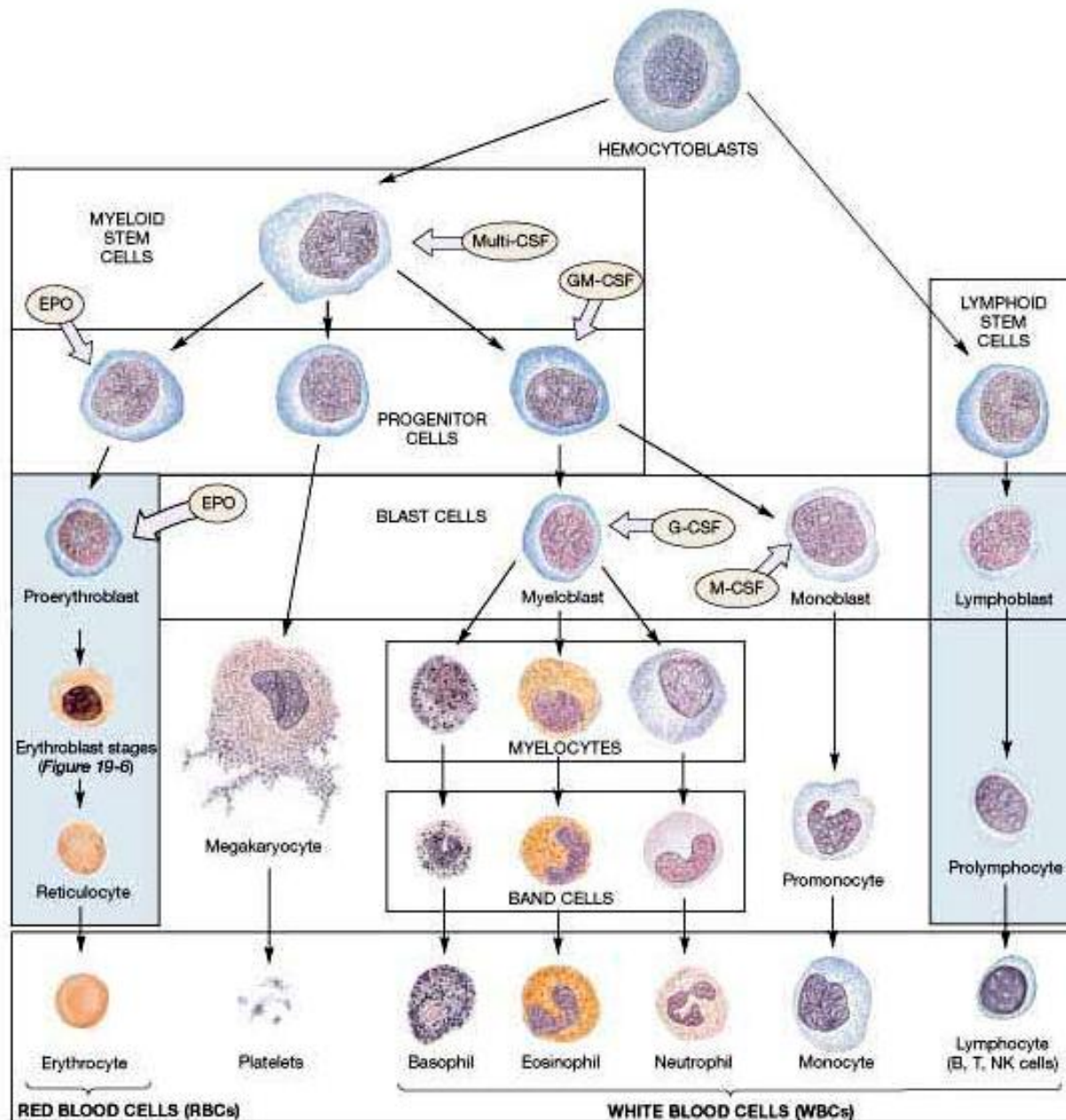


# Granülosit Seri ve Hastalıkları



• **FIGURE 19-10** The Origins and Differentiation of Blood Cells. Hemocytoblast divisions give rise to myeloid and lymphoid stem cells. Lymphoid stem cells produce the various classes of lymphocytes. Myeloid stem

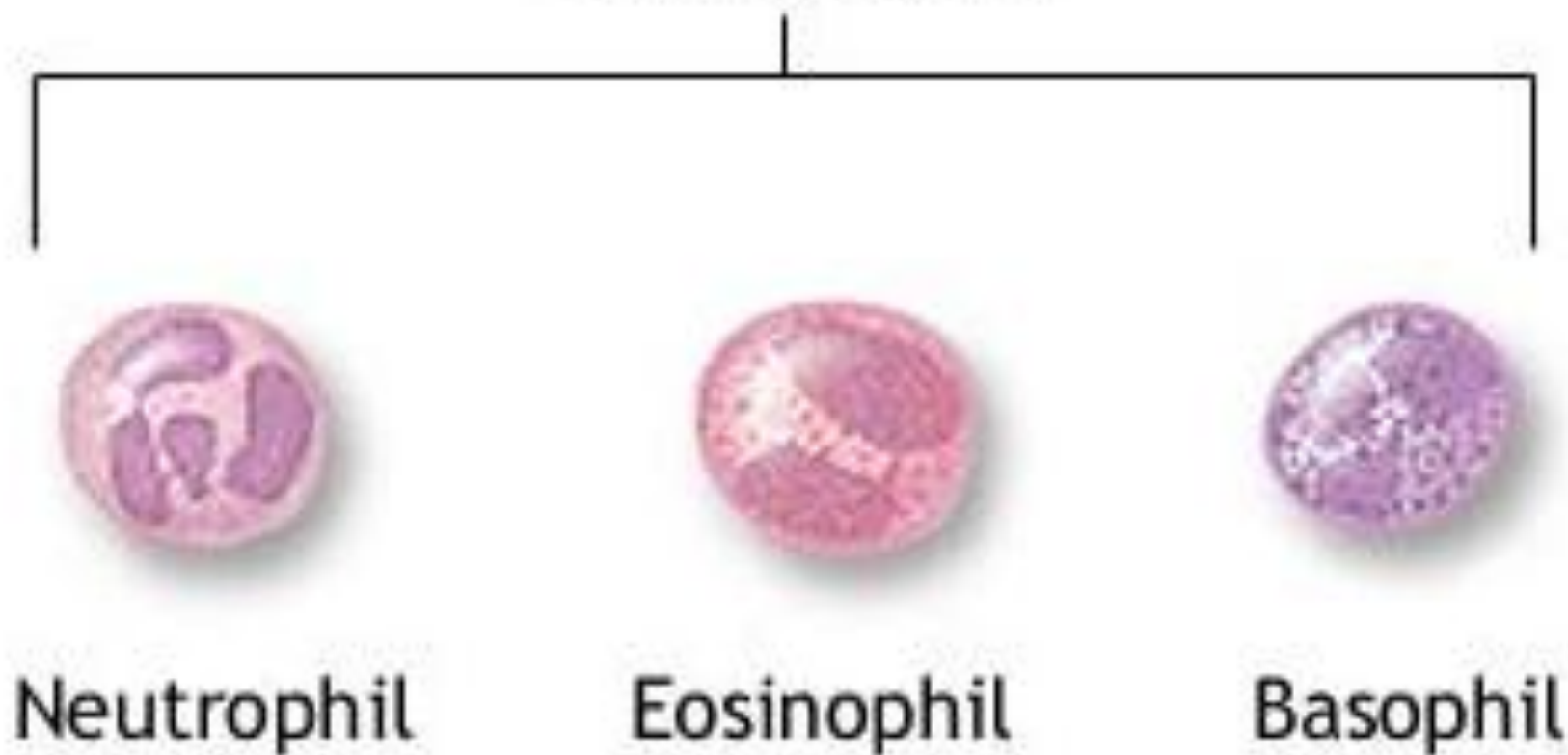
# Granulositler

- Granülositler, sitoplazmalarındaki granüller ile karakteristiktir.
- Lökositlerin ~ % 70ini oluştururlar
- Polimorf nükleer lökositler olarak da adlandırılır  
(Çekirdeklerinin değişik şekillerde olması nedeniyle bu adı alır)
- Granüllerinin boyanma özelliklerine göre:
  - Nötrofiller
  - Bazofiller
  - Eozinofiller olarak gruplanırlar

# Granulositlerin 6 olgunlaşma evresini değerlendirirken kullanılan kriterler:

1. Hücre çapı (olgunlaştıkça azalır)
2. Hücrenin hacmi (olgunlaştıkça azalır)
3. Kromatin yoğunluğu (olgunlaştıkça çekirdekte kromatin yoğunlaşır)
4. Olgunlaşınca çekirdekdeki nukleol (çekirdekçik) kaybolur
5. Olgunlaştıkça sitoplazmik granüller oluşur
6. Sitoplazma olgunlaştıkça daha bazofilik (mavi) boyanır

# Granulocytes










# Nötrofiller

- 4 tip sitoplazmik granül içerirler.
- **Primer granül** (azurofilik, ilk oluşan daha iri granüller): **Myelopereksidaz(MPO)**, asid hidrolaz, proteaz ve bakteriyel katyonik proteinler içerir.  
*Bakteri ve mantarların öldürülmesinde etkili*
- **Sekonder granül**: **Spesifik** granül olarak da bilinir.  
**Lizozim**, vit-B12 bağlayıcı protein, laktoferrin içerir  
Kemotaktik , opsonik ve adezyon protein reseptörleri içerir
- **Jelatinaz granüller**: Spesifik granüllerin bir alt grubu kabul edilirler
- **Sekretuar veziküller**: Alkalın fosfataz içerir

# Nötrofil fonksiyonu-1

- **Kemotaksis:** Bakteriler veya inflamatuvar araçılardan salınan kemotaktik ajanlara doğru hareket ederler.
- **Endotele yapışma ve endotelden geçme:** Hücre **adezyon** molekülleri aracılığı ile endotele yapışırlar.
  - İntegrinler önemli rol oynar: CD11a/CD18 (LFA), CD11b/CD18 (Mac1) ve CD11c/CD18

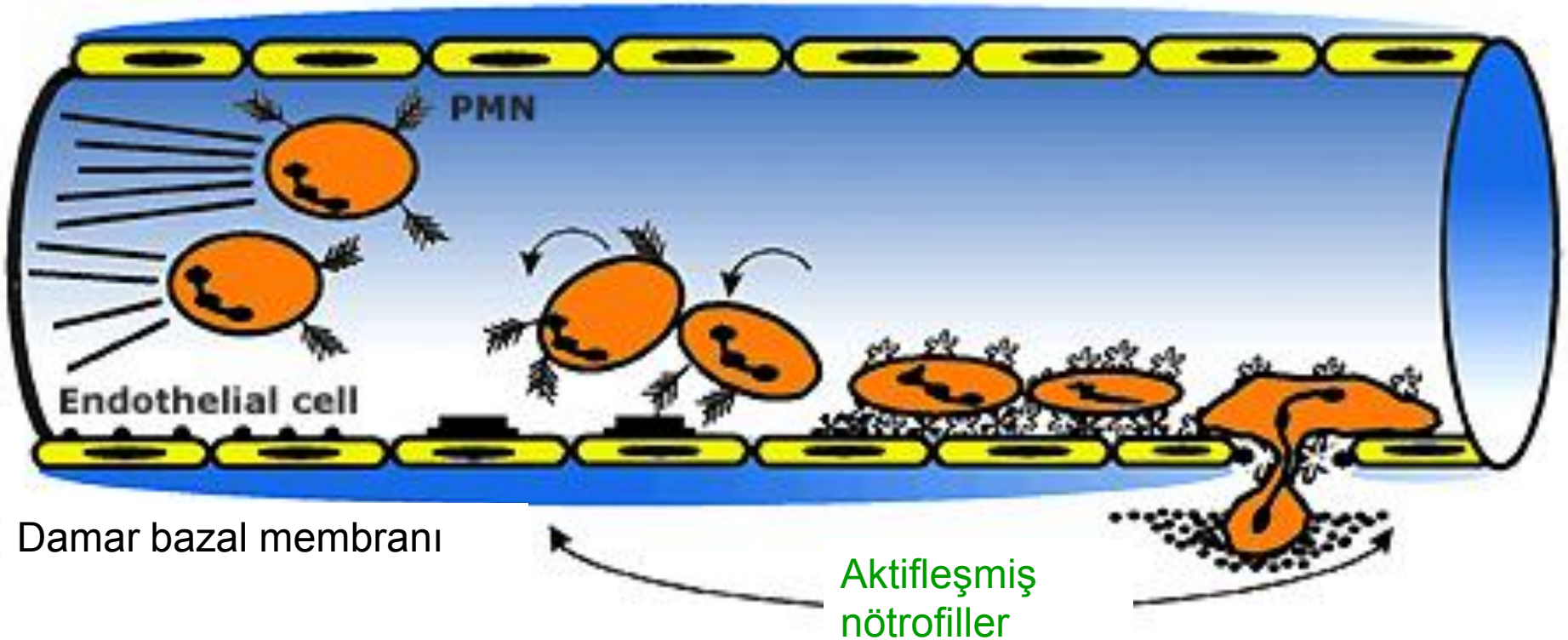
	L-selectin SleX ligand		ICAM-2
	E-selectin		ICAM-1
	Granular enzymes		MAC-1
			PECAM-1

Serbest dolaşan

yuvarlanan

Adezyon  
(endotele tutunma)

Damardan çıkış

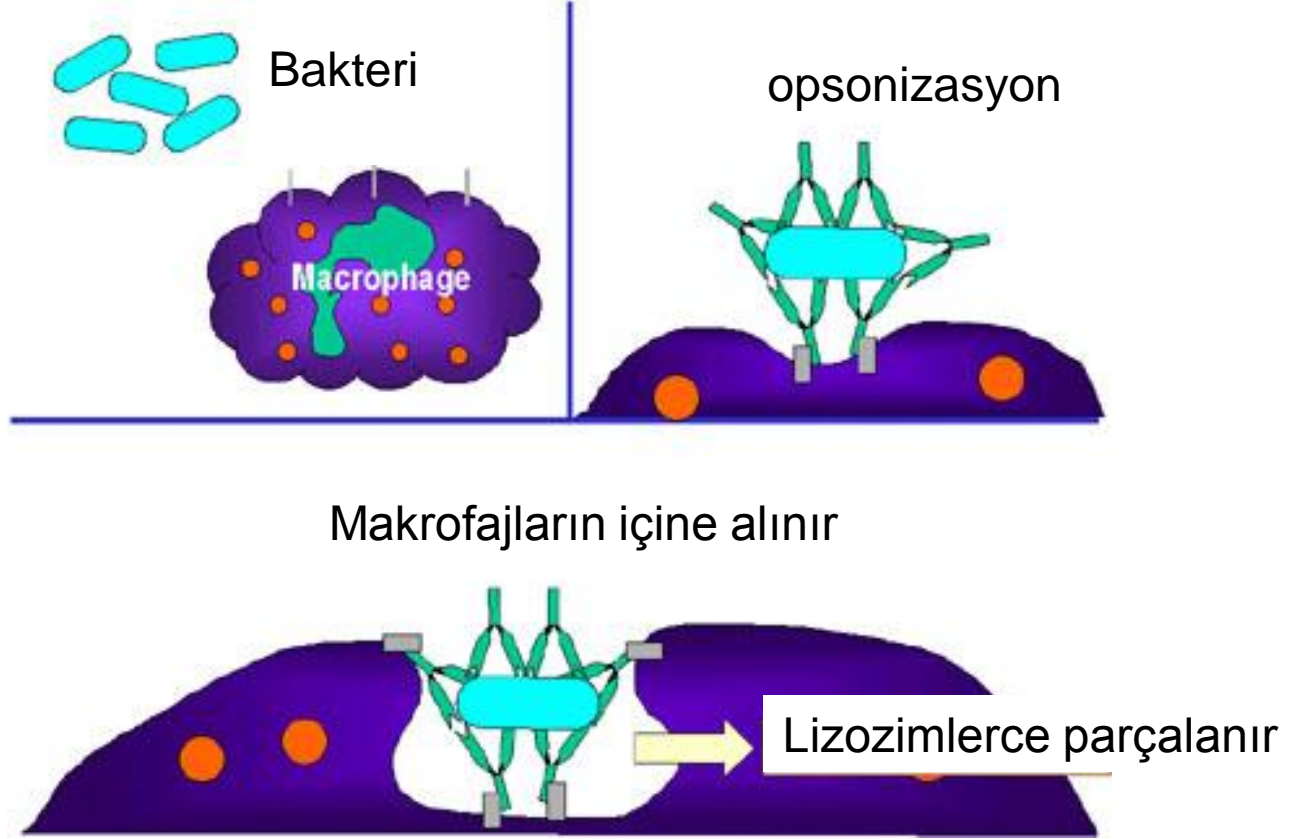




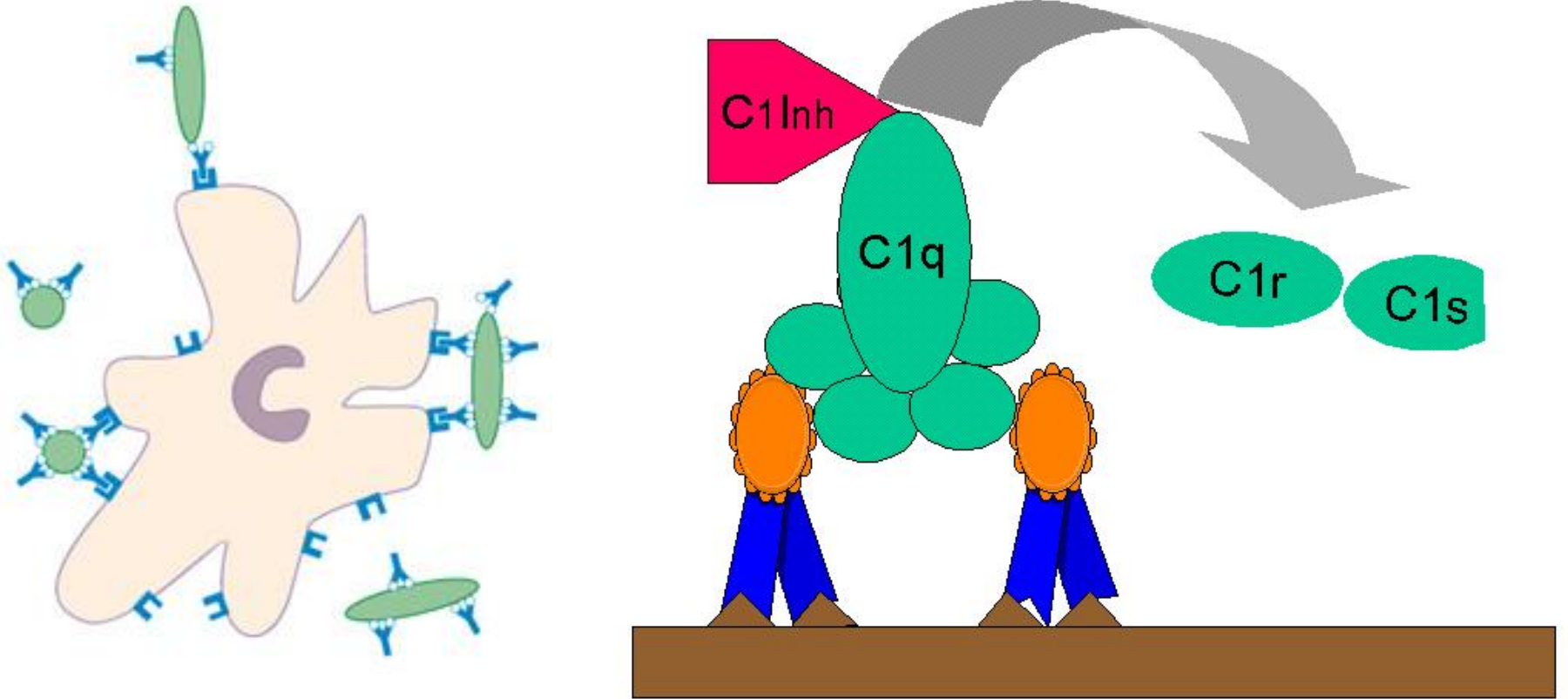
# Nötrofil fonksiyonu-2

- **Fagositoz:** Mikroorganizmaların yüzeyindeki opsoninler (işaretleyiciler) tarafından uyarılan nötrofiller, bu hedefleri fagositozla yok eder.
  - Önemli opsoninler: immunoglobulinler, özellikle IgG ve kompleman komponentleri, özellikle C3b
- **Mikrobiale öldürme:** Oksijen bağımlı bir mekanizma, reaktif nitrojen bileşikleri ve oksidatif olmayan mekanizmalar etkili olur (“defensinler”)

# Opsonizasyon örneđi



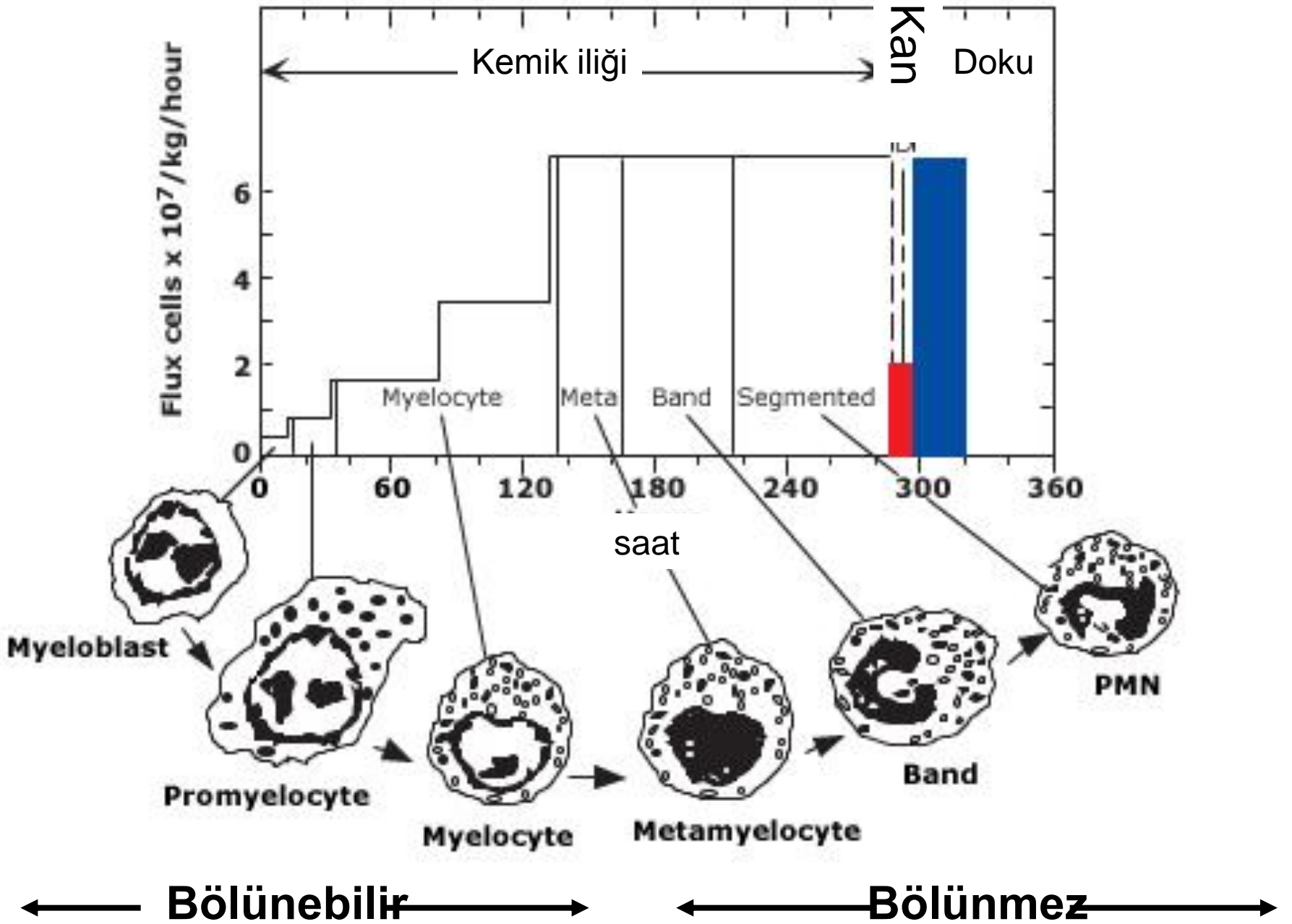
Üzerine antikor bağlanan partiküller, bu yolla işaretlenmiş olup (opsonizasyon); Ig reseptörleri taşıyan fagositer hücreler ve/veya Kompleman sistemine bağlanarak yok olmaya doğru giderler



# Nötrofil Kinetikleri

Total vücut nötrofil havuzu:

- **Kemik iliği depo** kompartmanı:  $\sim 2 \times 10^9$  hücre/kg
- **Kan** komponenti:  $\sim 0,7 \times 10^9$  hücre/kg (yarısı dolaşımda ve diğer yarısı endotel boyunca adhere olur veya yuvarlanır).
- **Damardışı** kompartman: Bilinmiyor.



# Nötrofil Hastalıkları

- Fonksiyonel bozukluklar
- Sayısal anomalilerden (artma, azalma)

kaynaklanabilir

# Nötrofil fonksiyon bozukluğu belirtileri

- İmmun yanıt bozukluklarınının ~ % 6sı nötrofil fonksiyon bozukluklarından kaynaklanır
- Tekrarlayıcı enfeksiyonlar (özellikle bakteriyal)
- Mantar enfeksiyonları: Kandida ve Aspergillus
- Cilt, ağız, orafarenks ve solunum yolunu tutan enfeksiyonlar tipiktir

# Konjenital Nötrofil Fonksiyon Bozukluğu

- Kronik granülomatöz hastalıklar en sık görülenidir( NADPH oksidaz eksikliği var)
- Miyeloperoksidaz eksikliği
- Bazı hastalarda morfolojik anormallikler olur, fakat fonksiyon bozukluğu olmaz.



# Edinsel Nötrofil Fonksiyon Bozukluğu

- **Kemotaksis bozukluğu**
  - Otoimmün hastalıklar: SLE, RA, polimiyozit
  - Diabetes Mellitus
  - Sarkoidoz
  - Lepra
  - Hodgkin Hastalığı
  - Ciddi malnütrisyon
  - Hemodiyaliz
  - Ciddi hipopotasemi
  - Graft versus host hastalığı
  - ATG tedavisi

# Edinsel Nötrofil Fonksiyon Bozukluğu

- **Opsonizasyonda bozulmaya bağlı fagositozda azalma**
  - Multiple myeloma
  - Edinsel hipogamaglobulinemi
  - Asplenizm

# Nötrofil fonksiyonlarının ölçümünde kullanılan testler I

- **Nötrofil izolasyonu gerekir :**
  - Taze kanla ve hücreleri hırpalamadan çalışmak önem taşır,
  - Heparinli kan örnekleri kullanılır
  - Genellikle kan örnekleri bekletilmeden 2-3 saat içinde çalışılmalıdır (NBT testi hariç)
  - Taşınma sırasında soğuğa maruz kalmamalıdır
  - Camla uzun süre temas etmemeli, plastik malzemeler kullanılmalıdır

# Nötrofil fonksiyonlarının ölçümünde kullanılan testler II

- **Nötrofillere karşı gelişmiş antikorların aranması**
  - Hasta serumu, nötrofil havuzuna eklenip nötrofillere bağlanan bir antikor varlığı aglutinasyon oluşumuna göre değerlendirilir (başka ölçüm yöntemleri de var)
- **Nötrofil fonksiyonlarının değerlendirilmesi**
  - Bakteri öldürebilme testi
  - NBT testi
  - Kemotaksis ölçümü
  - Lökosit adezyon eksikliklerinin değerlendirilmesi

# Nötrofil fonksiyonlarının ölçümünde kullanılan testler III

- **Bakteri Öldürebilme Testi**

- Birçok fonksiyonu birlikte ölçen bir testtir
- Staf. Aureus ile nötrofiller bir süre birlikte bekletilip belli zama aralıklarında (yarım saatlik aralarla 4 kez ) alınan örneklerdeki nötrofiller parçalanıp kültür vasatına alınır ve çoğalan koloni sayısı ölçülür.
- Normalde yarım saat nötrofille kalan bakterilerin %90ı parçalanacağından bu bakteriler koloni oluşturup çoğalamaz ancak fonksiyon bozuk ise koloni sayısı yüksek bulunur

# Nötrofil fonksiyonlarının ölçümünde kullanılan testler IV

- **NBT (Nitro Blue Tetrazolium) testi:**

Nötrofillerde oksidasyon yoluyla görülen fonksiyonları değerlendirebilir (“respiratuvar burst” ölçümü)

Normal nötrofiller NBT boyasını indirgeyerek sarı renkli suda çözünen bir formazana çevirir. Oluşan formazan, sitoplazmada koyu mavi granuler bir boyanmaya sebep olur. Oksidasyon sistemi bozursa bu dönüşüm ve boyanma gözlenmez

**Normal (+ test sonucu):** Büyük hücreler, truncu-kırmızı çekirdek, mavi sitoplazma boyanması

**Anormal(- test sonucu):** Küçük hücreler, truncu-kırmızı çekirdek, renksiz sitoplazma

# Nötrofil fonksiyonlarının ölçümünde kullanılan testler V

- **Kemotaksis ölçümü**

Nötrofillerin

Agaroz altında ya da

“Boyden Chamber” denen bir bölmede

hareketlerinin takibi ile yapılır

Agaroz testinde: Kimyasal kemotaktik bir ajan ve nötrofiller agarozda belli aralık ve derinliklerde açılan kuyulara pipetlenerek 15 dk- 2 saat beklenir. Nötrofillerin hareketi gözle değerlendirilerek ölçülür, normal ile karşılaştırılır(1.15-1.75mm hedefe doğru, 0.15-0.77 mm çeşitli yönlerde doğru)

# Nötrofil fonksiyonlarının ölçümünde kullanılan testler VI

- Lökositlerin adezyon özelliklerinin değerlendirilmesi

Genellikle Akım sitometresinde, hücrelerin yüzeyindeki adezyon moleküllerini tespit edebilecek çalışmalar yapılarak değerlendirilir

CD11a/CD18 , LFA-1, CD11b gibi hücre yüzey moleküllerine özgün floresanla işaretli antikolar kullanılır



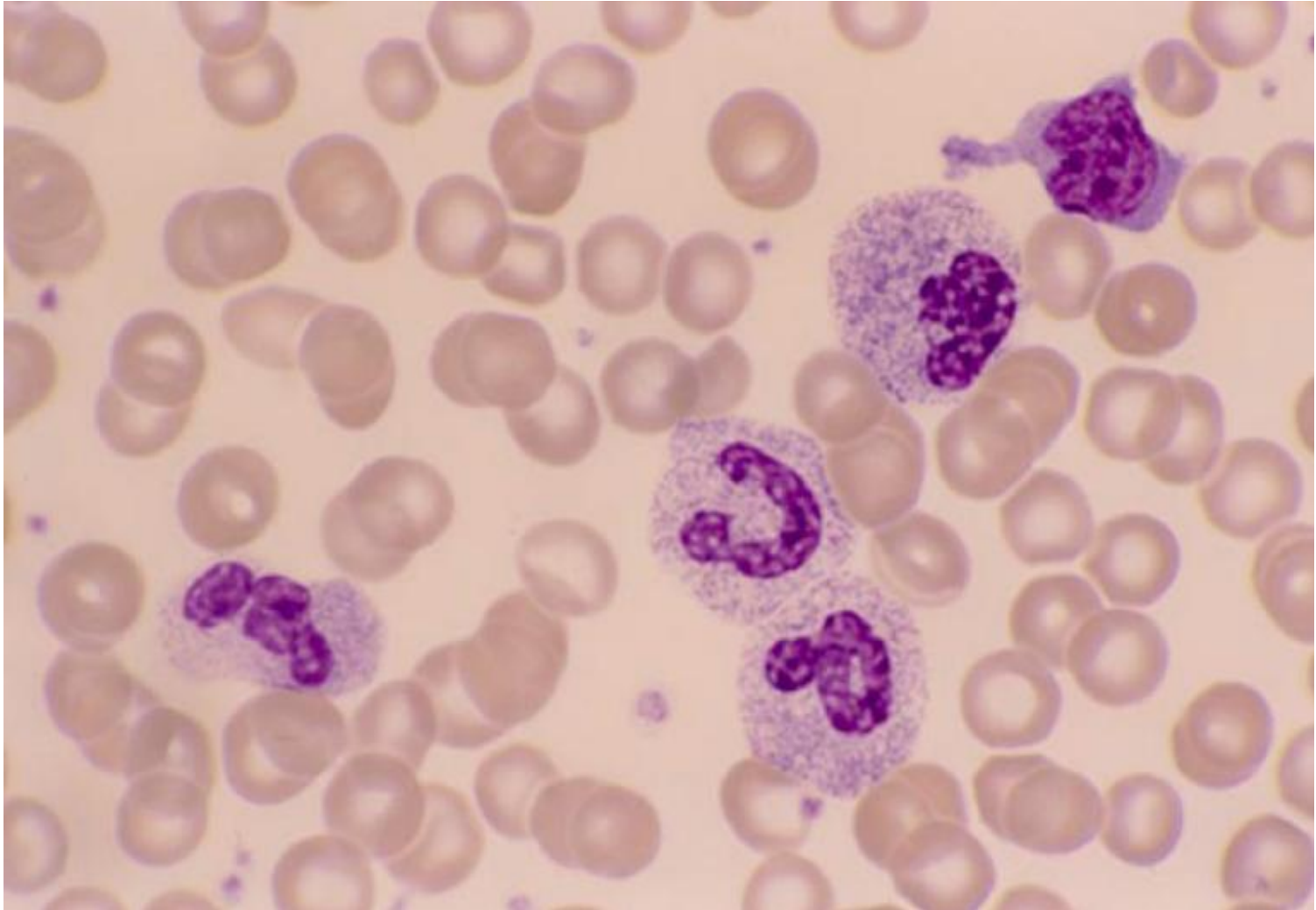
# Nötrofillerin Sayısal Anormallikleri

- Artış (nötrofili):

Lökosit sayısı  $< 11.000$  h/ $\mu$ L iken Nötrofil sayısı  $> 7700$  h/ $\mu$ L dir

- Azalma (nötropeni) : Nötrofil sayısı  $< 1500$  h/ $\mu$ L dir

# Nötrofili



# Nötrofili Nedenleri

- Enfeksiyonlar
- Doku hasarı veya nekroz: Cerrahi, yanık, travma, miyokard enfarktüsü, hipertermi
- İnflamatuar bozukluklar: Romatoid artrit, diğer otoimmün bozukluklar, gut
- Akut stres, ağır fiziksel egzersiz, inme
- Sigara kullanımı
- Akut kanama
- Hemoliz: Akut yada kronik
- Metabolik bozukluklar: Diyabetik ketoasidoz
- Hodgkin lenfoma ve diğer maliniteler
- İlaçlar: Lityum, **kortikosteroidler**, epinefrin, hematopoetik büyüme faktörleri
- Dalığın bulunmaması
- Kronik idiyopatik nötrofili
- Herediter nötrofili

# Nötropeni

- $< 1500 \text{ h/ } \mu\text{L}$  ( $1,5 \times 10^9/\text{L}$ )
- Nötrofil sayısı  $>1000 \text{ h/ } \mu\text{L}$  üzerinde ise ciddi enfeksiyonlardan görülmez.
- $500\text{-}1000 \text{ h/ } \mu\text{L}$  ise enfeksiyon riski hafifçe artar.
- $<500 \text{ h/ } \mu\text{L}$  ciddi enfeksiyon riski vardır

# Konjenital veya Kronik Nötropeni Nedenleri

- Ciddi konjenital nötropeni (Kostmann Sendromu)
- Siklik Nötropeni
- Kronik benign nötropeni
- İdiyopatik kronik ciddi nötropeni
- Konjenital immun yetmezliğe eşlik eden nötropeni
  - X-bağlı agamaglobulinemi
  - Hiper IgM Sendromu
  - Ailevi
- Fenotipik anormalliklere eşlik eden nötropeni
- Schwachman Sendromu: Metafiz kondroplazi, dwarfizm, pankreas yetmezliği, nötropeni
- Diskeratozis konjenita
- Barth sendromu: X-bağlı resesif kardiyoskeletal miyopati ve nötropeni

# Edinsel Nötropeni

- İnfeksiyon: Viral, bakteriyel, riketsiya, protozoal, fungal
- İlaçlar
- İmmun
  - İzoimmün neonatal nötropeni
  - Kronik immün nötropeni
  - Diğer immunolojik nedenler
- Felty Sendromu: RA, Splenomegali ve nötropeni
- Nütrisyonel: Ciddi kaşeksi, kobalamin ve folat eksikliği, bakır eksikliği
- T- $\gamma$  lenfositoz
- Saçlı hücreli lösemi
- Aplastik anemi
- Miyelodisplastik sendrom
- Akut lösemiler

# Eozinofili

- Normladede Lökositlerin %0-7sini oluşturur
- Arttığı durumlar:
  - Neoplazmlar
  - Allerjenler ve astım
  - Addison hastalığı
  - Kollajen vasküler bozukluklar
  - Parazit infeksiyonları vd.
  - İdiyopatik hipereozinofilik sendrom (en az 6 ay  $>1500/mcl$ )
  - Kronik eozinofilik lösemi

# Bazofili

- $>150/mcl$
- Kronik miyeloproliferatif hastalıklar:
  - Kronik myeloid lösemi
  - Polisitemi vera
  - Esansiyel trombositemi
  - Agnojeneik myeloid metaplazi
- Enfeksiyonlar: Kronik sinuzit, varisella, çiçek hastalığı
- Ülseratif kolit
- Akciğer karsinomu
- Nefrotik sendrom
- Akut bazofilik lösemi