

TEMEL HEMATOLOJİ

HİSTOLOJİ - FİZYOLOJİ - BİYOKİMYA - PATOLOJİ ve FARMAKOLOJİ

FİZYOLOJİ KORELASYONU

KAN YAPIMI (HEMATOPOEZ)

- Kanın şekilli elemanlarının hepsi **mezenşimal kökenlidir**.

KAN YAPIMI 3 EVREDE GERÇEKLEŞİR:

Primordial (prehepatik) dönem:

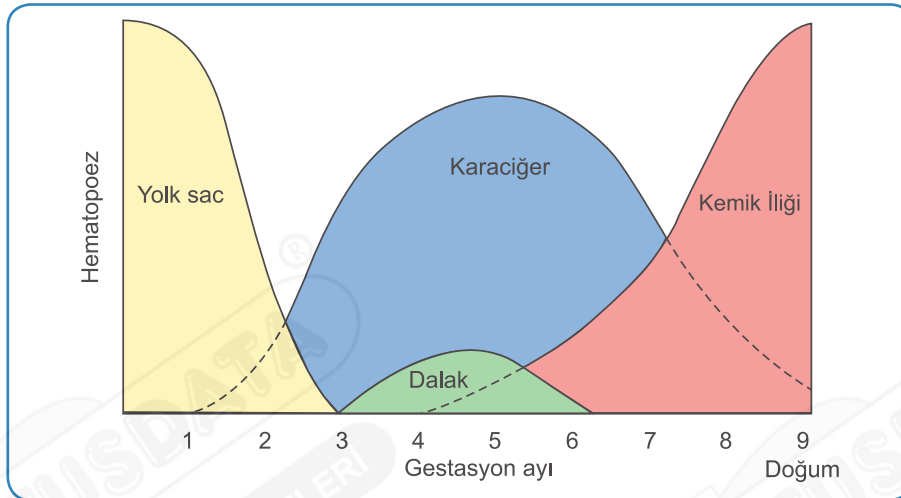
- ✓ Üçüncü haftada **vitellüs kesesi (Yolk sac)** ve **allantois duvarında** bulunan **hemanjyoblast**lardan gelişir.
- ✓ Bu dönemde **yalnız eritrosit serisi** oluşur. **Çekirdekli** iri hücrelerdir (megaloblastik eritropoez).

Hepatosplenotimik dönem:

- ✓ 2. ayda **karaciğer ve dalak** görev yapar. Tüm seriler oluşur.
- ✓ Bu dönemde dalakta kırmızı kan hücreleri, **timusta lenfosit** üretimi olur.
- ✓ 5. aydan itibaren karaciğerin hematopoetik fonksiyonu azalır.

Miyeloid (medüllolenfatik) dönem:

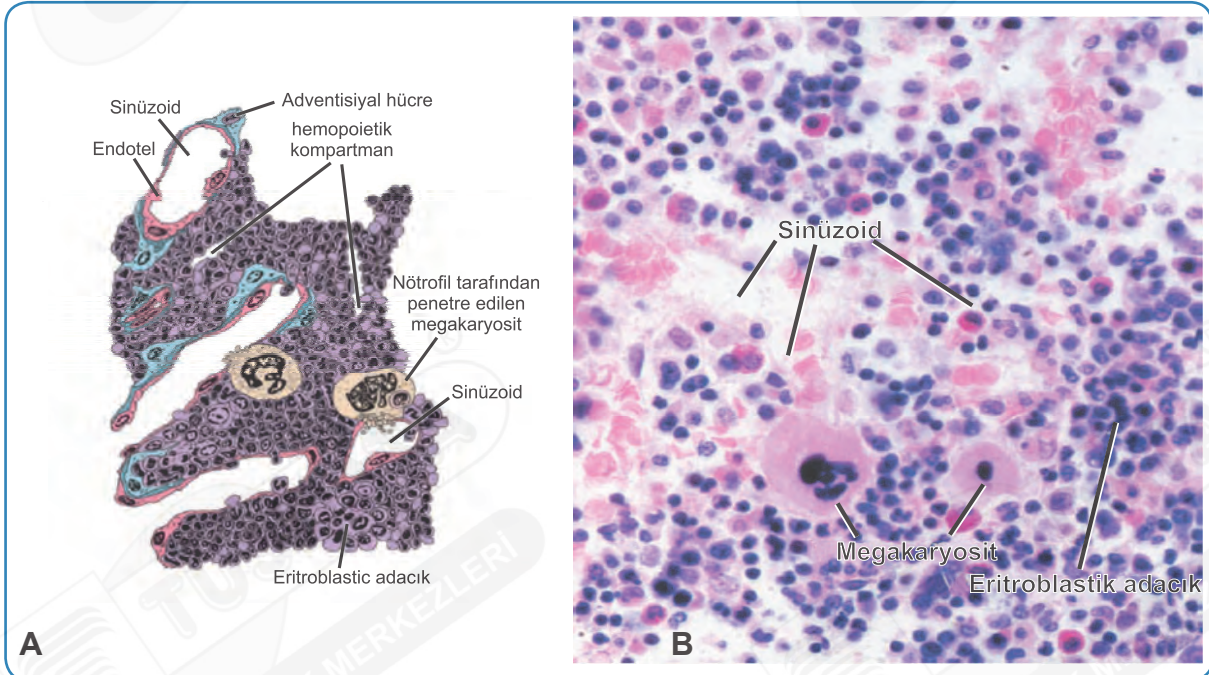
- ✓ 2-3. aydan itibaren **klavikula** kemikleşmeye ve içinde ilik oluşmaya başlar.
- ✓ **4. ayda** kan yapımı diğer kemiklerde de başlar.
- ✓ **Erişkinde** kan hücresi yapımı **kemik iliğinde** devam eder.
- ✓ Kemik iliğinin kanser infiltrasyonu, miyelofibrozis gibi nedenlerle kan yapımını sürdürmemesi durumunda karaciğer ve dalak tekrar kan yapımını üstlenir. Buna **ekstramedüller hematopoez** denir.



Hematopoezin embriyonik aşamaları

KEMİK İLİĞİ (MİYELOİD DOKU)

- Kemik iliği; stroma, hematopoetik kordonlar ve **sinüzoidal kapiller**lerden oluşur.
- Stroma; retiküler hücre ağı, kök hücreler ve makrofajları içeren retiküler lif ağından oluşur.
- Kemik iliğinin matriksi; **tip I ve III kollajen**, fibronektin, laminin ve proteoglikan içerir. **Laminin, fibronektin ve hemonektin**, hücreleri matrikse bağlarlar.
- **Yağ oranı artmış ilik sarı iliktir.**
- **Aktif kan yapımını sürdüren ilik kırmızı iliktir.**
- Doğumda bütün kemiklerde kırmızı ilik vardır.

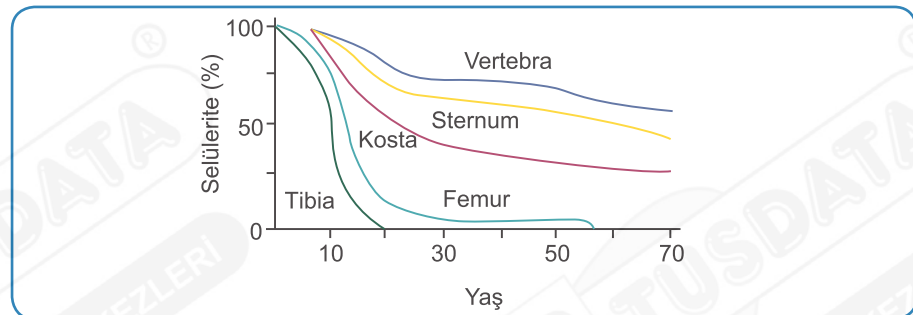


Aktif hematopoez yapan kemik iliği.

- A. Kemik iliğinin şematik çizimi izlenmektedir. Şekilde eritrosit yapımı ile görevli eritroblastik adacıkları, sinüzoidlere plateletleri boşaltan megakaryositleri, bazal laminaya komşu olan endotel hücrelerinin yer yer seyrek olduklarını ve kan hücrelerinin sinüzoidlere girdiği yerlerde bulunmadıkları görülmektedir. Bunların dışında adventisiyal ya da retiküler hücrelerin bazal laminadan hematopoietik kompartmana uzanışlarını göstermektedir.
- B. H&E ile boyanmış kemik iliği fotomikrografi, kemik iliği sinüzoidlerine yakın aktif hematopoietik merkezleri göstermektedir.

Erişkinde kırmızı ilik

- ✓ Vertebra, kosta, sternum, iliak kemikler, humerus ve femur proksimalinde bulunur. Erişkinde **hematopoezin en yoğun** olduğu yerler sırasıyla: **Vertebra > Sternum > Kaburga > Femur > Tibia**'dır.

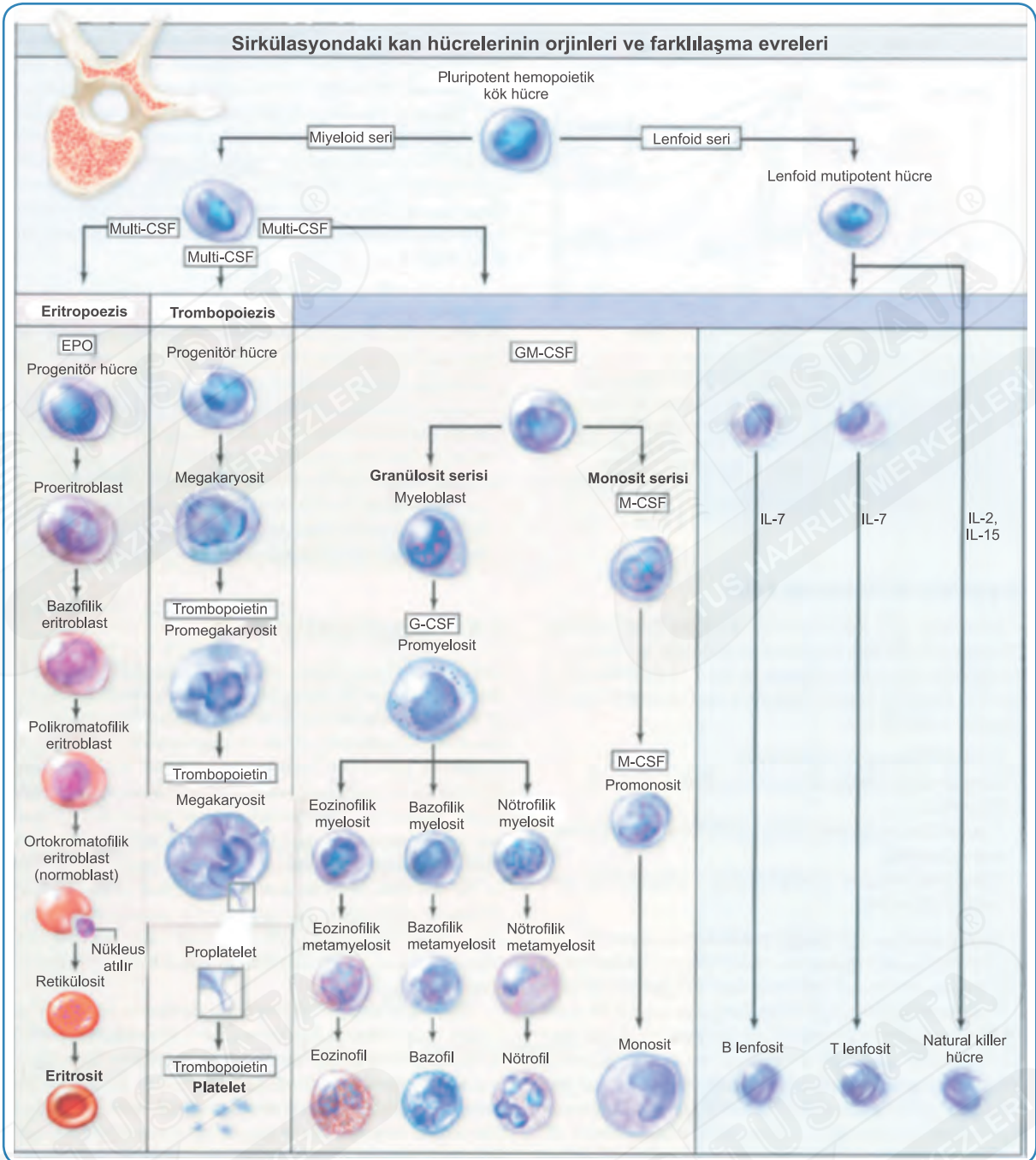


Yaş ile aktif kemik iliği değişimi

- ✓ Olgun kan hücrelerinin ilikten salınması; kompleman C3, **glukokortikoidler**, androjenler, bakteriyel toksinler gibi serbestleştirici etkenler tarafından kontrol edilir.

Kök hücreler

- ✓ Bütün kan hücreleri kemik iliğinde **pluripotent kök hücre**den gelişir.
- ✓ **Pluripotent kök hücreler:**
 - **Lenfoid multipotent** hücrelere (lenfositleri oluşturacak hücreler) ve
 - **Miyeloid multipotent** hücre (**CFU GEMM: Colony forming unit granülosit-eritrosit-monosit-megakaryosit**) lere dönüşürler.
 - Gelişimlerinin erken dönemlerinde lenfoid kök hücreler kemik iliğinden timusa, lenf nodları ve dalağa göç ederler.
 - **İnterlökin-3 (IL-3), tüm seri hücrelerinin** büyüme ve üremesini kolaylaştırır. Pluripotent kök hücreler progenitör hücrelere (colony forming ünit-CFU) dönüşür.



Kök hücreden periferik kan hücrelerinin oluşumu

Dört tip progenitör (CFU) bulunur:

- ✓ Eritroid dizi → CFU-eritrosit (**CFU-E**)
- ✓ Trombositik dizi → CFU-megakaryosit (**CFU-Meg**)
- ✓ Granülosit-Monosit dizisi → CFU-granülosit -monosit (**CFU-GM**)
- ✓ Lenfoid dizi → CFU-lenfosit (tüm tipler) (**CFU-L**)

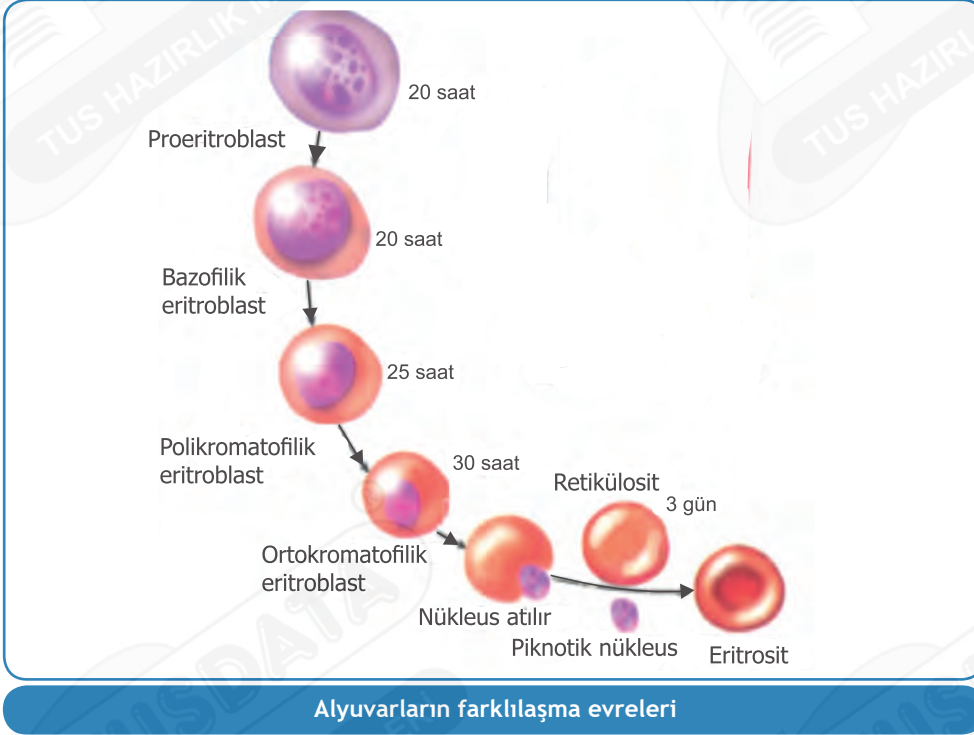
Sitokinlerin salgılandıkları hücreler ve etkileri		
Sitokin	Salgılandığı hücre	Etkileri
IL-1	Makrofaj	T hücre ve makrofaj aktivasyonu, inflamasyonun tetiklenmesi
IL-2	Th1	Lenfosit, NK hücreleri ve makrofajların aktivasyonu
IL-4	Th2, bazofil, mast ve eozinofil	Lenfosit ve monosit aktivasyonu ve IgE sınıf değişimi
IL-5	Th2, mast ve eozinofil	Eozinofil diferansiasyonu
IL-6	Th2 ve makrofaj	Lenfosit aktivasyonu, B hücre diferansiasyonu, akut faz proteinlerinin üretiminin stimülasyonu
IL-8	T hücreleri ve makrofaj	Nötrofil, bazofil ve T lenfosit kemotaksisi
IL-11	Kemik iliği stromal hücre	Akut faz proteinlerinin üretiminin stimülasyonu
IL-12	Makrofaj ve B lenfosit	Th1 ve NK hücrelerinden interferon gama üretiminin stimülasyonu ve Th1 lenfositlerin indüksiyonu
IL-17	T hücreleri	İnflamatuvar hücrelerin kemotaksisinin ve inflamasyonun stimülasyonu
Tümör nekrozis faktör alfa	Makrofaj, doğal killer, T hücreleri, B hücreleri ve mast	İnflamasyonun stimülasyonu
Lenfotoksin (Tümör nekrozis faktör beta)	Th1 ve B hücreleri	İnflamasyonun stimülasyonu
Transforming growth faktör beta	T hücreleri, makrofaj, B hücreleri ve mast	İmmüno-supresyon
GM-CSF	T hücreleri, makrofaj, doğal killer ve B hücreleri	Granülosit ve monosit büyümesinin stimülasyonu
İnterferon alfa	Virüsle enfekte hücreler	Hücrelerin viral enfeksiyona direncinin indüksiyonu
İnterferon beta	Virüsle enfekte hücreler	Hücrelerin viral enfeksiyona direncinin indüksiyonu
İnterferon gama	Th1 ve doğal killer	Makrofajların aktivasyonu, Th2 lenfositlerin inhibisyonu


B Lenfosit Matürasyonunda Görev Alan Sitokinler

- **IL-4** "ergin" haldeki **B lenfositleri** bir **antijene karşı** çoğaltan (**BCGF**), **IL-5** bir antijene karşı **IL-4** etkisiyle çoğaltmış olan "ergin" B lenfositlerden **plazmosit oluşumunu** sağlayan (**BCGF**) sitokinlerdir. Bunlar kemik iliğindeki ve timustaki hematopoetik aktivitede etkili değildir.
- **IL-7**, pluripotent kök hücreden **lenfoid progenitör** oluşmasına,
- **IL-6** ise lenfoid progenitörden B lenfosit gelişimine, yani hematopoez üzerine etkilidirler.

ERİTROSİTLER

ALYUVARLARIN FARKLI LAŞMA EVRELERİ



Alyuvarların farklılaşma evreleri

Proeritroblast: (1-3 nükleuslu)

- ✓ Eritroid serinin ilk hücresidir. Sitoplazması **bazofiliktir**. Nükleolus içerir.
- ✓ Matür progenitör hücreden **EPO** ile stimülasyon sonrası oluşur.
- ✓ **Hemoglobin sentezi proeritroblastlarda başlar**, az da olsa retikülositte bile devam eder.
- ✓ Retikülositler kemik iliğinden kana geçip olgun eritrosit haline gelinceye kadar, 1-2 gün süreyle kanda hemoglobin yapımını sürdürürler.

Bazofilik eritroblast:

- ✓ Daha kuvvetli **bazofiliktir**. Yoğun nükleusa sahiptir, nükleolus genellikle görülemez.
- ✓ Bu bazofiliklik, hemoglobin sentezleyen çok sayıda poliribozomdan kaynaklanır.

Polikromatofilik eritroblast:

- ✓ **Nükleolus görülmez**.
- ✓ Hücre volümü azalır, poliribozomlar azalır.
- ✓ Sitoplazmik alanlar hemoglobin ile dolmaya başlar.
- ✓ **Hem bazofilik hem de asidofilik alanlar görülür**.

Ortokromatofilik eritroblast (Normoblast):

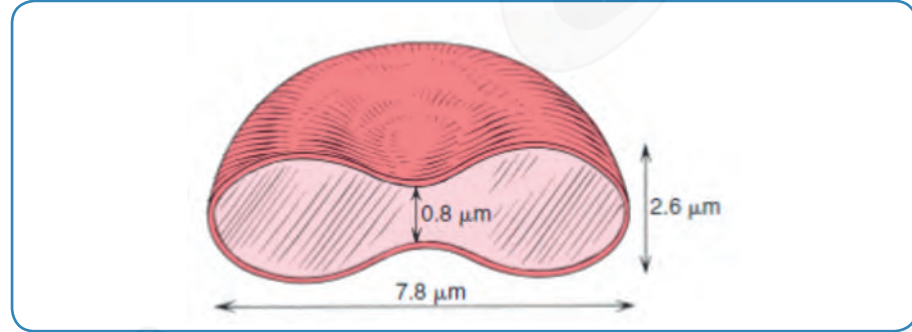
- ✓ **Sadece asidofilik sitoplazma** kalır.
- ✓ Bu fazın geç evrelerinde makrofajlarca fagosite edilen **nükleus atılır**. Yani **nükleusun son görüldüğü ve atıldığı** evredir.
- ✓ Hemoglobin sentezi arttıkça çekirdek çapı küçülür ve serbest ribozomlar azalır.
- ✓ Bu dönemde **maksimum kromatin yoğunluğu** içerir.

Retikülosit:

- ✓ Hücrede az sayıda poliribozom bulunur. Krezil mavi ile zayıfça boyanır. Hemogloblin sentezi az da olsa izlenir.
- ✓ Retikülositler dolaşıma %1 oranında katılır, **poliribozomlarını kaybeder.**
- ✓ Hızla olgun eritrosit olurlar.

Eritrosit:

- ✓ **Çekirdeği ve organelleri yoktur.**



Bikonkav eritrosit

- ✓ **Bikonkav disk** şeklinde izlenirler.
- ✓ Alyuvarların büyüklüğü **7 µm**'dir.

Eritrositlerin yapısal özellikleri:

- ✓ Çapları **9 µm'den büyük** olan alyuvarlara **makrosit** denir.
- ✓ Çapları **6 µm'den küçük** olan alyuvarlara ise **mikrosit** denir.
- ✓ **Farklı çapta** bulunan eritrosit yüzdesi fazla olursa **anizositoz** denir.
- ✓ Eritrositlerin **normal biçimlerini kaybetmesine poikilositoz** adı verilir.
- ✓ **%33 oranında hemoglobin** içeren normal eritrosit için **normokrom** tanımı kullanılır.

İnsan kırmızı kan hücrelerinin karakteristikleri

		Erkek	Kadın
Hematokrit (Hct) (%)		47	42
Eritrosit ($10^6/\mu\text{L}$)		5.4	4.8
Hemoglobin (Hb) (g/dL)		16	14
Ortalama korpusküler volüm (MCV) (fL)	$= \frac{\text{Hct} \times 10}{\text{RBC} (10^6/\mu\text{L})}$	87	87
Ortalama korpusküler hemoglobin (MCH) (pg)	$= \frac{\text{Hb} \times 10}{\text{RBC} (10^6/\mu\text{L})}$	29	29
Ortalama korpusküler hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) (g/dL)	$= \frac{\text{Hb} \times 100}{\text{Hct}}$	34	34
Ortalama hücre volümü (MCD) (μm)	= Yaymadaki 500 hücrenin ortalama çapı	7.5	7.5