

Trombopoetin

THROMBOPOEITIN

Yavuz BAYKAL*, Gülsüm ÖZET**, Ahmet ÖZET*

* Doç.Dr.,GATA İç Hastalıkları BD,

** Dr.,Ankara Numune Hastanesi, ANKARA

Özet

Trombopoetin keşfi ile türe spesifik sitokinlerin en sonuncusu tanımlanmış ve klinik alana sokulmuştur. Trombopoetin (Tpo) megakaryosit ve trombosit biyolojisini anlamada çok önemli bir keşif olduğu kabul edilmektedir. Tpo'nin bir çok klinik durumda trombosit sayısını artırması ve ihmal edilebilir toksisiteye sahip olmasından dolayı geniş bir uygulama alanı bulacağı ümit edilmektedir. Tpo kronik trombositopenik hastalıklar, kalp cerrahisi ve transfüzyon durumlarında oldukça etkili olabilir. Allojenik transplantasyon dışında Tpo'in onkolojide kullanımı, trombositopenik kanamaların seyrekliği göz önüne alındığında, belirsizdir. Gelecek yıllarda yapılacak olan araştırmalar onkolojide Tpo'in rolünün daha iyi anlaşılmasına yardım edecektir.

Anahtar Kelime: Trombopoetin

T Klin Tıp Bilimleri 1998, 18:292-298

Summary

With the discovery of thrombopoietin, the last of the lineage specific cytokines has been identified and brought into the clinical area. Thrombopoietin promises to be an exciting toll with which to understand megakaryocyte and trombosit biology. Certainly, thombopoietin will increase the trombosit count in most clinical situations and is expected to have little associated toxicity. It may be highly effective in chronic thrombocytopenic disorders, its utility in oncology is unclear given the relative rarity of trombocytopenic bleeding in most current protocols and the ready availability of trombosit concentrates. The many studies that will appear over next several years should help define the role thrombopoietin in oncology.

Key Word: Trombopoietin

T Klin J Med Sci 1998, 18:292-298

Dolaşan trombositler normal hemostazın sürdürülmesinde önemli rol oynar. Trombositler doku hasar yerine yapışarak kümeleşirler ve primer hemostatik plağı oluştururlar. Tpo fibrin pıhtısını oluşturan aktif faktörler üzerine de etkili olduğundan trombositlerin yokluğunda bu fonksiyonların ikisi de yetersiz kalır ve kanamaya yol açar. Bununla beraber, yine de bu konuda bazı tartışmalar vardır (1). Genel olarak hemostaz için 50.000/mm³ üzerinde trombosit sayısı olması yeterli görülmekte olup trombosit sayısının 10.000/mm³ altında olması ağır kanamalara yol açar. Normal kişiler, hemostaz için gerekli miktardan çok daha fazlasına sahiptirler (2).

Geliş Tarihi: 22.03.1997

Yazışma Adresi: Dr.Yavuz BAYKAL
GATA İç Hastalıkları BD,
Etlik, ANKARA

Vücutta regüle edilen trombosit sayısı değil dolaşan trombosit kitlesidir. Hastalıklar vasıtasıyla değişmedikçe her hangi bir kimsede trombosit sayısı sabittir. Toplumdaki normal kişiler arasında 150-450 bin/mm³ arasında geniş bir aralık vardır. Sayıdaki bu büyük fark trombosit sayısı ve trombosit hacmi arasında mevcut olan ters ilişkiyle ayarlanmaktadır. Dalağın büyüklüğündeki değişiklikler de bu durumu etkileyebilir. Normal olarak trombositlerin 1/3 dalakta sekestre olur. Splenomegalinin artması ile trombositopeni giderek ağırlaşır da vücuttaki total trombosit sayısı (dolaşan ve dalak havuzu) sabit kalır.

Bu dolaşan sabit trombosit kitlesini, organizmanın nasıl dengelendiği önemli araştırma konusu olmuştur. Kemik iliğinde pluripotent kök hücreler koloni oluşturucu birim (CFU)-Megakaryosit diye adlandırılan prekürsör hücrelere farklılaşır. CFU-Megakaryositler başlangıçta mitotik hücreler

olsa da daha sonra hücre bölünmesi durur. İmmatür megakaryositler daha sonra büyüyerek gelişir ve kemik iliği sinuzoidleri içine trombositlerin dökülmesine neden olan matür megakaryositlere gelişir. Trombosit ihtiyacı arttıkça megakaryositlerin sayısı ve büyüklüğü artar. Bu sırada ortalama megakaryosit ploidi de (kromozomun) artar ve trombosit üretimi 11 kat artarak maksimuma ulaşır. Bu cevabı ayarlayan hemopoetik faktörlerin en önemlisi trombopoetindir (3).

Trombopoetinin Saflaştırılması (CMPL LİGAND)

Trombopoetin 1994'de beş bağımsız grup tarafından bulunmuştur. İki grup büyük miktarda trombositopenik hayvan plazmasından direk olarak Tpo'ni saflaştırırken diğer gruplar Tpo reseptörlerinin tanınması esasına dayanan bir yaklaşım gösterdiler (4,5). 1990'da yeni bir hemopoetik reseptörün bütün özelliklerine sahip olan ve bir membran proteininin sitoplazmik kısmını kodlayan retroviral bir onkogen (v-mpl), fare myeloproliferatif lösemik virüslerinde tanımlandı. Bu reseptörün tüm yapısı klonlandığında, mRNA'sının esas olarak trombositlerde, megakaryositlerde ve küçük bir kısmında CD34+ hücrelerde mevcut olduğu gösterilmiştir (6). Tpo reseptörünün tanımlanması, CFU-Megakaryosit oluşumunun gösterilmesiyle daha da desteklenmiştir. Kemik iliği kültürüne C-mpl antisens yapıların ilave edilmesi sonucu protein sentezi inhibe edildiği halde granulosit-makro-faj koloni oluşturucu birim (CFU-GM) veya eritrosit burst oluşturucu birim (BFU-E) de azalma görülmemiştir (7).

Trombopoetinin Yapısı

Trombopoetinin reseptörü olan c-mpl, megakaryosit progenitorlerinde, olgun megakaryositlerde ve trombositlerde belirginleşir. Tpo tedavisi trombositlerde fosfotidil inozitol 3 kinaz subüni ile c-mpl reseptörü gibi bazı hücrel proteinlerin tirozin fosforilasyonuna neden olur. Tpo, trombosit-hücre dışı matriks etkileşimlerini de ayarlamaktadır. c-mpl ligand oluşumunu sağlayan gen, kromozom 3q 26-27 üzerinde lokalizedir ve moleküler ağırlığı 36 kd olan 353 aminoasitli bir perkürsör protein meydana getirir (8). 21 aminoasitlik sinyal peptidinin uzaklaştırılması sonucu geriye kalan kısımdan 332 aminoasitli 60-70

KD'luk glikolize bir protein oluşur. Matür proteinin ilk 133 aminoasidi human eritropoetini ile %23 oranında benzerdir ve tutucu aminoasit yer değişimleri de göz önüne alındığında bu benzerlik %50'ye çıkar. Bu bölge keza 4 sistein rezidüsü içerir ve farklı türler arasında da oldukça iyi korunmuştur. Yapı-fonksiyon incelemeleri göstermiştir ki, c-Mpl ligandı ilk 153 aminoasitten oluşurken trombopoetik etki için hepsi gereklidir. İn vitro olarak bu budanmış molekül, doğal protein ile karşılaştırıldığında dolaşımdaki yarı ömrünün stabilize olduğu veya uzadığı farz edilmektedir(9). Benzer karbonhidrat dizisi eritropoetinin stabilitesini de ayarlar. Bununla beraber budandığı zaman, non glikolize c-mpl ligandı polietilenglikol (PEG) ile eşleşir. Modifiye c-mpl ligandı (PEG-Tpo) normal bir dolaşım yarı ömrüne sahiptir. Hali hazırda hem tam uzunluktaki glikolize molekül hem de budanmış non glikolize PEG'un değişmiş şekli üzerindeki klinik çalışmalar devam etmektedir (10).

Trombopoetinin İn Vitro ve İn Vivo Özellikleri (C-MPL LİGAND)

Başlangıçta megakaryosit büyüme ve gelişme faktörü olarak adlandırılan c-Mpl ligandı, megapoeitin ve Tpo olarak ta bilinir. Tpo, in vitro olarak CFU-Megakaryosit gibi erken megakaryosit gelişimine ilave olarak megakaryosit kromozomu, büyüklüğü ve sayısı gibi geç megakaryosit gelişimiyle ilgili fonksiyonları da uyarır. Kültür ortamında ise Tpo, megakaryositleri intakt trombosit oluşturmak için uyarılabilir. BFU-E'nin bazı uyarıları hariç Tpo'in etkisinin megakaryositlerle sınırlı olduğu kabul edilir. Tpo'nin Janus kinazların (Jak-2) hızlı tirozin fosforilasyonuna neden olduğu gösterilmiştir. Tirozin kinazların Jak ailesi, çeşitli STAT (sinyal transduseri ve transkripsiyon aktivatörü) proteinlerinin tirozin fosforilasyonu vasıtasıyla sitokinlerin veya hemopoetik büyüme faktörlerinin bazı etkilerini ayarlayabilir. Tpo ayrıca STAT 1, STAT 3 ve STAT 5 proteinlerini aktive eden JAK 2 ve tirozin kinaz (TYK)-2'nin aktivasyonu ile tirozin fosforilasyonuna da neden olur. Bu proteinler c-mpl ligandına bağlandıktan sonra sinyal iletiminde de rol oynarlar. Bu olay megakaryopoez, trombopoez ve trombosit agregasyonunda da etkili olabilir (11). Tpo'nun sinyal iletimi için JAK/STAT sinyal yolundan başka sch, vav, raf1 ve mitojenle aktive olan protein (MAP

kinaz sinyal kaskadını da kullandığı gösterilmiştir (12). Son zamanlarda eritroid ve myeloid progenitor hücrelerin yetmezlikleri c-mpl yetmezlikli farelerde gösterilmiştir.

İn vivo olarak c-mpl ligandı ile tedavinin 2. gününden sonra megakaryositlerin ploidi ve sayısı artar ve sonraki 3. ve 4. günlerde trombosit sayısı ve büyüklüğü doza bağımlı bir şekilde artmaya başlar (13). Rhesus maymunları kemik iliğinde CFU-Megakaryosit, Tpo tedavisinden 3 gün sonra 7 kat, 9 gün sonra 11 kat artar. Bazı hayvanlarda trombosit sayısı 4. gün başlayarak doza bağlı bir artış gösterir ve 12. günde 8 kat artarak hızla maksimuma ulaşır. c-Mpl ligandı ve c-Mpl reseptörünün biyolojik olarak tanımlanmasından sonra bu artışların önlenilebileceği ileri sürülmektedir (14).

Trombopoetinin Fizyolojisi

Trombopoetin mRNA ve protein sentezinin primer yerinin karaciğer olduğu digoksinin 11-UTP işaretli cRNA problrı kullanılarak gösterilmiştir. Daha az miktarda Tpo sentezi, böbrek, beyin, iskelet kası, incebarsaklar, dalak, kemik iliği ve testislerde de yapılmaktadır (15). Mevcut veriler göstermektedir ki, Tpo'in önemli bir depo havuzu yoktur ve eritropoetin gibi Tpo de sentez edilir edilmez salınmaktadır. Trombosit kitlesindeki akut azalmaya cevap olarak Tpo seviyesi 8 saat içerisinde en fazla %50 oranında artar ve 24 saat içerisinde pik düzeye ulaşır (16). Devamlı trombositopeni varlığında Tpo arttırılır. Benzer bir logaritmik ilişki eritropoetin ile eritrosit kitlesindeki arasında da vardır. Trombositopenik hayvanlara normalden fazla trombosit transfüzyonu Tpo seviyesini normale döndürür (17). Tpo'in "wery late antigen" (VLA-4, VLA-5) integrinleri vasıtasıyla Mo-7 progenitor hücrelerde fibronektin ve vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1) adezyonunu arttırmak suretiyle hemopoezin erken döneminde etkili olduğu gösterilmiştir. Tpo kollajene bağımlı agregasyonları da önemli oranda arttırmaktadır.

Trombositopeni süresince Tpo konsantrasyonundaki artış her zaman Tpo mRNA üretimindeki değişmeye bağlı değildir. Trombositler etkili bağlanmayı sağlayan Tpo reseptörleri ihtiva eder ve dolaşımdan Tpo'ı uzaklaştırır (18). Tpo belirli bir konsantrasyonda dolaşıma salınır. Trombositler

yok olduğunda trombositlere bağlı Tpo'in klirensi de biraz azalır ve bu durumda Tpo seviyesi düşer, kemik iliği megakaryositleri uyarır ve trombosit üretimi artar. Aksine olarak, trombosit varlığında Tpo klirensi artar, seviyesi azalır, megakaryositler uyarılmaz ve bazal trombosit üretimi devam eder. Tpo karaciğer parankim hücreleri tarafından meydana getirildiği için hepatomalarda üretimi artar. Eritrosit mekanizmasından farklı olarak trombosit kitlesinin sensörü yoktur. Dolaşan trombosit kitlesi direk olarak dolaşan Tpo seviyesi ile belirlenir. TAR sendromlu hastalarda Tpo seviyesinde artış ile birlikte normal reseptör belirginleşmesi vardır. Bu vakalarda c-mpl ile ilişkili sinyal yolu bozukluğuna bağlı olarak Tpo'ne cevap yetersizliği sonucu megakaryopoez ve trombopoezde defekt vardır (19).

Trombopoetin miktarı ile trombosit sayısı arasındaki ilişki ile ilgili olarak bir kaç teori vardır. Birincisi, trombositopeninin derecesine bağlı olarak zıt bir şekilde Tpo seviyesinde endojen bir artış olması gerekir. İkincisinin de ise sitokinler veya hastalıklar, Tpo ve IL-1 yoluyla Tpo analoglarının hepatic üretimini değiştirebilir ve enfeksiyona bağlı olarak da eritropoetin renale üretimi azalır. Üçüncüsü küçük moleküller Tpo trombosit klirensini azaltabilir ve bilahare trombosit üretimi arttırılır. Vinkristinin düşük dozlarının trombopoetik etkinin bu şeklini değiştirdiği ileri sürülmektedir. Son olarak, Tpo temizlenme yeteneğiyle ilişkili trombositlerin kalıtsal hastalığa bağlı anormallikler Tpo seviyesini değiştirebilir (20). Örneğin, anormal trombositler vasıtasıyla azalmış Tpo klirensi esansiyel trombositemi gibi myeloproliferatif sendromlarda görülen artmış trombosit nedenini açıklayabilir. Heparin ve deriveleri megakaryositopoez üzerine potansiyelize edici etki gösterirler ve bu yüzden trombositopeninin tedavisinde bir ajan olarak önerilmektedir (21).

Trombopoetinin Klinik Kullanımı

Trombopoetin; eritropoetin, granülosit-koloni uyarıcı faktör (G-CSF) ve granülosit-makrofaj koloni oluşturucu faktör (GM-CSF)'ün klinik birlikteliğini sağlayacak, eritrosit ve nötrofil üretimini uyarmada kullanılan diğer faktörler gibi spesifik trombosit üretimini uyarılmasını sağlayacaktır. Son zamanlarda insan Tpo incelemeleri hem

glükolize Tpo, hem de budanmış PEG Tpo ile başlamıştır. Bu incelemelerin hiç biri yeterli bir yorumlama yapılabilecek düzeye erişmemiştir. Bununla beraber Tpo ile yapılan son hayvan incelemeleri bunun klinik olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Bununla beraber bir çok solid tümör kemoterapisi sırasında kemik iliği supresyonu nedeniyle trombositopeni görülebilir. MAİD (Mesna, adriyamisin, ifosfamid, etoposit) ve ICE (ifosfamid, karboplatin, etoposit) protokolleri ile ilişkili trombositopeni önemlidir ve bazen tranfüzyon veya doz değişiklikleri gerektirir. Mitomisin C, nitrozüre bileşikler ve busulfanın trombositopenili hastalarda kullanımı sınırlıdır. Son zamanlarda karboplatin kemoterapisinden sonra farelere Tpo verilmesinin trombositopeninin hem şiddetini, hem de süresini azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca, kemik iliğindeki azalma en az düzeydedir. Gelecek bir kaç yıl içerisinde insanlarda yapılacak benzer incelemeler ile muhtemel olarak kemoterapi ile ilgili trombositopeninin şiddetini ve süresini azaltmak için Tpo'nin kullanılacağı ümit edilmektedir. Bununla beraber Tpo verilmesinin, kemoterapiyi takiben semptomatik trombositopeninin akut tedavisinde önemli rol oynayacağı kabul edilmektedir. Trombosit tranfüzyonu ağır durumlarda gereklidir, çünkü lösemi tedavisi ile ilişkili trombositopeni, Tpo için diğer bir potansiyel endikasyondur. Bu konu hakkında henüz yeterli insan ve hayvan çalışması yoksa da yine de Tpo, trombositopeninin derecesini ve muhtemelen trombosit tranfüzyonuna ihtiyacı azaltacaktır.

Radyasyon veya stronsium 89 tedavisi sıklıkla trombositopeniye neden olursa da tranfüzyon gereken ağır trombositopeni seyrektr. Total vücut ışınlamasını (TBI) takiben 18 gün süreyle maymunlara Tpo verilmesi daha yüksek trombosit sayısı oluşturur ve kontrol hayvanları ile karşılaştırıldığında trombositopeniyi 40 günden 19 güne kadar kısaltır (22). Tpo, TBI veya bazı hastalarda yoğun radyasyona bağlı trombositopeneyi en aza indirilebilir (23).

Periferik progenitör hücrelerin kullanılması, otolog kök hücre transplantasyonun (OKİT) da trombositopeninin süresini oldukça azaltırken, allojenik kök hücre transplantasyonunda (AKİT) trombositopeninin süresini ise uzatır. OKİT modelde

Tablo 1. Trombopoetin kullanımının yararlı olduğu durumlar

* Solid tümör kemoterapileri	* HIV trombositopenisi
* Akut lösemi kemoterapileri	* İTP
* Radyasyon tedavisi	* Kalp cerrahisi
* Kök hücre nakli	* Genel cerrahi
* Aplastik anemi	* Trombosit aferezisi
* Kemik iliği yetmezliği	* Trombosit depolanması
* Myelodisplastik sendromlar	* İn vitro trombosit üretimi

Tpo'nin, eritrosit veya nötrofil iyileşmesini etkilemeksizin transplantasyon sonrası trombositopeninin süresini 4 haftadan 10 güne kadar azalttığı gösterilmiştir. Son zamanlarda meme kanseri olgularında OKİT de Tpo kullanılmakta ve iyi sonuçlar alınmaktadır. Tpo ayrıca anemilerde de hızlı şekilde toparlanmaya yol açmaktadır. İnsanlarda, allojenik transplantasyon sırasında Tpo kullanımı, trombosit engrafmanını benzer şekilde kısaltabilir ve bazen de trombosit transfüzyon ihtiyacını azaltır.

Kemoterapi, radyasyon ve kemik iliği nakli (KIT) sonrası Tpo kullanımının trombositopeninin süresini ve muhtemelen şiddetini azaltacağı gelecek bir kaç yıl içerisinde insanlarda gösterilebileceği hakkında şüpheler vardır. Onkolojide Tpo'nin klinik kullanımı; klinik çalışmaların sonunda ortaya çıkacak olan eritrosit ve trombosit transfüzyon ihtiyacı, hastanede kalış süresi, fiatı, infeksiyon riski, trombosit tranfüzyonuna bağlı immüsupresyon durumu ve hayat kalitesine göre belirlenecektir. Tpo'nin klinik etkisi trombosit transfüzyon ihtiyacı ile de belirlenecektir. Ayrıca, bu etki, küratif potansiyel, doz azaltma şeması ve kullanılan kemoterapinin süresi ile de ilişkili olacaktır. Bu son nokta, son öneri göz önüne alındığında ilginçtir, çünkü trombositopeni, paclitaxel karboplatin kemoterapisinden önce Tpo verildiğinde hafifletilebilir (24).

Trombopoetin Diğ er Klinik Kullanımları

Trombopoetin, aplastik anemi, myelodisplastik sendrom, Gaucher hastalığı veya HIV infeksiyonu gibi kronik trombositopenik durumların tedavisinde önemli rol oynayabilir. İdiopatik trombositopenik purpurada (İTP) Tpo seviyesinin yükselmiş ve trombosit üretiminin belirgin oranda artmış olması gerekir. Bununla beraber bazı İTP'li

hastalar azalmış trombosit üretimine sahip olabilir. Son zamanlarda yapılan bir incelemede ITP'li hastalarda Tpo seviyesinin belirlenemediği rapor edilmiştir (25). İlginç bir hipotez olarak böyle hastalar düşük seviyede Tpo üretimine sahiptirler ve Tpo verilmesinden yarar görebilirler. Aksine, trombotik trombositopenik purpura/hemolitik üremik sendrom (TTP/HÜS)'lu hastalarda Tpo kullanımını kontrendikedir, çünkü bu durumda artmış trombosit üretimi klinik semptomları alevlendirebilir.

Trombositopeni kardiyak cerrahinin major bir komplikasyonudur ve artmış mortalite ile ilişkilidir. Trombosit sayısı intraaortik balon kontrapulsasyonlu hastalarda günlük olarak azalır, keza koroner arter by pass graf uygulanması sonrası düşer ve genellikle tranfüzyon ihtiyacını en aza indirir (26). Benzer şekilde genel cerrahi uygulanan trombositopenik hastalara Tpo'in ameliyat öncesi verilmesi kanama komplikasyonlarını azaltabilir. Bir çok hemopotik büyüme faktörleri dolaşan periferik kan öncülerinin sayısını artırır ve KIT için bu hücrelerin harmanlanmasını arttırmak için de kullanılır. Çünkü bazı CD34+ hücreler Tpo reseptörünü taşır. Tpo CD34+ hücrelerinin harmanlanmasını arttırmak için kullanılabilir.

Trombopoetin Muhtemel Yan Etkileri

Molar bir düzeyde Tpo, eritropoetinden çok daha güçlüdür. Bundan dolayı en önemli klinik yan etkisinin, özellikle iyi takip edilmeyen ayaktan hastalarda trombositoza neden olacağıdır. Bununla beraber reaktif trombositozlu olgularda gösterilmiştir ki trombosit sayısı 2.000.000/mm³'e kadar çıksa da asemptomatik kalmaktadır. Farelere devamlı olarak büyük miktarda Tpo verilmesi durumunda trombosit sayısı normale göre 5 kat artmasına rağmen organlarda iskemik hasara ait kanıtlar yoktur (23). G-CSF gibi hemopoetik faktörler belirgin şekilde hücrelerin fonksiyonunu artırır ve onları uyarır. Tpo ile yapılan incelemeler göstermiştir ki, Tpo trombosit reaktivitesinde küçük artış ile trombosit oluşumunu uyarır (27).

Bütün bu olumlu gelişmelere rağmen araştırmacılar Tpo'in tromboz riskini arttırabileceğine dikkat çekmektedirler. Megakaryositlerden anormal bir miktarda trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) veya benzeri bir maddenin salınımı

myelofibroze neden olabilir. Tpo ile megakaryositlerin belirgin bir şekilde uyarımının da aynı etkiyi yapması beklenebilir. Son zamanlarda kemik iliklerine Tpo geni yerleştirilen farelerde belirgin kemik iliği fibrozisi, osteoskleroz ve splenomegali gelişimi tanımlanmış ve bundan dolayı büyük oranda Tpo oluştuğu gösterilmiştir (28). Fazla Tpo üretimi durdurulduğunda fibrozis de gerilemiştir. Bu komplikasyonlar hayvan modellerine has olabilir ki burada ektopik ve lokal olarak kemik iliği içerisinde çok yüksek Tpo konsantrasyonu vardır. Bununla beraber, Rhesus maymunları 28 gün süreyle IV Tpo ile tedavi edildiklerinde, trombosit sayısı 8-10 kat artmasına rağmen fibrozis veya splenomegali görülmemiştir. Yine de ilik fibrozisinin Tpo'in uzun süreli verilmesi sonrasında değerlendirilmesi gerekir. Tpo, endotelial hücre büyümesini uyarabilir, endotelial fonksiyonu değiştirebilir ve KIT durumunda veno-oklüziv hastalıkta bir artışa neden olabilir. Endotelial hücrelerin Tpo için reseptöre sahip olduğu rapor edilmiştir ve bunların Tpo'ye cevabı hali hazırda incelenmektedir (17).

Tpo ve diğer hemopoetik sitokinler arasındaki muhtemel ilişki son zamanlarda tanımlanmıştır. Tpo'ye G-CSF veya GM-CSF ilavesi trombosit sayısını azaltırken farelerde KİT sonrası eritrosit sayısını etkilememiştir. Bununla beraber G-CSF ve Tpo'in belirli miktarının hem nötrofillerin hem de trombositlerin iyileşmesini aynı anda hızlandırdığı gösterilmiştir. Bu etkileşmenin insanlarda görülüp görülmeyeceği daha fazla araştırmayı gerektirmektedir (29). Mevcut durumla ilişkili olarak Tpo solid tümörlerin ve lösemilerin büyümesini uyarabilir. Büyük oranda hemopoetik olmayan solid tümör incelemelerinde, bunların Tpo reseptörüne sahip olmadığı görülmüştür (30). Tpo, akut lenfoblastik lösemi (ALL)'li, Hodgkin lenfomalı veya kronik myeloproliferatif hastalıklı (kronik myelositer lösemi, polisitemi vera, esansiyel trombositemi) hastaların kemik iliğindeki blastik hücrelerde arttırılamamıştır fakat akut myeloblastik lösemili (AML)'li 51 hastanın 26'ında, refrakter anemi excess blastlı 11 hastanın 5'inde kemik iliği blastik hücrelerinde arttığı tesbit edilmiştir. Sadece Tpo reseptörlerinin varlığı için değil aynı zamanda bunun varlığının mitotik bir cevaba neden olup olmadığı da lösemik blastların değerlendirilmesinde önemli olacaktır (31).

Yukarıdaki tanımlanan veriler Tpo'nin trombosit üretiminin önemli bir fizyolojik regülatörü olduğunu kanıtlar (32). Tpo trombositopenik plazmada bütün megakaryositlerin stimülatör aktivitesini açıklar. Yine de farelerde Tpo reseptörü uzaklaştırıldığında megakaryositler ve trombositler normalin %15'i oranında meydana getirilir ve hemostaz sağlanır (33). Bundan dolayı diğer hemopoetik faktörler de bazal megakaryosit ve trombosit üretiminden sorumlu olabilir (34). IL-3, IL-6, IL-11 ve kök hücre faktörü (SCF)'ün in vitro olarak megakaryosit büyümesini arttırdığı gösterilmiştir. IL-3, IL-6 ve IL-11'in rekombinan şekillerinin insanlarda trombosit üretimini uyardığı ve kemoterapiye bağlı trombositopeniyi azalttığı gösterilmiştir (35,36). Tpo transfüzyon tıbbında önemli bir rol oynayabilir. Trombosit üretiminin artırılması üzerine Tpo'nin büyük etkisi göz önüne alındığında, Tpo uygulaması trombosit aferezisi uygulananlarda dramatik bir artış sağlayabilir. Üstelik ex vivo olarak trombosit torbalarına Tpo ilavesi trombositlerin canlılığını artırabilir, depo lezyonlarını en aza indirir ve de transfüzyon için kalitatif olarak daha iyi bir ürün sağlayabilir. Son olarak, biyoreaktörler in vitro olarak trombositlerin devamlı üretimini sağlamak için geliştirilebilir.

KAYNAKLAR

1. Heckman K, Weiner GJ, Stauss RG, et al. Randomized evaluation of the optimal trombosit count for prophylactic transfusions in patients undergoing induction therapy for acute leukemia. *Blood* 1993; 82 (1):192-7.
2. Beutler E. Trombosit transfusions. *Blood* 1993;81:1411-3.
3. Kuter DJ, Rosenberg RD. Regulation of megakaryocyte ploidy in vivo the rat. *Blood* 1990;75:74-81.
4. Kuter DJ, Bleer DL. The purification of megapoietin:a physiological regulator of megakaryocyte growth and trombosit production. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:11104-8.
5. Bartley TD, Bogenberger J, Hunt P, et al. Identification and cloning of a megakaryocyte growth and development factor that is a ligand for the cytokine receptor Mpl. *Cell* 1994;77:1117-24.
6. Debili N, Wendling F, Cosman D, et al. The Mpl receptor is expressed in the megakaryocyte lineage from later progenitors to trombosit. *Blood* 1995;85:391-401.
7. Methia N, Akahori H. Oligodeoxynucleotides antisense to the proto-oncogene c-mpl specifically inhibit in vitro megakaryocytopoiesis. *Blood* 1993;82:1395-9.
8. Sohma Y, Akahori H, Seki N, et al. Molecular cloning and chromosomal localization of the human thrombopoetin gene. *FEBS Lett* 1994;353:57-61.
9. Gurney AL, Kuang WJ, Xie MH, et al. Genomic structure, chromosomal localization, and conserved alternative splice forms of thrombopoetin. *Blood* 1995;85:981-8.
10. Hokom MM, Lacey D, Kinstler OB, et al. Pegylated megakaryocyte growth and development factor abrogates the lethal thrombocytopenia associated with carboplatin and irradiation in mice. *Blood* 1995;86:4486-92.
11. Nagata Y, Nagahisa H, Todokoro K. Regulation of megakaryocytopoiesis by Tpo and stromal cell. *Leukemia* 1997;11(3):435-8.
12. Broudy VC, Lin NL, Kaushansky K. Thrombopoietin (c-Mpl ligand) acts synergistically with epo, SCF, and IL-11 to enhance murine megakaryocyte colony growth and increases megakaryocyte ploidy in vitro. *Blood* 1995;85:402-13.
13. Kobayashi M, Lavir JH, Kato T, et al. Recombinant human thrombopoietin (Mpl-ligand) enhances proliferation of erythroid progenitors. *Blood* 1995;86: 2494-9.
15. Nomura S, Ogami K, Kawamura K, et al. Cellular localization of Tpo mRNA in the liver by in situ hybridization. *Exp Hematol* 1997;25(7):565-72.
16. Kuter DJ, Rosenberg RD. The reciprocal relationship of thrombopoietin to changes in the trombosit mass during busulfan-induced thrombocytopenia. *J Clin Invest* 1995; 85:2720-30.
17. Nichol JL, Hokom MM, Hornkohl A, et al. Megakaryocyte growth and development factor: *J Clin Invest* 1995; 95:2973-78.
18. Ulich TR, Castillo J, Yin S, et al. Megakaryocyte growth and development factor ameliorates carboplatin-induced thrombocytopenia in mice. *Blood* 1995;86:971-6.
19. Ishiguro A, Nakahata T, Muraoka K, et al. Effects and serum levels of tpo in a case of chronic thrombocytopenia with achondroplasia. *Int J Hematol* 1997; 66(1):99-102.
20. Nagata Y, Shozaki Y, Nagahisa H, et al. Serum TPO level is not regulated by transcription but by the total count of both megakaryocytes and platelets during thrombocytopenia and thrombocytosis. *Thromb-Haemost* 1997;77(5):808-14.
21. Bellucci S, Han ZC, Caen J. Effects of heparin on megakaryocytopoiesis. *Ann Med Int* 1997;148(2):150-3.
22. Malone D, Sullivan S, Black D, et al. The cost of treating chemotherapy induced thrombocytopenia. *Proceedings ASCO* 1995;14:305-12.
23. Demetri GD, Berry D, Younger J, et al. Doze-intensified cyclophosphamide, doxorubicin followed by Taxol as adjuvant systemic chemotherapy for node-positive breast cancer. *Proceedings ASCO* 1994;13:65.
24. Vittie TJ, Farese AM, Grab LB, et al. Effect delayed administration of recombinant human megakaryocyte growth and development factor on hematopoietic reconstitution in nonhuman primates following radiation induced marrow aplasia. *Exp Hematol* 1995;23:830.
25. Ichikawa N, Ishida F, Tahara T, et al. Regulation of serum Tpo levels by platelets and megakaryocytes in patients ITP. *Thromb-Haemost* 1996;76(2):156-60.

26. Christensen JT, Rense J, Badel P, et al. Plateletphresis before redo CABG diminishes excessive blood transfision. *Ann Thorac Surg* 1996;62(5):1373-8.
27. Fibbe WE, Heemskerk DPM, Laterveer L et al. Accelerated reconstitution of trombosit and erythrocytes following syngeneic transplatation of bone marrow cells derived from thrombopoietin pretreated donor mice. *Exp Hematol* 1995;23:823-9.
28. Farese AM, Hunt P, Boone TC, et al. Recominant human megakaryocyte growth and development factor stimulates thrombocytopoiesis in normal primates. *Blood* 1995;86:54-9.
29. Molineux G, Hartley C, McCrea C, et al. MDGF (Mpl ligand) enhances trombosit recovery after bone marrow transplantation. *Exp Hematol* 1995;23:829.
30. Columpyova L, Ioda M, Scadden DT. Thrombopoietin receptor expression in human cancer cells lines and primary tissues. *Cancer Res* 1995; 55: 3509-12.
31. Vigon I, Dreyfus F, Melle J, et al. Expression of the c-mpl proto-oncogene in human hematologic malignancies. *Blood* 1993;82:877-83.
32. Hunt P, Nichol JL. Purification and biological characterization of plasma-derived megakaryocyte growth and development factor (MGDF). *Blood* 1995;86:540-7.
33. Gurney AL, Carver K, Sauvage F, et al. Thrombocytopenia in c-Mpl-deficient mice. *Science* 1994; 265:1445-7.
34. Kaushansky K, Broudy VC, Lin N. et al. Thrombopoietin, the Mpl ligand, is essential for full megakaryocyte development. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:3234-38.
35. Alexander W, Roberts AW, Nicola NA, et al. Deficiencies in progenitor cells of multiple hematopoietic lineages and defective megakaryocytopoiesis in mice lacking the thrombopoietin receptor c-Mpl. *Blood* 1996; 87:2162-70.
36. Sauvage FJ, Carver K, Luoh SM, et al. Physiological regulation of early and late stages of megakaryocytopoiesis by thrombopoietin. *J Exp Medicine* 1996;183:651.