خون
فصلنامه پژوهشی
دوره ۱۸ شماره ۲ تابستان ۱۴۰۰ (۱۱۶-۱۰۵)

مقاله پژوهشی

فراوانی و عوامل مرتبط با جهش *JAK2 V617F* در نئوپلاسم‌های میلوپرولیفراتیو غیر از اختلالات *ABL-BCR*

الهام جعفری[۱]، شهریار دبیری[۲]، غزاله توسلیان[۳]، مریم فکری صوفی‌آبادی[۴]، بهجت کلانتری خاندانی[۵]

چکیده

سابقه و هدف

ارتبـــاط جهش ژن *JAK2 V617F* بـــا نئوپلاسم‌های میلوپرولیفراتیو، اولین بار در ســال ۲۰۰۵ گزارش شد. تعیین این جهش‌ها می‌تواند در غربالگری و تشخیص بیماران ارزشمند باشد. لذا مطالعه حاضر به بررسی فراوانی جهش ژن *JAK2* در بیماران مبتلا به نئوپلاسم‌های میلوپرولیفراتیو در شهر کرمان در سال ۹۲ تا ۹۷ پرداخت.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مقطعی ـ توصیفی، ۲۷۶ بیمار مراجعه‌کننده به آزمایشگاه بیمارستان باهنر کرمان طی ۶ سال با تشخیص نئوپلاسم‌های میلوپرولیفراتیو با ABL-BCR منفی و در زیر گروه‌های ET ، PV و PMF بررسی و جمع‌آوری اطلاعات دموگرافیک، بالینی، هیستوپاتولوژیک و آزمایش‌هایی از جمله جهش *JAK2* با مراجعه به پرونده بیماران انجام شد. جهت تحلیل داده‌ها از آزمون‌های کای‌دو، من‌ویتنی‌یو و کولموگروف اسمیرنوف استفاده شد.

یافته‌ها

۱۷۶ نفر(۶۴/۹٪) مرد و ۱۰۰ نفر(۳۵/۱٪) زن بودند. ۱۰۱ نفر(۳۶/۶٪) مبتلا به ترومبوسیتمی اولیه، ۸۱ نفر (۲۹/۳٪) مبتلا به میلوفیبروز اولیه و ۷۲ نفر (۲۶/۱٪) مبتلا به پلی‌سیتمی‌ورا و ۲۲ نفر (۸٪) در گروه بیماران میلوپرولیفراتیو بدون دسته‌بندی مشخص بودند. در ۱۸۴ بیمار(۶۶/۶٪) جهش *JAK2* وجود داشت. فراوانی موتاسیون در بیماران ترومبوسایتمی اولیه ۵۴/۴٪، در بیماران میلوفیبروز اولیه۵۹/۲٪ و در بیماران پلی سیتمی‌ورا ۸۸/۷٪ بود که تفاوت معنادار بود(p= ۰/۰۱۶).

نتیجه گیری

با توجه به قابل مقایسه بودن میزان فراوانی موتاسیون *JAK2 V617F* در بیماران ایرانی مبتلا به نئوپلاسم‌های میلوپرولیفراتیو با گزارش‌های قبلی و به منظور استانداردسازی تشخیص و کنترل درمان و پیش‌آگهی، بررسی این موتاسیون همراه با سایر ارزیابی‌های هیستوپاتولوژیک ضروری به نظر می‌رسد.

کلمات کلیدی: **جهش، میلوفیبروز اولیه، نئوپلاسم‌ها**

تاریخ دریافت: ۹۹/۰۶/۲۹
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۲/۱۱

۱- مؤلف مسئول: متخصص پاتولوژی بالینی و جراحی ـ دانشیار گروه پاتولوژی ـ مرکز تحقیقات پاتولوژی و سلول‌های بنیادی دانشگاه علوم پزشکی کرمان ـ کرمان ـ ایران ـ کد پستی: ۵۶۳۶۸۳۶۳۳۵
۲- متخصص پاتولوژی بالینی و جراحی ـ استاد مرکز تحقیقات پاتولوژی و سلول‌های بنیادی دانشگاه علوم پزشکی کرمان ـ کرمان ـ ایران
۳- پزشک عمومی ـ دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمان ـ کرمان ـ ایران
۴- کارشناس ارشد بیوشیمی ـ مرکز تحقیقات پاتولوژی و سلول‌های بنیادی دانشگاه علوم پزشکی کرمان ـ کرمان ـ ایران
۵- فوق تخصص خون و انکولوژی ـ دانشیار دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ـ کرمان ـ ایران

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-08]

مقدمه

نئوپلاسم‌های میلوپرولیفراتیو (MPNs؛ myeloproliferative neoplasms)، گروهی از بدخیمی‌های کلونال سلول‌های بنیادی خونساز هستند که به واسطه افزایش تکثیر رده میلوئیدی یا یک دوره بالینی طولانی مدت شناسایی می‌شوند(۴-۱). این اختلال باعث افزایش خونسازی شده و معمولاً با افزایش تولید سلول‌های خونی همراه است که عموماً یک رده به صورت غالب افزایش می یابد(۳). در نئوپلاسم‌های میلوپرولیفراتیو با *BCR-ABL1* منفی، جهش‌های *JAK2* ، myeloproliferative leukemia virus proto-oncogene (*MPL*) ، *CSD3R* و *CALR* دیده می‌شود که تیروزین کینازهای مختلف را کد می‌کنند. پلی‌سایتمی‌ورا(PV)، ترومبوسیتمی اولیه(ET) و میلوفیبروز اولیه(PMF)، سه عضو مهم خانواده MPN با *BCR-ABL1* منفی هستند(۵، ۴). پروتئین‌های خانواده *JAK2* به واسطه اثرات سیتوکاین‌های هماتوپویتیک و جهش منجر به فعال‌سازی مداوم *JAK2* در غیاب سیتوکاین می‌شوند و بنابراین جهش *JAK2 V617F* یک عامل مستعدکننده برای پیشرفت MPN محسوب می‌گردد(۵). فاکتور *JAK2* که یک تیروزین کیناز سیتوپلاسمی است، نقش مهمی در انتقال پیام فاکتورهای رشد حاصل از چندین گیرنده خونساز از جمله اریتروپوئیتین، ترومبوپوئیتین، فاکتور رشد کلنی گرانولوسیتی (G-CSF) و فاکتور رشد کلنی گرانولوسیتی ـ مونوسیتی (GM-CSF) به عهده دارد(۶). این تیروزین کیناز دارای یک دومین تیروزین کینازی فعال *JAK1* (*JAK1*homology J) و یک دومین سودوکینازی غیر فعال(JH2) می‌باشد(۸، ۷). در اثر موتاسیون در ژن *JAK2* ، دومین سودوکینازی غیر فعال(JH2) خاصیت خود مهارکنندگی (Autoinhibitory) که از فسفریلاسیون گیرنده جلوگیری می‌کند را از دست داده و باعث فعال‌شدن خود به خودی این تیروزین کیناز می‌شود که این تغییر با نئوپلاسم‌های میلوپرولیفراتیو همراه خواهد بود(۹-۷). ارتباط جهش *JAK2 V617F* با نئوپلاسم‌های میلوپرولیفراتیو(MPNs) اولین بار در سال ۲۰۰۵ گزارش شد(۸، ۷). در تشخیص ET از مرحله پره فیبروتیک PMF یا mPV وجود جهش *JAK2 V617F* بالاتر، تشخیص بیماری دومی را به جای اولی مطرح می‌کند. بیماران مبتلا به پلی‌سایتمی ورا موتاسیون‌هایی غیر از *JAK2 V617F* و یا سایر ژن‌ها را نشان می‌دهند و در حدود ۲۰٪ بیماران مبتلا به ترومبوسیتمی اساسی و ۱۵٪-۱۰٪ مبتلا به میلوفیبروز اولیه، هیچ نوع جهشی(*JAK2*, *CALR* or *MPL*) نشان نمی‌دهند و به آن‌ها negative Triple گفته می‌شود(۸، ۷). موتاسیون *JAK2* در اکثر بیماران مبتلا به پلی‌سیتمی‌ورا(۹۷٪-۶۵٪) و با فراوانی کمتر در ترومبوسیتمی اولیه(۵۷٪-۲۳٪) و میلوفیبروز ایدیوپاتیک(۵۷٪-۳۵٪) گزارش شده است(۱۰). بررسی موتاسیون *JAK2 V617F* در تمام بیماران مشکوک به پلی‌سایتمی‌ورا، میلوفیبروز اولیه و ترومبوسیتمی اساسی ضروری می‌باشد(۱۱). با در کنار هم قرار دادن اطلاعات، تشخیص قطعی در موارد مشکوک امکان‌پذیر می‌شود؛ به ویژه در تشخیص پلی‌سیتمی ثانویه از پلی‌سیتمی‌ورا و ترومبوسیتوزهای واکنشی از ترومبوسایتمی اساسی کمک‌کننده است(۱۳، ۱۲). لذا نظر به اهمیت موضوع، مطالعه حاضر به منظور بررسی فراوانی جهش ژن *JAK2* در بیماران مبتلا به اختلالات میلوپرولیفراتیو و ارتباط آن با یافته‌های دموگرافیک، آزمایشگاهی و هیستوپاتولوژیک در شهر کرمان در سال ۹۲ تا ۹۷ انجام پذیرفت.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مقطعی ـ توصیفی جمعیت مورد مطالعه بیماران با تشخیص اولیه اختلالات میلوپرولیفراتیو با زیر گروه‌های PV ، PMF و ET بودند که همگی در بررسی انجام شده به روش Real time PCR ، از نظر ABL/BCR منفی بوده و به آزمایشگاه مغز استخوان بیمارستان باهنر طی سال‌های ۹۲ تا ۹۷ مراجعه کرده بودند.

نمونه‌گیری به صورت سرشماری بود. معیار ورود به مطالعه بیماران با تشخیص کلینیکوپاتولوژیک اختلالات میلوپرولیفراتیو و منفی بودن *ABL/BCR* جهت جداکردن بیماران CML از سایر بیماران بود.

پس از کسب مجوزهای لازم از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کد اخلاق (IR.KMU.AH.REC.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-08]

1397.2742) دریافت شد.

با مراجعه به بایگانی پرونده‌های بیماران در بیمارستان باهنر و نیز پرونده‌های موجود در مطب متخصصین هماتولوژی و انکولوژی و نیز اطلاعات موجود در مرکز تحقیقات پاتولوژی و سلول‌های بنیادی، اطلاعات مورد نیاز از بیماران جمع‌آوری شد. اطلاعات آزمایشگاهی و بالینی بیماران شامل شمارش گلبول‌های سفید، شمارش پلاکت، غلظت هموگلوبین، سن و فراوانی موتاسیون *JAK2* جمع‌آوری و در فرم‌هایی داده‌ها ثبت شدند.

بررسی موتاسیون JAK2 V617F (استخراج DNA و انجام Real time PCR):

جهت بررسی موتاسیون *JAK2 V617F* ، ابتدا از بیماران با تشخیص اولیه اختلالات میلوپرولیفراتیو، نمونه‌گیری خون کامل در داخل لوله ونوژکت EDTA انجام شد، بعد از جداسازی بافی‌کوت از نمونه خون، استخراج DNA با استفاده از مینی کیت کیاژن(Cat no.51104 ، آلمان) انجام شد. بعد از تعیین غلظت DNA با دستگاه نانو ذرات 2000C (ترموسانیتینگ، آمریکا) و انجام مراحل کنترل کیفی، روش Real time PCR با استفاده از کیت (نوین ژن، ایران) Kit *JAK2 V617F* گذاشته شد به این صورت که ابتدا، به تعداد بیماران میکروتیوپ ۰/۲ داخل رک(Rack) روی بلوک آلومینیوم(با دمای صفر تا ۴ درجه سانتی‌گراد) گذاشته و از مستر میکس داخل کیت *JAK2* ، مقدار۲۰ میکرولیتر به هر کدام از میکروتیوب‌ها اضافه شد. در میکروتیوب مربوط به نمونه‌های بیماران در هر کدام ۵ میکرولیتر از DNA استخراج شده بیمار ریخته و سپس در دو میکروتیوب به عنوان کنترل مثبت و کنترل منفی، به ترتیب ۵ میکرولیتر از DNA کنترل مثبت و ۵ میکرولیتر از DNA کنترل منفی موجود در داخل کیت ریخته شد و همچنین در یک میکروتیوب هم ۵ میکرولیتر از آب مقطر(nuclease free water) برای چک کردن کنترل آلودگی اضافه و درب تمام میکروتیوب‌ها بسته شد. طبق دستورالعمل کیت، برنامه دمایی مورد نظر دستگاه Real time PCR را باز نموده و میکروتیوب‌ها داخل دستگاه Real time PCR (RotorGene کیاژن، آلمان) گذاشته شد. برای تجزیه و تحلیل نتایج از منوی آنالیز گزینه Quantitation را انتخاب کرده و روی Green (افزایش تابش نور سبز مربوط به *JAK2*) دو بار کلیک نموده و سپس خط آستانه(threshold) را بین ۰/۰۲ تا ۰/۱ بالاتر از فلورسانس زمینه نمونه منفی قرار داده شد و سپس در منوی analysis مجدداً روی Quantitation و سپس روی Yellow (افزایش تابش زرد حاصل از کنترل داخلی) کلیک و موارد بالا تکرار شد. در صورتی که نمونه بیمار در کانال سبز دارای نمودار سیگموید بوده و Ct (Cycle threshold) آن کمتر از Ct شاهد منفی باشد و همچنین در کانال زرد دارای منحنی سیگموید و Ct ۲۲ تا ۳۰ باشد، نمونه مثبت تفسیر می‌شد. هم‌چنین در صورتی که یک نمونه در کانال سبز فاقد منحنی سیگموید و در کانال زرد دارای منحنی سیگموید و Ct بین ۲۲ تا ۳۰ بود ، نمونه منفی در نظر گرفته شد. در صورتی که نمونه در کانال زرد فاقد منحنی سیگموید و در کانال سبز Ct ۲۲ تا ۳۰ باشد، می‌بایست دوباره آزمایش تکرار شود.

تجزیه و تحلیل داده‌ها:

داده‌های جمع‌آوری شده در مورد ۲۷۶ بیمار مورد بررسی، وارد نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰ شدند. برای متغیرهای کیفی فراوانی و درصد فراوانی و برای متغیرهای کمی میانگین و انحراف معیار اعلام شدند. داده‌ها توسط آزمون‌های آماری Chi-square ، Mann-Whitney U و Kolmogorov-Smirnov مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. سطح معناداری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

نتایج آزمون کولموگروف اسمیرنوف نشان‌دهنده توزیع غیر طبیعی داده‌های کمی بود. در کل، ۳۸۴ بیمار MPNs طی شش سال اخیر وجود داشت که ۶۹ بیمار بعد از بررسی‌های مورفولوژیک به علت مثبت بودن *ABL/BCR* و تشخیص CML و نیز ۳۴ بیمار به دلیل ناقص بودن پرونده و یا عدم وجود شماره تلفن جهت گرفتن اطلاعات بالینی و آزمایشگاهی از مطالعه حذف شدند و مطالعه با ۲۷۶ بیمار ادامه یافت، که از این میان ۱۷۶ نفر(۶۴/۹٪) مرد و

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-08]

۱۰۰ نفر(۳۵/۱٪) زن بودند. از این تعداد ۲۵۴ بیمار بر اساس یافته‌هایی کلینیکو پاتولوژیک در دسته‌بندی‌های مشخص شده MPNs قرارگرفتند، ۱۰۱ نفر(۳۶/۶٪) مبتلا به ترومبوسایتمی اساسی، ۸۱ نفر(۲۹/۳٪) مبتلا به میلوفیبروز اولیه، ۷۲ نفر (۲۶/۱٪) مبتلا به پلی سیتمی‌ورا و ۲۲ نفر(۸٪) در گروه بیماران میلوپرولیفراتیو بدون دسته‌بندی مشخص(unclassifiable) بودند.

جدول ۱: توزیع فراوانی جنس، نوع بیماری، جهش *JAK2* ، مورفولوژی و تعداد مگاکاریوسیت‌ها و فیبروز(درجه رشته‌های رتیکولین)

	متغیر	تعداد	درصد
جنس	مرد	۱۷۶	۶۴/۹
	زن	۱۰۰	۳۵/۱
زیر گروه	ترومبوسیتمی اولیه(ET)	۱۰۱	۳۶/۶
	میلوفیبروز اولیه(PMF)	۸۱	۲۹/۳
	پلی‌سیتمی‌ورا(PV)	۷۲	۲۶/۱
	بدون دسته‌بندی	۲۲	۸
جهش *JAK2*	مثبت	۱۸۴	۶۶/۶
	منفی	۹۲	۳۳/۴
اسپلنومگالی	دارد	۲۰۷	۷۵
	ندارد	۶۹	۲۵
مورفولوژی مگاکاریوسیت	طبیعی	۱۶۴	۵۹/۵
	غیر طبیعی	۱۱۲	۴۰/۵
تعداد مگاکاریوسیت	افزایش یافته	۱۸۶	۶۷/۴
	کاهش یافته	۴	۱/۴
	طبیعی	۸۶	۳۱/۲
درجه رتیکولین (فیبروز)	۰ یا +۱	۱۹۲	۶۹/۵
	+۲ یا +۳	۸۴	۳۰/۵

در ۱۸۴ بیمار (۶۶/۶٪) موتاسیون *JAK2* وجود داشت. در ۲۰۷ (۷۵٪) بیمار در معاینه بالینی یا در سونوگرافی اسپلنومگالی، در ۱۸۶ بیمار(۶۷/۳٪) افزایش مگاکاریوسیت‌ها و در ۱۱۲ بیمار(۴۰/۵٪) مگاکاریوسیت غیر طبیعی مشاهده شد (جدول ۱).

میانگین سنی بیماران ۶۲/۸۷ سال با انحراف معیار ۱۵/۶۸ سال و حداقل و حداکثر سن ۱۸ و ۷۱ سال بود، هم‌چنین میانگین هموگلوبین gr/dL ۱۳/۶ با انحراف معیار gr/dL ۶/۲۶ با حداقل و حداکثر gr/dL ۵/۲ و gr/dL ۲۲ بود، میانگین لکوسیت و پلاکت نیز به ترتیب $۹/۹۹ \times ۱۰^{۹}$ در لیتر با انحراف معیار $۴/۱۶ \times ۱۰^{۹}$ (با حداقل و حداکثر $۲/۰۲ \times ۱۰^{۹}$ در لیتر و $۳۸/۵۳ \times ۱۰^{۹}$ در لیتر) و ۵۸۴×۱۰^{۹} در لیتر با انحراف معیار ۳۷۴×۱۰^{۹} (با حداقل و حداکثر ۱۰×۱۰^{۹} و ۳۵۱۹×۱۰^{۹} در لیتر) بودند. از میان بیماران با اختلال میلوپرولیفراتیو شناخته شده که جهش *JAK2* داشتند، ۱۱۱ نفر(۶۷/۲٪) مرد و ۵۵ نفر(۶۱/۷٪) زن بودند که تفاوت معناداری بین موتاسیون *JAK2* بر حسب جنسیت مشاهده نگردید. اما نتایج نشان داد که فراوانی موتاسیون مثبت در بیماران ترومبوسیتمی اولیه ۵۴/۴٪، در بیماران میلوفیبروز اولیه ۵۹/۲٪ و در بیماران پلی‌سیتمی ورا ۸۸/۷٪ بود که این تفاوت از نظر آماری معنادار بود(p=۰/۰۱۶). هم‌چنین نتایج نشان داد که توزیع فراوانی اسپلنومگالی در بیماران با موتاسیون مثبت و منفی از نظر آماری تفاوت معناداری داشت(p= ۰/۰۰۱). میانگین WBC در بیمارانی که جهش داشتند، $۱۲/۶۵ \times ۱۰^{۹}$ (۳۷/۴۷-۲/۵۴) در لیتر و در بیمارانی که جهش نداشتند، $۹/۴۷ \times ۱۰^{۹}$ (۳۷/۴۷-۲) در لیتر بود که این تفاوت از نظر آماری معنادار بود(p= ۰/۰۰۱). هم‌چنین میانگین پلاکت در بیماران با جهش *JAK2* ۳۸۷×۱۰^{۹} در لیتر(۱۴۵۵-۳۲) و در بیماران بدون جهش ۲۹۷×۱۰^{۹} (۸۷۴-۱۰) در لیتر بود که این تفاوت هم از نظر آماری معنادار بود(p= ۰/۰۴۵). اما توزیع فراوانی جهش *JAK2* بر حسب متغیرهای هموگلوبین، فیبروز(درجه رتیکولین) و تعداد و مورفولوژی مگاکاریوسیت‌ها در مغز استخوان از نظر آماری تفاوت معناداری نداشت(جدول ۲).

میانه سن در سه زیر گروه بیماری‌های مورد بررسی از نظر آماری تفاوت نداشت. اما میانگین هموگلوبین در بیماران مبتلا به PV ، ۱۹/۶ گرم بر دسی‌لیتر (۲۳/۳-۱۴)، در بیماران مبتلا به ET ۱۴/۲ گرم بر دسی‌لیتر(۱۹/۳-۸/۸) و در بیماران PMF ، ۱۰/۵گرم بر دسی‌لیتر(۱۶/۵-۶/۳) بود که این تفاوت از نظر آماری معنادار بود(p= ۰/۰۰۱).

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-08]

جدول ۲: مقایسه فراوانی جهش *JAK2* در بیماران مبتلا به نئوپلاسم میلوپرولیفراتیو(۲۷۶ بیمار) بر حسب جنس، سن، نوع بیماری فیبروز(درجه رتیکولین)، مورفولوژی و تعداد مگاکاریوسیت‌ها در مغز استخوان*

	متغیر	جهش *JAK2*		p value
		تعداد مثبت	تعداد منفی	
جنس	مرد	۱۱۱ (٪۶۷/۲)	۵۴ (٪۳۱/۸)	۰/۱۲۴
	زن	۵۵ (٪۶۱/۷)	۳۴ (٪۳۹/۳)	
میانگین سن (سال) (محدوده سنی)		۶۰/۸ (۴۰/۵–۷۹/۹)	۶۲/۸۸ (۴۱/۷–۷۹/۹)	۰/۰۹۲
زیر گروه	ترومبوسیتمی اولیه (ET)	۵۵ (٪۵۴/۴)	۴۶ (٪۴۵/۶)	۰/۰۱۶
	میلوفیبروز اولیه (PMF)	۴۸ (٪۵۹/۲)	۳۳ (٪۴۰/۸)	
	پلی سیتمی ورا (PV)	۶۳ (٪۸۸/۷)	۹ (٪۱۱/۳)	
	اسپلنومگالی	۱۴۴ (٪۶۹/۵)	۶۳ (٪۳۰/۵)	۰/۰۰۱
درجه رتیکولین	۰ یا +۱	۹۹ (٪۵۱/۵)	۹۳ (٪۴۹/۵)	۰/۰۶۷
	+۲ یا +۳	۶۴ (٪۷۶/۱)	۲۰ (٪۲۳/۹)	
مورفولوژی مگاکاریوسیت	طبیعی	۹۰ (٪۵۴/۸)	۷۴ (٪۴۵/۲)	۰/۱۱۱
	غیر طبیعی	۷۴ (٪۶۶)	۳۸ (٪۴۴)	
تعداد مگاکاریوسیت	افزایش یافته	۱۰۱ (٪۵۴/۳)	۸۵ (٪۴۵/۷)	۰/۴۲۱
	کاهش یافته	۳ (٪۱۰۰)	۰ (۰)	
	طبیعی	۳۹ (٪۴۵/۳)	۴۷ (٪۵۴/۷)	
هموگلوبین (g/dL)		۱۱/۴ (۶/۳–۱۶/۵)	۱۰/۲ (۵/۲–۱۵/۷)	۰/۱۲۴
لکوسیت(10^9/L)		۱۲/۶۵ (۲/۵۴–۳۷/۴۷)	۹/۴۷ (۲–۳۷/۴۷)	۰/۰۰۱
پلاکت(10^9/L)		۳۸۷ (۳۲–۱۴۵۵)	۲۹۷ (۱۰–۸۷۴)	۰/۰۴۵

* در مورد متغیرهای کمی اعداد ذکر شده میانگین(انحراف معیار) هستند.

هم‌چنین میانگین تعداد لکوسیت در بیماران PV ، 10^9/L ×۱۳/۷۴ (۴/۸۴–۳۳/۶۷)، در مبتلایان به ET ، 10^9/L ×۸/۳۷ (۲/۰۲–۳۶/۳۷) و در بیماران PMF 10^9/L ×۱۰/۶۷ (۳/۲۶–۳۶/۶۶) بود که این تفاوت نیز از نظر آماری معنادار بود(p= ۰/۰۰۱). هم‌چنین میانگین پلاکت در بیماران مبتلا به PV ، 10^9/L ×۴۵۷ (۱۰۶۶–۱۰۳)، در بیماران مبتلا به ET ، 10^9/L ×۸۷۸ (۳۶۷۴–۵۱۰) و در بیماران PMF 10^9/L ×۲۸۵ (۱۴۵۵–۱۰/۱) بود که این تفاوت از نظر آماری معنادار بود(p= ۰/۰۰۱). توزیع فراوانی درجه رتیکولین نیز بین این سه زیر گروه از نظر آماری تفاوت معناداری داشت به طوری که درجه رتیکولین +۲ یا +۳ در بیماران مبتلا به PMF بسیار بیشتر از سایر بیماران بود(p= ۰/۰۰۱)، ولی مورفولوژی و تغییرات تعداد مگاکاریوسیت در بیماری‌های متفاوت از نظر آماری تفاوت معناداری نداشت(جدول ۳).

در بیماران مبتلا به پلی سیتمی‌ورا، توزیع فراوانی جنس، اسپلنومگالی، میانگین سن، میانگین هموگلوبین، WBC و پلاکت‌ها، مورفولوژی و تغییرات مگاکاریوسیت در بیماران با و بدون جهش *JAK2* از نظر آماری تفاوت معناداری نداشت(جدول ۴). در مطالعه حاضر در بیماران مبتلا به پلی‌سایتمی ورا ۵۶/۹ درصد افزایش مگاکاریوسیت‌ها را نشان دادند. بررسی بیماران مبتلا به ET نشان داد که توزیع فراوانی اسپلنومگالی و میانه پلاکت در بیماران دارای جهش *JAK2* به طور معنادار بیش از بیمارانی بود که جهش نداشتند(p= ۰/۰۴۶ و p= ۰/۰۱۸). اما توزیع فراوانی جنس، درجه رتیکولین، هموگلوبین و لکوسیت، مورفولوژی و تغییرات مگاکاریوسیت بر حسب جهش *JAK2* تفاوت نداشت (جدول ۵).

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-08]

جدول ۳: مقایسه متغیرها در زیر گروه‌های نئوپلاسم‌های میلوپرولیفراتیو دسته‌بندی شده(۲۵۴ بیمار)*

متغیر		زیر گروه			p value
		PMF (۸۱)	ET (۱۰۱)	PV (۷۲)	
جنسیت	مرد	۴۹ (۶۰/۴)	۳۰ (۲۹/۸)	۳۱ (۴۳)	۰/۱۲۴
	زن	۳۲ (۳۹/۶)	۷۱ (۷۰/۲)	۴۱ (۵۷)	
میانگین سن(سال) (محدوده سنی)		۶۱/۸ (۹–۷۴/۶۵)	۵۹ (۱۸–۷۹/۸۷)	۵۷ (۲۶–۵۷/۹)	۰/۰۹۲
اسپلنومگالی		۶۳ (۷۷/۷۷)	۴۰ (۳۹/۶)	۴۱ (۵۶/۹)	۰/۰۰۱
درجه رتیکولین	۰ یا +۱	۱۲ (۱۴/۹)	۹۷ (۹۶/۱)	۶۱ (۸۴/۸)	۰/۰۰۱
	+۲ یا +۳	۶۹ (۸۵/۱)	۴ (۳/۹)	۱۱ (۱۵/۲)	
مورفولوژی مگاکاریوسیت	طبیعی	۵۹ (۷۲/۸)	۶۷ (۶۶/۳)	۳۸ (۵۲/۹)	۰/۰۹۵
	غیر طبیعی	۲۲ (۲۷/۲)	۳۴ (۳۳/۷)	۳۴ (۴۷/۱)	
تعداد مگاکاریوسیت	افزایش یافته	۶۵ (۸۰/۲)	۸۰ (۷۹/۲)	۴۱ (۵۶/۹)	۰/۶۵
	کاهش یافته	۲ (۲/۴)	۰ (۰)	۱ (۱/۹)	
	طبیعی	۱۴ (۱۷/۴)	۲۰ (۱۹/۹)	۳۰ (۴۲/۲)	
هموگلوبین(g/dL)		۱۰/۵ (۶/۳–۱۶/۵)	۱۴/۲ (۸/۸–۱۹/۳)	۱۹/۶ (۱۴–۲۳/۳)	۰/۰۰۱
لکوسیت($\times 10^9$ / L)		۱۰/۶۷ (۳/۲۶–۳۶/۶۶)	۸/۳۷ (۲/۰۲–۳۶/۳۷)	۱۳/۷۴ (۴/۸۴–۳۳/۶۷)	۰/۰۰۱
پلاکت($\times 10^9$ / L)		۲۸۵ (۱۰/۱–۱۴۵۵)	۸۷۸ (۵۱۰–۳۶۷۴)	۴۵۷ (۱۰۳–۱۰۶۶)	۰/۰۰۱

* در مورد متغیرهای کمی اعداد ذکر شده میانگین(انحراف معیار) هستند.

جدول ۴: مقایسه متغیرها در بیماران مبتلا به پلی‌سیتمی ورا بر حسب جهش *JAK2* *

متغیر		جهش *JAK2*		p value
		مثبت	منفی	
جنسیت	مرد	۳۱ (۸۶/۱)	۵ (۱۳/۹)	۰/۲۱۱
	زن	۴۱ (۹۱/۱)	۴ (۸/۹)	
میانگین سن(سال) (محدوده سنی)		۵۹ (۲۶–۷۲/۸)	۵۶ (۲۷–۷۵/۹)	۰/۰۶۴
اسپلنومگالی		۲۲ (۵۳/۶)	۱۹ (۴۶/۴)	۰/۶۵۲
درجه رتیکولین	۰ یا +۱	۴۲ (۶۸/۸)	۱۹ (۳۱/۲)	۰/۱۲۲
	+۲ یا +۳	۷ (۶۳/۶)	۴ (۳۶/۴)	
مورفولوژی مگاکاریوسیت	طبیعی	۱۶ (۴۲/۱)	۲۲ (۵۷/۹)	۰/۰۶۶
	غیر طبیعی	۲۱ (۶۱/۷)	۱۳ (۳۸/۳)	
تعداد مگاکاریوسیت	افزایش یافته	۲۴ (۵۸/۵)	۱۷ (۴۱/۵)	۰/۲۴۱
	کاهش یافته	۰ (۰)	۱ (۱۰۰)	
	طبیعی	۱۲ (۴۰)	۱۸ (۶۰)	
هموگلوبین(g/dL)		۱۸/۸ (۱۴–۲۲/۸)	۱۹/۹ (۱۶–۲۳/۳)	۰/۴۱۵
لکوسیت($\times 10^9$ / L)		۱۳/۷۴ (۵/۸۱–۳۳/۶۷)	۱۱/۸۴ (۴/۸۴–۳۱/۷۵)	۰/۰۵۵
پلاکت($\times 10^9$ / L)		۴۵۷ (۱۰۳–۱۰۶۶)	۴۴۴ (۱۹۸–۱۰۱۰)	۰/۰۹۹

* در مورد متغیرهای کمی اعداد ذکر شده میانگین(انحراف معیار) هستند.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-08]

جدول ۵: مقایسه متغیرها در بیماران مبتلا به ET بر حسب جهش *JAK2* *

متغیر		جهش *JAK2*		p value
		تعداد مثبت(درصد)	تعداد منفی(درصد)	
جنسیت	مرد	۱۸ (۶۰)	۱۲ (۴۰)	۰/۲۲۴
	زن	۳۷ (۵۰/۱)	۳۴ (۴۹/۹)	
میانگین سن(سال) (محدوده سنی)		۵۸ (۲۲-۷۹/۸۷)	۶۰ (۱۸-۷۶/۸۴)	۰/۰۶۴
اسپلنومگالی		۲۸ (۷۰)	۱۲ (۳۰)	۰/۰۱۸
درجه رتیکولین	۰ یا +۱	۵۱ (۵۲)	۴۷ (۴۸)	۰/۳۰۱
	+۲ یا +۳	۲ (۶۶/۶)	۱ (۳۳/۴)	
مورفولوژی مگاکاریوسیت	طبیعی	۴۰ (۵۹/۷)	۲۷ (۴۰/۳)	۰/۳۴۱
	غیر طبیعی	۲۳ (۶۷/۶)	۱۱ (۳۲/۴)	
تعداد مگاکاریوسیت	افزایش یافته	۵۹ (۳۷/۷)	۲۱ (۲۲/۳)	۰/۰۵۵
	طبیعی	۸ (۴۰)	۱۲ (۶۰)	
هموگلوبین(g/dL)		۱۴/۱ (۱۰/۹-۱۹/۳)	۱۳/۳ (۸/۸-۱۸/۲)	۰/۶۳۱
لکوسیت($\times 10^9$ / L)		۸/۳۷ (۲/۲۹-۳۲/۶۱)	۹/۳۷ (۲/۰۲-۳۶/۳۷)	۰/۳۳۱
پلاکت($\times 10^9$ / L)		۸۷۸ (۶۲۱-۳۶۷۴)	۸۰۴ (۵۱۰-۳۲۶۵)	۰/۰۴۶

* در مورد متغیرهای کمی اعداد ذکر شده میانگین(انحراف معیار) هستند.

جدول ۶: مقایسه متغیرها در بیماران مبتلا به PMF بر حسب جهش *JAK2* *

متغیر		جهش *JAK2*		p value
		تعداد مثبت(درصد)	تعداد منفی(درصد)	
جنسیت	مرد	۳۰ (۶۱/۲)	۱۹ (۳۹/۸)	۰/۲۲۴
	زن	۱۸ (۵۶/۲)	۱۴ (۴۳/۸)	
میانگین سن(سال) (محدوده سنی)		۶۰/۶ (۹-۷۴/۶۵)	۶۱/۹ (۱۲-۷۲/۷۴)	۰/۰۹۸
اسپلنومگالی		۳۸ (۶۰/۳)	۲۵ (۳۹/۷)	۰/۰۴۵
درجه رتیکولین	۰ یا +۱	۸ (۶۶/۶)	۴ (۳۳/۴)	۰/۲۴۵
	+۲ یا +۳	۵۵ (۷۹/۷)	۱۴ (۲۰/۳)	
مورفولوژی مگاکاریوسیت	طبیعی	۱۹ (۳۲/۲)	۴۰ (۶۷/۸)	۰/۰۱۲
	غیر طبیعی	۱۶ (۷۲/۷)	۸ (۲۷/۳)	
تعداد مگاکاریوسیت	افزایش یافته	۳۵ (۵۳/۸)	۳۰ (۴۶/۲)	۰/۳۳۱
	کاهش یافته	۰ (۰)	۲ (۱۰۰)	
	طبیعی	۶ (۴۲/۸)	۸ (۵۷/۲)	
هموگلوبین(g/dL)		۱۱/۳ (۷/۸-۱۶/۵)	۱۰/۸ (۶/۳-۱۵/۳)	۰/۸۴۲
لکوسیت($\times 10^9$ / L)		۱۱/۷۲ (۳/۲۶-۳۶/۶۶)	۱۰/۹۸ (۴/۳۷ – ۳۴/۰۱)	۰/۵۷۴
پلاکت($\times 10^9$ / L)		۲۹۱ (۱۲/۳-۱۴۵۵)	۲۷۴ (۱۰/۱-۱۴۵۵)	

* در مورد متغیرهای کمی اعداد ذکر شده میانگین(انحراف معیار) هستند.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-08]

در بیماران مبتلا به PMF نشان داد که توزیع فراوانی اسپلنومگالی در بیماران بر حسب موتاسیون *JAK2* تفاوت معناداری داشت(p= ۰/۰۴۵)؛ اما توزیع فراوانی جنس، درجه رتیکولین، مورفولوژی و تغییرات مگاکاریوسیت، میانگین هموگلوبین، میانگین WBC و میانگین پلاکت با جهش *JAK2* از نظر آماری ارتباط معناداری نداشتند (جدول ۶).

بحث

در این مطالعه در ۱۸۴ بیمار(۶۶/۶٪) جهش در ژن *JAK2* وجود داشت. فراوانی موتاسیون در بیماران ترومبوسایتمی اولیه ۵۴/۴٪، در بیماران میلوفیبروز اولیه ۵۹/۲٪ و در بیماران پلی‌سیتمی ورا ۸۸/۷٪ بود که تفاوت معنادار بود. در مطالعه حاضر توزیع فراوانی سن و جنسیت، درجه رتیکولین، هموگلوبین و لکوسیت، مورفولوژی و تغییرات مگاکاریوسیت بر حسب جهش *JAK2* در مورد هیچ یک از بیماری های مذکور تفاوت نداشت.

یافته‌های مذکور با نتایج به دست آمده از سایر مطالعه‌ها، از جمله پاسامونتی و همکاران در سال ۲۰۱۱ هم‌خوانی مناسبی دارد(۱۳). نتایج نشان داد که در ۲۰۷ مورد(۷۵٪) اسپلنومگالی و در ۱۱۲ بیمار(۴۰/۵٪) در مغز استخوان مگاکاریوسیت‌ها به شکل غیر طبیعی و هم چنین در ۱۸۶ بیمار (۶۷/۳٪) افزایش مگاکاریوسیت‌ها مشاهده شد. در مطالعه قطاسلو و همکاران در سال ۲۰۱۴ نشان داده شد که ۶۰٪ بیماران اسپلنومگالی داشتند که با نتایج مطالعه ما هم‌خوانی داشت(۱۴). در مطالعه سولیمان و همکاران در سال ۲۰۲۰ در زمان تشخیص بیماران MPNs با موتاسیون *JAK2 V617F* نسبت به بیماران با موتاسیون *CALR* و نیز بیماران Triple negative درصد بالاتری اسپلنومگالی داشتند(۱۵).

در مطالعه حاضر، ۸۸ درصد بیماران مبتلا به پلی‌سیتمی‌ورا دارای موتاسیون بودند که این مقدار بالاتر از درصد مشاهده شده در بیماران ترومبوسیتمی اولیه (۵۴/۴٪) و میلوفیبروز اولیه(۵۹/۲٪) بود. تاکنون در تمام مطالعه‌های انجام شده، بالاترین میزان مشاهده موتاسیون فوق در میان انواع اختلالات میلوپرولیفراتیو مربوط به پلی‌سیتمی‌ورا بوده است(۱۶-۱۳). هم‌چنین در مطالعه قطاسلو و همکاران در سال ۲۰۱۴، ۹۱/۲٪ بیماران ET دارای موتاسیون بودند(۱۴). با توجه به گزارش‌های موجود، موتاسیون *JAK2 V617F* در ۶۵ تا ۹۷ درصد بیماران مبتلا به پلی‌سیتمی وجود دارد(۱۳، ۱۲). در مطالعه تاپا و همکاران، در ۷۰٪ مبتلایان به نئوپلاسم‌های MPNs موتاسیون *JAK2 V617F* وجود دارد، در ۹۵٪ بیماران مبتلا به PV ، ۵۰ تا ۷۰ درصد بیماران ET و در ۴۰٪ تا ۵۰٪ بیماران PMF ، این موتاسیون دیده شده است(۴). درصد مشاهده موتاسیون *JAK2 V617F* در بیماران مبتلا به پلی‌سیتمی‌ورا به صحت تشخیص بیماری و نیز روش مورد استفاده در بررسی این موتاسیون بستگی دارد. البته بررسی میزان اریتروپویتین سرم در تمام بیماران مشکوک به پلی‌سیتمی ورا ضروری است چرا که بالا بودن میزان اریتروپویتین سرم، تشخیص پلی‌سیتمی‌ورا را رد می‌کند(۱۴). در مطالعه سروانتس و همکاران در سال ۱۹۹۳، هیچ‌کدام از ۹۹ بیمار مبتلا به پلی‌سیتمی‌ورا اریتروپویتین بیش از حد طبیعی نداشتند(۱۷)، در حالی که میزان اریتروپویتین سرم در هیچ‌کدام از بیماران مطالعه حاضر اندازه‌گیری نشده بود، از این رو شاید یکی از دلایل پایین بودن میزان موتاسیون *JAK2* در گروه پلی‌سایتمی‌ورا در مطالعه حاضر این باشد که بدون چک سطح اریتروپویتین بیماران در این گروه قرار گرفتند.

در مطالعه ما، ۵۴ درصد بیماران مبتلا به ترومبوسیتمی اساسی و ۵۹ درصد بیماران مبتلا به میلوفیبروز اولیه دارای موتاسیون *JAK2 V617F* بودند. بررسی موتاسیون *JAK2 V617F* در بیماران ترومبوسیتمی اساسی و میلوفیبروز اولیه نتایج متغیری در پی داشته است، جیمز و همکاران در سال ۲۰۰۵ ، موتاسیون را در ۵۰ درصد بیماران ترومبوسیتمی اساسی و ۴۳ درصد بیماران میلوفیبروز اولیه مشاهده کردند(۱۸). هم‌چنین جونز و همکاران در سال ۲۰۰۵، موتاسیون را در ۴۱ درصد موارد ترومبوسیتمی اساسی و۴۳ درصد موارد میلوفیبروز اولیه گزارش کردند (۱۹). در مطالعه‌ای که باربارا و همکاران در برزیل در سال ۲۰۰۷ انجام دادند، ۲۸ درصد بیماران ترومبوسیتمی اساسی و ۵۶

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-08]

درصد بیماران میلوفیبروز اولیه دارای این موتاسیون بودند(۲۰). در مطالعه سولیمان و همکاران در سال ۲۰۲۰ در مصر روی نمونه ۲۰۰ بیمار مبتلا به نئوپلاسم‌های میلوپرولیفراتیو فیلادلفیا منفی، ۴۴٪ موتاسیون *JAK2 V617F* داشتند. در این مطالعه در ۳۲/۵٪ بیماران مبتلا به میلوفیبروز اولیه و ۴۴/۱٪ از مبتلایان به ترومبوسیتمی اساسی و ۴۸/۹٪ از بیماران با تشخیص پلی‌سیتمی اساسی، موتاسیون *JAK2 V617F* با دستگاه Genetic Analyzer sequencer تشخیص داده شد(۱۵). در مطالعه مک‌ماهون و همکاران در سال ۲۰۰۷، فراوانی موتاسیون *JAK2 V617F* در بیماران میلو فیبروز اولیه بین ۵۶٪-۴۳٪ بود که با نتایج مطالعه ما هم‌خوانی دارد، اما بیان شده است که فراوانی این موتاسیون در بیماران ترومبوسیتوز اساسی بین ۴۸٪-۲۸٪ متغیر بود که فراوانی موتاسیون *JAK2 V617F* در بیماران ترومبوسیتوز اساسی مطالعه حاضر بیشتر از سایر مطالعه‌ها بود(۲۱).

در مطالعه‌ها نشان داده شده است که سایر اختلالات هماتولوژیک نظیر لوسمی میلوئیدی مزمن و میلوم متعدد فاقد این موتاسیون اکتسابی می‌باشند. به علاوه، این موتاسیون در عفونت‌هایی که با میلوفیبروز و اسپلنومگالی ممکن است همراه باشد، وجود ندارد(۲۲). از آن چه ذکرگردید، می‌توان نتیجه گرفت که در تشخیص افتراقی میلوفیبروز اولیه از سایر اختلالات و بیماری‌هایی که با میلوفیبروز همراه هستند، می‌توان از بررسی موتاسیون ژن *JAK2* سود برد. هر چند، از آن جایی که موتاسیون فوق در حداکثر نیمی از موارد میلوفیبروز اولیه مشاهده میگردد به عنوان یک مارکر مولکولی اختصاصی و افتراق دهنده قطعی قابل استفاده نمی‌باشد. در مطالعه حاضر نتایج بررسی موتاسیون *JAK2* در بیماران مبتلا به PMF نشان داد که توزیع فراوانی اسپلنومگالی در بیماران بر حسب موتاسیون *JAK2* تفاوت معناداری دارد، اما توزیع فراوانی جنس با موتاسیون *JAK2* ارتباط معناداری از نظر آماری نداشت. هم‌چنین درجه رتیکولین، میانگین هموگلوبین، مورفولوژی و تغییرات مگاکاریوسیت، میانگین WBC و میانگین پلاکت با موتاسیون *JAK2* از نظر آماری ارتباط معناداری نداشتند.

در مطالعه سولیمان و همکاران در سال ۲۰۲۰ در مصر، بیماران مبتلا به PMF با موتاسیون *JAK2* میزان LDH ، لکوسیتوز ، شمارش پلاکتی و غلظت هموگلوبین بالاترداشتند(۱۵).

در مطالعه ورینگ و همکاران در سال ۲۰۰۶ ، موتاسیون *JAK2 V617F* در حدود ۵۷٪ موارد ترومبوسیتمی اساسی مشاهده گردیده است (۲۲). در مطالعه ما نیز ۵۴٪ موارد ترومبوسیتمی اساسی دارای این موتاسیون بودند. تا قبل از شناسایی این موتاسیون، هیچ نوع مارکر کلونال در ترومبوسیتمی اساسی یافت نگردیده بود و تشخیص افتراقی طیف گسترده‌ای از بیماری‌ها و اختلالاتی که با ترومبوسیتوز همراه هستند، از ترومبوسیتمی اساسی فقط بر اساس معیارهای بالینی و بررسی‌های محدود آزمایشگاهی صورت می‌گرفت(۲۳). وجود این موتاسیون در بیماران مشکوک به ترومبوسیتمی، یافته‌ای است که به شدت از ترومبوسیتمی اساسی حمایت کرده و موارد واکنشی ترومبوسیتوز را رد می کند (۲۱).

وجود موتاسیون *JAK2 V617F* در بیماران مبتلا به ترومبوسیتمی اساسی، اطلاعات پیش‌آگهی ارزشمندی را فراهم می‌سازد. مشخص شده است که بیماران *JAK2 V617F* مثبت مبتلا به ترومبوسیتمی اساسی شباهت‌های زیادی با پلی‌سیتمی‌ورا دارند، از جمله این که غلظت هموگلوبین آن‌ها بالاتر، شمارش نوتروفیل بیشتر، اریتروپویز و گرانولوپوئز مغز استخوان فعال‌تر، ترومبوز وریدی شایعتر و به میزان بیشتری شانس تبدیل به پلی‌سیتمی‌ورا را در مقایسه با موارد موتاسیون منفی دارند. علاوه بر این بیماران *JAK2 V617F* مثبت مبتلا به ترومبوسیتمی اساسی، به درمان با هیدروکسی اوره حساس‌تر هستند و نیاز به مقادیر کمتر دارو برای درمان دارند(۱۳). در بررسی بیماران مبتلا به ET ، نتایج نشان داد که توزیع فراوانی اسپلنومگالی در این بیمارانی که موتاسیون *JAK2* مثبت داشتند، به طور معناداری بیشتر از بیمارانی بود که موتاسیون *JAK2* منفی داشتند. هم‌چنین میانه پلاکت در بیمارانی که موتاسیون *JAK2* مثبت داشتند، به طور معناداری بیشتر از بیمارانی بود که موتاسیون *JAK2* منفی داشتند(p= ۰/۰۴۶). اما توزیع فراوانی جنس بر حسب موتاسیون *JAK2* تفاوت معناداری نداشت، هم‌چنین

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-08]

درجه رتیکولین، میانگین هموگلوبین، مورفولوژی و تغییرات مگاکاریوسیت و میانگین WBC در این بیماران بر حسب موتاسیون *JAK2* تفاوت معناداری نداشت. در مطالعه سولیمان و همکاران در سال ۲۰۲۰ در مصر، بیماران مبتلا به ET با موتاسیون *JAK2* میزان LDH و لکوسیتوز بالاتری داشتند ولی سایر یافته‌های آزمایشگاهی(شمارش پلاکتی و غلظت هموگلوبین) تفاوت معناداری نداشت(۱۵). در مطالعه باکستر و همکاران در سال ۲۰۰۵ نیز بیان شده است که در مقایسه یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی بین دو گروه با و بدون موتاسیون *JAK2* تفاوتی دیده نشد(۲۳). در مطالعه مک‌ماهون و همکاران در سال ۲۰۰۷ ، بیان شده است که ترومبوسیتمی اساسی با موتاسیون *JAK2* ، میزان ترومبوز وریدی و شریانی بالاتری از انواع فاقد موتاسیون دارد. اختلالات میلوپرولیفراتیو در گروهی از بیماران با وقایع ترومبوتیک بروز می‌یابند و در ابتدا فاقد تظاهرات هماتولوژیک آشکار مانند ترومبوسیتوز و یا اریتروسیتوز قابل توجه می‌باشند. به عنوان مثال، بررسی‌ها نشان داده‌اند که در۱۷تا۲۱درصد بیماران دچار ترومبوز وریدِ احشایی، موتاسیون *JAK2 V617F* وجود دارد(۲۱). مشاهده موتاسیون در این بیماران، وجود یک اختلال میلوپرولیفراتیو پنهان را مطرح کرده و اقدامات تشخیصی اضافی و نیز تحت نظر قراردادن بیمار را ضروری می‌سازد. بدین ترتیب احتمال از دست رفتن تشخیص به موقع بیماری کاهش یافته و برخوردار شدن بیمار از درمان‌های مؤثر در برابر وقایع ترومبوتیک مرگبار امکان بیشتری می‌یابد.

از محدودیت‌های این مطالعه، ناقص بودن پرونده تعدادی از بیماران و نیز عدم وجود شماره تلفن بیماران جهت پیگیری جواب آزمایش‌های آن‌ها بود که وارد تحقیق نشدند، عدم اندازه‌گیری سطح اریتروپوئیتین در بیماران با تشخیص پلی‌سایتمی‌ورا، ونیزعدم انجام ایمونوهیستوشیمی جهت تشخیص وجود میکرومگاکاریوسیت‌ها در بیوپسی مغز استخوان بخصوص بیماران مبتلا به میلوفیبروز اولیه که البته برای بیماران با تعداد طبیعی یا کاهش یافته مگاکاریوسیت انجام نشده بود.

نتیجه‌گیری

از آن جایی که تاکنون روش قطعی برای تشخیص اختلالات میلوپرولیفراتیو کشف نشده است ودر مطالعه‌ها نشان داده شده که بررسی‌های سیتوژنتیک(از جمله موتاسیون *JAK2 V617F*) و سایر آزمایش‌های هماتولوژیک به تشخیص قطعی کمک می‌کنند و با توجه به قابل مقایسه بودن میزان فراوانی موتاسیون *JAK2 V617F* در بیماران ایرانی مبتلا به اختلالات میلوپرولیفراتیو که در این مطالعه و سایر مطالعه‌های مشابه انجام شده با گزارش‌های قبلی، به منظور استانداردسازی تشخیص و کنترل درمان و پیش‌آگهی، بررسی سیتوژنتیک این موتاسیون به خصوص در جدا کردن پلی‌سیتمی‌ورا و هم چنین ترومبوسیتمی اساسی از موارد واکنشی ضروری به نظر می‌رسد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه حاصل پایان‌نامه دکترای عمومی در مرکز تحقیقات پاتولوژی و سلول‌های بنیادی و آزمایشگاه مغز استخوان بیمارستان شهید باهنر کرمان می‌باشد، که بدین‌وسیله از کارکنان محترم مرکز تحقیقات و آزمایشگاه به جهت همکاریشان تشکر می‌گردد.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-08]

References:

1- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, *et al*. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016; 127: 2391. 42.

2- Michiels JJ, Bernema Z, Van BD, De RH, Schroyens W. Current diagnostic criteria for the chronic myeloproliferative disorders (MPD) essential thrombocythemia (ET), polycythemia vera (PV) and chronic idiopathic myelofibrosis(CIMF). Pathol Biol (Paris) 2017; 55(2): 92-104.

3- Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Kvasnicka HM, Vannucchi AM, Guglielmelli P, *et al*. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. Blood Cancer J 2018; 8(2): 15.

4- Thapa B, Fazal S, Parsi M, *et al*. Myeloproliferative Neoplasms. [Updated 2020 Aug 13]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531464/

5- Pecquet C, Staerk J, Chaligne R, Goss V, Lee KA, Zhang X, *et al*. Induction of myeloproliferative disorder and myelofibrosis by thrombopoietin receptor W515 mutants is mediated by cytosolic tyrosine 112 of the receptor. Blood 2010; 115(5): 1037-48.

6- Lieu CH, Shen YJ, Lai WC, Tsai WH, Hsu HC. Prevalence of MPL W515L/K mutations in Taiwanese patients with Philadelphia-negative chronic myeloproliferative neoplasms. J Chin Med Assoc 2010; 73(10): 530-2.

7- Lee J, Godfrey AL, Nangalia J. Genomic heterogeneity in myeloproliferative neoplasms and applications to clinical practice. Blood Rev 2020; 42: 100708.

8- Asghari A, Shahriari Ahmadi A, Basi A, Vakili M, Razavi M, Arabi M, *et al*. The association between prevalence of JAK2V617F mutation and blood indicies in groups of patients with myeloproliferative neoplasms in Rasul Akram Hospital. Int J Hematol Oncol Stem Cell Res 2011; 5(4): 10-3.

9- Karimzadeh P, Ghaffari SH, Chahardouli B, Zaghal A, Einollahi N, Mousavi SA, *et al*. Evaluation of JAK2V617F mutation prevalence in myeloproliferative neoplasm by AS-RT-PCR. Iran J Pediatr Hematol Oncol 2011; 1(2): 38-42.

10- Zhuge J, Zhang W, Zhang W, Xu M, Hoffman R. Sensitive detection of MPLW515L/K mutations by amplification refractory mutation system (ARMS)-PCR. Clin Chim Acta 2010; 411(1-2): 122-3.

11- Yeh YM, Chen YL, Cheng HY, Su WC, Chow NH, Chen TY, *et al*. High percentage of JAK2 exon 12mutation in Asian patients with polycythemia vera. Am J Clin Pathol 2010; 134(2): 266-70.

12- Zhang SP, Li H, Lai RS. Detection of JAK2 V617 Fmutation increases the diagnosis of myeloproliferativeneoplasms. Oncol Lett 2015; 9(2): 735-8.

13- Passamonti F, Elena C, Schnittger S, Skoda RC, GreenAR, Girodon F, *et al*. Molecular and clinical features ofthe myeloproliferative neoplasm associated with JAK2exon 12 mutations. Blood 2011; 117(10): 2813-6.

14- Ghatsaslo A, Nad Ali F, Chahardouli B, Ghasemi A, Abbasian S, Ghafari K, *et al*. Prevalence of c-MPL and JAK2V617F Gene Mutations in Iranian Patients with Philadelphia Negative Myeloproliferative Disorders and their Relation to Laboratory and Clinical Findings. Clin Path 2014; 32: 301-5.

15- Soliman EA, El-Ghlban S, El-Aziz SA, Abdelaleem A, Shamaa S, Abdel-Ghaffar H. JAK2, CALR, and MPL Mutations in Egyptian Patients With Classic Philadelphia-negative Myeloproliferative Neoplasms. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2020; 20(10): e645-51.

16- Torab Z, Poopak B, Movassagh Pour A A, Younesi M, Emami A, Elahi F. Evaluation of prevalence of JAK 2 exon 12 gene mutations among Iranian patients with Polycythemia Vera. Sci J Iran Blood Transfus Organ 2017; 14(2): 101-8. [Article in Farsi]

17- Cervantes F, Urbano-Ispizua A, Villamor N, Feliu E, Milla F, Lopez-Guillermo A .Ph-positive chronic myeloidleukemia mimicking essential thrombocythemia and terminating into megakaryoblastic blast crisis: report of twocases with molecular studies. Leukemia 1993; 7: 327-30.

18- James C, Ugo V, Casadevall N, Constantinescu SN, Vainchenker W. A JAK2 mutation in myeloproliferativedisorders: pathogenesis and therapeutic and scientific prospects. Trends Mol Med 2005; 11: 546-54.

19- Jones AV, Kreil S, Zoi K, Waghorn K, Curtis C, Zhang L, *et al*. Widespread occurrence of the JAK2 V617Fmutation in chronic myeloproliferative disorders. Blood 2005; 106: 2162–8.

20- Barbara M, Cunha AF, Barbosa KB, Saad ST, Lornad-Metze I, Costa FF. JAK2 V617F prevalence in Brazilian patients with polycythemia vera, idiopathic myelofibrosis and essential thrombocythemia. Gen Mol Biol. 2007; 30: 336-8.

21- McMahon C, Abu-Elmagd K, Bontempo FA, Kant JA, Swerdlow SH. JAK2 V617F mutation in patients with catastrophic intraabdominal thromboses. Am J Clin Pathol 2007; 127: 736-43.

22- Wernig G, Mercher T, Okabe R, Levine RL, Lee BH, Gilliland DG. Expression of JAK2V617F causes apolycythemia vera like disease with associated myelofibrosis in a murine bone marrow transplant model. Blood 2006; 107: 4274-81.

23- Baxter EJ, Scott LM, Campbell P, East C, Fourouclas N, Swanton S, *et al*. Acquired mutation of the tyrosine kinaseJAK2 in human myeloproliferative disorders. Lancet 2005; 365: 1054-61.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-08]

Sci J Iran Blood Transfus Organ 2021;18(2): 105-116

Original Article

Frequency and factors associated with *JAK2 V617F* mutation in myeloproliferative neoplasms other than *ABL-BCR* disorders

Jafari E.[1], Dabiri Sh.[1], Tavasolian Gh.[2], Fekri Soofiabadi M.[1], Kalantari Khandani B.[2]

[1]Pathology and Stem Cells Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran
[2]School of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

Abstract

Background and Objectives

The association of *JAK2 V617F* mutation with myeloproliferative neoplasms was first reported in 2005. The present study was conducted to evaluate the frequency of *JAK2* gene mutation in patients with myeloproliferative neoplasms in Kerman, Iran, from the years 2013 to 2018.

Materials and Methods

This descriptive cross-sectional study was performed among 276 patients with primary diagnosis of myeloproliferative neoplasms with subgroups PV, ET, PMF, and ABL-BCR negative referring to bone marrow laboratory of Bahonar Hospital during six years. Demographic, histopathologic, clinical, and *JAK2* mutation data were collected. Data were analyzed by K2 test , Mann-Whitney U test and Kolmogorov–Smirnov test.

Results

Out of the total number of participants, 176 (64.9%) were male and 100 (35.1%) female with 101 (36.6%) patients having primary thrombocythemia, 81 (29.3%) primary myelofibrosis, 72 (26.1%) polycythemia vera, and 22 (8%) without diagnosis. Of all patients, *JAK2* mutation was positive in 184 patients (66.6%). But the results showed that the frequency of positive mutations was 54.4% in primary thrombocytic patients, 59.2% in primary myelofibrosis patients, and 88.7% in polycythemia patients. This difference was statistically significant. (p = 0.016)

Conclusions

Considering the comparability of *JAK2 V617F* mutation rate in Iranian patients with myeloproliferative neoplasms and previous reports, in order to standardize the diagnosis and control of treatment and prognosis, it seems neccessary to evaluate this mutation along with other histopathologic evaluations.

Key words: Mutation, Primary myelofibrosis, Neoplasms

Received: 19 Sep 2020
Accepted: 1 May 2021

Correspondence: Jafari E., Pathologist and Surgeon. Associate Professor of Pathology and Stem Cells Research Center, Kerman University of Medical Sciences.
Postal code: 5636836335, Kerman, Iran. Tel: (+9834) 32235011; Fax: (+9834) 32227987
E-mail: *ejfarda@yahoo.com*

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-08]