

Hematopoietik Sistem

Dr. Öğr. Üyesi Ozan AHLAT

HEMATOPOİSİS

Hemopoies = Kan yapılması **Hematopoiesis** = Kan yapılması olayıdır.

Embriyonal dönemde: Mezenşimal dokudan kök alır

Fötal dönem: Organogenez sonu karaciğer dalak, lenfoid dokuda yapılır.

Fötal dönem sonu ve yetişkin: Karaciğerde durur.

Granulosit, trombosit, eritrosit **Kemik iliğinde**

Monosit (makrofajlar) **Kemik iliği**, kısmen mononükleer fagositoz sistem hücreleri dokularında (eski RES)

Lenfosit: önce primer lenfoid dokuda (Kanatlıda B lenfosit B.Fabricsius; T lenfosit timus) sonra sekonder lenfoid dokularda

Kan hücrelerinin yapımında görüşler

Unitaris : Hepsi aynı kökten

Dualist : Ayrı dokularda (yukarıdaki gibi)

Terminoloji

Hücre tipi	Azalma	Artma
Eritrositler	Anemi	Eritrositozis
Retikulositler	Retikulopeni	Retikulositozis
Lökositler	Lökopeni	Lökositozis
Nötrofiller	Nötropeni	Nötrofili
Lenfositler	Lenfopeni	Lenfositosis
Monositler	Monositopeni	Monositosis
Eozinofiller	Eozinopeni	Eozinofili
Bazofiller	Bazopeni	Bazofili
Plateletler	Trombositopeni	Trombositosis

ANEMİ

- Hastalık bulgusudur.
- Eritrosit yıkımında artış, eritrosit kaybı ya da eritrosit yapımında azalma vardır.
- **Kemik iliğinin yanıtına bağlı olarak;** rejeneratif-nonrejeneratif
- **Eritrosit büyüklüğüne bağlı olarak:** Makrositik, mikrositik, normositik
- Anemi **etiyojik ve patogenetik** temelde sınıflandırılır.

Rejeneratif ve nonrejeneratif anemilerin nedenleri

Rejeneratif anemi

- **Hemoraji** (Travma; Hemostaz bozukluğu; Neoplazi; Gastrointestinal ülserasyon; Parazitizm; Flebotomi)
- **Hemoliz** (İmmün aracılı; Enfeksiyonlar (örn. Hemoparazitizm); Toksisite (oksidanlar); Mekanik parçalanma (örn. Dissemine intravasküler koagülasyon); Enzimatik (örn. bakteriyel fosfolipazlar); Neoplazi (örn. hemofagositik histiyositik sarkom); Hipofosfatemi; Konjenital bozukluklar

Rejeneratif ve nonrejeneratif anemilerin nedenleri

Nonrejeneratif anemi

- Primer kemik iliği hastalığı (İmmün aracılı; Enfeksiyonlar (örn. kedi lösemi virüsü); Miyelofitizis (örn. Myelitis, lösemi, myelofibrozis); Toksikozis (Kemoterapötik ajanlar, östrojen, eğrelti otu); Konjenital hastalıklar)
- Kemik iliği dışındaki hastalıklar (Yangısal hastalık; Kronik böbrek yetmezliği; Karaciğer hastalığı veya yetmezliği; Endokrinopatiler (örn., hipoadrenokortisizm, hipotiroidizm); Beslenme eksikliği (örn., demir eksikliği, vitamin B12 eksikliği, yetersiz beslenme)

ANEMİ

- Anemik bir hayvanın görünümü solgunluk ile karakterizedir.
- Solgunluk **ikterus** ile maskelenebilir.
- Solgunluk total hemoglobin düzeyinin azalmasına bağlıdır.
- **Akciğer** solgun, ödemli, bronş ve trakeada köpüklü sıvı
- **Kalp** hipertrofik, dilate, kronikleşirse myokardiyumda yağlı dejenerasyon sonu soluk ve gevrek kıvam

ANEMİ

- Beyaz kan pıhtısının kırmızı kan pıhtısına oranı artar.
- **Karaciğer, böbrek gibi** parankimatöz organlar parankim ve yağlı dej. sonu soluk ve gevrek kıvamda
- Akut anemide karaciğerde **periasiner nekroz**
- **Akut hemolitik anemilerde** safra kesesi genişler ve dışkı safra pigmenti ile koyu renkte boyanır.
- **Yetersiz hemoglobin yapımının bulunduğu kronik anemilerde** *safr kesesi boştur ve dışkı soluk renktedir.*

ANEMİ

- **Dalak;** hastalığın neden ve süresine bağlı olarak değişiklik gösterir.
- ❖ **Akut posthemorajik anemilerde,** dalak büzüşmüş
- ❖ **Akut hemolitik anemilerde,** dalak büyük ve yumuşak
- ❖ **Kronik hemolitik ve yetersizlik anemilerinde,** büyük ve et kıvamında
- ❖ Hemolitik hastalıklardaki **splenomegali,** ekstramedüller hematopoiezis ya da artan kan yıkımının oluşturduğu sinus hiperplazisine ya da her ikisine birden bağlı olarak şekillenir.

ANEMİ

- Kronik anemide **iskelet kasları** myoglobin kaybına bağlı olarak soluk
- *Ödem; serozal boşluklarda, bacaklar, vücudun ventral duvarı ve boyun bölgesinde gözlenir.*

ANEMİ

- **Eritrositlerin sayı ve fonksiyonundaki konjenital değişiklikler; Konjenital aplastik anemi**
- **Eritrosit membran ya da enzimlerinin kalıtsal hemolitik bozuklukları; Kalıtsal stomatositozis, Aileden gelen anemi**
- **Hem sentezinin kalıtsal bozuklukları; Porfiriler**

Yetersiz hücre yapımına bağlı anemiler

Yetersiz hücre yapımının nedenleri;

- **İmmunolojik olaylar (Eksojen ilaç ve toksin alınimleri)**
- **Karaciğer-böbrek bozuklukları**
- **Myeloftizis**
- **Kronik yangı**
- **Endokrin fonksiyon bozuklukları**
- **Nutrisyonel yetersizlikler**

Yetersiz hücre yapımına bağlı anemiler

- Aplastik pansitopeni
- Eğrelti otu zehirlenmesi
- Eritrosit aplazisi
- Kedi panlökopenisi
- Stakibotriotoksikozis
- Myelofizik anemi
- Üremik anemi
- Endokrin fonksiyon bozukluğuna bağlı anemi

Eğrelti otu zehirlenmesi

- Eğrelti otu (*Pteridium aquilinum*) nemli alanlarda bol bulunan bir bitkidir.
- Merada otlayan hayvanlarda çok çeşitli hastalık sendromları oluşturur.
- **Akut hastalık at ve domuzlarda tiamin yetersizliğine ilgili nörolojik ve kardiyak bozukluklar, koyunlarda polioensefalomalasi, sığırlarda aplastik pansitopeni şeklinde ortaya çıkar.**
- Sığır ve koyundaki kronik sendromlar **enzootik hematüri ve parlak ışık körlüğü** şeklinde görülür.
- Sığırlarda sindirim sistemi epitel tümörleri ile ilişkisi bulunmaktadır.

Kedi panlökopenisi

- Hastalık patogenetik açıdan radiomimetik olup, bulgu ve lezyonlar başlıca kemik iliği, bağırsak epiteli, dalak, lenf düğümü ve timusta çoğalan hücrelerin yıkımına bağlanır.
- Kedi panlökopeni hastalığında kemik iliği ve lenfoid dokuda değişikliğe (dalak, lenf yumrusu) bağlı şekillenir. Dolayısıyla **panlökopeni anemiyle birlikte görülür.**
- Eğer dehidrasyon varsa **anemi maskelenir.**
- Kemik iliği pembemsi, sarımtırak- bayazımsı renkte; sulu, jelatini manzaradadır.
- **Timus atrofiktir.**
- Lenfoid dokuda (bağırsakta) lenfositler azalır.

Üremik anemi

- Çoğunlukla köpek ve kedilerde görülür.
- Dört temel mekanizması vardır.
 - Kreatinin ve guanidinosüksinik asidin tutulmasına bağlı olarak, şekillenen eritrositlerdeki aşırı hemolizis
 - Eritropoiezin toksik depresyonu
 - Böbrek eritropoietininin kaybı
 - Böbrekten kan kaybı
- İnsan ve hayvanlarda **başlıca faktör; yetersiz eritropoietin düzeyi**

Endokrin fonksiyon bozukluğuna bağlı anemi

- Hipofiz fonksiyon bozukluğu
- Hipotiroidizm
- Adrenal yetersizlik

Yetersiz hemoglobin yapımına bağlı anemi

- Demir yetersizliği anemisi
- Bakır yetersizliği anemisi
- Kobalt yetersizliği anemisi
- Megaloblastik anemi
- Kronik bozukluklara bağlı anemi
- Malnutrasyon anemisi

Demir yetersizliği anemisi

- Demir, hemoglobin, myoglobin, mitokondrial ve hepatik mikrozomların sitokrom enzimleri ve metallaflavoproteinlerden (redüklenmiş NADH) temel bileşeni olup diğer enzimlerin fonksiyonunda kofaktör olarak görev yapar.
- Demirin atılması (kronik anemi) absorpsiyonunun azalmasına bağlıdır. **Hipokromik mikrositik anemi** şeklinde ortaya çıkar.

Bakır yetersizliği anemisi

- Bakır çeşitli **oksidatif enzimlerin kofaktörüdür.**
- Elektron transportunu (sitokrom oksidaz), demirin absorpsiyonunu ve bunun hematopoieziste kullanımını (seruloplazmin), antioksidanlardan korunmayı (süperoksit dismutaz), nörotransmitter metabolizmasını (dopamin hidroksilaz) ya da elastin ve tropokollagenin kros bağlantısını (lizil oksidaz) etkileyebilir.
- Sıçan, domuz, tavşan ve kuzularda **mikrositik hipokromik**; sığır ve erişkin koyunlarda **makrositik hipokromik**; köpeklerde ise **normositik normokromiktir.**

Kobalt yetersizliği anemisi

- Gevişgetirenlerin bir hastalığıdır.
- B12 vitamini yetersizliđidir.

Megaloblastik anemi

- *Retiküloopeni ve rubrisitlerin erken uyumsuzluğunun görüldüğü kemik iliğindeki eritroid hiperplazi ile karakterize anemi, ender olarak kedi ve köpeklerde gözlenir.*

Malnutrisyon anemisi

- Çoğunlukla gençlerde; en fazla koyun ve keçilerde; daha az olarak endo/ektoparazitlerle komplike olmuş kötü beslenen kedi ve köpek yavrularında
- Hematolojik olarak; büyük oranda **normokromik normositiktir**; ancak parazitizm ve kan kaybı ile komplike olduğunda **hipokromik**
- Kronik bozukluklara bağlı anemilerde olduğu gibi hafif hemolizisin bulunduğu **eritrosit yapımındaki azalmaya bağlıdır.**

Hemolitik anemiler

- **İmmun hemolitik anemiler**
 - İzimmün hemolitik anemi (Tay, buzağı domuz yavrusu)
 - İlaçla oluşan hemolitik anemi
 - Primer ya da idiopatik immün hemolitik anemi
- **Enfeksiyöz hemolitik anemiler**
- **Kan hücresi parazitlerine bağlı anemi**
- **Damar parazitizmi anemileri**
- **Fiziksel ve kimyasal maddelere bağlı hemolizis** (Heinz cisimciği hemolitik anemisi, Bakır zehirlenmesi, Soğuğa bağlı hemoglobinüri, Doğum sonrası hemoglobinüri)
- **Eritrositlerin mekanik yıkımına bağlı hemolitik anemi**
- **Dalak hiperfonksiyonuna bağlı hemolitik anemi**

AT ENFEKSİYÖZ ANEMİSİ

At. Katır, eşeklerin kan ve kan yapıcı organlarında değişikliklerle ortaya çıkar. Etken: **Retroviridea, lentivirus** genusundandır.

Akut, septisemik; subakut kronik şekilde **intermittant ateş ile seyreder. Yıllarca latent kalır.**

Bulaşma

Vektörlerle: Yazın bataklıkta bulunan sokucu sineklerle (Anopheles psorophora, Culex pipiens, Stomoxys calcitrans, Tabanus foscioestatus) Bataklık hummusı !

İatrojenik : Aşılama ,operasyon Kollostrum, intrauterin, Strongylus larvaları ?

Virus **Burun akıntısı, göz yaşı, salya, idrarla, gaitada ile yayılır**

Diri mukozalardan direkt ve indirekt kontakla

Kronik (latent) hayvanlar **rezervuardır**

PATOGENEZ

Lenforetiküler dokular (karaciğer, dalak, lenf yumrusu, kemik iliğinde) çoğalır.

Mononükleer hücre ve eritrositlerle yayılır.

Eritrosit yüzeyinde bulunan **virus antijeni komplement (C3) aracılığıyla antikorla birleştiğinde Hemoliz oluşur.**

Kronik olayda antikor-antijen kompleksleri böbreklerde Bowman kapsülü ve mezengiumu çöker **immunkompleks glomerulonefritisi** oluşur.

Karaciğer bu kompleksler rol oynar. **Stres, kortikosteroid gibi faktörler hastalığın çıkmasında rol oynar.**

KLİNİK BULGULAR

Akut: Ateş, seroza- mukozalarda kanma, dil altında peteşiyal kanama tanı için önemlidir. Fakat nekropside gözden kaçır.

Subakut: zayıflık, anemi, bazen ikter

Kronik: Zayıflık, nöbet halinde gelen ateş

100-200 m koştuğunda **taşikardi**

Bazen **ataksi** (M. spinaliste, leptomeningitis sebebiyle)

Kan

Ateşle birlikte **hemoliz**

Nükslerde ateş olsa da aneminin seyrini etkilemez

Eritrosit 8 milyondan **1-2** milyona düşer. Hemolizden sonra eritrosit sayısı hafif artar ama **normal düzeye çıkmaz.**

Akutta genç eritrositlere rastlanmaz, **normositik normokromik anemi görülür**

Kronik olayda kanda **retikülosit, polikrotofili, kemik iliğinde aplazi**

İkterus ve çeşitli organlarda **hemosiderin** görülmesi aneminin hemoliz sonucu olduğunu gösterir

Ateşli dönemde hafif **leukopeni** görülürse de mononüklear hücrelerde proliferasyon nedeniyle (RES, mononüklear fagositoz siste, lenfoid ücreler) genelde **lenfositosis** ile karşılaşılır.

Ayrıca Thrombositopeni ve gamma globulinemi şekillenir

Akut

Septisemi, dil altında, **frenulum** **linguanın iki yanında peteşiyal kanama** (fakat nekropside kaybolur, gözden kaçır)

Mukoza - serozalarda kanamalar.

Ödem: Karın altı, perineal, sublumbal, boyun, çene altı, kalp bazısı

İkterus. Hemolizle birlikte olursa da her olayda belirgin değildir.

Subakut

Ödem, kanama varsa da azalır..

Dalak karaciğer kemik iliği, lenf yumrusu, kalbe lokalize olur. **Anemi belirgin** değildir.

Dalak

Akut Kapsulada **peteşiyal** kanama
Hacımca artar (hiperemi ve hücre infiltrasyonu)

Kıvamı yumuşar

Koyu kırmızı (pulpa hiperplazisinden dolayı)

Kesiti taşkın, granüllüdür, koyu kırmızı sıvı gelir

Mikroskopik. Trabeküller, lenfoid folliküller arasındadır diffuz **mononükleer hücreler** (yuvarlak, uniform, yuvarlak çekirdekli, eozinofilik sitoplazmalı hücrelerdir [lenfosit, retikuloendotelial tipte], **sinüsoidler bu hücrelerle genişler.** Bu yüzden tüm alanlar hipersellüler (hücreden zengin) görülür.

Kırmızı pulpa artar.Tüm sahalarda siderositlere(makrofaj, retikulum hüç.) rastlanır.

Exromedullar hemopoiesis yoktur (Çünkü megakaryosit ve eritrositler oldukça azdır). Bazı bölgelerde **hemorrhajik infarktusa** rastlanır.

Lenf follikülleri genişler yapısı bozulur retikuler çatı ortaya çıkar; lenfosit ve retikulum hücreleri vardır.

Subakut, Kronik

Hacmı artar, **kesiti kuru** (özellikle kronikte)

Rengi kırmızı –kahvedir. (**hemosiderinden**, ahududu rengindedir.)

Kan kapımı azaldığından, lenfoid infiltrasyonu sonucu kesitinin struktürü bozuktur. **Lenf follikülleri belirgindir** (Sago dalak)

Mikroskopik Retikuloendotelial hücre lenfasit artışı

Siderositler

Sinus endotellerinde **hiperplazi**

Exromedullar hemopoiesis yoktur

Lenf Yumruları

Şişkin, koyu kırmızı- kahvems

Kortikal bölgeler genelde sağlamdır. Lezyonlar daha çok

sinüzoidlerde lokalize olur. Kapsüle çevresinde hücre infiltrasyonu bulunur. Hemosiderosis görülebilir.

Erken ölümde lenfositlerde nekroz

Uzun süre yaşamış ise Diffuz mononükleer hüç. İnfiltrasyonu.

Karaciğer

Tanıda karaciğer biopsisinden yararlanılır.

Makroskopik

Şişkin, koyu kırmızı, kısmen kanamalı (sentrolobuler kanama)

Alacalı görünümde

Mikroskopik

Dejeneratif, nekrotik değişiklikler çok belirgin değildir.

Sentral nekroz (V. sentralis çevresinde yağlı, vakuoler dej sonrası nekroz)

Portal bölgede ve sinuzoidlerde (fokal veya diffuz) mononükleer hücre. İnfiltrasyonu ve ödem.

Kupffer hücrelerinde aktiflik ve hemosiderin pigmenti (siderosit)

Morfolojik tanısı hemosiderin pigmenti siderositler ve sentral nekroz ile konulur!!

Subakut olaylar akuta benzer ancak hafiftir

Kronikte sinuzoidler ücre infiltrasyonu ile genişler; Remak kordonları basınç altında kalır, hepatositler atrofiktir. Siderositler azalır. Fibrozis gelişir.

Böbrek

Akut

Perirenal ödem, böbrekler şişkin, peteşili, koyu kırmızı – kahverenkli
Korteks medulla da lenfoid hücre infiltrasyonu dolayısıyla seçilebilen **küçük odaklar**

Mikroskopik periglomerular, perivasküler lenfoid **hücre infiltrasyonu**, kanama, **hemosiderin** pigmenti

İlerlemiş durumda

Glomerüller şişkin. Bowman kapsuluna yapışmıştır. Kapiller endoteller şişkin; mezangium hücreleri artar (hiperselüler)

Bowman kapsulu, glomerul bazal membranlarında IgG, komplement C3 çöker

immunkompleks glomerulonefritis şekillenir.

Birkaç bölgede mononükleer hücreler kümeleşip makroskopik nodüllükleri oluşturur.