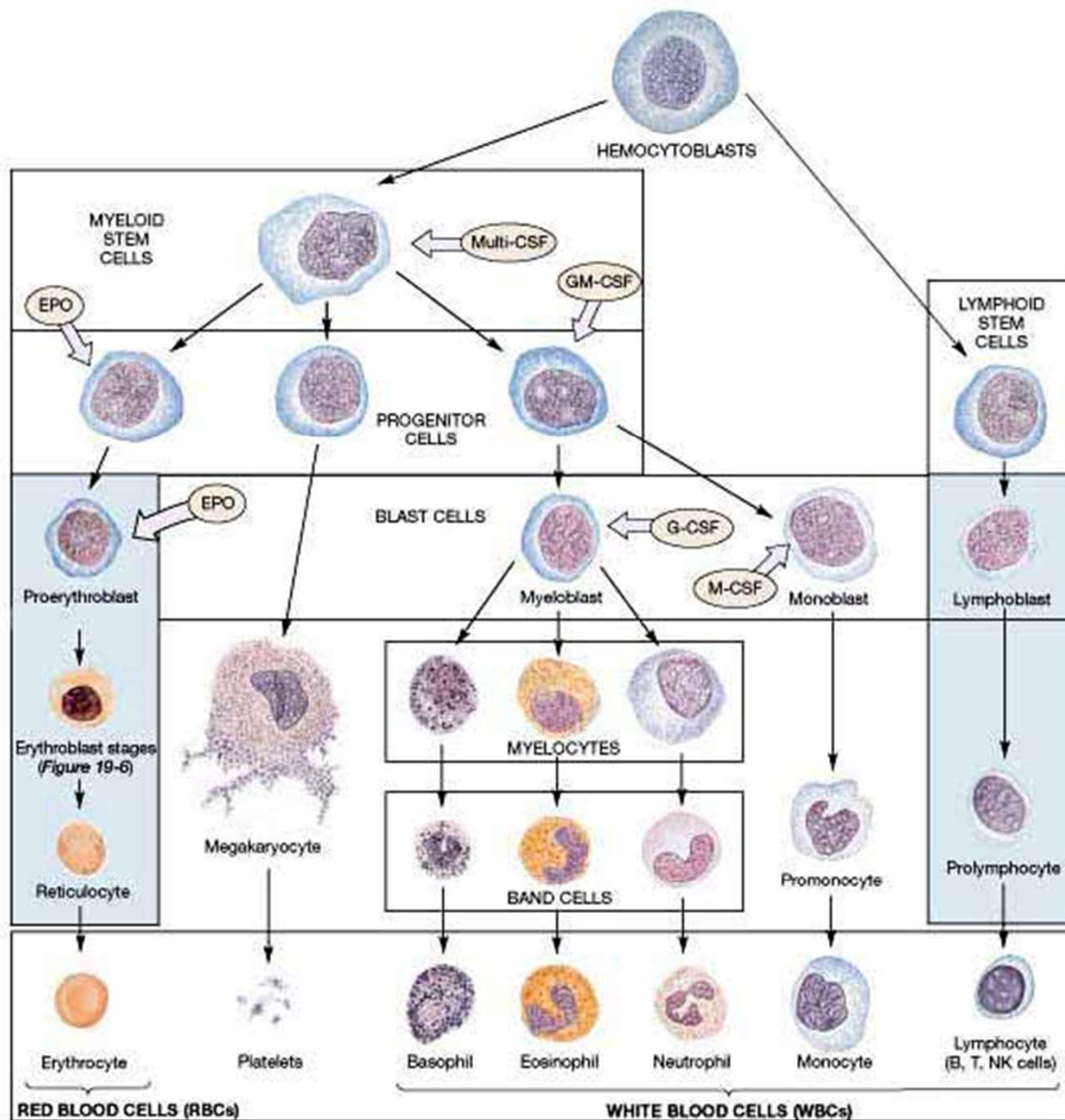


Lenfositler Seri ve Hastalıkları

Dr Klara Dalva

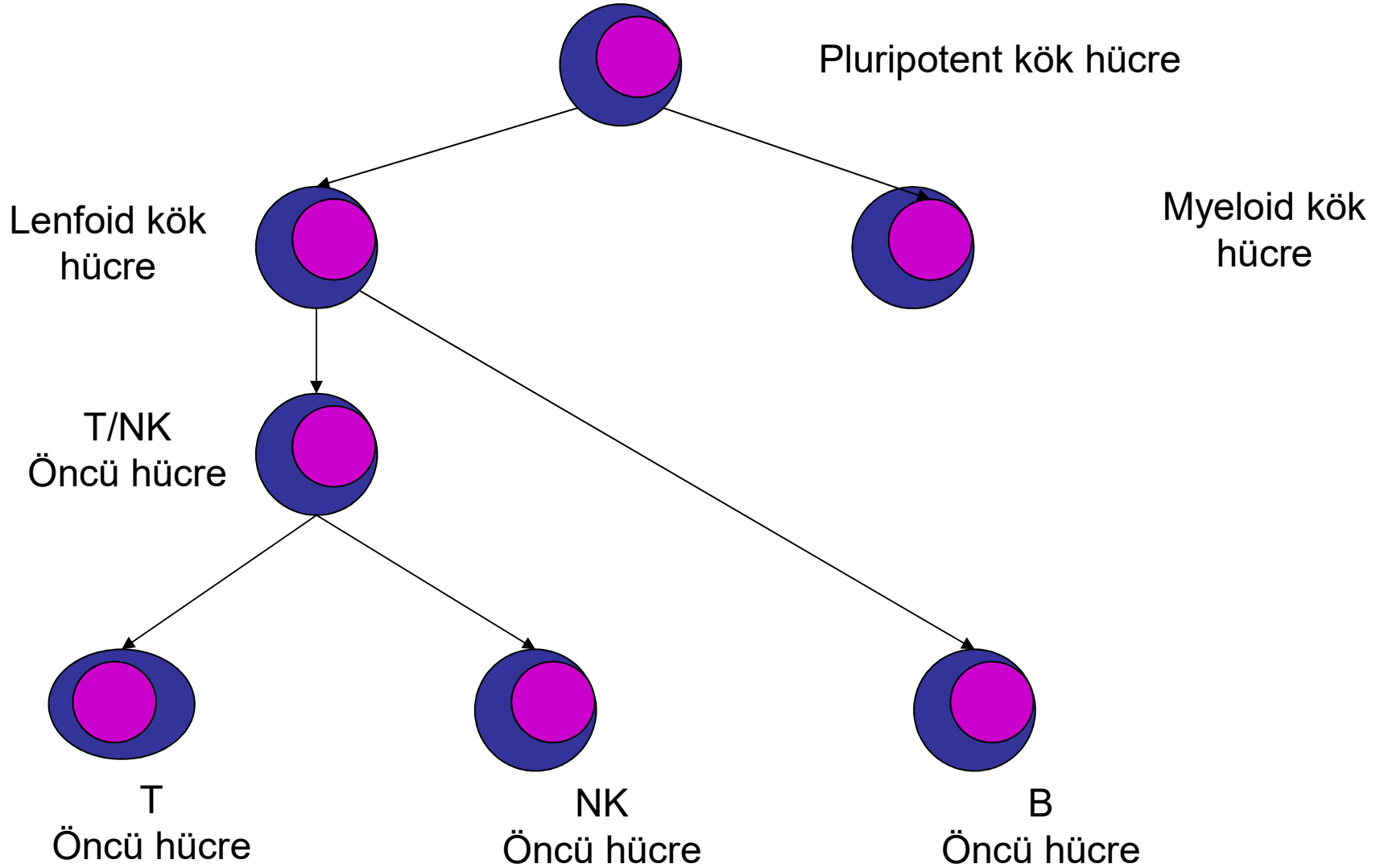


• **FIGURE 19-10 The Origins and Differentiation of Blood Cells.**

Hemocytoblast divisions give rise to myeloid and lymphoid stem cells. Lymphoid stem cells produce the various classes of lymphocytes. Myeloid stem cells produce progenitor cells with more restricted fates; these divide to produce the other classes of blood cells. The targets of EPO and the four

Lenfosit Gelişimi

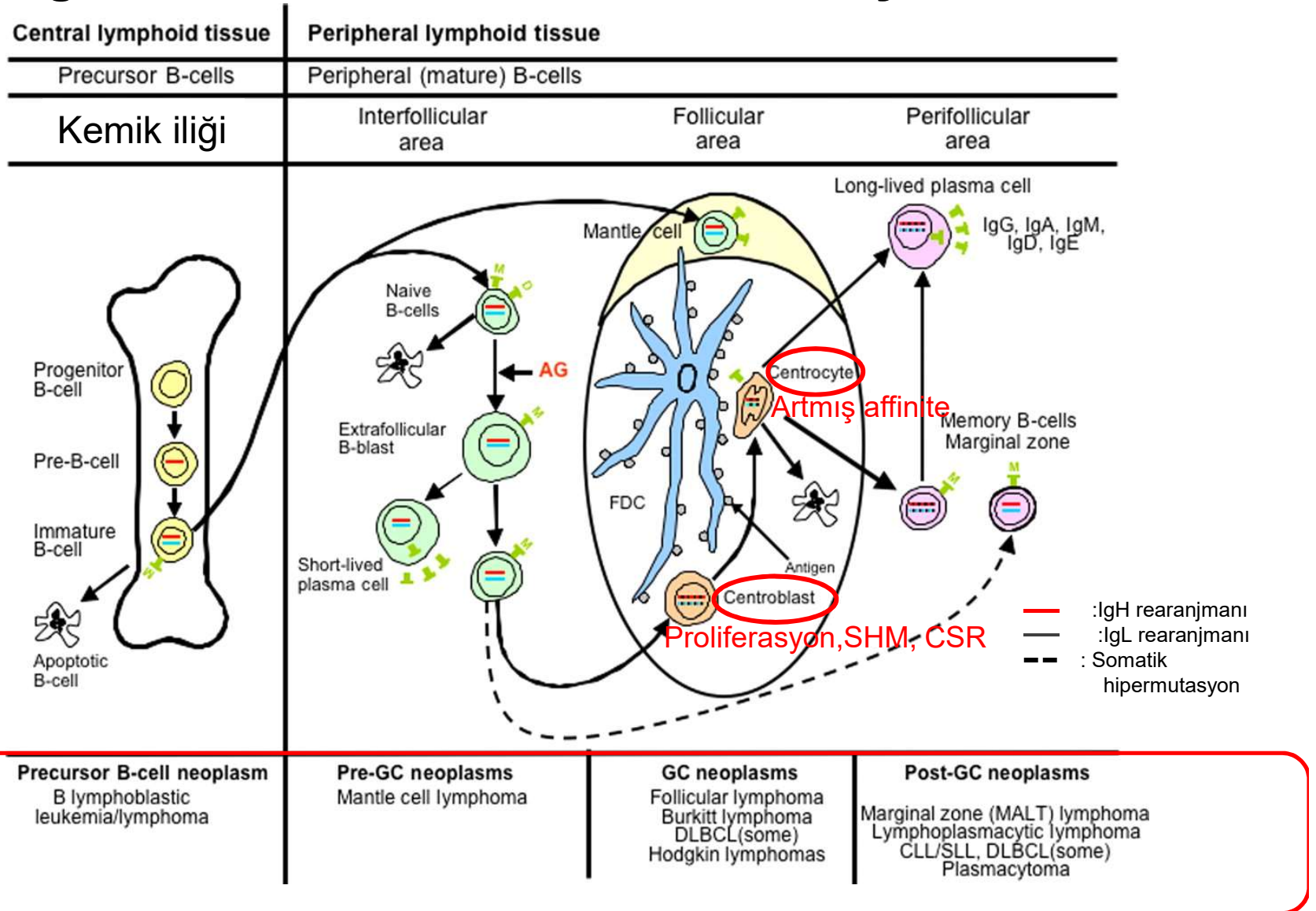
Kemik iliği



B hücre gelişimi

- B hücrelerin gelişimi 2 evrede olur
 - Antijenle karşılaşmadan önceki evrimi
 - Antijenle karşılaştıktan sonraki evrim
- Kemik iliğindeki hematopoietik öncü hücreden farklılaşan B hücreler bir antijenle veya T hücreler ile etkileşince yeniden bir bölünme fazına girer ve farklılaşma gösterirler (**Ya antikör sentezleyen plazma hücrelerine ya da hafıza B hücrelerine dönüşürler**)
- İstirahat halindeki hücrelerin ömrü 2-3 haftadır, bu süre içinde uyarı almazlarsa kendiliğinden ölüme giderler.

B Hücre farklılaşmasının şematik görünümü ve en sık görülen B-hücreli lenfomalar ile ilişkisi

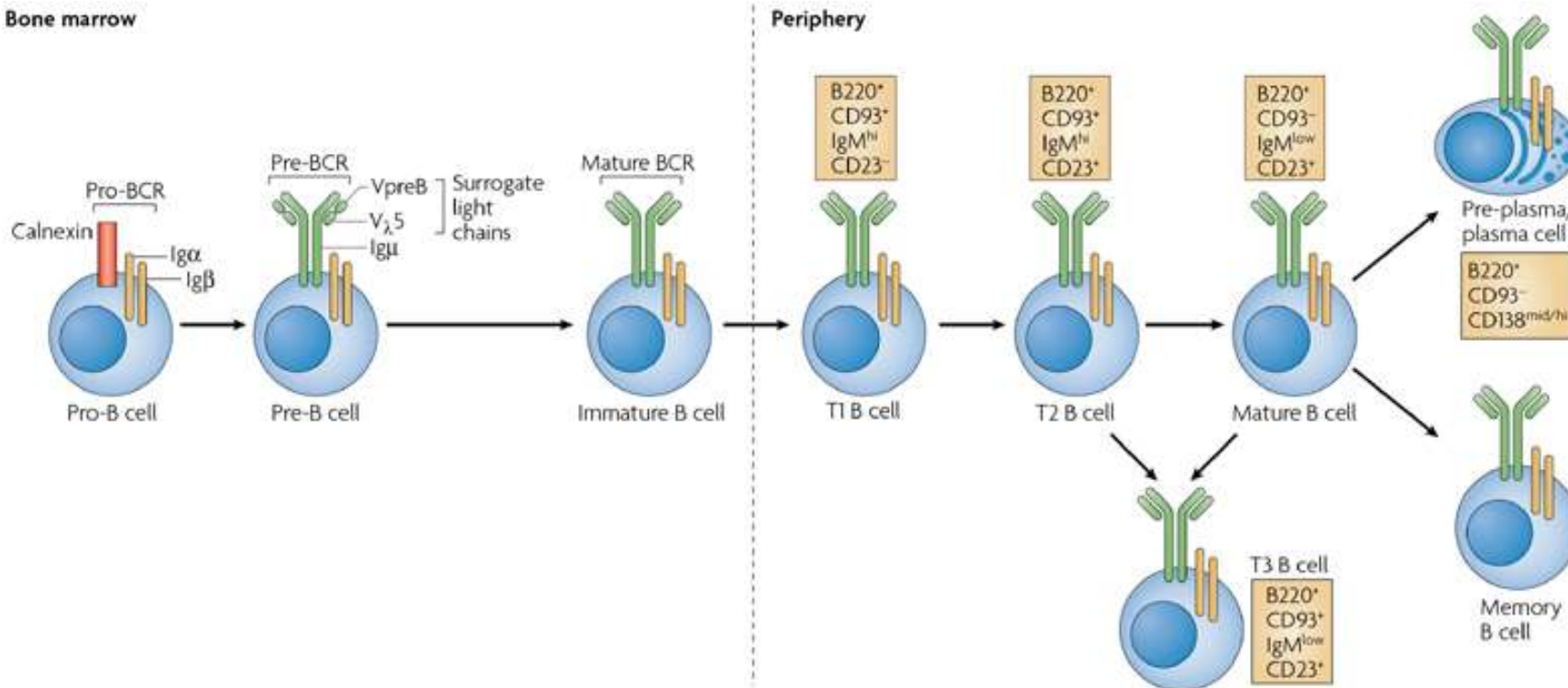


Elaine S. Jaffe et al. Blood 2008;112:4384-4399



Bone marrow

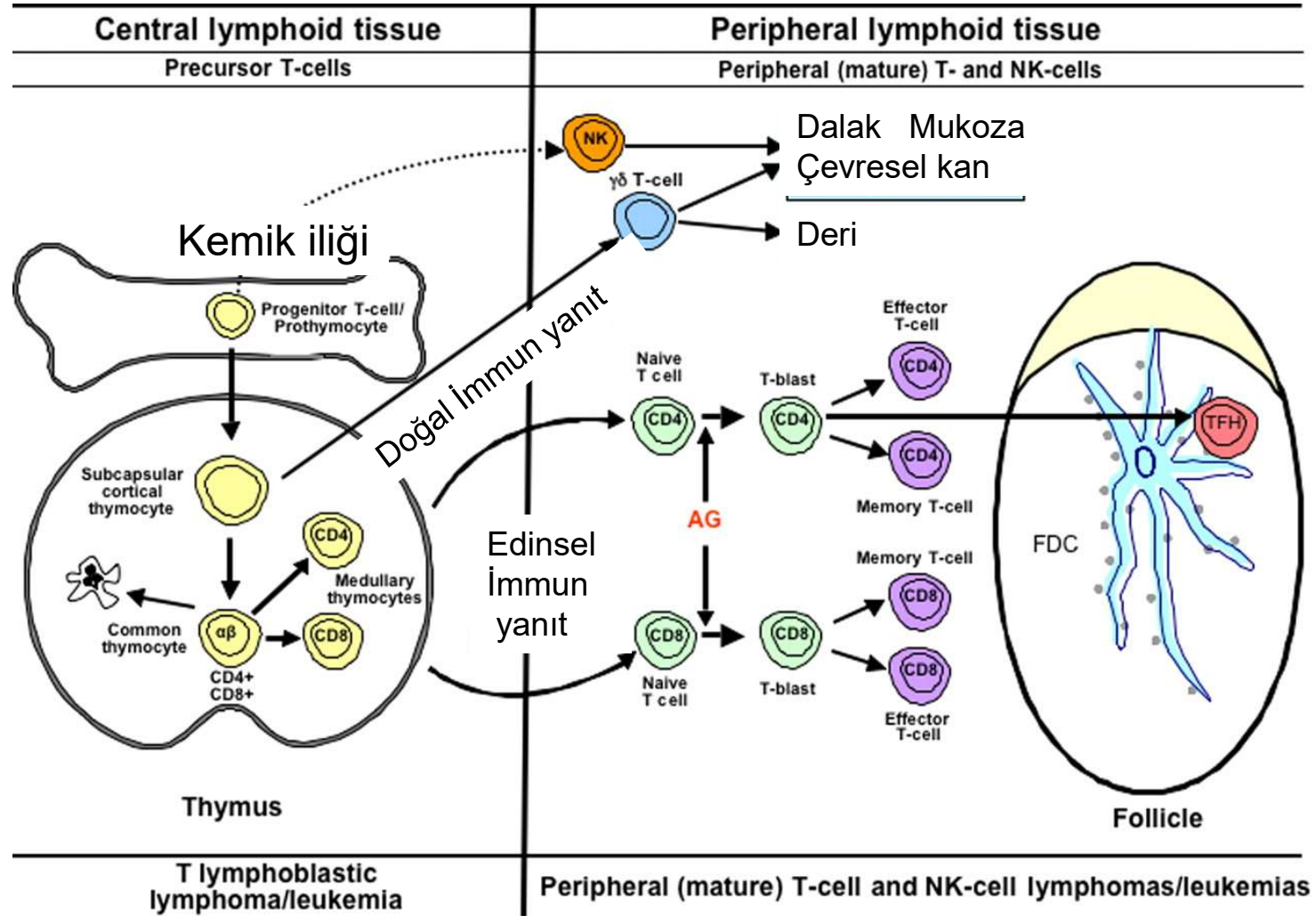
Periphery



T hücre gelişimi

- Kemik iliğindeki hematopoetik hücrelerden farklılaşarak ortaya çıkarlar ve timus, bağırsaga göç ederek evrimlerini burada tamamlarlar. Timustaki evrimleri sırasında vücudun kendi antijenlerine reaksiyon oluşturma potansiyeli olan hücreler yok edilir (kendine tolerans gelişir)
- Dolaşımdaki T hücreler 2 tiptir (TCR1 veya TCR2) TCR1 ve TCR2 ler farklı evrim geçirirler
- T hücrelerin çoğu evrimini timusta tamamlarken az bir kısmı bağırsakta lamina propriada tamamlar

T Hücre farklılaşmasının ve Fonksiyonlarının şematik Görünümü.



Elaine S. Jaffe et al. Blood 2008;112:4384-4399



T hücreler

- İki temel gruba ayrılırlar
 - Hücresel İmmun yanıtta doğrudan etkili olanlar (Sitotoksik T hücreler, T_{cytotoxic})
 - Diğer T ve B hücreler üzerine düzenleyici rolü olanlar (Yardımcı hücreler T_{Helper})

- **Sitotoksik T hücreler:**

- CD 8 ifadesi tipiktir, yabancı antijen taşıyan kendi hücrelerini, ya da kendinden olmayan hücreleri öldürür

- **Yardımcı (Helper) T hücreler**

CD4 ifadeleri tipiktir

- **Th1:** gecikmiş aşırı duyarlık reaksiyonlarında önemli, B hücrelere de yardım eder
- **Th2:** Antikor sentezleten hücrelere yardımcı, eozinofil artışı sağlar
- **Tregulator:** Immun yanıtın düzenlenmesinde, tümör gelişiminde, allerjik hastalıkların üstesinden gelmede yardımcı
- **Th17** hücreleri : Bazı otoimmün hastalıklarda rolü var

“NATURAL KİLLER” HÜCRELER

- **Yerleşim:** - Periferik Kan, Dalak ve Kemik iliğinde bulunur iltihabi dokulara göç edebilir
- **Fenotip:** - **CD3-/CD56+**
- **Fonksiyon:** - Doğal bağışıklık
 - Tümör hücrelerinin ve virusla enfekte olmuş hücrelerin hızla tanınarak yok edilmesi,
- Daha önceden uyarılmaya gerek duymazlar.

“NATURAL KİLLER” (NK) Hücreler

- Kemik iliğinden kaynaklanan büyük granüllü lenfositlerdir
- **Fenotip** : - CD3-/CD56+
- Enfekte olmuş ya da malin bir değişim gösteren hücreleri yok edebilirler
- İmmun yanıtın erken döneminde rol alırlar
- Antijen sunan hücreler ile birlikte immün yanıtı başlatırlar; doğal immuniteden kazanılmış immuniteye geçişte rol alırlar

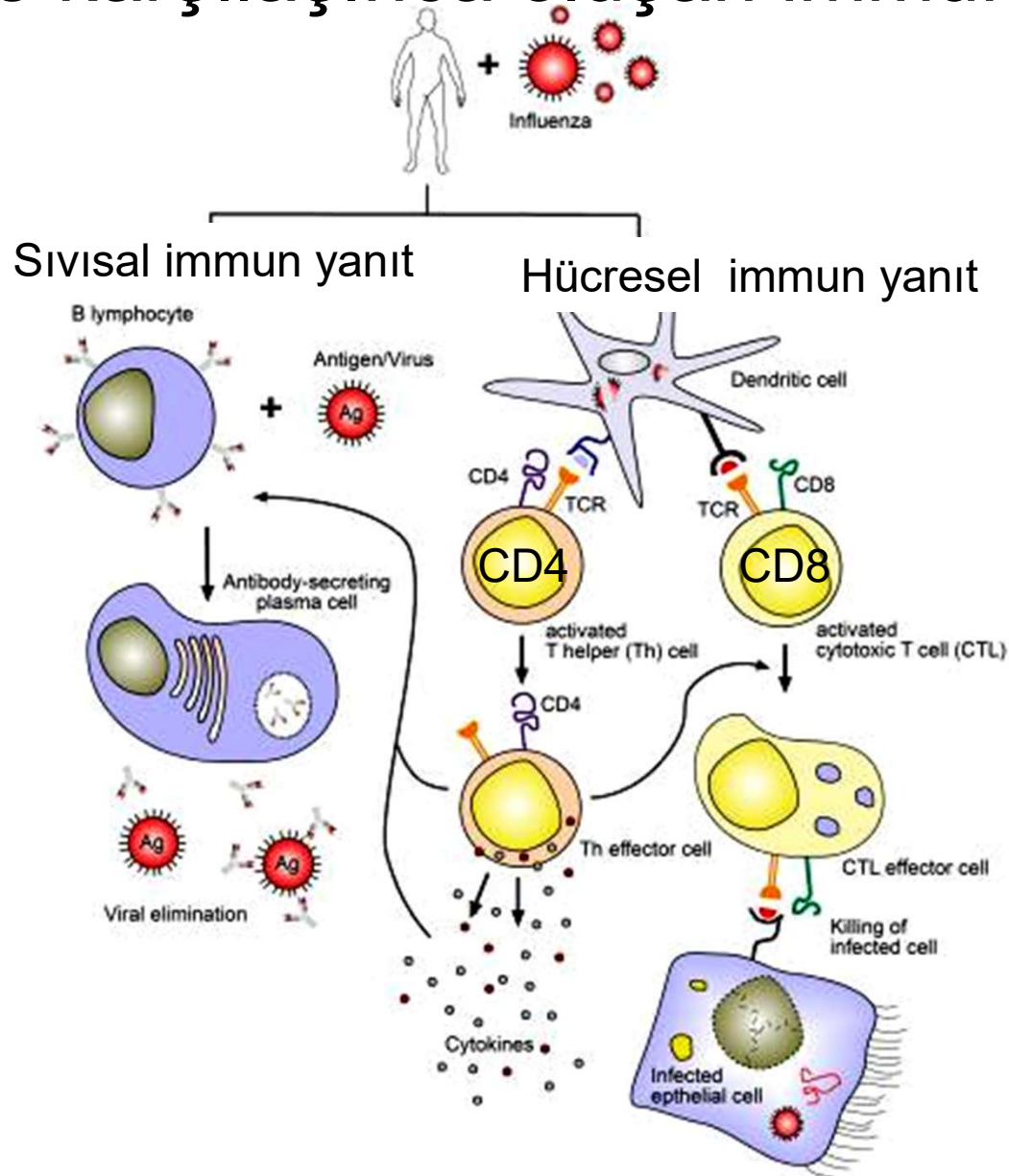
NK Hücreler

- Perifer kanda (CD56^{dim} >>> CD56^{bright}) ve Kemik iliği, Dalak (CD56^{bright}>>> CD56^{dim}) ta bulunurlar
- Periferdeki lenfositlerin %10unu oluşturur
- Verecekleri sitotoksik yanıt, yüzeylerinde bulunan uyarıcı veya baskılayıcı **reseptörlerden kaynaklanan sinyaller** arasındaki denge ile kontrol edilir

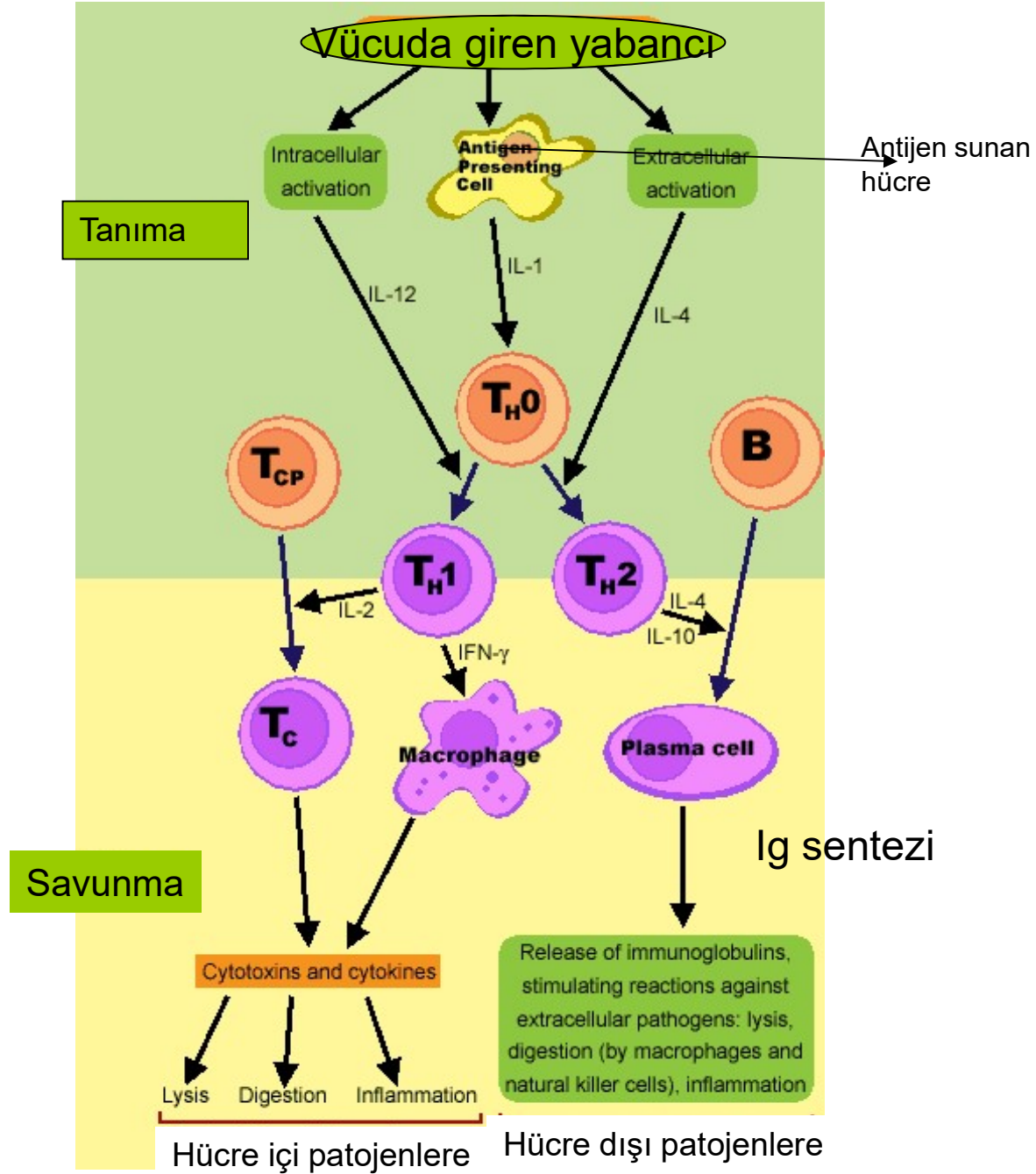
CD56^{dim} : Sitotoksik etki baskın

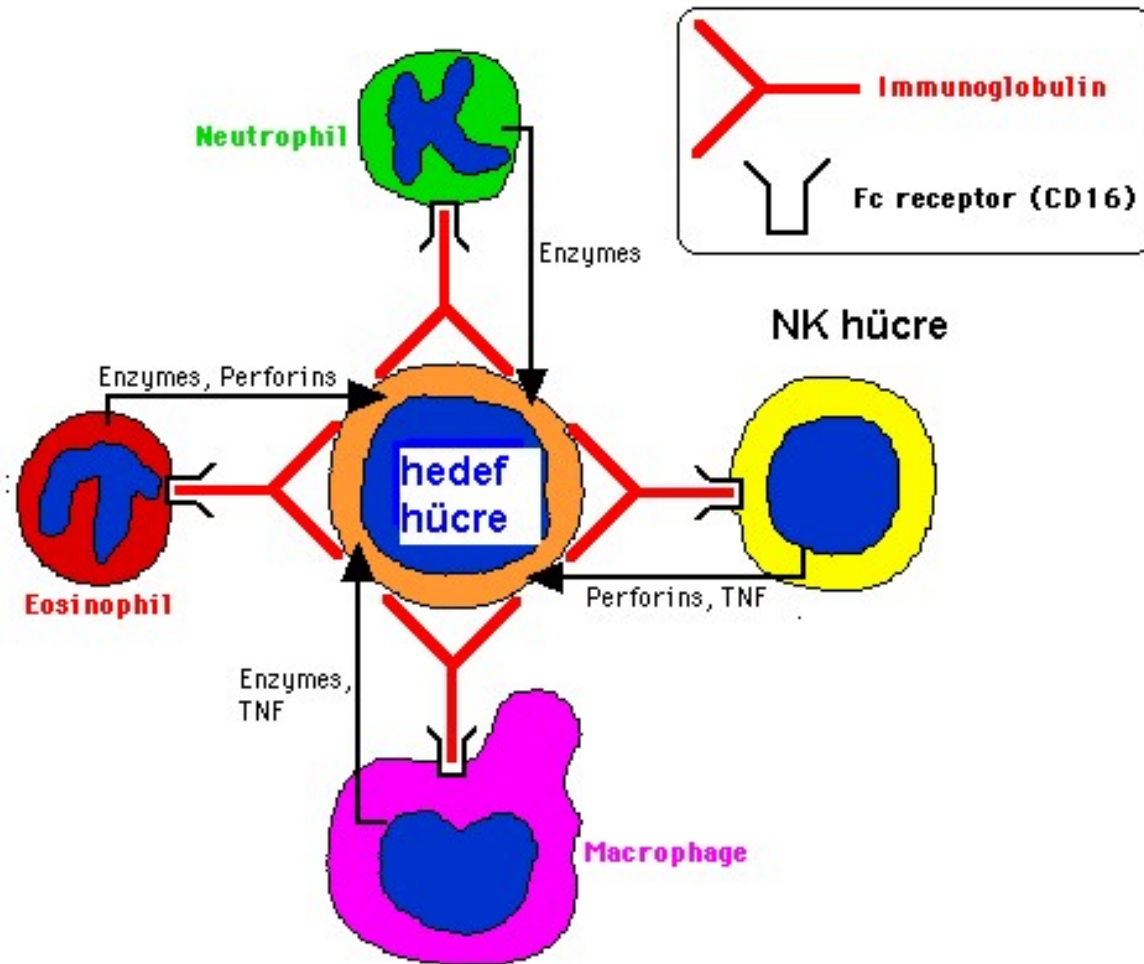
CD56^{bright} : Minimal sitotoksik etki, sitokin salınımı baskın

Antijenle karşılaşınca oluşan immun yanıt



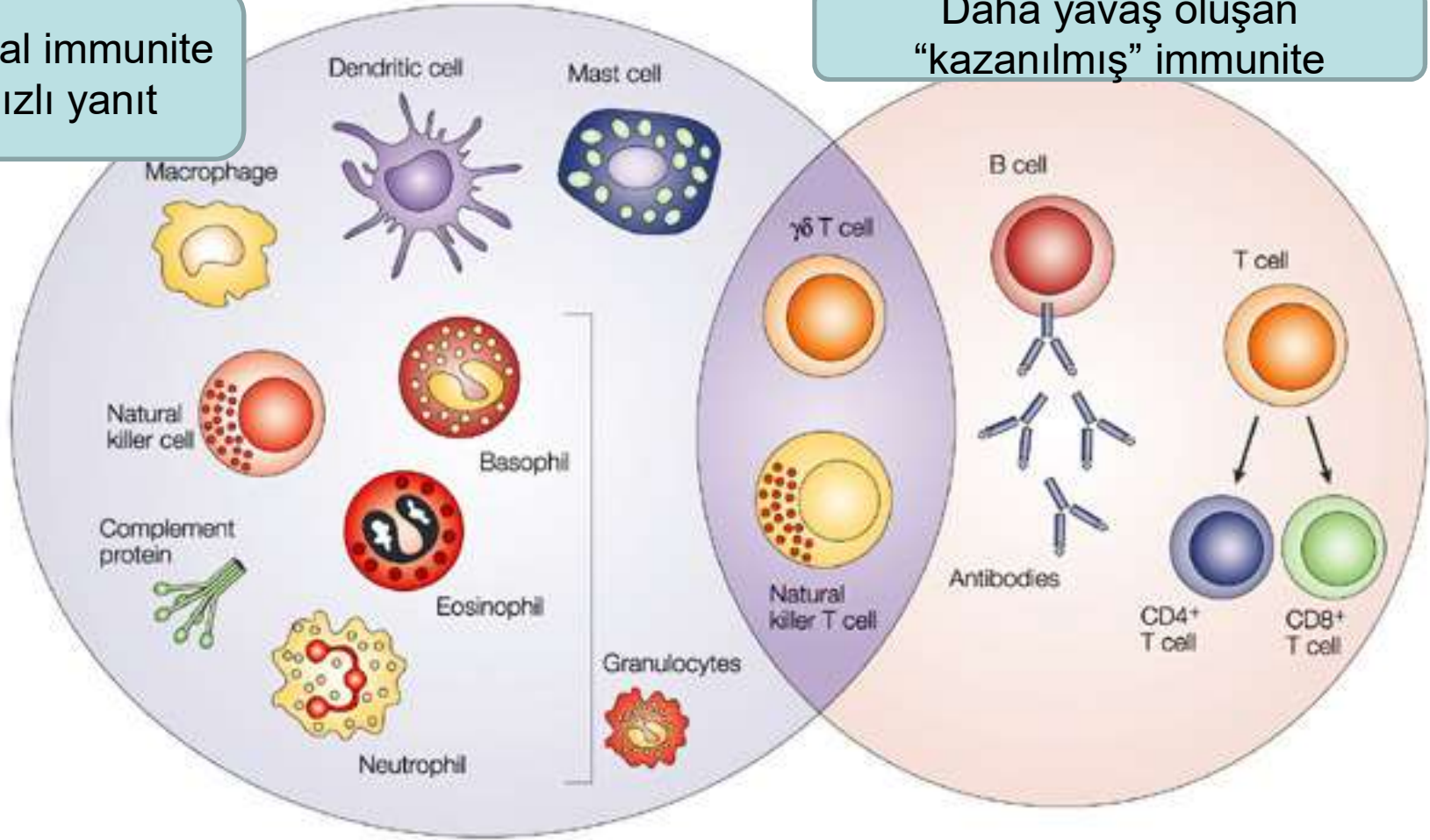
İmmun yanıt örneği





Doğal immunitenin hızlı yanıtı

Daha yavaş oluşan "kazanılmış" immunitenin yanı sıra



Lenfosit ve plazma hücre hastalıkları

- Üç grupta sınıflanabilir
 - B ve/veya T Hücrelerin **fonksiyon bozukluğuna** sebep olan ve o hücrelerdeki bir bozukluğa bağlı görülen hastalıklar, genellikle doğumsaldır
 - Lenfositlerdeki bir sorundan kaynaklanmayan **edinsel hastalıklardır**, genellikle viral- hücre içi enfeksiyonlara bağlı gelişir
 - Malinite yatkınlığı gösteren ya da **malin lenfosit hastalıkları**

B lenfosit hastalıkları

- Immunglobulinlerin bazılarında ya da tümünde eksiklik söz konusudur. Antikor sentezlenememesi, ya da anormal antikorlar nedeni ile normal antikorların sentez eksikliği/ yetersizliği görülür

Primer Lenfosit Hastalıkları

- **B lenfosit eksiklik/fonksiyon bozuklukları**
 - Agamaglobulinemi
 - Seçici agamaglobulinemi (ör Multiple myelom)
 - IgM / IgA / IgM ve IgA eksiklikleri
 - Hiperimmunglobulin D / A / E
 - IgM yetmezliği ile giden immun yetmezlikler
 - X chr bağlı taşınan lenfoproliferatif hastalıklar.....
- **T lenfosit eksiklik/fonksiyon bozuklukları**
 - Kıkırdak, saç hipoplazileri
 - Timus gelişim eksikliği veya bozukluğu (aplazi veya displazi, hipoplazi)
 - Wiskott Aldrich sendromu.....
- **T ve B hücre eksiklikleri**
 - Ataksia telenjiektazia
 - Kombine immun yetmezlik sendromu
 - HLA ifade bozuklukları.....

Edinsel hastalıklar

- **AIDS(Acquired Immun Defficiency Syndrome)**
- **Reaktif lenfositoz veya plazmositoz**
 - CMV enf
 - Epstein Barr Virus enf.
 - Diğer viral enf.
 - Toksoplazma enf
 - İlaçlar
 - Large granuler lenfosit artışı.....
- **Sistemik bir hastalığa eşlik eden T lenfosit fonksiyon bozuklukları**
 - B hücreli kronik lenfositik lösemi (B hücrelerin çoğalması yanı sıra T hücrelerde fonksiyon bozular)
 - Hodgkin lenfoma
 - Lepra hastalığı
 - Lupus eritematozus
 - Romatoid artrit
 - Sarkoidoz

Lenfosit mutlak değerlerinin arttığı durumlar (>4500/mm³)

Aktive olmamıř lenfositler

İnfluenza
Boęmaca
Tuberkuloz
Kızamık
Zona
Herpes simplex enf
Kızamıkçık
Brusella
Kronik Lenfositik lösemi
Akut lenfoblastik lösemi

Aktif Lenfositler

Sitomegalovirus enf (CMV)
Enfeksiyöz mononukleoz (EMN)
Enfeksiyöz hepatit
Tokso plazma enf
Kan transfüzyonunu takiben
İlaçlara Bağlı

Mephenytoin ,Dilantin, Para-aminosalicylic acid

Lenfosit oranlarının arttığı durumlar

- 2 yaştan küçük normal çocuklar
- Viral enfeksiyonların akut dönemi
- Bağ doku hastalıkları
- Hipertiroidi
- Addison Hast (böbrek üstü bezinin yetmezliği)
- Dalak büyüklüğü

Lenfosit sayısının azaldığı durumlar

- **Yapım azalmış:**
 - Kalıtsal Ig üretim hastalıkları, edinilmiş maliniteler, Aplastik anemi....
- **Yıkım artmış:**
 - Tedaviye bağlı(kemoterapi, radyoterapi), Aşırı steroid kullanımı....
- **Barsaktan kayıp artmış**
 - Göğüs tübü direnajları, barsak lenf dolaşımının bozulması (ör tm, tıkanıklık nedeni ile)....
- **Diğer sebepler**
 - Böbrek yetmezlikleri, Bazı nörolojik hst(Ör: Miyastenia gravis), Sistemik Lupus hst, Miliyer tüberküloz, AIDS

İmmun Sistemi Deęerlendirmek İçin Kullanılan Testler

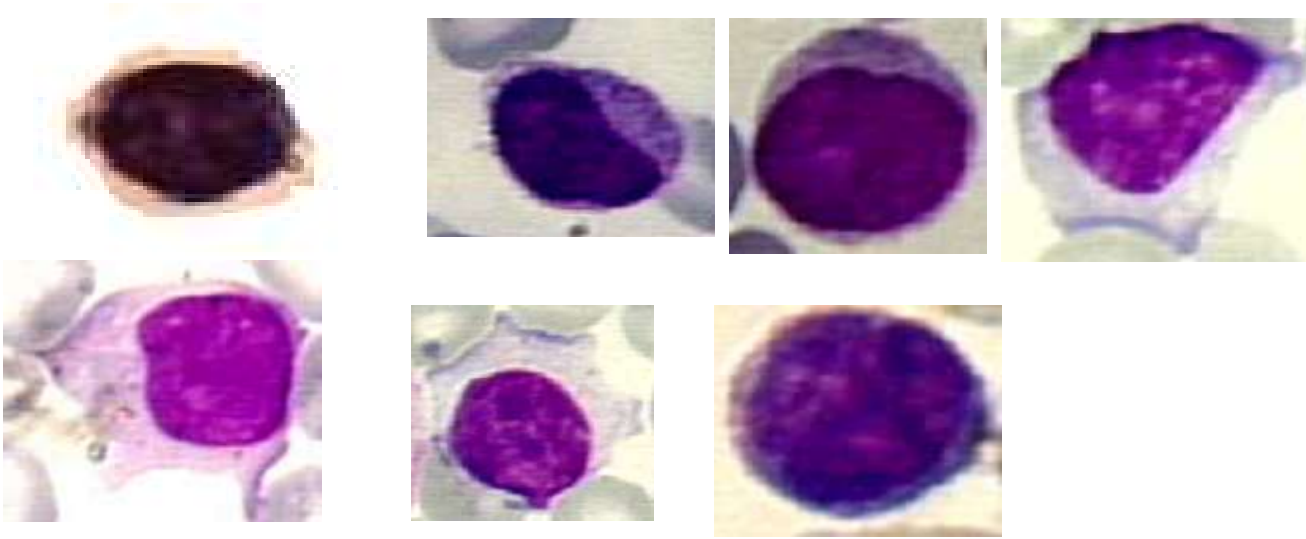
Fonksiyon	Test
Lenfosit havuzu	TKS (hücre alt tiplerini verecek şekilde), Periferik Yayma
Lenfosit alt grupları	Akım sitometrisi ile CD4, CD8, CD4/CD8 oranı, B, NK hücre oranları Bu hücrelerin yüzeyindeki antijenlerin belirlenmesi
B hücreler	Serum protein elektroforezi, Protein ölçümü, bazı antikor titrelerinin tesbiti Ör: tetanoz, difteri, pnömokok, kızamık....)
T hücreler	Lenfosit sayımı, deri testleri, mitojenlere (ör PHA, PMA....) yanıtın ölçülmesi, sitokin ölçümü
NK hücreler	NK deneyleri, Antikora bağlı hücre aracılı sitotoksite , (ADCC) deneyleri

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

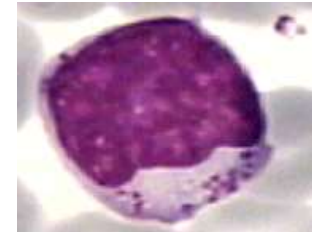
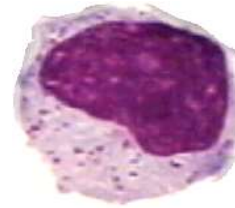
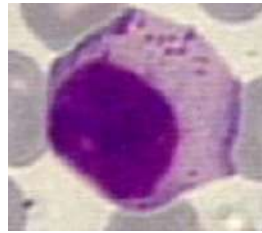
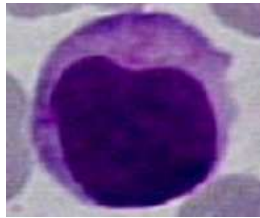
- Wright veya Giemsa boyası ile periferik kan yaymasında değerlendirilebilirler:
- Byk ve koyu boyanan nkleus ve az bazofilik sitoplazma.



Lenfositler

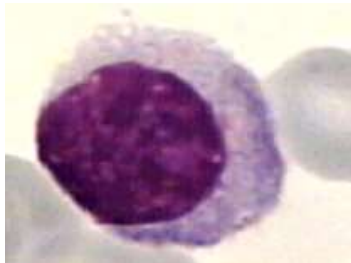
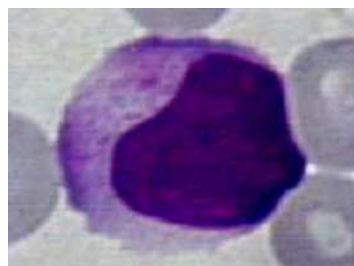
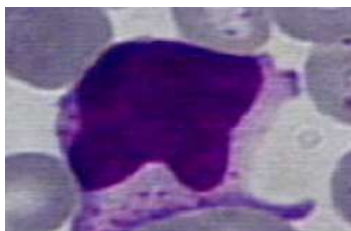
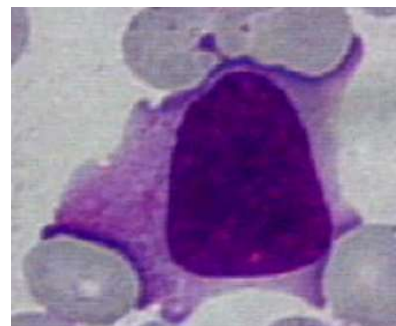
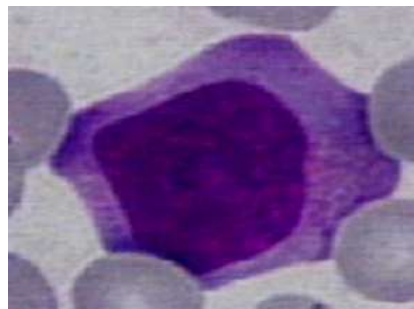
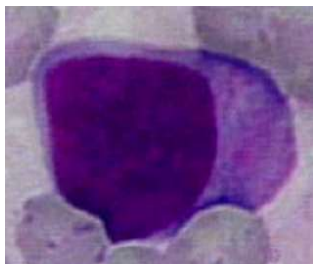


Küçük granuler lenfosit



Granuler Lenfositler

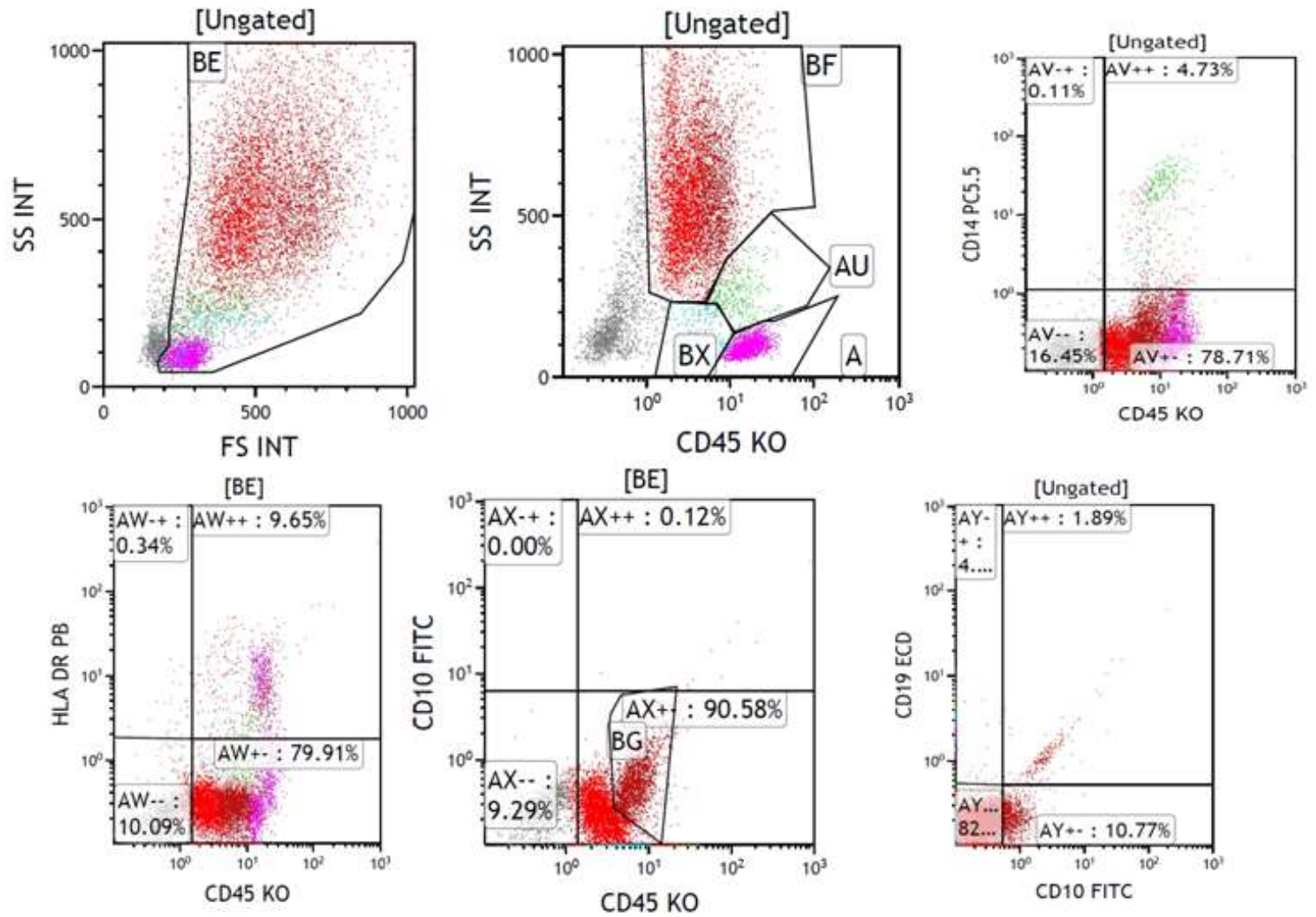
Reaktif lenfositler



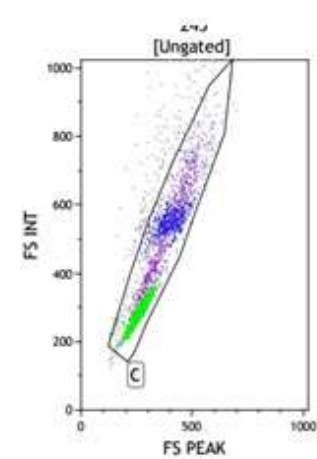
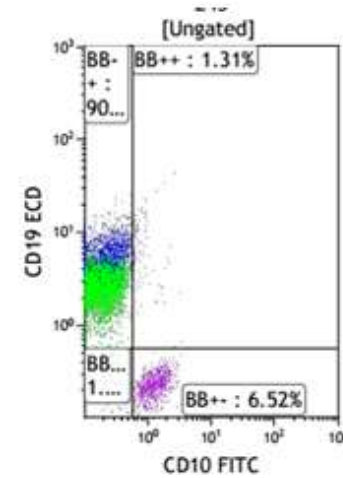
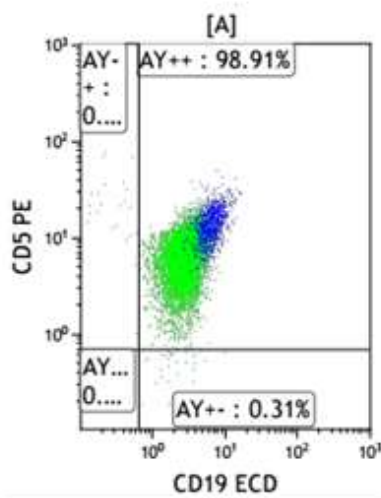
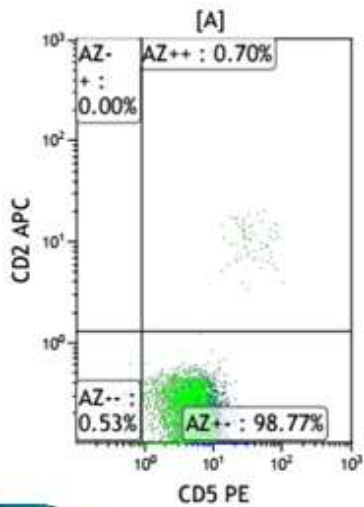
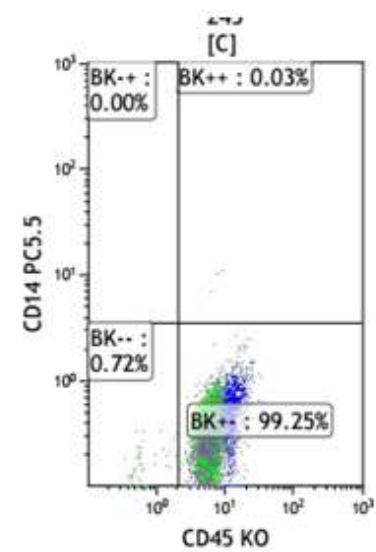
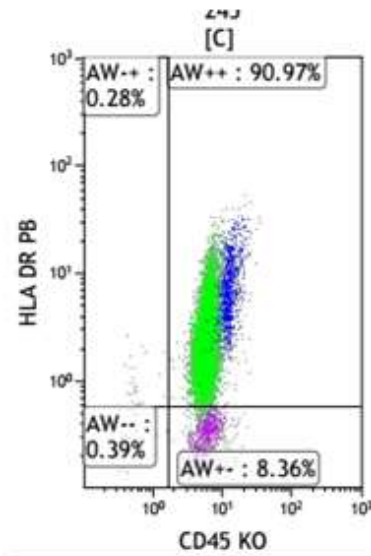
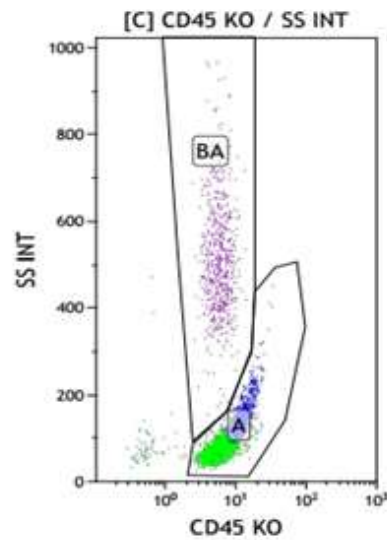
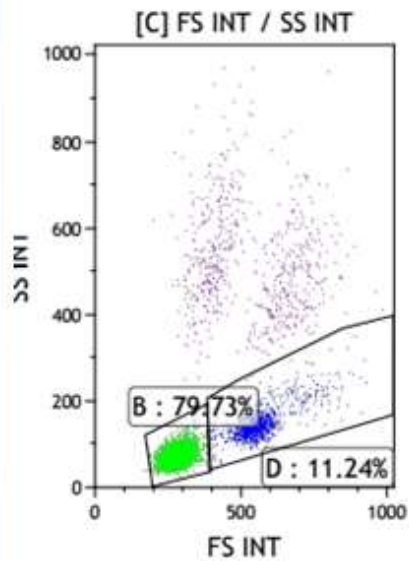
Lenfositlerin belirleyicileri

Alt tip	Fonksiyon	Belirleyici antjenleri
NK hücre	Virus ile enfekte hücreleri ve tümör hücrelerin lizisi	CD16, CD56
T helper	Diğer immün hüceleri düzenleyen sitokinler ve büyüme faktörlerinin salınımı	CD3, CD4, TCR$\alpha\beta$
T sitotoksik	Virüsle enfekte hücreler, tümör hücreleri ve allograftların lizisi	CD3, CD8, TCR$\alpha\beta$
$\gamma\delta$ T hücre	İmmün yanıtın düzenlenmesi ve sitotoksisite	CD3, TCR$\gamma\delta$
B hücre	Antikorların sekresyonu	MHC Klas II, CD19, CD21
Hücre fonksiyonları ile ilişkili belirteçler	Çeşitli	Çeşitli yüzey antijenleri, hücre içi proteinler

Normal bir KI örneği

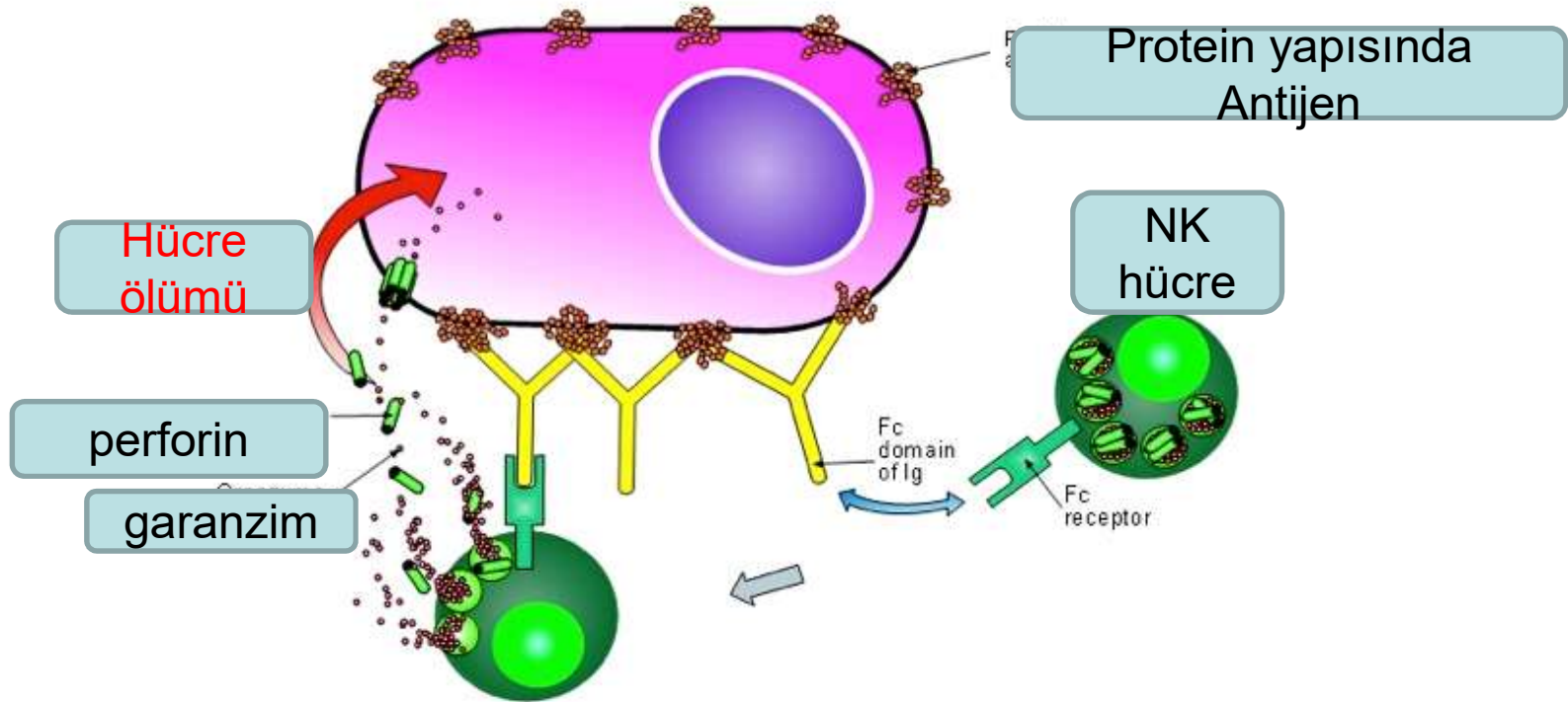


B-KLL-1



NK hücre aracılı hücre ölümü

Figure 2b: Antibody dependent cell cytotoxicity (ADCC)

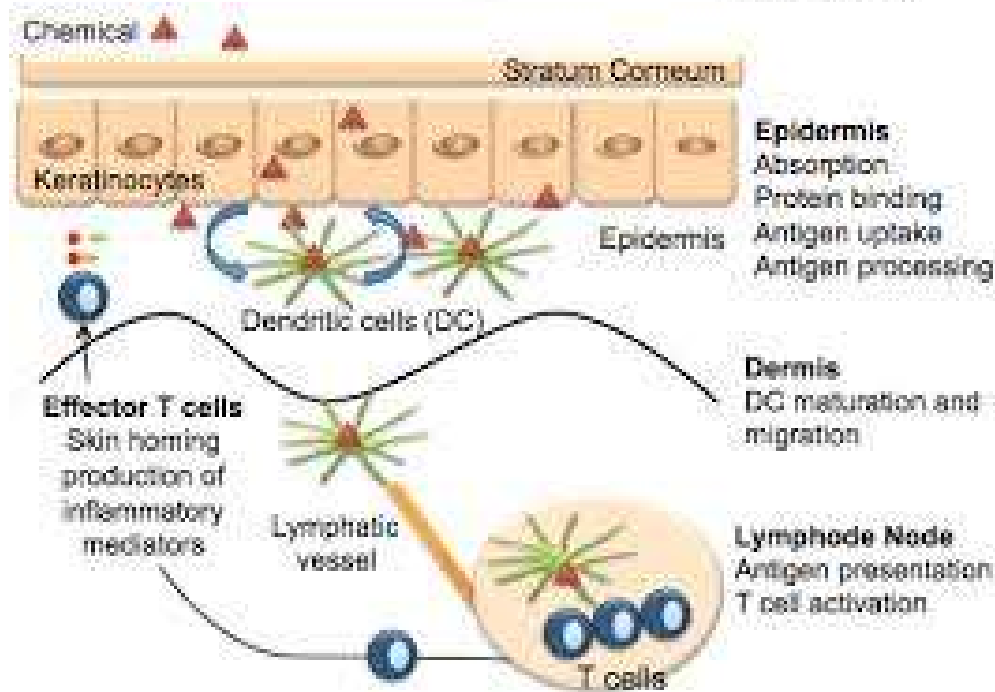


NK hücrelerin bu fonksiyonları deneysel ortamda(hücre kültürü) Hücre yüzeyindeki moleküller (ör CD107) , salgıladıkları enzimler(perforin, garanzim) ölçülerek tespit edilebilir

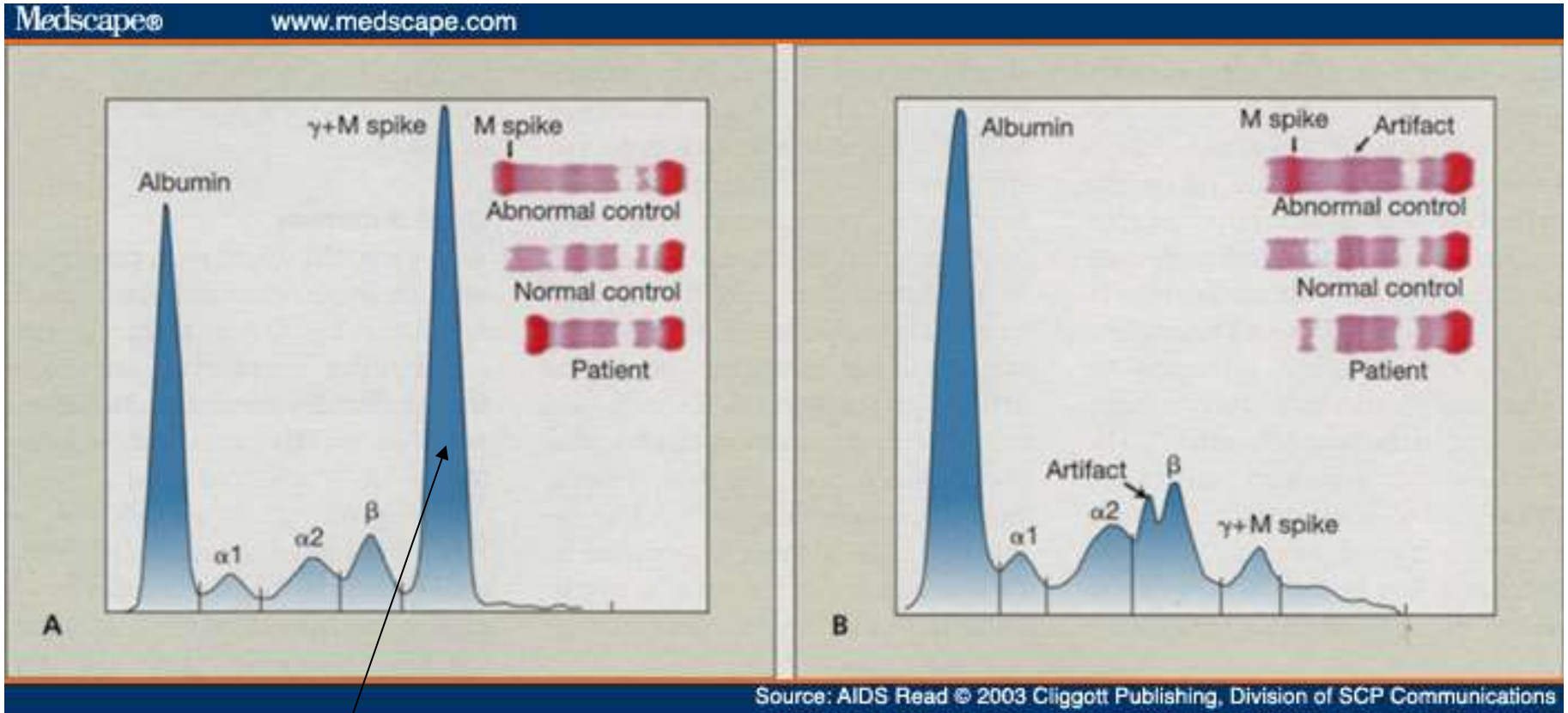
T hücre fonksiyonunun Cilt testi ile tespiti



(b)



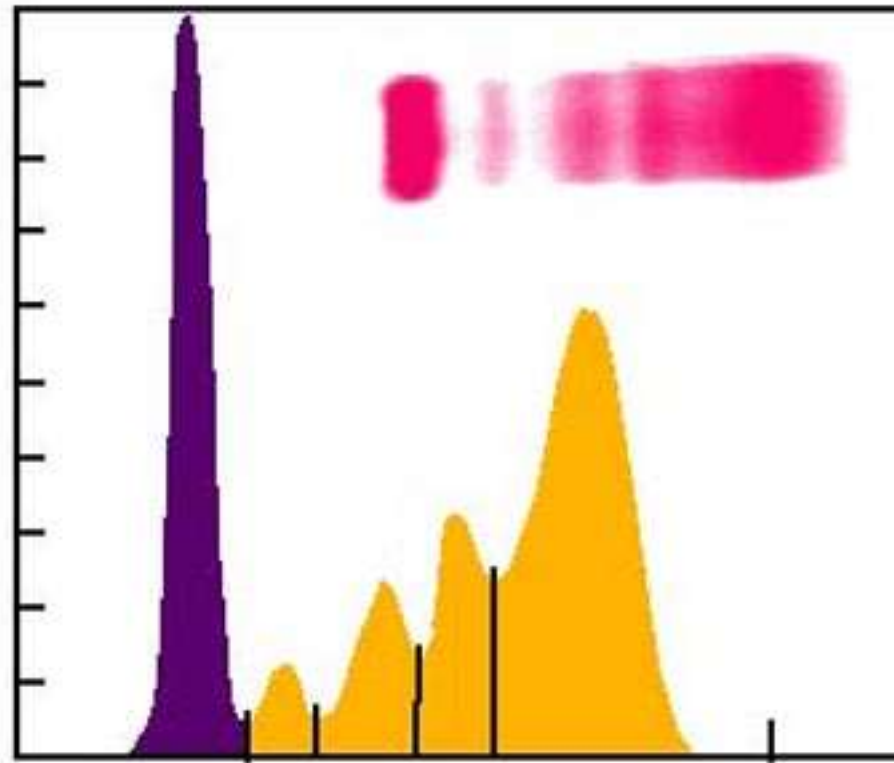
Serum Protein elektroforez(SPE) örneği



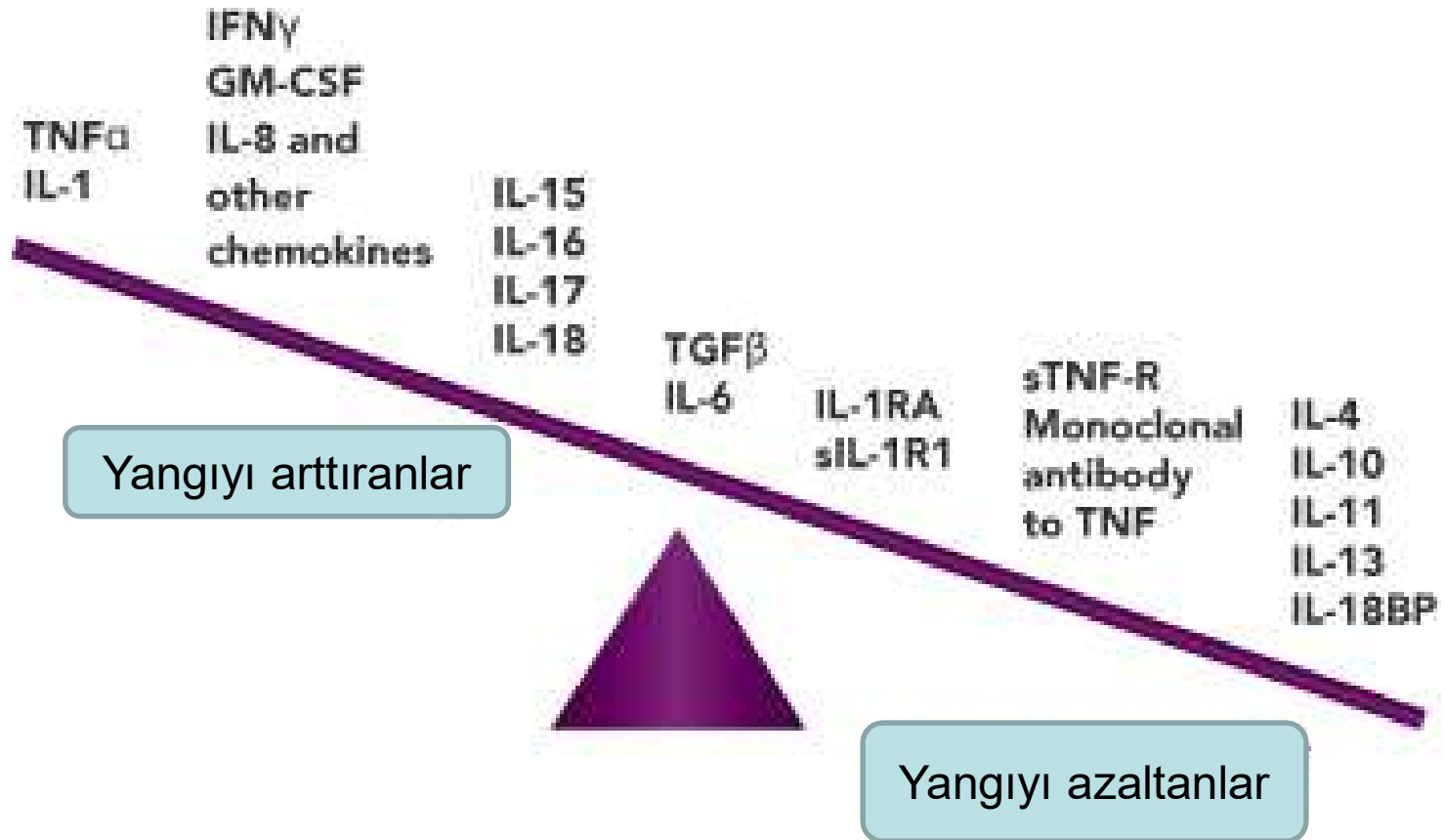
Monoklonal artış

Normal Örnek

SPE, Poliklonal Ig Artışı



Yangısal olaylarda sitokinler



Cytokines drive the inflammatory response⁸

Sitokinler, ELISA, FCM gibi test yöntemleri ile ile belirlenebilir

Hücre Fonksiyonlarını değerlendiren testler

- Uyarılınca çoğalabilme kapasiteleri
- Uyarılınca hücre yüzeylerinde beliren yeni belirteçler
- Ortama salınan elemanların tespiti (sitokinler)
- Diğerleri