

YrdDoç.Dr.Serdar YARDIMCI*

Prof.Dr.Sem a YAVUZ ER*

Trombositler kanın çekirdeksiz hücrelerinden olup, hemostazın sürdürülmesinde görev alırlar (56,60,64). Eksikliklerinde veya görevyapamayacak şekilde kusurlu olduklarında ciddi kanamalar meydana gelebilir ve yaşam tehlikeye girebilir (52,56). Trombositler bir taraftan hemostazda kullanılarak veya yaşlanarak kandan çekilirken, diğer taraftan üretilip kana verilirler. Böylece kan trombosit kitlesi belirli sınırlar içinde tutulur. Lösemiler, kemoterapi, radyasyon uygulaması, aplastik anemi gibi farklı nedenler ile trombosit üretimi ihtiyacı karşılamakta yetersiz kalabilmekte (3,9,14) veya idyopatik trombositopenik purpura da olduğu gibi trombosit tüketiminin aşın arttığı durumlarda trombositopeni gelişebilmektedir (11). Trombopoezin tüm ayrıntıları ile bilinmesi, trombopoez regülatörlerinin tıpta kullanılabilir hale gelmesi ile birçok hastalığın tedavisinde başarı şansı artabilecektir.

Trombositler normalde kemik iliğinin en büyük hücreleri olan megakaryositlerin sitoplazmalarından üretilir ve kana verilirler (52,56,60,63,64). Megakaryositler fetüste ilk kez vitellüs kesesinde ortaya çıkarlar. Karaciğer, dalak ve hamileliğin onikinci haftasında kemik iliğinde gözlenirler (52,64). Erişkin insanda kemik iliğinden başka, akciğerde ve nadiren dalakta da bulunurlar (64).

Trombopoez dolaşım sisteminde bulunan trombositler tarafından düzenlenmektedir (8,36,65). Normal koşullarda kandaki trombosit sayısı ve özellikle trombosit kitlesi belirli sınırlar içinde sabit tutulur. Bu trombosit üretiminin bir feedback sistem ile düzenlendiğinin işaretidir (8,11,54,60,64,65). Trombosit kullanımı veya yıkımının arttığı durumlarda trombosit üretimi de (maksimum 8 kat) artmaktadır (64).

Megakaryositer seri öncü hücreleri çoğalma ve farklılaşma sonucunda megakaryositlere dönüşmektedirler (11,20,33). Bu olay megakaryositer

seri hücrelerinin olgunlaşma sürecini oluşturur. Megakaryosit olgunlaşması döneminde çekirdek endomitoza uğrar, ancak hücre bölünmesi görülmez. Böylece çekirdeği loblu, dev hücreler meydana gelir (64). Her çoğalmada çekirdek materyali (2,4,8,16,32 gibi) iki katma çıkar (31,60,64). insanda ve sıçanda hücre olgunlaşmasının sonra ermesi ile ulaşılan çekirdek ploidi değeri 8n veya 16n'dir. Nadiren 32n ve patolojik durumlarda 64n değerine ulaşılabilir (21,30,55,64). Megakaryosit endomitozunu sitoplazmik olgunlaşma takip eder (64). Trombosit granüllerinin ortaya çıkması, bazofilinin kaybolması, sitoplazmanın soluk mavi pembe renk alması ve miktarının artması ile sitoplazmik olgunlaşma kendini belli eder (60,64). Sıçanda megakaryosit olgunlaşma süresi ortalama 60 saat (7), tavşanda yaklaşık 3 gün (62), insanda ortalama 4-5 gün (62-64) olarak hesaplanmıştır.

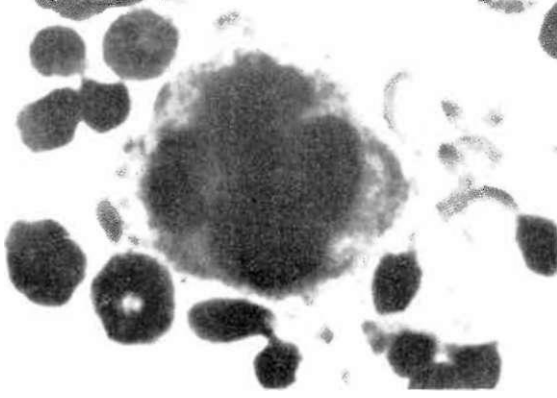
Trombopoezin aktive olması ile megakaryositlerde endomitoz sayısı artmakta, megakaryosit çekirdeğinin lob sayısında çoğalma görülmektedir. Çekirdek lob sayısı çoğalan megakaryositlerin büyüklüğü de artmaktadır (4,27,31,34,47,62,64,65). Megakaryosit büyüklüğünün artması sonucunda üretilen trombosit sayısı ve trombosit hacmi de artmaktadır (34,47,55,59,65).

Megakaryositer Seri Hücrelerinin Sınıflandırılması

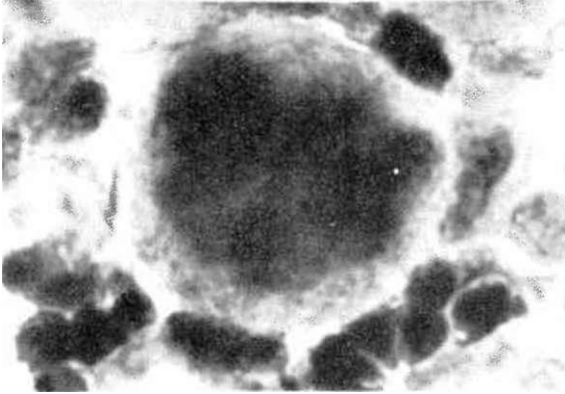
Megakaryoplast: Megakaryositer seriye ait olan hücreler olgunlaşmalarını birkaç aşamadan geçerek tamamlarlar. Işık mikroskopunda morfolojik kriterler ile ilk ayırt edilebilen hücre megakaryoplasttır (64) (Şekil 1). Megakaryoplast, 15-50 µm (ortalama 30 µm) çapında, yüksek DNA içeriğine bağlı olarak bazofilik, granülsüz ve dar stoplazmalı, kunt çıkıntıları olan bir hücredir (9,50,52,58,61,64). Çekirdek

*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji ABD, ANKARA

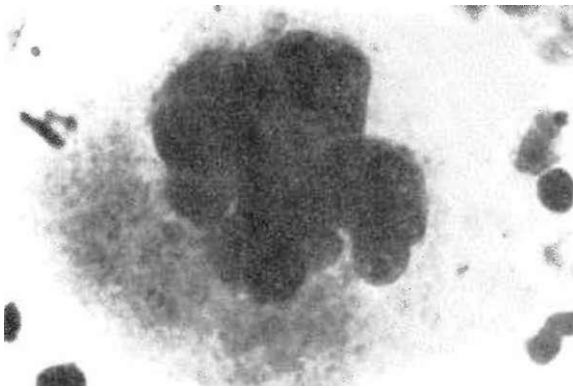
genellikle yuvarlak, oval veya böbrek şeklinde olup ince kromatinlidir (9,52,60,64), 2 ile 6 tane belirgin olmayan nükleolus gözlenir (52,60,64). Megakaryoblast 2-4 defa endornitoz göstererek çok loblu bir hücreye; promegakaryosite dönüşür (7,32,58,60).



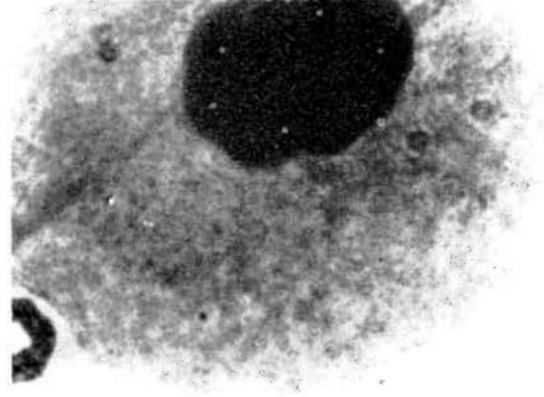
Şekil 1. Sıçan kemik iliğinden fotoğraflanan bir megakaryoblast (Şekil 1,2,3,4: Serdar Yardımcı'nın fotoğraflarından seçilmiştir. Giemsa ile toyanmıştır (10x100).



Şekil 2. Sıçan kemik iliğinden fotoğraflanan bir promegakaryosit Giemsa (10x100).



Şekil 3. Sıçan kemik iliğinden fotoğraflanan bir megakaryosit Giemsa (10x100).

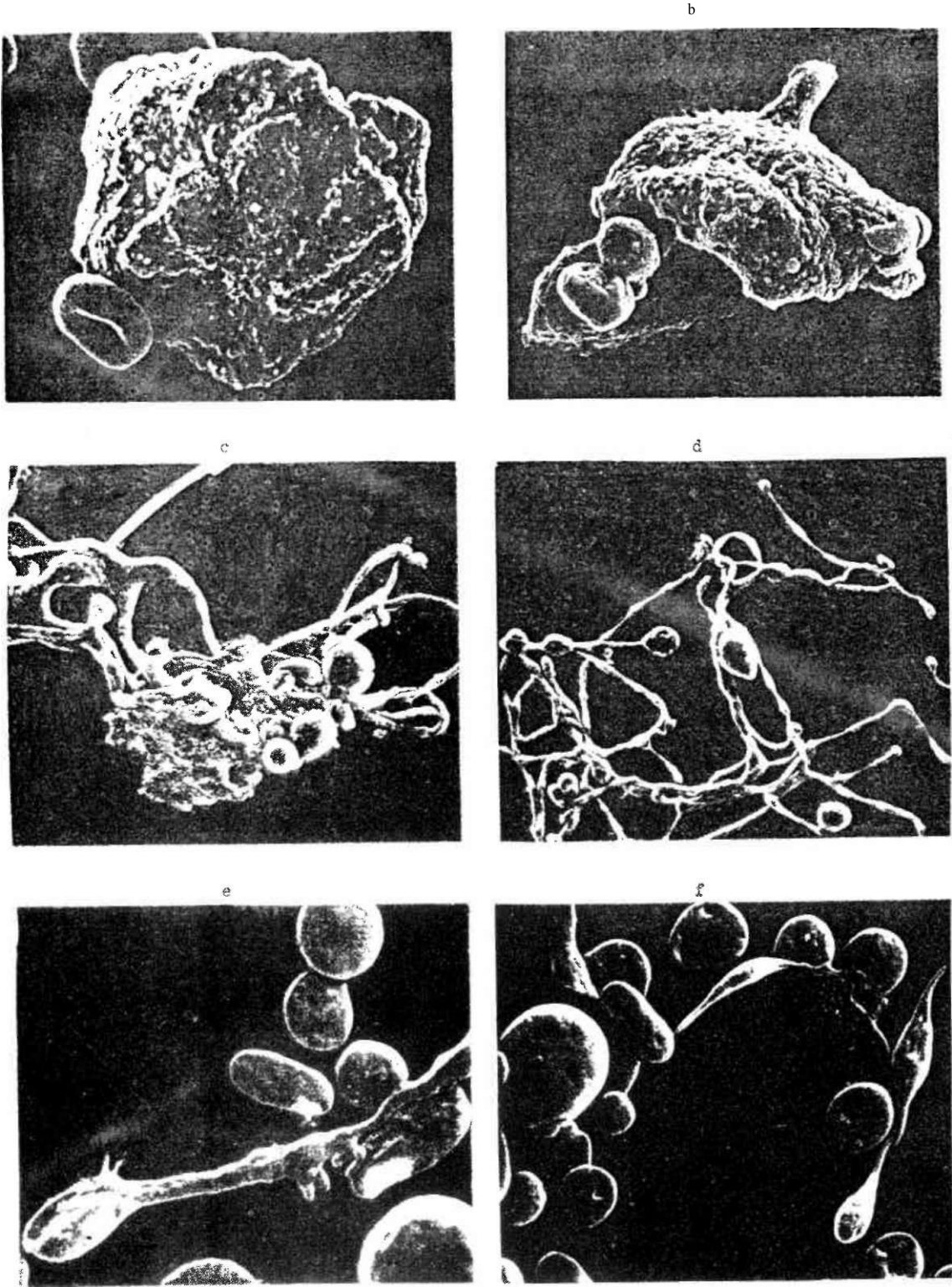


Şekil 4. Sıçan kemik iliğinden fotoğraflanan trombosit salınımı başlamış olgusu bir megakaryosit Giemsa (10x100).

Promegakaryosit: Çapı 80 um'ye kadar çıkabilen (64), (ortalama 40-50 um çapında) bir hücredir (52) (Şekil 2). Sitoplazma miktarı artmıştır, daha az bazofilik veya polikromatofilik boyanır. Çekirdek etrafında ince azurofilik granülasyon gözlenir (50,52,60). Çekirdek oval, düzensiz şekilli ve birkaç lobludur. Çekirdek kromatini biraz daha kaba-laşmıştır (11,52,64). Nükleoluslar hala gözlenmektedir (52). Endornitozun durması ile sabit bir ploidi değerine ulaşılır (11,62).

Megakaryosit: Kemik iliğinin en büyük hücresidir (9) (Şekil 3). Çapları 40 ile 100 um arasında olup, bazı patolojik durumlarda 160 um'ye kadar çıkabilir (60,63). Düzensiz bir şekilleri vardır. Çekirdek kromatini yoğun ve kabadır, bu yüzden koyu mavi boyanır (50,64). Çekirdek lobları bir balon kümesi veya ceviz torbası gibi birbiri ile sıkı bağlantılıdır (7,9,11,50,64). Nükleoluslar kaybolmuştur (11,50,58). Sitoplazma çok sayıda diffüz azurofilik granül ile doludur (7,9,50,52,58). Olgunlaşmanın ilerlemesi ile eozinofilide artış görülür (7,9,1 r).

Olgun megakaryositler kana trombositleri salarlar (11,64) (Şekil 4). Aktif trombosit yapımı sitoplazmanın periferinden başlar. Hücre belirli bir olgunluğa eriştikten sonra hücre membranı sitoplazmaya doğru invajinasyon gösterir, sitoplazmik tübüler kanallar (demarkasyon membranı) oluşur. Bir miktar megakaryosit sitoplazması ve granülün çevresi kuşatılarak trombositler meydana getirilir (60,64). Daha sonra megakaryositler sitoplazmik uzantılar çıkarırlar (52,64). Bu uzantılar kemik iliği sinüzoidlerine girerler, orada parçalanarak trombositleri kana verirler (11,13,52,64) (Şekil 5). Her bir megakaryosit 2.000 ile 7.000 arasında trombosit üretir. Çekirdek kemik iliği makrofajları tarafından fagosite edilir (60,64).



Şekil 5. a) Kültür ortamına alınan, yüzeyimle çok sayıda çıkartılan olan bir megakaryositin elektron mikroskopik fotoğrafı.

b) Kültürünü 12. saatinde megakaryosit birkaç uzantı vermektedir.

c-d) Kültürünü 16. saatinde çok sayıda megakaryosit uzantıları oluşmaktadır

e-f) Kültürünü 24 saatinde megakaryosit uzantılarının son uçlarından trombositler salınmaktadır (1 landagarna, F. J, Am J.

Vet Res)



Şekil 6. Hemopoetik progenitor hücrelerin olgunlaşma ve megakaryositlere dönüşüm evrelerini gösteren şema (KANZ, L, Klin, Wochlensclsr)

Megakaryositer Seri Öncü Hücreleri

İnsanda hemopoez, yaşam boyu stem hücrelerinin kendi kendilerini yenilemeleri, çoğalma ve farklılaşmaları sonucu kan hücrelerinin bir yada birkaçına dönüşmeleri ile devam ettirilir (22,24,48,57). Bugün hemopoetik hücrelerin belirli kademelerden geçerek olgunlaştığı bilinmektedir (11,24,48,57) (Şekil 6).

Megakaryositik unipotansiyel stem hücreleri hemopoetik kültür ortamlarında megakaryositer seriye ait hücre kolonileri meydana getirir (10,11,14, 15,16,24,25,28,29,34,55). Her bir koloni içinde lenfosit benzeri 10-15 (im çapında küçük hücreler üretilir. Bu hücrelere promegakaryoblast adı verilmiştir. Promegakaryoblast ışık mikroskobunda diğer kemik iliği stem hücrelerinden ayırt edilememektedir. Bununla birlikte trombosit glikoproteinleri, trombosit faktör 4, trombospondin, faktör VIIFe bağımlı anti-jen, trombosit peroksidazı gibi trombositlere özgü pek çok spesifik ve nonspesifik maddeyi yapısında bulundurmakta ve bu maddelere karşı geliştirilen işaretli antikorlar ile ortaya konabilmektedir (11,20,24,33,57).

Promegakaryoblastlar endomitoz ve olgunlaşmanın ilerlemesi ile ışık mikroskobunda tanınabilen hücrelere; megakaryoblastlara dönüşüm gösterirler (11,20,33). Farelerde akut trombositopeniyi takiben 24 ile 48 saat içinde, promegakaryoblastlarda DNA sentezi artmakta, bunu takiben ploidi değeri 32 hatta 64n'e ulaşan büyük megakaryositler meydana gelmektedir (47). Promegakaryoblastların sayısı azalanca stem hücreleri proliferasyona uğramakta ve promegakaryoblastlara dönüşmektedirler (29).

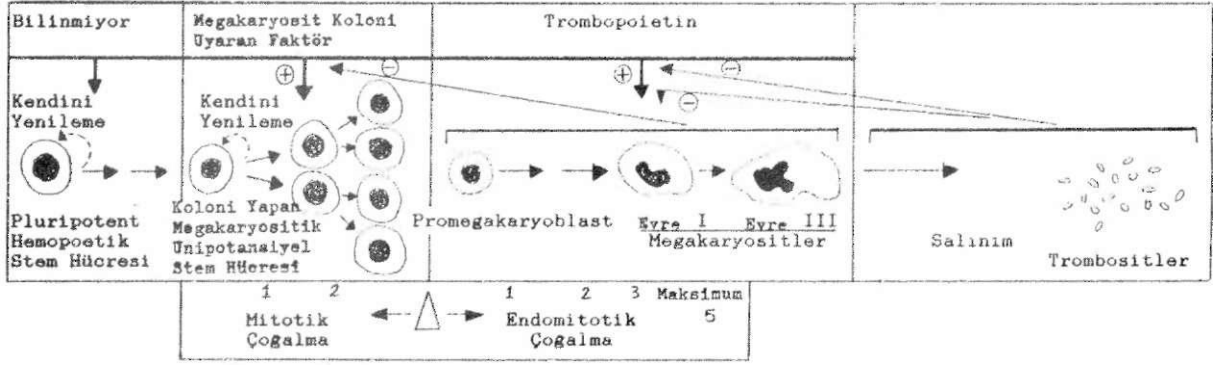
Trombopoezin Regülatörleri

Hemopoetik stem hücrelerinin yenilenmeleri ve belirli bir kan hücresine dönüşmeleri genetik bir program ile düzenlenmektedir. Ancak stem hücrelerinin çoğalma ve farklılaşma gösterebilmesi için he-

moetik büyüme faktörleri ile uyarılmaları gereklidir. Bu faktörlerin bazıları pürifiye edilmiş, her birinin farklı hücre tiplerinin gelişimine etkili oldukları gösterilmiştir (3,17,19,24,44,45,46,51,53). Monosit/makrofajlar, T lenfositler ve bağ doku hücreleri; interleukin 3 (IL-3), interleukin 6 (IL-6), interleukin 11 (IL-11), granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) gibi hemopoetik büyüme faktörlerinin en önemli kaynağını oluşturmaktadırlar (18,46, 51,53). IL-3 ve GM-CSF, hemopoezin genel stimülatörleridir (45,46,53). Bu iki faktör, multipotent stem hücrelerinin; miyelositer, monositer, eritrositer (3,19) ve megakaryositer seri (3,17,19,46,53) öncü hücrelerine dönüşümlerini uyarırlar. IL-6'nın, IL-3 ile birlikte megakaryosit ploidi derecesini, megakaryosit büyüklüğünü artırıcı etki yaptığı bildirilmektedir (2,3,17,19). IL-11, yeni keşfedilmiş bir sitokindir. Kemik iliği bağ doku hücreleri tarafından üretilmektedir. IL11'in kültür ortamlarında stem hücrelerinden megakaryositer seri hücrelerinin gelişimini ve koloni oluşumunu uyardığı bildirilmiştir (51). Biriken literatür verilerine rağmen (2,3,17, 18,19, 24,44,45,46,51,53), hemopoezin genel uyarıcılarının in vivo koşullarda trombopoez regülasyonundaki yerleri ve önemleri henüz tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir (3).

Hemopoezin genel uyarıcılarından başka, günümüzde trombopoezin, en az iki farklı spesifik humoral regülatörünün olduğu bilinmektedir (11,19) (Şekil 7). Aplastik anemili, ve sitotoksik kemoterapi alan hastaların serum, plazma ve idrarlarından elde edilen bir faktörün in vitro ortamda megakaryositer seri hücre kolonilerinin gelişimini sağladığı ortaya konulmuştur (3,11,14,16,24,25,35). Bu faktör, 1982'de Kavvakita ve grubu (25), 1985 yılında Hoffman ve ekibi tarafından pürifiye edilmiş, Megakaryosit Koloni Uyarıcı Faktör (Meg-CSF) adını almıştır (11,16,24). Yaklaşık 46.000 dalton ağırlıkta, glikoprotein tabiatında bir maddedir (16,35). Megakaryositik unipotansiyel stem hücrelerine etki ederek çoğalmalarını, promegakaryoblastlara dönüşümlerini ve koloniler meydana getirmelerini sağlar (3,16,17,19,24,35,44,55). Meg-CSF'ün in vivo öneminin, kemik iliğindeki megakaryosit kitlesinin (kan trombosit kitlesi değil) belirli sınırlar içinde korunmasını ve gerektiğinde artırılmasını sağlamak olabileceği bildirilmiştir (10,11,14,35). Salınım yeri ve salınım mekanizması hala aydınlatılmayı bekleyen bir konudur. Promegakaryoblastlardan megakaryositlerin gelişimine Meg-CSF'ün etkili olmadığı belirlenmiştir (16,17,24).

Trombopoezin düzenlenmesinde görev alan ikinci spesifik humoral madde Trombopoietin (TPO) (5,5,11,27,28,29,36,38,39,41,42) veya Trom-



Şekil 7, Tromboez ve regülasyonlarının şeması. Şemamın üst bölümünde farklı hemopoetik gelişim dönemlerine etkili regülatörler görülmektedir. Hu şemada, mitoz ve endomitoz arasındaki iki yönlü etkileşim bir diyagram halinde sunulmuştur. Trombositler veya trombosillerin içerdiği tüsürları, megakaryosit endomitozu ve sitoplazmik olgunlaşmayı direkt olarak inhibe edici bir role sahip oldukları gösterilmiştir. • işareti uyarıcı etkiyi, - işareti ise inhibe edici etkiyi belirtmektedir (M.A.I.R., V.M., R.Xp. İlaçmatol).

tromboez Uyarıcı Faktör (TSP) (38,39,40,43) adını alır. Trombopoietinin, megakaryosit seri hücre kolonilerinin gelişimini sağlayan bir etkisi görülmemiştir (17,28,29). Trombopoietin başlıca promegakaryoblastlara ve olgunlaşma evrelerindeki megakaryositlere etki ederek endomitozu, hücre büyüklüğünü, sitoplazmik olgunlaşmayı artırır. Megakaryositlerden trombositlerin üretimini ve sayısını sağlar (3,11,19,24,28,29,33,39,43,47). Dolaşımdaki trombosit sayısı, daha doğrusu trombosit kitlesi trombopoietin üretiminin düzenleyicisidir (8,24,33).

İlk kez 1967 yılında Gabriele'in yaptığı öncü çalışmalardan sonra, 1975'de McDonald ve ekibi trombositopenili hastaların serum ve idrarlarından trombopoietini elde etmiştir (3,41). Fvat ve çalışma grubu 1979 yılında trombositopenik hale getirilen tavşan plazmasından, 1983'de Dassin trombositopenili sıçanların serumundan trombopoietini kısmen piiriye etmişlerdir. Trombopoietin de glikoprotein tabiatında, yaklaşık 48.000 dalton ağırlığında bir maddedir (5,11,38,40). McDonald ve çalışma grubu 1985'de trombopoietini insan embriyonik böbrek hücre kültür ortamından elde etmiştir (17,40). Trombopoietinin en önemli üretim bölgeleri böbrekler (11,28,34,38,40), karaciğer (11) ve dalaktır (36). Sı-

çanlarda nefrektominin trombopoietin üretimini azalttığı ortaya konmuştur. Mamafih diğer kaynaklar nedeniyle anefrik insanlarda trombositopeni nadiren meydana gelir (11,36,38). Sıçanlarda masif karaciğer rezeksiyonu da trombopoietin yapımını azaltmaktadır (11).

Trombopoietin, eritropoietinden hem etki şekli ve hem de molekül ağırlığı olarak farklıdır (6,11,37). Hipoksi, eritropoezi stimüle ettiği hald trombopoiezi etkilemez (3) ve hatta düşük oksijen parsiyel basıncı (PO₂) trombopoiezi inhibe edebilir (11,37). Ancak, deney hayvanlarında yüksek doz eritropoietin uygulamasının trombosit üretimini stimüle edebileceği gösterilmiştir (1,12,42). Bu etki, eritropoietin ve trombopoietinin molekül yapı olarak benzer özellikler taşımaları ve yüksek dozlarda eritropoietinin megakaryosit seri hücreleri üzerindeki trombopoietin reseptörlerini uyarabilmeleri ile açıklanmaya çalışılmaktadır (42). Trombopoez ve regülasyonları üzerinde yapılan çalışmalar ve son gelişmeler yakın tarihlere trombopoiezi düzenleyen hemopoetik büyüme faktörlerinin, eritropoietin gibi (26,49), tedavi edici hekimlikte kullanılabilir hale gelebileceği yönde ümit vaat etmektedir.

KAYNAKLAR

Bemtege MV, Fraser JK, Carter JM, UN P.K. Effects of recombinant human erythropoietin on megakaryocytes and on platelet production in the rats. Blood 1988; 72:970-77.

2. Bronchi M. Hemopoietic growth factors: Unravelling the secrets of blood cell formation. Eur. J. Cancer 1991; 27:1-10.

3. Carrington PA, Hill RJ, Steinberg PE, Levin J, Corash L, Schireurs, J Baker, G Levin FC. Multiple in vivo effects of interleukin-3 and interleukin-6 on murine megakaryocytopoiesis. *Blood* 1991; 77:34-41.
4. Cullen WC, Mc Donald TP. Comparison of serologic techniques the quantification of megakaryocyte size, and number. *Exp. Hematol* 1986; 14:782-88.
5. Dasm ES, Bourebia J, Najean Y, Rosset AM. Partial purification of a thrombocytopoiesis stimulating factor present in the serum of thrombocytopenic rats. *Acta Haematol* 1983;69:249-53.
6. Dassin ES, Bourebia J. Chromatographic techniques for the separation of a thrombocytopoiesis-stimulating factor from aplastic rats. *Haemostasis* 1985; 15:182-188.
7. Ebbe S, Stollman F. Megakaryocytopoiesis in the rat. *Blood* 1965;26:20-35.
8. Ebbe S, Phalen E. Does autoregulation of megakaryocytopoiesis occur? *Blood Cells* 1979; 5:123-38.
9. Feinendegen LE, Odartchenko N, Cottier II, Bond VP. Kinetics of megakaryocyte proliferation. *Proc. Sex. Exp. Biol Med* 1962; 111:177-82.
10. Gewirtz AM, Hoffman R. Transitory hypomegakaryocytic thrombocytopenia: aetiological association with ethanol abuse and implications regarding regulation of human megakaryocytopoiesis. *Br. J. Haematol* 1986; 62:333-44.
11. Gewirtz AM. Human megakaryocytopoiesis. *Semin. Hematol* 1987; 23:27-42.
12. Grossi A, Vanniucchi AM, Rafanelli D, Ferrini PR. Recombinant human erythropoietin has little influence on megakaryocytopoiesis in mice. *Br. J. Haematol* 1989; 71:463-68.
13. Handagama PJ, Jam NC, Feldman BF, Kono CS. Scanning electron microscope study of platelet release by canine megakaryocytes in vitro. *Am J Vet Res* 1987; 48:1003-1006.
14. Hoffman R, Mazur E, Bruno E, Floyt V. Assay of an activity in the serum of patients with disorders of thrombopoiesis that stimulates formation on megakaryocyte colonies *N Engl J Med* 1981; 305:535-38.
15. Hoffman R, Zaknoen S, Yang HH, Bruno E, Lobugho AF, Arrowsmith JB, Prchal JT. An antibody cytotoxic to megakaryocyte progenitor cells in a patient with immune thrombocytopenic purpura. *New Engl J Med* 1985; 312:1170-4.
16. Hoffman R, Yang HH, Bruno E, Straneva JE. Purification and partial characterization of a megakaryocyte-stimulating factor from human plasma. *J Clin Invest* 1985; 75:1174-1182.
17. Hoffman R, Straneva J, Yang HH, Bruno E, Brandt J. New insights into the regulation of human megakaryocytopoiesis. *Blood Cells* 1987; 13:75-86.
18. İmiri T. İnterleukinler. *Türkiye Klinikleri* 1987; 7:506-10.
19. Istubashı T, Kimura H, Shikama Y, Uchida T, Kariyone S, Maruyama Y. Effect of recombinant granulocyte macrophage colony-stimulating factor on murine thrombocytopoiesis in vitro and in vivo. *Blood* 1990; 75:1433-38.
20. Jackson CW. Cholinesterase as a possible marker for early cells of the megakaryocyte series. *Blood* 1973; 42:413-21.
21. Jackson CW, Brown LK, Somerville BC, Lyles SA, Look T. Two-color flow cytometric measurement of DNA distributions of rat megakaryocytes in unfixed, unfractionated marrow cell suspensions. *Blood* 1984; 63:768-78.
22. Joluison GR, Melcalf D. Pure and mixed erythroid colony formation in vitro stimulated by spleen conditioned medium with no detectable erythropoietin. *Cell Biol* 1977; 74:3879-82.
23. Kanz L, Hohr GW, Fauser AA. Lymphokine (s) from isolated T lymphocyte subpopulations support multilineage hematopoietic colony and megakaryocyte colony formation. *Blood* 1986; 68:991-5.
24. Kanz L, Lohr GW, Fauser AA. Human megakaryocyte progenitor cells. *Klin. Wochenschr* 1987; 65:297-307.
25. Kawakita M, Miyake T, Kishimoto S, Ogawa M. Apparent heterogeneity of human megakaryocyte colony and thrombopoiesis-stimulating factors: studies on urinary extracts from patients with aplastic anaemia and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br. J. Haematol* 1982; 52:429-38.
26. Lerche D, Schmidt R, Zoellner K, Meier W, Marineo P, Distler B, Klumkaun II. Rheology in whole blood and red blood cells under recombinant human erythropoietin therapy. *Contrib. Nephrol. Basel. Karger* 1989; 76:299-305.
27. Levin J, Levin FC, Metcalf D. The effects of acute thrombocytopenia on megakaryocyte-CFC and granulocyte-macrophage-CFC in mice: Studies of bone marrow and spleen. *Blood* 1980; 56:274-83.
28. Ixvin J, Levin FC, Penngton DG, Metcalf D. Measurement of ploidy distribution in megakaryocyte colonies obtained from culture with studies of the effects of thrombocytopenia. *Blood* 1981; 57:287-97.
29. Levin J, Levin FC, Hull DF, Penngton DG. The effects of thrombopoietin on megakaryocyte-CFC, megakaryocytes, and thrombopoiesis: with studies of ploidy and platelet size. *Blood* 1982;60:989-98.
30. Ixvine RF. Isolation and characterization of normal human megakaryocyte. *Br. J. Haematol* 1980; 45:487-97.
31. Levine RF, Bunn PA, Hazzard KC, Schlam ML. Flow cytometric analysis of megakaryocyte ploidy. Comparison with feulgen microdensitometry and discovery that 8N is the predominant ploidy class in guinea pig and monkey marrow. *Blood* 1980; 56:210-17.
32. Levine RF, Hazzard KC, Laniberg JD. The significance of megakaryocyte size. *Blood* 1982; 60:1122-31.

33. Long MW, Willams N. Immature megakaryocytes in the mouse: Morphology and quantitation by acetyl-choline-esterase staining. *Blood* 1981; 58:1032-9.
34. Mazur F.M, Hoffman R, Chasis J, Marchesi S, Bruno F. Immunofluorescent identification of lithium megakaryocyte colonies using an antiplatelet glycoprotein antiserum *Blood* 1981; 57:277-86.
35. Mazur FM, Souhth K. Human megakaryocyte colony-stimulating factor in sera from aplastic dogs: Partial purification, characterization and determination dogs: Partial purification, characterization and determination of hematopoietic cell lineage specificity. *Fxp. Hematol* 1987; 15:340-50.
36. Mazur EM. Megakaryocytopoiesis and platelet production: a review. *Fxp. Hematol* 1987; 34:257-67.
37. Medonald TP. A comparison of platelet size, platelet count, and platelet 35S incorporation as assays for thrombopoietin. *Br. J. Haematol* 1967; 34:257067.
38. Medonald TP, Kalmaz OD. Nephrectomy abolishes the increase in small acetylcholinesterase-positive immature rat megakaryocytes induced by acute thrombocytopenia. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med* 1983; 174:131-36.
39. Medonald TP, Kalmaz GD. Effects of thrombopoietin on the marrow and diameter of marrow megakaryocytes of mice *Exp. Hematol* 1983; 11:91-7.
40. Medonald TP, Cottrell M, Chft R, Khoiin JA, Long MD. Studies on the purification of thrombopoietin from kidney cell culture medium. *J. Lab. Clin. Med* 1985; 106:162-75.
41. Medonald TP, Chft R, Cottrell M. Monoclonal antibodies to human urinary thrombopoietin. *Proc. Soc. Biol. Med* 1986; 182:151-8.
42. Medonald TP, Cottrell MB, Chft RE, Cttllen WC, Lin FK. High doses of recombinant erythropoietin stimulate platelet production in mice. *Exp. Hematol* 1987; 15:719-21.
43. Medonald TP, Jackson CW. Thrombopoietin derived from human embryonic kidney cells stimulates an increase in DNA content of murine megakaryocytes in vivo. *Exp. Hematol* 1990; 18:758-63.
44. Metcalf D. The granulocyte-macrophage colony-stimulating factors. *Science* 1985; 229:16-22.
45. Mighaccio G, Mighaccio AR, Adamson JW. The biology of hematopoietic growth factors: Studies in vitro under serum-deprived conditions. *Exp. Hematol* 1990; 18:1049-55.
46. Nathan DG. Regulation of hematopoiesis. *Pediatric Research* 1990; 27:423-31.
47. Odell TT, Murphy JR, Jackson CW. Stimulation of megakaryocytopoiesis by acute thrombocytopenia in rats. *Blood* 1976; 48:765-75.
48. Ogawa M, Porter PN, Nakahata T. Renewal and commitment to differentiation of hemopoietic stem cells (an interpretive review). *Blood* 1983; 62:823-9.
49. Oster W, Herrmann F, Cicco A, Gamin H, Zeile G, Bnme T, Lmdemann A, Scliulz G, Mertelsmann R. Erythropoietin prevents chemotherapy-induced anemia. *Blut* 1990; 60:88-92.
50. Özer A. *Pratik Hematoloji*. İzmir, Ege Üniversitesi Matbaası 1980; s. 42.
51. Paul SR, Yang YC, Donahue RE, Goldrnm S, Wilhams DA. Stromal cell-associated hematopoiesis: Immortalization and characterization of a primate bone marrow-derived stromal cell line. *Blood* 1991; 77:1723-33.
52. Raphael SS. *Medical Laboratory Technology*. 4. Edition. Philadelphia, WB. Saunders. Company 1983; pp.620:721-3,
53. Renruck DM, Lee FD, Yokota T, Aral KI, Cantor II, Nabel GJ. Acloned MCGF cDNA encodes a multilineage hematopoietic growth factor: multiple activities of interleukin 3. *J. Immunol* 1985; 134:910-4.
54. Schulthess GK, Gessner U. Oscillating platelet counts in healthy individuals: Experimental investigation and quantitative evaluation of thrombocytopoietic feedback control. *Scand. J. Haematol* 1986; 36:473-9.
55. Sheehan RG. Southwestern internal medicine, conference: Thrombopoiesis and thrombokinetics an approach to the evaluation of thrombocytopenia. *Am. J. Med Sei* 1985; 289:168-76.
56. Silber R, Gordon AS, Lonibue J, Muggia FM. *Contemporary Hematology/Oncology*. Volume 2. m:Kelton, JG, Hirst J : Acetylsalicylic Acid: Hemostatic and Antithrombotic Effects. New York, Plenum Medical Corporation 1981; pp.308-13.
57. Suda T, Suda J, Ogawa M. Single-cell origin of mouse hemopoietic colonies expressing multiple lineages in variable combinations. *Proc. Natl. Acad. Sel. USA* 1983; 80:6689-93.
58. Tanyer G. *Hematoloji ve Laboratuvar*, Ankara, Ayyıldız Matbaası 1985, ss.46-47.
59. Thompson CB, Jakubowski JA, Qinnn PG, Deykın D, Valen R. Platelet size, and age determine platelet function independently. *Blood* 1984; 63:1372-5.
60. Torunoğlu MK. Dolaşım, Solunum ve Kan Hastalıkları Fizyopatolojisi. Ankara, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayını, Sayı 1981; s 397-416.
61. Vermyletı J, Verstraete M, Fuster V. Role of platelet activation and fibrin formation in thrombogenesis. *JACC* 1986; 8:2B-9B.
62. Williams WJ. *Hematology*. In: Paulus JM, Aster RH: Platelet Kinetics, Clinical Evaluation of Thrombokinetics. 3. Edition. New York, Mc Graw Hill *Tkxik* Company 1983; 118501996,1196-1201.
63. Wintrobe MM, *Clinical Hematology* 7. Edition. Philadelphia, Lea Fabiger 1974; pp:380-9.
64. Wintrobe MM. *Clinical Hematology*. 8. Edition. Philadelphia, *lx-a* Fabiger 1981; pp:355-73.
65. Yardımcı S, Yavuzer S. Trombopoez regülasyonunda antioksidan savunmanın önemi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Doç. Dr. Şeref Yazgan Monogramı 1991 (Baskıda).