

Kanda Bulunan Hücreler Hakkında Genel Bilgiler

Hematopoez: Kan Hücrelerinin Yapımı

Gelişim Alanları

Gebelikte 24. haftanın sonunda Hematopoezin merkezi Kemik İliği(KI) dir

Doğumdan sonra Hematopoez

- KI de,
- 6-7 yaştan sonra sadece uzun kemiklerin uçları ve yassı kemiklerde (kırmızı ilik) devam eder
- Aneminin eşlik ettiği çeşitli hastalıklarda karaciğer, dalak lenf nodunda Adrenal bezler, kıkırdak, yağ doku ve hatta böbreklerde de görülebilir (**Ekstra Meduller Hematopoez**)

Erişkinde Hematopoietik Doku Kemik İliği

- Kırmızı İlik
Gelişiminin farklı evrelerindeki Kan Hücreleri ve Makrofajlar, Damarsal yapılar
- Sarı ilik (6-7. yaşlarda artar) Kırmızı ilik içinde saçılm olarak da bulunur (adiposit, MSC, Makrofajlar)
- **Kİ nin üç temel elemanı**

Hematopoietik Hücreler

Stromal Hücreler (MSC den köken alır)

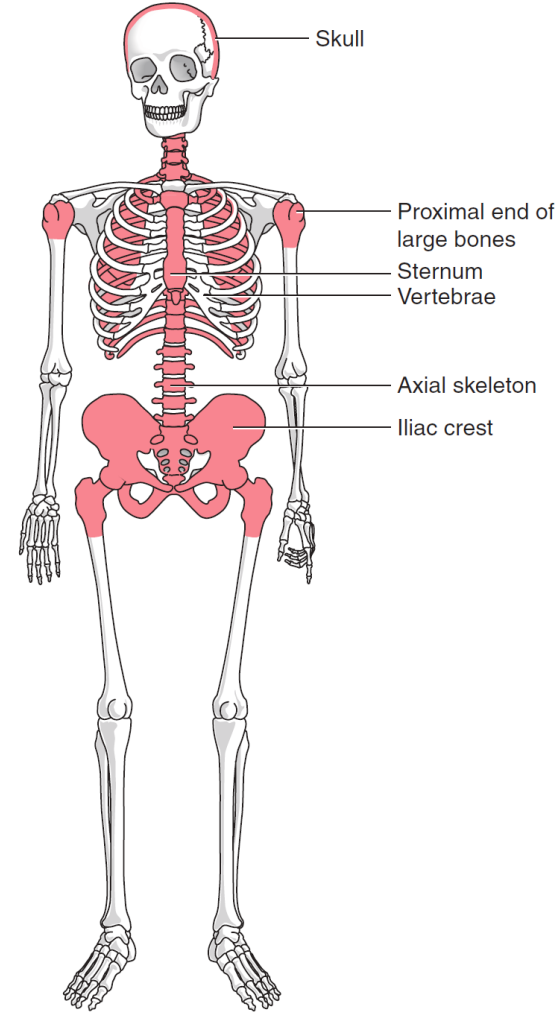
Endotelial H

Adipozitler

Osteoblastlar-Osteoklastlar

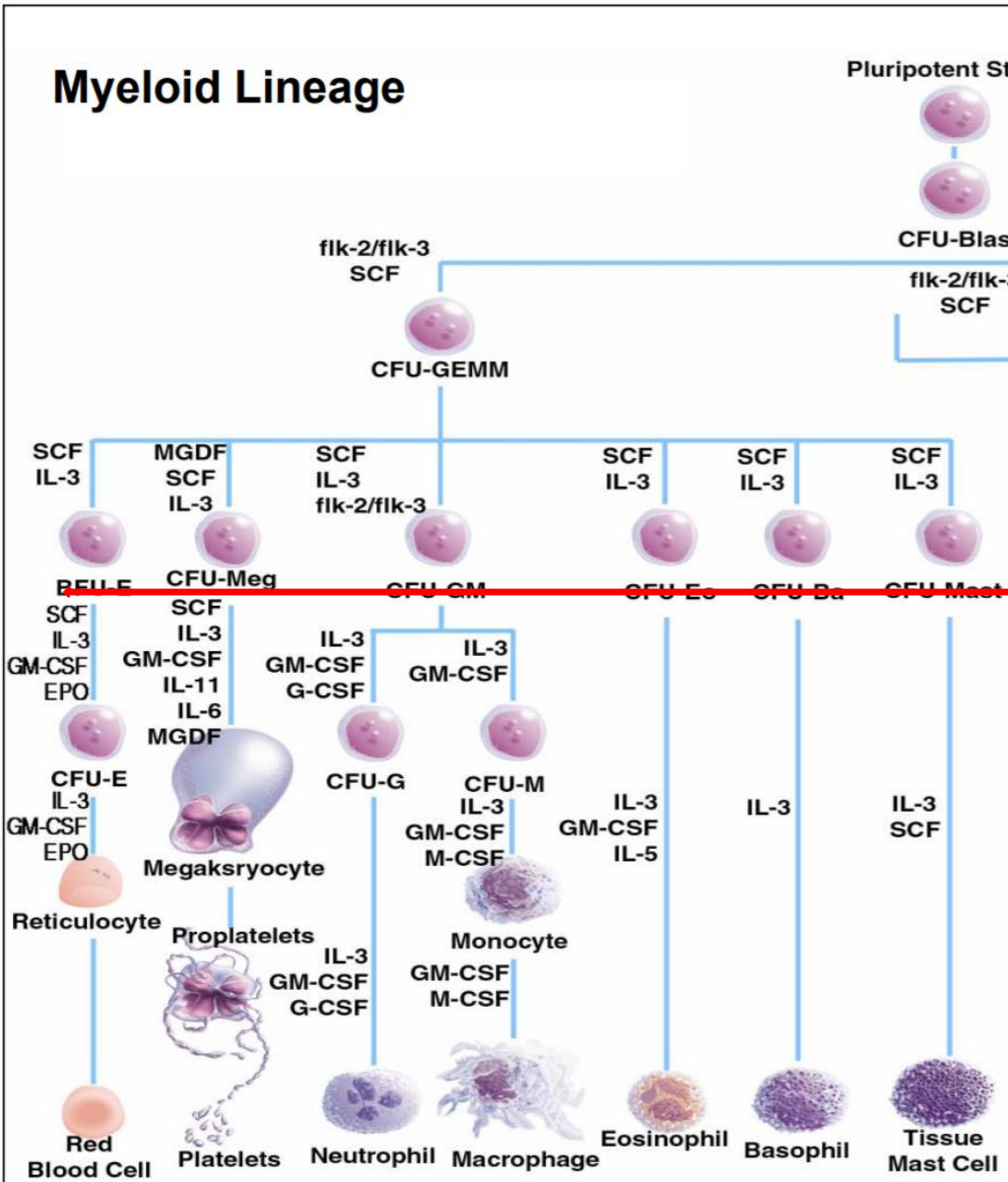
Retiküler Adventistyal hücreler(fibroblas

Damarsal Yapılar (arter, ven ve damarsal sinüsler)

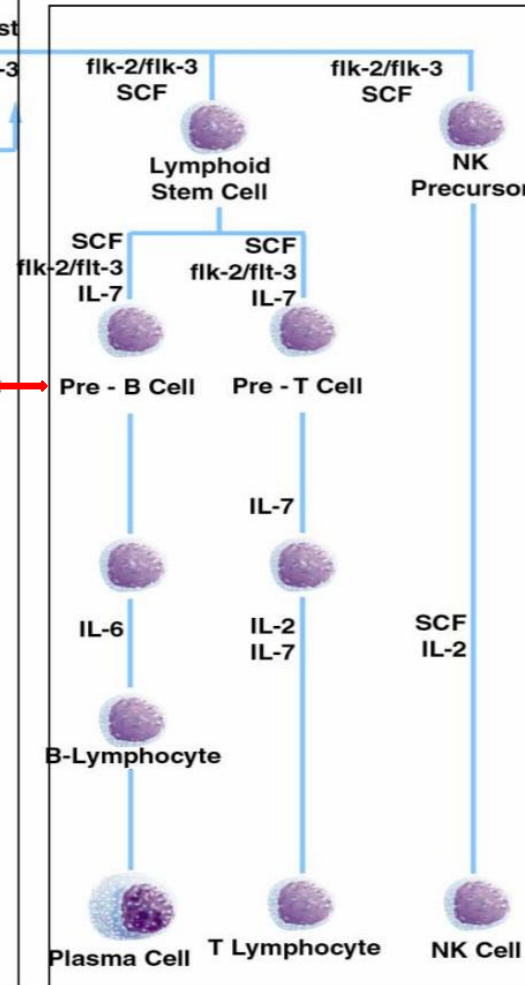


Kandaki Hücrelerin Tümü Multipotent Bir Kök Hücre Olan Hematopoietik Kök Hücreden Köken alır

Myeloid Lineage



Lymphoid Lineage



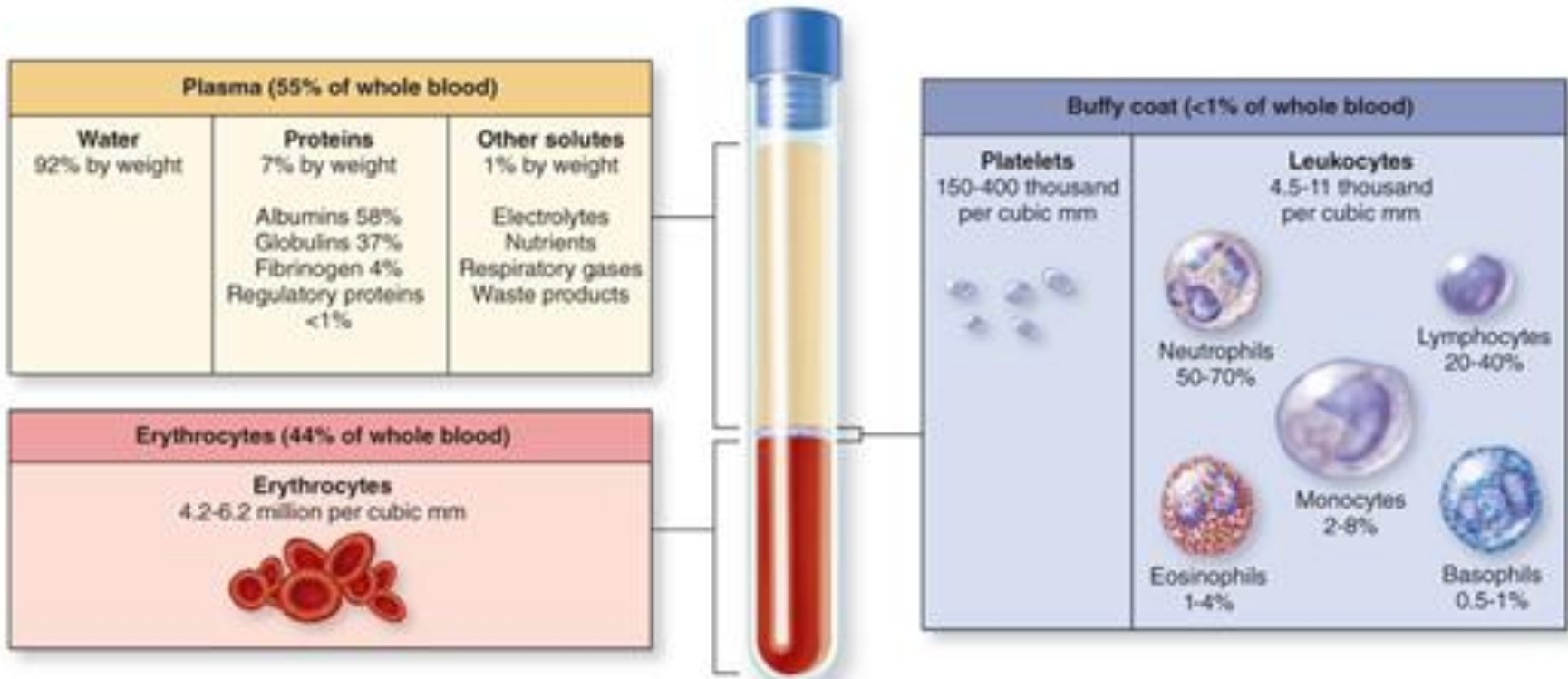
Pluripotent stem cell

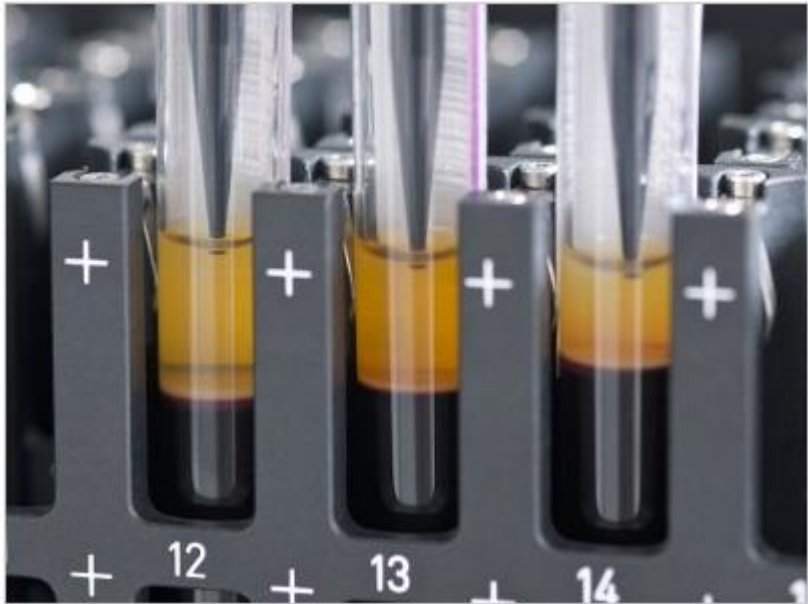
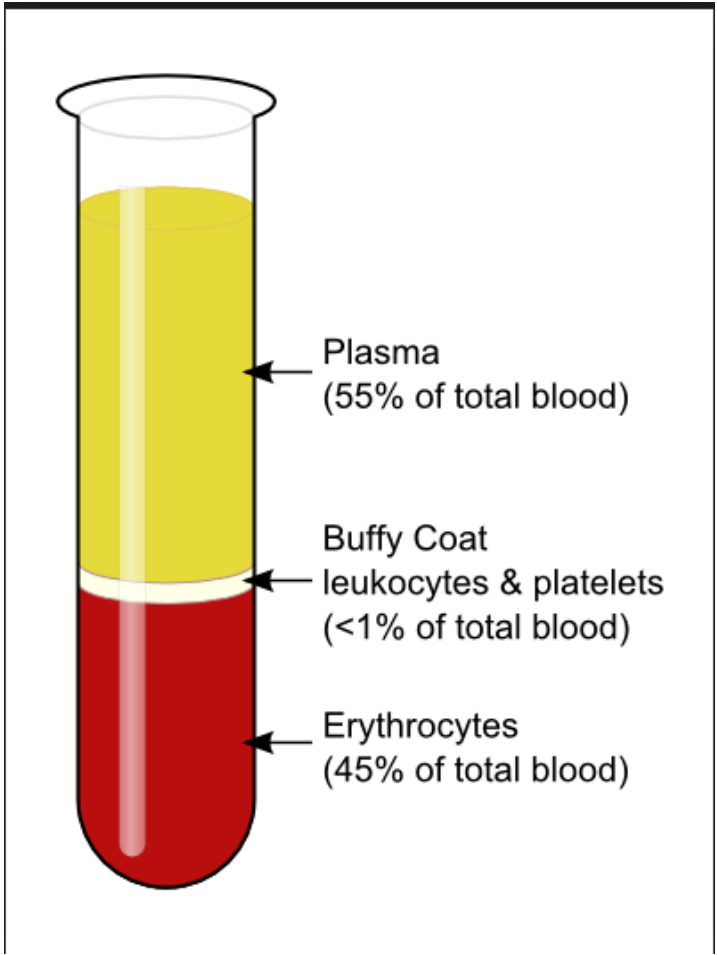
Lineage restricted (committed) stem cells

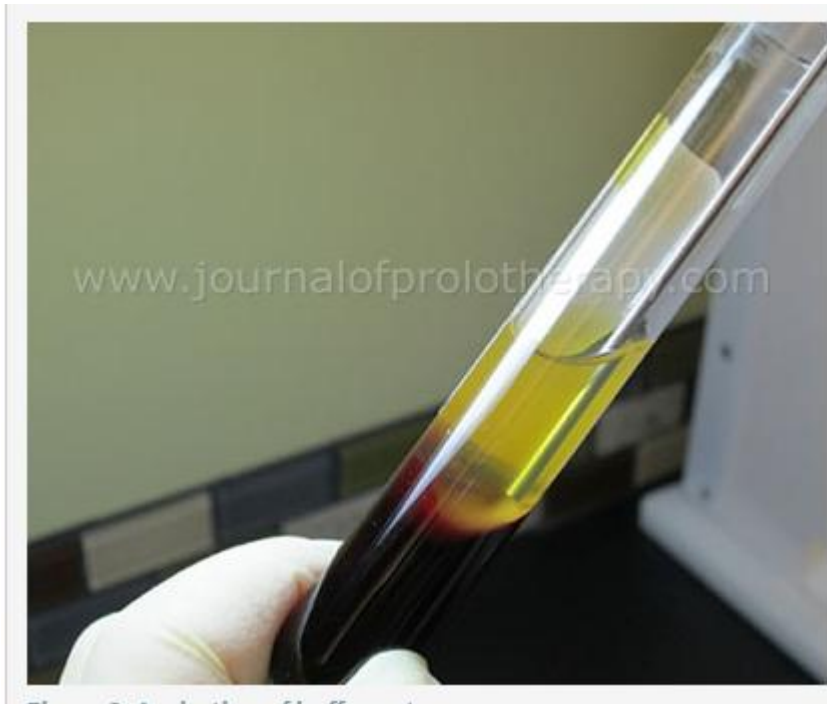
Differentiating cells

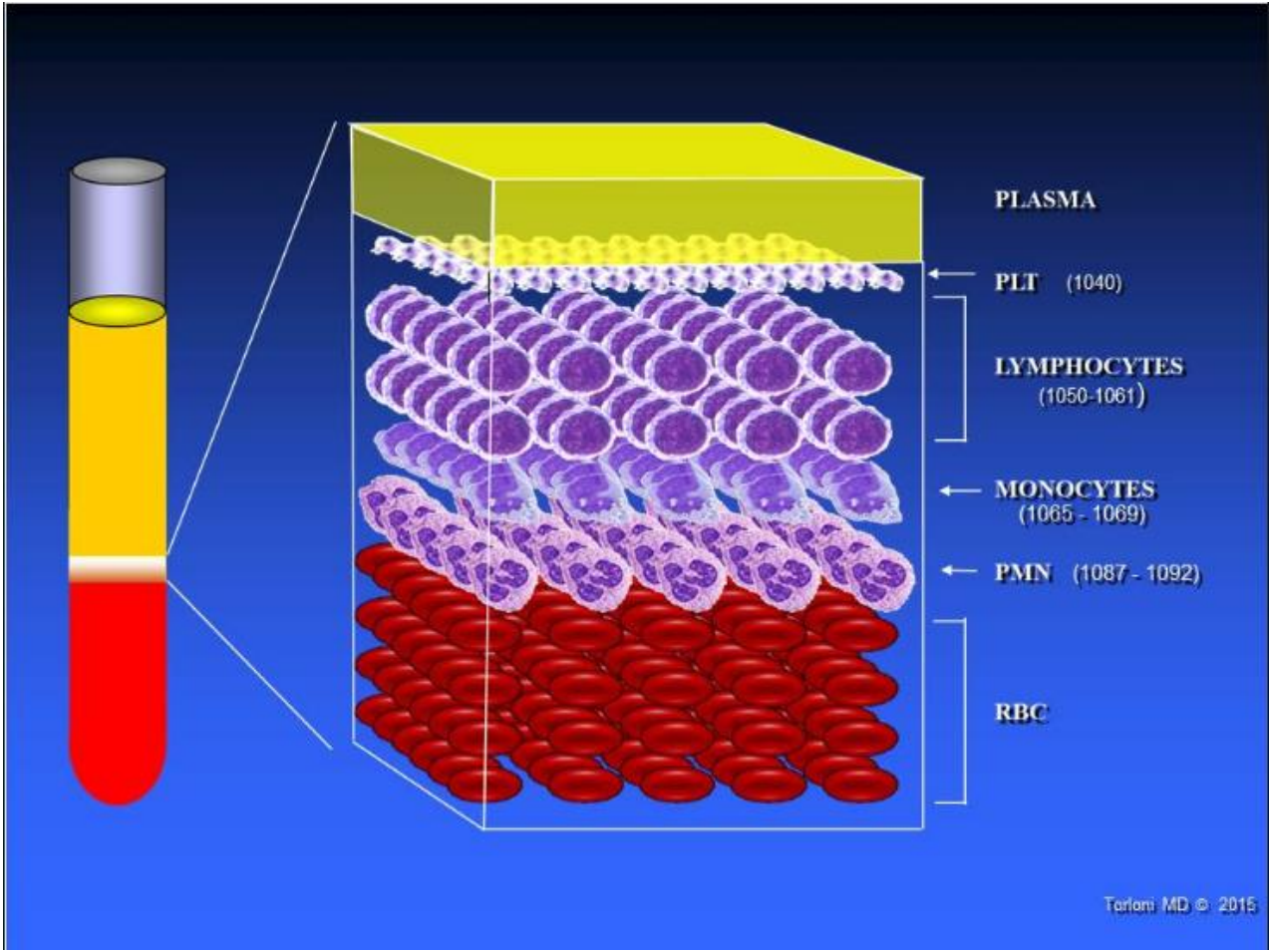
Differentiated cells

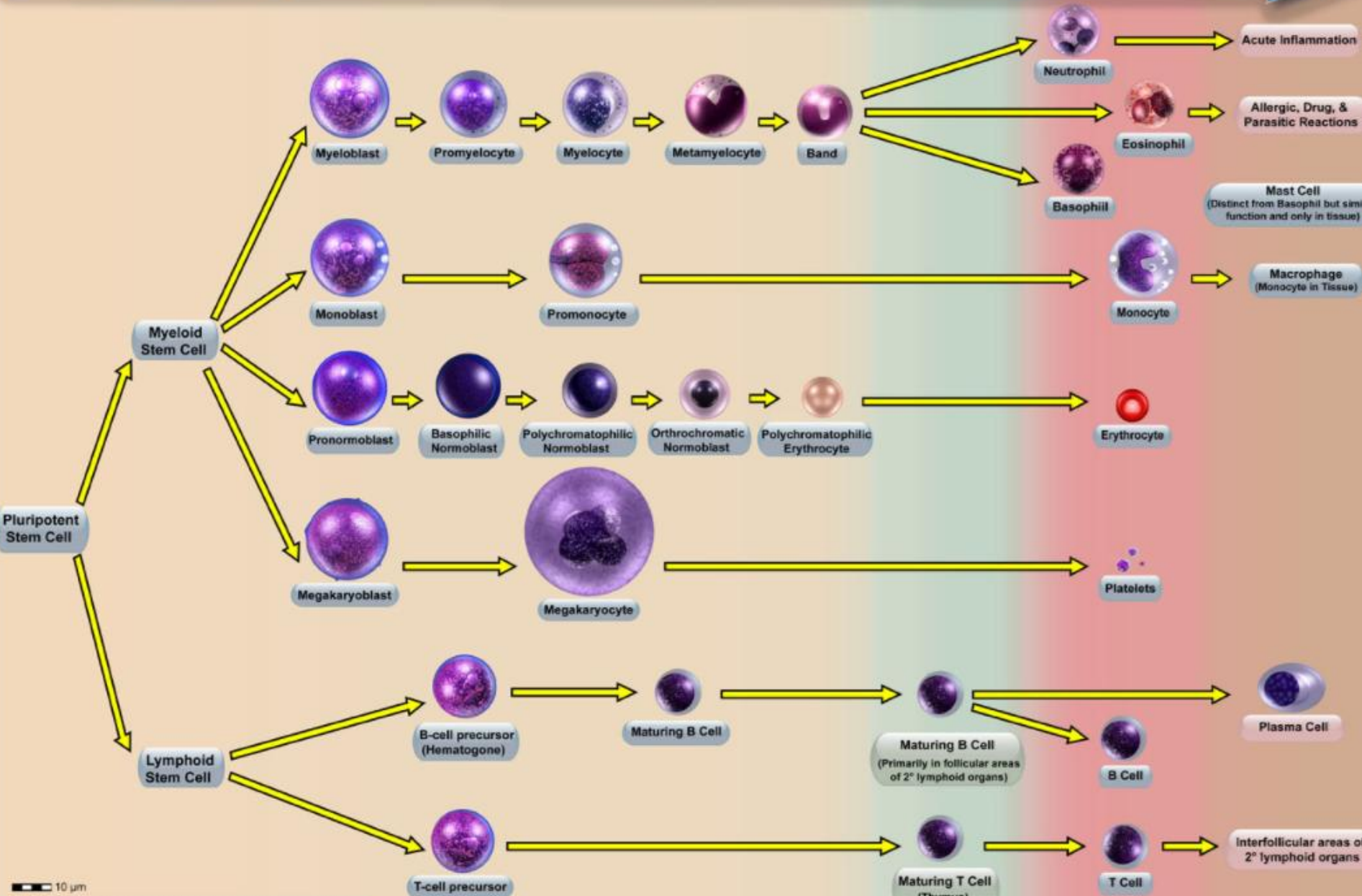
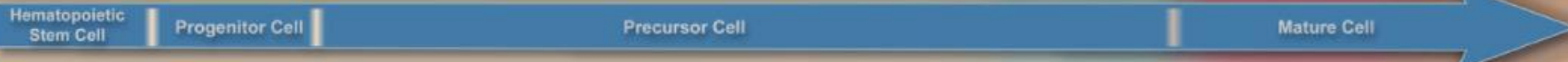
Kan ve Bileşenleri





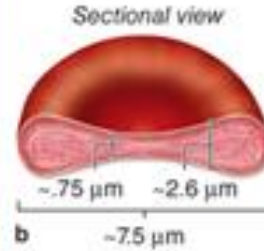
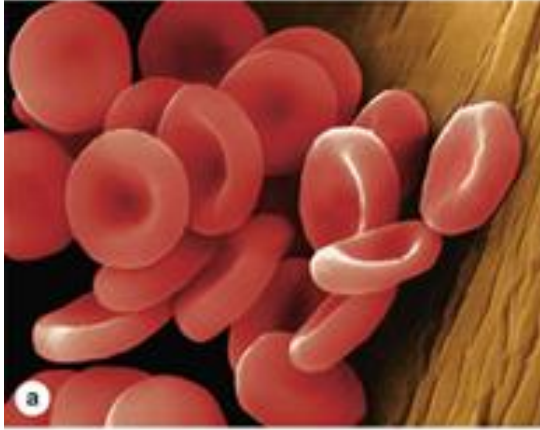






ERİTROSİTLER

Normal human erythrocytes.

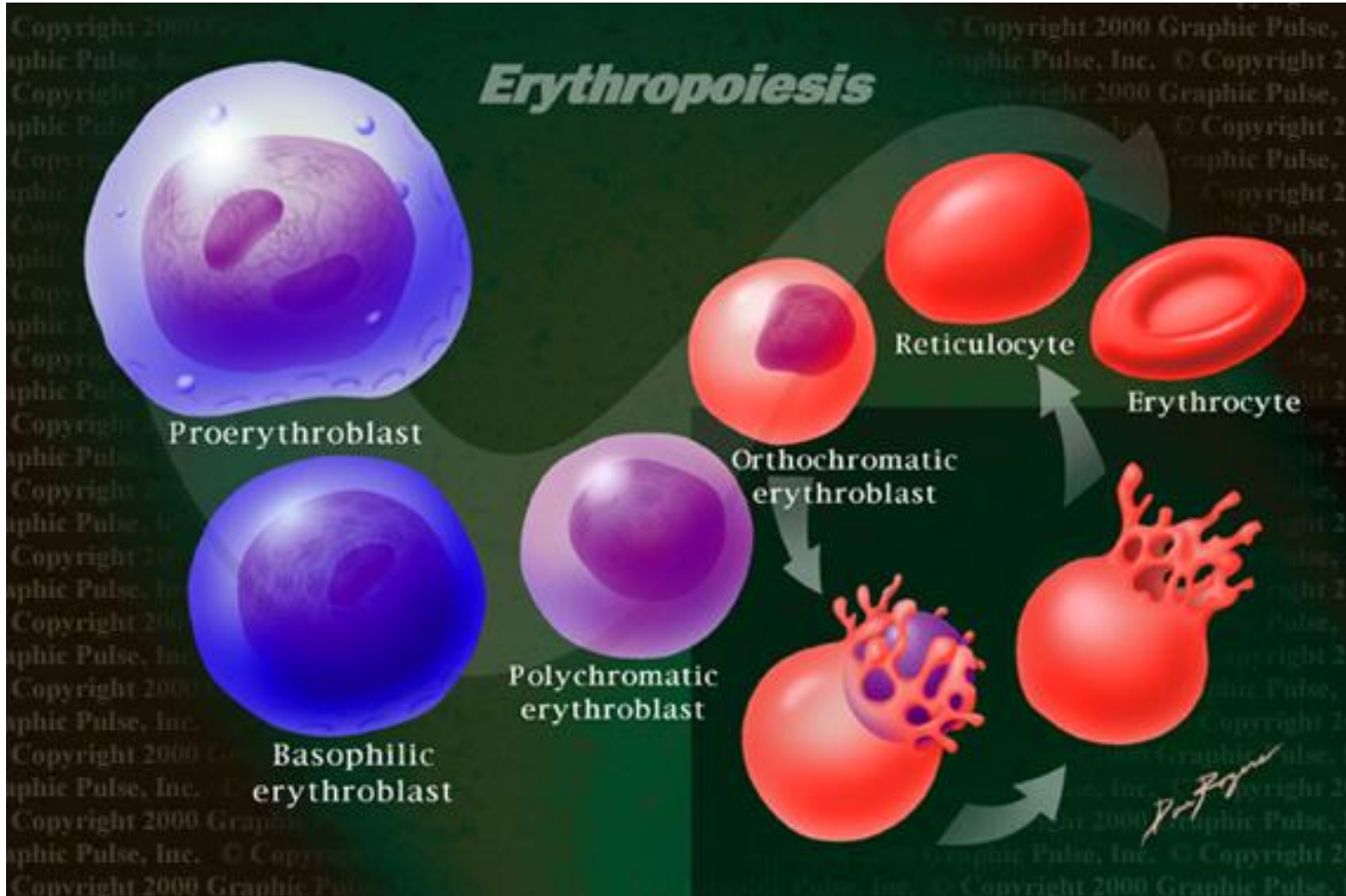


Source: Anthony L. Mescher: Junqueira's Basic Histology, 14th Edition.
www.accessmedicine.com
Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

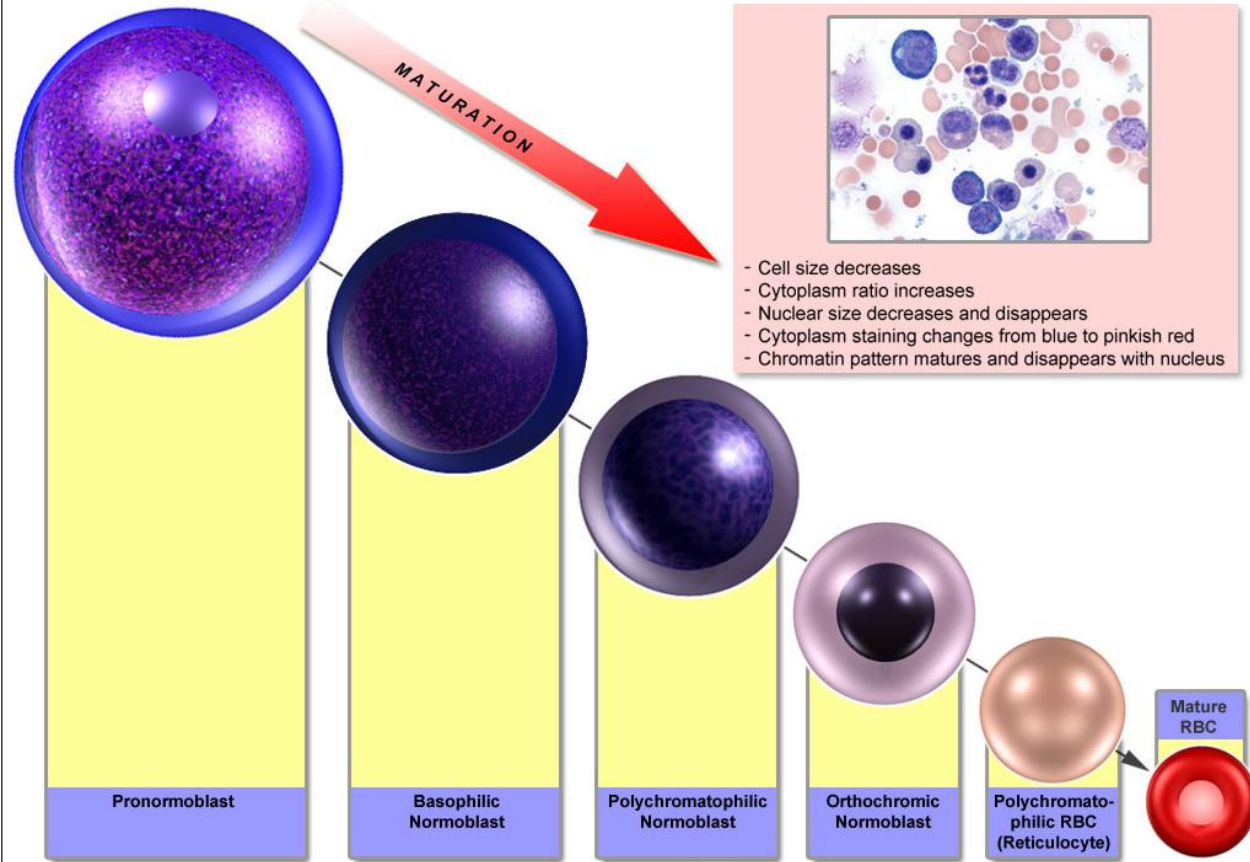
Şekilleri, O₂ transferini kolaylaştıracak şekilde hacimlerine göre geniş bir yüzey sağlar

Retikulositler, olgun hücrelerden hafifçe daha büyük ve polikromatik hücreler olarak eritrositlerden ayrılabilirler

Eritrositlerin gelişimi



ERYTHROID (RBC) MATURATION DIAGRAM



Hücre	Görünüm
Proeritroblast (Kemik iliğinde)	14-19 μm çap, dar koyu bazofilik sitoplazma, ince kromatinli, büyük ve yuvarlak çekirdek
Bazofilik eritroblast (Kemik iliğinde)	12-17 μm çap, koyu bazofilik sitoplazma, çekirdekteki kromatinde yoğunlaşma başlamış
Polikromatofilik eritroblast (Kemik iliğinde)	12-15 μm çap, sitoplazma grimsi, çekirdek daha küçük, ve kromatin daha yoğun
Ortokromatofilik eritroblast (Kemik iliğinde, bazen kanda dolaşımda)	8-12 μm sitoplazma soluk gri-kırmızı, nukleus küçük ve tamamen opak
Retikulosit (kanda)	7-10 μm çap, çekirdek dışarı atılmış yok, retikulosit boyaları ile RNA görünür
Eritrosit (kanda)	7-8 μm çap, kırmızımsı sitoplazma, çekirdeksiz RNA görünmüyor

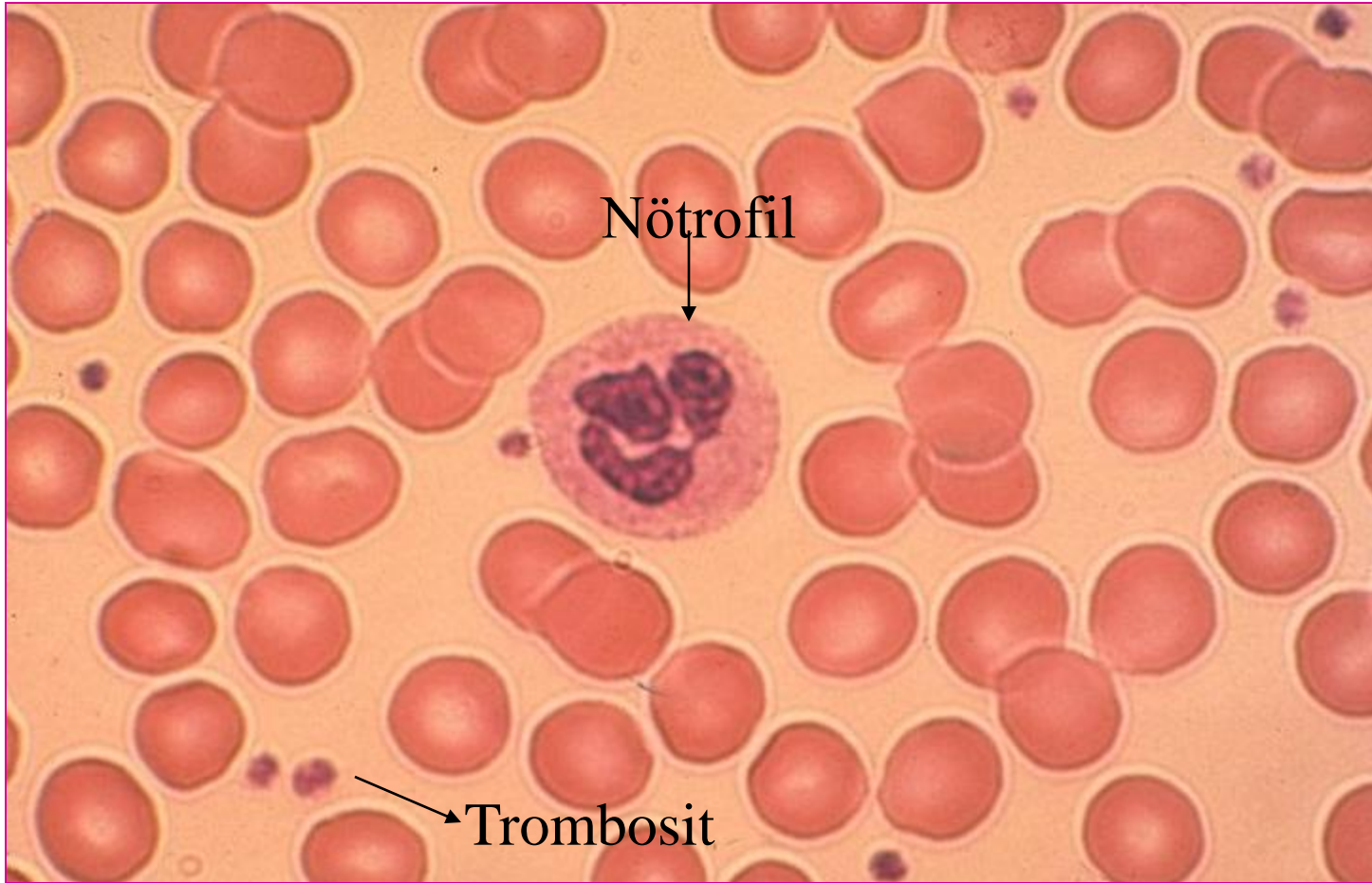
Eritrositlerin fonksiyonu

Eritrositlerin temel fonksiyonu, akciğerlerden dokulara **oksijen taşıyan hemoglobinin(Hb) taşınmasıdır**. Hemoglobinin serbest olarak değil de eritrositlerde taşınmasının temel sebebi damar dışına olacak kayıpların engellenmesidir.

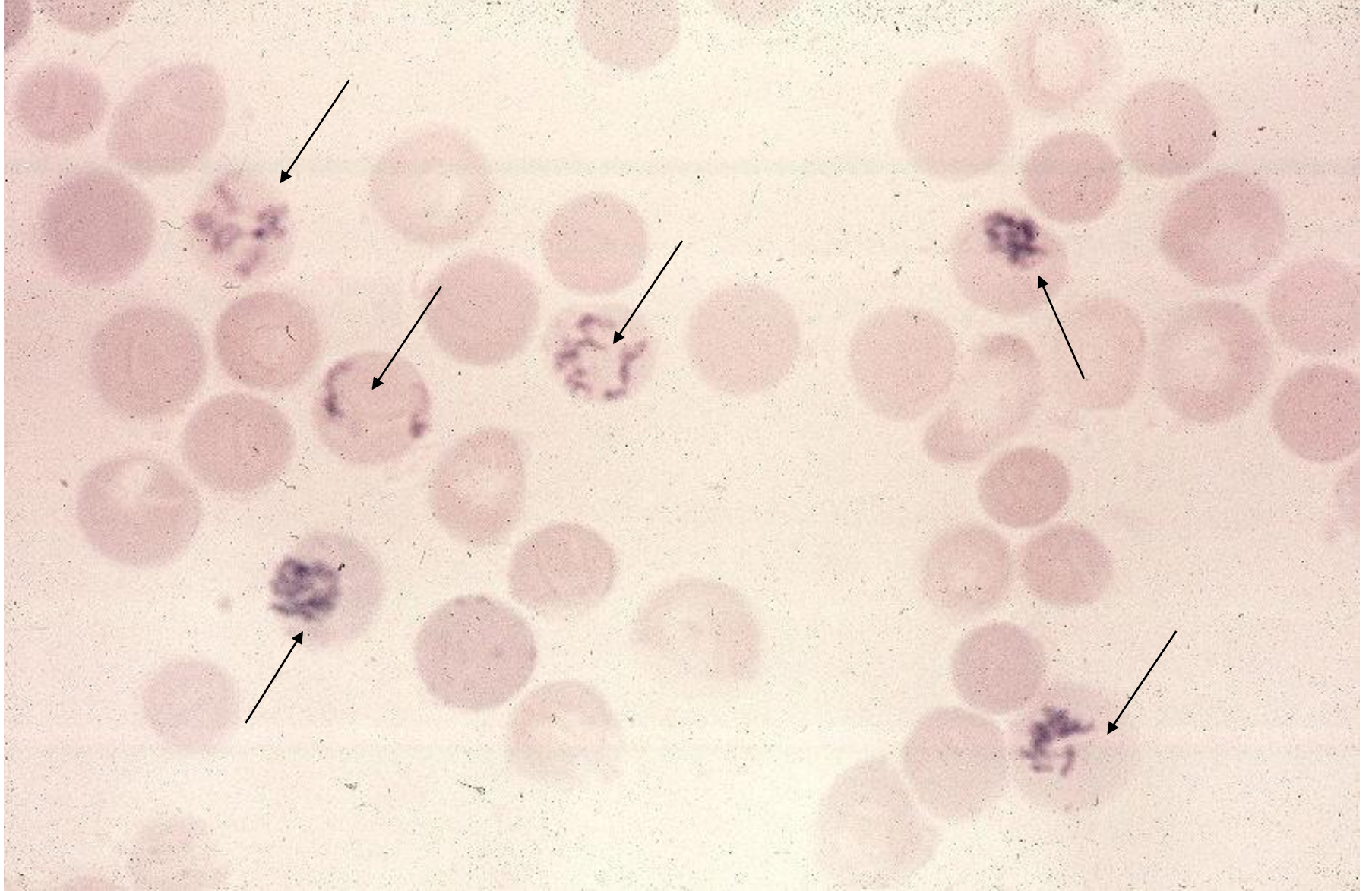
Eritrositlerin oksijen taşımak dışında da fonksiyonları vardır.

Bulundurdukları karbonik anhidraz enzimi sayesinde su, karbondioksit ile reaksiyona girerek onu bikarbonat iyonu olarak akciğerlere kadar taşır. Eritrositlerdeki hemoglobin, iyi **bir asit-baz tamponudur**.

Normal bir yayma



Retikulositler: Yeni metilen mavisi ile boyanma



Trombositler

Temel işlevleri hemostazın sağlanmasıdır.

Çekirdeksiz 1-4mm çapında disklerdir.

Soluk mavi sitoplazmaları, kırmızı-pembe granülleri var.

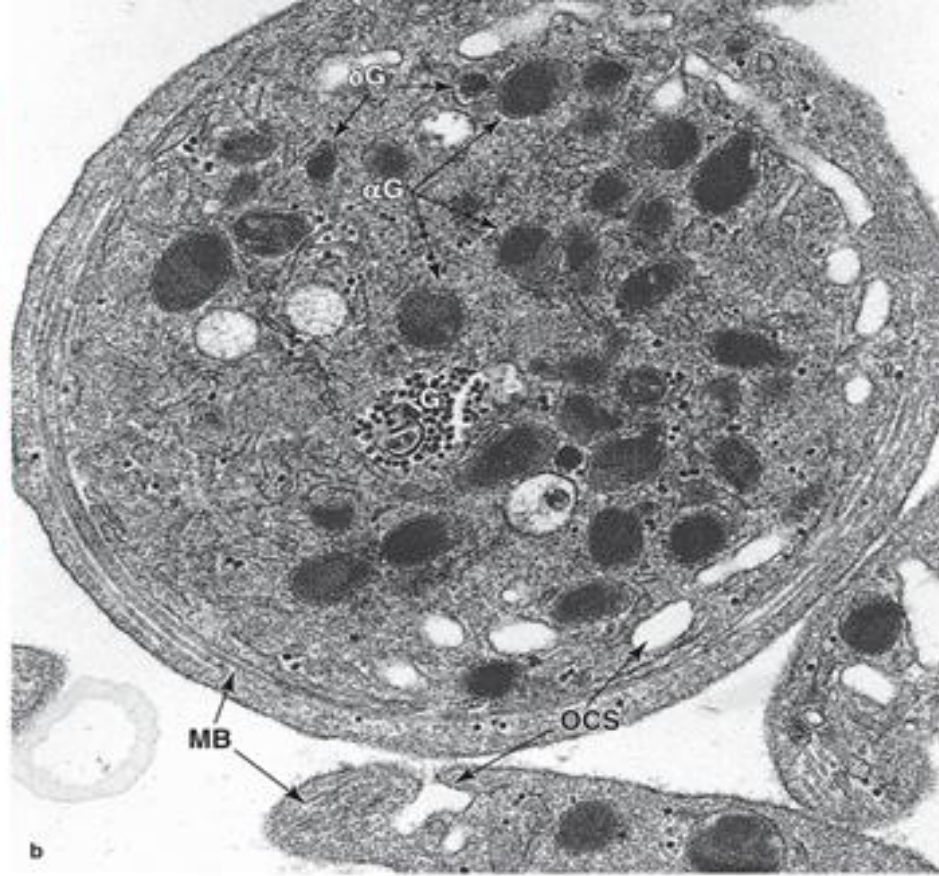
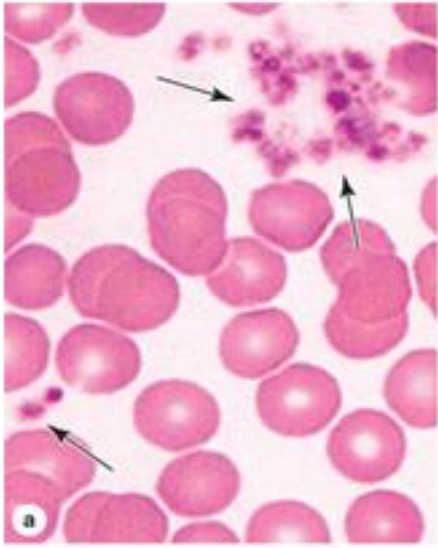
Megakaryositler, trombosit oluşturmak üzere, miyeloid kök hücreden farklılaşan özel hücreler.

Bir megakaryositten binlerce trombosit oluşabilir. Dolaşıma geçen trombositler burada 8-10 gün yaşar, Daha genç olan hücreler daha büyük görünürler

Dolaşımda 150-400.000 trombosit /mL bulunur.

Trombositlerde farklı tipte granüller bulunur.

- Alfa granüller ve yoğun (dens) cisimcikler bunlar arasında sayılabilir.
- Bu granüllerde pıhtılaşma faktörleri, adenozin difosfat (ADP), adenozin tri fosfat (ATP) kalsiyum, serotonin, katekolaminler gibi trombosit agregasyonunu kolaylaştırıcı faktörler bulunur.



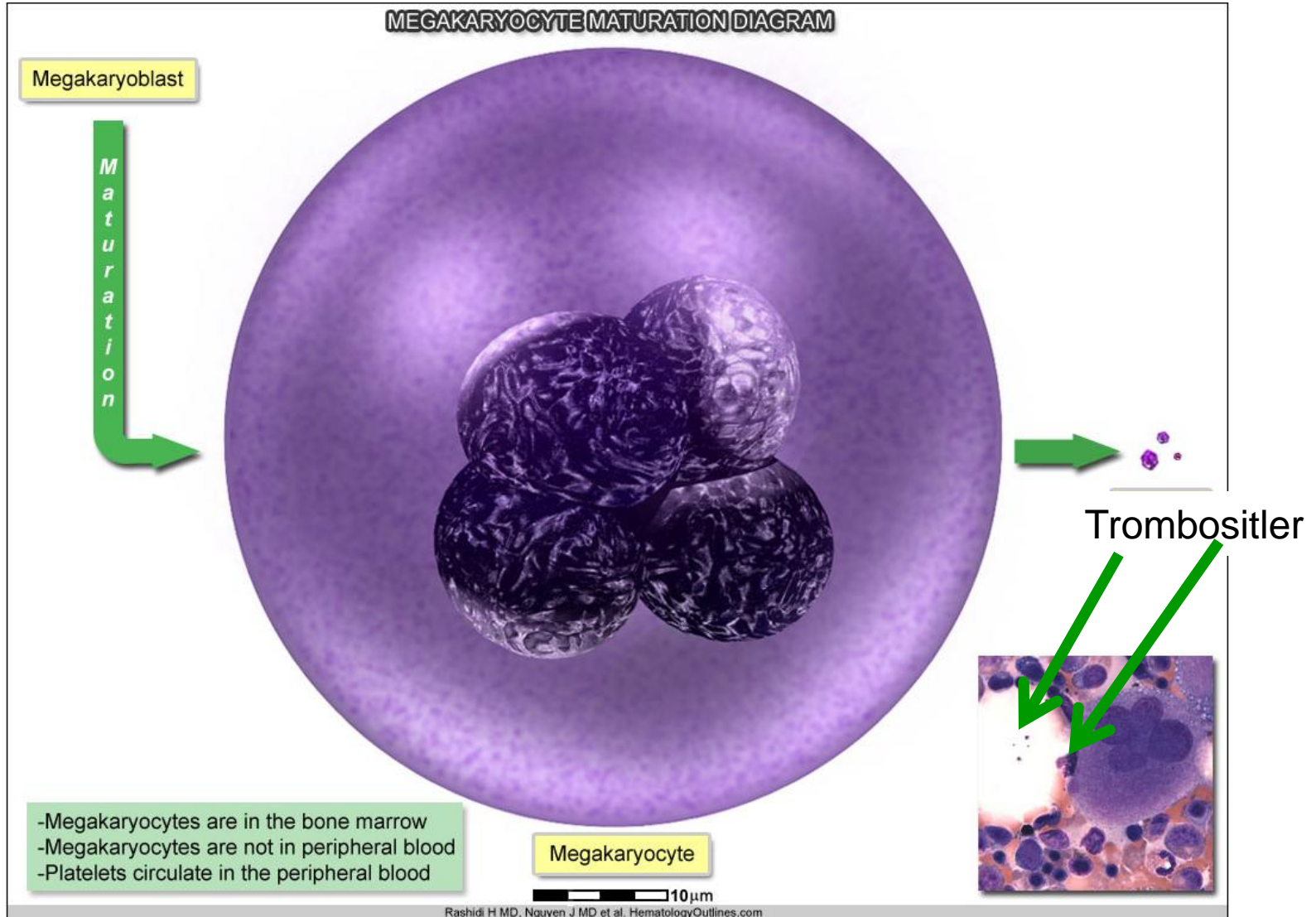
Source: Anthony L. Mescher: Junqueira's Basic Histology, 14th Edition, www.accessmedicine.com Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

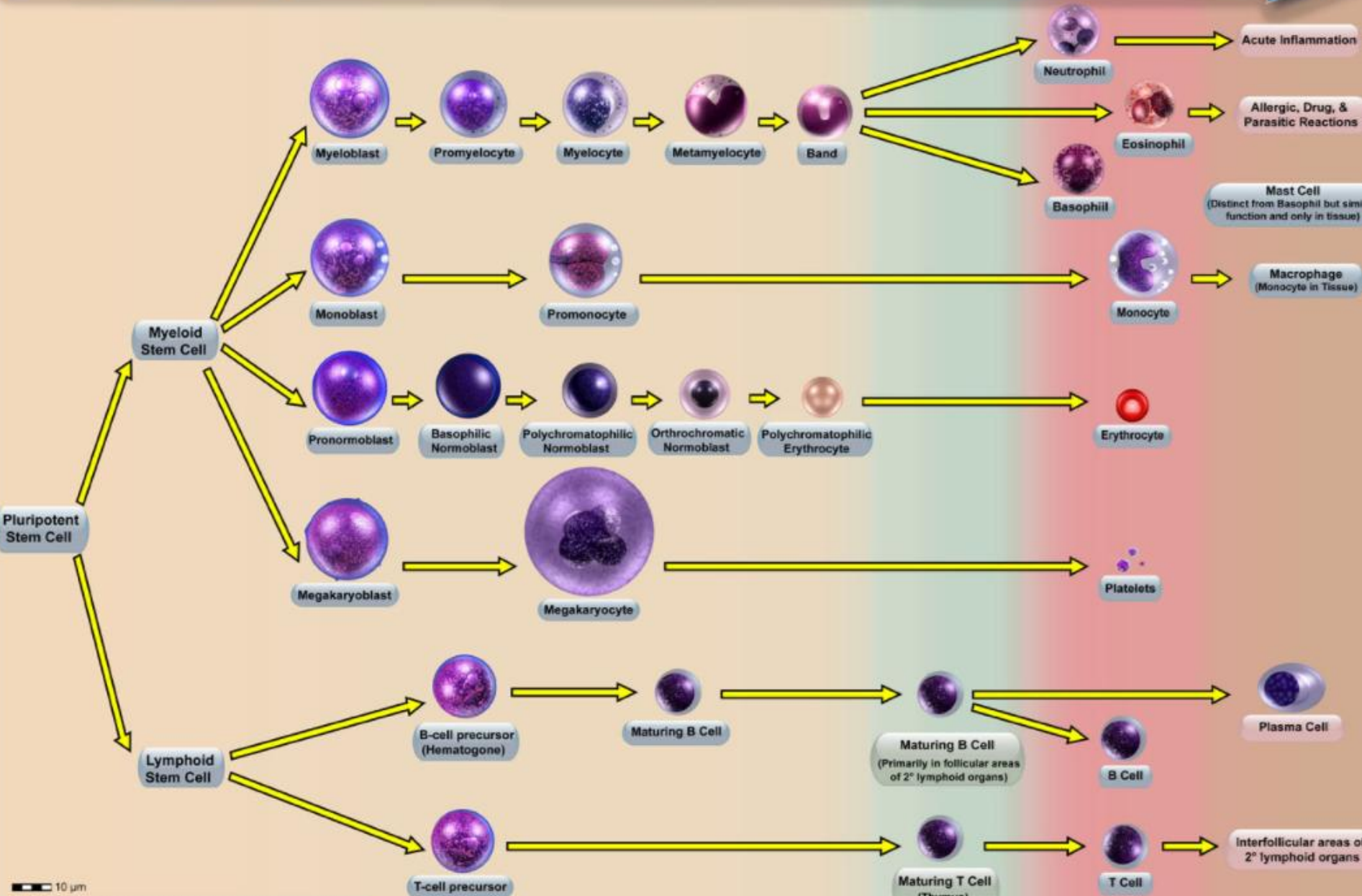
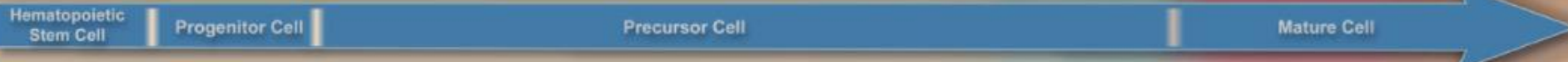
TROMBOSİTLER

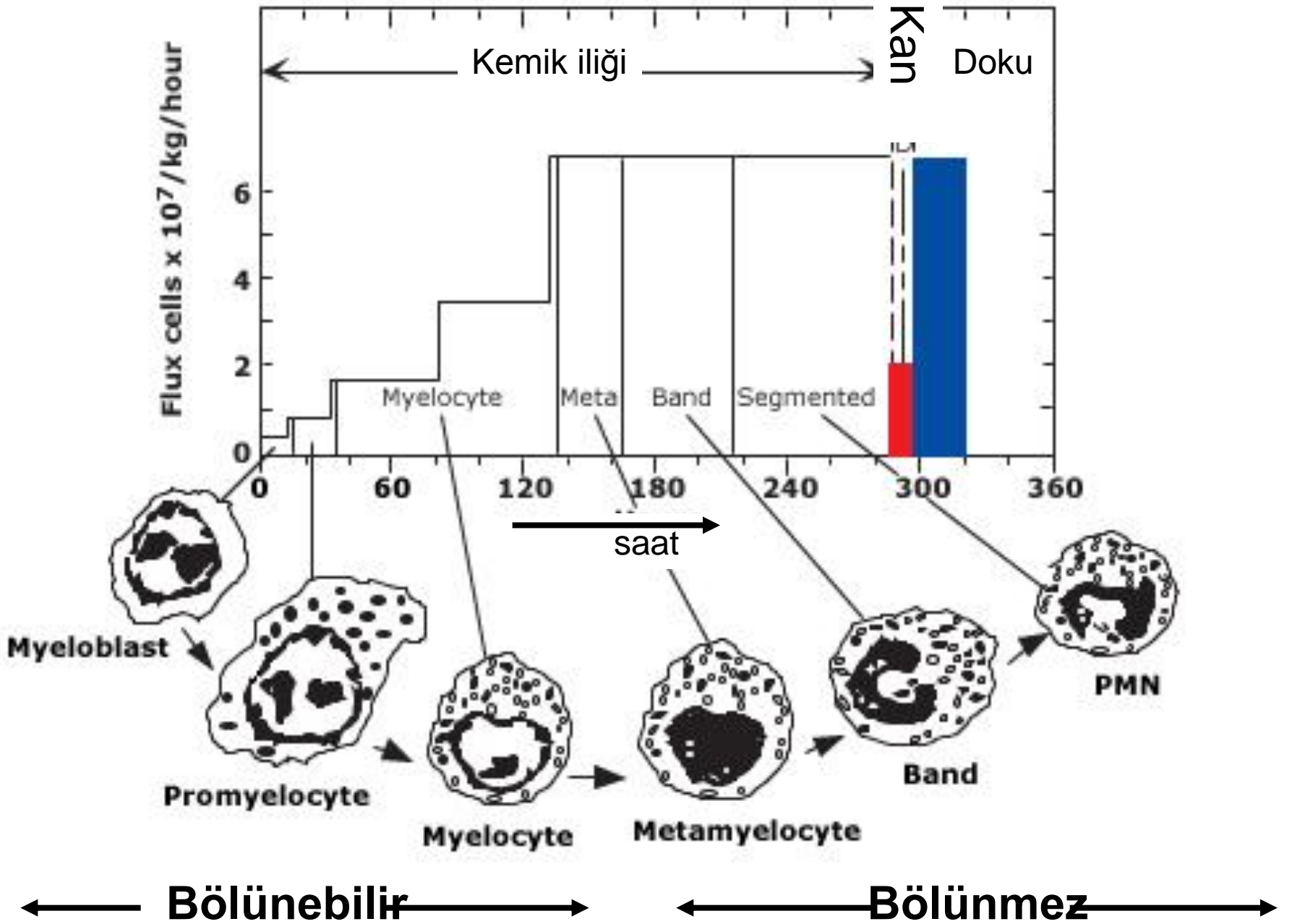
2-4 mikron çapındaki trombositler megakaryositlerden ayrılmış hücre fragmanlarıdır. Endotel dışında bir şeyle temas ettiklerinde uyarılır ve hızla granüllerindeki içeriği salgılayarak pıhtı oluşumunu kolaylaştırırlar

Yaymalarda granüllerin yoğun olduğu bölge (granulomer) daha koyu, onu çevreleyen bölge (hyalomere) daha açık boyanır

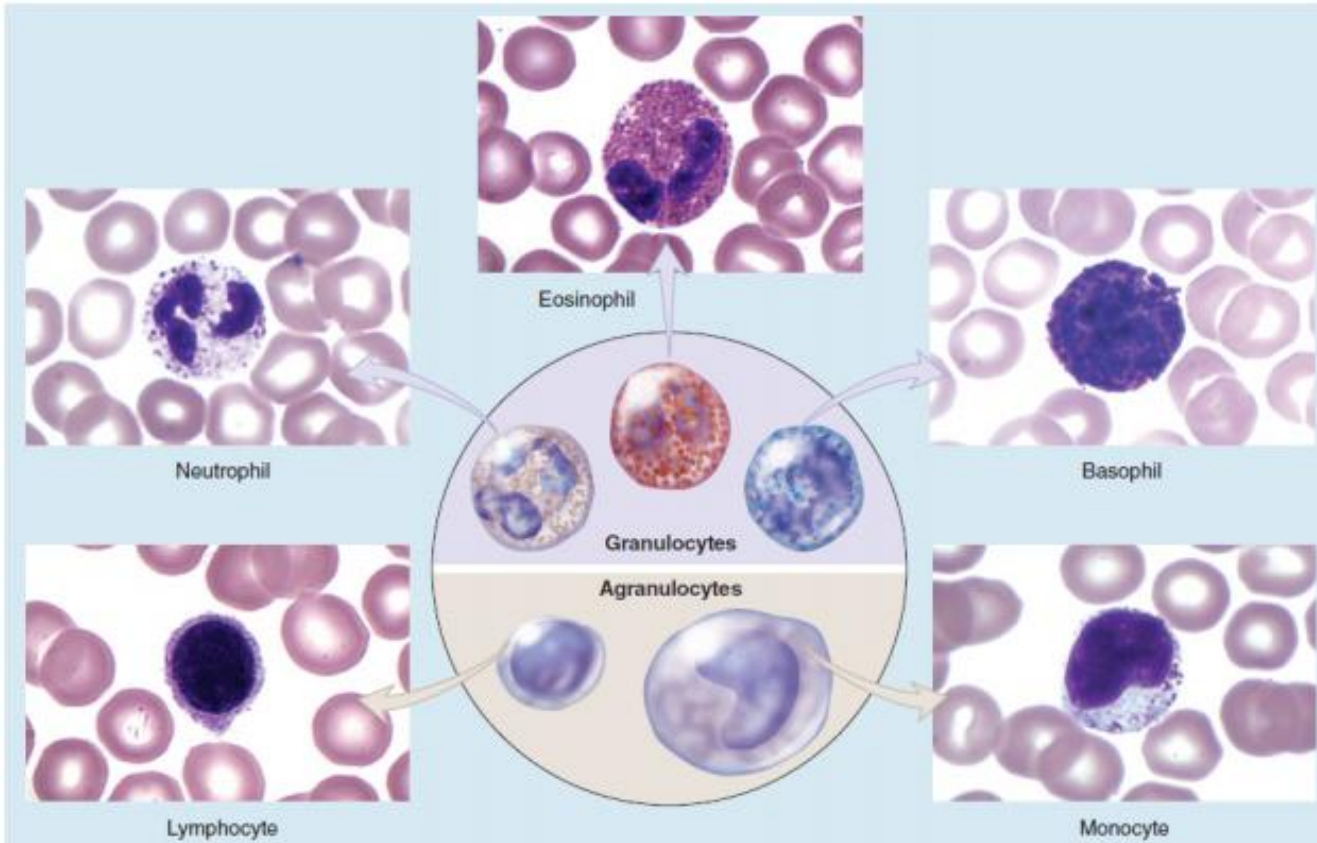
Megakaryosit ve Trombositler







LÖKOSİTLER



Type	Nucleus	Specific Granules ^a	Differential Count ^b (%)	Life Span	Major Functions
Granulocytes					
Neutrophils	3-5 lobes	Faint/light pink	50-70	1-4 d	Kill and phagocytose bacteria
Eosinophils	Bilobed	Red/dark pink	1-4	1-2 wk	Kill helminthic and other parasites; modulate local inflammation
Basophils	Bilobed or S-shaped	Dark blue/purple	0.5-1	Several months	Modulate inflammation, release histamine during allergy
Agranulocytes					
Lymphocytes	Rather spherical	(none)	20-40	Hours to many years	Effector and regulatory cells for adaptive immunity
Monocytes	Indented or C-shaped	(none)	2-8	Hours to years	Precursors of macrophages and other mononuclear phagocytic cells

Source: Anthony L. Mescher: Junqueira's Basic Histology, 14th Edition. www.accessmedicine.com

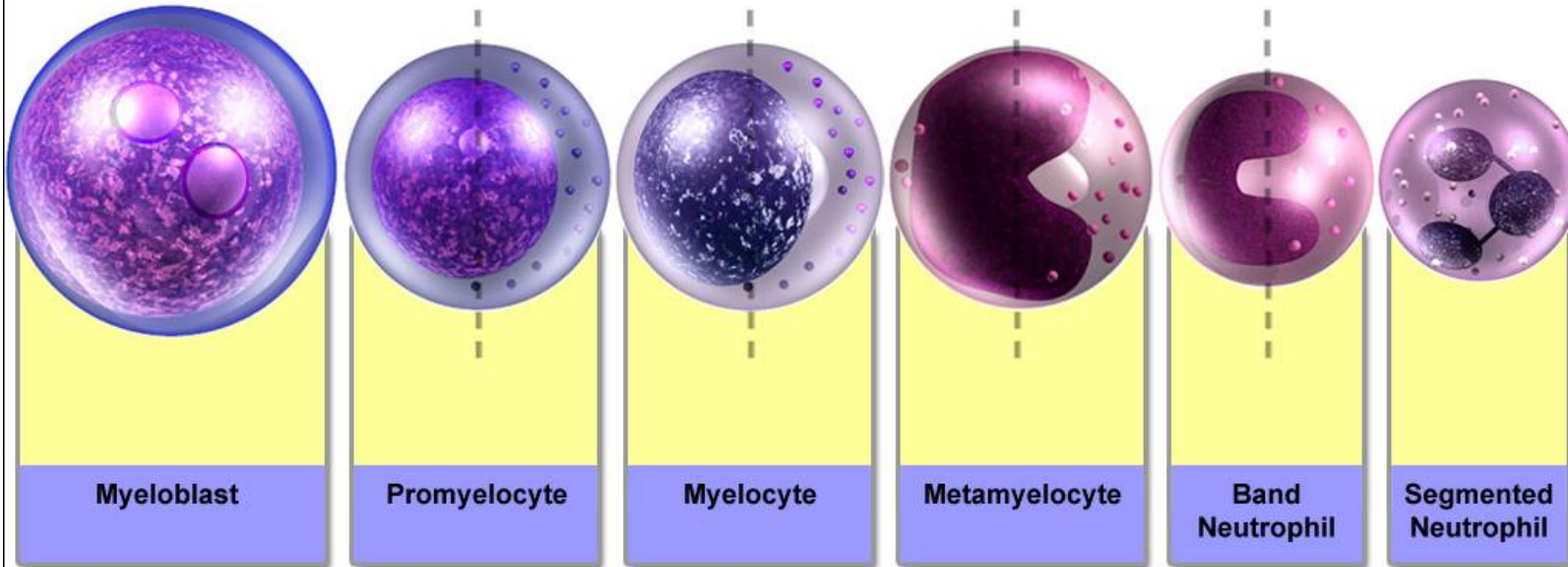
Granülositer Seri

Granulositler

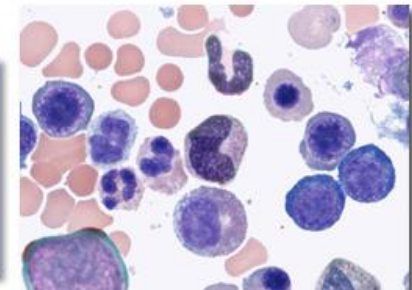
- Granülositler, sitoplazmalarındaki granüller ile karakteristiktir.
- Lökositlerin ~ % 70ini oluştururlar
- Polimorf nükleer(PMN) lökositler olarak da adlandırılır (Çekirdeklerinin değişik şekillerde olması nedeniyle bu adı alır)
- Granüllerinin boyanma özelliklerine göre:
 - Nötrofiller
 - Bazofiller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

Granulositer serinin gelişimi

GRANULOCYTC MATURATION DIAGRAM



- Cell size generally decreases
- Nuclear volume generally decreases
- Nuclear maturation goes from round, fine chromatin to segmented, dark chromatin
- Nuclear-to-cytoplasmic ratio decreases
- No cytoplasmic granules to primary (azurophilic) granules to specific (secondary) granules



Granulositer Seri

- Miyeloid olarak farklılaşmış kök hücreden farklılaşırlar. Uygun koşullarda nötrofil, eosinofil ve bazofillere doğru farklılaşırlar. Olgunlaştıkça RNA azalır. hacim ↓ çekirdek ufalır, çekirdek/ Sitoplazma oranı ↓, bozofilik özelliği kaybolurken, sitoplazmik granulasyon başlar.
- Granulositer serideki hücrenin olgunlaşması 10 gün kadar sürer

Kök hücre →

Miyeloblast(15-20m) →

Promiyelosit, farklı sitoplazmadaki azurofilik incegranüller= primer granüller →

Miyelosit sekonder granüller belirginleşir→

Metamiyelosit çekirdekte loblaşma başlar, granüller belirginleşir →

Bant →

Parçalı =segment= polimorfonuklear lokositler(PMN), olgun granulositler .

Bu hücreler dolaşıma girdikten sonra 8-12 saat yaşamlarını sürdürürler. Dolaşımdaki hücrelerin bir kısmı dokulara yönelirken (dokudaki ömürleri: 1-4 gün) bir kısım hücre de KI de yedekte beklemektedir.

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

Kanda Bulunan Granulositer serideki hücreler:

Nötrofiller (%90-95)

- **Temel fonksiyonları fagositozdur**, Nötrofiller bakteriyal enfeksiyonlardan korunmada öncelikli rol alan hücrelerdir. Nötrofillerin granüllerindeki antimikrobiyal maddeler, bakterilerin ortadan kaldırılmasında rol alırlar

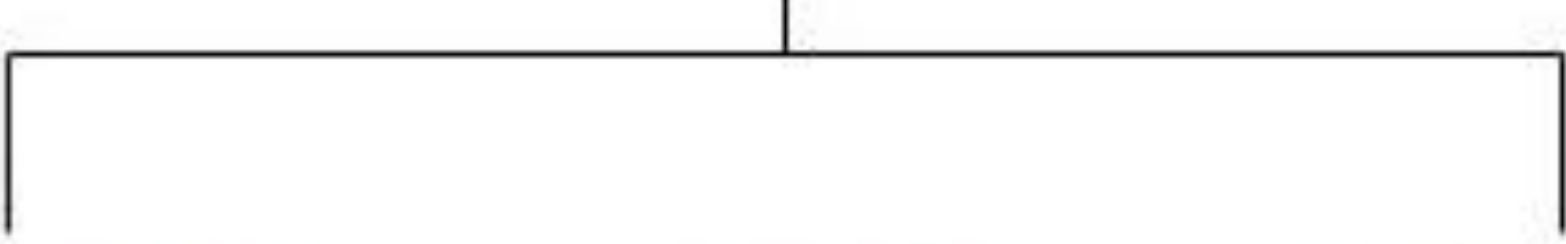
Eosinofiller (%2-7)

- Kırmızı-truncu boyanan iri granüller bulundururlar, genellikle 2 loblu görünürler, temel fonksiyonları: **antijen antikor komplekslerini fagosite etmek, parazit enfeksiyonlarından korunmayı sağlamaktır.**
- Alerjik reaksiyonlar ve parazit enfeksiyonlarında sayıları artar

Bazofiller (%0.5- 1):

- Koyu mavi/mor boyanan granüller içerirler granüller nedeni ile çekirdek seçilmeyebilir.
- Bazofillerin granüllerinde bulunan heparin (antikoagülan), histamin (hızlı bir damar genişletici,vazodilatatör), ve yavaş etkili bir vazodilatatör , diğer komponentler ile IgE aracılığıile ortaya çıkan **aşırı duyarlık reaksiyonlarından sorumlu** oldukları düşünülmektedir.

GRANULOSİTLER



Nötrofil

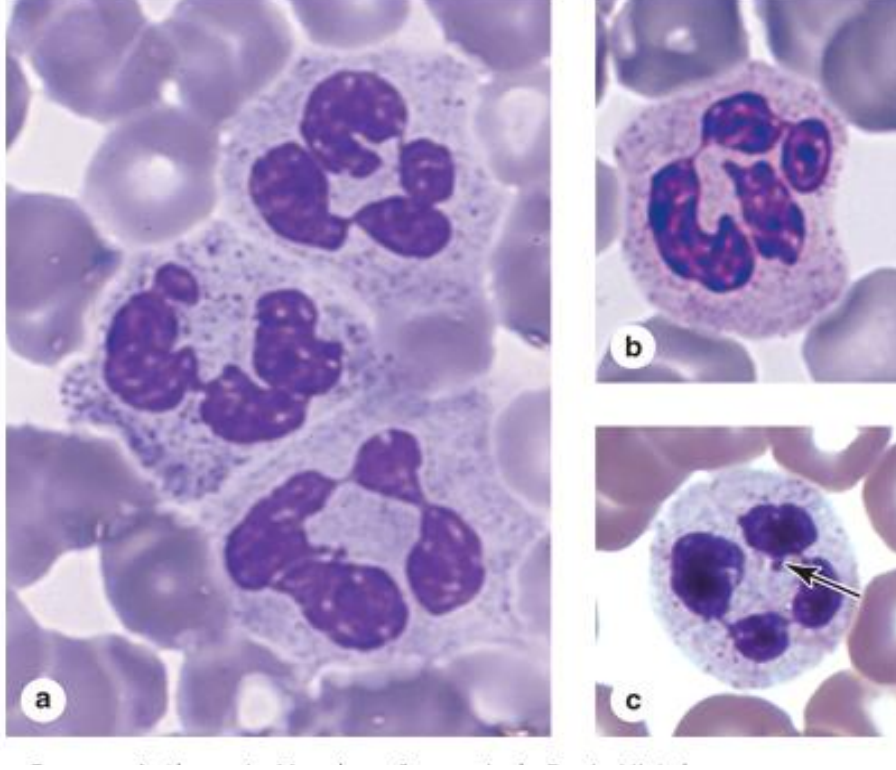


Eozinofil



Bazofil

NÖTROFİLLER



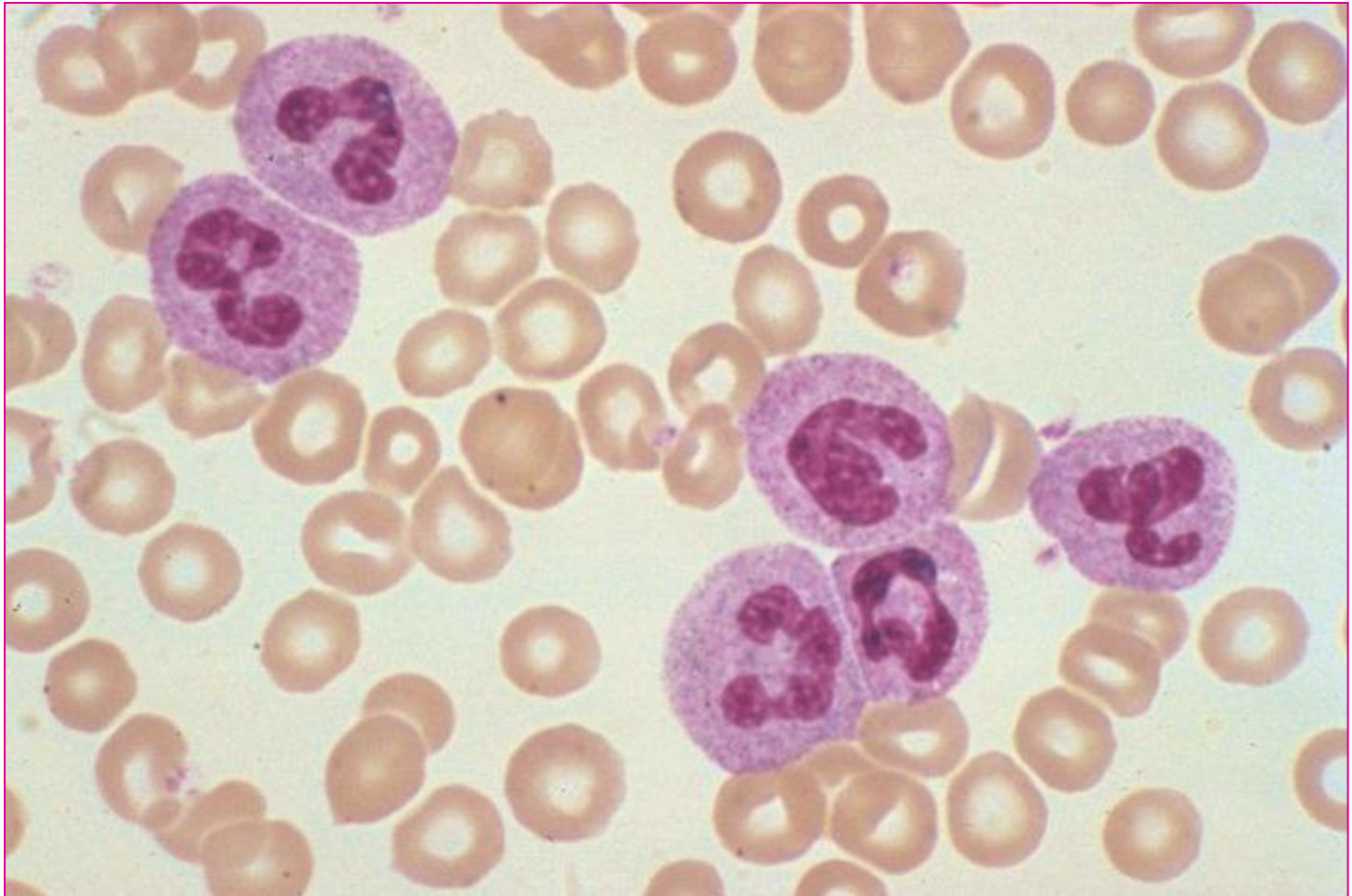
12-15 μm çapındadırlar

Sitoplazmik granulleri heterojen ve hafif boyanır (çekirdeği örtmez)

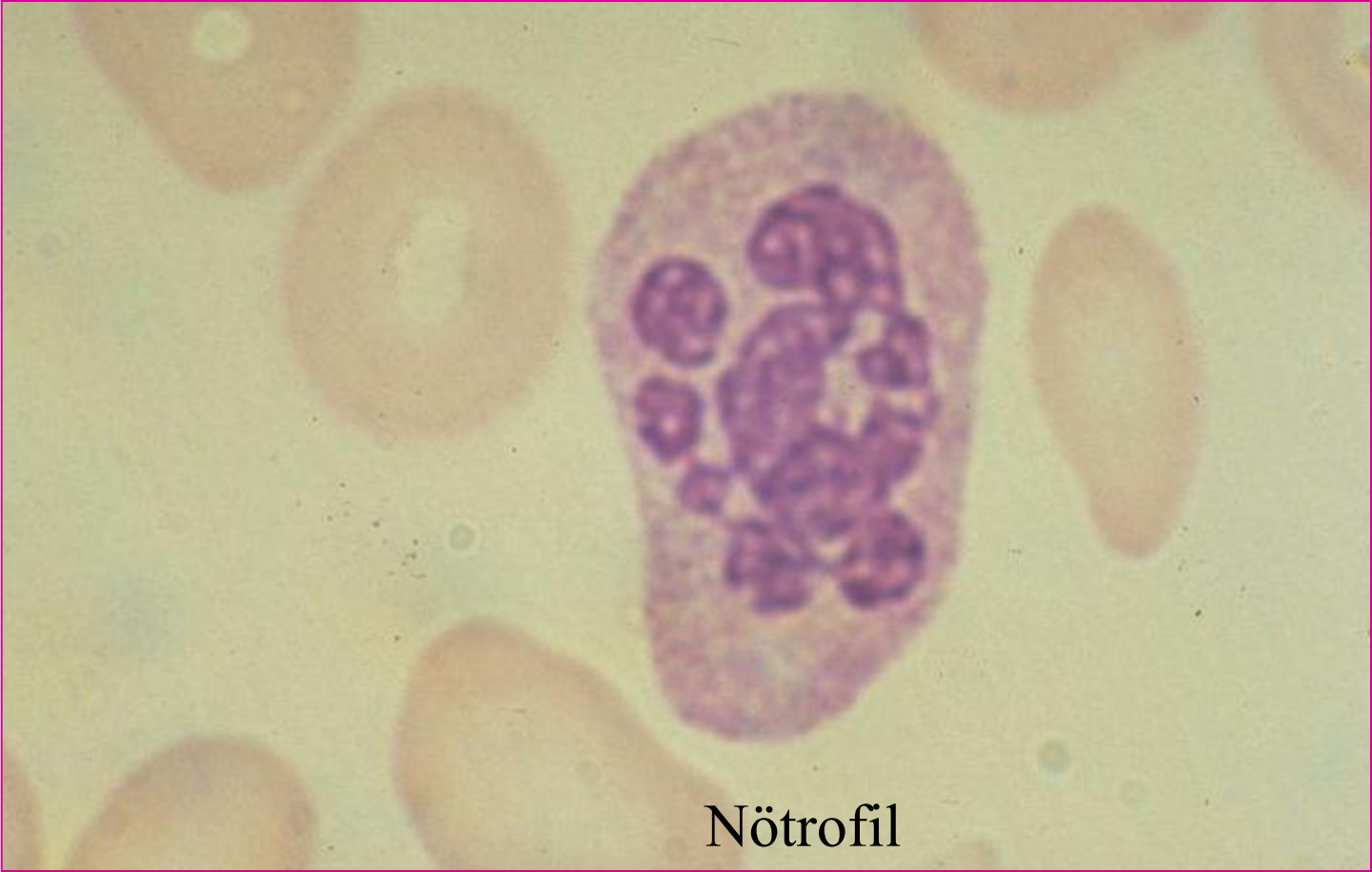
İnce iplikçiklerle bir arda tutulan çok loblu, şekil değiştiren çekirdekleri tipiktir
«**PoliMorfoNuklear (PMN) lökosit**» ya da kısaca «**Polimorf**» olarak da adlandırılırlar

Şekildeki okla işaretli bölge kadın bireyde X kromozomunun yoğunlaşmasının etkisi ile oluşmuş davul tokmağı görüntüsünü yansıtıyor

Nötrofili



Pernisiöz anemi



Nötrofil

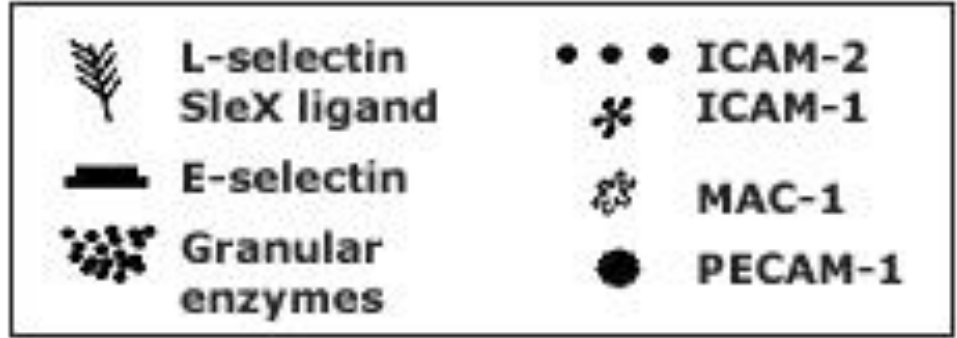
Nötrofillerdeki lob sayısına dikkat!!!

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.

Özet: Bilinenlerin %25 i kanda %75i kemik iliğinde

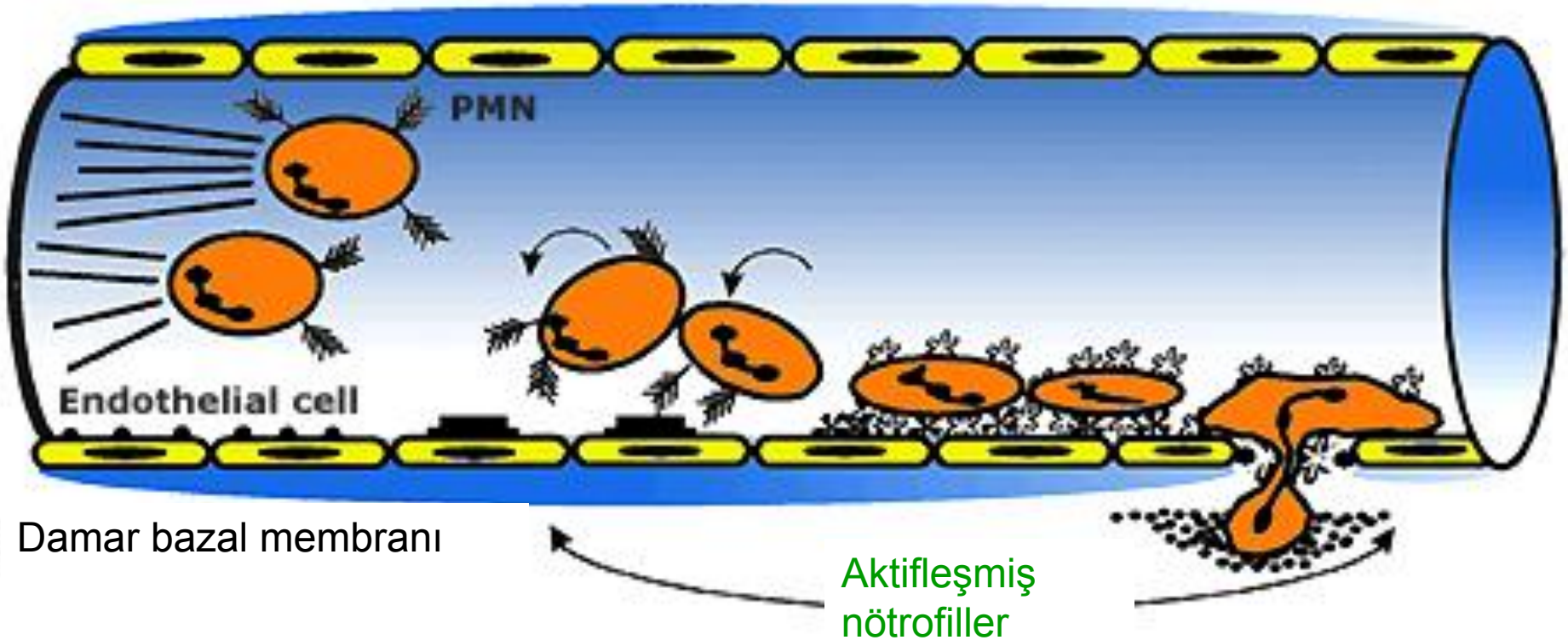


Serbest dolaşan

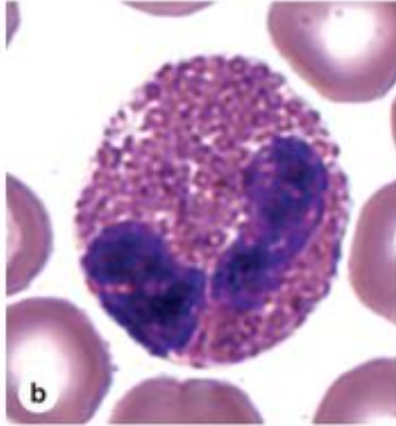
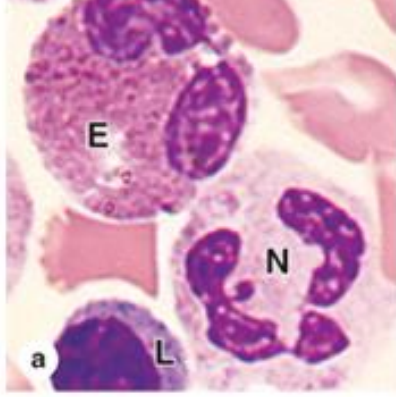
yuvarlanan

Adezyon
(endotele tutunma)

Damardan çıkış



EOZİNOFİLLER



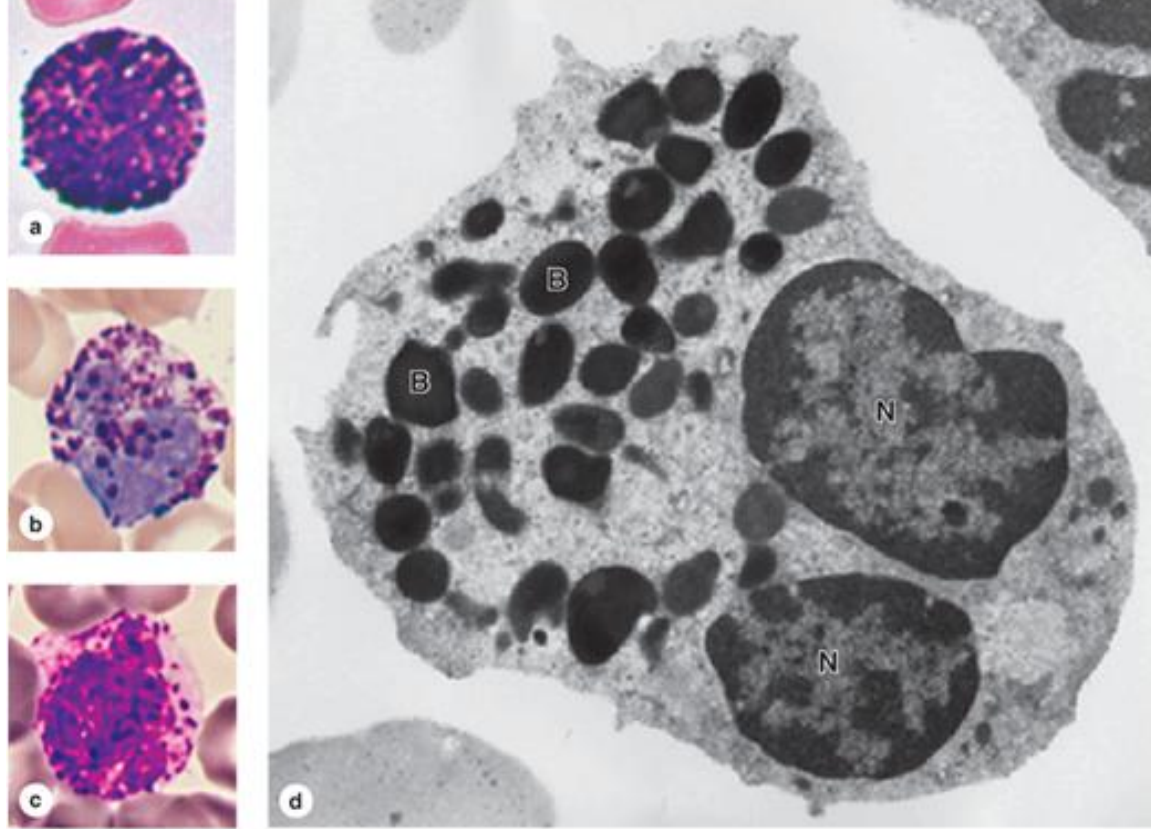
Source: Anthony L. Mescher: Junqueira's Basic Histology, 14th Edition.
www.accessmedicine.com
Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

12-15 μm çapındadırlar

Çekirdek 2 loblu

Granuller daha kaba görünümlü Parlak eozinofilik boyananlar arasında azurofilik olanlar da var Granuller tüm hücreyi doldurmuş olsa da çekirdek görülebilir

BAZOFİLLER



Source: Anthony L. Mescher: Junqueira's Basic Histology, 14th Edition, www.accessmedicine.com Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

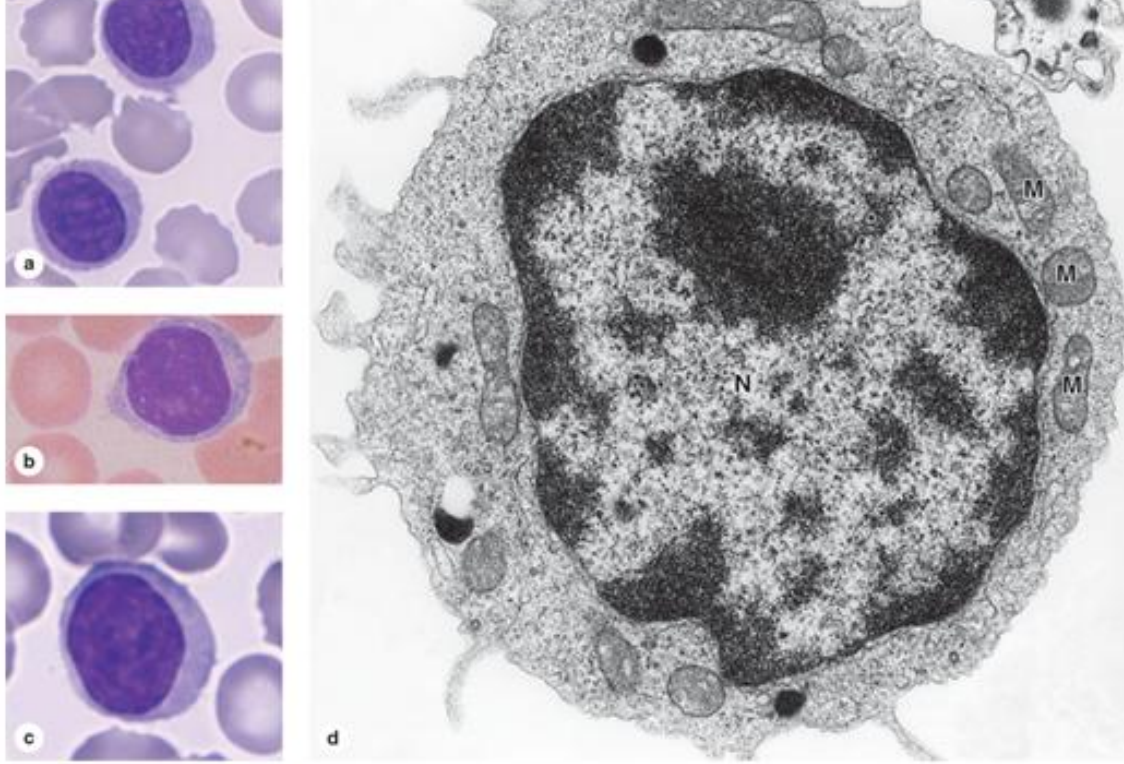
12-15 μm çapındadırlar

Bazofilik granülleri çok iridir. Genellikle çekirdeği de örter

Çekirdekleri düzensiz 2 lobdan oluşur

İmmun sistem ve immün yanıtın düzenlenmesinde rolleri var

LENFOSİTLER



Source: Anthony L. Mescher: Junqueira's Basic Histology, 14th Edition.
www.accessmedicine.com
Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

6-15 μm çapındadırlar

Granül bulundurmazlar (LGL gibi istisnalar var)

Çaplarına göre küçük, orta büyüklükte, büyük lenfositler olarak da adlandırılabilirler

Monositler

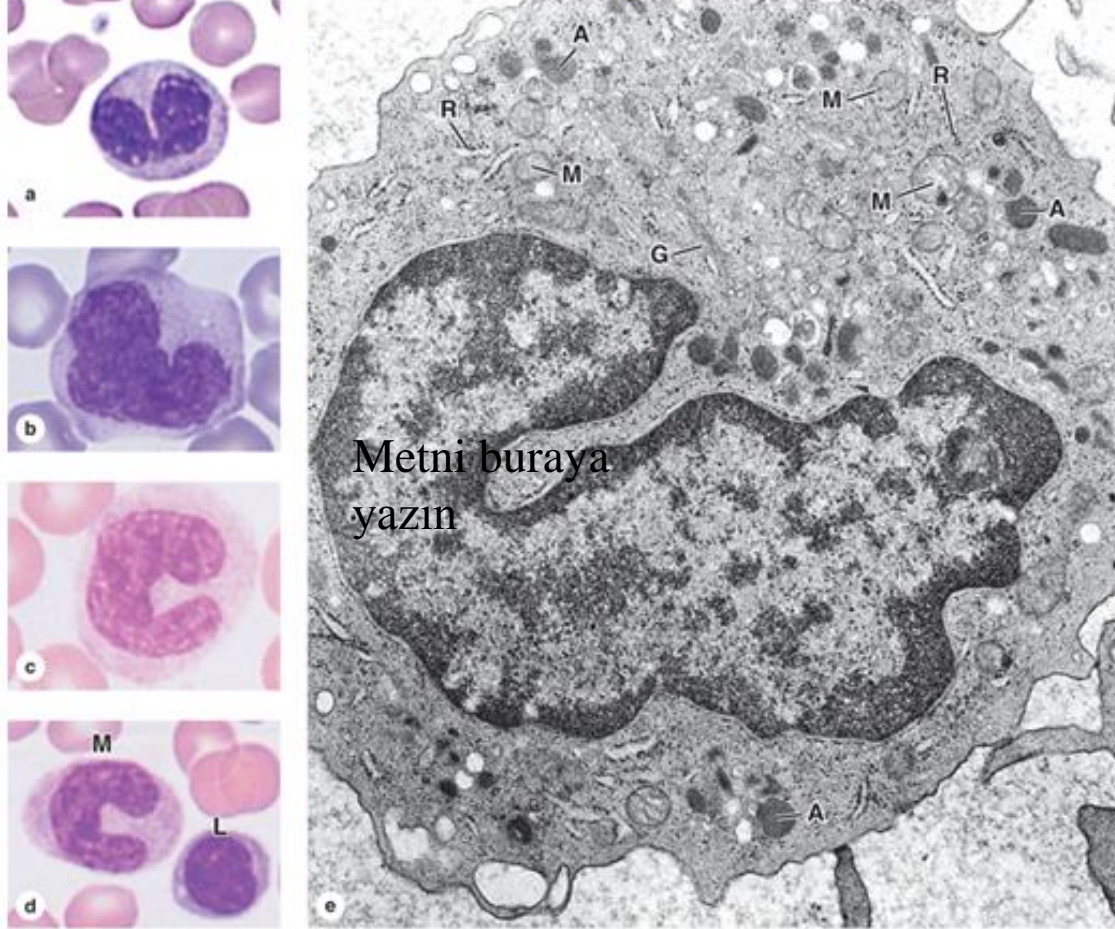
- Fagositoz özelliği olan hücrelerdir. Dolaşımdaki lökositlerin %3-8ini oluştururlar.
- Dolaşımda 8-14 saat kalır; dokuya geçer ve buradaki **makrofajlara** dönüşürler (histiosit olarak da bilinir).
- Monositler, açık gri-mavi ince granüllü sitoplazması olan büyük hücrelerdir. Çekirdeğinde çok ince granuler bir kromatin yapısı gözlenir. Fasulye şeklinde veya düzensiz şekli olan bir çekirdeği vardır.

İki temel fonksiyonları:

- Fagositoz
- İmmun sistemdeki hücelere antijenlerin sunulması yoluyla immün yanıt oluşumunu başlatabilirler

Miyelomonositer kök hücreden farklılaşırlar.

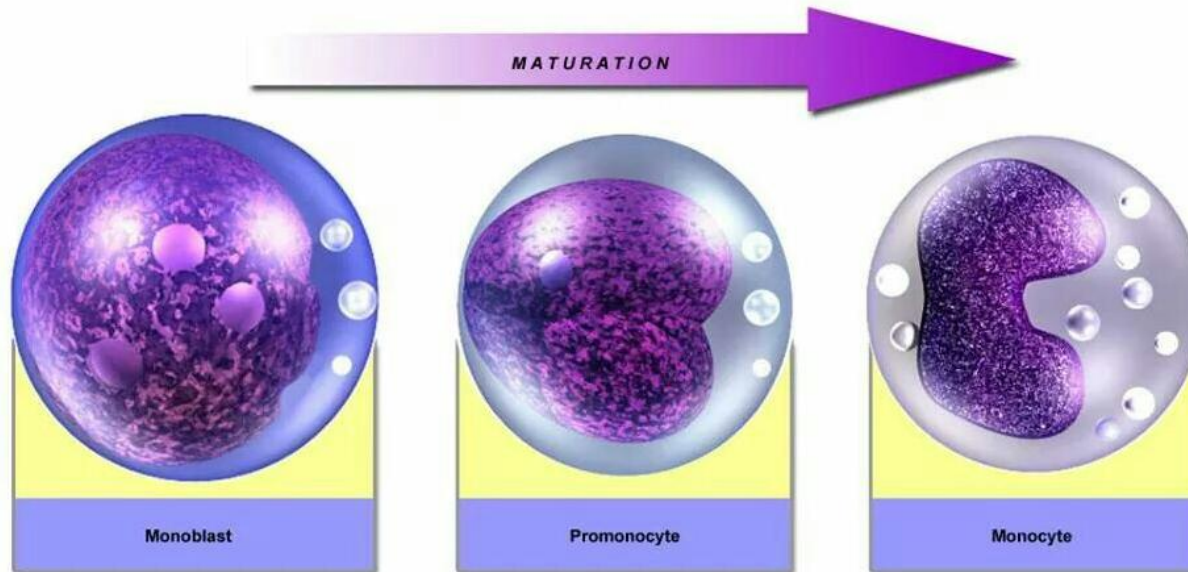
MONOSİTLER



Source: Anthony L. Mescher: Junqueira's Basic Histology, 14th Edition, www.accessmedicine.com Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

12-20 μm çapındadırlar
Çekirdekleri böbrek ya da «C» şeklindedir
Sitoplazmalarında vakuoller bulunabilir
Dolaşımda öncü makrofajlar olarak bulunurlar

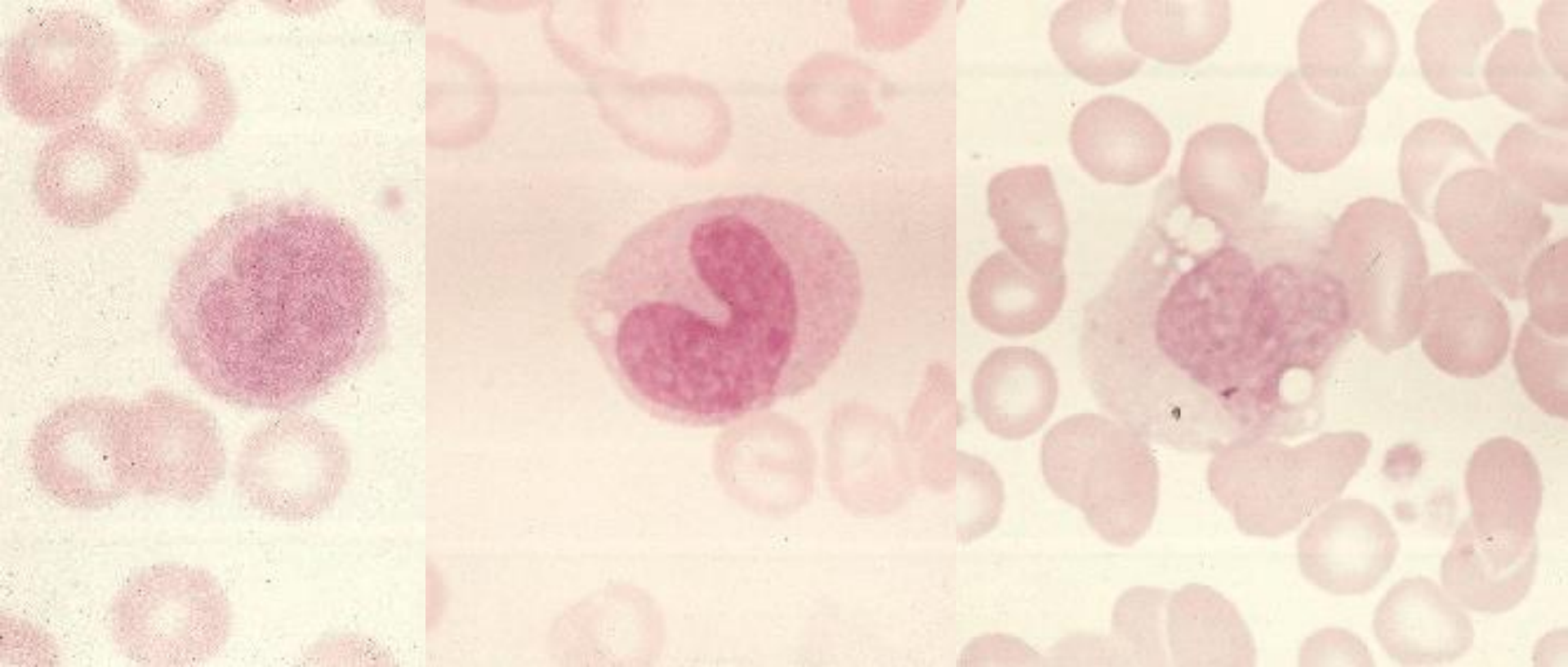
MONOCYTE MATURATION DIAGRAM



- Nuclear shape goes from round/oval to irregular/indented to kidney-shaped/deeply indented
- Multiple distinct nucleoli become less distinct to not present
- Nuclear chromatin starts as fine/immature to fine/spongy to dark/mature
- Cytoplasm color goes from bluish to blue-gray to gray-clear
- Vacuoles may be present at all stages but may be more numerous and prominent in later stages
- Cytoplasmic ratio increases

10 μ m

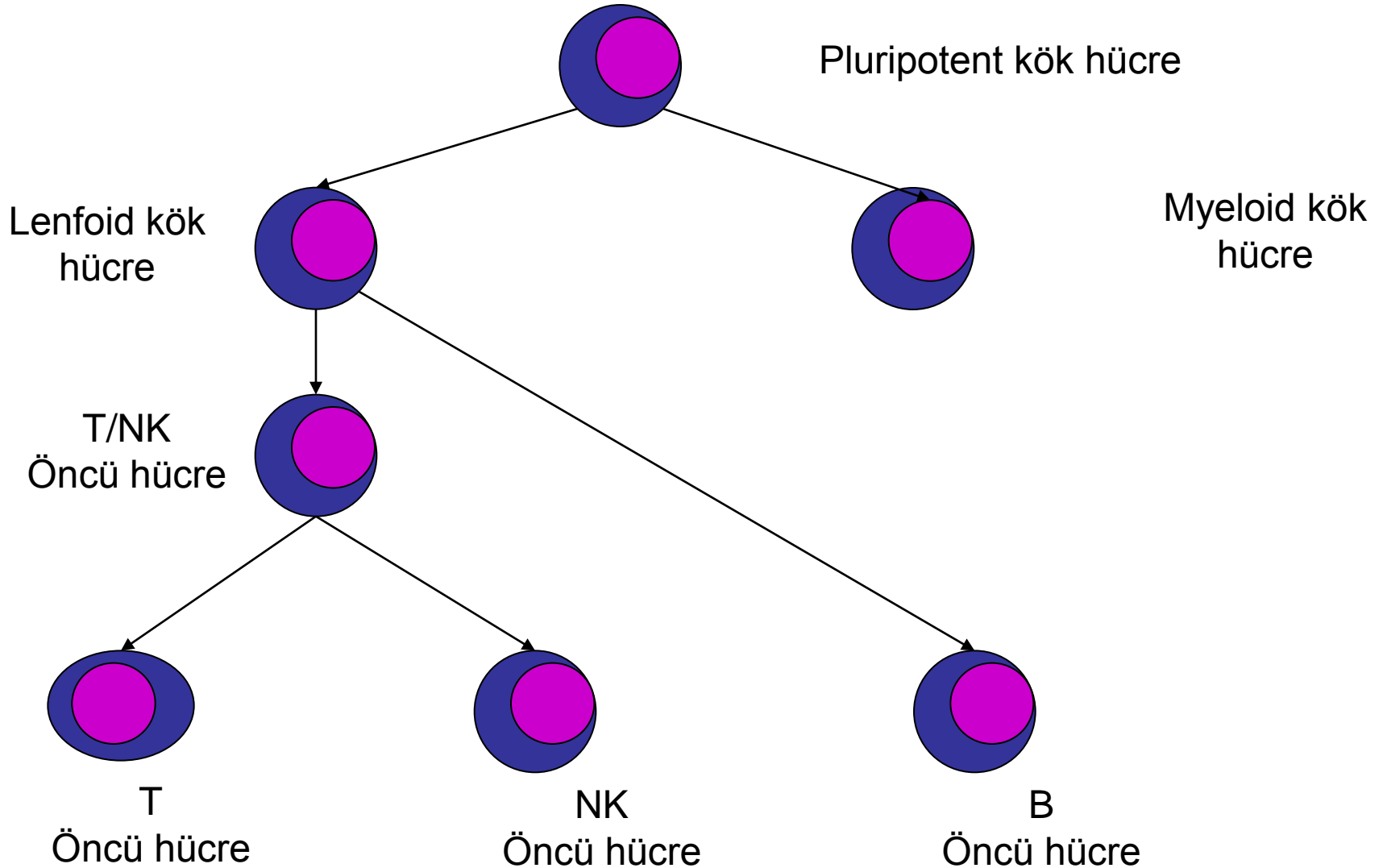
MONOSIT

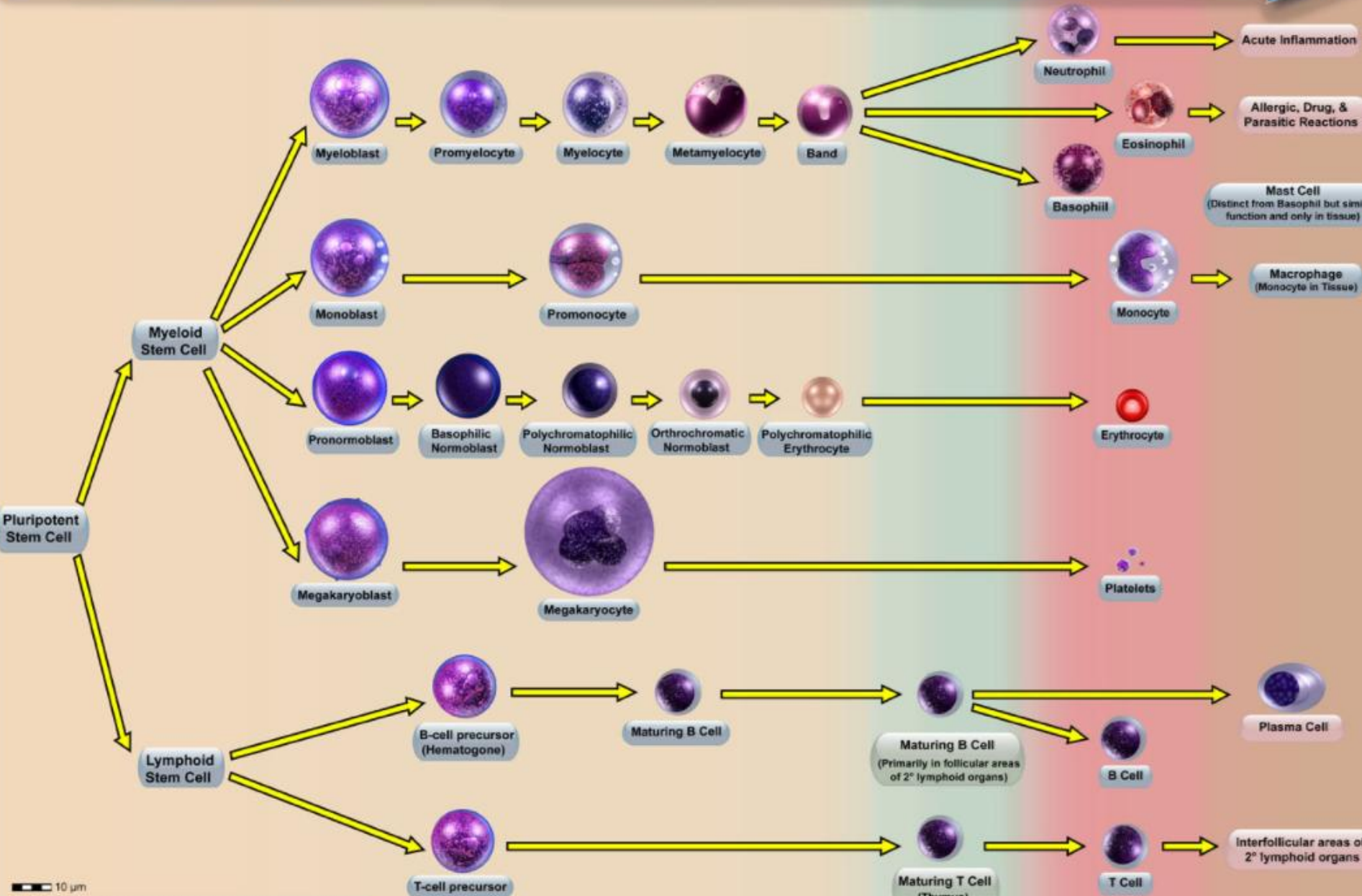
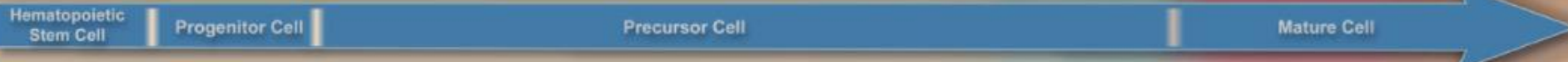


Parametre	Kısaltma	Birim (SI)	Referans Aralığı (*)
Lökosit Sayımı (White Blood Cell Count)	BKH, WBC	hücre 10 ⁹ /L	4.4-11.3
Eritrosit Sayımı (Red Blood Cell Count)	RBC KKH	hücre 10 ¹² / L	E:4.5-5.9 K:4.1-5.1
Trombosit Sayımı (Platlet Count)	PLT	hücre 10 ⁹ / L	150-450
Hemoglobin	HGB	g/L	E: 135-180 K:120-160
Hematokrit	HCT	%	E:0.415-0,504 K:0.359-0.446
Ortalama Eritrosit Hacmi(Mean Corpuscular Volume)	OEV, MCV	femtolitre (fL)	80-96
Ortalama Eritrosit Hemoglobini	OEH MCH	pikogram (pg)/RBC	27.5-33.2
Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu	OEHC,MC HC		0.334-0.355
Eritrosit Dağılım Genişliği (Red cell Distrubition Width)	RDW	% CV (**)	
Ortalama Trombosit Hacmi (Mean Platlet Volume)	MPV	femtolitre	
Nötrofil oranı	NE (%)	%	56 (50-70)
Monosit oranı	Mo (%)	%	4 (2-9)
Lenfosit oranı	Ly(%)	%	34 (20-40)
Bazofil oranı	BA(%)	%	0.3 (<1)
Eozinofil oranı	EO (%)	%	2.7 (2-4)
Nötrofil mutlak değeri	NE (#)	hücre 10 ⁹ /L	1800-7800
Monosit mutlak değeri	Mo (#)	hücre 10 ⁹ /L	0-800
Lenfosit mutlak değeri	Ly(#)	hücre 10 ⁹ /L	1000-4800
Bazofil mutlak değeri	BA(#)	hücre 10 ⁹ /L	0-200
Eozinofil mutlak değeri	EO (#)	hücre 10 ⁹ /L	0-450
Retikulosit oranı	RET (%)	%	0.5-1.5
Retikulosit sayımı	RET #	hücre 10 ⁹ /L	24 – 84
Immatür Retikulosit Fraksiyonu	IRF		

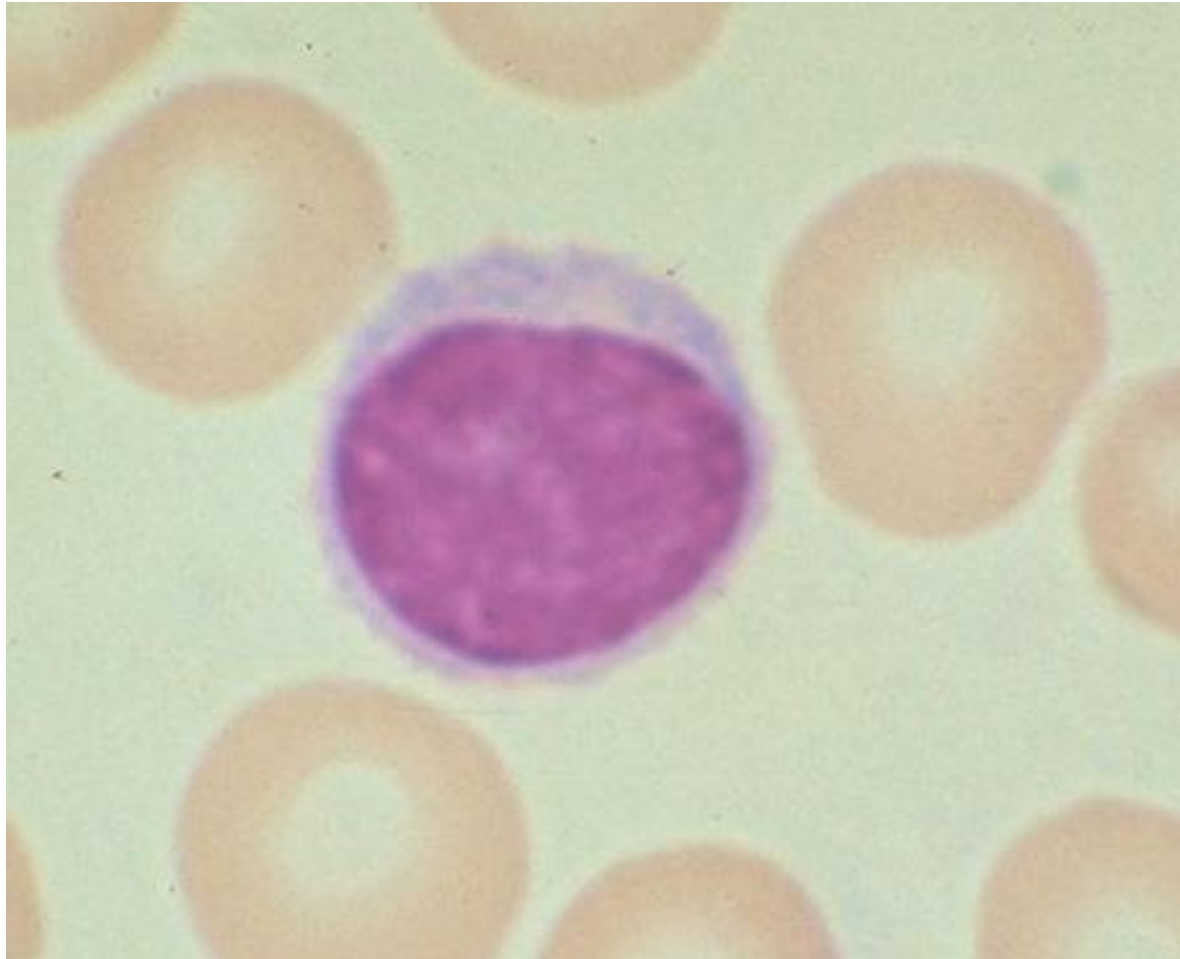
Lenfosit Gelişimi

Kemik iliği





Normal lenfosit



Fonksiyonlarına göre Lenfositlerin Gruplanması:

I. B Lenfositler

İmmun sistemde sivisal yanıt oluşturmada rol alan hücrelerdir.

“B” hücreleri denmesinin nedeni kuşlardaki “burca fabricius”da olgunlaşan hücrelere benzer bir fonksiyonel yapılarının olmasıdır. Bu hücrelerin olgunlaşması **kemik iliğinde** başlasa da tamamlanması diğer lenfoid organlarda (dalak, lenf nodu, tonsiller, bağırsak mukozası..) gerçekleşir.

Bu hücreler uyarıldıklarında büyürler ve özelleşmiş antikor sentezleyen hücreler olan **plazma hücrelerine** doğru farklılaşma gösterirler. Plazma hücreleri KI ve lenfoid organlarda bulunur,

II T lenfositler:

İmmun sistemde **Hücreyel yanıt** oluşturmaktan sorumlu olan hücrelerdir.

İmmun sistemde yer alan diğer hücrelerin fonksiyonlarını da kontrol ederler (ör: B hücre, monosit, makrofaj ve diğer T hücreler)

Olgunlaşmalarını **Timusta** tamamladıkları için bu adı alırlar. Dolaşımdaki lenfositlerin %60-70 i bu tiptedir. Bu hücreler antikor sentezlemez ancak sekrete ettikleri sitokin adlı protein ya da hormonlar ile immün yanıtın düzenlenmesinde ve diğer hücrelerin farklılaşmalarında rol alabilirler.

İki temel alt grupları vardır.

- Yardımcı T hücreler(Helper T, T_H):
- Baskılayıcı, T hücreler (sitotoksik T hücreler. T_C/S)
- Regulator T hücreler

III: Null Hücreler:

non B non T hücreler olarak da bilinir.

Daha büyük , sitoplazmaşlarında granüller içeren hücrelerdir. Bu hücreler antikor sentezlemezler. Dolaşımdaki tümör hücreleri, viruslarla enfekte olmuş hücreler üzerine doğrudan etki ederek onları yok etmeye çalışan bu hücrelere **NKH** (doğal öldürücü hücreler) denmektedir.

T hücre gelişimi

- Kemik iliğindeki hematopoetik hücrelerden farklılaşarak ortaya çıkarlar ve **timus**, **bağırsağa** göç ederek evrimlerini burada tamamlarlar. **Timustaki** evrimleri sırasında vücudun kendi antijenlerine reaksiyon oluşturma potansiyeli olan hücreler yok edilir (kişinin kendine karşı toleransı gelişir)

T hücrelerin çoğu evrimini timusta tamamlarken az bir kısmı bağırsakta “lamina propriada” tamamlar

“NATURAL KILLER” HÜCRELER

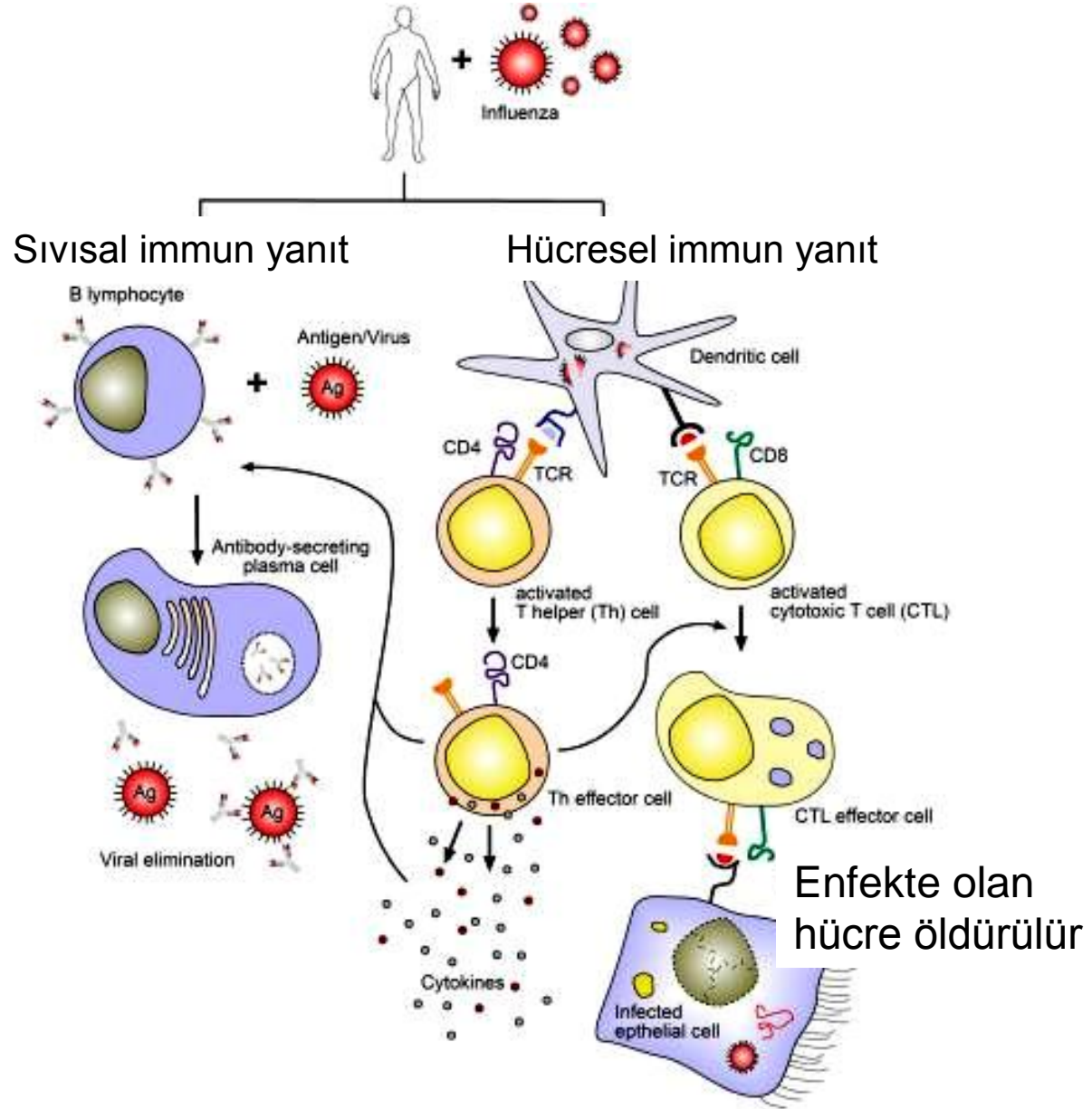
- **Kemik iliğinden** kaynaklanan büyük, granüllü lenfositlerdir
- **Yerleşim:** - Periferik Kan, Dalak ve Kemik iliğinde bulunur
iltihabi dokulara göç edebilir
- **Fonksiyon:**
 - Doğal bağışıklık
 - Tümör hücrelerinin ve virusla infekte olmuş hücrelerin hızla tanınarak yok edilmesi,
 - Antijen sunan hücreler ile birlikte immun yanıtı başlatırlar; doğal immuniteden kazanılmış immuniteye geçişte rol alırlar

T ve B hücrelerden farklı olarak Daha önceden uyarılmaya gerek duymazlar.

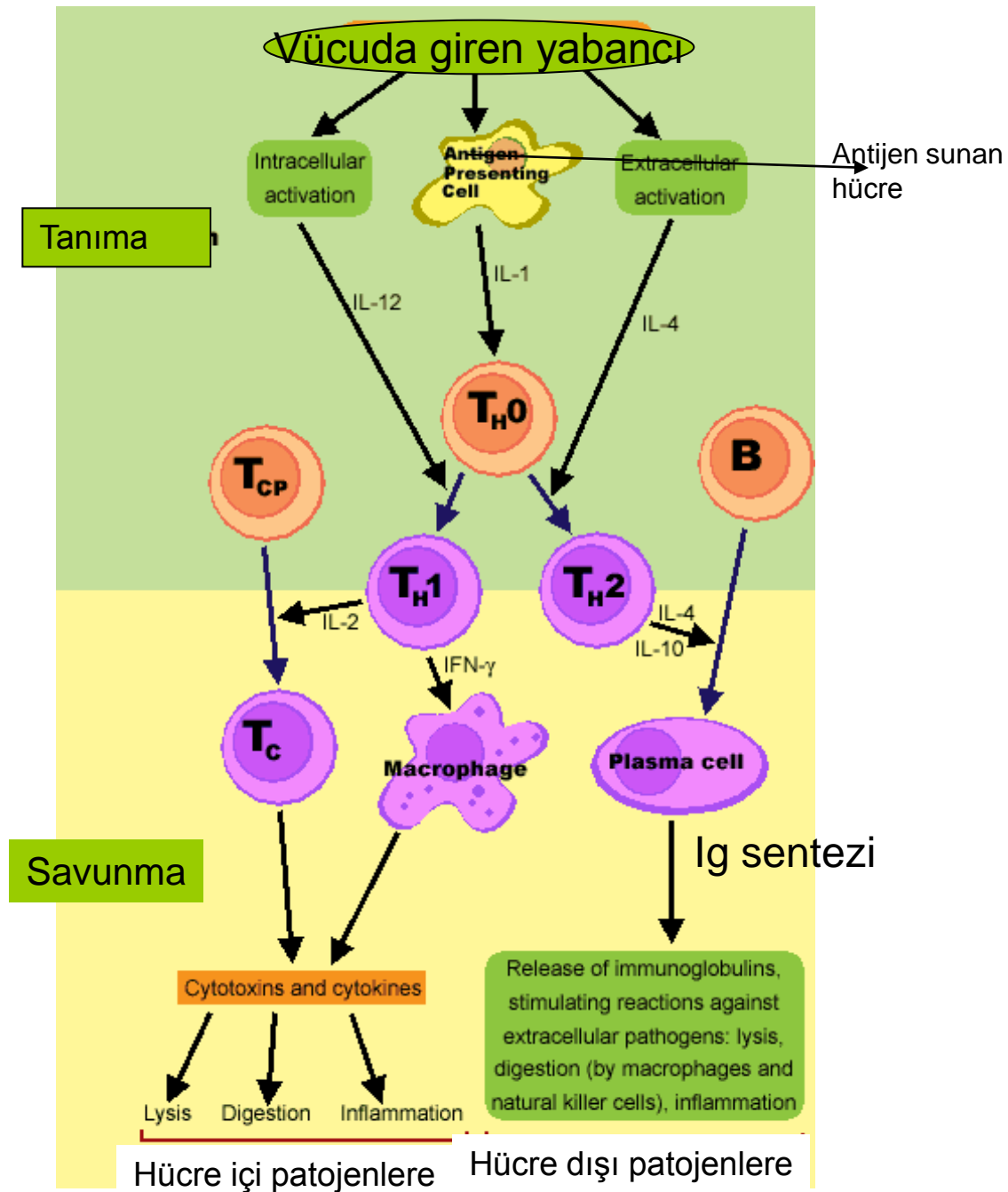
- Nano: 10^{-9}
- Pico: 10^{-12}
- Femto: 10^{-15}

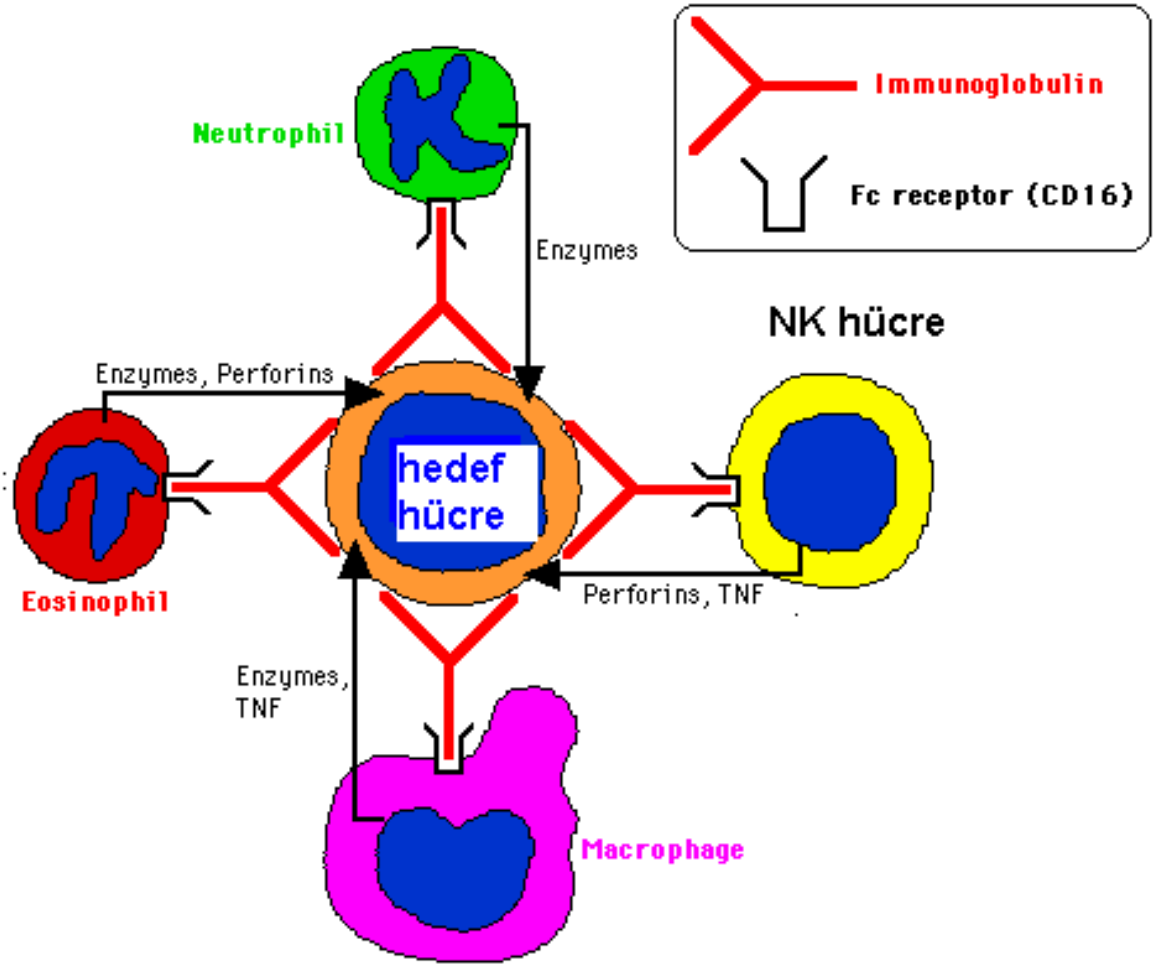
YAŞ	Total Lökosit		Lenfositler			Nötrofiller			Monositler		Eozinofiller	
	Ortalama	Sınırlar	Ortalama	Sınırlar	%	Ortalama	Sınırlar	%	Ortalama	%	Ortalama	%
doğum	—	—	4.2	2.0-7.3	—	4.0	2.0-6.0	—	0.6	—	0.1	—
12 saat	—	—	4.2	2.0-7.3	—	11.0	7.8-14.5	—	0.6	—	0.1	—
24 s	—	—	4.2	2.0-7.3	—	9.0	7.0-12.0	—	0.6	—	0.1	—
1-4 hft	—	—	5.6	2.9-9.1	—	3.6	1.8-5.4	—	0.7	—	0.2	—
6 ay	11.9	6.0-17.5	7.3	4.0-13.5	61	3.8	1.0-8.5	32	0.6	5	0.3	3
1 yaş	11.4	6.0-17.5	7.0	4.0-10.5	61	3.5	1.5-8.5	31	0.6	5	0.3	3
2 y	10.6	6.0-17.0	6.3	3.0-9.5	59	3.5	1.5-8.5	33	0.5	5	0.3	3
4 y	9.1	5.5-15.5	4.5	2.0-8.0	50	3.8	1.5-8.5	42	0.5	5	0.3	3
6 y	8.5	5.0-14.5	3.5	1.5-7.0	42	4.3	1.5-8.0	51	0.4	5	0.2	3
8 y	8.3	4.5-13.5	3.3	1.5-6.8	39	4.4	1.5-8.0	53	0.4	4	0.2	2
10 y	8.1	4.5-13.5	3.1	1.5-6.5	38	4.4	1.8-8.0	54	0.4	4	0.2	2
16 y	7.8	4.5-13.0	2.8	1.2-5.2	35	4.4	1.8-8.0	57	0.4	5	0.2	3
21 y	7.4	4.5-11.0	2.5	1.0-4.8	34	4.4	1.8-7.7	59	0.3	4	0.2	3

Antijenle karşılaşınca oluşan immun yanıt

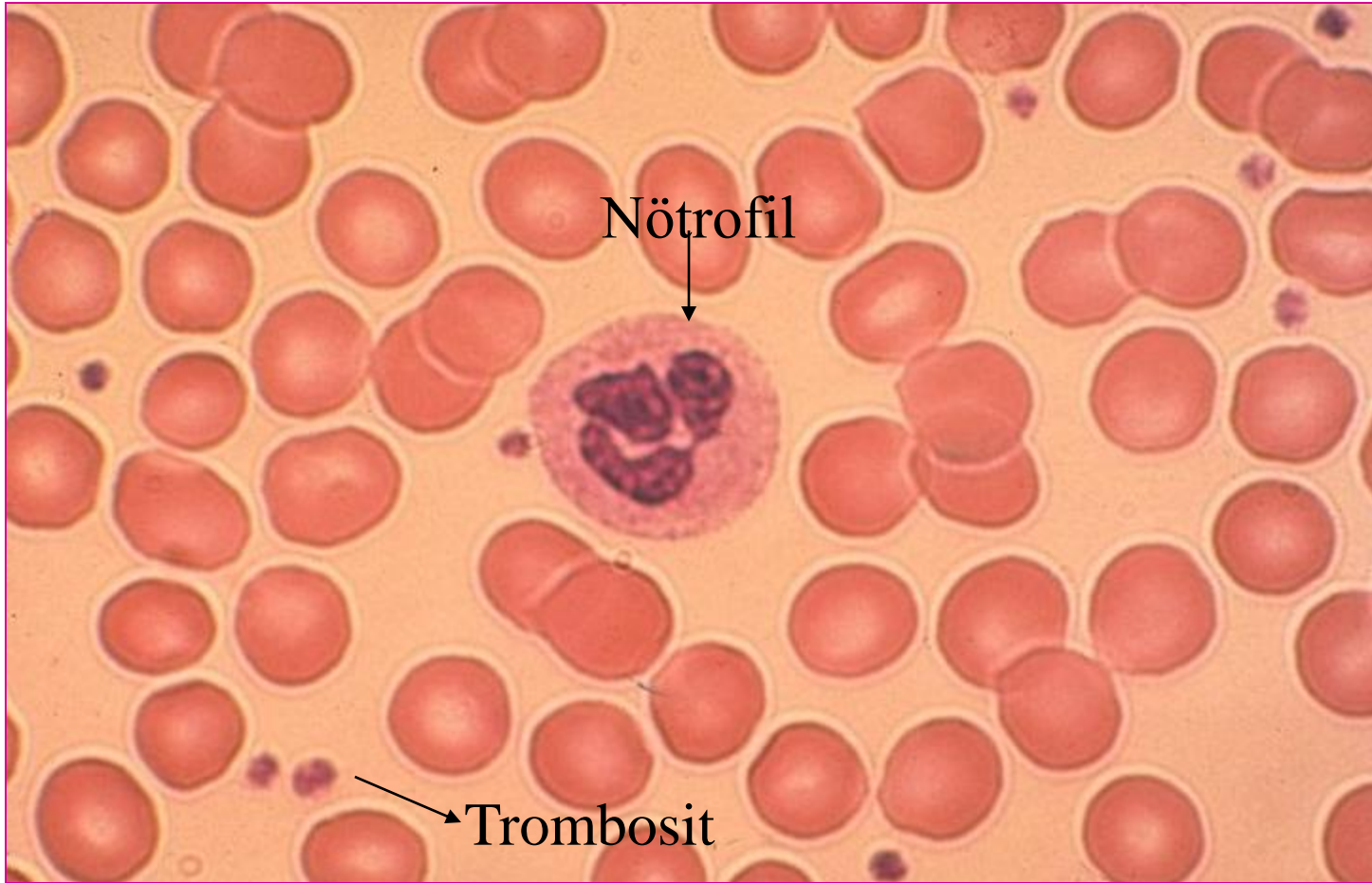


İmmün yanıt





Normal bir yayma



Kandaki hücreler

- Wright veya Giemsa boyası ile periferik kan yaymasında değerlendirilebilirler:

Normal bir yayma

