

TEMEL TIP BİLİMLERİ

Fizyoloji

Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü

Yrd.Doç.Dr.Serdar

YARDIMCI*

Trombositler hemostazın her aşamasında görev alan kan hücreleridir. Travmalar ile damar endotelinin zedelenerek bütünlüğünü kaybettiği bölgelerde, trombositler önce kollagen liflere yapışmakta, daha sonra birbirlerine tutunarak trombosit tıkaçını oluşturmaktadırlar. Trombosit tıkaçı da etrafındaki plazmanın pıhtılaşması ile çeşitli aşamalardan geçerek çok daha sağlam bir yapı olan trombüse dönüşmektedir (Şekil 1). Trombüsün oluşum aşamalarında, trombositler uyarılmakta ve granüllerindeki maddeleri salgılamaktadırlar. Bu maddelerin birçoğu (ADP, Ca^{++} gibi) diğer trombositlerin uyarılmasında ve trombosit tıkaçının oluşumunda görev almaktadır. Salınan maddelerin bazıları da (tromboksan A₂, serotonin gibi), zedelenmiş damarın kasılmasına aracılık ederken; trombosit faktör 3, faktör XIII, fibrinojen gibi koagülasyon faktörleri de plazmanın pıhtılaşmasında görev almaktadırlar (22,27,28) (Şekil 2). Hemostazın en son aşaması da zedelenen damar duvarının tamiridir. Zedelenen damar duvarının iyileşmesinde, başlıca trombositlerden salınan trombosit kaynaklı büyüme faktörü rol oynamaktadır. Bu derlemede, trombosit kaynaklı büyüme faktörü hakkında günümüze kadar biriken veriler gözden geçirilmiştir.

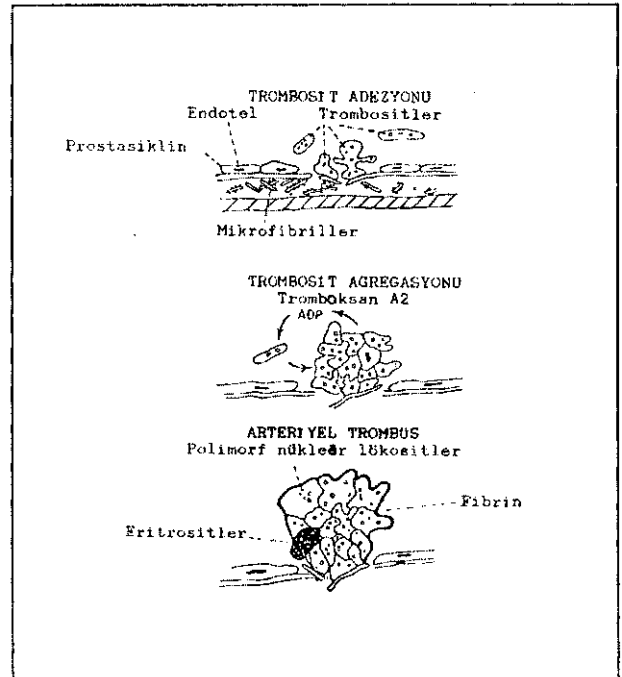
Pıhtılaşmış kandan elde edilen serumun kültür ortamlarında fibroblast ve diğer bağ doku hücrelerinin çoğalmalarını sağlayan bir madde içerdiği uzun zamandan beri bilinmektedir (2,7,16,17,25). Kan hücrelerinden arındırılmış plazmanın pıhtılaşması ile elde edilen serum da ise böyle bir etkinlik bulunmamaktadır (2,16,20). Daha sonraki yıllarda bu maddenin trombositler tarafından üretildiği ve alfa granüller içinde depolandığı (2,7), damar yaralanmalarını takiben de bölgeye agrege olan trombositlerden salgıladığı anlaşılmıştır (1,2,20,21,25) (Şekil 1-2). Bu madde trombositlerden izole edilerek trombosit kaynaklı büyüme faktörü (platelet-derived growth factor: PDGF) adını almıştır (16).

insan PDGF'ü omurgalı hayvanlardan, sölenler ve hidralara kadar pek çok canlı üzerinde etkili olmaktadır (2,4). İnsan PDGF'üne karşı geliştirilen antikolar; ta-

vuk, fare, sıçan, tavşan, at gibi bir çok omurgalının PDGF'üne bağlanabilmektedir (16). Hatta bir retrovirüs olan Simian Sarkoma Virüsünün ürettiği bir protein ile PDGF arasında moleküler yapı olarak yakın bir benzerlik bulunmaktadır (5,7,8,20,26). Elde edilen bu sonuçlar, evrim süreci içinde PDGF'ün önemli bir değişikliğe uğramadan korunduğunu göstermektedir (2,16).

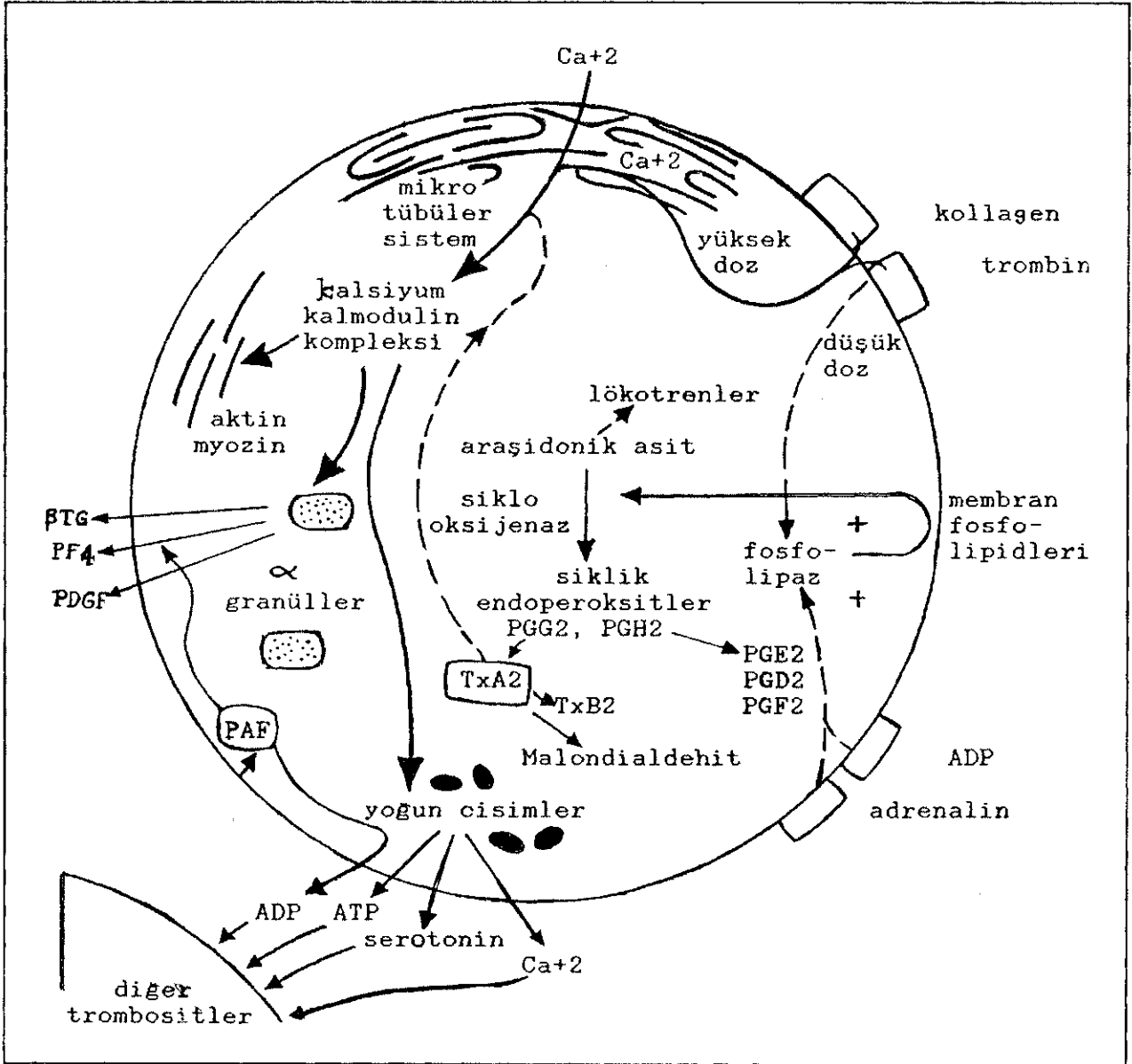
PDGF'ün Yapısı, Reseptörleri ve Hücre İçi İkinci Habercileri

PDGF yaklaşık 30 000 dalton ağırlığında bir glikoprotein molekülüdür (2,5,11,13,16,20,24). A ve B olmak üzere iki polipeptid zincirinin disülfid bağları ile



Şekil 1. Arteriyel trombüs oluşum fazlarının mikroskopik şeması. ADP: Adenozin difosfat (Vermylen J, JACC).

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji ABD, ANKARA

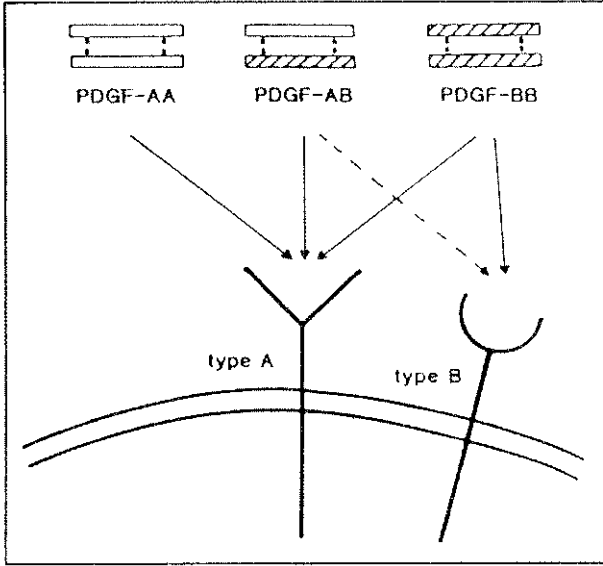


Şekil 2. Trombosit aktivasyonunun şeması. Ca²⁺: kalsiyum iyonları, PGG₂, H₂, D₂ ve F₂=prostaglandin G₂, H₂, E₂ ve F₂, TxA₂=tromboksan A₂, TxB₂=tromboksan B₂, p-TG-Ş trombogloblin, PF₄»trombosit faktör 4, PDGF-platelet derived growth factor, ADP-adenozin difosfat, ATP-adenozin trifosfat (Yardumian DA, J Clin Pathol).

birleşmesinden meydana gelmiştir (2,5,7,8,13,14,16, 17,20,24,25). PDGF'nin A zinciri geni yedinci kromozomda, B zinciri geni ise yirmiikinci kromozomda yer alır (7,8,13,16,24). PDGF; AA, BB homodimerleri ve AB heterodimeri olmak üzere üç şekilde bulunmaktadır (5,7,8,13,16,25) (Şekil 3). PDGF BB veya AB dimerleri bağ doku hücrelerinin hızlı bir mitotik çoğalma göstermelerine neden olmaktadır (5,7,8,13,16,25). PDGF AA'nın ise mitojenik etkisi çok daha zayıftır (5,8,13). Bugün için alfa (tip A) ve beta (tip B) olmak üzere iki farklı PDGF reseptörünün varlığı kesin olarak ortaya konmuştur (5,7,8,14,16,24,25) (Şekil 3). PDGF'nin mitojenik etkisine beta reseptörleri aracılık etmektedir.

PDGF reseptörleri hücre zarında yer alırlar ve glikoprotein yapısındadırlar (8,16,26). Her iki tip reseptör de yapısal olarak birbirlerine önemli derecede benzemektedir (5). Her üç tip PDGF'nin, reseptörlerine afinitelerinin farklı olmasından dolayı değişik kuvvetle mitojenik etkilere sahiptirler (5,8,16). PDGF'nin tüm şekilleri alfa reseptörlere bağlanabilmektedir. Beta reseptörlere de PDGF BB ve AB yüksek afinitede; PDGF AA ise daha zayıf afinitede bağlanmaktadır (8,24).

Alfa ve beta reseptörleri hücre içinde birden fazla haberci sistem ile bağlantılıdırlar (5,13,24). PDGF reseptörlerinin uyarılması ile hücre içinde bir fosforilasyon



Şekil 3. PDGF'nin farklı dimerik şekillerinin şematik gösterimi ve bunların iki değişik reseptör tipine bağlanma afiniteleri (Heldin H, Br Med Bull),

Tablo 1. PDGF'nin hücre içi ikinci habercileri ve hücre düzeyindeki etkileri (Habenicht AJ, Klin VVochenschr)

Fosforilasyon
Tirozin kinaz aktivasyonu
Serin treonin kinaz aktivasyonu
Fosfataz aktivasyonu
Fosfolipaz C aktivasyonu
Diaçil gliserol lipaz aktivasyonu
Fosfatidil inozitol üretimi
Hücre için Ca^{++} yoğunluğunda artış
Hücre içi pH değişikliği (Na^+/H^+ antiportunun aktivasyonu)
Gliserolipidlerin üretimi
Prostaglandin H sentetaz aktivasyonu
Prostasiklin sentetaz aktivasyonu
Trombospondin mRNA üretimi
Adenilat siklaz aktivasyonu
Düşük dansiteli lipoprotein reseptörünü üreten mRNA'ntn üretimi
3-hidroksi-3-metilglutaril CoA'nın üretimi
Hücre yüzeyinde buruşma

zincir reaksiyonu başlamaktadır (5,13,25) (Tablo 1). Beta reseptöründe hücre içinde ikinci haberci sistem, tirozin kinaz enziminin aktivasyonuna neden olmaktadır (5,7,8,16,24,25,26). Tirozin kinaz enzim aktivasyonunun, mitojenik cevabın oluşumuna aracılık eden faktörlerden biri olabileceği üzerinde durulmaktadır (1,5,25). Yine PDGF'nin mitojenik etkisinde fosfatidil inozitol üretiminin rolü olabileceği de vurgulanmıştır (4,5,7,13,25). Hücre içinde fosfatidil inozitol birikimi, yeni DNA sentezini artırmakta; ayrıca hücre içi pH'ını asidik yöne kaydırarak hücre içi Ca^{++} yoğunluğunun artışına da sebep olmaktadır (1,7,25). Günümüzde

PDGF'nin mitojenik etkisine hangi hücre içi ikinci haberci sistemin aracılık ettiği hala tam olarak anlaşılmamıştır (25). PDGF reseptörlerinin uyarılması ile tirozin kinaz aktivitesi yanında serin-treonin kinaz ve fosfatazlar da aktivite kazanmaktadırlar (5,7,24,25). Bu iki haberci sistemin, büyüme faktörünün hücre içi diğer cevaplarının oluşumunda rol alabileceği bildirilmiştir (5). PDGF, fosfolipaz C ve diaçil gliserol lipaz enzimlerini aktive ederek hücre lipidlerinden araşidonik asit salınımına ve prostaglandin *h* (PGI₂) ve prostaglandin E₂ (PGE₂) üretimine de yol açmaktadır (4,5,16,24). PGE₂, makrofajlar ve lenfositler üzerine inhibitor bir etki yapmaktadır. Bu nedenle de; PGE₂'nin, PDGF'nin sebep olduğu cevap üzerinde negatif yönde düzenleyici bir etkiye sahip olabileceği bildirilmiştir (5).

PDGF'nin dolaşım sistemi içinde yarılanma ömrü iki dakika gibi çok kısa bir süredir (5). Bu onun lokal olarak üretilip lokal olarak etkili olduğuna işaret etmektedir. PDGF, plazmada alfa₂ makroglobulin yapısında bir proteine bağlanarak aktivitesini kaybetmektedir (2,5).

PDGF'nin Rol Aldığı Bazı Biyolojik Süreçler

PDGF bağ dokunun başlıca mitojenidir (2,5,7,8,11,16,17,24,26). PDGF'nin etkili olduğu hücrelerin belli başlıları; arteriyel düz kas hücreleri (2,4,5,7,9,11,14,16-19,21,23), fibroblastlar (2,5,7,11,12,14,21,23,24), glia hücreleri (2,5,7,15), arteriyel ve kapiller endotel hücreleri (21,23,24) belki de bazı lökositlerdir (17) (Tablo 2). PDGF; yara iyileşmesi (2,5,7,16,18,25), plasenta gelişimi (16,17,26), embriyogenez (5), santral sinir sisteminin gelişimi (5,8), gliogenez (8,11), erişkin döneme gelinceye kadar damar sisteminin gelişimi (7,14,16,18), gibi temel biyolojik olayların yanı sıra inflamasyon reaksiyonları (16,17), ateroskleroz (1-6,8,14,16,18-20,23), keloid oluşum (25), akciğer ve kemik iliği fibrozisi (5,11,13,16,25), karaciğer sirozunda görülen fibrozis (5), nakledilen organın reddi (5), skleroderma ve romatoid artritdeki (5,8,16) bağ doku artışlarında, ayrıca tümör gelişiminde (5,7,8,24,25) önemli bir role sahiptir (Tablo 3).

PDGF Üreten Hücreler

PDGF'nin en önemli kaynaklarından biri trombositlerdir (1,8,16). Ancak trombositlerden başka bir çok hü-

Tablo 2. PDGF'nin etkili olduğu hücre tipleri

Düz kas hücreleri
Fibroblastlar
Glia hücreleri
Endotel hücreleri
Lökositler

Tablo 3. PDGF'ün sahip olduğu ileri sürülen biyolojik etkileri (Habenicht AJ, Klin VVochenschr)

Yara iyileşmesi
Plasenta gelişimi
Embriyogenaz
Gliogenez
Santral sinir sisteminin gelişimi
Kan damarlarının gelişimi
İnflamasyon
Ateroskleroz
Keloid oluşumu
Kemik iliği fibrozisi
Akciğer ve karaciğer fibrozisi
Nakledilen organın reddi
Skleroderma
Romatoid artrit
Tümör gelişimi

Tablo 4. PDGF'ü üreten hücreler

Normal hücreler
Trombositler
Makrofajlar
Düz kas hücreleri
Fibroblastlar
Astrosit ve glia hücreleri
Endotel hücreleri
Myeloblastlar
Megakaryositler
Plasentanın sitotrofoblast hücreleri
Embriyonun blastosist hücreleri
Patolojik hücreler
Glioma hücreleri
Meme kanseri
Lösemi
Hepatoma
Mesane kanseri
Kolon kanseri

creden de yine PDGF veya benzeri etkinliğe sahip maddeler üretilip salınmaktadır (5,8,16,20) (Tablo 4). Makrofajlar, PDGF'ün diğer önemli bir kaynağını oluştururlar (3,4,7,13,16,17,20,21,23,25). Megakaryositler (5,7), düz kas hücreleri (3,5,7,8,14,16,17,23), fibroblastlar (5,16-18), astrositler ve glia hücreleri (5,7,25), endotel hücreleri (3-5,7,16,17,20-23,25), myeloblastlar, plasentanın sitotrofoblast hücreleri (5,8), blastosist hücreleri gibi embriyo hücreleri (5,25); glioma (7,8), meme kanseri, lösemi (8), hepatoma, mesane kanseri, kolon kanseri (5,13,16,17) gibi çok sayıda malign tümör hücreleri PDGF'ü ya da benzeri maddeleri üretmektedirler.

PDGF'ün Etkileri

PDGF'ün bir çok farklı biyolojik etkisi vardır (8). PDGF, normal hücreleri ve tümör hücrelerini parakrin veya otokrin yolla uyararak çoğalmalarını sağlar (2,8).

Bağ doku hücrelerinin çoğalarak matris proteinlerini üretmelerine sebep olur (2,5,7,8,13). Fibroblastlarda aktin reorganizasyonunu artırır (8). Damarlar üzerinde kuvvetli bir vazokonstriktördür (1,5). Polimorf nükleer lökositler ve monosit/makrofajları uyarır (5), kemotaksije neden olur (7,8,16,23). Gliogenezi stimüle eder (8,11). Hamileliğin ilk trimestrinde plasentadan üretilen PDGF'ün embriyogenezde önemli bir rol oynayabileceği de tahmin edilmektedir (5,25). Yeni doğan sıçanların aorta düz kas hücrelerinden, hayvan erişkin hale gelene kadar PDGF üretilip, salınmaktadır. Bu bulgu, embriyogenezde olduğu gibi doğumdan sonraki gelişim döneminde de PDGF'ün görev aldığını göstermektedir (7,16,18).

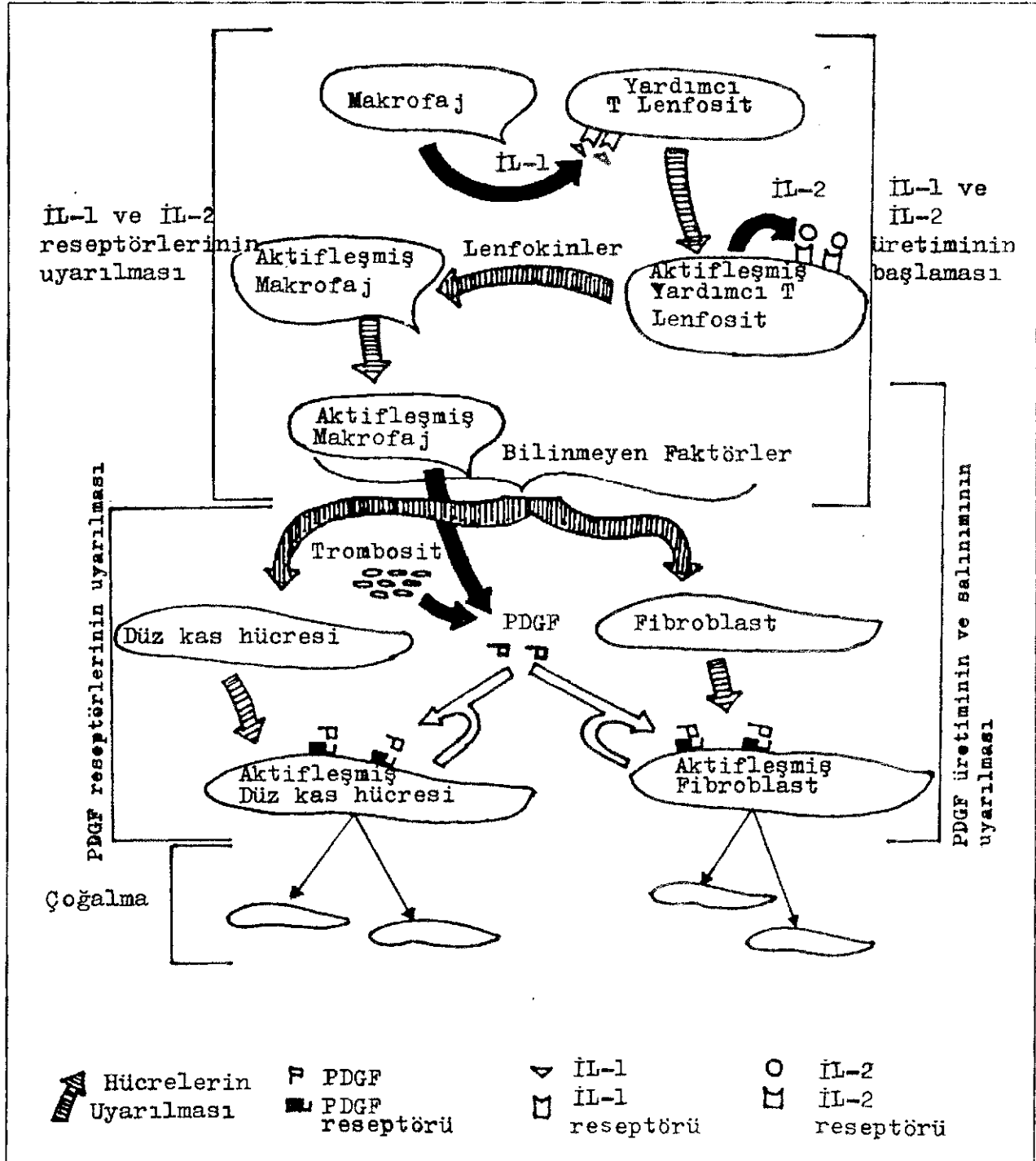
PDGF, santral sinir sisteminin gelişimi ve zedelenmiş bölgelerin iyileşmesi süreçleri içinde de rol almakta, glial hücrelerin çoğalma ve farklılaşmalarını sağlamaktadır (8,11). Astrositlerden salınan PDGF, blastik hücrelerden astrosit ve oligodendrositlere dönüşümüne aracılık etmektedir (8,11).

PDGF'ün Yara İyileşmesi ve Bazı Bağ Doku Artışı Görülen Patolojilerin Gelişmesindeki Rolü

Hasara uğramış damar bölgelerinde trombositler agregasyona uğrar, koagülasyon sistemi aktive olur, bölge nötrofil ve monosit/makrofajların istilasına uğrar ve inflamasyon cevabı oluşur (3,8-10,13,16,19,20). Uyarılmış trombositler, makrofajlar, kapiller endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve fibroblastlar PDGF üretir ve salarlar (3,8,9,13,16,21). PDGF'ün etkisi ile fibroblast ve düz kas hücrelerinde çoğalma görülür. Granülasyon dokusu meydana gelir ve bunu takiben yara iyileşmesi sağlanır (2,7,9,16). İnflamasyonun uzun süre devam ettiği bölgelerde PDGF üretimi de artış göstermekte ve bu etki ateroskleroz gibi fibrotik ve proliferatif olaylar ile bazı tümörün gelişimine neden olabilmektedir (8,13,16). Düz kas hücreleri ile fibroblastlar PDGF'ü üreten ve aynı zamanda PDGF'e duyarlı olan hücrelerdir (8). Bu hücreler ürettikleri PDGF ile de (otokrin yolla) uyarılmaktadırlar (8,14,17). Otokrin mekanizma ile uyarılma normal gelişim süreci içinde de görülüyor olabilir. Otokrin yolla uyarılmanın, mitojenik sinyalin kuvvetlendirilmesinde görev alan bir pozitif feed back mekanizma olduğuna inanılmaktadır. Damar duvarı, plasenta gibi bazı vücut bölgelerinde görülen proliferatif olayları da yine bu pozitif feed back mekanizmanın rolü olabileceği düşünülmektedir (8).

Aterosklerozda PDGF'ün Yeri

Ateroskleroz ileri derecede endüstrileşmiş ülkelerde ölümlerin yaklaşık %50'sinden sorumlu olan bir etkindir (5). Aterosklerotik damarlarda görülen aşırı bağ doku gelişiminde PDGF rol oynamaktadır (9,16,25).



Şekil 4. Ateroskleroz ve kronik inflamasyonda PDGF'e bağımlı olarak gelişen damar hücre proliferasyonunun muhtemel genel yolu (Rubin K, Lancet).

Aterosklerotik bölgelerde düz kas hücre çoğalmasının yanı sıra bağ doku matriksinde artma, bölgenin makrofajlar tarafından istilası (9,14), ayrıca kolesterol, lipid ve lipoproteinlerin birikimi görülmektedir (3,6,9,10,16,17,25). Aterosklerozun etyolojisinde birden çok mekanizma rol oynamaktadır (6). Damar endotelini; girdaplı ve sıçrayıcı kan akımı, lipid hidroperoksitler ve oksijen ra-

dikalleri ile zedelenmektedir (6,19,23). Endotel zedelenmesi sonucu trombositler damar duvarına agregat olma ve PDGF salımlarıdır (8,13,16,23). Zedelenmiş bölgede aktive olan trombin, faktör X gibi pıhtılaşma faktörleri yara çevresindeki endotel hücrelerinden de PDGF salınımına neden olmaktadır (5,16). Monosit/makrofajlar da bölgeyi istila etmekte (6,19),

damar duvarında biriken kolesterol ve lipidleri fagosite ve metabolize etmektedirler (9,10,19). Aynı zamanda PDGF'ün önemli bir üretim kaynağını da meydana getirmektedirler (16,23). Uyarılmış düz kas hücrelerinden de PDGF üretimi başlamaktadır (5,16). Böylece, hasara uğramış damar bölgesinde, uyarılan trombositler, makrofajlar, endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve fibroblastlar gibi pek çok hücreden salınan PDGF'ün etkisi ile tamir olayları başlamaktadır (Şekil 4). Aterosklerozu başlatan etkenler kalıcı olduğu için, düz kas hücreleri ve fibroblastlar aşırı çoğalmakta, bağ doku matriks proteinlerinin üretimi artmakta ve aterosklerotik lezyonlar gelişmektedir (3,4,8,9,13,16,23).

Arter duvarındaki düz kas hücrelerinde ateroskleroz gelişmeden önce PDGF reseptörleri çok az sayıda bulunmaktadır. Hatta beta reseptörleri hiç bulunmamaktadır. Bu nedenle, normal damar duvarında PDGF'ün etkisi çok zayıf olmaktadır (5,17). Aterogenez sürecinde ise bölgedeki hücrelerden PDGF üretimi artarken (3,5,17), düz kas hücrelerinde, beta reseptörlerin ortaya çıktığı saptanmıştır. Bu reseptörler de düz kas hücrelerinin çoğalmasına aracılık etmektedirler (5,17).

Aterosklerotik hastaların bazılarında sitomegalovirüs antikorları yüksek seviyede bulunmaktadır. Bu virüsün antijenlerinin de düz kas hücrelerinde bulunduğu tesbit edilmiştir. Sitomegalovirüs ile enfekte hücrelerden üretilen PDGF etkinliğine sahip bir maddenin, aterosklerozlu hastaların bazılarında hastalığın gelişmesine aracılık ettiği ileri sürülmüştür. Bu hipotez belki de bazı insanlarda aterosklerozla bağlı kalp-damar hastalıklarının niçin erken yaşlarda ortaya çıktığının ve kalıtsal geçiş gösterdiğinin açıklanmasını da getirmektedir (2).

Bazı Fibrozis ile Karakterize Hastalıklarda PDGF'ün Rolü

Sklerodermalı hastaların trombositlerinden PDGF'ün aşırı miktarda salgılandığı ve bu etkinin hastalığın gelişimine sebep olduğu bildirilmiştir (16).

Pulmoner fibroziste. alveol duvarındaki bağ doku hücrelerinde çoğalma görülmektedir. Alveoler makrofajlar ve endotel hücrelerinden salınan büyüme faktörlerinin bu hastalığın gelişimde rol oynadığı kabul edilmektedir, idiyopatik pulmoner fibrozisli hastalarda alveoler makropların kendiliğinden büyük miktarlarda PDGF'ü (en fazla PDGF BB'yi) ürettiği tesbit edilmiştir (13,16).

Artritlerde görülen bağ doku artışlarına da PDGF aracılık etmektedir (16). Romatoid artrit gibi kronik inflamatuvar artritli hastalarda, sinovial dokuda çoğalma görülmektedir. Bu hastalarda sinoviadaki PDGF yoğunluğu ve hücreler üzerindeki PDGF reseptörlerinin sayısının artmış olduğu bulunmuştur (5,16,17).

Böbrek naklinden sonra görülebilen red cevabında PDGF 'ün rol oynayabileceği anlaşılmıştır (5,7). Reddedilen organda ve damarlarında görülen bağ doku çoğalmasına, üretimi artan PDGF ve beta reseptörlerinin aracılık ettiği bildirilmiştir. Böyle bir organın damarlarında aterosklerozdakine benzer değişiklikler hızlı bir şekilde ortaya çıkmaktadır.

PDGF Benzeri Maddelerin Tümör ve Tümöre Bağlı Stromal Cevap Oluşumu Üzerine Etkileri

Bazı tümörlerin ortaya çıkmasında PDGF'ün evrim süreci içinde çok az değişikliğe uğramasının önemli bir rol oynadığı tahmin edilmektedir (5,24). Çok uzak olmayan tarihlere osteosarkom, fibrosarkom gibi bağ doku tümörleri ve glioma hücrelerinin PDGF etkisine sahip maddeler ürettikleri anlaşılmıştır (5,7,8,20,24). Simian sarkoma Virüsü (SSV) insan ve maymunlarda glioma ve fibrosarkoma neden olan bir retrovirüsdür. Bu retrovirüsün ürettiği bir proteinin. PDGF'ün beta zinciri ile yakın bir benzerlik gösterdiği farkedilmiştir (5,7,8,12,13,20,24,26). Bu virüs ile enfekte tümör hücreleri aynı zamanda PDGF'e duyarlı olan hücrelerdir (8). Bu protein molekülü üretilen tümör hücreleri üzerinde bulunan PDGF reseptörlerine bağlanmaktadır. Böylece SSV ile enfekte hücrelerden üretilen PDGF benzeri madde, otokrin yolla güçlü bir mitojenik etki yapmaktadır (7,8,13,24). PDGF'e karşı geliştirilen antikorlar ile bu proteinin PDGF reseptörlerine bağlanmasının engellenebileceği ve bu yolla virüs ile enfekte tümör hücrelerinde çoğalmanın önlenebileceği veya yavaşlatabileceği bildirilmiştir (8,12,24). SSV ile enfekte hücrelerden üretilen PDGF benzeri maddelerin hücre içinde de reseptörleri ile etkileşebileceklerine inanılmaktadır (7,8,24). Hepatoma, mesane kanseri ve kolon kanseri hücrelerinin de PDGF benzeri maddeler ürettikleri ve yine tümör hücreleri üzerindeki reseptörlere bağlanarak tümör gelişimini uyardıkları bildirilmiştir (16). Tümör hücrelerinden salgılanan PDGF etkinliğine sahip maddelerin, tümör dokusu etrafında yer alan normal hücreleri de uyardığı düşünülmektedir (8,24). Glioma ve bazı bağ doku tümörlerinde tümör etrafındaki dokularda fibroblastlar, düz kas hücreleri ve endotel hücreleri çoğalmakta ve bağ dokusu genişlemektedir. Bu, tümöre bağlı olarak gelişen stromal bir cevaptır ve bu olaya tümör hücrelerinden salınan PDGF benzeri maddelerin sebep olduğu kabul edilmektedir (5,8,16,24).

PDGF'ün Bağ Dokusunu Uyanan Diğer Büyüme Faktörleri ile İlişkisi

PDGF dışındaki bazı büyüme faktörlerinin de bağ dokusu hücrelerine uyarıcı etki yapabildikleri anlaşılmıştır (16). interleukin 1, fibroblast ve düz kas hücre-

terinden PDGF üretimine neden olmaktadır (1,16). Bu yolla interteukin 1'in damar düz kas hücrelerinde çoğalmayı uyardığına inanılmaktadır (1). Bazı hücrelerde PDGF-beta reseptörleri ile koloni uyaran faktör-1 (CSF-1) reseptörlerinin bir arada buldukları, yine diğer bazı

hücrelerde PDGF reseptörleri ile epidermal büyüme faktörü (EGF) reseptörlerinin hücre zarında yakın bir komşuluk içinde bulunabildikleri ortaya çıkarılmıştır (8,16). EGF ve PDGF reseptörlerinin birlikte uyarılması ile mitojenik etkinin arttığı farkedilmiştir (16).

KAYNAKLAR

- Berk BC, Alexander RW. Vasoactive effects of growth factors. *Biochem Pharmacol* 1989; 38:219-25.
- Bowen-Pope DF, Malpass TW, Foster DM, Ross R. Platelet-derived growth factor in vivo: levels, activity and rate of clearance. *Blood* 1984; 64:458-69.
- Gordon D, Schwartz SM, Benditt EP, Wilcox JN. Growth factors and cell proliferation in human atherosclerosis. *Transplant Proc* 1989; 21:3692-94.
- Habeicht AJR, Salbach P, Goerig M. Eicosanoid synthesis in platelet-derived growth factor-stimulated fibroblasts. *Adv Exp Med Biol* 1988; 243:55-9.
- Habenicht AJR, Salbach P, Janben-Timmen U, Blattner C, Schettler G. Platelet-derived growth factor-a growth factor with an expanding role in health and disease. *Klin Wochenschr* 1990; 68:53-9.
- Halliwell B. Current status review . Free radicals, reactive oxygen species and human disease: a critical evaluation with special reference to atherosclerosis. *Br J Exp Path* 1989; 70:737-57.
- Hannink M, Donoghue DJ. Structure and function of platelet-derived growth factor (PDGF) and related proteins. *Biochim Biophys. Acta* 1989; 989:1-10.
- Heldin CH, Westermark B. Platelet-derived growth factors: a family of isoforms that bind to two distinct receptors. *Br Med Bull* 1989; 45:453-64.
- Lagerlof H, Nilsson CG. The biology ageing arteries. An integrated view. *Biomed Pharmacother* 1989; 43:505-12.
- Luscher TF, Yang Z, Diedrich D, Buhler FR. Endothelium-derived vasoactive substances: potential role in hypertension, atherosclerosis, and vascular occlusion. *U CardiovascPharmacol* 1989;(Suppl.) 14:S63-S69.
- Martinet Y, Rom WN, Grotendorst GR, Martin GR, Crystal RG. Enaggerated spontaneous release of platelet-derived growth factor by alveolar macrophages from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 1987; 317:202-9.
- Myers C. Peptide growth factors. The parallel between fetal development and malignant transformation. *Am J Reprod Immunol* 1991; 25:133-6.
- Nagaoka I, Trapnell Be, Crystal RG. Upregulation of platelet-derived growth factor-A and B gene expression in alveolar macrophages of individuals with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Invest* 1990; 85:2023-27.
- Nilsson AH, Krondahl U, Ferrer WQ, Ringertz NR. Differences in growth factor response in smooth muscle cells isoietat from adult and neonatal rat arteries. *Differentiation* 1991; 47:99-105.
- Raff MC, Lillien LE, Richardson WD, Burne JF, Noble MD. Platelet-derived growth factor from astrocytes drives the clock that times oligodendrocyte development in culture. *Nature* 1988; 333:562-5.
- Ross R. Platelet-derived growth factor. *Lancet* May 1989; 27:1179-82.
- Rubin K, Hansson GK, Ronnstrand L, Claesson-Weish L, Fellstrom B, Tingstrom A, Larsson E, Klareskog L, heldin CH, Terracio L. Induction of B-type receptors for platelet-derived growth factor in vascular inflammation: possible implications for development of vascular proliferative lesions. *Lancet* 1988; 8599:1353-56.
- Seifert RA, Schwartz SM, Bowen-Pope DF. Developmental[^] regulated production of platelet-derived growth factor-like molecules. *Nature* 1984; 311:669-71.
- Stafforini DM, Elstad MR, MacIntryre TM, Zimmerman GA, Prescott SM. Human macrophages secrete platelet-activating factor acetylhydrolase. *J Biol Chem* 1990; 265:9682-87.
- Thompson WD, Smith EB. Atherosclerosis and the coagulation system. *J Pathol* 1989; 159:97-106.
- Tzeng DY, Deuel TF, Huang JS, Baenher RL. Platelet-derived growth factor promotes human peripheral monocyte activation. *Blood* 1985; 66:179-83.
- Vermylen J, Verstraete M, Fuster V. Role of platelet activation and fibrin formation in thrombogenesis. *JACC* 1986; 8:2B-9B.
- Watanabe T, Tokunage O, Fan J, Shimokama T. Atherosclerosis and macrophages. *Acta Pathol Jpn* 1989; 39:473-86.
- Westermark B, Heldin CH. Platelet-derived growth factor in autocrine transformation. *Cancer Res* 1991; 51:5087-92.
- Williams LT. Signal transduction by the platelet-derived growth factor receptor. *Science* 1989; 243:1564-70.
- Yarden Y, Escobedo JA, Kuang WJ, Yang-Feng TL, daniel TO, Trmble PM, Chen EY, Ando ME, Harkins RN, Francke U, Fried VA, Ullrich A, Williams LT. Structure of the receptor for platelet-derived growth factor helps define a family of closely related growth factor receptors. *Nature* 1986; 323:32.
- Yardımcı S, Yavuzer S. Trombopoez ve regülasyonu. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 1992; 12:2-8.
- Yardımcı DA, Mackie IJ, Machin SJ. Laboratory investigation of platelet function: a review of methodology. *J Clin Pathol* 1986; 39:701-12.