

Kronik diyaliz tedavisi alan çocuklarda eritropoetin kullanımının ortalama trombosit hacmine etkisi

Effect of erythropoietin use on mean platelet volume in children undergoing chronic dialysis

Kadriye Özdemir, Orhan Deniz Kara, Nida Dinçel, İpek Kaplan Bulut, Ebru Yılmaz, Sevgi Mir

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada diyaliz uygulanan çocuklarda ortalama trombosit hacmi (OTH) ve eritropoetin (EPO) kullanımını arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler: Çalışmada 16 hemodiyaliz (HD), 20 periton diyalizi (PD) olmak üzere 36 hastanın eritropoetin öncesi ve sonrası OTH değerleri retrospektif olarak incelendi. Hastalar haftalık eritropoetin alımı 150 Ü/kg'ın altında (düşük EPO) ve 150 Ü/kg üzerinde (yüksek EPO) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Hastaların yaşları, vücut ağırlıkları, kronik böbrek yetmezliğine neden olan primer hastalıkları, uygulanan diyaliz tedavi yöntemleri, EPO dozları kaydedildi. EPO başlanmadan önce ve başlandıktan 4 hafta sonra alınan kan örneklerinde tam kan sayımı (hemogram) yapılarak OTH değerleri kaydedildi..

Bulgular: Hemodiyaliz grubunun EPO sonrası OTH değerlerinde EPO öncesi OTH değerlerine göre anlamlı yükselme ($8,18 \pm 1,52$ fL ve $9,20 \pm 1,46$ fL, $p=0,046$) saptanırken, PD grubunda ise EPO sonrası değerlerde yükselme olmasına rağmen, fark istatistiksel anlamlılık sınırına çok yakın bulundu ($8,28 \pm 1,80$ fL ve $9,39 \pm 1,50$ fL, $p=0,051$).

Yüksek dozda EPO alan HD hastalarında EPO sonrası OTH değerleri artmış olarak bulundu ($7,81 \pm 1,04$ ve $9,61 \pm 1,05$ fL; $p=0,06$). Düşük doz EPO kullananlarda ise farklılık görülmedi ($8,64 \pm 1,97$ ve $8,67 \pm 1,81$ fL; $p>0,05$). PD hastalarında ise EPO dozu OTH değerleri üzerinde etkili bulunmadı ($9,57 \pm 1,58$ ve $9,10 \pm 1,42$ fL; $p>0,05$).

Sonuç: HD uygulanan çocuklarda EPO'nun OTH düzeylerini etkilediği, ancak PD hastalarında OTH düzeylerinin EPO tedavisinden etkilenmediği görüldü. Hekimler tromboz riski yüksek hastalarda yüksek doz EPO kullanırken dikkatli olmalıdır.

Anahtar kelimeler: Ortalama trombosit hacmi, eritropoetin, hemodiyaliz, çocuk

ABSTRACT

Objective: In this study, it was aimed to determine the relationship between erythropoietin (EPO) use and mean platelet volume (MPV) in the children undergoing dialysis.

Methods: MPV values before and after EPO use in 36 patients (16 hemodialysis - HD, 20 peritoneal dialysis - PD) were retrospectively evaluated. Patients were divided into two groups according to weekly EPO need as; given less than 150 U/kg defined as low EPO and more than 150 U/kg as high EPO groups. The age, weight, primary cause of chronic renal failure, dialysis methods and EPO dosages of patients were recorded. Blood samples were taken before and 4 weeks after EPO usage and MPV values were noted from complete blood counts.

Results: While significant increase was seen in the MPV values after EPO in comparison to MPV values before EPO in the HD group (8.18 ± 1.52 fL vs. 9.20 ± 1.46 fL; $p=0.046$); near significant difference was found in the MPV levels after EPO (8.28 ± 1.80 fL vs. 9.39 ± 1.50 fL; $p=0.051$) in PD group. In HD patients when high dose of EPO was given, MPV levels were found to be significantly elevated (7.81 ± 1.04 vs 9.61 ± 1.05 ; $p=0.06$) after EPO. However, no difference was seen with the low dose EPO subgroup (8.64 ± 1.97 vs 8.67 ± 1.81 ; $p>0.05$). No effect of EPO dose was found on MPV values in PD patients (9.57 ± 1.58 vs 9.1 ± 1.42 ; $p>0.05$).

Conclusion: It was observed that EPO influenced MPV values in children undergoing HD, while no effect of erythropoietin was found on MPV values of PD patients. Physicians should be careful while using high dose erythropoietin in children with high thrombosis risk. *J Clin Exp Invest* 2014; 5 (3): 415-419

Key words: Mean platelet volume, erythropoietin, hemodialysis, child

GİRİŞ

Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan hastalarda tromboz ve kanama bozuklukları önemli bir komplikasyondur [1]. Eritropoezde temel rol oynayan ve kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalardaki aneminin tedavisinde yaygın kullanılan eritropoetin (EPO)'in önemli bir yan etki olarak trombotik olayları artırdığı bilinmektedir [2,3,4]. EPO'nun pro-trombotik etki mekanizmasının; eritrosit kütle artışı, genç ve büyük trombositlerin kemik iliğinden salınımının artması, endotelial hücre aktivasyonu, tirozin kinaz bağımlı sinyal iletim yolağının aktivasyonu ve trombositlerdeki uyarılmış sitozolik ve bazal kalsiyum seviyelerinin artması ile tetiklendiği düşünülmektedir [5,6,7]. EPO'yla birlikte artan protrombotik etkiler ile kronik hemodiyaliz (HD) hastalarında yüksek oranda greft trombozu gelişmekte ve mortalite artışına katkıda bulunmaktadır [2,3,4]. Bu nedenle üremik hastalarda tromboz oluşum riskinin erken dönemde belirlenebileceği göstergelere ihtiyaç vardır.

Günümüz çalışmalarında tromboz ve kanama riskinin belirlenmesinde ortalama trombosit hacminin (OTH) kolay uygulanabilen, önemli bir belirteç olabileceği gösterilmiştir [8]. OTH'nin artmış düzeylerinde trombositler daha aktif olmakta ve protrombotik faktörlerin üretimini artırması ile tromboz gelişimine katkıda bulunmaktadır [9,10,11]. İnflamasyon ve tromboz ile ilgili akut pankreatit, pulmoner emboli, miyokard enfarktüsü, diyabetik retinopati gibi pek çok hastalıkta OTH ile ilişki saptanmıştır [12,13], ancak kronik böbrek hastalıklı çocuklarda EPO kullanımı ile OTH ilişkisini gösteren sınırlı sayıda çalışma mevcuttur [14,15].

Ayrıca OTH'nin SDBY'li çocuklardaki düzeyleri ve OTH'yi etkileyen faktörlerle ilgili bilinen sadece bir çalışma bulunmaktadır [15]. Çalışmamızda diyaliz tedavisi alan çocuklarda EPO kullanımı ile OTH arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEMLER

Çalışmada Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nda, 2008-2013 yılları arasında en az 6 aydır düzenli diyaliz tedavisi alan 36 hastanın dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alınarak çalışmaya başlandı.

16'sı hemodiyaliz (HD), 20'si periton diyalizi (PD) tedavisi almakta olan hastaların, yaş, cinsiyet, KBH'na neden olan primer hastalıkları, uygulanan

diyaliz tedavi şekilleri (HD/PD), eritropoetin dozları, başka hastalık varlığı kaydedildi.

Tüm HD alan hastalar haftada 3 gün 3 saat bikarbonatlı diyalize girmektedir. PD hastalarına ise %1.36-2.27 glukozlu solüsyonlar ile sürekli ayakta periton diyalizi (CAPD) uygulanmaktaydı.

Hastalardan EPO başlanmadan önce ve başlandıktan 4 hafta sonra alınan kan örneklerinde tam kan sayımı (hemogram) yapıldı.

Tam kan sayımları, K2EDTA ile antikoagüle edilmiş kan örnekleri kullanılarak, Abbott Cell-Dyn® 3700 sistemi (Abbott Diagnostics, Santa Clara, CA, USA) ile çalışıldı. Tam kan sayımındaki OTH ölçümleri kaydedildi. OTH için 7-12 femtolitre (fL) arasındaki sonuçlar normal olarak değerlendirildi [16].

Hastalar haftalık eritropoetin alımı 150 Ü/kg'ın altında (düşükEPO) ve 150 Ü/kg üzerinde (yüksekEPO) olmak üzere iki gruba ayrıldı.

İstatistiksel Yöntem

Çalışmada kullanılan tüm istatistik hesaplamaları ve analizler (Statistical Packages for Social Sciences) SPSS 20.0 sürümü kullanılarak yapıldı. Ölçümle elde edilen nümerik verilere ait ortalamaların karşılaştırılmasında bağımsız gruplar için Mann-Whitney U testi, bağımlı gruplar için Wilcoxon testi kullanılırken; sayımla elde edilen kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare veya Fisher's Exact testleri kullanıldı. Nümerik değerler arasındaki ilişki iki yönlü korelasyon analizi ile araştırıldı. İstatistiksel olarak $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hemodiyaliz ve periton diyalizi hasta grupları arasında yaş, cinsiyet ve diyaliz süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 1).

HD grubunun EPO sonrası OTH değerlerinde EPO öncesi OTH değerlerine göre anlamlı yükselme saptanırken ($8,18 \pm 1,52$ fL ve $9,20 \pm 1,46$ fL, $p=0,046$), PD grubunda ise EPO sonrası değerlerde yükselme olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($8,28 \pm 1,80$ fL ve $9,39 \pm 1,50$ fL; $p=0,051$).

HD ve PD hastalarının OTH değerleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık gözlenmedi ($9,20 \pm 1,46$ ve $9,39 \pm 1,50$; $p > 0,05$) (Tablo 2).

Yüksek dozda EPO alan HD hastalarında EPO sonrası OTH değerlerinde anlamlı artış saptandı ($7,81 \pm 1,04$ ve $9,61 \pm 1,05$; $p=0,06$). Düşük doz

EPO kullananlarda ise EPO öncesi ve sonrası OTH değerlerinde anlamlı farklılık gözlenmedi ($8,64 \pm 1,97$ ve $8,67 \pm 1,81$; $p>0,05$) (Tablo 3).

PD hastalarında EPO sonrasında EPO dozuna göre OTH değerleri arasında istatistiksel olarak an-

lamlı fark gözlenmedi ($9,57 \pm 1,58$ ve $9,10 \pm 1,42$; $p>0,05$) (Tablo 4).

HD ve PD hastalarında EPO dozuna göre trombosit sayısı bakımından anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

	Hemodiyaliz (n=16)	Periton diyalizi (n=20)	P
Yaş (ay)	123,4 ± 38,3	128,2 ± 55,2	AD*
Cinsiyet (K/E)	8/8	11/9	AD**
Diyaliz süresi (ay)	35,2 ± 17,7	32,4 ± 12,9	AD*
SDBY nedeni			
Ürolojik hastalıklar	9 (%56,2)	10 (%50)	
Glomerül hastalıkları	5 (%31,2)	6 (%30)	
Tübüler hastalıklar	-	1 (%5)	AD**
Sebebi bilinmeyen	2 (%12,6)	3 (%15)	
EPO kullanımı (düşük/yüksek)	7/9	8/12	AD**

SDBY: Son dönem böbek yetmezliği, EPO: Eritropoetin, * Mann-Whitney U testi, ** Ki-kare testi, AD: Anlamlı değil ($p>0,05$)

Tablo 2. Hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında eritropoetin öncesi ve sonrası ortalama trombosit hacmi değerleri

	EPO öncesi OTH (fL)	EPO sonrası OTH (fL)	P*
Hemodiyaliz (n=16)	8,18±1,52	9,20±1,46	0,046
Periton diyalizi (n=20)	8,28±1,80	9,39±1,50	0,051
P**	0,86	0,71	

EPO: Eritropoetin, *Wilcoxon test, **Mann-Whitney U testi

Tablo 3. Hemodiyaliz hastalarında eritropoetin dozu ile ortalama trombosit hacmi ilişkisi

	Yüksek EPO (n=9)	Düşük EPO (n=7)	P*
EPO Öncesi OTH (fL)	7,81 ± 1,04	8,64 ± 1,97	0,33
EPO Sonrası OTH (fL)	9,61 ± 1,05	8,67 ± 1,81	0,25
P**	0,06	0,78	

EPO: Eritropoetin, OTH: Ortalama trombosit hacmi, Yüksek EPO >150 Ü/kg/hafta, Düşük EPO <150 Ü/kg/hafta *Mann-Whitney U testi, **Wilcoxon testi

Tablo 4. Periton diyalizi hastalarında eritropoetin dozu ile ortalama trombosit hacmi ilişkisi

	Yüksek EPO (n=12)	Düşük EPO (n=8)	P*
EPO Öncesi OTH (fL)	8,01 ± 1,63	8,67 ± 2,07	0,46
EPO Sonrası OTH (fL)	9,57 ± 1,58	9,1 ± 1,42	0,48
P**	0,32	0,76	

EPO: Eritropoetin, OTH: Ortalama trombosit hacmi, *Mann-Whitney U testi, **Wilcoxon testi

TARTIŞMA

Bu çalışmada diyaliz tedavisi alan çocuk hastalarda, tromboz risk belirteci olan OTH düzeyinin düşük ve yüksek doz EPO uygulamalarından etkilenmesi araştırıldı. KBH olan olgularda damar duvarındaki hasara karşı oluşan trombosit cevabı bozulmuş olup aynı zamanda, hemodiyaliz tedavisi ile kanın diyaliz membranlarına teması ile oluşan "kronik trombosit aktivasyonu" sonucu tromboz gelişimine yatkınlık oluşmaktadır [17,18].

KBH'lı hastalarda sık olarak uygulanan ve megakaryopoezde rolü olan eritropoetin de tromboz oluşumuna yatkınlık oluşturduğu bilinmektedir [2,3,4]. Megakaryositlerde EPO reseptörlerinin olduğu ve EPO'nun bir büyüme faktörü olarak görev yaptığı, megakaryositlerin büyümesinde ve farklılaşmasında rolü olduğu gösterilmiştir [19,20,21].

KBH'nda tromboza bağlı mortalitenin azaltılmasında, tromboz riskinin erken dönemde belirlenmesi önem taşımaktadır. Bununla birlikte KBH'lı hastalarda tromboz riski ve kanama yatkınlığının belirlenmesinde OTH'nin prediktif değer taşıdığı ve kolay uygulanabilen bir yöntem olarak kullanılabilceği son yıllarda bildirilmiştir [8].

SDBY'li çocuk hastalarda EPO'nun OTH üzerine etkilerini inceleyen bir çalışma mevcuttur [15]. Sharpe ve arkadaşları ise erişkin diyaliz hastalarında benzer bir çalışma yapmıştır [14].

Çalışmamızda HD tedavisi alan 16, PD uygulanan 20, toplam 36 çocuk hasta değerlendirildi. HD ve PD hastalarımızın EPO öncesi ve EPO sonrası ortalama OTH düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 2). Bu durumun çocuk ve erişkin hastalarda yapılan çalışmalarla uyumlu olduğu görüldü [14,15].

Yüksek doz EPO kullandığımız HD hastalarında EPO sonrası OTH değerlerinde belirgin artma görülürken, düşük doz EPO kullanılan HD hastalarında ise anlamlı artış gözlenmedi (Tablo 3). Ayrıca PD hastalarında EPO dozu ile OTH düzeyleri arasında anlamlı fark görülmedi (Tablo 4).

Sharpe ve ark.'nın erişkin diyaliz hastalarında yaptıkları çalışmada EPO kullanımından sonra OTH düzeylerinde anlamlı artış olduğu ancak bu artışın diyaliz tipinden ve EPO dozundan bağımsız olduğu bildirilmiştir [14]. Sharpe ve ark.'nın çalışmasında EPO dozu ile OTH arasında ilişki bulunmamasına rağmen çocuklarda yapılan çalışmada bizim sonuçlarımıza benzer olarak EPO'nun yüksek dozda kullanımının OTH düzeyini artırdığı gösterilmiştir [15].

HD hastalarında EPO dozunun artmasıyla OTH düzeyindeki artışın sebebinin, trombositlerin uzun süreli aktivasyonu nedeniyle oluşan trombosit fonksiyon bozukluğuna, EPO dozunun artmasıyla daha fazla sayıda üretilen megakaryositlerin ve büyük trombositlerin etkisine bağlı olduğu düşünülebilir [22,23].

Son yıllarda yapılan bir çalışmada akut miyokard enfarktüsü hastalarda trombosit aktivasyonu üzerinde EPO'nun etkinliği araştırılmış, EPO'nun endotel hücre ve trombosit aktivasyonu ile ilgili spesifik testler üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamış ve EPO'nun pro-trombotik etkisinin doza ve/ veya zamana bağlı olduğu gösterilmiştir [24].

Ayrıca SDBY'li hastaların tromboza olan eğilimlerinde trombosit fonksiyon bozukluğunun da önemli bir rolü olduğu bilindiğinden, bu hastalarda trombosit reseptörlerinin ekspresyonu araştırılmıştır. Literatürde fibrinojen reseptörünün PD hastalarında normal salındığı ancak HD hastalarındaki salınımının bozuk olduğu, bu nedenle HD hastalarında tromboza ve aterosklerotik komplikasyonlara yatkınlığın yüksek olduğu bildirilmiştir [25]. Çalışmamızda yüksek doz EPO sonrası HD hastalarında OTH artışı görülürken PD hastalarında OTH artışının görülmemesi, HD hastalarındaki reseptör salınımının bozukluğundan kaynaklanabileceğini düşündürmektedir.

Hastalarımızın EPO uygulama dozları ile trombosit sayısı arasındaki ilişkileri araştırıldığında her 2 grupta da trombosit sayısının normalden farklı olmadığı görüldü. Literatüre bakıldığında erişkin ve çocuklarda yapılmış olan çalışmalarda da EPO ile trombosit sayısında değişiklik olmadığı görülmektedir [14,15]. Önceki yıllarda EPO'nun trombopoietin benzeri bir etki ile genç ve büyük trombositlerin sayısını artırdığına inanılırdı [26-,28]. Ancak daha sonra yapılan çalışmalarla EPO'nun bir sitokin gibi davranarak megakaryositlerin reseptörlerine etki ettiği ve bu yolla megakaryositlerin olgunlaşmasını ve farklılaşmasını sağladığı görüşü hakim olmuştur [29,30]. Çalışmamızda EPO'nun yüksek ya da düşük dozda kullanımı ile trombosit sayısında artış olmaması bu görüşü desteklemektedir.

Sonuç olarak, bu çalışma ile HD tedavisi uygulanan çocuklarda EPO dozu ile OTH düzeylerinin etkilendiği gösterildi. Aterotrombotik komplikasyonların SDBY'li hastalarda mortalitenin önemli bir nedeni olduğu düşünüldüğünde, EPO'nun dikkatle kullanılması ve yan etkilerinin yakından izlenmesi önem kazanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Soyoral YU, Demir C, Begenik H, et al. Skin bleeding time for the evaluation of uremic platelet dysfunction and effect of dialysis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012;18:185-188.
2. Viron B, Chamma F, Jaar B, et al. Thrombosis of angio-access in haemodialysed patients treated with human recombinant erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:368-370.
3. Tang WW, Stead RA, Goodkin DA. Effects of epoetin alfa on prohemostasis in chronic renal failure. *Am J Nephrol* 1998;18:263-273.
4. Taylor JE, McLaren M, Henderson IS, et al. Prothrombotic effect of erythropoietin in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7:235-239.
5. Cases A, Escolar G, Reverter JC, et al. Recombinant human erythropoietin treatment improves platelet function in uremic patients. *Kidney Int* 1992;42:668-672.
6. Zhou XJ, Vaziri ND. Defective calcium signaling in uraemic platelets and its amelioration with long term erythropoietin therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:992-997.
7. Diaz-Ricart M, Etebanell E, Cases A, et al. Erythropoietin improves signaling through tyrosine phosphorylation in platelets from uremic patients. *Thromb Haemost* 1999;82:1312-1317.
8. Thompson CB, Jakubowski JA, Quinn PG, et al. Platelet size as a determinant of platelet function. *J Lab Clin Med* 1983;101:205-213.
9. Thompson CB, Monroy RL, Skelly RR, et al. The biology of platelet volume heterogeneity. In: Martin JF, Trowbridge EA, eds. *Platelet heterogeneity: biology and pathology*. London: Springer-Verlag; 1990:25-35.
10. Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, et al. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol* 2002;117:399-404.
11. Kılıçlı N, Demirtunç R, Konuralp C, et al. Could mean platelet volume be a predictive marker for acute myocardial infarction? *Med Sci Monit* 2005;11:387-392.
12. Şen HS, Abakay Ö, Taylan M, et al. The importance of mean platelet volume in early mortality of pulmonary embolism. *J Clin Exp Invest* 2013;4:298-301.
13. Yılmaz N, Özkan OV, Büyükbaş S, et al. Mean platelet volume in patients with acute pancreatitis. *J Clin Exp Invest* 2011;2:362-365.
14. Sharpe PC, Desai ZR, Morris TCM. Increase in mean platelet volume in patients with chronic renal failure treated with erythropoietin. *J Clin Pathol* 1994;47:159-161.
15. Erçoban HS. Kronik böbrek yetmezliğinde ortalama trombosit hacmini etkileyen faktörler ve klinik önemi. Yan dal uzmanlık tezi. Başkent Üniversitesi Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı, 2008.
16. Dow RB. The clinical and laboratory utility of platelet volume parameters. *Aust J Med Sci* 1994;15:12-15.
17. Kaw D, Mahotra D. Platelet dysfunction and end-stage renal disease. *Semin Dial* 2006;19:317-322.
18. Boccardo P, Remuzzi G, Galbusera M. Platelet dysfunction in renal failure. *Semin Thromb Hemost* 2004;30:579-589.
19. Ishibashi T, Koziol JA, Burstein SA. Human recombinant erythropoietin promotes differentiation of murine megakaryocytes in vitro. *J Clin Invest* 1987;79:286-289.
20. Berridge MV, Fraser JK, Carter JM, Lin FK. Effects of recombinant human erythropoietin on megakaryocytes and on platelet production in the rat. *Blood* 1988;72:970-977.
21. Fraser JK, Tan AS, Lin FR, Berridge MV. Expression of specific high-affinity binding sites for erythropoietin on rat and mouse megakaryocytes. *Exp Haematol* 1989;17:10-16.
22. Van Geet C, Hauglustaine D, Verresen L, et al. Haemostatic effects of recombinant human erythropoietin in chronic haemodialysis patients. *Thromb Haemost* 1989;61:117-121.
23. Akizawa T, Kingusa E, Kitoaka T, Koshikawa S. Effects of recombinant human erythropoietin and correction of anaemia on platelet function in haemodialysis patients. *Nephron* 1991;58:400-406.
24. Tang YD, Hasan F, Giordano JF, et al. Effects of recombinant human erythropoietin on platelet activation in acute myocardial infarction: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Am Heart J* 2009;158:941-947.
25. Salvati F, Liani M. Role of platelet surface receptor abnormalities in the bleeding and thrombotic diathesis of uremic patients on hemodialysis and peritoneal dialysis. *Int J Artif Organs* 2001;24:131-135.
26. Burstein SA, Meir J, Friese P, Turner K. Recombinant human leukaemia inhibitory factors (LIF) and interleukin-1 1 (IL-11) promote murine and human megakaryocytopoiesis in vitro. *Blood* 1990;76:450a.
27. Burstein SA, Henthorn J, Mei R, Williams DE. Mast cell growth factor (MGF) promotes human and murine megakaryocytic (MK) differentiation in vitro. *Blood* 1991;78:160a.
28. Van Geet C, Hauglustaine D, Verresen L, et al. Haemostatic effects of recombinant human erythropoietin in chronic haemodialysis patients. *Thromb Haemostas* 1989;61:117-121.
29. Carter JM, Lin FK. Effects of recombinant human erythropoietin on megakaryocytes and a platelet production in the rat. *Blood* 1988;72:970-977.
30. Ishibashi T, Kimura H, Uchida T, et al. Human interleukin 6 is a direct promoter of maturation of megakaryocytes in vitro. *Proc Nad Acad Sci USA* 1989;86:5953-5957.