

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

## Esansiyel Trombositoz Tanısıyla İzlenen Olgularda JAK-2 Gen Mutasyonu ve Komplikasyonlarla İlişkisi

Murat BAYRAM<sup>1</sup>, Vildan ÖZKOCAMAN<sup>2</sup>, Fahir ÖZKALEMKAŞ<sup>2</sup>, Rıdvan ALİ<sup>2</sup>, Mutlu KARKUCAK<sup>3</sup>, Tülay ÖZÇELİK<sup>2</sup>, Gönül IRMAK<sup>2</sup>, Tahsin YAKUT<sup>3</sup>, Gökhan OCAKOĞLU<sup>4</sup>, Taner AYDIN<sup>1</sup>, Ahmet TUNALI<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.

<sup>2</sup> Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa.

<sup>3</sup> Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Bursa.

<sup>4</sup> Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Bursa.

### ÖZET

Esansiyel Trombositoz (ET) trombosit sayısının arttığı, kemik iliğinde megakaryositlerde proliferasyonla kendini gösteren, klinik olarak asemptomatik olabildiği gibi kanama ve tromboz ile seyredabilen, myeloproliferatif hastalıklar grubunda, klonal bir kök hücre hastalığıdır. Janus Kinaz 2 (JAK 2) gen mutasyonu ET'lu hastalarda %50 civarı bir oranda görülmekte, tromboz ve hemorajik komplikasyonlarda artışa neden olabilmektedir. Bu çalışmada amacımız, ET'lu hastalarda JAK 2 gen mutasyon sıklığını saptamak, görülen komplikasyonları incelemek ve komplikasyonlarla JAK 2 gen mutasyonunun ilişkisini değerlendirmektir. Bunun için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne Ocak 2005-Mayıs 2010 tarihleri arasında başvuran, ET tanısıyla izlenen ve JAK 2 gen mutasyonu bakılan 90 hastanın dosyaları klinik ve laboratuvar bulguları açısından geriye dönük olarak incelendi. Alınan 90 hastanın 58'i (%64,4) kadın, 32'si (%35,6) erkekti. Yaş ortalaması 55,4±14,9 (26-85) yılıdır. Hastaların 38'inde (%42,2) JAK 2 gen mutasyonu pozitif olarak saptandı. Hastaların 29'unda (%32,2) kanama veya tromboz komplikasyonu gelişirken, bunların 21'inde (%72,4) JAK 2 gen mutasyonu pozitif olarak saptandı. Sonuç olarak, ET'lu hastalarda JAK 2 gen mutasyonunun tanı için önemli bir veri olduğu ve komplikasyonlarla ilişkili olabileceği kanaatine varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Esansiyel trombositoz. JAK 2 gen mutasyonu.

### JAK-2 Gene Mutation in Essential Thrombocytosis and Relation with Complications

#### ABSTRACT

Essential thrombocytosis (ET) is a clonal disorder, within myeloproliferative diseases group, presenting with proliferation of megakaryocytes in bone marrow manifested clinically by overproduction of platelets that may cause bleeding and thrombosis or may be asymptomatic as well. About 50% of ET patients express the Janus Kinase 2 (JAK 2) gene mutation that may increase thrombosis and hemorrhage complications. In this study we aim to determine the frequency of JAK 2 gene mutation and to investigate the complications and relation of JAK 2 gene mutation with these complications in ET patients. Ninety patients, admitted to Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Uludağ University School of Medicine between January 2005 and May 2010, diagnosed with ET and studied for JAK 2 gene mutation were investigated retrospectively. 58 (64.4%) of 90 patients was female and 32 (35.6%) was male. Average age was 55.4±14.9 (26-85) years. 38 (42.2%) of patients had positive JAK 2 gene mutation. The complication of hemorrhage and thrombosis had developed in 29 (32.2%) of patients. 21 (72.4%) of these patients had JAK 2 gene mutation. In conclusion, JAK 2 gene mutation is an important finding for diagnosis in ET patients and it may be related with complications.

**Key Words:** Essential thrombocytosis. JAK 2 gene mutation.

Geliş Tarihi: 13.01.2011

Kabul Tarihi: 18.02.2011

Dr. Vildan ÖZKOCAMAN  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Hematoloji Bilim Dalı  
16059 Görükle / BURSA  
Tel: 0224 295 12 13  
e-mail: vildanoz@uludag.edu.tr

Esansiyel Trombositoz (ET), megakaryositlerde hiperplazi, splenomegali, kanama ve tromboz riskinin arttığı myeloproliferatif bir hastalıktır<sup>1,2</sup>. ET'lu hastalar klinik olarak asemptomatik olabildiği gibi kanama ve tromboz komplikasyonları ile de seyredebilir<sup>3,4</sup>. Dünya sağlık örgütünün (WHO) 2008 yılında tespit ettiği kriterlere göre ET tanısı için; trombosit seviyesi  $\geq 450000/\text{mm}^3$  olması, kemik iliği biyopsisinde büyük ve matür megakaryositlerin görülmesi ile birlikte

megakaryositlerde proliferasyon ve eritroid, granülositer seride önemli olmayan derecede artış, diğer myeloproliferatif hastalıkların ve myelodisplastik sendromun dışlanması, JAK 2 gen mutasyonu pozitifliği veya JAK 2 gen mutasyonu negatif ise reaktif trombositoz nedenlerinin dışlanması kriterlerinin hepsi olması gerekmektedir<sup>5,6</sup>. Bir sitoplazmik tirozin kinaz olan JAK 2 geni, 9. kromozomun kısa kolunda bulunan bir gendir<sup>9</sup>. İki bin beş yılında dört farklı çalışma grubu birbirinden bağımsız olarak JAK 2 kinazında 617. pozisyonunda valin-fenilalanin (V617F) somatik tek nokta mutasyonunu göstermişlerdir. JAK 2 fosfoinozitol-3 kinazı, Ras<sup>1</sup>, MAP (mitojen aktive eden protein) kinazı ve transkripsiyonu aktive eden STAT (sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü) proteinlerini aktive eder. Son 10 yıl içinde bu yollara ait konstitutif aktivasyon Polisitemia Vera ve ET<sup>1</sup>lu hastalarda gösterilmiştir<sup>7</sup>. Yapılan çalışmalarda JAK 2 V617F mutasyonu ET<sup>1</sup>lu hastalarda %23-%75 oranında, ortalama %50<sup>8</sup>inde pozitif olarak saptanmıştır<sup>7,8,10</sup>. ET<sup>1</sup>lu hastalarda arteriyel, venöz trombozlar ve kanama komplikasyonları sık olarak görülmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda JAK 2 gen mutasyonu pozitif olan hastalarda, tromboz daha sık olmak üzere bu tür komplikasyonların daha fazla saptandığı görülmüştür ve bu hastaların daha fazla risk altında olduğu vurgulanmıştır<sup>2,11</sup>.

Çalışmamızda ET<sup>1</sup>lu hastalarda JAK 2 gen mutasyonu sıklığını belirlemeyi ve komplikasyonlarla (kanama ve trombüs) olan ilişkisini tespit etmeyi amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne Ocak 2005-Mayıs 2010 tarihleri arasında başvuran, ET tanısıyla izlenen ve JAK 2 gen mutasyonu bakılan 90 hastanın dosyaları geriye dönük olarak değerlendirildi. Çalışmada arşivden elde edilen kayıtlardan yaş, cinsiyet, tanı anındaki fizik muayene bulguları, tanıdaki laboratuvar (hemoglobin, lökosit ve trombosit) değerleri, varsa tanı sırasındaki kemik iliği biyopsi sonuçları, görülen komplikasyonlar ve JAK 2 gen mutasyonu sonuçlarını içeren bilgiler kaydedildi. ET tanısı konulurken WHO'nün tanı kriterlerine bağlı kalındı.

Çalışmanın analizleri SPSS 13.0 for Windows (Chicago, IL.) programında yapılmıştır. Sürekli değişkenler ortalama, standart sapma, minimum, maksimum değerleri ile kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde değerleri ile verilmiştir. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. Çalışmada P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## Bulgular

Çalışmadan elde edilen verilere göre çalışma kapsamına alınan hastaların yaş ortalaması 55,4±14,9 (26-85) yıl olup, 58'i (%64,4) kadın, 32'si (%35,6) erkektir. Hastaların 38'inde (%42,2) JAK 2 gen mutasyonu pozitif olarak görülürken, bunların 26'sı (%68,4) kadın, 12'si (%31,6) erkek olarak saptandı. Cinsiyetler arasında JAK 2 gen mutasyonu açısından yapılan istatistiksel incelemede bir ilişki saptanmadı (p=0.50). Hastaların 32'si (%35,6) 60 yaşın üzerinde saptanırken, bu hastaların 16'sında (%50) tromboz veya hemoraji komplikasyonu görüldü. Ayrıca hastaların tanı sırasında 17'sinde (%18,9) splenomegali mevcut iken, bunların 8'inde (%47,1) JAK 2 gen mutasyonu pozitif olarak saptandı. JAK 2 gen mutasyonu pozitif olan olgularda splenomegalinin fazla oluşu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.654). Tanı sırasındaki laboratuvar bulgularına bakıldığında ise ortalama Lökosit:11381,6±5074,3 (4630-36300)/mm<sup>3</sup>, Hemoglobin:12,9±1,9 (8-16,2) gr/dl, Trombosit: 1106555,6±429264,3 (463000-29000000)/mm<sup>3</sup> olarak saptanmıştır. Hastaların 10'unda (%11,1) tanı sırasındaki trombosit değeri 150000/mm<sup>3</sup> den fazla saptanırken, bu hastaların 4'ünde (%40) komplikasyon görüldüğü izlendi. Ayrıca 37 (%41,1) hastanın tanı sırasında kemik iliği biyopsisine ulaşılabildiği görüldü. Bunların 7'si (%18,9) hipersellüler, 8'i (%21,6) hipersellüler ve normosellüler, 22'si (%59,5) normosellüler kemik iliği olup, hastaların 35'inde (%94,6) megakaryositer seride artış mevcuttur. Megakaryositer seri artışının niteliğine bakıldığında 3'ünde (%8,6) ileri derecede hiperplazi, 31'inde (%88,5) normal derecede hiperplazi ve 1'inde (%2,9) hafif derecede bir hiperplazi saptanmıştır. Kemik iliğindeki retiküler lif artışı ise 24 (%64,9) hastada saptanmış olup, bunların 3'ünde (%12,5) ileri derecede, 5'inde (%20,8) orta derecede, 3'ünde (%12,5) hafif ve orta derecede, 13'ünde (%54,2) ise hafif derecede bir artış vardır. Granülositer seride 7 (%18,9) hastada hiperplazi mevcut iken, 30 (%81,1) hastada kesintisiz maturasyonlu kolonizasyon saptanmıştır. Eritroid seride 2 (%5,4) hastada relatif olarak azalma, 6 (%16,2) hastada hiperplazi ve 29 (%78,4) hastada normoblastik maturasyonlu kolonizasyon olup kollajen fibrozis ise görülmemiştir (Tablo-I). Hastaların 29'unda (%32,2) tromboz veya kanama komplikasyonlarından birisi gelişirken, bunların 21'inde (%72,4) JAK 2 gen mutasyonunun pozitif olduğu görülmüştür (Tablo-II). Hastalardaki komplikasyonlara bakıldığında 8'inde (%27,6) koroner arter hastalığı, 5'inde (%17,2) serebro vasküler olay, 3'ünde (%10,3) koroner arter hastalığı ve serebro vasküler olay beraber, 3'ünde (%10,3) derin ven trombüsü, 1'inde (%3,4) tekrarlayan düşük, 1'inde (%3,4) portal ven trombüsü, 1'inde (%3,4) brakial arter trombozu, 1'inde (%3,4) pulmoner emboli, 1'inde (%3,4) vajinal

## Esansiyel Trombositozda JAK 2 Gen Mutasyonu

kanama, 1'inde (%3,4) gastrointestinal sistem kanaması, 1'inde (%3,4) digital emboli, 1'inde (%3,4) dizde kanama, 1'inde (%3,4) periferik arter hastalığı ve koroner arter hastalığı beraber, 1'inde (%3,4) göz içi kanama olduğu görüldü (Tablo-III). JAK 2 pozitifliği ve gelişen komplikasyonlar arasında ilişkiye bakıldığında ise JAK 2 pozitif olgularda komplikasyonların fazla oluşu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.001$ ).

**Tablo I-** Kemik iliği biyopsi bulgularının dağılımı

Parametreler	Artmış	Normal	Azalmış
Megakaryositer seri	%94,6	%5,4	%0
Eritroid seri	%16,2	%78,4	%5,4
Granülositer seri	%18,9	%81,1	%0
Retikülin içeriği	%64,9	%35,1	%0

**Tablo II-** JAK 2 mutasyonu olan ve olmayan hastalardaki tromboz veya kanama görülme sıklığı

	JAK 2 mutasyonu olan hasta sıklığı	JAK 2 mutasyonu olmayan hasta sıklığı
Tromboz veya kanama olan hasta sıklığı	21 ( %23,3)	8 ( %8,9)
Tromboz veya kanama olmayan hasta sıklığı	17 ( %18,9)	44 ( %48,9)
Toplam hasta sayısı (n=90)	38 ( %42,2)	52 ( %52,8)

**Tablo III-** Hastalarda görülen komplikasyonlar ve dağılımı

Görülen komplikasyonlar	Hasta sayısı (n)	%
Koroner arter hastalığı	8	27,6
Serebro vasküler olay	5	17,2
Koroner arter hastalığı, serebro vasküler olay	3	10,3
Derin ven trombüsü	3	10,3
Tekrarlayan düşük	1	3,4
Portal ven trombüsü	1	3,4
Brakiyal arter trombozu	1	3,4
Pulmoner emboli	1	3,4
Vajinal kanama	1	3,4
Gastrointestinal sistem kanaması	1	3,4
Dijital emboli	1	3,4
Dizde kanama	1	3,4
Periferik arter hastalığı, koroner arter hastalığı	1	3,4
Göz içi kanama	1	3,4
Toplam görülen komplikasyon	29	100

## Tartışma

ET, genellikle erişkin çağında, kadınlarda görülen ve ortalama tanı yaşı 50-60 olan bir hastalıktır. Hastaların %20'sinde ise 40 yaşın altında görülebilmektedir ve bunlar genellikle 30 yaşın altında genç, kadın has-

talardır<sup>3</sup>. Bizim çalışmamızda da literatürle paralel olarak ortalama yaş 55,4 olup, kadınlarda hastalığın daha fazla oranda olduğu görüldü. Mevcut çalışmalara bakıldığında ET'lu hastaların %40 ile %50'sinde splenomegali görülürken<sup>12,13,14</sup>, çalışmamızda ise hastaların %18,9'unda splenomegali izlendi. Daha az oranda splenomegali tespit edilmesinin nedeni, hastaların sadece fizik muayene bulgularının incelenmiş olması nedeniyle splenomegalinin sınırdaki olduğu vakaların tespit edilememiş olabileceğine bağlı olduğu düşünüldü. ET'lu hastalarda trombosit sayısında devamlı ve açıklanamayan bir artış vardır. Trombosit seviyesi  $450000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde iken bazı vakalarda 1 milyon/ $\text{mm}^3$ 'ün üzerine çıkabilir. Kemik iliği biyopsisinde de megakaryositer seri hiperplazisi dikkati çekmektedir<sup>3,5,6</sup>. Bizim çalışmamızda da literatürle paralel olarak ortalama trombosit seviyesi  $1106555,6/\text{mm}^3$  bulunmuş, kemik iliği aspirasyonu ve biyopsi bulgularında ise değişik derecelerde megakaryositer seri hiperplazisi gözlenmiştir.

ET'lu hastalarda JAK 2 gen mutasyonu pozitifliği önemli bir yere sahiptir ve tanı için bir kriter olarak kullanılmaya başlanmıştır. ET'lu hastalarda JAK 2 gen mutasyonu sıklığı ile ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında, 2008 yılında Lieu ve ark.'larının<sup>15</sup> Taiwan'da yaptığı çalışmada %59, 2008 yılında Wong ve ark.'larının<sup>16</sup> Çin'de yaptığı çalışmada %63, 2009 yılında Wong ve ark.'larının<sup>17</sup> Asya'lı hastalar üzerinde yaptığı çalışmada %34, 2009 yılında Cho ve ark.'larının<sup>18</sup> yaptığı çalışmada %56,5 ve 2009 yılında Bang ve ark.'larının<sup>19</sup> Kore'deki çalışmalarında %61 oranında JAK 2 gen mutasyonu pozitifliği saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da ET'lu hastalarda %42,2 oranında JAK 2 gen mutasyonu pozitifliği tespit edilmiş olup, yapılan çalışmalarla benzer oranda bir pozitiflik görülmüştür. İncelenen çalışmalarda cinsiyetler arasında JAK 2 gen mutasyonu açısından fark saptanmamış olup<sup>8,20</sup>, bizim çalışmamızda da cinsiyet ile mutasyon arasında bir ilişki bulunamamıştır. Palandri ve ark.'ları<sup>4</sup> çalışmalarında ET'lu hastalarda JAK 2 gen mutasyonu pozitif olanlarda splenomegalinin anlamlı olarak fazla olduğunu göstermişlerdir. Lieu ve ark.'larının<sup>15</sup> 108 myeloproliferatif hastalığı inceledikleri çalışmalarında, JAK 2 gen mutasyonu pozitif olan hastalarda belirgin splenomegali olduğu görülmüştür. Çalışmamızda JAK 2 gen mutasyonu pozitif olan hastalarda splenomegalinin fazla oluşu anlamlı bulunmamıştır. Bunun nedeninin ise splenomegali tespit edilen hasta sayısının az olmasına bağlı olduğu düşünüldü. Son yıllarda birçok araştırmacı JAK 2 gen mutasyonu ile komplikasyonlar arasında ilişki olabileceğini göstermiştir. Vannuchi ve ark.'larının<sup>21</sup> çok merkezli retrospektif çalışmalarında 639 ET hastası incelenmiş ve JAK 2 V617F gen mutasyonu olan hastalarda total kardiyovasküler olayların anlamlı olarak arttığı görüldürken, takip sürecinde arteriyel ve venöz olayların da belirgin olarak arttığı gözlenmiştir. Larsen ve ark.'larının<sup>22</sup> 2008 yılındaki yayınlarında

JAK 2 gen mutasyonu olan ET'lularda yüksek prevalansta arteriyel tromboz olduğunu göstermişlerdir. Lusanna ve ark.'ları<sup>23</sup> sistematik gözden geçirmede JAK 2 ile tromboz riskini değerlendirdikleri verilerinde ET'lu hastalarda tromboz riskinin 2 kat arttığı gösterilmiştir. Patriarca ve ark.'larının<sup>2</sup> 2010 yılında 106 ET hastasının retrospektif olarak incelemesi sonucunda JAK 2 gen mutasyonu pozitifliğinin tromboz açısından riski artırdığını tespit etmişler ayrıca 1022000/mm<sup>3</sup> üzeri trombosit değeri olan hastalarda JAK 2 gen mutasyonu pozitifliği varlığında kanama açısından da risk teşkil ettiğini göstermişlerdir. Bizim olgularımızda da görülen tromboz ve kanama komplikasyonlarıyla JAK 2 gen mutasyonu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ET'lu hastalarda 1500000/mm<sup>3</sup> üzeri trombosit değeri, yaşın 60'ın üzerinde olması ve tromboz veya kanamalı olay geçirmiş olmak yüksek riskli hasta grubu olarak değerlendirilmektedir<sup>24</sup>. Olgularımızda tanı sırasında trombosit değeri 1500000/mm<sup>3</sup> üzeri olan hastaların %40'ında ve 60 yaşın üzerinde olan hastaların %50'sinde tromboz veya hemoraji komplikasyonu görüldü. Yüksek riskli hastaların daha yakından izlenmesi ve özellikle komplikasyon görülmemiş yüksek riskli hastalarda komplikasyonlar açısından önlem alınması gerekmektedir.

Sonuç olarak ET vakalarında tanı anında görülen trombositoz, splenomegali ve kemik iliği bulguları değerlendirilerek; kanama ve tromboz sıklığının arttığı, JAK 2 gen mutasyonu pozitifliğinin komplikasyonlarda bir artışa neden olduğu görüldü. Bundan dolayı JAK 2 gen mutasyonu pozitif saptanan hastalarda tromboz ve kanama komplikasyonları açısından daha dikkatli olunması öngörüldü. Diğer çalışmalarla benzer oranda saptanan JAK 2 gen mutasyonu pozitifliğinin tanı için önemli bir kriter olabileceği saptandı. JAK 2 gen mutasyonu ile ilgili daha kapsamlı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğu düşünüldü.

## Kaynaklar

1. Dahabreh IJ, Zoi K, Giannouli S et al. Is JAK2 V617F mutation more than a diagnostic index? A meta-analysis of clinical outcomes in essential thrombocythemia. *Leuk Res.* 2009;33(1):67-73.
2. Patriarca A, Pompetti F, Malizia R et al. Is the absence of JAK2 V617F mutation a risk factor for bleeding in essential thrombocythemia? An analysis of 106 patients. *Blood Transfus.* 2010;8(1):21-7.
3. Çetin G. Esansiyel Trombositemi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi; 2005. 277-83.
4. Palandri F, Ottaviani E, Salmi F et al. JAK2 V617F mutation in essential thrombocythemia: correlation with clinical characteristics, response to therapy and long-term outcome in a cohort of 275 patients. *Leuk Lymphoma.* 2009; 50(2):247-53.
5. Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: The 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia.* 2008;22(11):14-22.
6. Wadleigh M, Tefferi A. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms according to the 2008 World Health Organization criteria. *Int J Hematol.* 2010;91(2):174-9.
7. Yavuz AS. JAK 2 Mutasyonları ve Patofizyolojisi. *Türk Hematoloji Derneği 6. İlk Basamak Kursu;* 2007. 62-4.
8. Kittur J, Knudson RA, Lasho TL et al. Clinical correlates of JAK2V617F allele burden in essential thrombocythemia. *Cancer.* 2007;109(11):2279-84.
9. Kozan S, Güran Ş, Bahçe M ark. Kronik miyeloproliferatif hastalık ve miyelodisplastik sendrom olgularında JAK2 V617F mutasyonu. *Gülhane Tıp Dergisi.* 2009;51:137-40.
10. Beer PA, Green AR. Pathogenesis and management of essential thrombocythemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program;* 2009. 621-8.
11. Stefano VD, Za T, Rossi E et al. Increased risk of recurrent thrombosis in patients with essential thrombocythemia carrying the homozygous JAK2 V617F mutation. *Ann Hematol.* 2010;89(2):141-6.
12. Pearson TC. Primary thrombocythemia: Diagnosis and management. *Br J Haematol.* 1991;78:145-8.
13. Schafer AI. Trombocytosis and thrombocythemia. *Blood Rev.* 2001;15:159-66.
14. Tefferi A, Murphy S. Current opinion in essential thrombocythemia: Pathogenesis diagnosis and management. *Blood Rev.* 2001;15:121-31.
15. Lieu CH, Wu HS, Hon YC et al. Prevalence of the JAK2-V617F mutation in Taiwanese patients with chronic myeloproliferative disorders. *Intern Med J.* 2008;38(6):422-6.
16. Wong RS, Cheng CK, Chan NP et al. JAK2 V617F mutation is associated with increased risk of thrombosis in Chinese patients with essential thrombocythaemia. *Br J Haematol.* 2008;141(6):902-4.
17. Wong GC, Kam GL, Koay ES. JAK 2 mutations in Asian patients with essential thrombocythaemia. *Intern Med J.* 2010 Feb 26 (Epub ahead of print).
18. Cho YU, Chi HS, Lee EH et al. Comparison of clinicopathologic findings according to JAK2 V617F mutation in patients with essential thrombocythemia. *Int J Hematol.* 2009; 89(1):39-44.
19. Bang SM, Lee JS, Ahn JY et al. Vascular events in Korean patients with myeloproliferative neoplasms and their relationship to JAK2 mutation. *Thromb Haemost.* 2009;101(3):547-51.
20. Cheung B, Radia D, Pantelidis P et al. The presence of the JAK2 V617F mutation is associated with a higher haemoglobin and increased risk of thrombosis in essential thrombocythaemia. *Br J Haematol.* 2006;132:244-5.
21. Vanucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P et al. Clinical profile of homozygous JAK 2 V617F mutation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia. *Blood.* 2007;110(3):840-6.
22. Larsen TS, Pallisgaard N, Moller MB et al. High prevalence of arterial thrombosis in JAK2 mutated essential thrombocythaemia: independence of the V617F allele burden. *Hematology.* 2008;13(2):71-6.
23. Lussana F, Caberlon S, Pagani C et al. Association of V617F JAK2 mutation with the risk of thrombosis among patients with essential thrombocythaemia or idiopathic myelofibrosis: a systematic review. *Thromb Res.* 2009;124(4):409-17.
24. Ruggeri M, Finazzi G, Tosetto A et al. No treatment for low-risk thrombocythaemia: results from a prospective study. *Br J Haematol.* 1998;103(3):772-7.