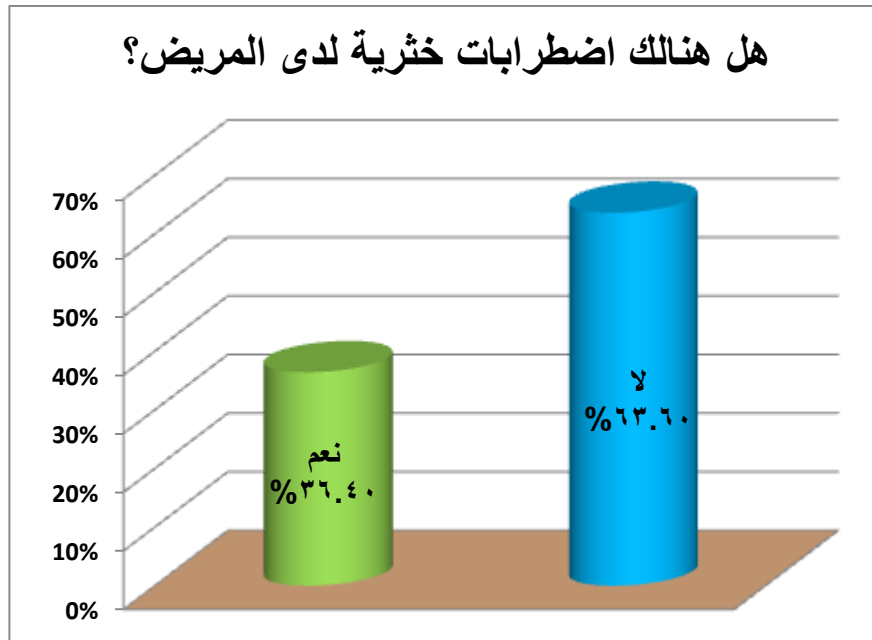
بينما يكون الخثار موجوداً عند مريض واحد من أصل مريضين سلبيي الطفرة بنسبة 50%، نلاحظ أن نسبة ترافق الخثار عند سلبية طفرة JAK2V617F كانت أعلى من إيجابيتها وبحساب قيمة p value نجدها أكبر من 0,09 لذلك ليس لها دلالة إحصائية، وعلى هذا لا يمكن الربط بين وجود طفرة JAK2V617F ووجود نسبة أعلى للخثار، والجدول (18) يوضح النسبة المئوية للخثار عند مرضى كثرة الكريات الحقيقي إيجابي طفرة Jak2V617F :

هل يوجد خثار لدى المريض؟	التكرار	النسبة المئوية
نعم	8	36.4%
لا	14	63.6%
المجموع	22	100%

الجدول (17) النسبة المئوية لتوزيع الخثار عند مرضى كثرة الكريات الحقيقية

هل يوجد خثار؟	نعم	لا	المجموع	النسبة المئوية 100%
طفرة إيجابية	7	13	20	35%
طفرة سلبية	1	1	2	50%
المجموع	8	14	22	

الجدول (18) النسبة المئوية للخثار عند مرضى كثرة الكريات الحقيقية طفرة Jak2V617F والشكل (12) يوضح النسبة المئوية لوجود الخثار عند مرضى كثرة الكريات الحمر الحقيقي:



الشكل (12) النسبة المئوية لوجود الخثار عند مرضى كثرة الكريات الحمر الحقيقي

13. توزيع مجموعة مرضى كثرة الكريات الحمر بحسب مستوى الخضاب في الدم:

نلاحظ أن أرقام الخضاب تراوحت بين 15,6 و 19,8 غ / د ل مع متوسط 17,7 في إجمالي مرضى كثرة الكريات الحمر الحقيقي وذلك بمتوسط 18,21 عند إيجابي طفرة Jak2 V617F ومتوسط 17,1 عند سلبها طفرة ومتوسط 18,3 عند الذكور إيجابي Jak2 V617F ومتوسط 17,5 عند الذكور سلبى الطفرة ، أما عند الإناث فمتوسط الخضاب عند إيجابي الطفرة 16,4 ومتوسطه عند الإناث سلبى الطفرة 15,8 ، ومن هنا نجد أن إيجابية طفرة Jak2 V617F تترافق مع معدلات خضاب أعلى لدى مرضى كثرة الكريات الحمر الحقيقي لدى الذكور والإناث على حد سواء , والجدول (19) يوضح الحد الأعلى والأدنى ومتوسط قيم الخضاب لدى مرضى كثرة الكريات الحمر الحقيقي الذكور والإناث إيجابي وسلبى طفرة Jak2 V617F:

نسبة الخضاب في الدم (غرام/ دل)	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط	المتوسط عند إيجابي الطفرة	المتوسط عند سلبى الطفرة	المتوسط للذكور إيجابي الطفرة	المتوسط للإناث إيجابي الطفرة	ذكور سلبى الطفرة	إناث سلبى الطفرة
15.6	19.8	17.71	18.21	17.1	18,3	16.4	17.5	15.8	

الجدول (19) يوضح الحد الأعلى والأدنى ومتوسط قيم الخضاب لدى مرضى كثرة الكريات الحمر الذكور والإناث

إحصاءات خاصة بمجموعة مرضى كثرة الصفيحات الأساسية:

14. توزيع مجموعة مرضى كثرة الصفيحات بحسب الجنس:

نلاحظ أنه تم تشخيص 23 مريض فرط صفيحات أساسي :

○ 12 مريضاً ذكراً بنسبة 52,2%.

○ 11 مريضاً أنثى بنسبة 48,8% وذلك بنسبة 1/1,06.

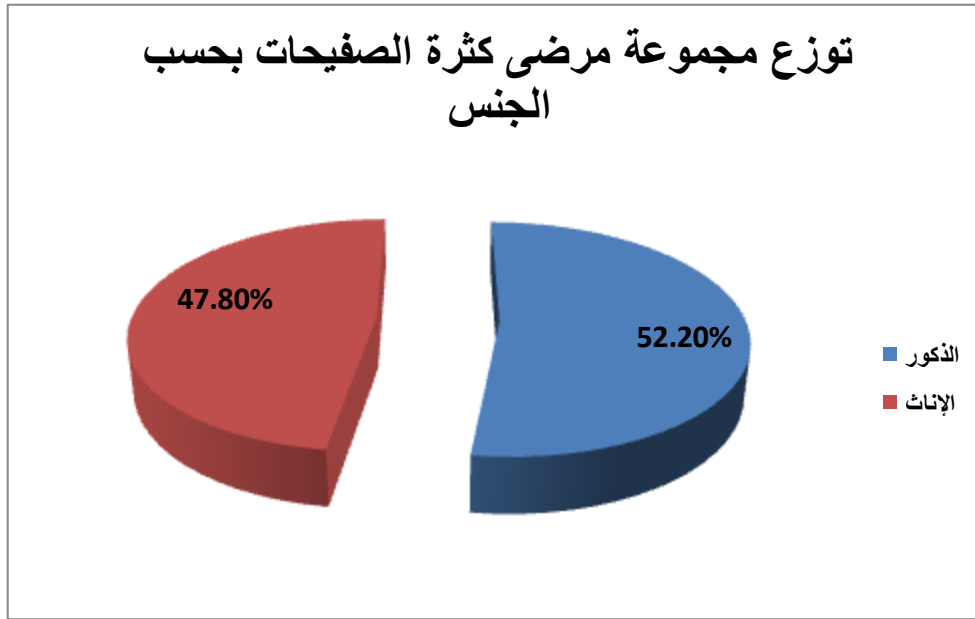
والجدول (20) يوضح النسبة المئوية لتوزيع مرضى كثرة الصفيحات الأساسي حسب الجنس :

الجنس	التكرار	النسبة المئوية
-------	---------	----------------

الذكور	12	52.2%
الإناث	11	47.8%
المجموع	23	100%

الجدول (20) النسبة المئوية لتوزع مرضى كثرة الصفائح الأساسي حسب الجنس

والشكل (13) يوضح النسبة المئوية لكل من الذكور والإناث عند مرضى كثرة الصفائح الأساسي :



الشكل (13) النسبة المئوية لكل من الذكور والإناث عند مرضى كثرة الصفائح الأساسي

15. توزع مجموعة مرضى كثرة الصفائح بحسب العمر:

تراوحت أعمار مرضى كثرة الصفائح الأساسي بين (19 – 72) سنة بمتوسط 51 سنة والجدول (21) يوضح الحد الأدنى والأعلى ومتوسط عمر مجموعة مرضى كثرة الصفائح الأساسي:

المتوسط الحسابي	الحد الأعلى	الحد الأدنى	
51	72	19	العمر (بالسنوات)

الجدول (21) الحد الأدنى والأعلى ومتوسط عمر مجموعة مرضى كثرة الصفائح الأساسي

وتبين عند تقسيم المرضى إلى فئات عمرية بأن النسبة الكبرى كانت في الفئات العمرية بين (41 إلى 50) سنة بنسبة 39,1% ويليهما المرضى الذين تراوحت أعمارهم بين (51 إلى 60) سنة بنسبة 26,1% ويوضح الجدول رقم (22) النسب المئوية لتوزيع الفئات العمرية للمرضى :

الفئة العمرية	عدد المرضى	النسبة المئوية
أقل من 20 سنة	1	4,3%
من 21 إلى 30 سنة	0	0%
من 31 إلى 40 سنة	1	4,3%
من 41 إلى 50 سنة	9	39,1%
من 51 إلى 60 سنة	6	26,1%
من 61 إلى 70 سنة	5	21,7%
من 71 إلى 80 سنة	1	4,3%
المجموع	51	100%

الجدول رقم (22) النسب المئوية لتوزيع الفئات العمرية للمرضى

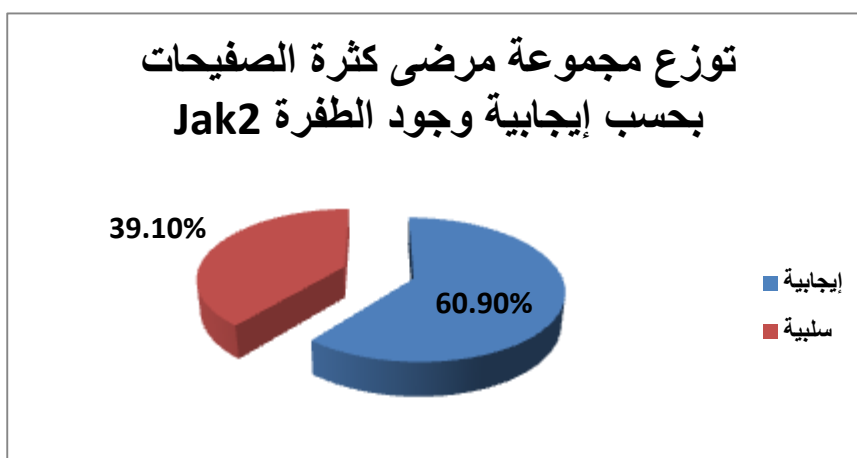
16. توزيع مجموعة مرضى كثرة الصفيحات بحسب نسبة وجود طفرة **Jak2 V617F**:

نلاحظ إيجابية طفرة **Jak2 V617F** عند 14 مريضاً من مرضى كثرة الصفيحات الأساسي بنسبة 60,9%، بينما سلبيتها عند 9 مرضى فقط بنسبة 39,1%، والجدول (23) يوضح النسبة المئوية لإيجابية طفرة **Jak2 V617F** عند مرضى كثرة الصفيحات الأساسي :

وجود طفرة Jak2 V617F	التكرار	النسبة المئوية
الطفرة إيجابية	14	60.9%
الطفرة سلبية	9	39.1%
المجموع	23	100.0%

الجدول (23) النسبة المئوية لإيجابية طفرة **Jak2 V617F** عند مرضى كثرة الصفيحات الأساسي

والشكل (14) يوضح النسبة المئوية لإيجابية طفرة Jak2 V617F عند مرضى كثرة الصفيحات الأساسي :



الشكل (14) النسبة المئوية لإيجابية طفرة Jak2 V617F عند مرضى كثرة الصفيحات الأساسي

17. توزع مجموعة مرضى كثرة الصفيحات بحسب وجود ضخامة الطحال:
نلاحظ وجود الضخامات الحشوية عند 9 مرضى كثرة الصفيحات الأساسي بنسبة 39,1%
بينما عدم وجودها عند 14 مريضاً بنسبة 60,9% والجدول (24) يوضح النسبة المئوية لوجود الضخامات عند مرضى كثرة الصفيحات الأساسي .
أما مرضى كثرة الصفيحات الأساسي إيجابي طفرة Jak2 V617F فنلاحظ وجود الضخامات عند 6 مرضى من أصل 14 مريضاً وذلك بنسبة 43%.
بينما تكون الضخامات موجودة عند 3 مرضى من أصل 9 سلبي طفرة وذلك بنسبة 33,3% وبحساب قيمة p value نجدها بين 0,05 و 0,1 وهي ذات دلالة إحصائية هنا نجد أن إيجابية طفرة Jak2 V617F تترافق مع نسبة أعلى لوجود الضخامات عند مرضى كثرة الصفيحات الأساسي، والجدول (25) يوضح النسبة المئوية لوجود ضخامة الطحال عند مرضى كثرة الصفيحات الأساسي إيجابي طفرة Jak2 V617F:

هل توجد ضخامات حشوية؟	التكرار	النسبة المئوية
نعم	9	39,1%

لا	14	%60,9
المجموع	23	%100

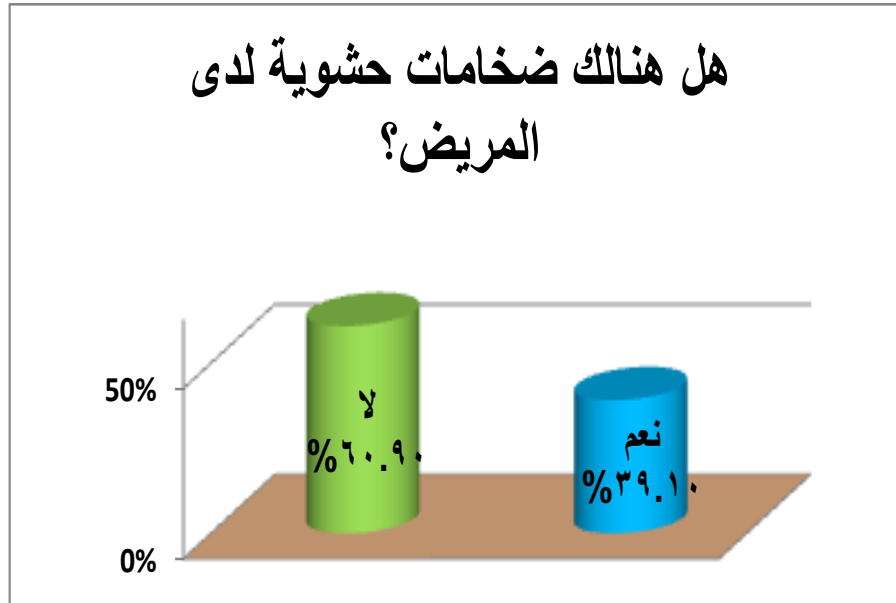
الجدول (24) النسبة المئوية لوجود الضخامات عند مرضى كثرة الصفيحات الأساسي

هل توجد ضخامات حشوية؟	وجود ضخامة	لا ضخامات	المجموع	النسبة المئوية %100
طفرة إيجابية	6	8	14	%43
طفرة سلبية	3	6	9	%33.3
المجموع	9	14	23	

الجدول (25) النسبة المئوية لوجود ضخامة الطحال عند مرضى كثرة الصفيحات الأساسي إيجابي طفرة

Jak2 V617F

والشكل (15) يوضح النسبة المئوية لوجود الخثار عند مرضى كثرة الصفيحات الأساسي:



الشكل (15) النسبة المئوية لوجود الخثار عند مرضى كثرة الصفيحات الأساسي

18. توزع مجموعة مرضى كثرة الصفيحات بحسب وجود الاضطرابات الخثرية:

نلاحظ وجود الخثار عند 10 مرضى شخص لهم كثرة صفيحات أساسي بنسبة 43,5% وعدم وجوده عند 13 مريضاً بنسبة 56,5% والجدول (26) يوضح النسبة المئوية لتوزع الخثار عند مرضى كثرة الصفيحات الأساسي.

بينما نلاحظ وجود الخثار عند 6 من أصل 14 مريضاً إيجابياً طفرة Jak2 V617F وذلك بنسبة 42,8%، بينما يكون الخثار موجوداً عند 4 مرضى من أصل 9 سلبياً الطفرة بنسبة 44,4% ونلاحظ أن نسبة وجود الخثار في حال إيجابية طفرة Jak2 V617F تقارب النسبة في حال سلبيتها ، وبحساب قيمة p value نجدها تساوي تقريباً 0,99 وهي قيمة ليست ذات دلالة إحصائية وعلى هذا لا يمكن القول أن إيجابية طفرة Jak2 V617F تترافق مع نسبة خثار أعلى ، والجدول (27) يوضح النسبة المئوية عند مرضى كثرة الصفيحات الأساسي إيجابي طفرة Jak2 V617F:

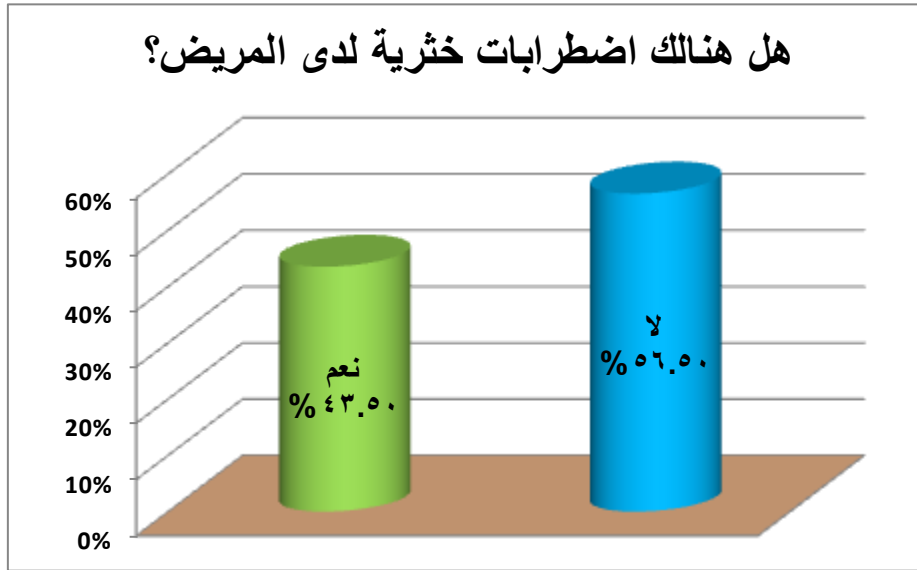
هل يوجد خثار لدى المريض؟	التكرار	النسبة المئوية
نعم	10	43.5%
لا	13	56.5%
المجموع	23	100.0%

الجدول (26) النسبة المئوية لوجود الخثار عند مرضى كثرة الصفيحات الأساسي

هل يوجد خثار؟	نعم	لا	المجموع	النسبة المئوية 100%
طفرة إيجابية	6	8	14	42,8%
طفرة سلبية	4	5	9	44,4%
المجموع	10	13	23	

الجدول (27) يوضح النسبة المئوية عند مرضى كثرة الصفيحات الأساسي إيجابي طفرة Jak2 V617F

والشكل (16) يوضح النسبة المئوية لوجود الخثار عند مرضى كثرة الصفيحات الأساسي :



الشكل (16) النسبة المئوية لوجود الخثار عند مرضى كثرة الصفيحات الأساسي

19. توزيع مجموعة مرضى كثرة الصفيحات بحسب تعداد الصفيحات:

تراوحت أعداد الصفيحات لمرضى كثرة الصفيحات الأساسي بين (860 و 1650) وذلك بمتوسط 1173 في إجمالي مرضى كثرة الصفيحات الأساسي وذلك بمتوسط 1183 عند إيجابي طفرة Jak2 V617F ومتوسط 1059 عند سلبها ومن هنا نجد أن إيجابية طفرة Jak2 V617F تتوافق مع معدلات صفيحات أعلى لدى مرضى كثرة الصفيحات الأساسي، والجدول (28) يوضح الحد الأعلى والأدنى ومتوسط قيم الصفيحات لدى مرضى كثرة الصفيحات الأساسي :

المتوسط عند سلب طفرة	المتوسط عند إيجابي طفرة	الحد الأعلى	الحد الأدنى	
1059	1183	1650.00	860.00	تعداد الصفيحات (10 ⁹ صفيحة/التر)

الجدول (28) الحد الأعلى والأدنى ومتوسط قيم الصفيحات لدى مرضى كثرة الصفيحات الأساسي

إحصاءات خاصة بمجموعة مرضى تليف النقي:

20. توزيع مجموعة مرضى تليف النقي بحسب الجنس:

نلاحظ أنه تم تشخيص 6 مرضى تليف نقي بدئي :

○ 4 مرضى ذكوراً بنسبة 66,7%.

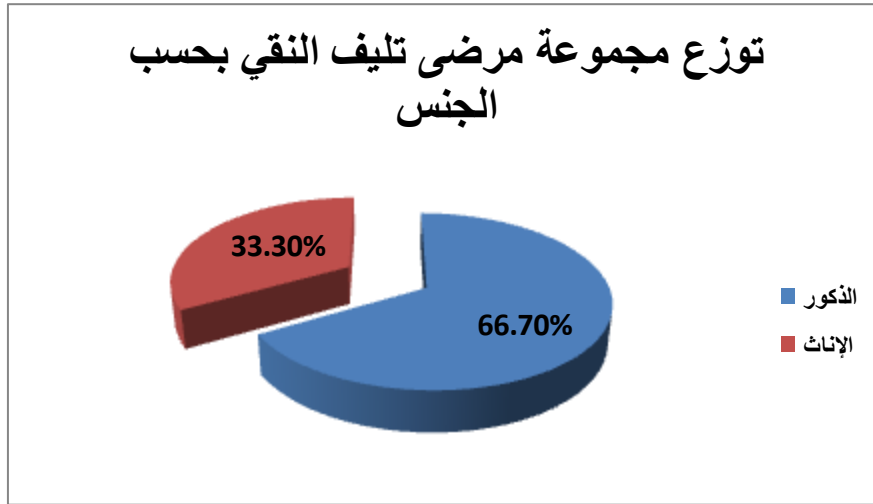
○ 2 مريض أنثى بنسبة 33,3% , وذلك بنسبة 1/2.

والجدول (29) يوضح النسبة المئوية لتوزع مرضى تليف النقي البدئي حسب الجنس:

الجنس	التكرار	النسبة المئوية
الذكور	4	66.7%
الإناث	2	33.3%
المجموع	6	100.0%

الجدول (29) النسبة المئوية لتوزع مرضى تليف النقي البدئي حسب الجنس

والشكل (17) يوضح النسبة المئوية لتوزع مرضى تليف النقي البدئي حسب الجنس:



الشكل (17) النسبة المئوية لتوزع مرضى تليف النقي البدئي حسب الجنس

21. توزع مجموعة مرضى تليف النقي بحسب العمر:

تراوحت أعمار مرضى تليف النقي البدئي بين (59-71) سنة بمتوسط 64,5 سنة

والجدول (30) يوضح الحد الأدنى والأعلى ومتوسط عمر مجموعة تليف النقي

البدئي :

المتوسط الحسابي	الحد الأعلى	الحد الأدنى	
64.50	71	59	العمر (بالسنوات)

الجدول (30) يوضح الحد الأدنى والأعلى ومتوسط عمر مجموعة تليف النقي البدئي

وتبين عند تقسيم المرضى إلى فئات عمرية بأن النسبة الأكبر كانت في الفئات العمرية بين (61 إلى 70) سنة بنسبة 66,8% ويليهما المرضى الذين تراوحت أعمارهم بين (55 إلى 60) و (71 إلى 80) سنة بنسبة 16,6% ويوضح الجدول رقم (31) النسب المئوية لتوزيع الفئات العمرية للمرضى :

الفئة العمرية	عدد المرضى	النسبة المئوية
من 50 إلى 60 سنة	1	16,6%
من 61 إلى 70 سنة	4	66,8%
من 71 إلى 80 سنة	1	16,6%
المجموع	6	100%

الجدول رقم (31) النسب المئوية لتوزيع الفئات العمرية للمرضى

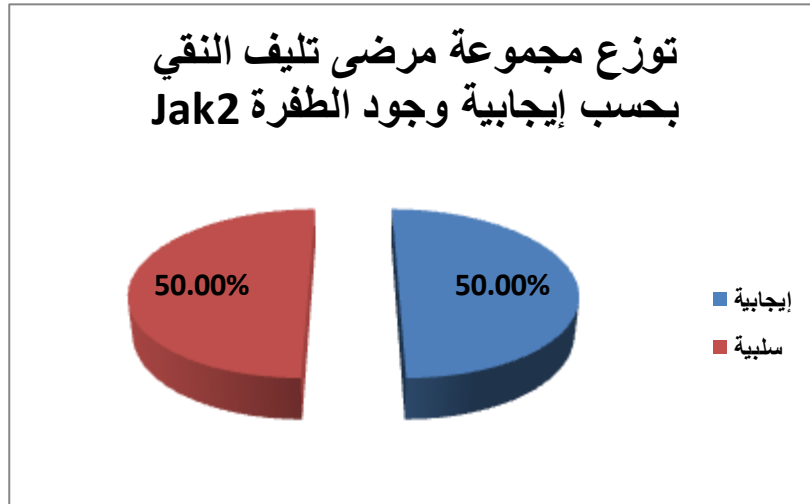
22. توزيع مجموعة مرضى تليف النقي بحسب وجود طفرة Jak2 V617F:

نلاحظ إيجابية طفرة Jak2 V617F عند 3 من مرضى تليف النقي البدئي بنسبة 50%، و سلبيتها عند 3 مرضى بنسبة 50% والجدول (32) يوضح النسبة المئوية لإيجابية طفرة Jak2 V617F:

نتيجة اختبار وجود الطفرة Jak2 V617F	التكرار	النسبة المئوية
الطفرة إيجابية	3	50.0%
الطفرة سلبية	3	50.0%
المجموع	6	100.0%

الجدول (32) النسبة المئوية لإيجابية طفرة Jak2 V617F

والشكل (18) يوضح النسبة المئوية لإيجابية طفرة Jak2 V617F :



الشكل (18) يوضح النسبة المئوية لإيجابية طفرة Jak2 V617F

23. توزع مجموعة مرضى تليف النقي بحسب نسبة وجود ضخامة الطحال:
 نلاحظ وجود الضخامات الحشوية عند 5 مرضى تليف النقي بنسبة 83,3% والجدول (33) يوضح النسبة المئوية لوجود الضخامات عند مرضى تليف النقي البدئي، أما بالنسبة لمرضى تليف النقي البدئي إيجابي طفرة Jak2 V617F فنلاحظ وجود الضخامات عند جميع المرضى إيجابي الطفرة أي بنسبة 100% ، بينما تكون الضخامات موجودة عند مريضين من أصل 3 سلبي الطفرة بنسبة 67,6% ، ومن هنا نجد أن الضخامات تكون موجودة بنسبة أعلى عند مرضى تليف النقي البدئي إيجابي طفرة Jak2 V617F لذلك يمكن القول أن وجود الضخامات يكون بنسبة أعلى عند إيجابي طفرة Jak2 V617F في مرضى تليف النقي البدئي، والجدول (34) يوضح النسبة المئوية لوجود لضخامة الطحال عند مرضى تليف النقي البدئي إيجابي طفرة Jak2 V617F:

هل توجد ضخامات حشوية؟	التكرار	النسبة المئوية
نعم	5	83.3%
لا	1	16.7%
المجموع	6	100.0%

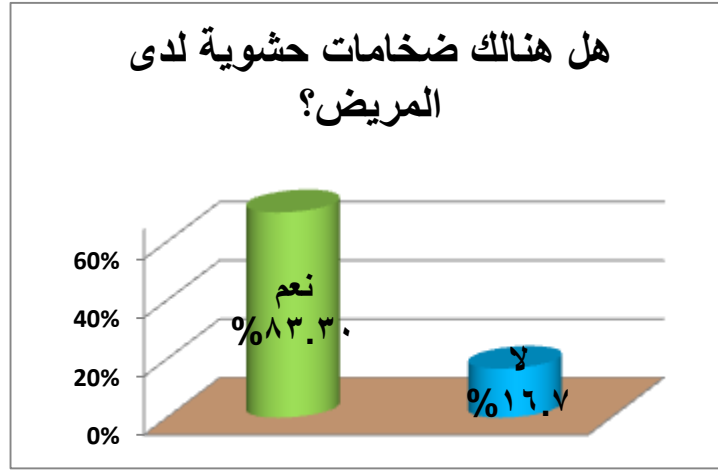
الجدول (33) النسبة المئوية لوجود ضخامة الطحال عند مرضى تليف النقي البدئي

هل توجد	وجود ضخامة	لا ضخامات	المجموع	النسبة
---------	------------	-----------	---------	--------

ضخامات حشوية؟				المئوية 100%
طفرة إيجابية	3	0	3	100%
طفرة سلبية	2	1	3	67,6%
المجموع	5	1	6	

الجدول (34) النسبة المئوية لوجود لضخامة الطحال عند مرضى تليف النقي البدئي إيجابي طفرة Jak2 V617F

والشكل (19) يوضح النسبة المئوية لوجود الضخامات عند مرضى تليف النقي البدئي :



الشكل (19) النسبة المئوية لوجود الضخامات عند مرضى تليف النقي البدئي

24. توزع مجموعة مرضى تليف النقي بحسب وجود الاضطرابات الخثرية: نلاحظ عدم وجود الخثار عند أي مريض تليف نقي بدئي ، والجدول (35) يوضح النسبة المئوية لوجود الخثار عند مرضى تليف النقي البدئي :

هل يوجد خثار لدى المريض؟	التكرار	النسبة المئوية
نعم	0	0%
لا	6	100.0%
المجموع	6	100.0%

الجدول (35) النسبة المئوية لوجود الخثار عند مرضى تليف النقي البدئي

25. توزع مجموعة مرضى تليف النقي بحسب مستوى الخضاب و تعداد الصفائح:

تراوحت أرقام الخضاب لمرضى تليف النقي البدئي بين (5,4 و 11,5) وذلك بمتوسط 8,5 غ/دل ، لكن مع متوسط خضاب أعلى (9,33) عند المرضى إيجابيين الطفرة ، والجدول (36) يوضح متوسط قيم الخضاب لدى مرضى تليف النقي البدئي . بينما تراوحت أعداد الصفائح لمرضى تليف النقي البدئي بين (31 و 150) ألف وذلك بمتوسط 86 ألف بينما ترافقت إيجابية طفرة Jak2 V617F مع متوسط عدد صفائح أعلى حوالي 90 ألف، لذلك يمكن القول أن إيجابية طفرة Jak2 V617F عند مرضى تليف النقي البدئي يترافق مع معدل خضاب و صفائح أعلى وبالتالي تخفيف الحاجة لنقل الدم والصفائح ، والجدول (37) يوضح متوسط أعداد الصفائح عند مرضى تليف النقي البدئي :

	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	المتوسط عند إيجابي الطفرة	المتوسط عند سلب الطفرة
نسبة الخضاب في الدم (غرام/100 مل)	5.40	11.50	8.533	9.33	7.66

الجدول (36) متوسط قيم الخضاب لدى مرضى تليف النقي البدئي

	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	المتوسط الحسابي عند إيجابي الطفرة	المتوسط الحسابي عند سلب الطفرة
تعداد الصفائح (10 ⁹ صفيحة/التر)	31.000	150.000	86.000	90.000	82.000

الجدول (37) متوسط أعداد الصفائح عند مرضى تليف النقي البدئي

المناقشة :

كانت النتائج على الشكل التالي :

26. توزع عينة الدراسة بحسب نوع الاضطراب النقوي وإيجابية طفرة Jak2 V617F :

في دراستنا تبين وجود: 22 حالة كثرة الكريات دم حقيقي بنسبة 43,1%
23 حالة فرط صفيحات أساسي بنسبة 45,1%.
6 حالات تليف نقي بدئي بنسبة 11,8%.

نوع الاضطراب النقوي	التكرار	النسبة المئوية
كثرة الكريات الحمر الحقيقي	22	43.1%
كثرة الصفيحات الأساسي	23	45.1%
تليف النقي البدئي	6	11.8%
المجموع	51	100%

النسب المئوية لتوزع مجموعة الدراسة بحسب الاضطراب النقوي التكاثري

نلاحظ إيجابية طفرة Jak2 V617F عند 37 مريضاً من مرضى الاضطرابات النقوية التكاثرية بنسبة 72,5% وسليبيتها عند 14 مريضاً بنسبة 27,5%.
ففي دراسة **Sazawal** ⁽¹¹⁾ التي نشرت في Indian journal Med عام 2010 والتي أجريت على 75 مريض في الهند كانت إيجابية طفرة Jak2 V617F 68% في الاضطرابات النقوية التكاثرية وهي نسبة قريبة من دراستنا لكن ربما صغر حجم العينة كان سبب الاختلاف البسيط بين النسبتين .
بينما في كثرة الكريات الحمر الحقيقي نلاحظ إيجابية طفرة Jak2 V617F عند 20 مريضاً وذلك بنسبة 90,9% بينما سليبيتها عند مريضين فقط بنسبة 9,1%.

نتيجة وجود الطفرة Jak2 V617F	التكرار	النسبة المئوية
الطفرة إيجابية	20	90.9%
الطفرة سلبية	2	9.1%
المجموع	22	100%

وهذا مقارب لنسب الدراسة الهندية السابقة حيث كانت إيجابية طفرة Jak2 V617F 82% ، وفي دراسة **Fantasia F** ⁽¹²⁾ الألمانية التي نشرت في Annales of

Hematology Journal عام 2014 في برلين على 96 مريضاً حيث تم الكشف فيها عن طفرة JAK2 V617F لمرضى الاضطرابات النقوية التكاثرية وكانت إيجابية الطفرة عند 100% من مرضى كثرة الكريات الحمر الحقيقي ، وهذه النسب مقارنة لنسب دراستنا .

وفي معظم الدراسات العالمية تتراوح نسبة إيجابية طفرة Jak2 V617F في مرضى كثرة الكريات الحمر الحقيقي من 80 إلى 97 % من هنا نستنتج أن طفرة Jak2 V617F لها دور مهم جداً عند مرضى كثرة الكريات الحمر الحقيقي وتعتبر من المعايير الكبرى للتشخيص .

أما في كثرة الصفيحات الأساسي : فقد وجدنا إيجابية طفرة Jak2 V617F عند 14 مريض من مرضى كثرة الصفيحات الأساسي بنسبة 60,9% بينما سلبيتها عند 9 مرضى فقط بنسبة 39,1% .

وجود طفرة Jak2 V617F	التكرار	النسبة المئوية
الطفرة إيجابية	14	60.9%
الطفرة سلبية	9	39.1%
المجموع	23	100.0%

الجدول (23)

و في دراسة **Sazawal**⁽¹¹⁾ التي نشرت في Indian journal Med عام 2010 نلاحظ إيجابية طفرة Jak2 V617F عند 70% من مرضى كثرة الصفيحات الأساسي ، وفي دراسة **Fantasia F**⁽¹²⁾ الألمانية التي نشرت في Annales of Hematology عام 2014 في برلين كانت إيجابية الطفرة عند 76% من مرضى كثرة الصفيحات الأساسي ، وهذه النسبة أعلى قليلاً من نسبة دراستنا قد يكون قلة عدد مرضى كثرة الصفيحات الأساسي في دراستنا هو السبب .

وفي معظم الدراسات العالمية تتراوح إيجابية طفرة Jak2 V617F من 35 إلى 75% في كثرة الصفيحات الأساسي ، ومن هنا نستنتج أن أكثر من نصف مرضى كثرة الصفيحات الأساسي تكون لديهم طفرة Jak2 V617F إيجابية لذلك فإن

إيجابية الطفرة لها دور تشخيصي مهم عند مرضى كثرة الصفيحات الأساسي إلا أنه أقل من دورها التشخيصي في كثرة الكريات الحمر الحقيقي .

أما في تليف النقي البدئي فقد وجدنا إيجابية طفرة Jak2 V617F عند 3 من مرضى تليف النقي البدئي بنسبة 50%، بينما سلبيتها عند 3 مرضى بنسبة 50%.

نتيجة اختبار وجود الطفرة Jak2 V617F	التكرار	النسبة المئوية
الطفرة إيجابية	3	50.0%
الطفرة سلبية	3	50.0%
المجموع	6	100.0%

الجدول (32)

بينما في دراسة **Sazawal**⁽¹¹⁾ التي نشرت في Indian journal Med عام 2010 نلاحظ إيجابية طفرة Jak2 V617F عند 52% من مرضى تليف النقي البدئي ، وفي دراسة **Fantasia F**⁽¹²⁾ الألمانية التي نشرت في Annales of Hematology Journal عام 2014 في برلين على كانت إيجابية الطفرة عند 55% من مرضى تليف النقي البدئي ، وهذه النسب مقاربة جداً لنسب دراستنا . وفي معظم الدراسات العالمية متوسط نسبة إيجابية طفرة Jak2 V617F عند مرضى تليف النقي البدئي تتراوح بين 35 إلى 65% .

والجدول (38) يلخص نسبة إيجابية طفرة Jak2 V617F بحسب الدراسات العالمية وتعود الاختلافات عن دراستنا لاختلاف الطرق المجراة للكشف عن الطفرة وصغر حجم مجموعة المرضى في دراستنا :

الدراسة	العدد	كثرة الكريات الحمر الحقيقي	كثرة الصفيحات الأساسي	تليف النقي
الهندية (11) Sazwal 2012	75 مريضاً 68% إيجابية	82%	70%	52%
الألمانية (12) Fantsia2014	69 مريضاً	100%	76.3 %	55.5%
الألمانية (13) Horn 2006	152 مريضاً	96%	74%	62%

الصينية (14)	137 مريضاً	73.7%	58.8%	66.7%
Lin X 2007				
المصرية (15)	110 مريضاً	80%	25%	12.5%
Ebid 2015				
السويسرية (16)	244 مريضاً	65%	23%	57%
Karlovičs 2005				
التركية (17)	65 مريضاً	89.3%	62%	25%
Gulhan 2010				
دراستنا 2016	51 مريضاً	90.9%	60.9%	50%

الجدول (38) نسبة إيجابية طفرة Jak2 V617F بحسب الدراسات العالمية

27. توزيع مجموعة الدراسة بحسب الجنس والعمر :

نلاحظ أنه تم تشخيص 51 مريضاً اضطراب نقوي تكاثري :

○ 31 مريض ذكر بنسبة 60,8%.

○ 20 مريض أنثى بنسبة 39,2% .

الجنس	التكرار	النسبة المئوية
الذكور	31	60.8%
الإناث	20	39.2%
الكل	51	100%

وهذه النسبة متوافقة مع الدراسات العالمية، ففي دراسة **Sazawal** (11) التي نشرت في Indian journal Med عام 2010 نلاحظ أن عدد المرضى الذكور 56 وذلك بنسبة 74% بينما الإناث بنسبة 26% ومن هنا نستنتج أن هناك أن هنالك أرجحية لإصابة الذكور أكثر من النساء في الاضطرابات النقوية التكاثرية.

أما بالنسبة للعمر :

فقد تراوحت أعمار مرضى الدراسة بين (19 – 72) سنة بمتوسط 51,7 سنة مع ملاحظة أن أكثر الأعمار تكراراً من 60 إلى 70 سنة بنسبة 31,3%.

	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
العمر (بالسنوات)	19	72	51.71	12,5

الفئة العمرية	عدد المرضى	النسبة المئوية
أقل من 20 سنة	1	1,96%
من 21 إلى 30 سنة	2	3,92%
من 31 إلى 40 سنة	4	7,84%
من 41 إلى 50 سنة	14	27,45%
من 51 إلى 60 سنة	12	23,52%
من 61 إلى 70 سنة	16	31,37%
من 71 إلى 80 سنة	2	3,92%
المجموع	51	100%

وهذا متوافق مع النسب العالمية إذ أن ذروة الإصابة بالاضطرابات النكفية التكاثرية هي بين 60 و 65 عاماً.

وأما بالنسبة لكثرة الحمر الأساسي :

فلاحظ أنه تم تشخيص 22 مريضاً منهم:

15 مريضاً ذكر بنسبة 68,2%.

7 مريض أنثى بنسبة 31,8% .

أما في دراسة **Sazawal**⁽¹¹⁾ التي نشرت في Indian journal Med عام 2010

نلاحظ أن نسبة الذكور هي 67% بينما الإناث 33% وهذا مشابه لدراستنا حيث

تبلغ نسبة إصابة الذكور إلى الإناث 1/2.

أما بالنسبة للعمر :

فقد تراوحت أعمار مرضى كثرة الكريات الحمر الحقيقي بين (21 – 65) سنة

بمتوسط 50 سنة , وكانت أكثر الأعمار تواتراً بين 61 و 70 بنسبة 31,8% ، و

دراسة **Sazawal**⁽¹¹⁾ التي نشرت في Indian journal Med عام 2010

أظهرت أن متوسط مرضى كثرة الكريات الحمر الحقيقي هو 53 سنة وأكثر

الأعمار تواتراً هي بين 60 و 65 وهذا متوافق مع دراستنا .

وأما في كثرة الصفيحات الأساسي :

نلاحظ أنه تم تشخيص 23 مريض فرط صفائح أساسي :

- 12 مريض ذكر بنسبة 52,2%.

- 11 مريض أنثى بنسبة 48,8%.

حيث تقاربت نسب الوقوع عند الذكور والإناث في دراستنا أما في دراسة **Sazawal** (11) التي نشرت في Indian journal Med عام 2010 فكانت إصابة الذكور أكثر من إصابة الإناث بنسبة 70% ذكور ،قد يعود الاختلاف عن دراستنا إلى بعض العوامل البيئية وتباين عدد مرضى كثرة الصفائح الأساسي بين دراستنا (23) مريض أما في الدراسة الهندية عشرة مرضى فقط.
أما بالنسبة للعمر :

فقد تراوحت أعمار مرضى كثرة الصفائح الأساسي بين (19 – 72) سنة بمتوسط 51 سنة أما الأعمار الأكثر تواتراً فكانت بين 41 و 50 سنة بنسبة 39,1% ،وفي دراسة **Sazawal** (11) التي نشرت في Indian journal Med عام 2010 كان متوسط عمر مرضى كثرة الصفائح الأساسي 49 سنة وهو قريب جداً من دراستنا .
بينما في تليف النقي :

نلاحظ أنه تم تشخيص 6 مرضى تليف نقي بدئي :

- 4 مريض ذكر بنسبة 66,7%.

- 2 مريض أنثى بنسبة 33,3% .

وذلك بنسبة 1/2 و الدراسات العالمية تؤكد وجود أرجحية لإصابة الذكور.

أما بالنسبة للعمر :

فقد تراوحت أعمار مرضى تليف النقي البدئي في دراستنا بين (59 – 71) سنة

بمتوسط 64,5 سنة , و في دراسة **Sazawal** (11) التي نشرت في Indian

journal Med عام 2010 كان متوسط عمر مرضى تليف النقي هو 57 سنة قد

يكون للعوامل البيئية دور في الاختلاف البسيط بين المتوسطين .

28. توزع مجموعة الدراسة بحسب نسبة وجود الضخامات الحشوية :

نلاحظ وجود الضخامات الحشوية عند 31 مريضاً من مرضى الاضطرابات النقية التكاثرية بنسبة 60,8% ,أي أن أكثر من نصف مرضى الاضطرابات النقية التكاثرية لديهم ضخامات طحالية .

بينما نلاحظ وجود الضخامات بنسبة 64,8% عند إيجابي طفرة Jak2 V617F بينما تكون موجودة بنسبة 50% عند سلبية الطفرة.

هل توجد ضخامات حشوية	التكرار	النسبة المئوية
نعم	31	60.8%
لا	20	39.2%
المجموع	51	100%

الجدول رقم (7)

هل توجد ضخامات حشوية؟	نعم	لا	المجموع	النسبة المئوية 100%
طفرة إيجابية	24	13	37	64,8%
طفرة سلبية	7	7	14	50%
المجموع	31	21	51	

الجدول (8)

من هنا نجد أن ترافق الضخامات الحشوية يكون بنسبة أعلى عند إيجابي طفرة Jak2V617F لذلك يمكن القول أن إيجابية طفرة Jak2V617F تتوافق بنسبة أعلى بوجود الخثرات .

أما في دراسة sazwal⁽¹¹⁾ التي نشرت في Indian journal Med عام 2010 فقد بلغت نسبة ضخامة الطحال عند المرضى إيجابي الطفرة 86% وقد تعود

الاختلافات عن دراستنا إلى :

- صغر العينة في دراستنا.
- عوامل تتعلق بالبيئة الجغرافية والعرق.

أما في كثرة الحمر الاساسي :

فقد لاحظنا وجود الضخامات الحشوية بنسبة 54,5% في حين أن عدم وجودها بنسبة 45,5%.

بينما نلاحظ وجود الضخامات عند المرضى إيجابي طفرة Jak2V617F بنسبة 55%

بينما تكون الضخامات موجودة بنسبة 50% عند سلبي طفرة , ومن هنا نستنتج أن إيجابية طفرة JAK2V617F عند مرضى كثرة الكريات الحمر الحقيقي تترافق بنسبة أعلى لوجود الضخامات.

أما في الدراسات العالمية : ففي دراسة sazwal⁽¹¹⁾ التي نشرت في Indian Journal Med وجود الضخامات عند المرضى إيجابي طفرة Jak2V617F بنسبة 75 % وعند سلبي طفرة 58% أي أن إيجابية طفرة تترافق مع وجود الضخامات بنسبة أكبر يعود اختلاف النسب عن دراستنا إلى صغر حجم مجموعة دراستنا وعوامل عرقية وبيئية.

أما في كثرة الصفيحات الأساسي :

نلاحظ وجود الضخامات بنسبة 40% عند إيجابي طفرة Jak2V617F أما عالمياً في دراسة sazwal⁽¹¹⁾ التي نشرت في Indian Journal Med فقد تترافق وجود الضخامات لمرضى كثرة الصفيحات الأساسي إيجابي طفرة بنسبة 86% وهي نسبة أعلى من نسبة دراستنا ،ربما لأن عدد مرضى كثرة الصفيحات الأساسي في الدراسة الهندية القليل هو سبب التباين بين النسبتين وعلى أي حال نجد أن إيجابية طفرة Jak2 V617F تترافق مع نسبة أعلى لوجود الضخامات عند مرضى كثرة الصفيحات الأساسي.

وفي تليف النقي :

نلاحظ وجود الضخامات عند جميع المرضى إيجابي طفرة Jak2V617F وذلك بنسبة 100%.

أما عالمياً في دراسة sazwal⁽¹¹⁾ التي نشرت في Indian Journal Med تترافقت ضخامة طحال عند إيجابي طفرة Jak2V617F عند مرضى تليف النقي

البدئي بنسبة 78 % مع وهذه نسبة مقارنة لدراستنا إلا أن صغر حجم عينتنا أدى إلى هذا التباين .

نستنتج من هذا أن الضخامات موجودة عند أغلب مرضى تليف النقي وتكون بنسبة أعلى عند إيجابي طفرة Jak2V617F.

29. توزيع مجموعة الدراسة بحسب نسبة الخثار :

نلاحظ وجود الخثار بنسبة 35,3% عند مرضى الاضطرابات النقوية التكاثرية . أي أن ثلث مرضى الاضطرابات النقوية التكاثرية فقط في دراستنا لديهم خثار وهذه النسبة متوافقة مع الدراسات العالمية .

بينما نلاحظ وجود الخثار بنسبة 35,1% عند إيجابي طفرة Jak2V617F وذلك بينما يكون الخثار موجوداً بنسبة 35% عند سلبية الطفرة.

هل يوجد خثار لدى المريض؟	التكرار	النسبة المئوية
نعم	18	35.3%
لا	33	64.7%
المجموع	51	100%

هل يوجد خثار؟	نعم	لا	المجموع	النسبة المئوية 100%
طفرة إيجابية	13	24	37	35,1%
طفرة سلبية	5	9	14	35%
المجموع	18	33	51	

الجدول رقم (10)

وبالمقارنة مع الدراسات العالمية فإن الخثار يكون أكثر تواتراً عند إيجابي طفرة Jak2V617F بنسبة 65% في دراسة sazwal⁽¹¹⁾ التي نشرت في Indian Journal Med 2010 بنسبة 26% في دراسة karlovics⁽¹⁶⁾ السويسرية التي

نشرت في New English Journal of hematology&oncology عام 2005 أما

لدينا فكان تواتر الخثار أعلى عند سلببي الطفرة وقد يعزى هذا الخلاف إلى :

صغر حجم العينة واختلاف البيئة والموقع الجغرافي ووجود طفرات أخرى مؤهبة للخثار في الدراسات العالمية .

أما في كثرة الكريات الحمر الحقيقي :

فلاحظ وجود الخثار بنسبة 36,4% وعدم وجوده بنسبة 63,6% ، بينما نلاحظ

وجود الخثار بنسبة 35,1% عند إيجابي طفرة Jak2V617F ، بينما يكون

الخثار موجوداً بنسبة 50% عند سلببي الطفرة.

أما في دراسة sazwal⁽¹¹⁾ التي نشرت في 2010 Indian journal Med فقد

ترافق وجود الخثار مع إيجابية الطفرة بنسبة 3% . وعلى هذا لا يمكن القول أن

إيجابية طفرة Jak2V617F تترافق بنسبة خثار أعلى.

بينما كثرة الصفائح الأساسية :

نلاحظ وجود الخثار بنسبة 42,8% عند إيجابي طفرة Jak2 V617F ، بينما

يكون الخثار موجوداً بنسبة 44,4% عند سلببي الطفرة ونلاحظ أن نسبة وجود الخثار

في حال إيجابية طفرة Jak2 V617F تقارب النسبة في حال سلببيتها وعلى هذا لا

يمكن القول أن إيجابية طفرة Jak2 V617F تترافق مع نسبة خثار أعلى

أما في دراسة sazwal⁽¹¹⁾ التي نشرت في 2010 Indian journal Med فقد

كان تواتر الخثار حوالي 20% .

أما في تليف النقي :

نلاحظ عدم وجود الخثار عند أي مريض تليف نقي بدئي ، بينما في دراسة

sazwal⁽¹¹⁾ التي نشرت في 2010 Indian journal Med فقد ترافق تليف النقي

البدئي بالخثار بنسبة 10,7% من هنا نستنتج ان تليف النقي البدئي يترافق مع نسبة

قليلة جداً لحدوث الخثرات .

إن صغر حجم دراستنا ووجود أسباب أخرى مؤهبة للخثار هو سبب الفرق عن

الدراسات العالمية.

30. توزع مجموعة مرضى كثرة الكريات الحمر بحسب مستوى الخضاب في الدم:

نلاحظ أن أرقام الخضاب تراوحت بين 15,6 و 19,8 مع متوسط 17,7 في إجمالي مرضى كثرة الكريات الحمر الحقيقي ومتوسط 18,21 عند إيجابي الطفرة ومتوسط 17,1 عند سلبها

المتوسط الحسابي عند سلبية الطفرة	المتوسط الحسابي عند إيجابي الطفرة	المتوسط الحسابي	الحد الأعلى	الحد الأدنى	
17.1	18.21	17.71	19.8	15.6	نسبة الخضاب في الدم (غرام/100 مل)

أي أن إيجابية طفرة Jak2 V617F تتوافق مع أرقام أعلى للخضاب وهذا متوافق مع الدراسات العالمية ففي دراسة sazwal⁽¹¹⁾ التي نشرت في Indian journal Med 2010 كان متوسط الخضاب لدى مرضى كثرة الكريات الحمر إيجابي الطفرة 17 بينما متوسط الخضاب عند سلبها 16 غ/دل .

31. توزع مجموعة مرضى تليف النقي بحسب مستوى الخضاب في الدم و تعداد الصفائح:

تراوحت أعداد الخضاب لمرضى تليف النقي البدئي بين (5,4 و 11,5) وذلك بمتوسط 8,5 غ/دل .
لكن مع متوسط خضاب اعلى عند المرضى إيجابي الطفرة وتقاربت هذه الأرقام مع الدراسات العالمية .

المتوسط عند سلبية الطفرة	المتوسط عند إيجابي الطفرة	المتوسط الحسابي	الحد الأعلى	الحد الأدنى	
7.66	9.33	8.533	11.50	5.40	نسبة الخضاب في الدم (غرام/100 مل)

الجدول (36)

بينما تراوحت أعداد الصفحات لمرضى تليف النقي البدئي بين (31 و 150) وذلك بمتوسط 86 ألف بينما ترافقت إيجابية طفرة Jak2 V617F مع متوسط عدد صفحات أعلى:

المتوسط الحسابي عند سلبية الطفرة	المتوسط الحسابي عند إيجابية الطفرة	المتوسط الحسابي	الحد الأعلى	الحد الأدنى	
82.000	90.000	86.000	150.000	31.000	تعداد الصفحات (10) ⁹ (صفحة/التر)

الجدول (37)

وهذا مشابه للدراسات العالمية ففي دراسة sazwal⁽¹¹⁾ التي نشرت في Indian journal Med 2010 كان متوسط الخضاب 9,7 عند إيجابي الطفرة و8,4 عند سلبيتها بينما كان متوسط الصفحات 190 عند إيجابي الطفرة و 153 عند سلبيتها.

لذلك نستنتج أن وجود طفرة Jak2 V617F عند مرضى تليف النقي البدئي يترافق مع نسب خضاب أعلى وعدد صفحات أعلى.

والجدول (39) يلخص مقارنة دراستنا مع الدراسات العالمية بالنسبة للجنس والعمر والضخامات :

الدراسة	متوسط العمر			الذكور/الإناث	الخثار	لضخامات
الهندية ⁽¹¹⁾ Sazwal 2012	PV 52	ET 49	IMF 57	19 / 56	PV 3% ET 20% IMF 5 %	PV 75 % ET 86 % IMF 78 %

				IMF 5/9	ET 9/24	PV 5/17	IMF 68(-) 75(+) 80- 70	ET 62(-) 63(+) 80- 35	PV 65 88- 52	الألمانية ⁽¹²⁾ Fantasia 2014
				59 % ذكور 41 % إناث			53 سنة 12 - 82 سنة			الصينية ⁽¹⁴⁾ Horn 2006
	طفرة سلبية	طفرة إيجابية		طفرة سلبية	طفرة إيجابية		طفرة سلبية	طفرة إيجابية		السويسرية ⁽¹⁶⁾ Karlovics 2005
	26%	15%	Yes	66 56%	61 48%	M	60 89 - 18	52 83 - 16		
	74%	85%	No	51 44%	66 52%	F				
				63 % إناث 73% ذكور			64 + 12.4			التركية ⁽¹⁷⁾ Gulhan 2010
IMF ET PV 100% 40 55	IMF 0%	ET 42%	PV 35%	60% ذكور 40% إناث			IMF 64.5	ET 51	PV 50	دراستنا

الجدول (39) مقارنة دراستنا مع الدراسات العالمية بالنسبة للجنس والعمر والضخامات

الاستنتاجات: Conclusion:

- طفرة Jak2 V617F طفرة مهمة في الاضطرابات النقوية التكاثرية وتحري وجودها ضمن التقييم الاولى عند أي مريض شك اضطراب نقوي تكاثري له دور تشخيصي مهم جداً .
- إيجابية طفرة Jak2 V617F ترافق مع نسبة وقيم خضاب وصفائح أعلى لذلك وجود الطفرة يخفف من نقل الدم والصفائح وخاصة عند مرضى تليف النقي .

- وجود ارتباط بين وجود طفرة Jak2 V617F ووجود الضخامات .
- لم نجد ارتباطاً بين وجود طفرة Jak2 V617F وحدوث الخثار .

التوصيات: Recommendation

- اعتماد إجراء طفرة Jak2 V617F عند الشك بوجود اضطراب نقوي تكاثري وإدراجها ضمن الفحوص الأولية للتقييم والتشخيص .
- ننصح بتوفير هذا إجراء الطفرة في المشافي العامة وخاصة المشافي الجامعية.
- نوصي بإجراء دراسات مستقبلية لمعرفة علاقة إيجابية طفرة Jak2 V617F مع نسبة البقيا لدى مرضى الاضطرابات النقية التكاثرية لمعرفة مدى استجابة المرضى إيجابي الطفرة للمعالجات ومقارنتها مع سليلي الطفرة .

الملحق

استمارة الموافقة المستنيرة :

عنوان البحث: تقييم دور طفرة Jak2 V617F في الاضطرابات النقية التكاثرية.
 أنا الدكتورة: نور حريب ، طالبة دراسات عليا (ماجستير) في اختصاص أمراض الدم في كلية الطب البشري - جامعة دمشق، أنفذ هذا البحث الذي يهدف إلى معرفة الدور التشخيصي لطفرة Jak2 V617F لدى مرضى الاضطرابات النقية التكاثرية .

إن موافقتكم على الاشتراك في بحثنا هذا يعني تزويدنا بالمعلومات المتعلقة بمرضكم لملء استبيان خاص بالبحث، علماً بأن هذه المعلومات ضرورية لمتابعة حالتكم الصحية، و أود أن

أؤكد أن هذه المعلومات ستبقى سرية ولا يمكن لأحد الاطلاع عليها، كما سيتم ترميز المشاركين و المشاركات (إعطائهم أرقام دون ذكر أسماء).

كذلك أتعهد بعدم إجراء أي استقصاء غير ضروري لحالة المريض وعدم إعطاء أي دواء تجريبي أو أي تدخل دوائي أو استقصائي من شأنه أن يؤذي المريض بقصد أو بغير قصد. كما أود أن أشير إلى أن المشارك (المريض أو الشاهد) لن يحصل على أية تعويضات أو مقابل مادي، كما أن رفض المشاركة ليس له أية تبعات، و سينال حقه من العناية الطبية اللازمة. وعليه فإن المشاركة ليست إلزامية وله الحرية الكاملة في اختيار المشاركة من عدمها، وله حق الانسحاب متى شاء، فمن يرغب المشاركة فليسجل اسمه مع التوقيع أسفل هذه الاستمارة. الموافقة على المشاركة:

لقد قرأت الاستمارة الخاصة بالموافقة المستتيرة و أوافق طوعاً على الاشتراك في هذا البحث كمشارك، وأدرك أنني أملك فرصة الاستفسار عن أي أمر مع ضرورة الإجابة، كما و أملك الحق في الانسحاب في أي وقت أشاء و أن ذلك لن يعرضني لأي ضرر وعليه أوقع:

الرقم المتسلسل للمشارك: توقيع المشارك:
التاريخ:

ملاحظة: بالنسبة للمرضى الذين لا يعرفون القراءة، تم شرح كل خطوات البحث لهم وكل ما جاء في استمارة الموافقة المستتيرة بوجود أحد أفراد عائلته.

استمارة البحث

اسم المريض..... العمر الجنس.....
العمل السكن
نوع الاضطراب التكاثري
تاريخ التشخيص

---	+	طفرة JAK2 V617F
-----	---	--------------------

الضخامات	+	--
الخشارات	+	--
Hb		
Plt		
خزعة العظم		

استقصاءات أخرى :

.....

.....

.....

.....

معايير منظمة الصحة العالمية للاضطرابات النقية التكاثرية⁽²⁰⁾

تليف النقي البدئي		كثرة الصفائح الأساسية		كثرة الكريات الحمر الحقيقي		
تكاثر النواءات يترافق مع تليف بالكولاجين أو/و ألياف الريتكولين أو في غياب التليف فإن التغيرات بالنواءات يجب أن تترافق مع فرط خلوية النقي وتكاثر الجملة المحببة ونقص إنتاج الحمر	1	تعداد الصفائح أكثر من 450×10^9	1	الخضاب <18.5 غ/دل (رجال) <16.5 غ/دل (نساء) أو الخضاب <17 غ/دل (رجال) <15 غ/دل (نساء) إذا ترافقت مع زيادة مطردة لأكثر من 2 غ/دل أكثر من الرقم القاعدي دون معالجات لعوز الحديد أو ارتفاع كتلة الكريات الحمر <25% من متوسط القيمة المتوقعة	1	المعايير الكبرى
نفي وجود أي من الاضطرابات النقية التكاثرية الأخرى	2	تكاثر مفرط للنواءات مع أشكال كبيرة وناضجة	2	Jak2 V617F وجود طفرة	2	
وجود طفرة Jak2 V617F	3	نفي وجود أي من الاضطرابات النقية التكاثرية الأخرى	3			
		وجود طفرة Jak2	4			
كثرة أرومات البيض والحمر leucoerethroblastosis	1			فرط خلوية النقي للسلاسل الثلاث	1	المعايير الصغرى
ارتفاع LDH	2			انخفاض عيار الاريتروبيوتين	2	
فقر دم - طحال مجسوس	3			نمو سلالات الكريات الحمر بدون إضافة الاريتروبيوتين	3	

المراجع References

1. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002; 100: 2292-302.
2. Spivak JL, Barosi G, Tognoni G, Barbui T, Finazzi G, Marchioli R, *et al.* Chronic myeloproliferative disorders. *Hematology* 2003;200-24.
3. Berlin NI. Diagnosis and classification of the polycythemia. *Semin Hematol* 1975; 12 : 339-51.
4. Michiels JJ, De Raeve H, Berneman Z, Van Bockstaele D, Hebeda K, Lam K, *et al.* The 2001 World Health Organization and updated European clinical and pathological criteria for the diagnosis, classification, and staging of the Philadelphia chromosome negative chronic myeloproliferative disorders. *Semin Thromb Hemost* 2006; 32 : 307-40.
5. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S, *et al.*; Cancer Genome Project. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 V617F in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 2005; 365 : 1054-61.
6. Levine RL, Wadleigh M, Cools J, Ebert BL, Wernig G, Huntly BJ, *et al.* Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 V617F in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell* 2005; 7 : 387-97.
7. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR, *et al.* A gain of function mutation of *JAK2 V617F* in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2005; 352 : 1779-90.
8. Jones AV, Kreil S, Zoi K, Waghorn K, Curtis C, Zhang L, *et al.* Widespread occurrence of the *JAK2 V617F* V617F mutation in chronic myeloproliferative disorders. *Blood* 2005; 106 : 2162-8.
9. Steensma DP, Dewald GW, Lasho TL, Powell HL, McClure RF, Levine L, *et al.* The *JAK2 V617F* V617F activating tyrosine kinase mutation is an infrequent event in both "atypical" myeloproliferative disorders and myelodysplastic syndromes. *Blood* 2005; 106 : 1207-9.
10. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, Rambaldi A, Barosi G, Marchioli R, *et al.* Clinical profile of homozygous JAKV>2 V617F mutation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia. *Blood* 2007; 110 : 840-6.
11. Sazawal S, Bajaj J, Chikkara S, Jain S, Bhargava R, Mahapatra M, Saxena R. Prevalence of JAK2 V617F mutation in Indian patients with chronic myeloproliferative disorders. *Indian J Med Res.* 2010 Oct;132:423-7

12. Fantasia F, Di Capua E, Cenfra N, Pessina G, Mecarocci S, Rago A, Cotroneo E, Busanello A, Equitani F, Lo-Coco F, Nervi C, Cimino G. A highly specific q-RT-PCR assay to address the relevance of the JAK2WT and JAK2V617F expression levels and control genes in Ph-negative myeloproliferative neoplasms. *Ann Hematol* 2013; 93: 609-616.
13. Horn T, Kremer M, Dechow T, Pfeifer W, Geist B, Perker M, Duyster J, Quintanilla-Martinez L, Fend F. Detection of the Activating JAK2 V617F Mutation in Paraffin-Embedded Trephine Bone Marrow Biopsies of Patients with Chronic Myeloproliferative Diseases. *J Mol Diagn* 2006; 8: 299-304
14. Lin Y, Liu E, Sun Q, Ma J, Li Q, Cao Z, Wang J, Jia Y, Zhang H, Song Z, Ai X, Shi L, Feng X, Li C, Wang J, Ru K. *Am J Clin Pathol*. The Prevalence of JAK2, MPL, and CALR Mutations in Chinese Patients With BCR-ABL1-Negative Myeloproliferative Neoplasms. 2015 Jul;144(1):165-71.
15. Ebid GT, Ghareeb M, Salaheldin O, Kamel MM. Prevalence of the frequency of JAK2 (V617F) mutation in different myeloproliferative disorders in Egyptian patients. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015 Sep 1;8(9):11555-9. eCollection 2015.
16. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR, Tichelli A, Cazzola M, Skoda RC. A Gain-of-Function Mutation of JAK2 in Myeloproliferative Disorders. *N Engl J Med* 2005; 352: 1779-1790.
17. Gul ILHAN, Sema KARAKUS, Feride I. SAHINJAK 2V617F Mutation: Frequency and Relation to Clinical and Laboratory Features of BCR-ABL Negative Myeloproliferative Diseases Baskent University Faculty of Medicine, Department of Hematology 2012
18. Campbell PJ, Griesshammer M, Dohner K, Dohner H, Kusec R, Hasselbalch HC, *et al*. V617F mutation in JAK2 V617F is associated with poorer survival in idiopathic myelofibrosis . *Blood* 2006; 107 : 2098-100.
19. Antonioli E, Guglielmelli P, Pancrazzi A, Bogani C, Verrucci M, Ponziani V, *et al*.
20. Wintrobe's Clinical Hematology. Chapter 84: Pathology of the Myeloproliferative Diseases 12th Edition. 2009.
21. Campbell PJ, Scott LM, Buck G, *et al*. Definition of subtypes of essential thrombocythemia and relation to polycythemia vera based on JAK2 V617F V617F mutation status: a prospective study. *Lancet* 366: 1945-1953, 2005.

22. Schnittger S, Bacher U, Haferlach C, et al. Detection of JAK2 V617F exon 12 mutations in 15 patients with JAK2 V617F negative polycythemia vera. *Haematologica* 94: 414-418, 2009
23. Beer PA, Campbell PJ, Scott LM, et al. MPL mutations in myeloproliferative disorders: analysis of the PT-1 cohort. *Blood* 112: 141-149, 2008.
24. Pardanan AD, Levine RL, Lasho T. MPL515 mutations in myeloproliferative and other myeloid disorders: a study of 1182 patients. *Blood* 108: 3472-3476, 2006.
25. Ohyashiki K, Aota Y, Akahane D, et al. JAK2 V617F (V617F) mutational status as determined by semi-quantitative sequence-specific primer-single molecule fluorescence detection assay is linked to clinical features in chronic myeloproliferative disorders. *Leukemia* 21: 1097-1099, 2007.
26. Cheung B, Radia D, Pantedelis P, et al. The presence of the JAK2 V617F V617F mutation is associated with a higher haemoglobin and increased risk of thrombosis in essential thrombocythemia. *Br J Haematol* 132: 244-250, 2005.
27. Finazzi G, Rambaldi A, Guerini V, et al. Risk of thrombosis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera according to JAK2 V617F V617F mutation status. *Haematologica* 92: 135-136, 2007.
28. Wolanskyj AP, Lasho TL, Schwager SM, et al. JAK2 V617F mutation in essential thrombocythemia: clinical associations and long-term prognostic relevance. *Br J Haematol* 131: 208-213, 2005.
29. Tefferi A. Essential thrombocythemia: scientific advances and current practice. *Curr Opin Hematol* 13: 93-98, 2006.
30. Antonioli E, Guglielmelli P, Pancrazzi A, et al. Clinical implications of the JAK V617F mutation in essential thrombocythemia. *Leukemia* 19: 1847-1849, 2005.
31. Jensen MK, De Nully Brown P, et al. Increased circulating thrombocyte leukocyte aggregates in myeloproliferative disorders is correlated to previous thrombosis, thrombocyte activation and thrombocyte count. *Eur J Haematol* 66: 143-151, 2001.
32. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A, et al. Leukocyte-thrombocyte interaction in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Exp Hematol* 33: 523-530, 2005.
33. Arellano-Rodrigo E, Alvarez-Larran A, Reverter JC, et al. Increased thrombocyte and leukocyte activation as contributing mechanisms for thrombosis in essential thrombocythemia and correlation with the JAK2 V617F mutational status. *Haematologica* 91: 169-175, 2006.

34. tissue factor expression by hydroxyurea in polymorphonuclearleukocytes from patients with myeloproliferative disorders: a new effect for an old drug? *JThromb Haemost* 4: 2593-2598, 2006.
35. Primignani M, Barosi G, Bergamaschi G, et al. Role ofthe JAK2 V617F mutation in the diagnosis of chronic myeloproliferative disorders in splanchnic vein thrombosis. *Hepatology* 44:1528-1534, 2006 .
36. De Stefano V, Fiorini A, Rossi E, et al. High prevalenceof the JAK2 V617F V617F mutation in patients with extra hepatic portal vein thrombosis. *Hepatology* 45: 831-833, 2007.
37. Boissinot M, Lippert E, Girodon F, et al. Latentmyeloproliferative disorder revealed by the JAK2 V617F-V617F mutation and endogenous megakaryocytic colonies in patients with splanchnic vein thrombosis. *Blood* 108: 3223-3224, 2006 .
38. Gouldng C, Uttenthal B, Foron L, et al. The JAK2 V617FV617F tyrosine kinase mutation identifies clinically latent myeloproliferative disorders in patients presenting with hepatic or portal vein thrombosis. *Int J Hematol* 30: 415-419, 2008.
39. Tefferi A, Lasho TL, Schwager SM, et al. The clinicalphenotype of wild-type, heterozygous, and homozygous JAK2 V617FV617F in polycythemia vera. *Cancer* 106: 631-635, 2006 .
40. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, et al. Clinicalprofile of homozygous JAK2 V617FV617F mutation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia.*Blood* 110: 840-846, 2007 .
41. Jelinek J, Oki Y, Gharibyan V, et al. JAK2 V617F mutation1849g>t is rare in acute leukemias but can be found in cmml, Philadelphia chromosome-negative cml, and megakaryocytic leukemia. *Blood* 106: 3370-3373,2005.
42. Spivak, J. L. The chronic myeloproliferative disorders:clonality and clinical heterogeneity. *Semin Hematol* 41:1-5, 2004.
43. Vannucchi AM. Insights into the pathogenesis andmanagement of thrombosis in polycythemia vera andessential thrombocythemia. *Intern Emerg Med* 5: 177-184, 2010.
44. Finazzi G, Ruggeri M, Rodeghiero F. Efficacy and safetyof long-term use of hydroxyurea in young patientswith essential thrombocythemia and a high risk ofthrombosis *Blood* 101: 3749, 2003.
45. Scott LM, Scott MA, Campbell PJ, et al. Progenitorshomozygous for the V617F mutation occur in mostpatients with polycythemia vera, but not essentialthrombocythemia. *Blood* 108: 2435-2437, 2006.

46. Wolanskyj AP, Lasho TL, Schwager SM, et al. JAK2 V617F mutation in essential thrombocythaemia: clinical associations and long-term prognostic relevance. *Br J Haematol* 131: 208-213, 2005.
47. Carobbio A, Finazzi G, Antonioli E, et al. JAK2 V617F/V617F allele burden and thrombosis: a direct comparison in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Exp Hematol* 37: 1016-1021, 2009.
48. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, et al. Clinical profile of homozygous JAK2 V617F/V617F mutation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia. *Blood* 110: 840-846, 2007.
49. Tefferi A, Lasho TL, Schwager SM, et al. The JAK2 V617F (V617F) tyrosine kinase mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: lineage specificity and clinical correlates. *Br J Haematol* 131: 320-328, 2005.