



Hematolojik bozukluklar: Lökositler

LÖKOPENİ FİZYOPATOLOJİSİ

TANIMI, OLUŞ MEKANİZMASI ve NEDENLERİ

ÖĞRENİM HEDEFLERİ

1- LÖKOPENİ TANIMI VE NEDENLERİ

2- NÖTROPENİ TANIMI , NEDENLERİ

3- LENFOPENİ TANIMI VE NEDENLERİ

4- KEMİK İLİĞİ KÖKENLİ LENFOPENİ NEDENLERİ

5. İMMUN YETMEZLİKLER TANIM VE NEDENLERİ

KAYNAKLAR

- 1- Cecil Textbook of Medicine, 2011
- 2- Wintrobe's Clinical Hematology 2008
- 3- Klinik Uygulamada Hematoloji Lange-2012
- 4- Pathophysiology of Disease; Blood Disorders, Lange Medical Books/ McGraw-Hill, 2003.

Beyaz küre hücreleri (WBC)

Mikroorganizmalara ve dış çevreye karşı korurlar.
Ölü hücreleri ve debrisini ortadan kaldırırlar.

Özellikleri: FONKSİYONLAR

- Marjinasyon, adhezyon
- Diapedesis. Endotel hücrelerinden geçebilirler
- Ameboid hareket gösterirler
- Kemotaksis. Yabancı materyal, cisim veya mikroorganizmaya doğru çekim ve hareket
- Fagositoz: yabancı cisim ve mikroorganizmayı sindirirler
- **YABANCIYA/ZARARLIYA KARŞI CEVAP OLUŞTURULMASI**

Lökosit sayısı ve dağılım

- Normal sayısı: 5000-10,000/mm³
- Lökositoz > 11.000 /mm³
- Lökopeni < 4500 /mm³

Kemik iliği mikroçevre

- Kİ uyarımında mikroçevrede yer alan hücrelerden salgılanan büyüme faktörleri myeloproliferatif hastalıkların gelişiminde önemli rol oynar
- Kan hücreleri myeloid ve lenfoid hücrelere farklılaşır
- Myeloid seri granulositlerin yanısıra eritrosit, trombosit hücrelerinin de kökenini oluşturur.

NORMAL PERİFER KANIN LÖKOSİT DEĞERLERİ

Erişkin Lökosit5000 - 10.000 / μL (mm^3)

Yeni Doğan Lökosit.....10.000 -25.000 / μL (mm^3)

Bebek (1 yaş)Lökosit..... 6000 - 18.000 / μL (mm^3)

Çocuk (4-7 yaş)Lökosit..... 6000 -15.000 / μL (mm^3)

Erişkinlerde

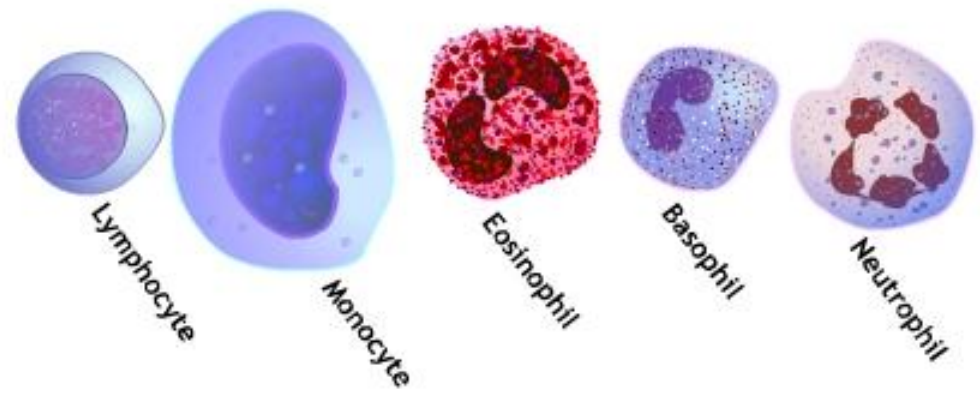
Nötrofil2500 - 7500 / μL (% 45-74)

Lenfosit.....2000 -5000 / μL (% 16-45)

Monosit.....200-800 / μL (% 4-10)

Eozinofil.....60-400 / μL (% 0-7)

Bazofil.....<100 / μL (% 0-2)



- Lökosit sayısında değişim
- Konsantrasyon dağılımında değişim
- Morfoloji
 - Bakteriyel enfeksiyonlarda nütrofiller
 - Viral enfeksiyonlarda lenfositler
 - Parasitik enfeksiyonlarda eosinofiller
 - Allerjik reaksiyonlar eosinofil ve basofiller

LÖKOPENİ

- **TOTAL LÖKOSİT SAYISININ DÜŞÜK OLMASI**
- **Normal sayısı: 5000-10,000/mm³**
- **Lökopeni < 4500 /mm³**
- **İlk yapılması gereken hangi lökosit tipi/tiplerinin düşük olduğunun belirlenmesidir.**
- **Normal lökosit sayısına sahip olup farklı fraksiyonel gruplarda da eksiklik olabilir.**
-Nötropeni, lenfopeni gibi

LÖKOPENİ

- Yapım ve maturasyon bozuklukları
- Yıkım bozuklukları, otoimmün hastalıklar
- Yalancı lökopeni-kompartman değişiklikleri

- Genel olarak lökosit sayısal bozukluklarının büyük bir çoğunluğu kemik iliği yapım bozukluklarından kaynaklanır.
- Kemik iliği hasarına neden olan ilaçlar, radyasyon, kimyasallar, enfeksiyonlar, K.İ. tutan hastalıklar Kİ de öncü hücrelerin sentez ve yapımını bozar.
- Bunun yanısıra aşırı yıkım, kompartmanlar arasında anormal dağılımda dolaşımdaki lökosit sayılarında azalmaya neden olabilir.

Granülosit matürasyonu

Kemik iliğinde pluripotent kök h. den koloni uyarıcı faktörler (GM-CSF, G-CSF, IL-3) ve lökopoetinlerin etkisiyle oluşurlar.

Kök h.

Miyeloblast

Promiyelosit

Miyelosit

Metamiyelosit

Band formu

PMN

Matürasyon k.i. de yaklaşık 6-10 gün içinde olur.

Periferik dolaşımda 6-8 saat kalırlar.

Granülosit fonksiyon bozuklukları

- Adhezyon** * Lökosit adhezyon defekti (Lad1,2)
- Migrasyon** *Chediak-Higashi sendromu
- Kemotaksis** *Tembel lökosit sendromu
- Opsonizasyon** * Lad1
- Endositoz ve Öldürme** *Chediak-Higashi sendromu
* Kronik granülomatöz hastalık
* Enzim eksiklikleri (**G-6-PD**, **miyeloperoksidaz**, **alkalen fosfataz**)

Nötropeniler

- En sık görülen lökopeni tipi
- Nötrofil sayısı $< 1500-2000/m^3$
- Normal şartlarda nötrofil sayısı $1000 /m^3$ altına inmedikçe semptom görülmez
- $<500 /m^3$ altında olması hayati tehlike yaratacak düzeyde enfeksiyonlara yatkınlığı artırır.

Nötrofiller

- Fizyolojik koşullarda nötrofillerin KI de yapım hızı çok yüksektir.
- Günde yapım hızı $>10^{11}$ hücre
- Yaşam ömrü ise kısadır (6-8 st).
- **Nötrofiller: 1) kemik iliği bölmesi, 2) periferik kan bölmesi 3) damardışı bölme (marjinal havuz)**
- **Enflamatuvar durumlarda Lökotrien B4, kompleman C5a, IL-8 ve TNF- α gibi aracı moleküller nötrofillerin havuzlar arasında hareketini sağlar.**
- **Stres, egzersiz aşırı adrenalin salınımı, epinefrinde nötrofilleri uyarır.**

Nötropenin Kİ kökenli nedenleri

- **Yapım eksikliği**
- **Maturasyon bozukluğu**
- **Salınım bozukluğu-dolaşımsal**

- Kİ de yapım yetmezliği ya hematopoietik öncü ve kök hücre yetersizliği veya hematopoietik mikroçevredeki hücre hasarına bağlı gelişir

Kemik iliği kökenli ntrogeniler

- KI hasarı en sık ilaca bağlı ortaya çıkar.
- Antineoplastik ilaçlar, antiviral ajanlar, immunsupresif maddeler (kortikosteroidler vb) doğrudan nötrofil yapımını baskılar
- Myelosupresif etkisi olmayan fakat idiosinkrazik reaksiyona neden ilaçlarda nötrofillerin yıkımına neden olarak KI sayılarını azaltır. Penisilin, prokainamid, dapson vb.

Kemik iliği anormallikleri

■ 1. kemik iliği hasarı:

- a. İlaçlar
- b. Radyasyon
- c. Kimyasallar (benzen, DDT, arsenik, bizmut)
- d. Bazı doğumsal ve herediter nötroopeniler
- e. İmmun aracılı olanlar (sıklıkla romatizmal hastalıklarla beraber görülür)
 - sitotoksik T hücre aracılı
 - antikor aracılı
 - hem T hücre hem antikor aracılı

f. Enfeksiyon : viral (hepatitler, parvovirus, AIDS), bakteriyel (TBC, mikoplazmalar)

g. Kemik iliği istilası (infiltratif hastalıklar)

- Maligniteler (AC, meme, prostat, mide, lenfoma ve lösemiler)
- Fibrosis
- Agnojenik myeloid metaplazi
- Geç dönem polistemia vera
- Radyasyon hasarı
- Kronik sitotoksik ilaç hasarı
- Akut megakaryositik lösemi

h. Kalıtsal nöropeniler

- Siklik nötropeni
- Ciddi kongenital nötropeni
- Shwachman-diamond sendromu

■ 2. maturasyon bozukluğu

a. Edinsel:

- **Folik asit eksikliği**
- **Vitamin B12 eksikliği**

b. Neoplastik ve diğer klonal hastalıklar

- Akut nonlenfositik lösemi
- Myelodisplazik sendrom
- Paroksizmal noktürnal hemoglobinuri

■ **Periferik kan bölmesinde anormallikler:**

□ **Nötrofillerin dolaşım havuzundan marjinal havuza kayması (yalancı nötropeni)**

a. Herediter yapısal benign nötropeni

b. Edinsel:

- Akut: sıklıkla endotoksemi ile ilişkili ağır bakteriyel enfeksiyon sonrası
- Kronik- protein kalori malnutrisyonuna bağlı

□ **Damar içi sekestrasyon:**

- Akciğerlerde kompleman aracılı lökoaglutinasyon
- Dalakta hipersplenizm

Damar dışı bölmede bozukluklar

- Artmış kullanım
 - Ağır bakteriyel, fungal, viral, riketsiyal enfeksiyonlar
 - Anafilaksi

Nötropeniler

- Konjenital nötropeniler: nadirdir
- Erken çocukluk döneminde görülür
- Genellikle nötropeni ağırdır ve agranulositoz eşlik eder

Nötropeniler

Konjenital Herediter Nötropeni-kostman sendromu

- Otozomal resesif kalıtıma sahiptir. ELA2 gen mutasyonu
- PMNL sayısı $500/\text{mm}^3$ altındadır
- Kompenzatuvar monositoza karşın sık ve ağır enfeksiyonlar olur. Eosinofili vardır.
- Genellikle ilk yaşta ölümlerle sonuçlanır
- S.aureus ve E. Coli enfeksiyonuna yatkınlık artar

Siklik Nötropeni

- Genellikle 21 günde bir görülebilir.15- 35 gün arasında değişebilir
- PMNL sayısı $500/\text{mm}^3$ altındadır, kemik iliğinde myeloid seride duraklama mevcuttur
- İyileşme spontan ve hızlıdır, hücre sayıları 3-4 gün içinde normale döner
- Kompenzatuvar olduğu düşünülen monositoz oluşur
- Ağır nötropenilerde oral ülserler, farenjit, lenfadenopati olabilir.
- Bazı vakalarda splenektomi ile iyi sonuç vermiştir
- ELA2 gen mutasyonu, promyelosit-myelosit geçişi bozuk

Diğer nadir nötroopeniler

■ Scwachman-diamond sendromu:

- Ribozomal sentez bozukluğu, barsak yağ emilimi bozuk, pankreas bozukluğu, amilaz, tripsinojen eksik
- Nötropeni, pansitopeni kısa boy, iskelet anomalileri eşlik eder. Akut lösemiye yatkınlık artmıştır
- **Diamond-Blackfan-:**
- **saf eritroid seri bozukluğu,**
- **vit b12 ve folik asit eksikliği**

Nötrofil sayısının artırılması

- Sebebe göre tedavi:
- Sitotoksik T lenfosit aktivasyonuna bağlı ise steroidler, antitimosit ajanlar, siklosporin gibi immunsupresifler verilir.
- Rekombinant granulopoietik maddeler: GM-CSF, G-CSF
- Kemik iliği transplantasyonu
- Antibiyotik profilaksisi

Lenfositopeni

- Lenfosit üretiminde azalma
- Lenfosit trafiğinde bozulma
- Lenfosit kaybı veya aşırı yıkımı

■ Lenfosit üretim anomalilikleri

- Protein kalori malnutrisyon
- Radyasyon
- İmmünesupresif ajanlar: steroidler, siklosporinler
- Doğumsal immün yetmezlikler.
 - Wiskott-aldrich sendromu
 - Nezelof sendromu
 - Adenosin deaminaz eksikliği
- Viral enfeksiyonlar
- Hodgkin hastalığı
- Multipl myelom
- Yaygın granülamatoz hastalık
- Sitotoksik kemoterapi
- İlaç reaksiyonları-kinin vs

■ Lenfosit doku-dolaşım trafiğindeki değişimler:

- Akut bakteriyel fungal enfeksiyonlar
- Cerrahi
- Travma
- Kanama
- Glukokortikoidler
- Viral enfeksiyon
- Yaygın granulomatöz enfeksiyon
- Hodgkin lenfoma

Lenfosit yıkımı veya kaybı

- Viral enfeksiyonlar
- Antikor aracılı lenfosit yıkımı
- Protein kaybettiren enteropatiler
- Kronik sağ ventrikül yetmezliği
- Duktus torakus drenajı ve ruptürü
- Vucüt dışı dolaşım-dializ
- Graft versus host reaksiyonu



PRİMER İMMÜN YETMEZLİKLER

B LENFOSİT BOZUKLUKLARI

T LENFOSİT BOZUKLUKLARI

Primer İmmun yetmezliklerin sınıflandırması-

Humoral immün yetmezlikler

- X'e bağlı agamaglobulinemi (Bruton hastalığı)
- X'e bağlı hiper Ig M sendromu
- Primer erişkin immünglobulin eksiklikleri,
- Selektif İmmünglobulin eksiklikleri
 - *Selektif Ig A eksikliği
 - *Selektif Ig G alt grup eksikliği
- X'e bağlı lenfoproliferatif sendrom
- Süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi
- Kazanılmış A gamaglobulinemi

Primer İmmun yetmezliklerin sınıflandırması- Hücreyel immün yetmezlikler


- Timik hipoplazi (Di George anomalisi)
- MHC Klas II Eksikliği
- ZAP 70 Eksikliği
- Kronik mukokutanöz kandidiazis

Primer İmmun yetmezliklerin sınıflandırması- Kombine (T ve B Hücre) immün yetmezlikler

- Ağır Kombine İmmun Yetmezlik
- Ataksi-telanjektazi ile görülen immün yetmezlikler
- Wiskott-Aldrich Sendromu
- Nezelof sendromu
- Pürin Nükleozid Fosforilaz Eksikliği (PNP)

Monositopeni ile birlikte olan durumlar

- • Aplastik anemi
- • Tuylu hucreli losemi
- • Kronik lenfositik losemi
- • Ciddi termal yaralanma
- • Romatoid artrit
- • Sistemik lupus eritematozus
- • HIV infeksiyonu
- • Radyoterapi sonrası
- • Glukokortikosteroid, alfa-interferon tedavileri sonrası

- 
- **KOMPLEMAN SİSTEMİ BOZUKLUKLARI**
 - **FAGOSİTİK BOZUKLUKLAR**