

Kemik iliği yapısı

Miyeloretiküler Bağ Dokusu

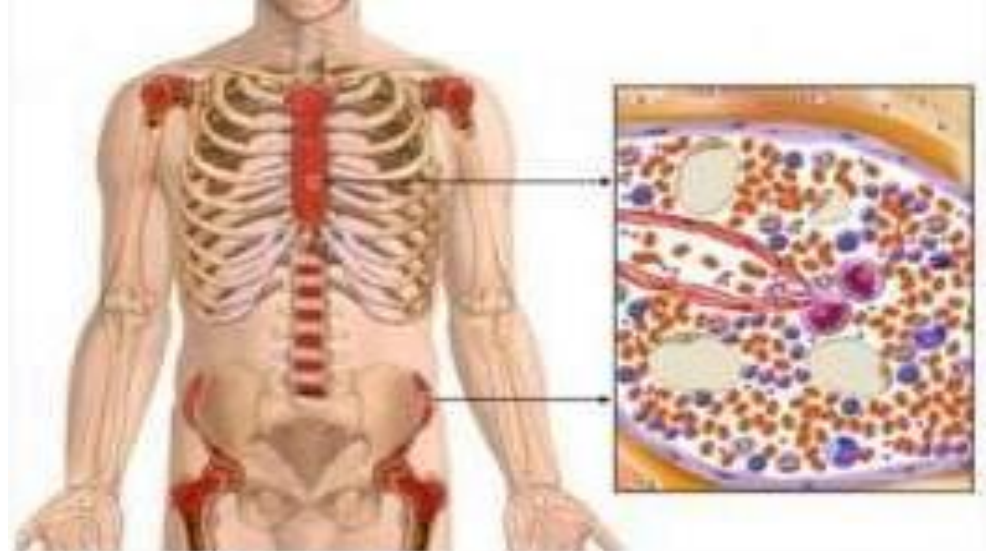
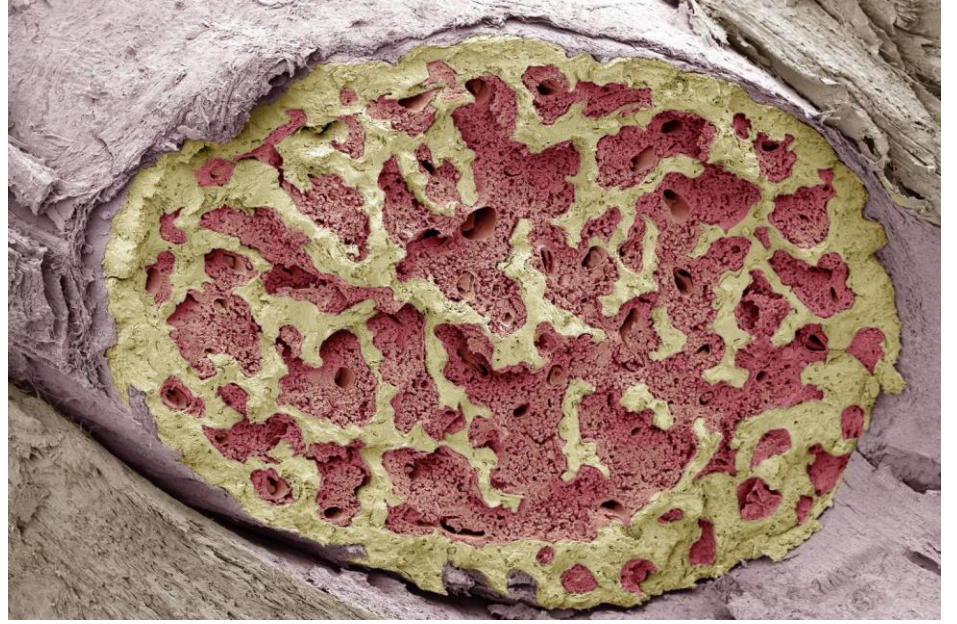
Doç. Dr. Sinan Özkavukcu

Histoloji-Embriyoloji AD Öğretim Üyesi

Üremeye Yardımcı Tedavi ve Eğitim Merkezi Laboratuvar
Sorumlusu

Kemik iliği

- Kemik iliği çok çeşitli hücrelere ev sahipliği yapan, kan hücrelerinin üretiminden sorumlu doku bölgeleridir.
- Uzun kemiklerin ortalarındaki silindirik boşluklar
- Vertebra
- Kostalar
- Sternum
- Pelvis
- Kafatası kemiklerinin spongiyoz kısımlarında bulunur

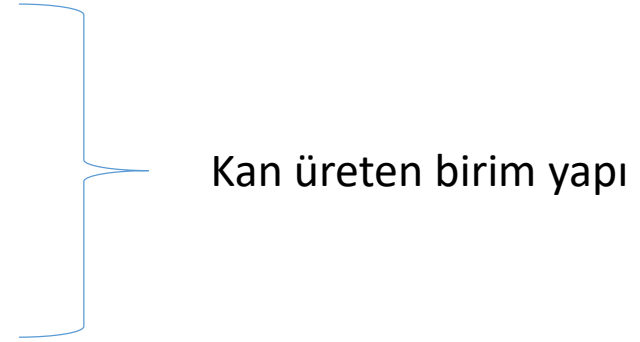


Aktivite

- Yeni doğanda tüm kemiklerin iç kısmında aktif kırmızı kemik iliği bulunur
- 4-5 yaşlarda kan yapıcı hücreler azalır yağ hücrelerinin sayısı artmaya başlar
- Uzun kemiklerin diyafiz (orta) bölgeleri tamamen yağ hücrelerinden zengin **sarı kemik iliği** tarafından sarılır
- Erişkinde femur ve humerus gibi uzun kemiklerin metafiz (uç) bölgelerinde ve aksiyal yassı kemiklerde **kırmızı kemik iliği** kalır.
- Sarı kemik iliği gerektiğinde kırmızı kemik iliğine dönüşebilir.

Genel yapısı

- Kemik-kemik iliği (makroçevre)
- Kemik iliği hücreleri, stroma
- Matriks (mikroçevre)
- Kök hücreler



- **Hematopoyetik kök hücrelere** ev sahipliği yapar
- Bu hücreler düzensiz şekilde kemik iliğinde yerleşmişlerdir, aralarında «**ven sinüs ağları**» vardır.
- Bunlar genişlemiş ven başlangıçlarıdır, sinüzoid olarak da isimlendirilir

Genel yapısı

- Dokunun çatısını **retikulum hücre ağı**
- **Retikulum telleri ağı**
- **Yağ hücreleri**
- **Makrofajlar oluşturur.**

Mikro çevre; retikulum hücreleri, lifleri, venöz sinus endotel hücreleri ve çeşitli hücrelerden salınan büyüme faktörlerinden oluşur.

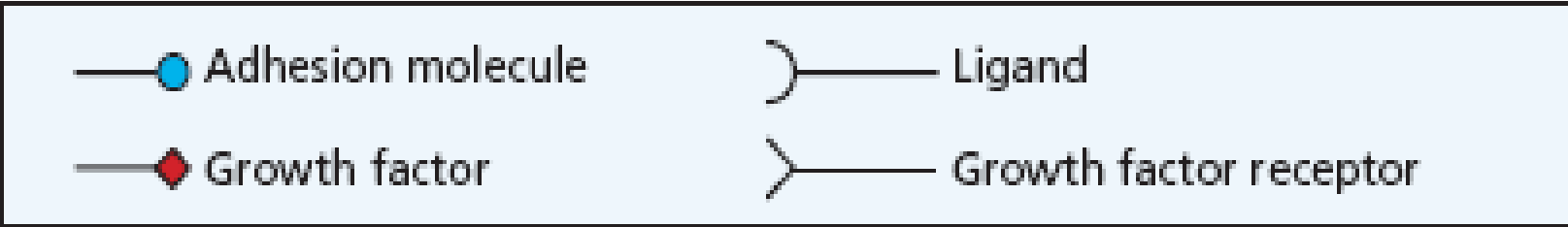
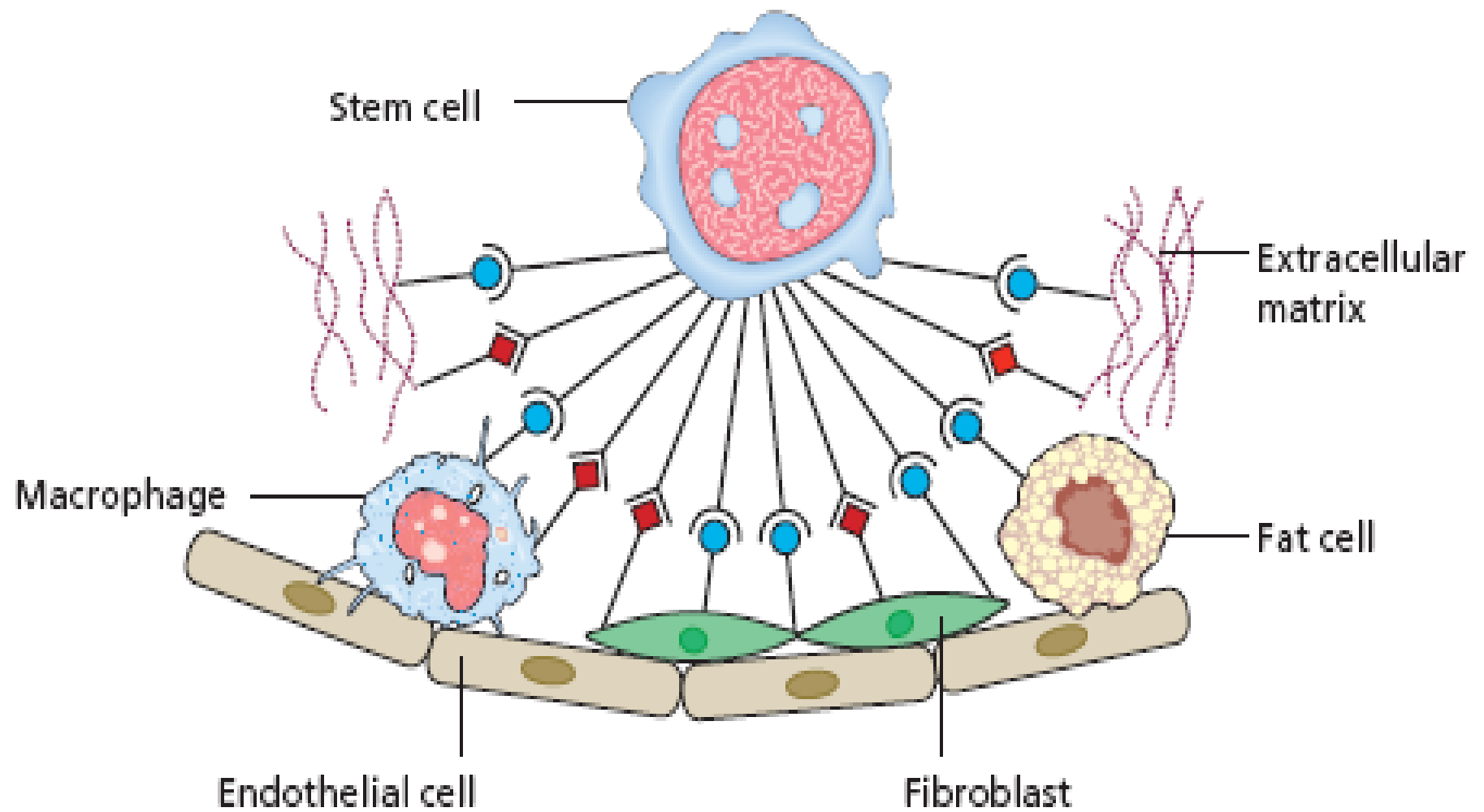
Mikroçevre

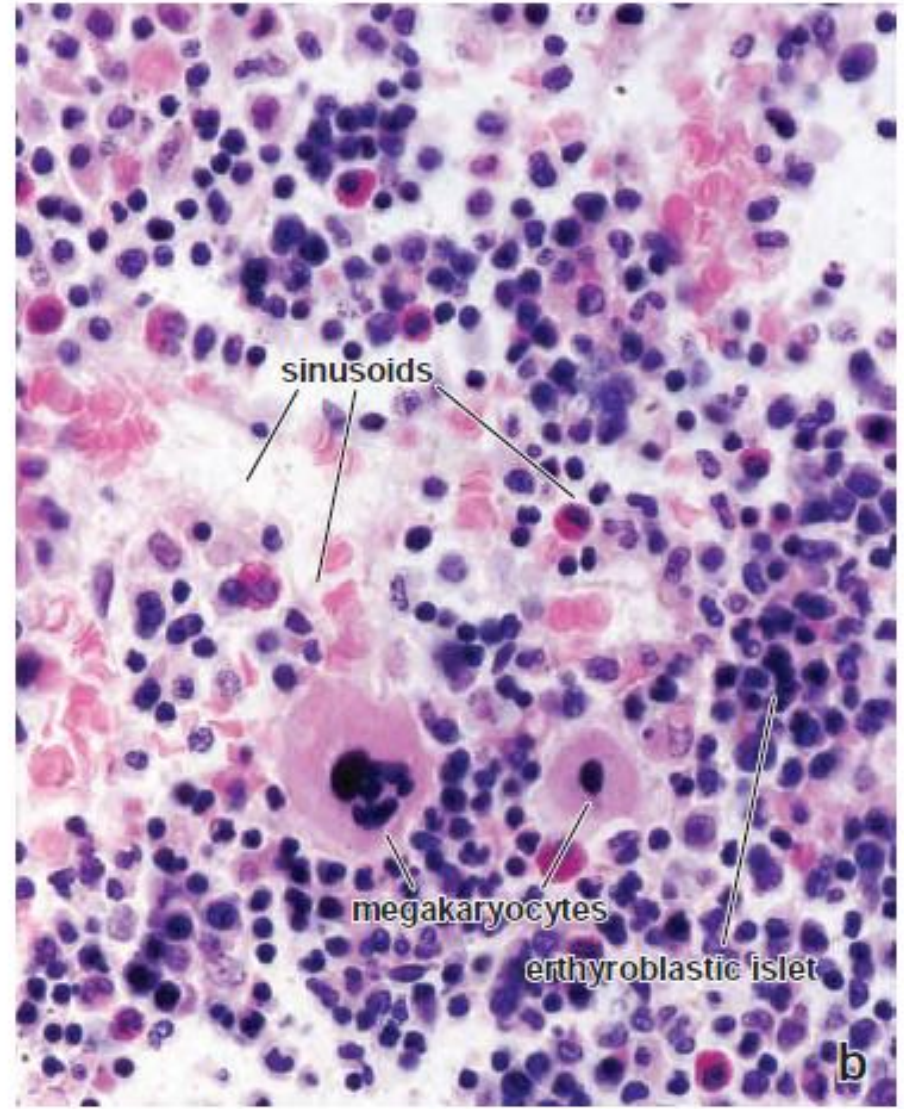
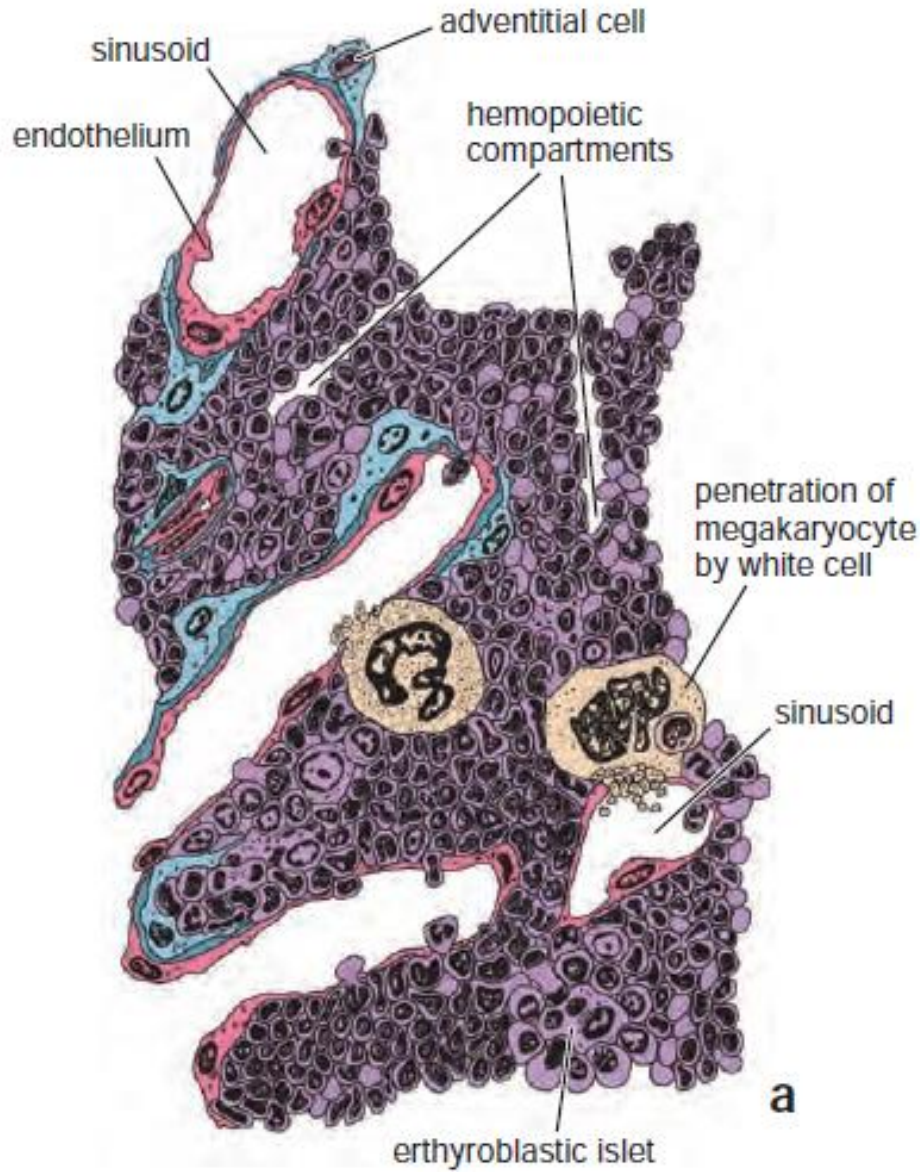
Stroma

- Endotel h.
- Fibroblastlar
- Adventisyel h.
- Makrofajlar
 - Yağ h.
- Lenfosit ve plazma h.
- Osteoblast ve osteoklast

Matrix

- Fibronektin
- Laminin
- Kollajen (tip I ve III)
- Proteoglikan
- Hemonektin





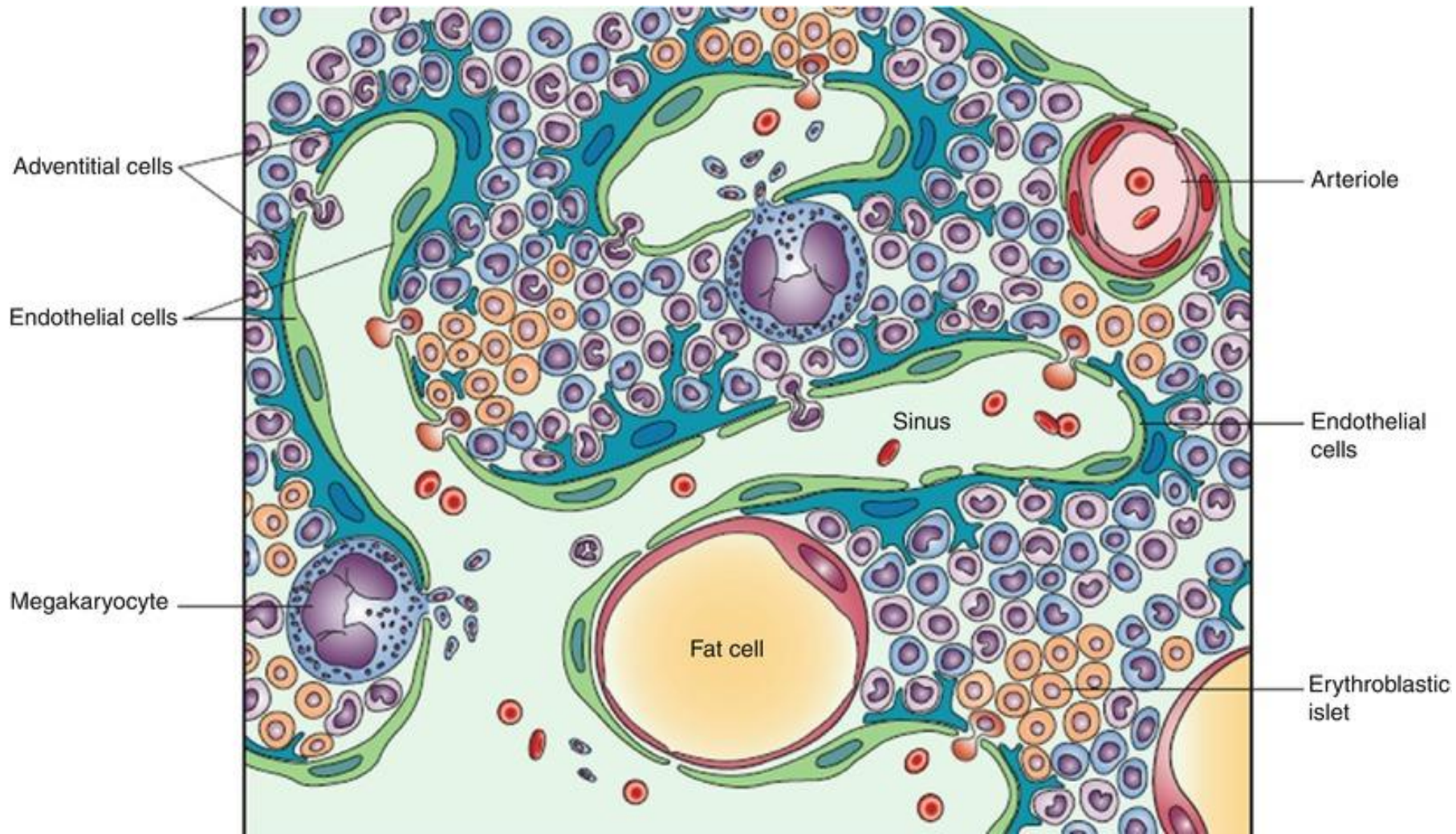
Sinüzoidler özel vasküler yapılardır. **Endotelle** döşelidir, **bazal laminanın** dışında kesintili şekilde **adventisya (retikulum)** hücreleri yer alır

Adventisya (retiküler) hücreleri

- Hematopoyetik hücre kordonlarına yaprak şeklinde uzantılar gönderir ve kan hücrelerinin gelişimleri sırasında destek görevi görür
- Retiküler telciklerin üretiminden sorumludur
- Salgıladıkları çeşitli sitokinlerle (koloni stimüle eden faktörler, IL-5, IL-7) öncü hücrelerin kan hücrelerine farklılaşmasını sağlar.
- Farklanan hücre, adventisyal hücre ile yer değiştirip sinüzoide yaklaşır ve endotelle bağlantıya geçerek dolaşıma verilir

Adventisya (retikulum) hücreleri

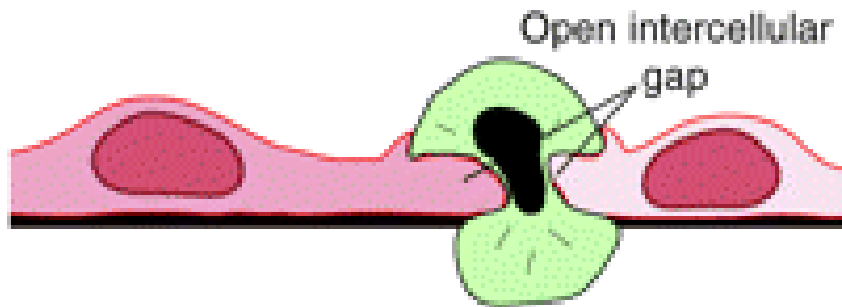
- Bağ dokusunun fibroblast hücrelerine benzer, mezenşim kökenlidir.
- Soluk boyanırlar, hematopoyetik hücreler arasında farkedilmeleri zordur
- Fibroblastlardan farklı olarak hücre ağı oluşumu yaparlar
- Stromadaki yağ hücreleri bu hücrelerin sitoplazmalarında yağ depolamasıyla meydana gelir



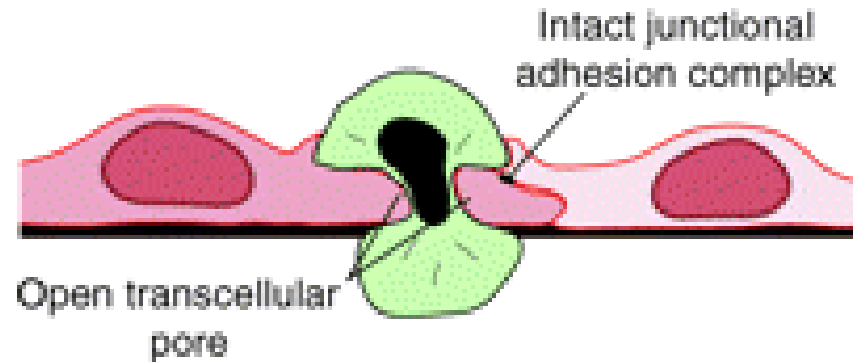
Venöz sinüsler-Sinüzoidler

- Birbirleriyle ara bağlantı kompleksleriyle bağlı, yassı endotel hücreleriyle döşelidir
- Kemik iliği içinde kapalı bir dolaşım sistemidir. Olgunlaşan hücreler endoteli geçip sinüzoidlere girmelidir
- Olgunlaşan bir hücre ya da megakaryosit parçası endotelin zarını iterek, karşılıklı zar yapılarının birleşmesine ve sinüzoid duvarında bir açıklık oluşmasına yol açar. Bu bir **trans-selüler geçiştir**.
- Geçiş sonrası endotel kendisini tamir ederek açıklığı kapatır

C Paracellular diapedesis
(migration between endothelial cells)



D Transcellular diapedesis
(migration through a pore in an individual endothelial cell)



Kırmızı kemik iliği

- Kan hücre öncülleri ve megakaryositlerin bulunduğu hematopoyetik kordonlar bulunur
- Bu kordonlarda aynı zamanda makrofajlar, mast hücreleri, yağ hücreleri de yer alır
- Dağınık gibi görünen hücrelerin aslında kümelenme, yuvalanma, gruplaşma yaptığı bilinmektedir
- Eritrositlerin üretildiği her yuvalanma içinde mutlaka bir tane makrofaj bulunur
- Eritrosit üretim alanları ve megakaryositler sinüzoid duvarına bitişik iken, granüositler duvardan uzakta oluşturulur, olgun granüosit sinüzoid duvarına migrasyon yapar

Kemik iliği başlıca 3 hücre popülasyonu içerir

1. **Kök hücreler** : Kendini yenileyebilen hücrelerdir.

- Kök hücreler morfolojik olarak diğer hücrelerden ayırt edilemezler, sadece spesifik hücre yüzey markerleri ile tanınabilir.
- Kan hücrelerinin yapımı; kemik iliğindeki potansiyeli yüksek (**pluripotent stem cell**) hematopoetik kök hücrenin varlığına bağlıdır.

2. **Progenitor hücreler**: Farklı hücre dizinlerinin oluşmasını sağlar.

3. **Olgun hücreler**: Olgunlaşmış kan hücreleri olup, kan dolaşımına katılan hücrelerdir.

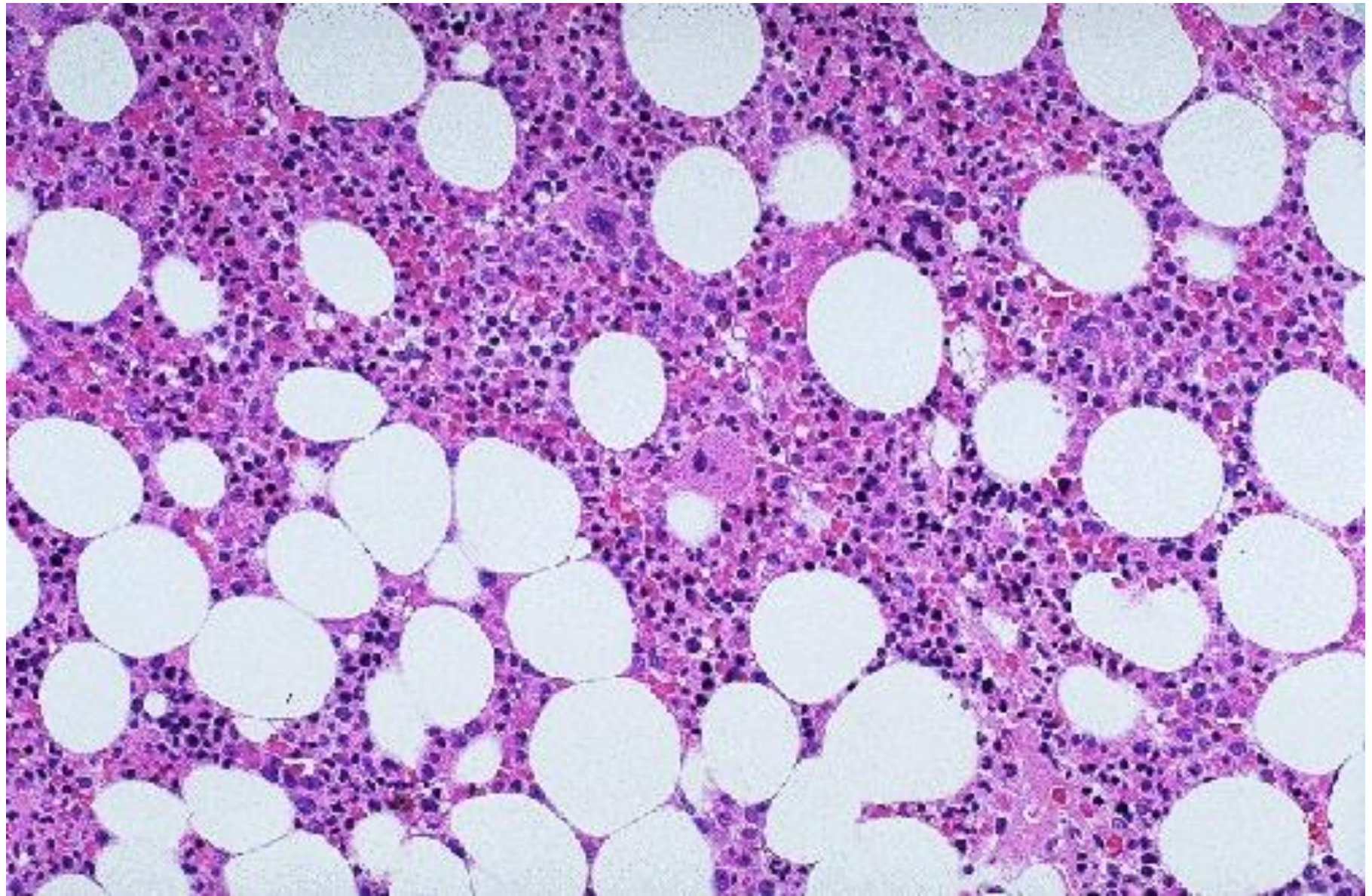
Kırmızı kemik iliğinin fonksiyonları

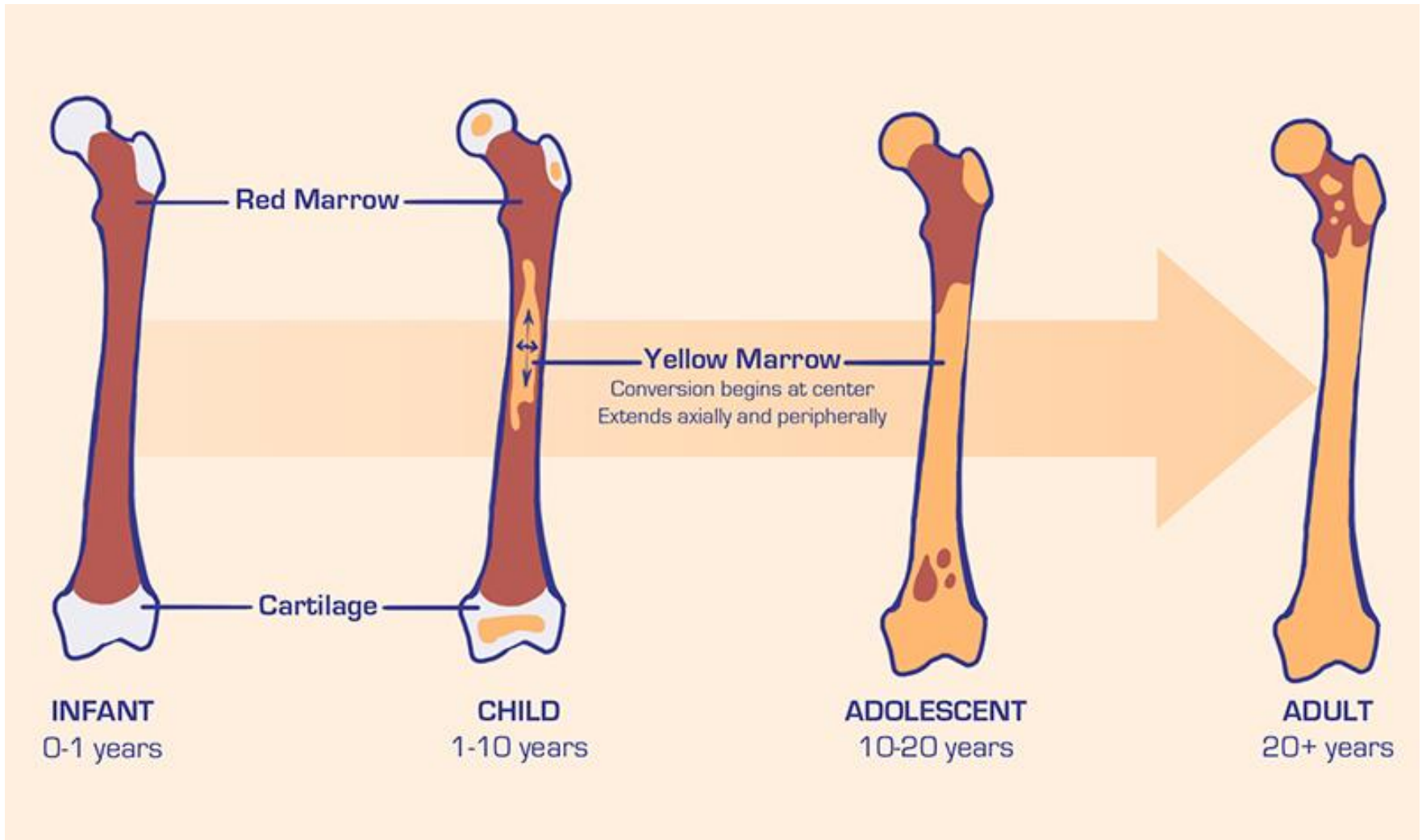
1- Kan hücrelerinin yapımı.

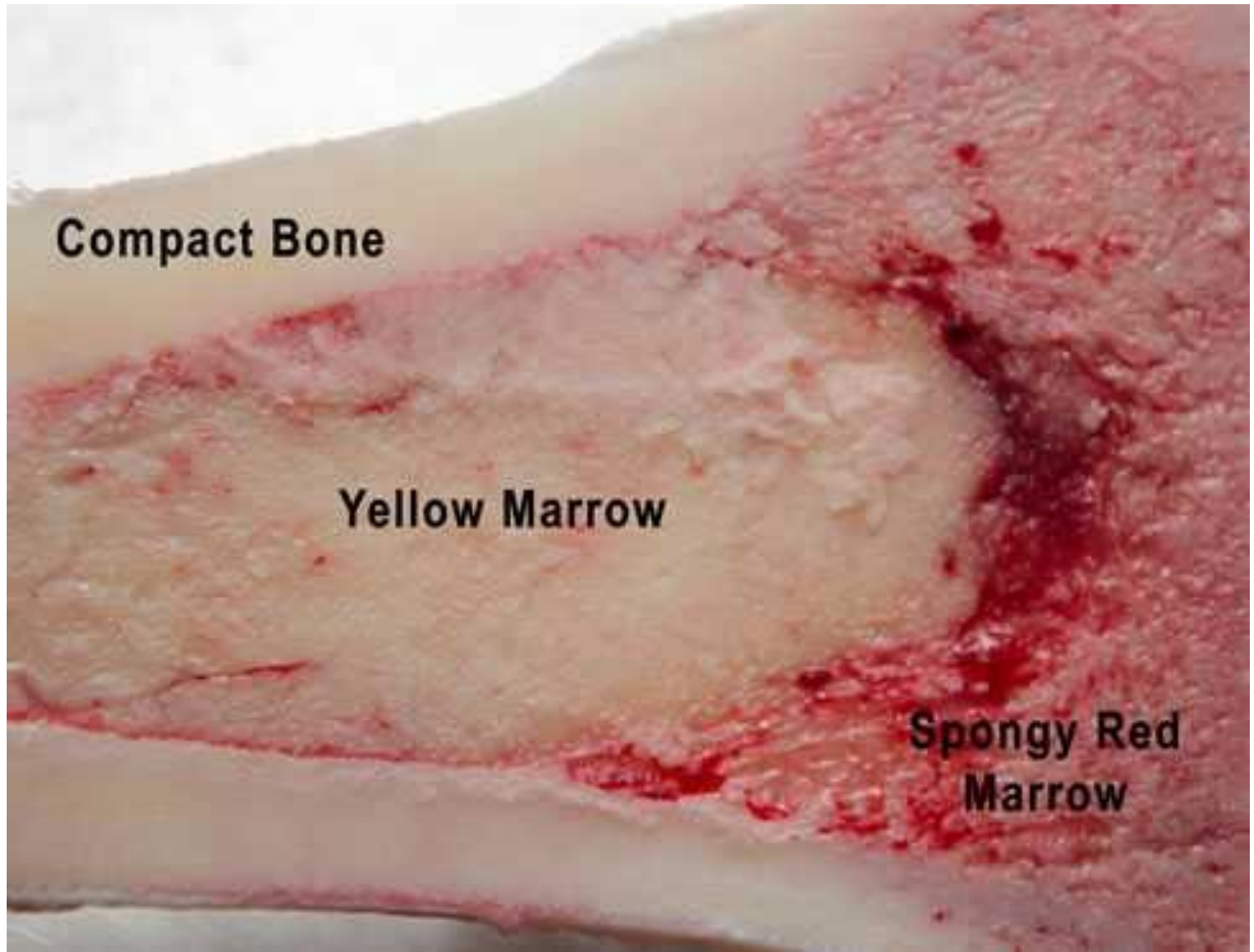
2- Eritrositlerin yıkımı ve yıkım sonucu açığa çıkan demirin depolanması.

Demir, ferritin ve hemosiderin şeklinde **retiküler hücre ve makrofajların sitoplazmasında** depolanır. Kemik iliği dışında karaciğer hücrelerinde, çizgili kas fibrillerinde ve dalak makrofajlarında da demir depolanmaktadır.

3- İndifferensiye T ve B-lenfosit yapımı







Compact Bone

Yellow Marrow

**Spongy Red
Marrow**



red bone
marrow

yellow bone
marrow

Kemikte yerleşim

- **Hematopoyetik kök hücreler** kemik yüzeylere yakın bölgelerde yerleşmiştir. Buna **endosteal kemik iliği-hematopoyetik kök hücre nişi** denir.
- Sinüzoidlere yakın bölgeye ise **vasküler kemik iliği-hematopoyetik kök hücre nişi** adı verilir.
- Adipoz hücreleri enerji kaynağı olarak kullanılabilirdiği gibi, büyüme faktörlerinin sentezini de üstlenir
- Osteopontin, osteoblastlarca sentezlenir ve hematopoyetik kök hücre sayısını olumsuz etkiler.

Sarı kemik iliği

- Kan yapımında aktif olmayan kemik iliğinde adipoz hücrelerinin sayısı artar ve kan yapımı geri dönüşümlü olarak durur, bu yapı **adipoz doku** özelliğinde izlenir
- Erişkinde tüm uzun kemiklerin diyafiz bölgesinde hematopoyez durmuştur ve yağ hücreleriyle kaplı halde görülür.
- Aktif üretimin olduğu yassı kemik iliğinde bile dokunun yarısından fazlası adipozitlerle kaplanmıştır.

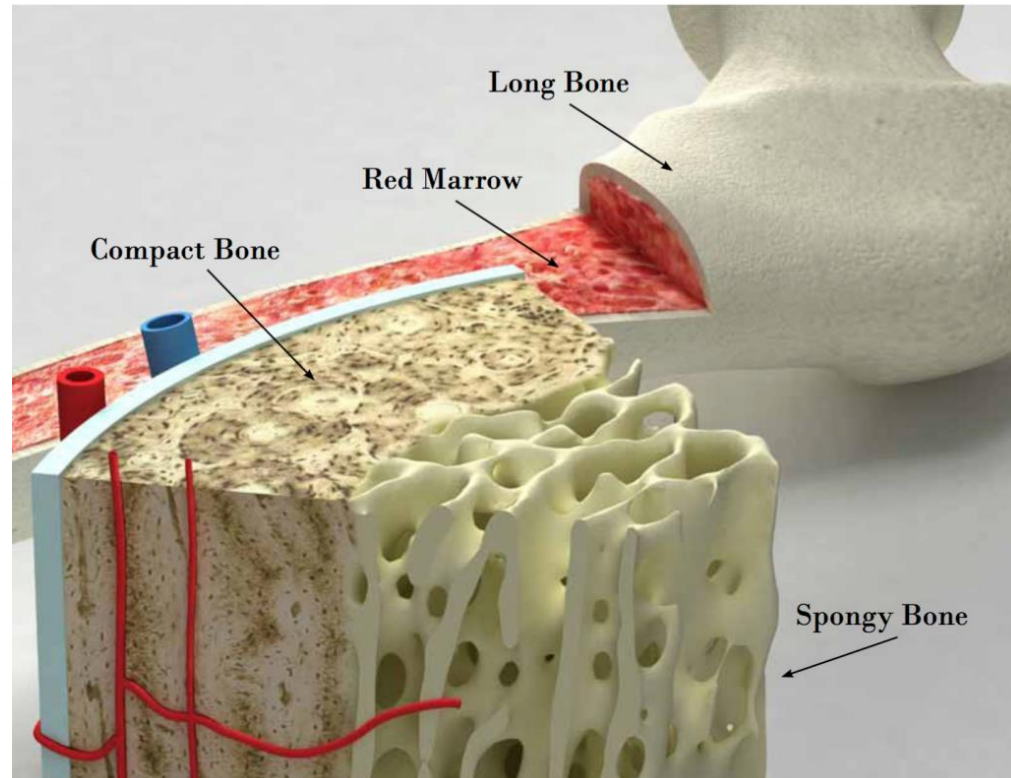
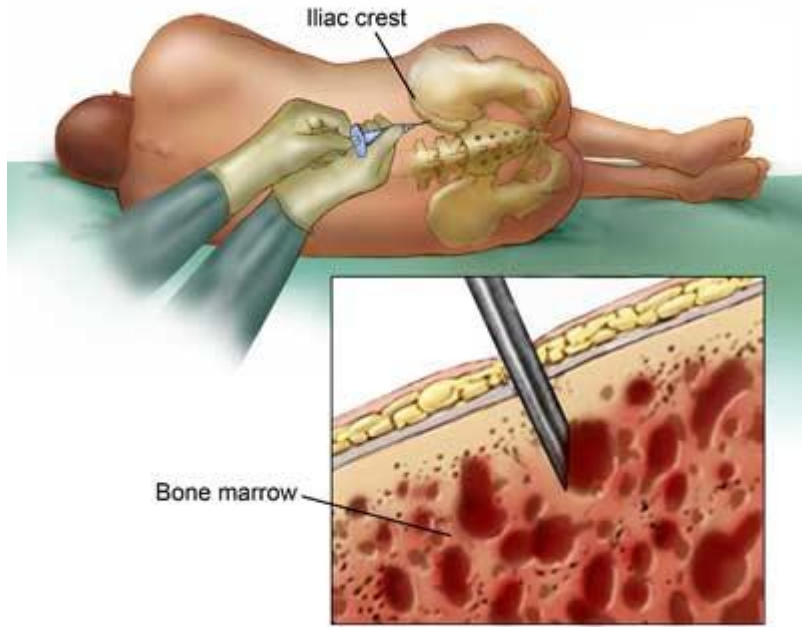
Kemik iliği makroskobik olarak

Kırmızı Ki

- Kırmızı rengi, içerdiiği çok sayıdaki eritrosit ve gelişmekte olan eritrosit serilerine bağlıdır.
- Fötal ve yeni doğan kemiklerde yalnızca kırmızı Ki bulunur.
- Kan hücreleri yapımı
- Eritrositlerin yıkımı ve yıkım sonucu ortaya çıkan demirin depolanması
- İndiferensiye T ve B lenfosit yapımı

Sarı Ki

- Yağ hücrelerinden zengin olduğu için sarı renktedir.
- 5-6 yaşında dönüşüm başlar
- Erginde uzun kemiklerin diafizleri sarı Ki içerir.
- Sarı ilikte kan hücreleri yapılmaz.
- Ağır kanama yada hipokside sarı ilik kırmızı iliğe dönüşür.
- Depo organı
- Yedek hemapoetik doku

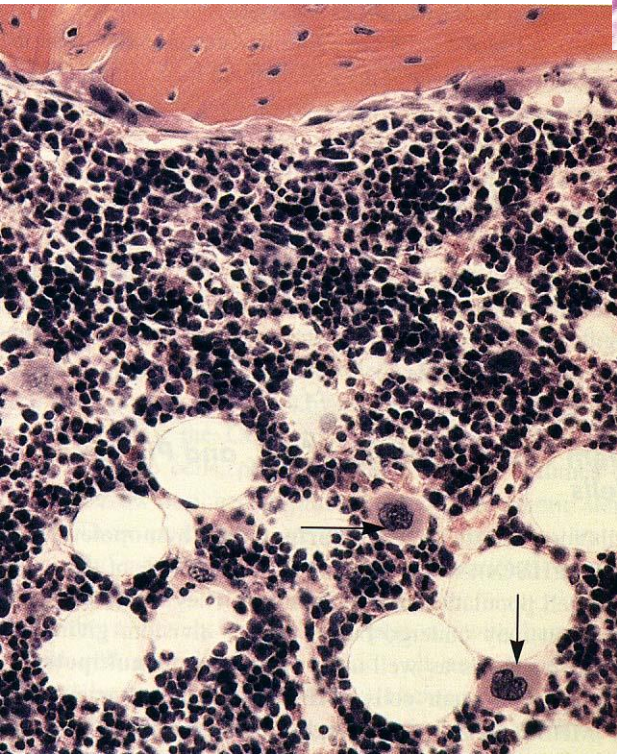
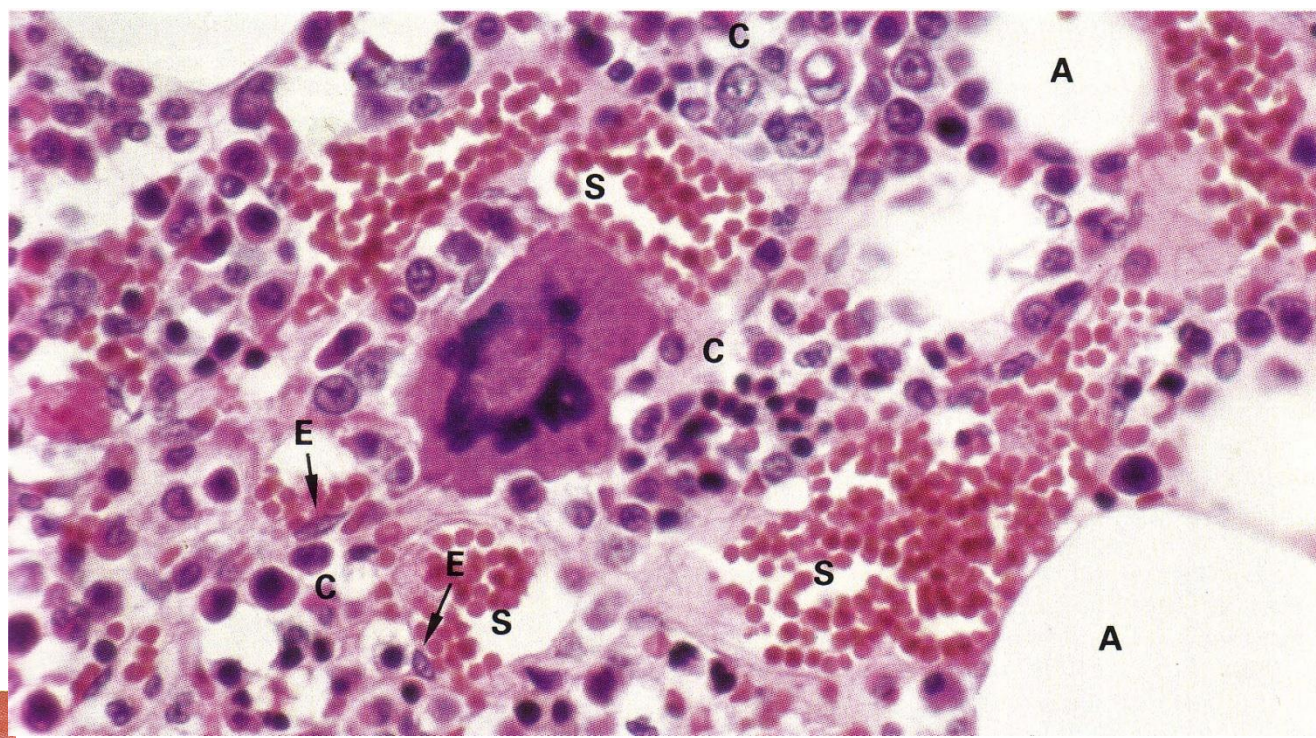


Retiküler bağ dokusu

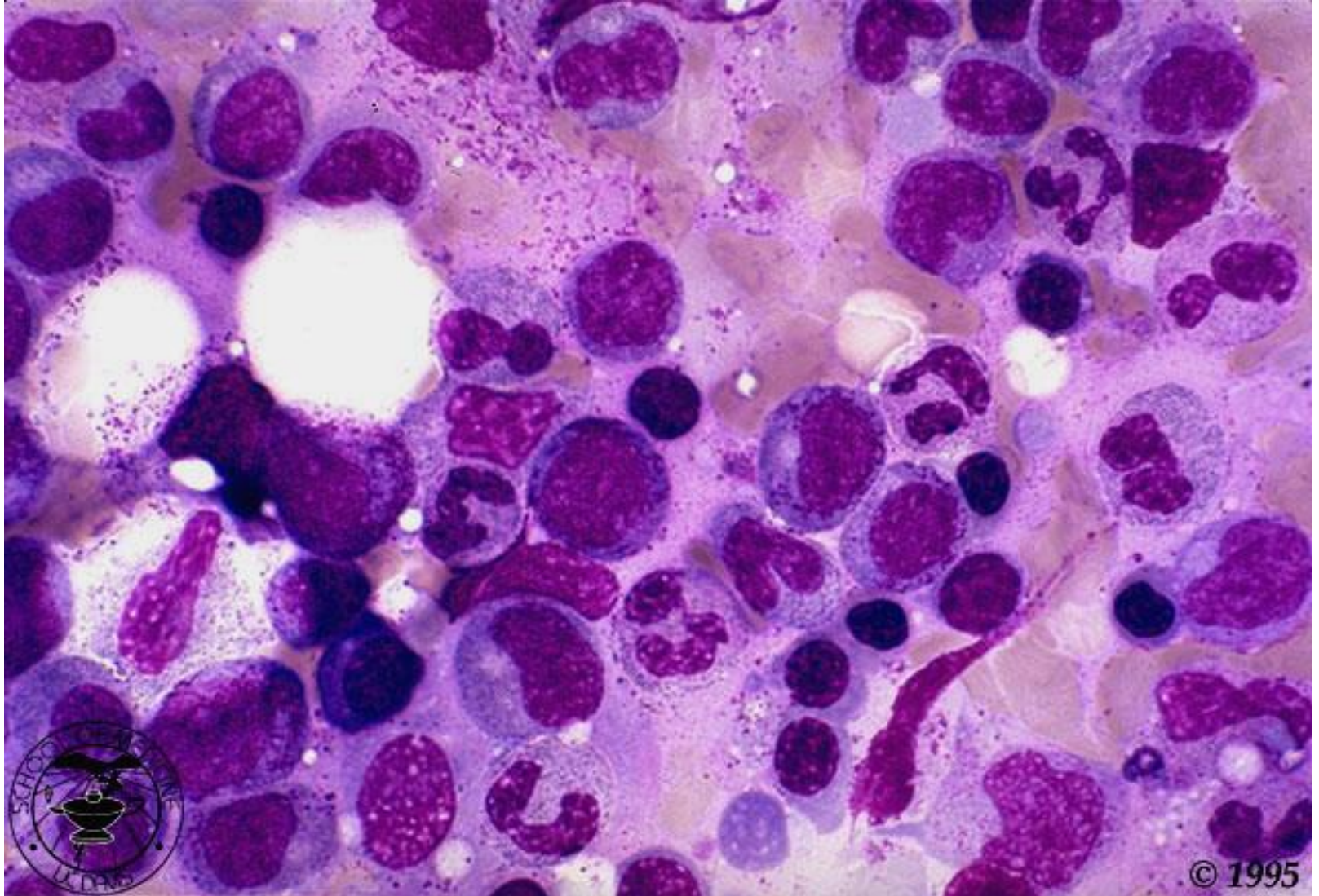


Retiküler bağ dokusu

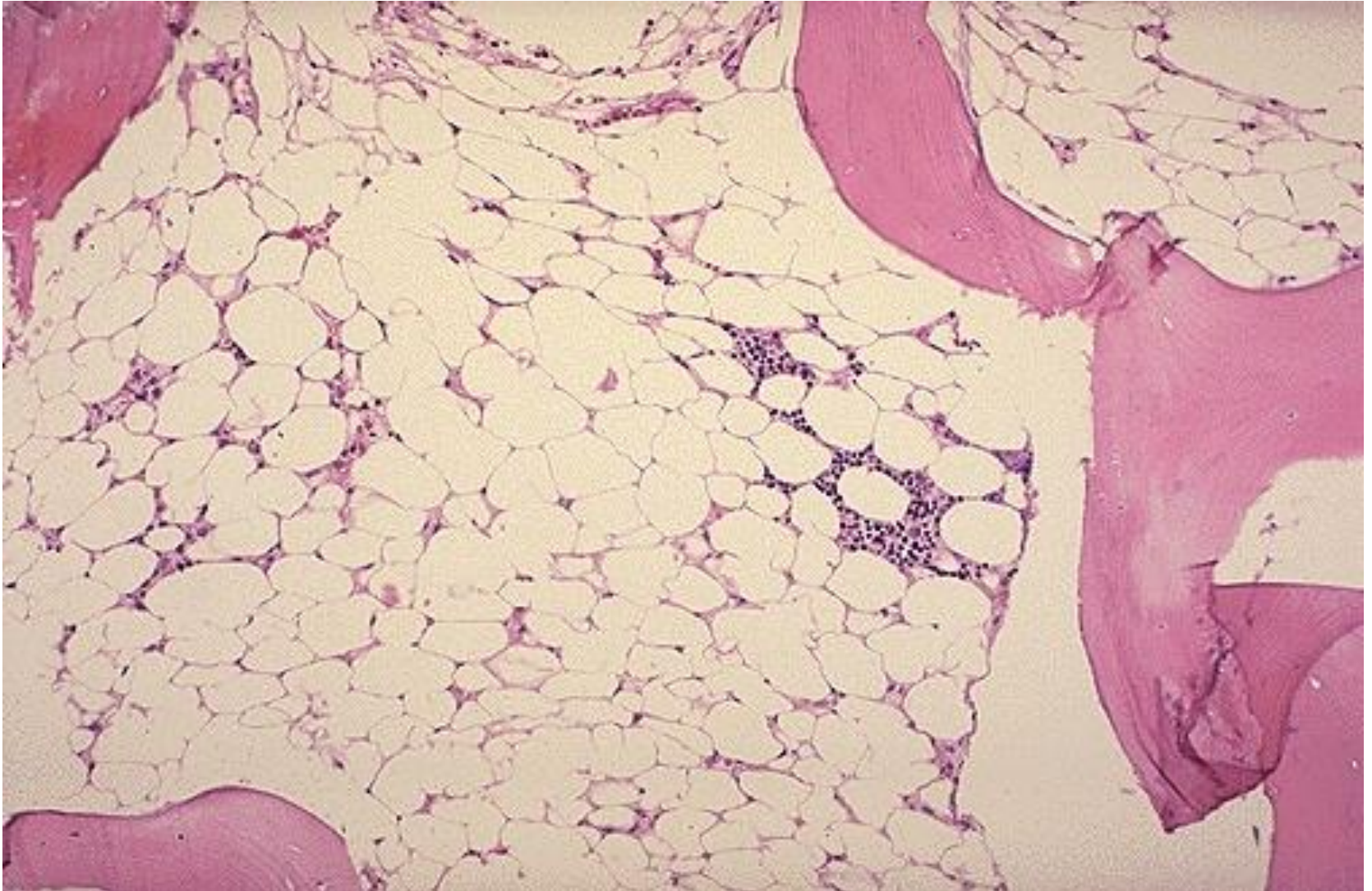
- Retiküler fibrillerin yoğunlukta olduğu bir çeşit gevşek bağ dokusu olup, lenfoid organların ve kemik iliğinin (myeloretiküler) çatısını oluşturur
- Bol miktarda hücre içeren dokuların destek çatısını oluşturur
- Retiküler fibriller, tip-III kollajen yapısındadır ve rutin boyanma yöntemleriyle izlenemezler
- 20 nm kadar oldukça ince çapları bulunur, dallanırlar ve daha kalın fibrilleri oluşturmak için bir araya gelmezler
- Üzerlerinde yoğun miktarda şeker grubu (glikozaminoglikanlar) barındırdıklarından bazı tekniklerle spesifik olarak görüntülemek mümkündür:
 - Gümüş çöktürme yöntemi → arjirofilik
 - periodic acid–Schiff (PAS) reaksiyonu



NORMAL KEMİK İLİĞİ



APLASTİK ANEMİ



Prenatal ve postnatal hemopoez



Doç. Dr. Sinan Özkavukcu

Histoloji-Embriyoloji AD Öğretim Üyesi

Üremeye Yardımcı Tedavi ve Eğitim Merkezi Laboratuvar Sorumlusu

sinozk@gmail.com

You Love a Smart Bunny

Yolk sac

Liver

Spleen

Bone marrow

3-8 weeks

6w → birth

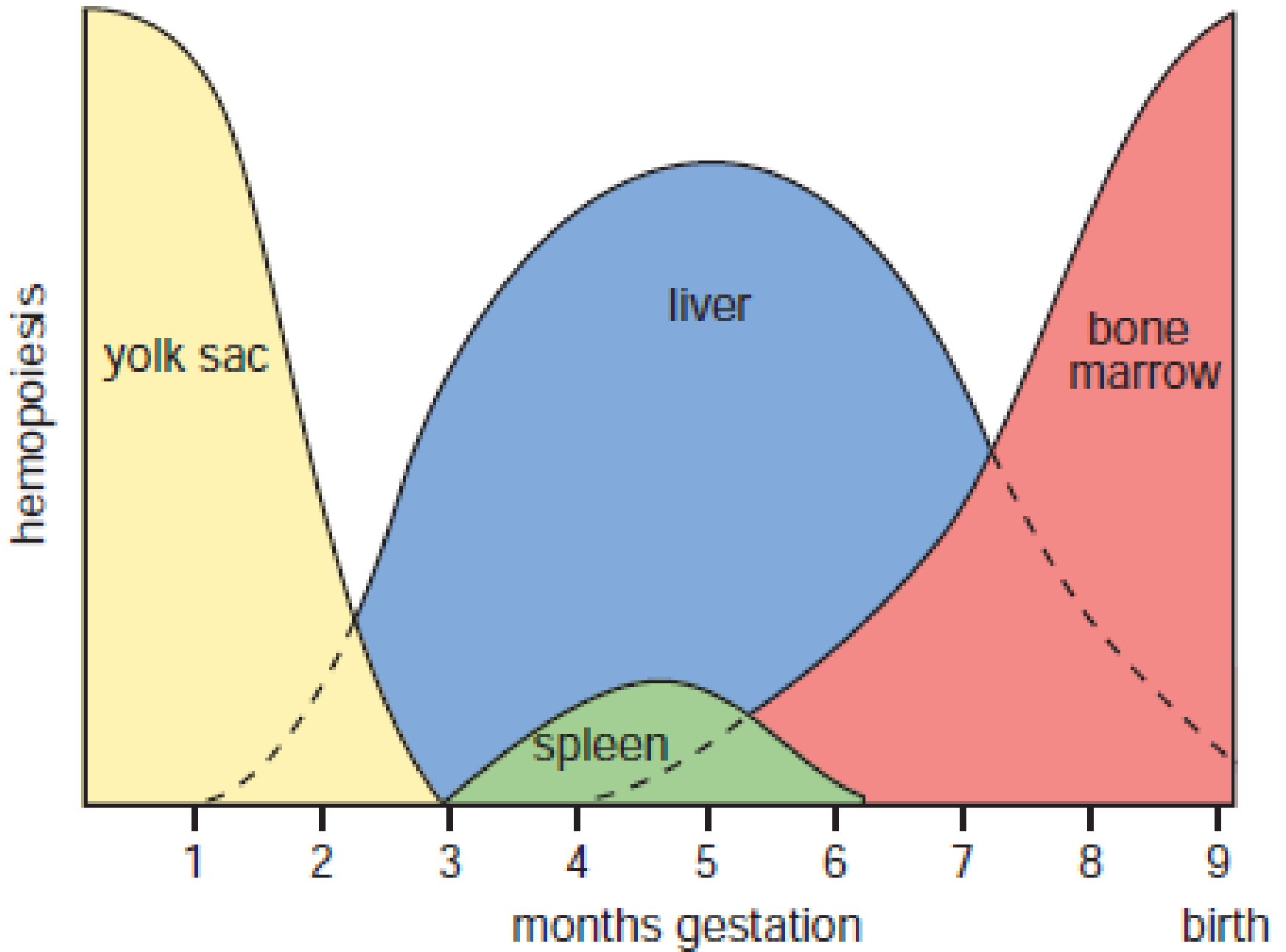
8w → 28w

18w → adult



Hemapoiez (Hematopoez)

- Hematopoietik organlarda gerçekleştirilir.
 - Eritropoez
 - Lökopoez
 - Trombopoez
-
- Kan hücrelerinden eritrositler, trombositler ve granüositler (nötrofil, eozinofil, bazofil lökositler); **myeloretiküler dokuda (kırmızı kemik iliğinde)** yapılmaktadır.
 - Agranüositler (lenfosit ve monositler); hem **kırmızı kemik iliğinde**, hem de **lenforetiküler dokuda (lenfoid organlarda)** yapılırlar.



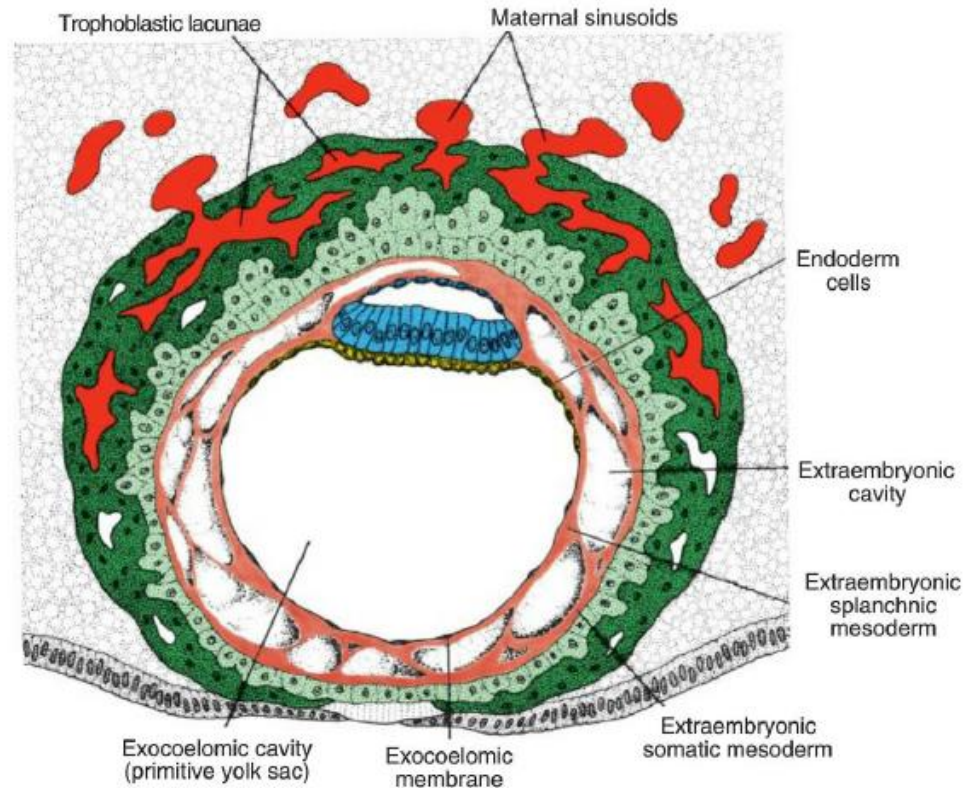
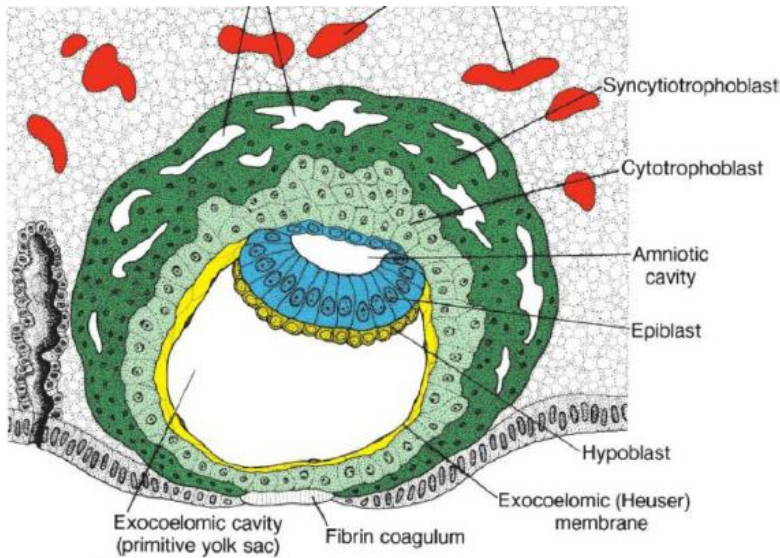
Sürekliği sağlamak

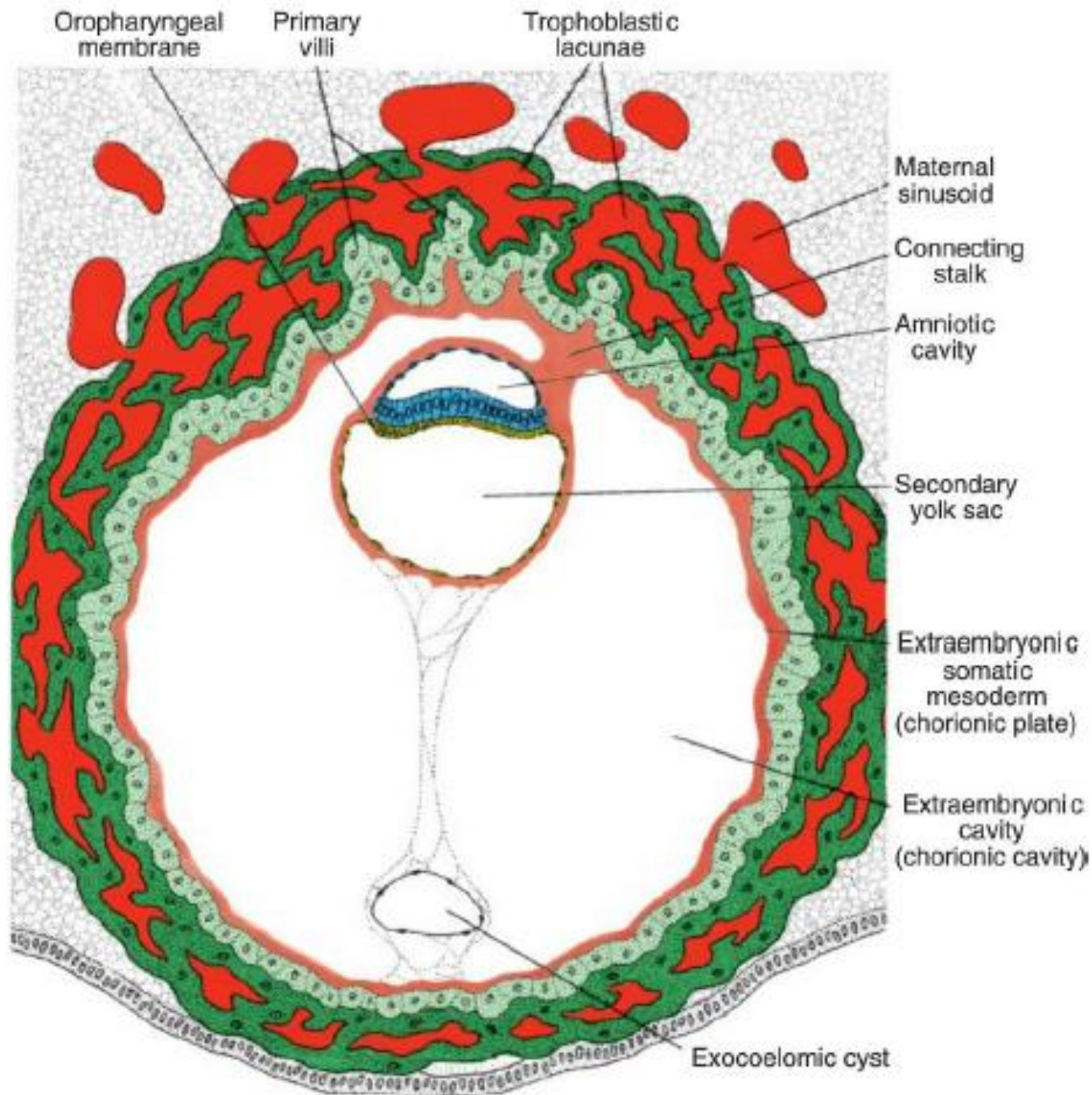
- Dolaşımdaki hücrelerin belirli ömürleri vardır. Hücreler sürekli yıkılarak yenilenirler. Bu yüzden devamlılık gösteren bir üretim dinamiğine ihtiyaç vardır

Kan ürünü	Yaşam süresi
Kırmızı kan hücreleri	120 gün
Fetal kırmızı kan hücreleri	90 gün
Kan pulcukları	7-12 gün
Transfüzyon edilmiş kan pulcukları	36 saat
Nötrofil	Dolaşımda 8-12 saat Dokuda 4-5 gün

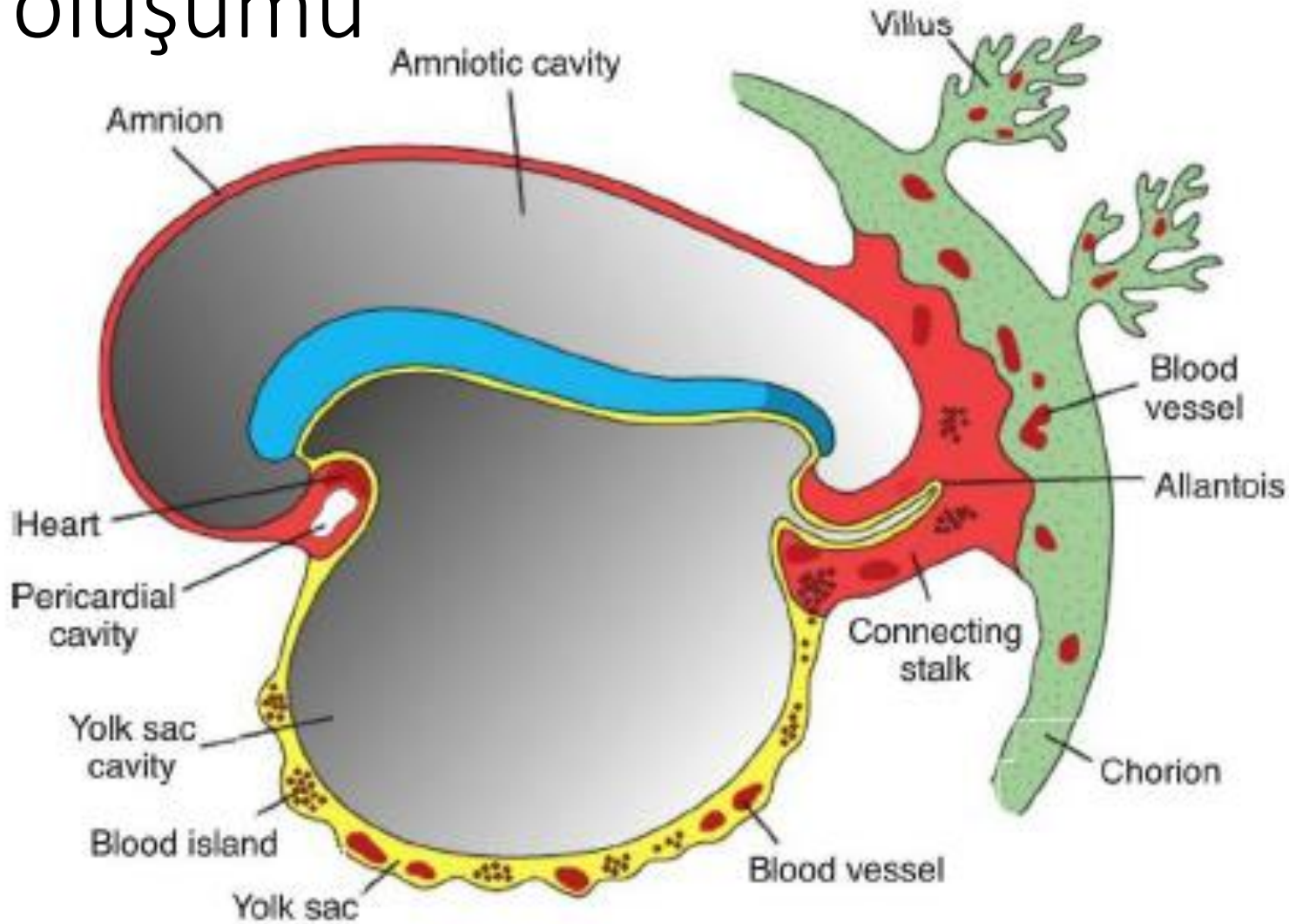
Prenatal hemapoez

- Yolc sak (vitellüs kesesi) Dönemi





3. Hafta → Hemanjiyoblast oluşumu



Prenatal Hemopoez

❖ Mezoblastik faz

(2. hf-vitellüs kesesi mezodermi)

❖ Hepatosplenotimik faz

✓ KC (6.hf)

✓ Dalak (8.hf)

✓ Timus (8.hf)

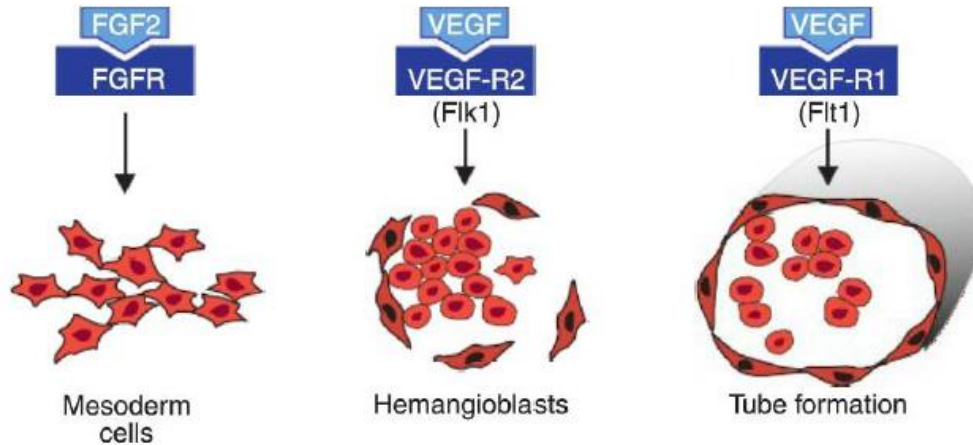
❖ Medullalenfatik faz (3-5.ay)

Vitellüs kesesi geçici kan adacıkları

- Embriyolojik gelişimin 3. haftasında vitellüs kesesi duvarındaki mezoderm hücreleri hemanjiyoplast hücrelerine farklılaşırlar
- Bu hücreler hem kan hücrelerinin, hem de damar sistemini oluşturacak endotel hücrelerinin öncülleridir
- Bu bölgede oluşan kan öncülleri geçicidir.
- Asıl hematopoetik kök hücreler; **Aort-gonad-mezonefroz bölgesi** denilen, gelişen mezonefrik böbreğin yanında, aortu kuşatan mezodermden gelişir.
- Bu hücreler karaciğeri kolonize eder ve esas **fetal hematopoetik organ** oluşur (2-7. gebelik ayı)
- **Karaciğerdeki hücreler daha sonra kemik iliğine yerleşir, gebeliğin 7. ayından itibaren kemik iliği son yapım merkezi halini alır**

1. Mezoblastik faz

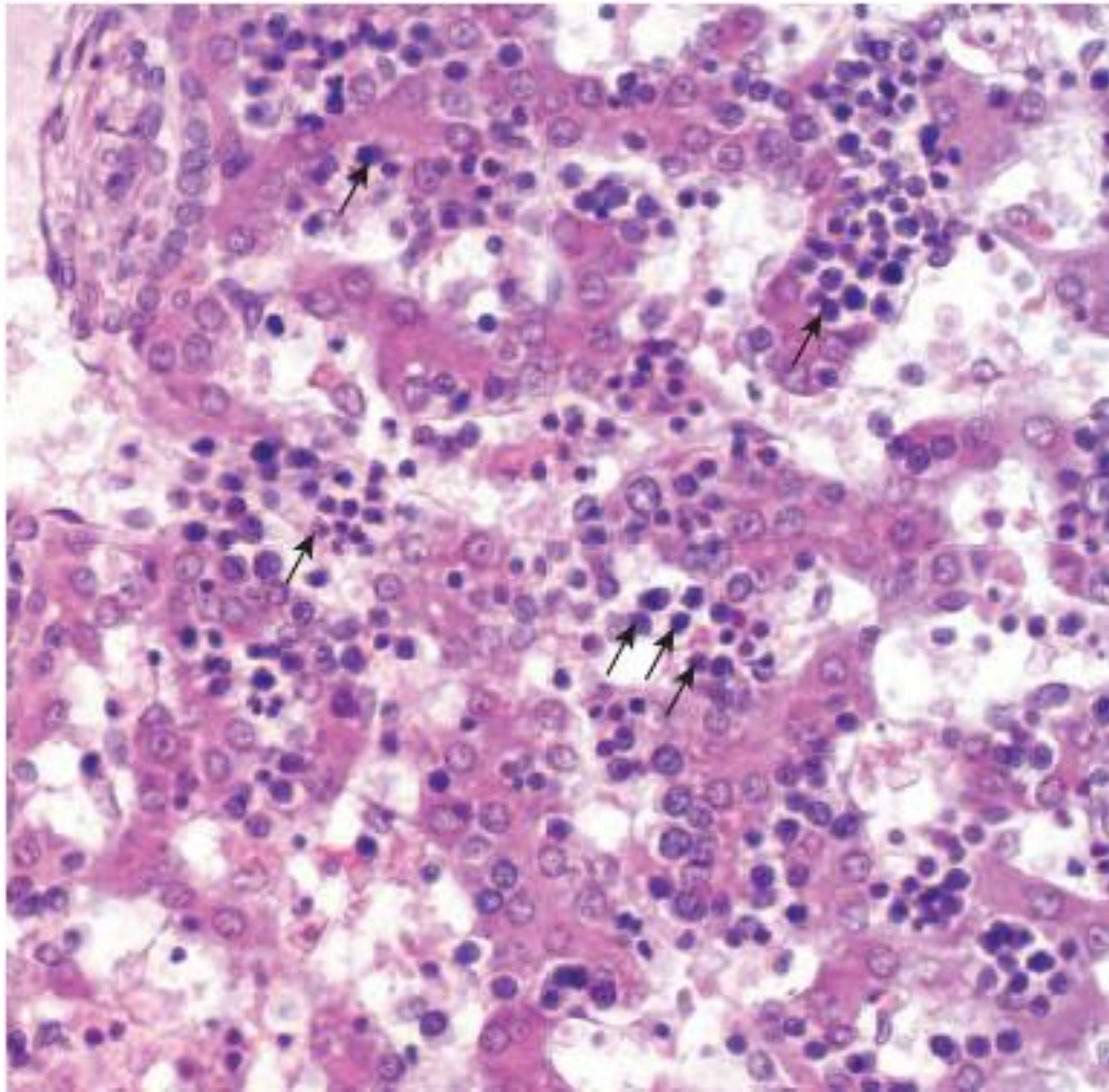
- Gebeliğin 3. haftasında ilk kan hücrelerinin vitellüs kesesinin mezoderminden gelişmeye başladığı ve kan adacıklarının oluştuğu dönem.
- Adacıklardaki periferer hücreler damar duvarını, diğerleri çekirdekli eritrositleri (hemositoblast) oluşturur.



- Damar sistemi, kan adacıklarından gelişen damarların birbirleriyle bağlantı kurmasıyla gelişir.
- Hemositoblasttan; eritrositer seri hücreleri gelişir.
- Eritrositler çekirdekli olarak kalır. Aynı zamanda vitellus kesesi kaynaklı eritrositlerin hemoglobini de diğer kan yapıcı organlardakinden (dalak, karaciğer, kemik iliği) farklıdır.
- Bu eritrositler daha sonra yapılan eritrositlerden daha büyüktür. Bu nedenle **megaloblastik eritropoezden** söz edilir.
- **Bu evrede yalnızca eritrositler yapılmaktadır, granülosit ve trombosit yoktur.**

2. Hepatik faz

- Gebeliğin 6. haftasında mezoblastik fazın yerini alır. 2. trimester boyunca KC, major kan yapan organdır.
- Eritrositler hala çekirdekliidir.
- Lökositler, 8. haftada ortaya çıkar.



- Hepato – spleno-timik evre

- Karaciğer, 2. gelişen hemopoetik organdır, yaklaşık 6. haftada kan yapımına başlar, fetal hayatın ortalarına kadar en aktif hemapoez yeri karaciğerdir.
- Daha sonra aktivitesi giderek azalır, normalde doğuma yakın aktivite tümüyle kaybolur.
- Yeni doğanda küçük eritroblast odakları varsa da, kısa zamanda bu odaklar silinir.
- Ergin karaciğeri, hemopoietik bir organ değildir.

3. Splenik faz

- İkinci trimester sırasında başlar.
- Splenik ve Hepatik faz gebeliğin sonuna kadar devam eder.

4. Myeloid faz

- Kemik İliğinde, ikinci trimesterin sonunda (5. ay) hemapoezin başladığı dönem.

• Medullo- lenfatik evre

- Kemik iliğinde ilk hemopoetik aktivite 2-3. aylar sırasında **klavikula'da** görülür.
- Diğer kemiklerin ilikleri daha sonra fonksiyona başlar.
- 4. ayda kemik iliği aktivitesi önem kazanmıştır.
- Başlıca eritrositler, granülositler ve megakaryositler gelişir. Lenfosit ve monosit yapılır.
- Fötal evrenin son 3 ayında ve tüm post-natal evrede başlıca kan elemanlarını üreten organ kemik iliğidir.
- Kemik iliği devamlı ve en önemli hemopoeitik organdır.
- Doğuma yakın lenf düğümleri aktifleşir.

Postnatal hematopoez

➤ Kemik iliği

➤ Lenfoid organlar

➤ Gerekli hallerde...

Ekstrameduller hematopoez

(Karaciğer + Dalak + Lenf nodları)

(Bazı patolojik olaylarda, yetişkinde; dalakta, karaciğer ve lenf düğümlerinde kan hücrelerinin oluşmasına **extra- medullar hemotopoez** denilmektedir.)

Postnatal Hemopoezis

- Kök Hücre (stem cell)
↓
- Progenitor Hücreler (ata hücreler)
↓
- Prekürsör (öncül) Hücreler (blastlar)
↓
- Olgun Hücreler

Kök Hücrelerden

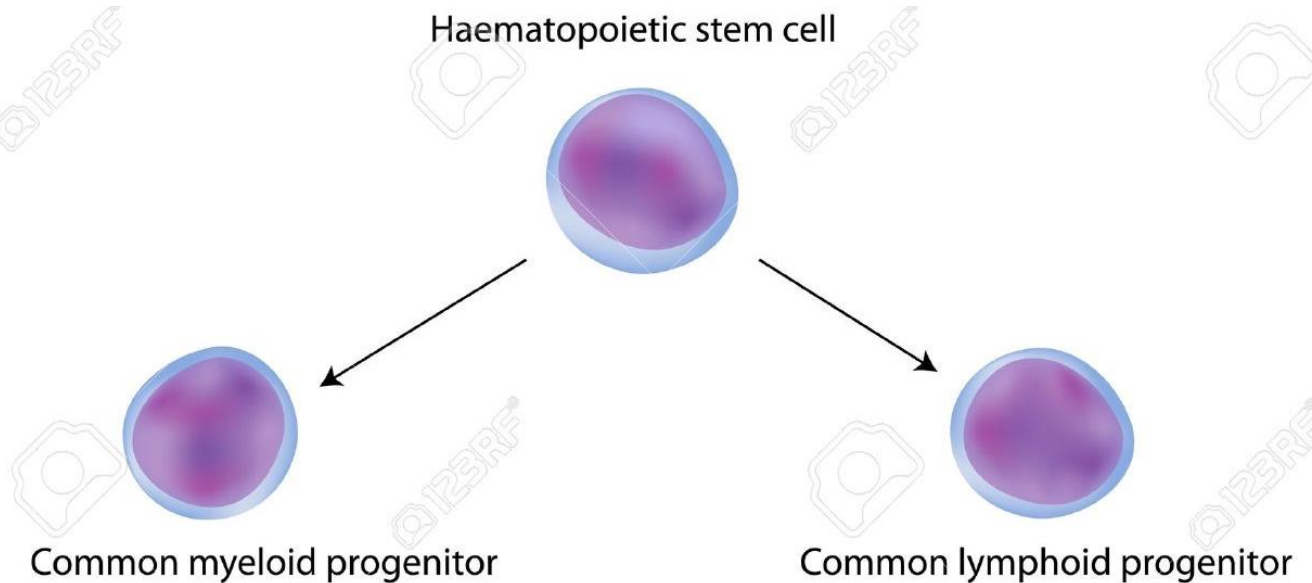
- Eritropoezis → Eritrositler
- Granülopoezis → Granüler lökositler
- Monositopoezis → Monositler
- Megakaryositopoezis → Trombositler
- Lenfopoezis → Lenfositler

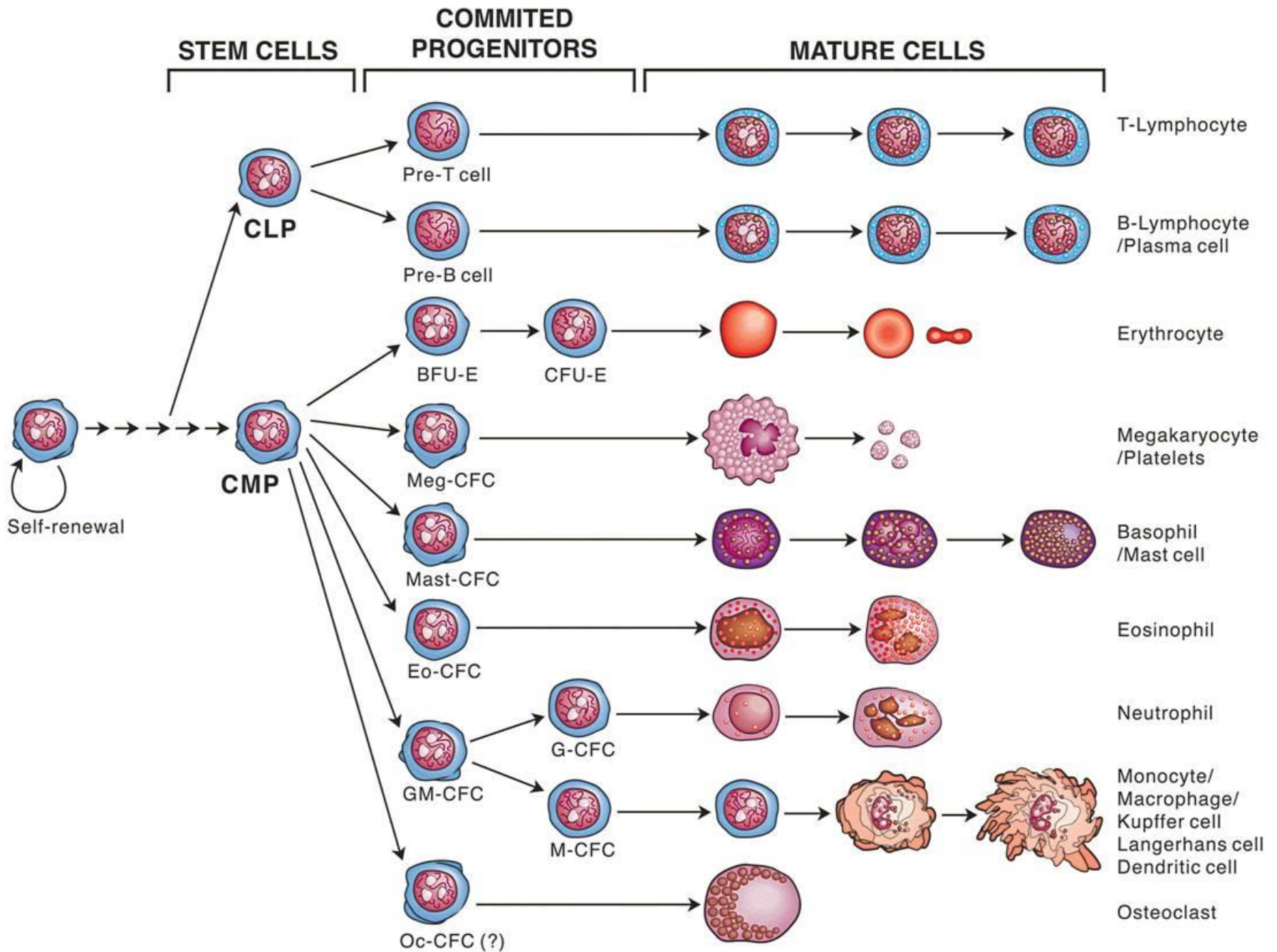
Monofiletik Hematopoez Teorisi

- Tüm kan hücrelerinin kökeninin tek bir hemapoetik kök hücreye dayandığı teorisi
- Hemapoetik kök hücre (**pluripotent kök hücre**) hem kendisini yeniler, hem de tüm kan hücreleri serilerine farklılaşabilir
- Son yapılan çalışmalar bu hücrelerin farklı dokulara yerleşip değişik hücre tiplerine de farklılaşabildiğini göstermiştir
- Hematopoetik kök hücrenin tanınmasında moleküler yüzey belirteçleri kullanılır
 - **CD34+** VE **CD90+** VE **Lin-** (lineage) VE **CD38-**

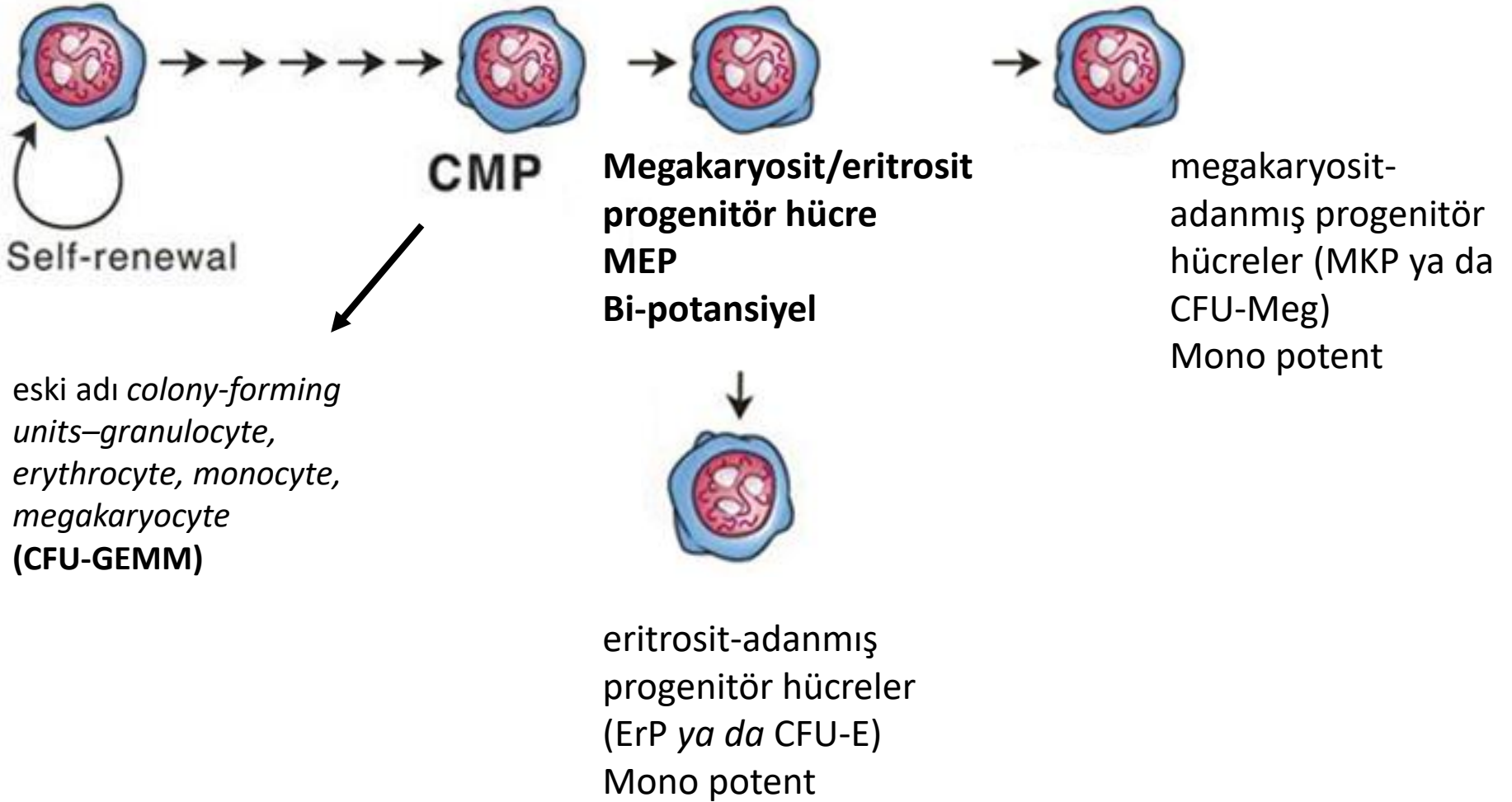
Progenitör kök hücre

- Hemapoetik kök hücre birçok progenitör kök hücre kolonisi oluşturur
- Kemik iliğinde HKH, iki temel progenitör seri hücre kolonisine ayrılır
 - **Ortak myeloid progenitör hücre**
 - **Ortak lenfoid progenitör hücre**

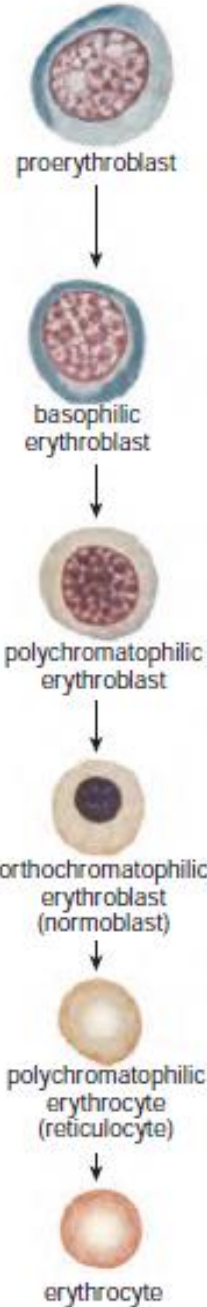
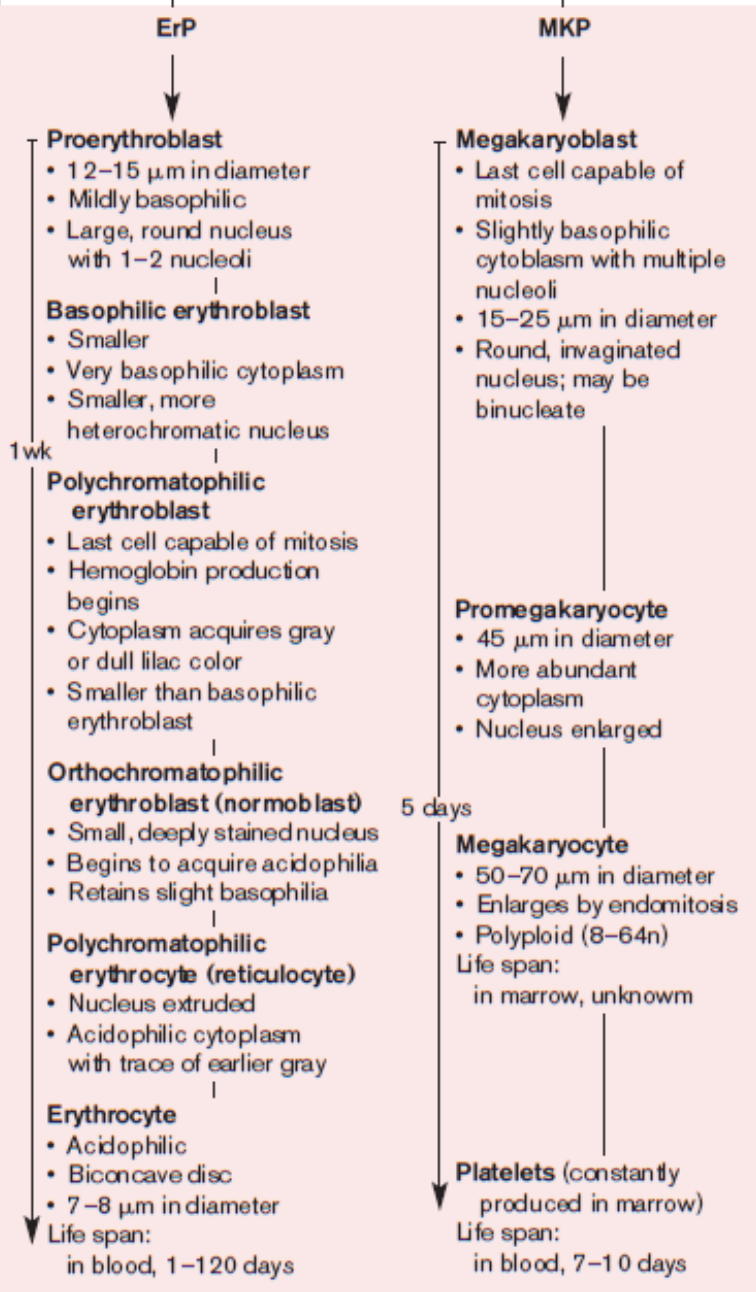




Ortak Myeloid Projenitör Hücre

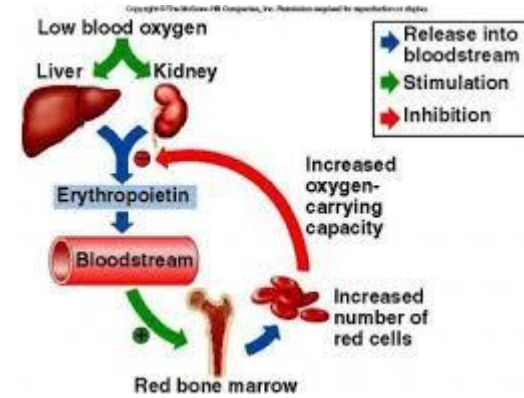


MEP Eritropoez



- Ortak myeloid progenitör hücrenin, **Eritropoetin, IL-3, IL-4** etkisiyle megakaryosit/eritrosit progenitör (MEP) hücreye dönüşümüyle başlar
- MEP'ten eritrosit progenitörlerine (ErP) dönüşüm için **GATA-1** transkripsiyon faktörüne ihtiyaç vardır ve **Proeritroblast^M** oluşur
- Mitoz ile bölünen proeritroblast, **Bazofilik Eritroblast^M** meydana getirir. Hb üretimi için gerekli yoğun ribozomlar nedeniyle bazofilik görülür.
- Hb sentezi arttıkça hücre hem eozinofilik, hem bazofilik olarak izlendiği **Polikromatofilik Eritroblast^M** evresine girer.
- Bir sonraki aşamada **Ortokromatofilik eritroblast (normoblast)** tamamen eozinofilik boyanan ve artık mitoz bölünme geçirmeyen bir hücre olarak karşımıza çıkar.
- Daha sonra hücre çekirdeğini dışarıya atar, henüz Hb sentezine devam eden ribozomlar nedeniyle ağ şeklinde bazofilik alanlar içerir => **Polikromatofilik eritrosit (retikülosit)**

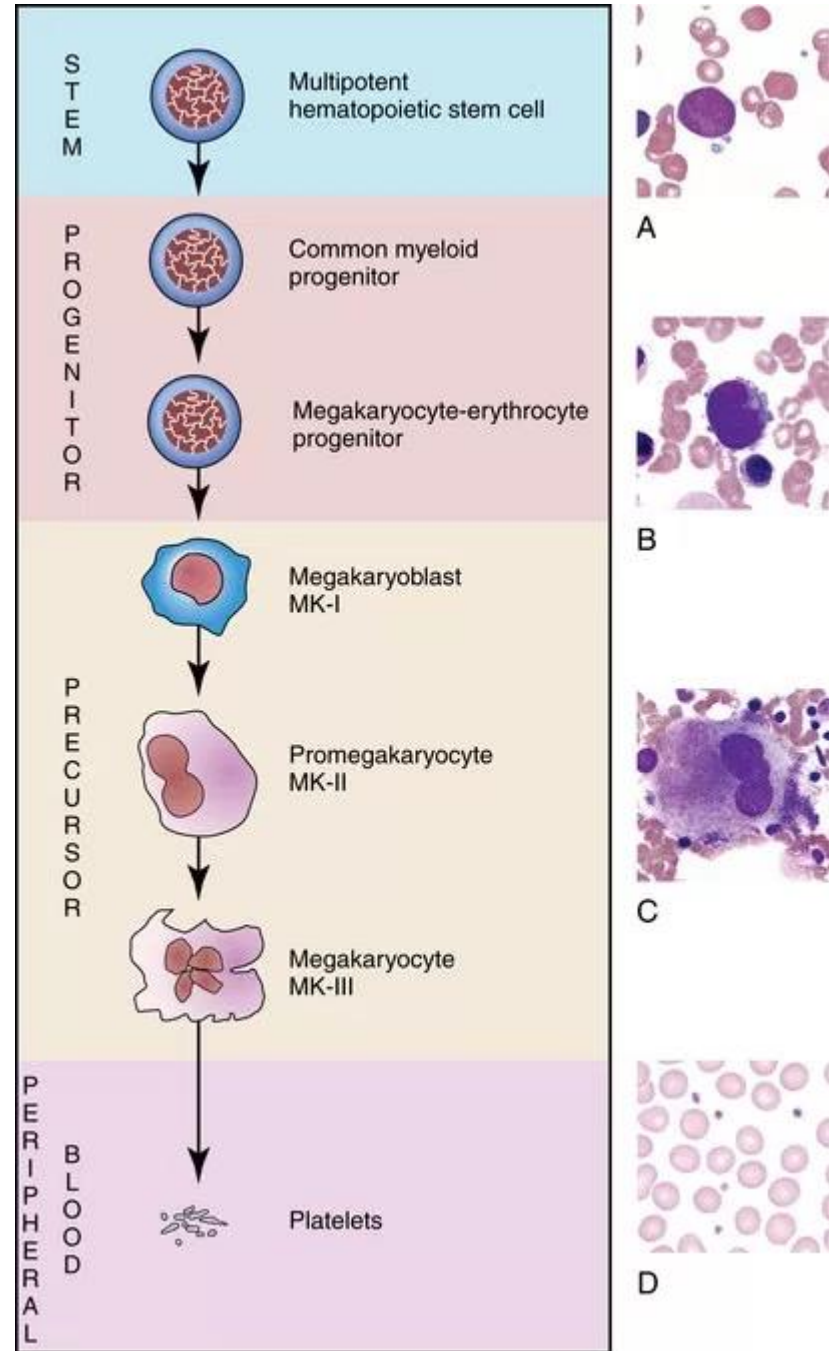
Eritropoetin



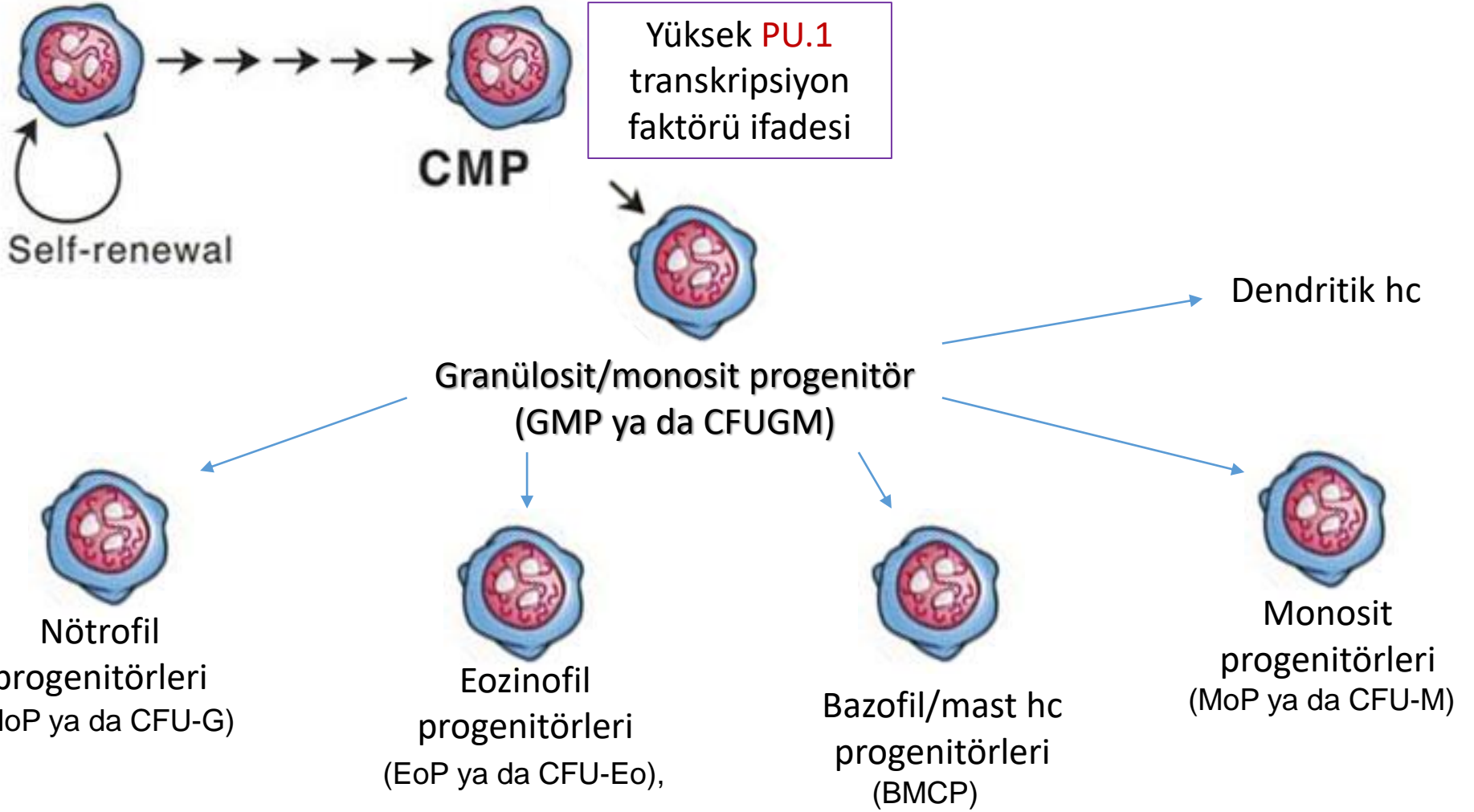
- Eritrosit üretimi ve dolaşıma katılması **ERİTROPOETİN**'in kontrolü altındadır.
- Azalmış kan oksijen konsantrasyonunu takiben **BÖBREK**'ten salınan glikoprotein yapıda bir hormondur.
- Üretilen kırmızı kan hücreleri hemen kana verilir, kemik iliğinde depolanmaz
- 120 gün sonunda dalakta yıkılır. Hemoglobin parçalanır. Globin yapıtaşlarına parçalanıp tekrar kullanılır. Hem'deki demir **hemosiderin ve ferritin** olarak depolanır
- Hem'in geri kalanı bilirubin olarak yıkılır, o da albümine bağlanarak taşınır, KC'de konjuge edilir ve safra ile atılır.

Trombopoez

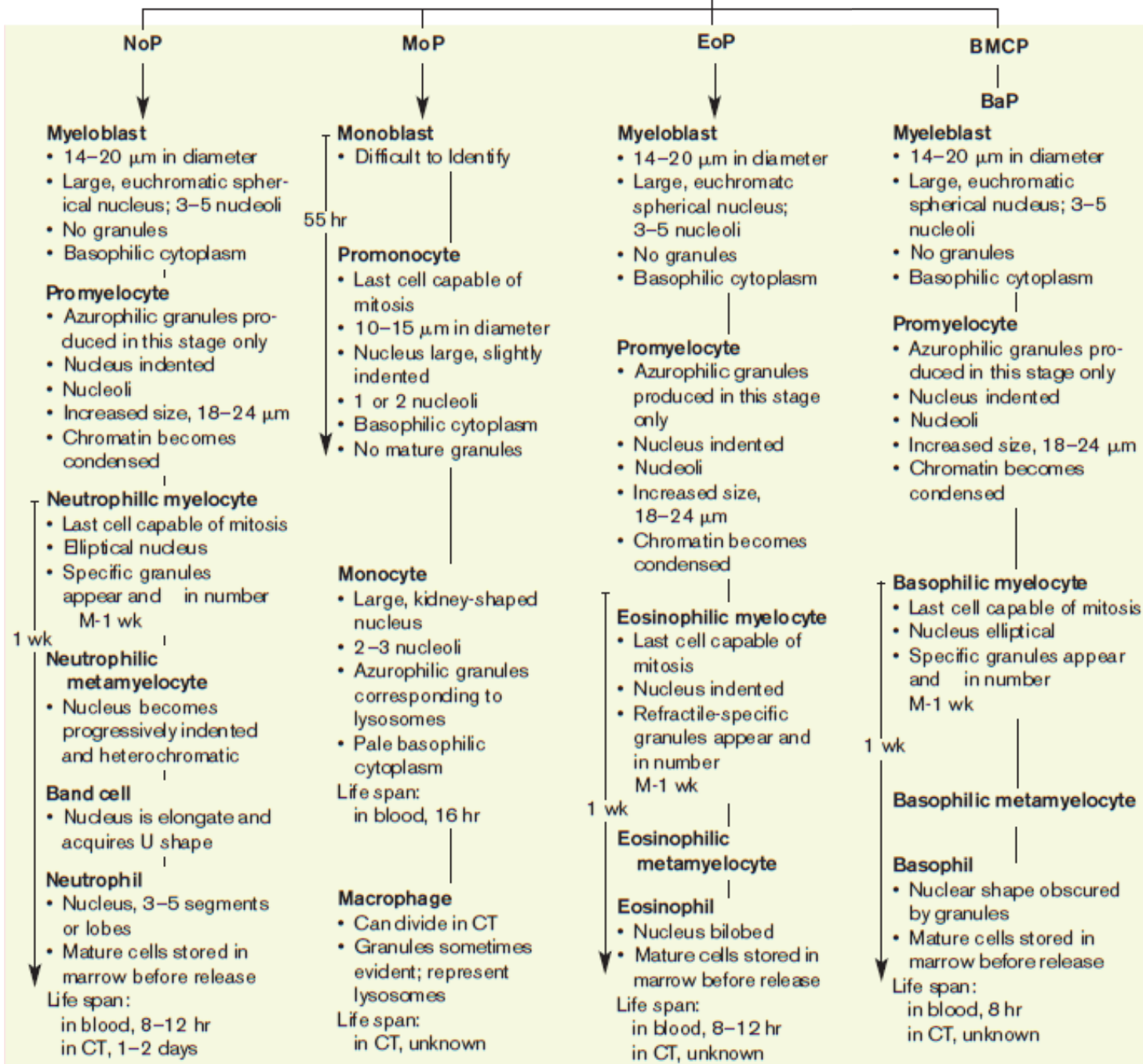
- Her gün 10^{11} adet trombosit kana karışmaktadır
- MEP → MKP → Megakaryosit
- **Granülosit-monosit koloni büyüme faktörü (GM-CSF) ve IL-3** etkisiyle ortak myeloid progenitor hücre, önce MEP'e ve daha sonra da megakaryosit progenitör hücre (MKP)'ye farklıdır.
- **Megakaryoblast** oluşumundan sonra, KC ve böbrekte üretilen trombopoetin etkisiyle çekirdek sayısı artar ve megakaryosit oluşur.



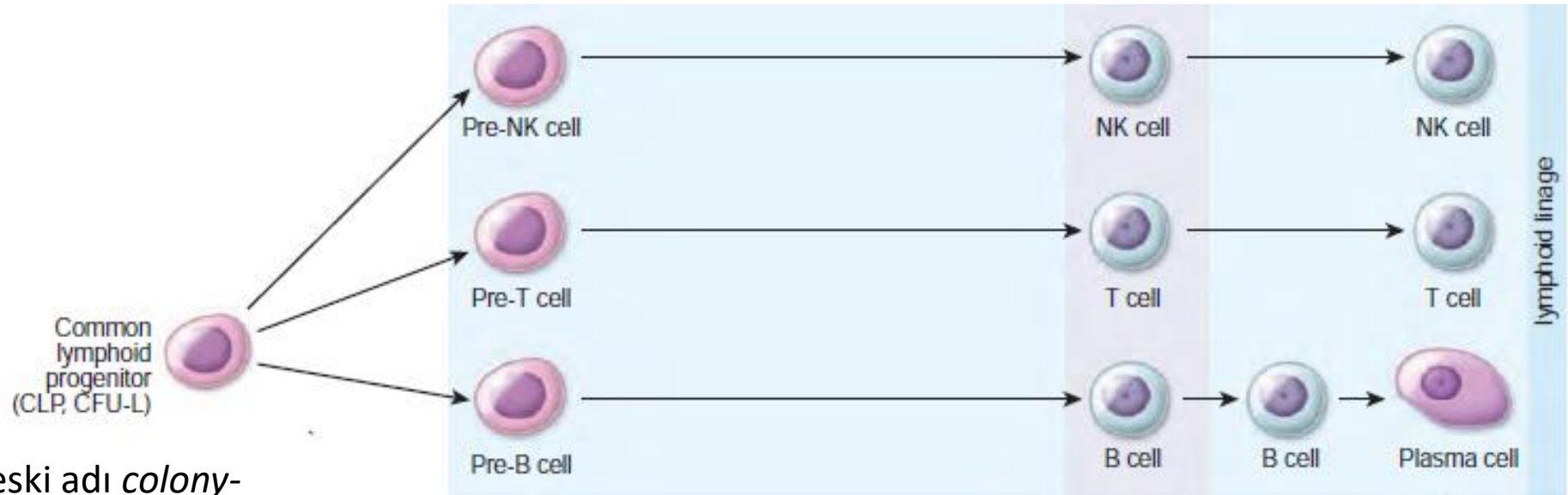
Ortak Myeloid Progenitör Hücre



GMP



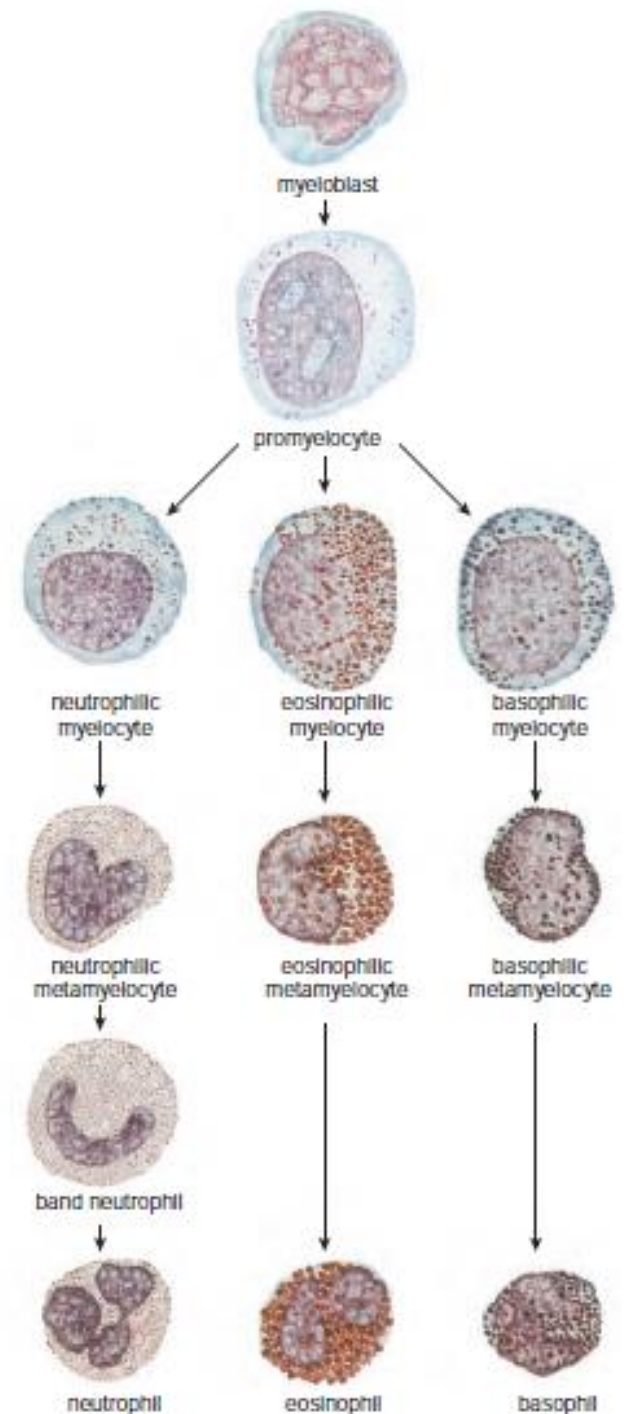
Ortak Lenfoid Progenitör Hücre



eski adı *colony-forming units—lymphoid* (CFU-L)

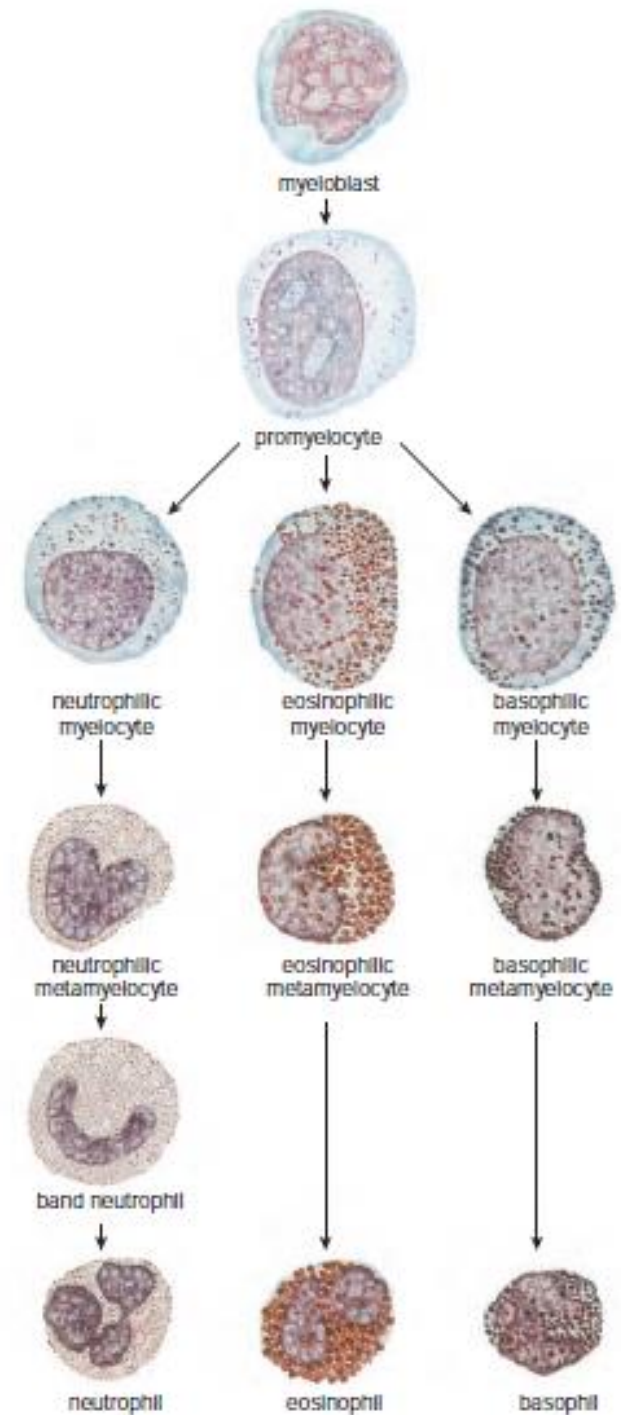
Granülopoez - 1

- Ortak myeloid progenitör hücre, **GM-CSF, granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) ve IL-3** etkisiyle **Granülosit-Monosit Progenitör** hücreye dönüşür.
- **GM-CSF** endotel hücreleri, T-hücreleri, makrofaj, mast hücreleri ve fibroblastlarca salgılanır.
- Ortak myeloid hücreleri, granülositer seri ve monosit yapmak üzere uyarır.
- Sırasıyla **myeloblast, promyelosit, myelosit, metamyelosit, band hücre, ve olgun nötrofil**



Granülopoez - 2

- Ortak myeloid progenitör hücre, **GM-CSF, IL-3 ve IL-5** etkisiyle **Eozinofilik Progenitör** hücreye dönüşür.
- Ortamda **IL-5 yok ise**, ortak myeloid seri hücresi **Bazofil Progenitöre** dönüşür
- Azürofilik granüller sadece **promyelosit** aşamasında oluşturulur, takip eden mitozlarda üretim olmaz
- **Myelositik** aşamaya kadar granüositler arasındaki granül farkları belirgin değildir. Myelositik aşamada spesifik granüller üreilmeye başlar
- **Metamyelosit** aşamasında granüler seri hücreleri birbirinden ayırt edilebilir.
- Mitotik aşama geç myelosite kadar sürer, 1 haftadır. Daha sonra olgunlaşma süresi de yaklaşık 1 hafta sürer.
- Nötrofiller için Ki ve dolaşımda rezerv bir popülasyon deposu mevcuttur

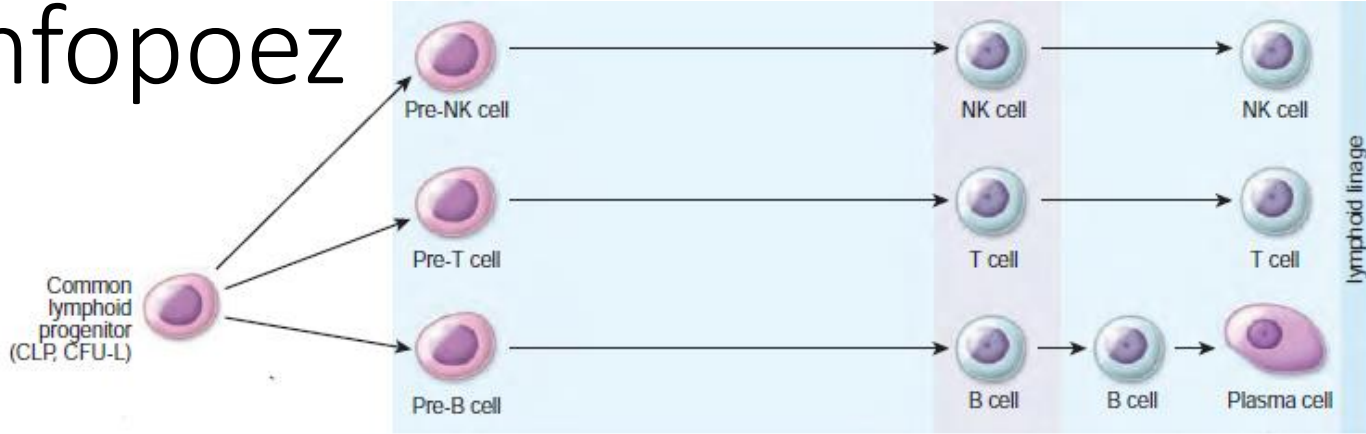


Cytokine ^a	Symbol	Source	Target
Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor	GM-CSF	T cells, endothelial cells, fibroblasts	CMP, ErP, GMP, EoP, BaP, MKP, all granulocytes, erythrocytes
Granulocyte colony-stimulating factor	G-CSF	Endothelial cells, monocytes	ErP, GMP, EoP, BaP, MKP
Monocyte colony-stimulating factor	M-CSF	Monocytes, macrophages, endothelial and adventitial cells	GMP, MoP, monocytes, macrophages, osteoclasts
Erythropoietin	EPO	Kidney, liver	CMP, MEP, ErP
Thrombopoietin	TPO	Bone marrow	MKP, megakaryocytes
Interferon- γ	IFN- γ	CD4 ⁺ T cells, NK cells	B cells, T cells, NK cells, neutrophils, monocytes
Interleukin 1	IL-1	Neutrophils, monocytes, macrophages, endothelial cells	CD4 ⁺ T cells, B cells
Interleukin 2	IL-2	CD4 ⁺ T cells	T cells, B cells, NK cells
Interleukin 3	IL-3	CD4 ⁺ T cells	CMP, ErP, GMP, EoP, BaP, MKP, all granulocytes, erythroid cells
Interleukin 4	IL-4	CD4 ⁺ T cells, mast cells	B cells, T cells, mast cells
Interleukin 5	IL-5	CD4 ⁺ T cells	EoP, eosinophils, B cells
Interleukin 6	IL-6	Endothelial cells, neutrophils, macrophages, T cells	CMP, ErP, GMP, B cells, T cells, macrophages, hepatocytes
Interleukin 7	IL-7	Adventitial cells of bone marrow	Early pre-B, pre-T cells
Interleukin 8	IL-8	Macrophages, endothelial cells	T cells, neutrophils
Interleukin 9	IL-9	CD4 ⁺ T cells	CD4 ⁺ T cells, CMP, ErP
Interleukin 10	IL-10	Macrophages, T cells	T cells, B cells, NK cells
Interleukin 11	IL-11	Macrophages	CMP, ErP, GMP, T cells, B cells, macrophages, megakaryocytes

Monositler

- Ortak myeloid progenitörden **IL-3** kontrolünde **Monosit progenitör hücresi** farklanır
- **PU.1 ve Egr-1 transkripsiyon faktörünün** sürekliliğine ihtiyaç vardır
- Üretim için de IL-3 ve GM-CSF gereklidir
- Üretim yaklaşık 55 saat sürer

Lenfopoez



- Lenfopoez ilk ve esas olarak kemik iliğinde gerçekleşse de daha sonra lenfoid organlar bu görevi devralır.
- Hemapoetik kök hücrenin, ortak lenfoid progenitör hücreye farklılaşmasında **Ikaros ailesi transkripsiyon faktörlerinin** rolü vardır
- **GATA-3 transkripsiyon faktörü** ifade eden hücreler T-lenfosit yönünde gelişir
- Bu hücreler pre-T-lenfosit olarak Kİ'ni terkeder ve timusta gelişir
- **Pax5 transkripsiyon faktörü** ifadesiyle OLP hücre B-lenfosit yönünde gelişir.
- İleri gelişimini Kİ'nde, bağırsak lenfoid dokusunda ve dalakta tamamlar
- NK hücreleri **IL-2 ve IL-15** etkisinde gelişirler.