

Kan hücreleri ve plazmanın histolojik açıdan yapısal özellikleri

Doç. Dr. Sinan Özkavukcu

Histoloji-Embriyoloji AD Öğretim Üyesi

Üremeye Yardımcı Tedavi ve Eğitim Merkezi Laboratuvar
Sorumlusu

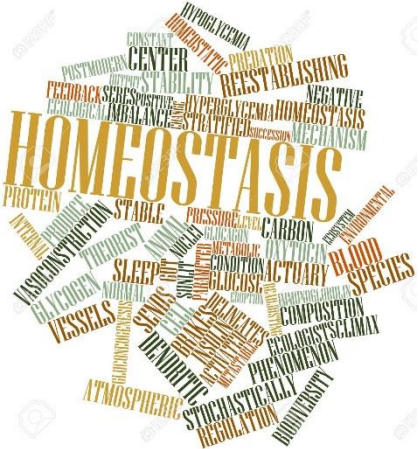
sinozk@gmail.com

KAN

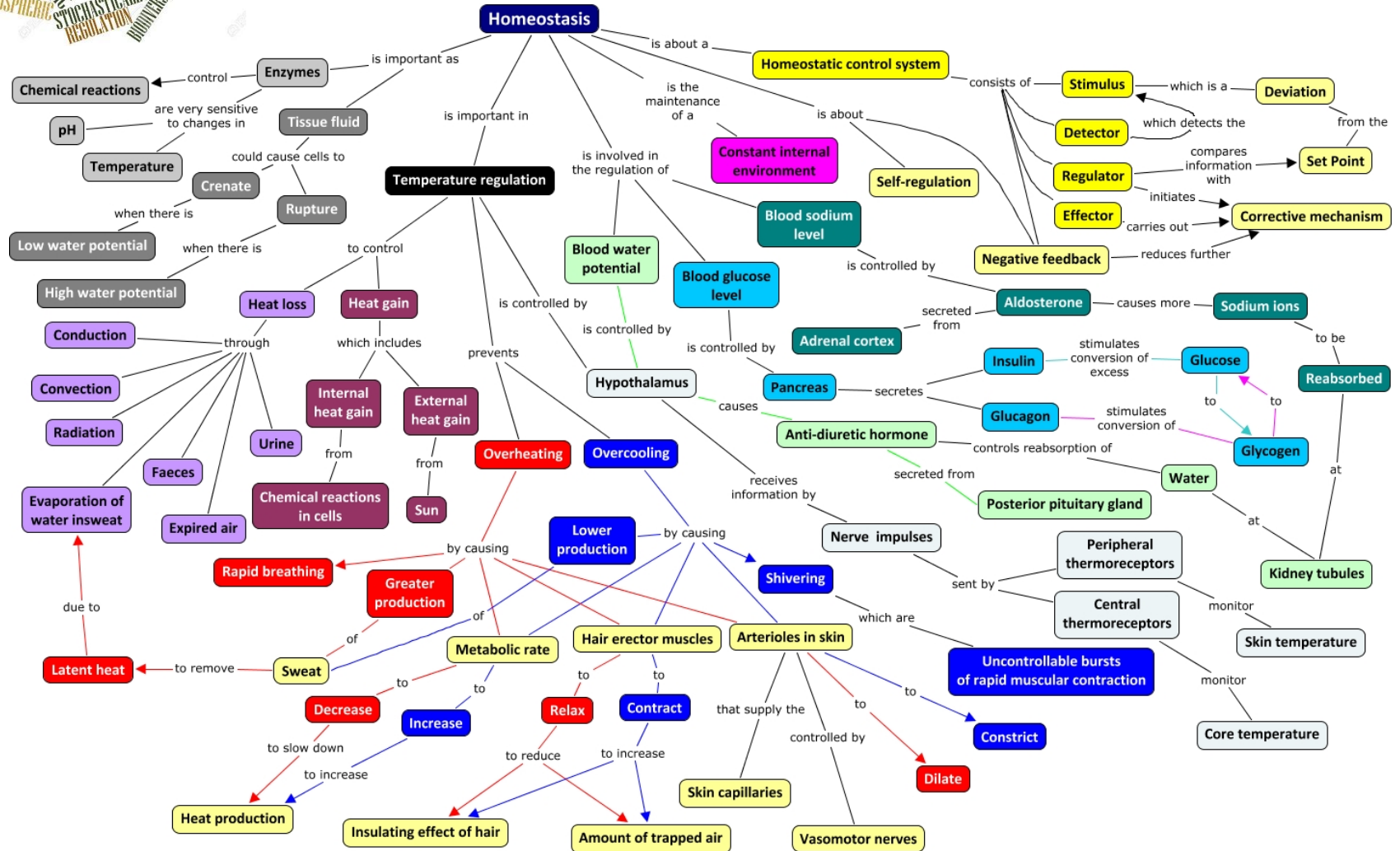
- Kan; sıvı bir bağ dokusudur, hücreler ve hücre dışı bileşikler içerir.
- Yetişkinde 5-6 litre kadar kan bulunmakta, vücut ağırlığının %7-8'ini oluşturmaktadır

Görevleri:

- Oksijen ve besin maddelerini doğrudan ya da dolaylı olarak hücrelere ulaştırmak
 - Hücrelerden karbondiyoksit ve atık maddeleri uzaklaştırmak
 - Hormon ve düzenleyici maddeleri doku ve hücrelere iletmek
- Asit-baz dengesi (pH korunması), pıhtılaşma, sıcaklık dengesinin korunması gibi görevlerle homeostazisi sağlamak
- Savunma sistemine ait hücre ve moleküllerin taşınmasıyla vücudun patojenik ajanlara, proteinlere ve kanser hücrelerine karşı savunulması



Organizmada normal şartların devamlılığı



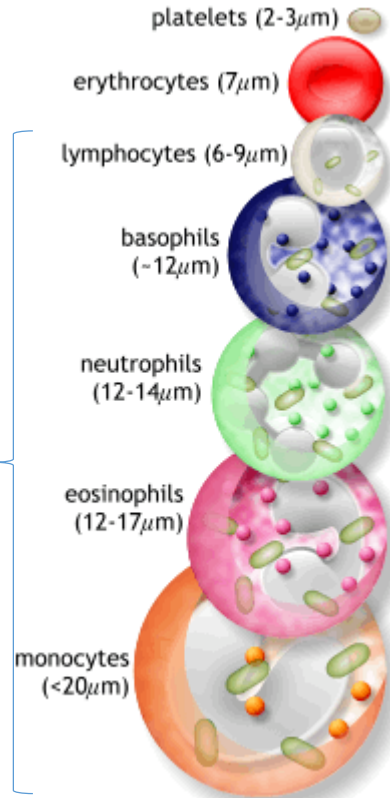
KAN DOKUSU

HÜCRELER

- Eritrositler → Alyuvarlar (Kırmızı kan hc)
- Lökositler → Akyuvarlar (Beyaz kan hc)
- Trombositler → Platelet (Kan pulcukları)

Lökositler:

- **Agranülositer**
 - Lenfositler
 - Monositler
- **Granülositer**
 - Nötrofiller
 - Bazofiller
 - Eozinofiller

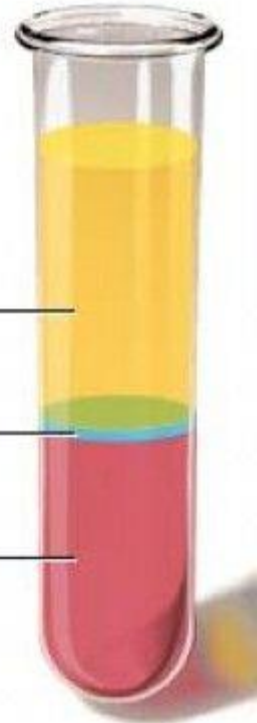


PLAZMA

Component	%
Water	91-92
Protein (albumin, globulins, fibrinogen)	7-8
Other solutes:	1-2
• Electrolytes (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^- , HCO_3^- , PO_4^{3-} , SO_4^{2-})	
• Nonprotein nitrogen substances (urea, uric acid, creatine, creatinine, ammonium salts)	
• Nutrients (glucose, lipids, amino acids)	
• Blood gases (oxygen, carbon dioxide, nitrogen)	
• Regulatory substances (hormones, enzymes)	

- %90 üzerinde su içerir
- Su, proteinler, gazlar, elektrolitler, besinler, hormonlar ve atıklar için çözücü görevdedir
- Homeostazis

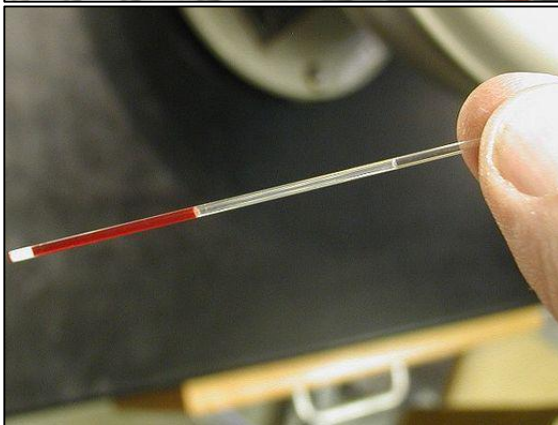
Plasma (55%)
White blood cells
and platelets (<1%)
Red blood cells (45%)



Hematokrit

= paketlenmiş eritrositlerin kan örneğindeki hacimsel yüzdesidir

Antikoagülan (pıhtılaşmayı engelleyen maddeler, heparin) eklendikten sonra, kan örneğinin santrifüj edilmesiyle ortaya çıkan sıvı ve hücre kısımlarının yüzde olarak ölçülmesiyle hesaplanır, eritrosit miktarı hakkında bilgi verir.



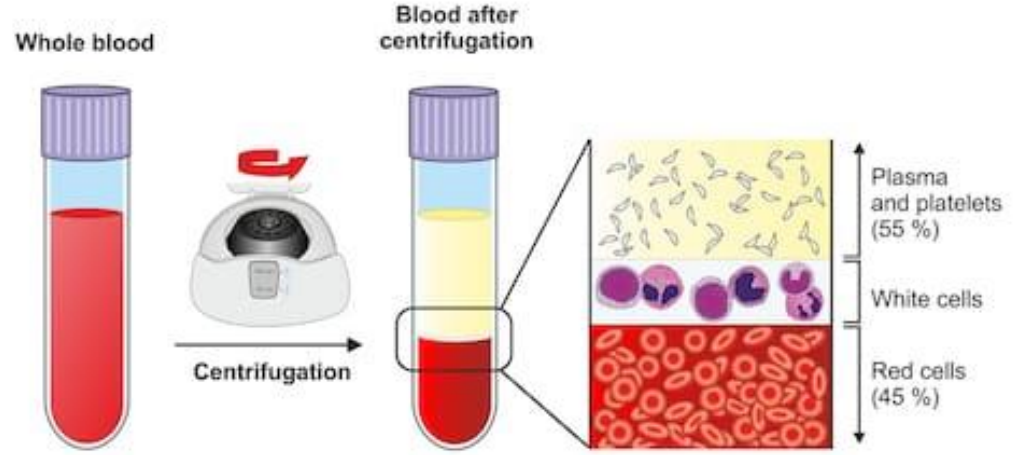
Normal hematokrit değerleri:

- Erkekte %39-50
- Kadında %35-45

↓ Anemi

↑ Polistemi

Buffy-coat



- Buffy coat, antikoagüle kan örneğinin santrifüj edilmesinden sonra beyaz kan hücrelerinin ve trombositlerin çoğunu içeren fraksiyondur.

Lökositler daha az yoğundur ve az sayıdadır (kan hacminin %1'i kadar).
Tüpte eritrositlerin üzerinde ince beyaz ya da grimsi bir tabaka oluştururlar ki buna "buffy coat" adı verilir.
Buffy coat'ın üst yüzeyinde, ince bir tabaka halinde trombositler bulunur.

Plazma

kan dokusunun ekstraselüler matriksi

- Su
- Proteinler
- Çözülmüş maddeler
 - elektrolit
 - proteine bağlı olmayan nitrojen
 - besinler
 - gaz
 - Hormon ve enzimler

Plazma Albümini

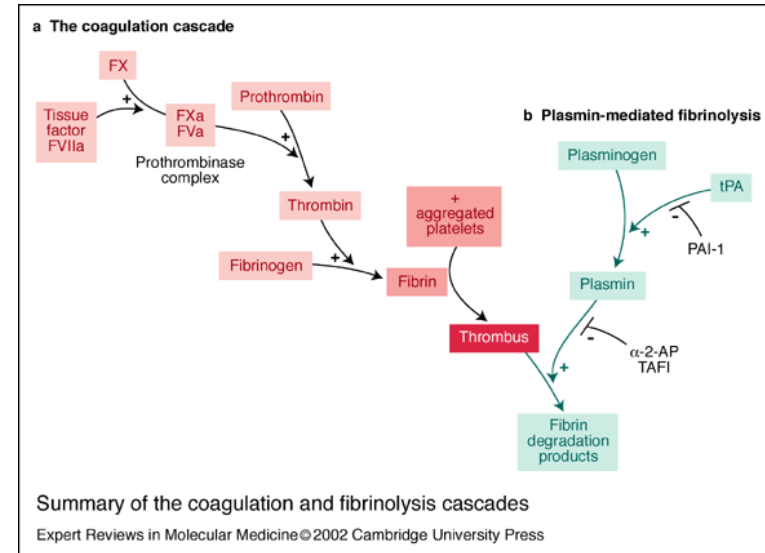
- Plazmanın temel protein bileşeni **ALBUMİN**'dir (%50).
- En küçük plazma proteindir (70kd) ve karaciğerde üretilir
- **Kolloid osmotik basınçtan** (onkotik basınç) sorumludur, doku aralığı ve damar lümeni arasında sıvı dengesini sağlar.
- Albumin ayrıca kanda **taşıyıcı protein** olarak görev yapar. Bir çok hormon (tiroksin), metabolit (bilirubin) ve ilaç (barbitüratlar) albümine bağlanarak taşınır.
- Albümin kaybıyla giden hastalıklarda –karaciğerde üretim bozukluğu, böbreklerden atılımı vb- kolloid osmotik basınç düşer, doku aralığına sıvı çıkışı engellenemez, **vücut boşluklarında sıvı toplanması** (ödem, plevral effüzyon, asit) meydana gelir.

Plazma Globinleri

- γ (gamma) Globülinler = immün-globülinler
 - Antikor denilen fonksiyonel immün sistem molekülleridir ve plazma hücreleri tarafından üretilirler
- Non-immün-globülinler (α ve β globülinler)
 - Karaciğer tarafından üretilirler
 - Damar içi onkotik basıncın sağlanmasında
 - Bazı maddelerin bağlanarak taşınmasında görev alırlar
 - Seruloplazmin (bakır)
 - Transferrin (demir)
 - Haptoglobin (hemoglobin)
 - Fibronektin, lipoproteinler, koagülasyon faktörleri

Plazma Fibrinojeni

- En büyük plazma proteindir (340 kd) ve **karaciğerde** üretilir
- Çözünmüş halde plazmada bulunurken, **koagülasyon faktörlerinin** basamak şeklindeki reaksiyonları sonucu çözünmeyen **fibrin** yapısına dönüşür ve pıhtılaşmayı sağlar



PROTEİN	SENTEZ YERİ	FONKSİYON
Albümin (En çok bulunandır)	Karaciğer	1. Kolloidal Osmotik basıncı ayarlar 2. Madde taşınımında rol oynar
α , β Globülin (nonimmunglobulin)	Karaciğer	Metal ve yağda eriyen vitamin taşır
δ Globülin (immunglobulinler)	Plazma Hücreleri	İmmün sistemde görevli
Pıhtılaşma proteinleri (fibrinojen)	Karaciğer	Koagülasyonda fibrin oluşmasında önemli
Plazma lipoproteinleri :		
şilomikronlar	İntestinal epitel h	Trigliseridi karaciğere taşır
VLDL	Karaciğer	Trigliserid – karaciğer - hücreye taşır
LDL	Karaciğer	Kolesterol – karaciğer - hücreye taşır

Serum

= plazma ile aynı içeriğe sahip olup, pıhtılaşma faktörlerinin uzaklaştırılmasıyla elde edilir

- Plazma = Serum + Pıhtı
- Serum = Plazma – Koagülasyon faktörleri



- Kan damar dışına çıkar çıkmaz pıhtılaşır
- Laboratuvar çalışmaları için kan alındığında ölçümlerin doğru yapılabilmesi için sitrat ya da heparinli (antikoagülanlı) tüplere kan alınır.
- Santrifüj sonrası bol miktarda serum elde edilir

KANIN FİZİKSEL ÖZELLİKLERİ

- **RENK**: Kırmızı renk hemoglobinden kaynaklanır; hemoglobin oksijene doydukça renk açılır.
- **DANSİTE**: Plazmanın ve hücrelerin özgül ağırlıklarının bir karışımıdır (1050-1060).
- **REAKSİYON**: pH 7,35-7,45; arteryel kanda daha yüksek, venöz kanda ise düşük bulunur
- **VİSKOZİTE**: 3,5-5,4; karbondioksit artışı nedeniyle venöz kanda daha yüksektir.
- *****Kan plazması, %0,9 NaCl ile izotoniktir**

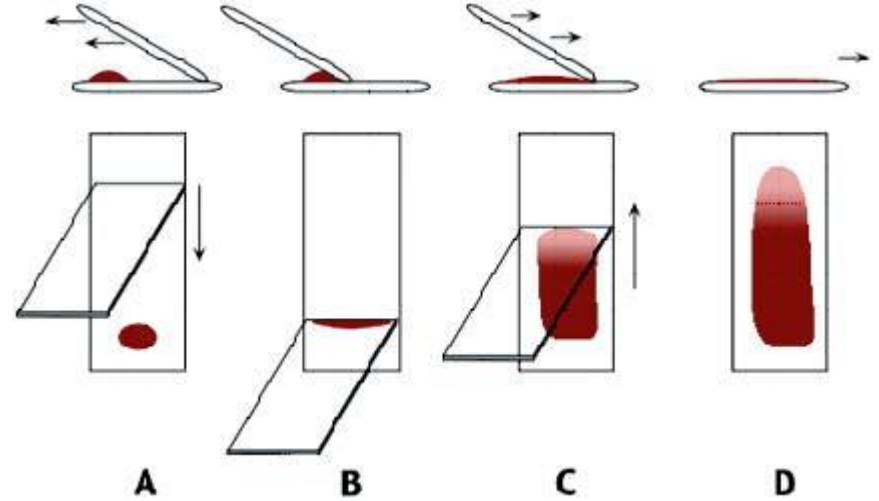
Sedimentasyon

- Pıhtılaşması önlenerek, bir tüpte bekletilen kandaki eritrositlerin çökme hızıdır
- Normalde 0 -15 mm/saat
- Enfeksiyon, romatizmal hastalıklar, gebelik, mensturasyon, yaşlılık vb durumlarda artar

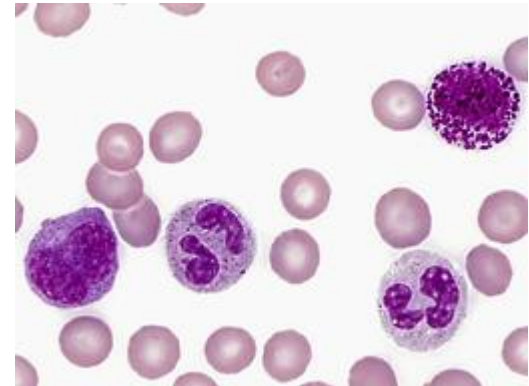


Kan yayması

- Kan hücrelerinin incelenmesinde kullanılan en kolay yöntem kan yaymasıdır
- Bir damla kanın lam üzerine damlatılması ve diğer bir lamla seri hareketle yayılması şeklinde hazırlanır
- Havada kurutulduktan sonra modifiye Romanovsky tipi boya karışımlarıyla (Wright ya da Giemsa) boyanıp incelenir
- Metilen mavisi (bazik boyadır)
- Azür (bazik boyadır)
- Eozin (asidik boyadır)



Lökositlerin granülleri değişik boyanma özelliklerinde olduğundan ayırt edilebilirler (çekirdekler ve bazofil granülleri bazik boyaları alır)



Kanın hücre elemanları

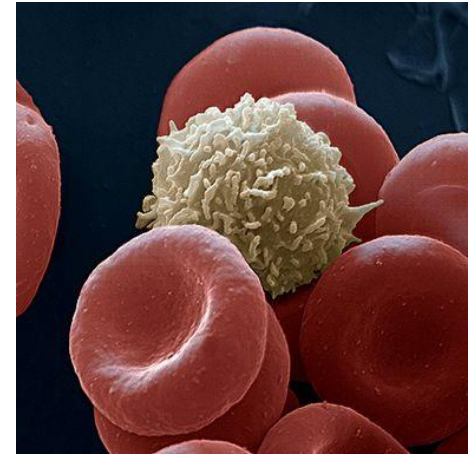
Formed Elements	Cells/L		%
	Male	Female	
Erythrocytes	$4.3-5.7 \times 10^{12}$	$3.9-5.0 \times 10^{12}$	
Leukocytes	$3.5-10.5 \times 10^9$	$3.5-10.5 \times 10^9$	100
Agranulocytes			
Lymphocytes	$0.9-2.9 \times 10^9$	$0.9-2.9 \times 10^9$	25.7-27.6 ^a
Monocytes	$0.3-0.9 \times 10^9$	$0.3-0.9 \times 10^9$	8.6 ^a
Granulocytes			
Neutrophils	$1.7-7.0 \times 10^9$	$1.7-7.0 \times 10^9$	48.6-66.7 ^a
Eosinophils	$0.05-0.5 \times 10^9$	$0.05-0.5 \times 10^9$	1.4-4.8 ^a
Basophils	$0-0.03 \times 10^9$	$0-0.03 \times 10^9$	0-0.3 ^a
Thrombocytes (platelets)	$150-450 \times 10^9$	$150-450 \times 10^9$	
^a Percentage of leukocytes.			

4,5-5,5 milyon/mm³

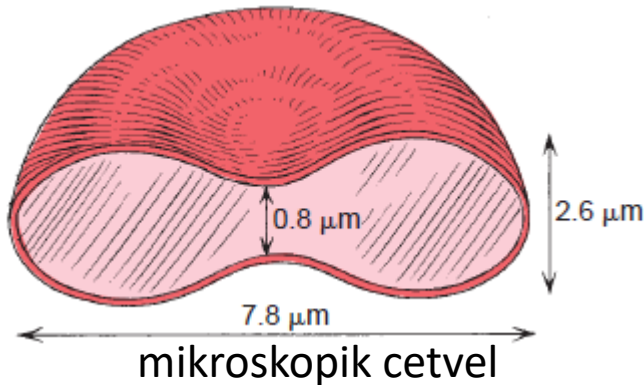
5-9 bin/mm³

250 bin/mm³

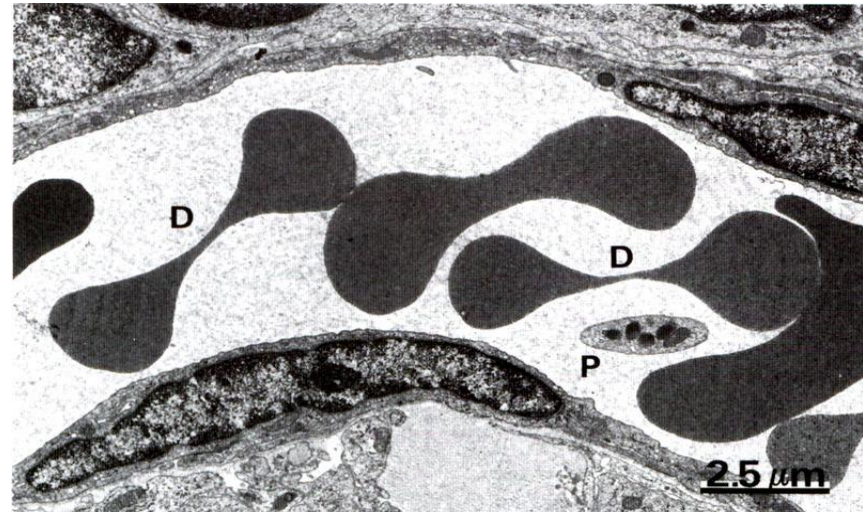
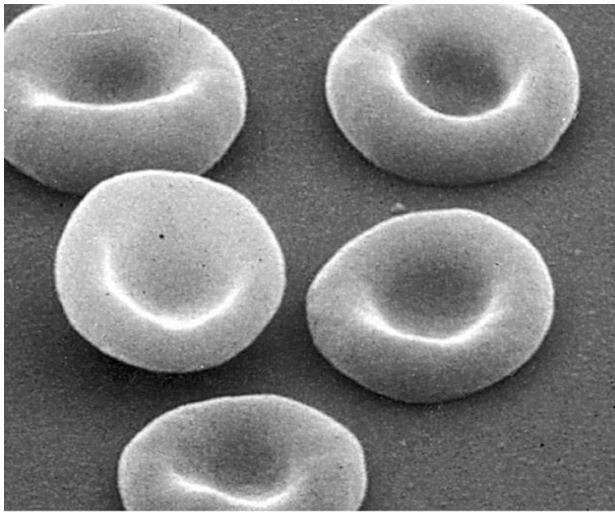
Eritrositler



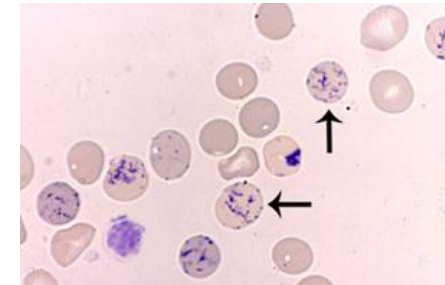
- Kırmızı kan hücreleri, alyuvarlar
- Tipik organelleri ve çekirdekleri yoktur (anükleer)
- Oksijeni dokulara taşıırken, açığa çıkan karbondioksiti dokulardan uzaklaştırır
- Bikonkav disk şeklindedir böylece yüzey alanı artmıştır (gaz değişiminde avantaj)
- Toplam yüzey alanı, vücut yüzey alanının 2000 katı



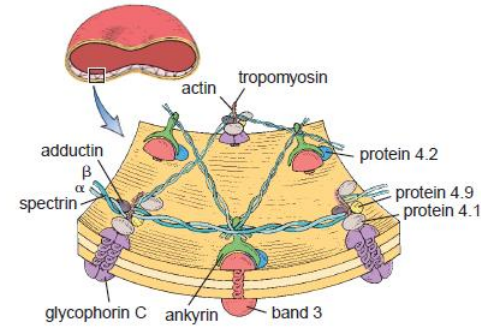
- Ömürleri 120 gün kadardır
- Başta dalak olmak üzere, kemik iliği ve karaciğerde parçalanır ve fagositoza uğrarlar
- Küçük bir kısmı dolaşımda parçalanır ve hemoglobin açığa çıkarırlar
- Son derece esnektirler ve kapillerlerin içinde katlanarak yol alırlar



- Olgun eritrosit; nukleus ve sitoplazmik organelden yoksundur, bunları diferansiyasyonu sırasında kaybeder.
- Eritrosit kaybı gibi üretim süreçlerinin arttığı durumlarda genç eritrositler olan **retikülositler** dolaşıma verilebilir. Bu hücreler az miktarda rezidüel GER ve ribozom içerebilirler (rRNA) ve bu yapılar cresyl blue ile mavi ağsı yapıda görülürler (retiküler).
- Sirkulasyondaki eritrositlerin %1'den fazlası bu tür hücrelerse, oksijen taşıma kapasitesi gereksiniminin arttığını düşündürür. Örn. hemoraji'ye bağlı ya da yüksek irtifaya çıkmak gibi.
- Dolaşımdaki retikulosit, 24-48 saat sonra olgun eritrosite dönüşür.
- Eritrositler mitokondri içermediklerinden, hemoglobini fonksiyonel durumda tutabilmek için gerekli enerjiyi **anaerobik glikolizisten** sağlamak zorundadırlar.
- Ribozomları olmadığı için, glikolitik enzimler ve diğer önemli enzimler yenilenemez. Bu nedenle olgun eritrositlerin belirli bir ömürleri vardır

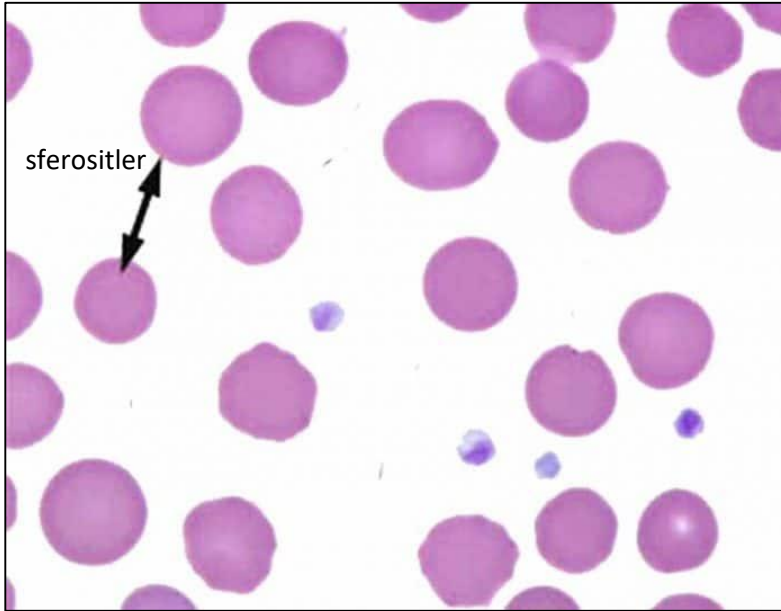


Bikonkav disk

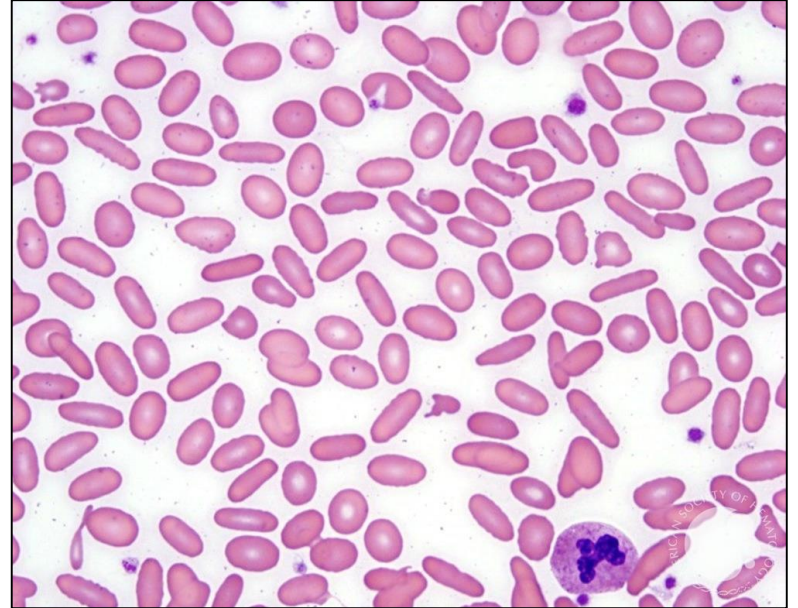


- Eritrosit şeklini korumak için zar yapısında iki büyük grup protein ailesi içerir
 - Integral zar proteinleri – uzantıları kan grubu antijenlerini oluşturur
 - Glikoforinler – glikoforin C
 - Band 3 proteinleri – hemoglobini de bağlar
 - Periferel zar proteinleri – zar yapısının iç kısmında yer alırlar
 - Spektrin tetramerleri, aktin, band 4.1 proteini, adducin, band 4.9 proteini ve tropomyosin ünit zarın iç kısmının altında bir ağ oluşturacak şekilde organize olurlar
 - Bu ağ yapısı zara ankyrin ile bağlanırken, band 4.2 ve integral band 3 proteinleriyle de irtibat halindedir
- Bu yapılar eritrosite şeklini verirken, sağlamlık ve esneklik kazandırarak kapillerlerden geçmesine imkan sağlar
- En küçük çaptaki damardan geçerken baskı ile yassılaşır, daha geniş damar içine girince de yeniden disk şeklini alır.

Bu yapının sentezinde hatalarla seyreden genetik durumlarda eritrosit rijit ve frajil bir hal alır

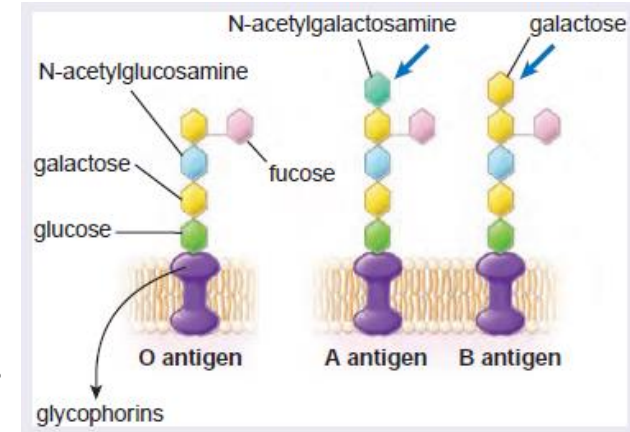


Hereditör sferositoz
Spektrin eksikliği



Hereditör eliptositoz
Band 4.1 defekti

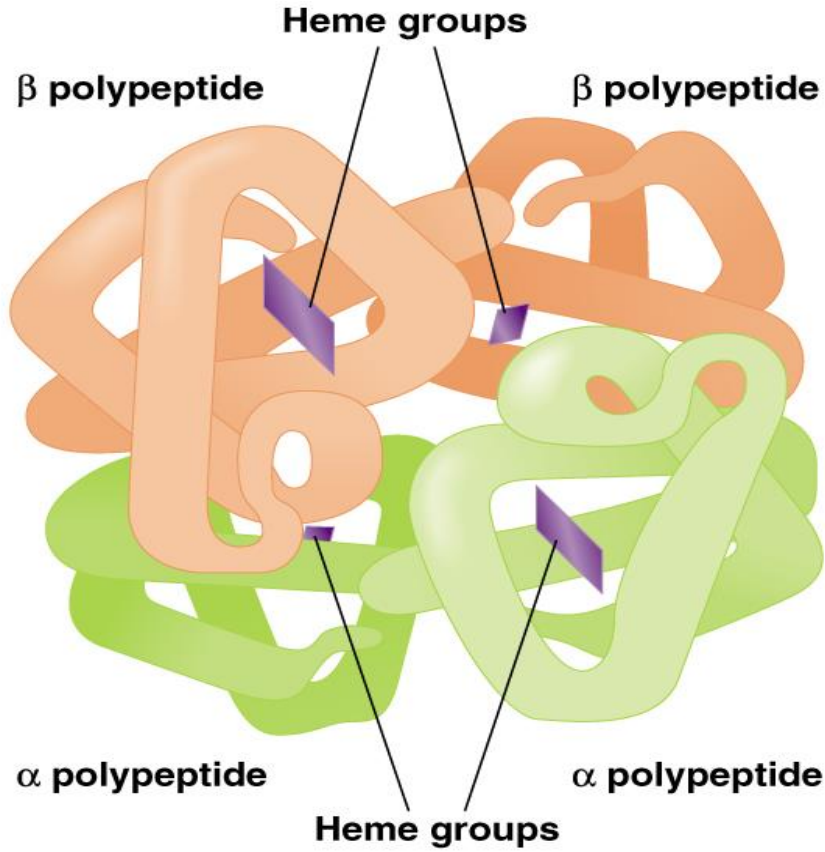
Kan Grubu



- ABO grubu uyumluluğu kan nakillerinde önemlidir.
 - Eritrosit yüzeyindeki antijenlerle belirlenir
 - Bu antikorlar internal zar proteini **glikoforinlerin** üzerinde, hücre dışına uzanan glikoprotein ve glikolipit yapılarıdır
 - Tüm bireylerde O antijeni sentezlenebilir
 - **A** grubuna sahip bireyler N-asetilgalaktozamin transferaz (A-glycosyltransferase) enzimiyle O grubu üzerine N-asetilgalaktozamin ekler
 - **B** grubuna sahip bireyler galaktoz transferaz (B-glycosyltransferase) enzimiyle O grubu üzerine galaktoz ekler
 - AB grubuna sahip insanlar her iki enzime de sahipken, O grubu bireylerde bu enzimler bulunmaz
 - Bu yüzden A grubu bireylerde B, B grubu bireylerde A antijenine ve O grubu bireylerde her iki antijene karşı antikor bulunur.
 - AB grubu bireylerde antikor bulunmadığından genel alıcı olabilirler.
- Rhesus (Rh) antijeni de nakil ve yeni doğan için önemlidir
 - Rh30 polipeptidi ve Rh50 glikoproteini tarafından belirlenen D, C, E antijenleriyle ifade edilir
 - **Rh(D-) annelerin taşıdığı, Rh(D+) bebeklerin eritrositlerine karşı immünglobülin gelişir.**
 - Bu antikorlar 2. gebelikte, bebekteki eritrositleri hemolize uğratarak **Eritroblastosis fetalis**'e neden olur. (RhoGAM-anti-D antikorları)

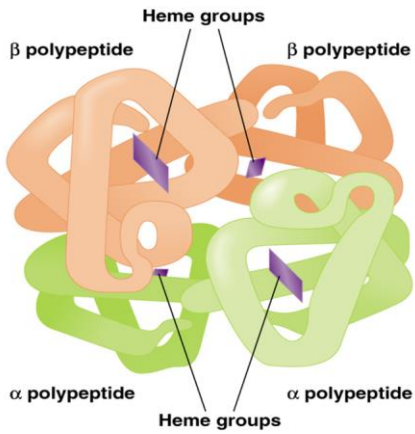
Hemoglobin

- Oksijen ve karbondiyoksiti bağlayarak taşıma için özelleşmiş bir proteindir
- Eritrositlerin membran ile çevrili iç kısımlarında %33 oranında çözünmüş hemoglobin bulunur.
- Gaz alışverişinin gerçekleşmesi için zara yakın bölümlerde daha yoğun bulunur
- Eritrositlerin eozinle asidofilik boyanmasına neden olur.
- Hemoglobin, doğal renkli bileşik proteindir.
- Renksiz bir protein olan globulin ile buna bağlanmış dört Hem molekülünden yapılmıştır.



- **Hemoglobin** molekülünde 4 globülin kompleksi vardır
- Globülin kompleksleri α , β , δ ya da γ globülinin polipeptid subunit çifti şeklinde demir içeren hem grubuna bağlanmasıyla oluşur.
- Hemoglobin reverzibl olarak **oksijene** bağlanabilir ve **oksihemoglobin** oluşur, **karbondioksite** bağlandığında **karbominohemoglobin** oluşur.

- Hemoglobin **karbonmonoksit** ile (**karboksihemoglobin**) geri dönüşümsüz bağ oluşturur. Bu durumda kanın oksijen taşıma kapasitesi azalır. Yangında duman ile boğulma, baca ve sobadan zehirlenme gibi durumlarda görülür.



Hemoglobin tipleri

HbA normal erginde %97 oranında bulunur. İki **beta** zinciri taşır.

• **HbA** \longrightarrow **$2\alpha + 2$ beta zinciri, $2\alpha, 2\beta$**

HbA₂ %2 oranında bulunur. İki **delta** zinciri taşır.

• **HbA₂** \longrightarrow **$2\alpha + 2$ delta zinciri, $2\alpha, 2\delta$**

• **HbF** \longrightarrow **$2\alpha + 2$ gama zinciri, $2\alpha, 2\gamma$**

HbF %1 oranında sağlıklı erişkinlerde bulunur.

HbF **yeni doğanda** %80 oranındadır. Ancak bu yaklaşık 8 yaşında normal erişkin seviyesine iner.

İki **gama** zinciri taşır.

550 tip anormal hemoglobin molekül tipi ortaya konmuş olmasına rağmen bunların büyük çoğunluğu herhangi bir klinik duruma yol açmamaktadır

Hemoglobin A_{1c}

- Hb A'nın 4 alt tipinden birisidir (HbA1a1, HbA1a2, HbA1b, ve HbA1c)
- En önemli özelliği glukoz molekülünü geri dönüşümsüz olarak bağlamasıdır
- Glikozile hemoglobin olarak da adlandırılan HbA1c değerlerinin ölçümü, kişinin 2-3 ay önceki kan şekeri düzeylerinin belirlenebilmesine olanak sağlar.
- HbA1c seviyeleri total hemoglobininin %7'sinden fazla olmamalıdır
- Ölçüm sırasında aç olunmasına gerek yoktur

Talasemeler

Otozomal resessif geçişli, anormal Hb üretimiyle karakterize hastalıktır

Alfa ya da beta globülin genlerinin etkilenme durumuna göre isimlendirilir ve kaç genin etkilendiđine göre řiddeti deđiřir

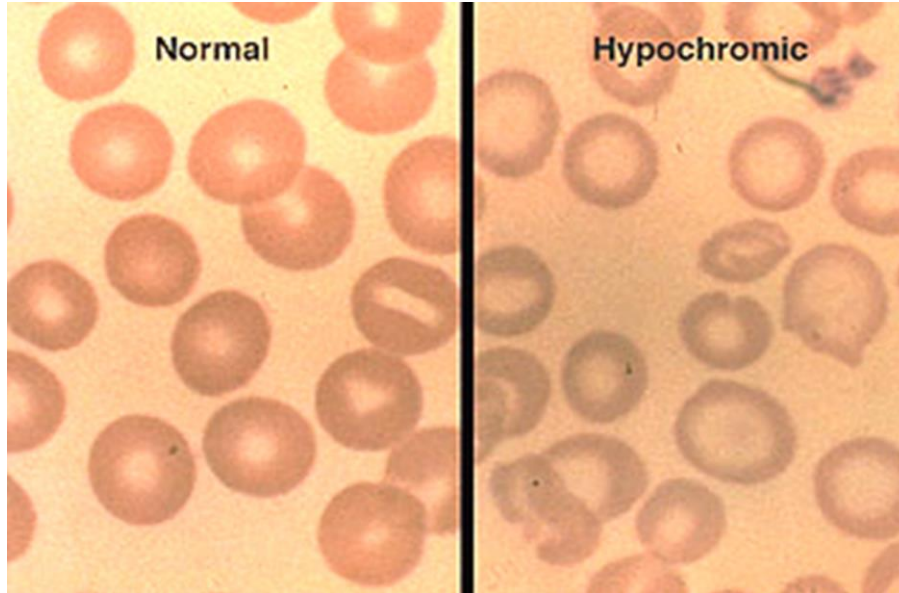
Semptomlar: Anemi, splenomegali, koyu renk idrar, sarı cilt, büyüme geriliđi

Tedavi: Kan transfüzyonları, demir bađlama tedavisi, folik asit, splenektomi, kemik iliği transplantasyonu

Orak hc anemi

- Her polipeptid zinciri bir gen tarafından kontrol edildiğinden, tek bir gen bozukluğu anormal tipte Hb sentezine neden olur.
- Örneğin; HbS, HbA'nın anormal şeklidir ve orak hücreli anemi hastalarda bulunur.
- Beta zincirindeki 1 aminoasit değişiktir (HbS'te valin, HbA'da glutamin).
- HbA'nın aksine HbS düşük oksijen basıncında insoluble hale gelir ve kristalize olarak inflexible çubuklar haline gelir.
- Bu da eritrositleri deforme eder, eritrositler karakteristik olarak orak şekline dönerler.
- Rijit olan hücreler, normal eritrositler gibi esnek olmadıklarından dar pasajlara (ince kapiller) uyum sağlayamazlar.
- Tıkanarak kapillerlerde obstrüksiyona, yırtılmaya neden olurlar.
- Bu da oksijen taşıyabilen eritrosit sayısının daha da azalması ile sonuçlanarak anemiye doğurur.

- Eritrositlerin ap ve Őekillerindeki deęiŐiklikler kadar periferik kan yaymasında gözlenen boyanma özellikleri de bazı hastalıkların tanısında önemli bir kriterdir.
- Eritrositlerin normal pembemsi renginin azalması ve ortada yer alan soluk alanın geniŐlemesi hipokrom olarak adlandırılır.
- Normal boyanma özelliği (eritrositin normal miktarda Hb taŐıdığını gösterir) ise normokrom olarak geçer.
- Hipokromi eritrositlerin normalden az miktarda Hb içerdięinin göstergesidir.
- Sağlıklı insandaki eritrositlerin tümü; normosit, normokrom olup, bu duruma izositoz denir



Eritrositlerde ap deęiřiklięi

9 μm \uparrow ise Makrosit

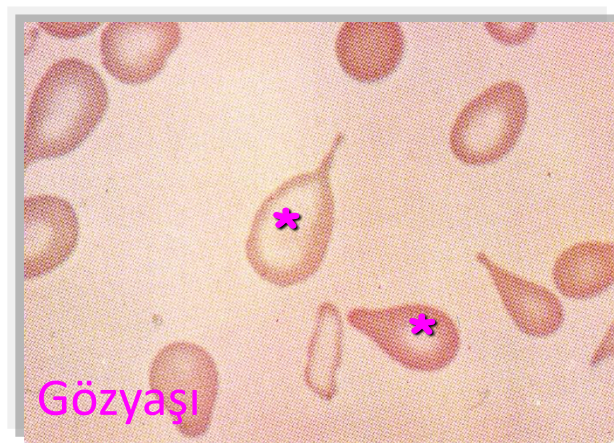
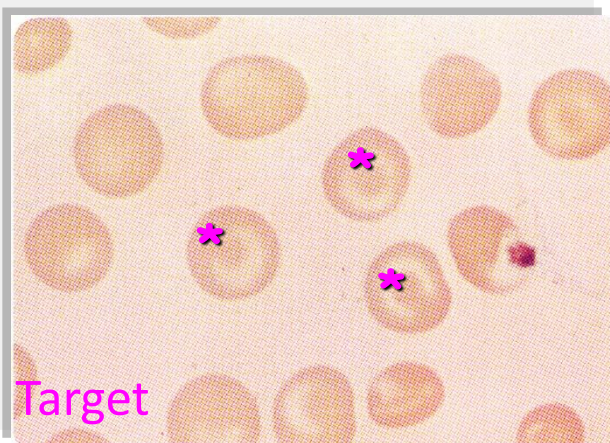
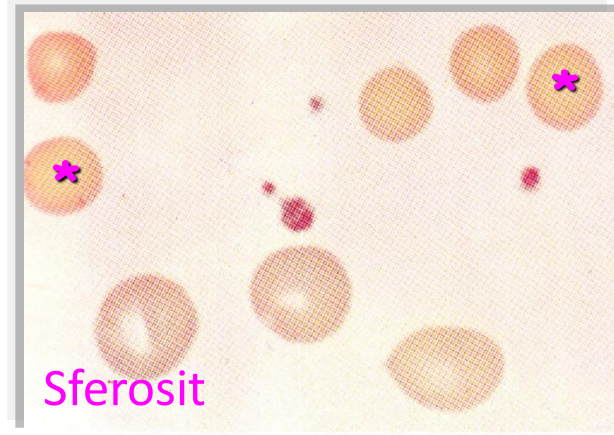
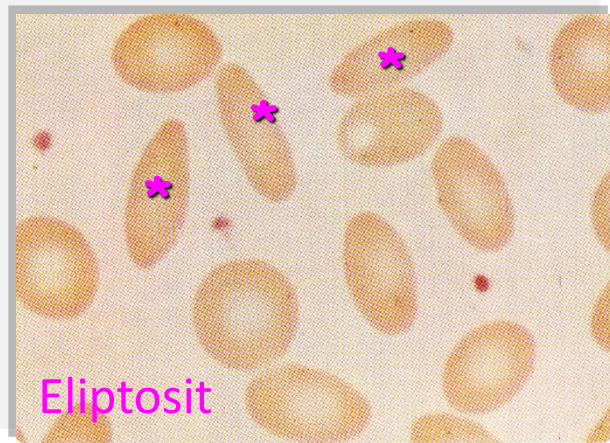
6 μm \downarrow ise Mikrosit

Anizositoz: Periferik yaymada eritrositlerin boyutları arasındaki farklılık



Eritrositlerde Őekil deęiŐiklięi = POİKİLOSİTOZ

Poikilositoz: Periferik yaymada eritrositlerin farklı Őekillerde görülmesi (hücre iskeletindeki bozukluk)



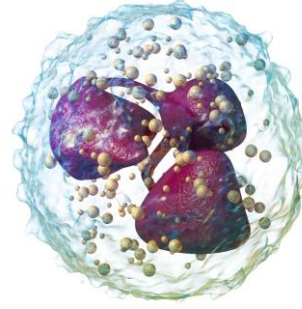
İçlerinde spesifik granüllerin bulunup bulunmamasına göre alt gruplara ayrılırlar

Lökositler

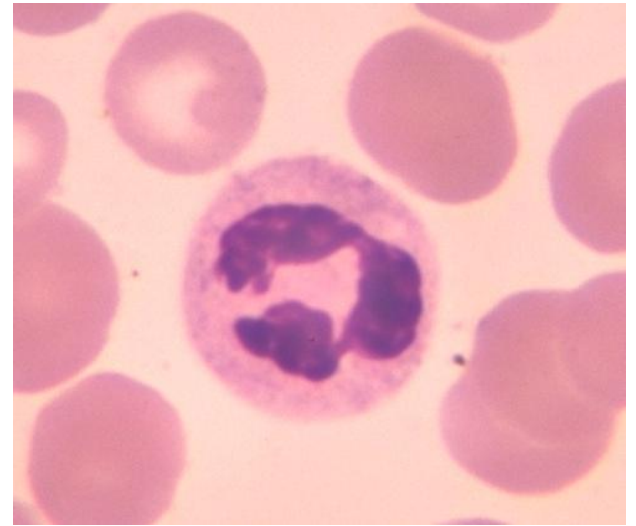
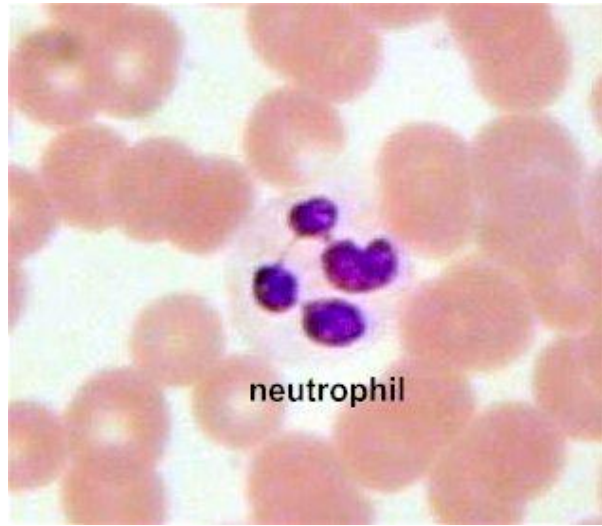
Akyuvarlar-beyaz küre-WBC

- **Granülositler:** Nötrofil, Eozinofil, Bazofil
- **Agranülositler:** Lenfositler, Monositler
 - Bununla beraber tüm lökositler lizozom yapısındaki non-spesifik azürofilik granüllere sahiptir.

Nötrofil



- En fazla sayıdaki lökositlerdir, 10-12 μm çapındadırlar.
- Sitoplazmalarında karakteristik boyanma olmadığından *nötr* ismini almışlardır.
- Çekirdeklerinin çok loblu olması nedeniyle **polimorfonükleer nötrofiller** (PMN/PNL) olarak da isimlendirilirler.
- Kadınlarda inaktif haldeki X kromozomunun yoğunlaşmış saklandığı **Barr cisimciği** PMN lökosit çekirdeğinde tespit edilebilir (davul tokmağı görüntüsü).



Nötrofil granülleri

- **Spesifik (sekonder) granüller**
 - En küçük granüllerdir
 - Sayıları azürofilik granüllerin iki katından fazladır
 - Işık mikroskopunda zor seçilirler, EM ile elips şeklinde izlenirler
 - **Enzimler** (tip IV kollejenaz, fosfolipaz) ve **kompleman aktivatörleri** içerirler
- **Azürofilik (primer) granüller**
 - Daha büyük ancak daha az sayıdaırlar
 - Bakterisidal özellikte **myeloperoksidaz** içeren lizozomlardır
 - **Asit hidrolaz, defensin** (antikorlara yardım eder), **katelisidin** (antimikrobiyal) içerirler
- **Tersiyer granüller**
 - İki tiptir: bir molekülden fosfat grubu koparan **fosfatazları** içerenler ve bağ dokusunu yıkan ve dokuya migrasyonu sağlayan jelatinaz, kollejenaz gibi **metalloproteinazları** içerenler

Hareketlidirler

- Nötrofillerin migrasyon - hareket yetenekleri vardır ve herhangi bir doku hasarında bölgeye ilk ulaşan hücrelerdir.
- Dolaşımdaki nötrofiller, sitokinlerin etkisiyle yüzeylerinde adezyon molekülleri ifade ederler ve bu moleküller endoteldeki karşılıklarıyla eşleşip onları yavaşlatır, doku aralığına geçmelerini sağlar.

Nötrofil yüzeyi

Postkapiller venülleri döşeyen endotel hücreleri

Sialyl Lewis^x (s-Le^x) karbohidratları



E-selektin and P-selektin
(hücre adezyon molekülleri)

başlangıç aşaması-tanıma

Endotel hücrelerine kısmi olarak takılma, yavaşlama ve endotel yüzeyinde yuvarlanma

IL-8 reseptörleri



Kemokinler – IL-8

adezyon

İntegrinler (VLA-5) gibi, nötrofil üzerindeki diğer adezyon moleküllerinin ifadesi

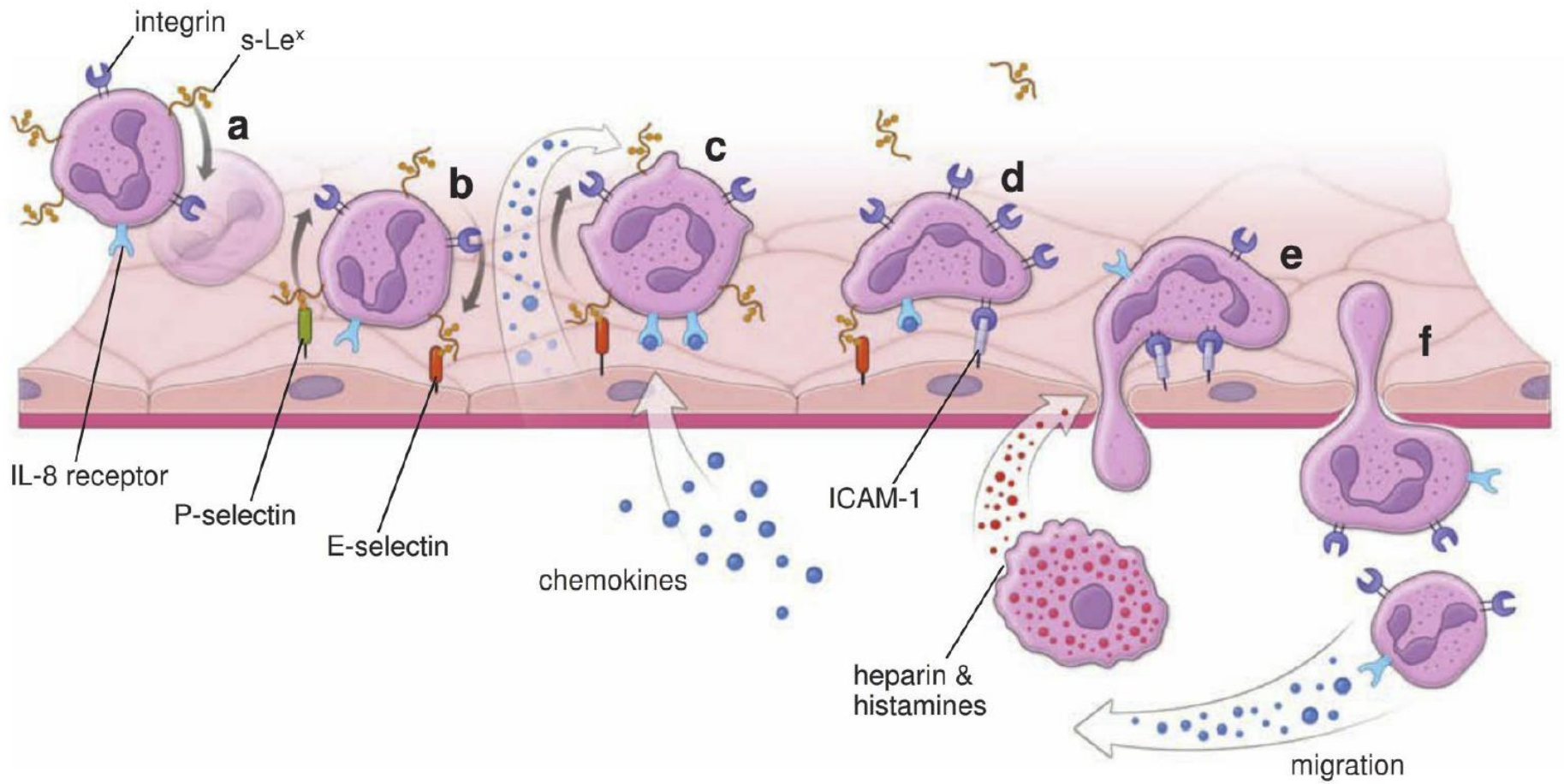
İntegrinler VLA-5



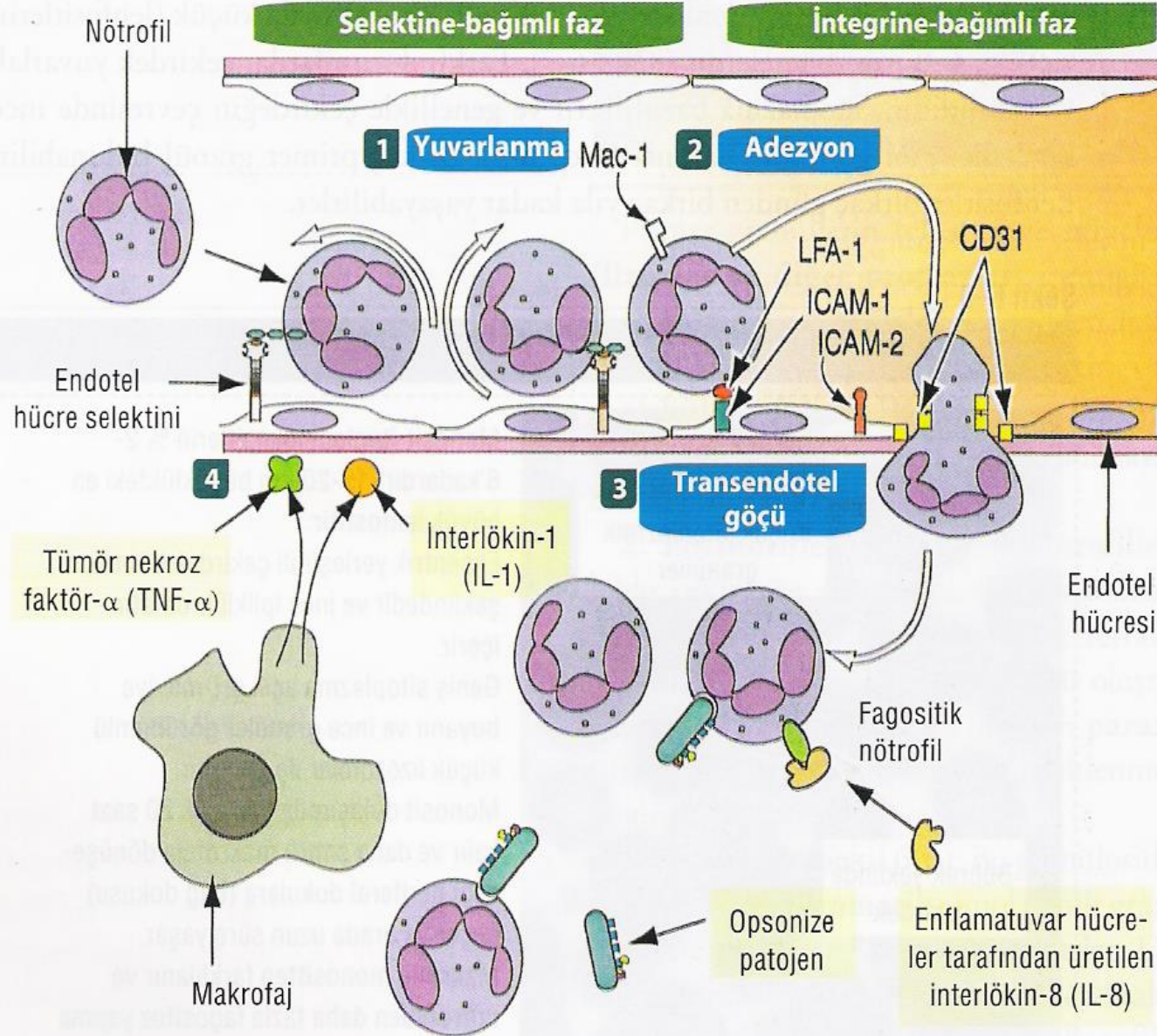
ICAM-1
(hücrelerarası adezyon molekülü-1)
(immunoglobulin superailesi
adezyon molekülleri)

İkinci aşama – sıkı bağlantıların oluşumu – sıkı adezyon

Üçüncü aşama – bağ dokusu mastositlerinden salgılanan histamin ve heparin ile daha önce açılan endoteller arası bağlantılardan nötrofillerin psödopodlarını uzatarak damar duvarı içinden göç etmesi



Homing ve inflamasyon



1 Yuvarlanma ve bağlanma

Lökositler (şekilde nötrofil) endotel hücre yüzeyinde bulunan selektinler ve nötrofil yüzeyinde bulunan karbonhidrat ligandları ile geri dönüşümlü bir bağlanma meydana getirirler. Bu bağlanma güçlü değildir ve hücre yuvarlanmasına devam eder.

2 Adezyon (yapışma)

Nötrofil ve endotel (yapışma) hücre arasında güçlü bir etkileşim meydana gelir. Bu etkileşim endotel üzerindeki intersellüler adezyon molekülleri **ICAM-1 ve ICAM-2** ile **Mac-1 ve LFA-1 integrinleri** (lenfosit fonksiyonuna-bağlı antijen) aracılığı ile olur. ICAM-1 inflamasyon varlığında salgınır.

3 Transendotel göçü

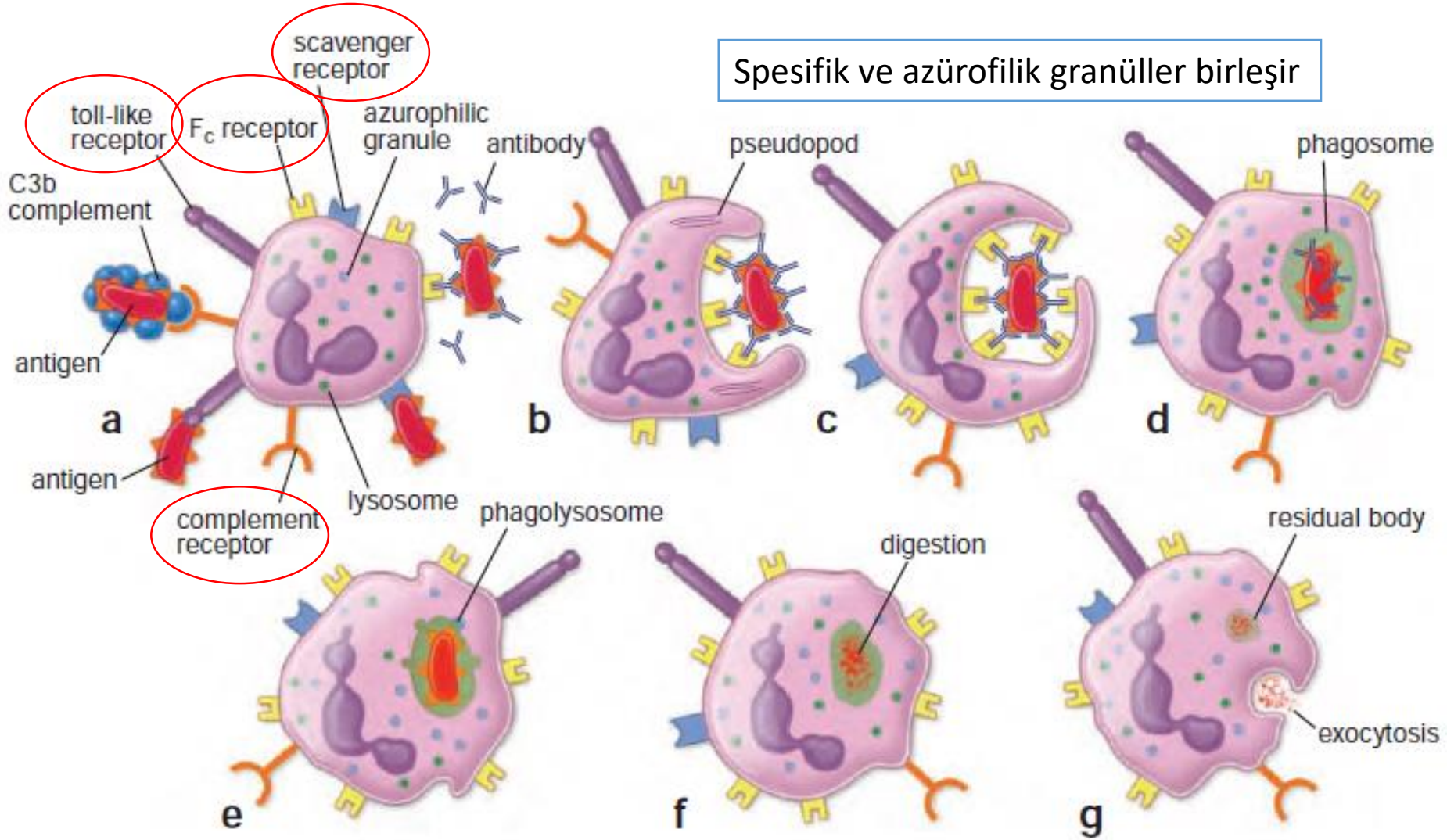
T hücresi enflamatuvar hücreler tarafından üretilen **IL-8** konsantrasyonunun artışı ile endotelden göç eder. **CD31** diapedezi kolaylaştırır.

4 Aktive olmuş makrofajlar endotel hücrelerden selektinlerin salgılanmalarını uyan **TNF- α ve IL-1**'i salgırlar.

Aktif fagositoz

- Nötrofiller **yüzey reseptörleriyle** aktif fagositozda rol oynayan hücrelerdir
- Bakteri ve patojenler nötrofillere *direkt* bağlandıkları gibi, antikor ya da komplemanla *opsonize* olarak da bağlanabilirler
- Bağlanma sonrası fagositoz ve çeşitli sitokinlerin salgılanması meydana gelir Interlökin-1 (IL-1), interlökin-3 (IL-3) ve Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α)
- IL-1 ateş çıkmasında termoregülatuar rol alır

Spesifik ve azürofilik granüller birleşir



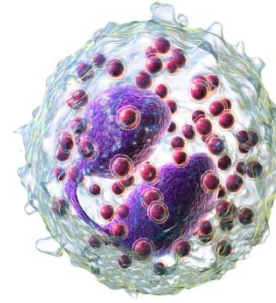
Reaktif oksijen türevleri ve serbest radikallerin artışıyla patojenler yok edilir

İrin – Püy (Pus)



ölu bakterilerin ve ölu nötrofillerin birikimi **irin** adı verilen kalın eksüdayı oluşturur. Sarı-yeşil renk, azurofilik nötrofil granüllerindeki miyeloperoksidaz enziminin hem pigmentinden gelir.

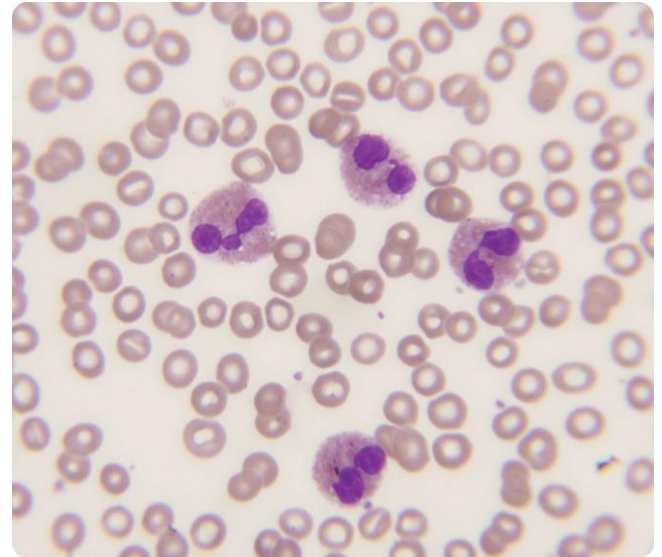
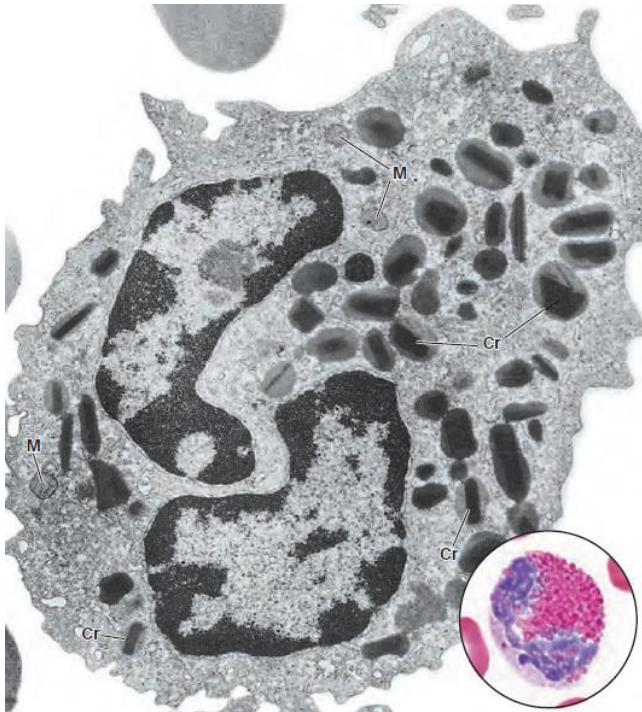
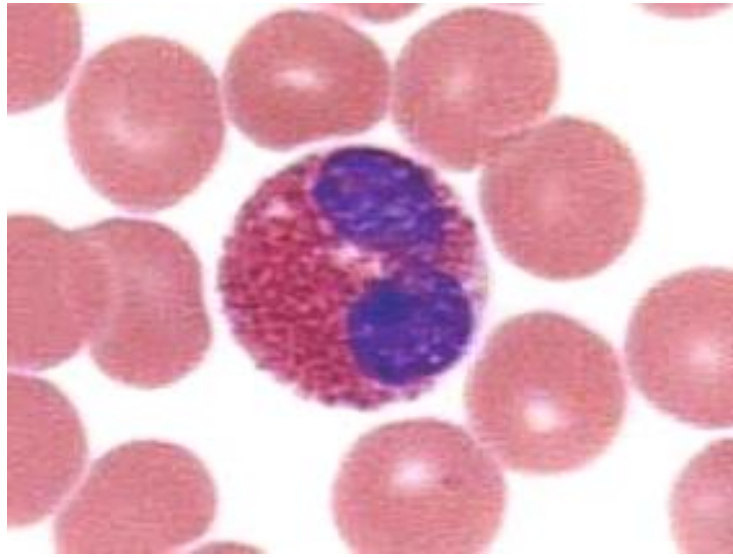
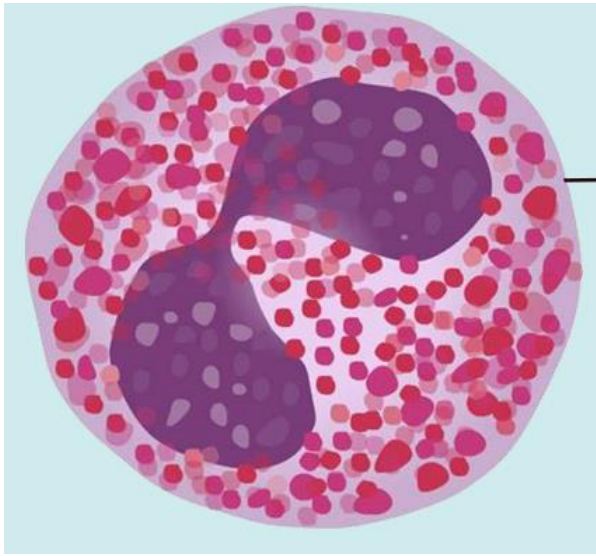
Eozinofil



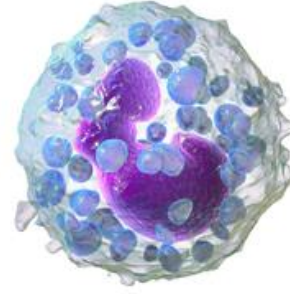
- Boyutları nötrofil kadar olup tipik olarak çekirdekleri iki lobludur (*bi-lober*)
- Sitoplazmalarındaki büyük, eozinofilik, refrakter granüller bulunur
- Büyük, elonge **spesifik** granüller
 - TEM ile seçilebilen kristal yapıda cisimcikler içerirler (refrakter görünüm ışık mikroskopunda)
 - Major bazik protein (kristal içeriğinde), eozinofil katyonik protein, eozinofil peroksidaz, eozinofil derive nörotoksin
 - Parazitlere karşı toksik aktivite (protozoa ve helmintler)
 - Parazitlere karşı nörotoksin
 - Histaminaz, arilsülfataz, kollejenaz, katepsin
- Azürofilik granüller (lizozomlar)
 - Lizozomal asit hidrolazlar

Eozinofil fonksiyonları

- Alerjik reaksiyonlar ve paraziter enfeksiyonların savunmasında rol alırlar
- Üretim sonrası kana geçtikten sonra doku aralığına geçerek görev yaparlar ve IgG, IgA ve salgısal IgA ile aktifleşirler
- Alerjik bünyelerde ve paraziter enfeksiyonlarda sayısı artar (eozinofili)
- Bağırsak lamina propriası ve astım hastalarında akciğerde bol miktarda bulunur



Bazofil



- Çok sayıda bazik boyanan granüllere sahip, nötrofillerle aynı boyutlarda hücrelerdir.
- Toplam lökositlerin %0,5'i kadar, en az izlenen akyuvarlardır.
- Loblu, yoğun granüller nedeniyle zor seçilen bir çekirdeği vardır
- Hücre zarında **IgE**'ye yüksek afinite gösteren **Fc reseptörleri** bulunur.
- B hücrelerinin komplementer reseptörü olan CD40 ile ilişkiye giren **CD40L** reseptörü spesifiktir. Bu etkileşimle B lenfositlerde IgE üretimi artar.

Bazofil granülleri

- **Spesifik granüller**

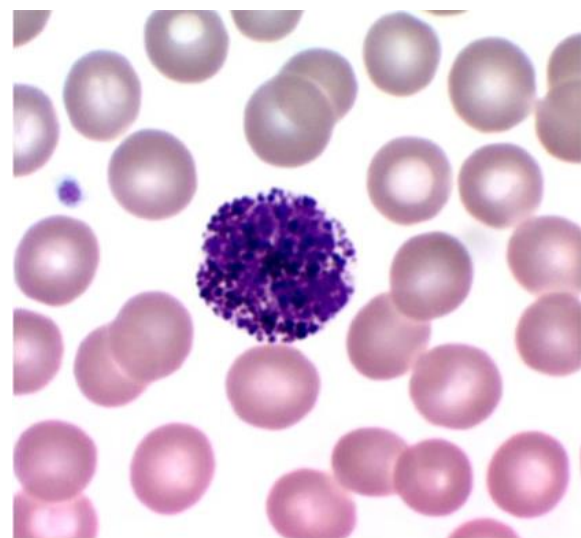
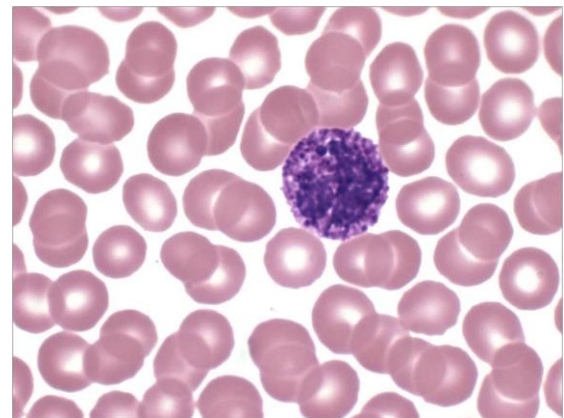
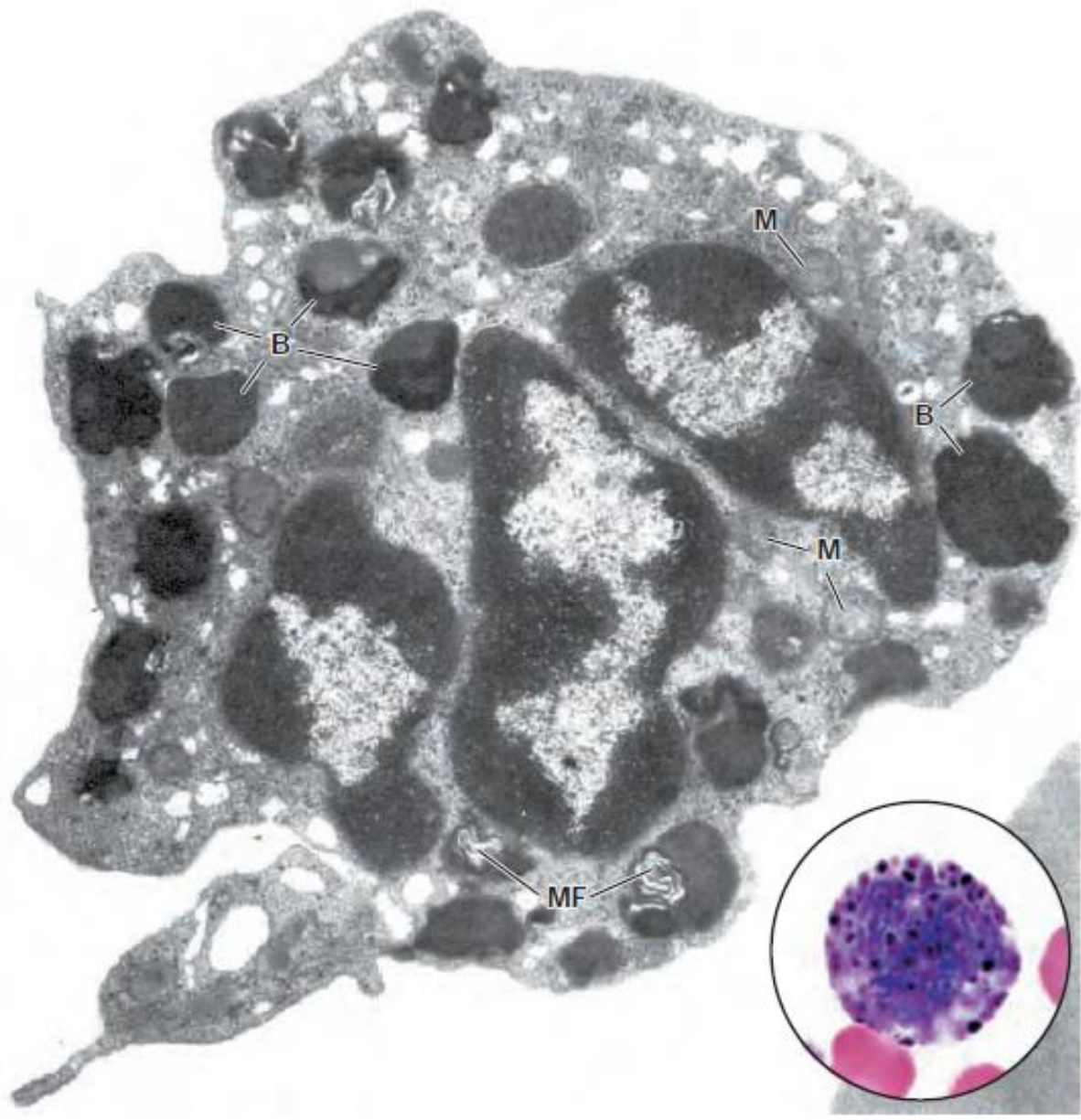
- Nötrofilinkinden daha büyük granüllerdir
- **Heparin**, **histamin**, **heparan sulfat**, **lökotrienler**, **IL-4**, ve **IL-13** içerirler
- **Antikoagülan**, **vazodilatasyon**, **düz kas kasılması**, **IgE sentezinin uyarılması**
- Koyu boyanma özelliği heparin ve heparan sülfattaki yoğun sülfat gruplarından kaynaklanır

- **Azürofilik granüller**

- Lizozomal asit hidrolazlar

Bazofil fonksiyonları

- Mast hücre (bağ dokuda) fonksiyonlarına benzerdir
- Mast hücreleriyle ortak bir kök hücreden türer
- CCAAT/enhancer-binding protein α (C/EBP α) transkripsiyon faktörü varlığında bazofil oluşur
- Spesifik bir **alerjen** ile eş zamanlı veya sonradan bağlanan **IgE** hücre yüzeyindeki **Fc reseptörleri** aracılığıyla hücre aktivasyonu sağlar, içeriğindeki aktif maddeler salınır
- **Hipersensitivite** ve **anaflaksiden** sorumludur

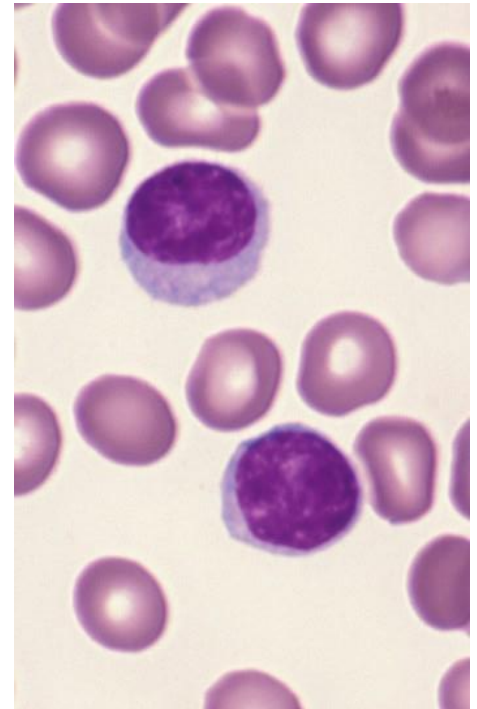
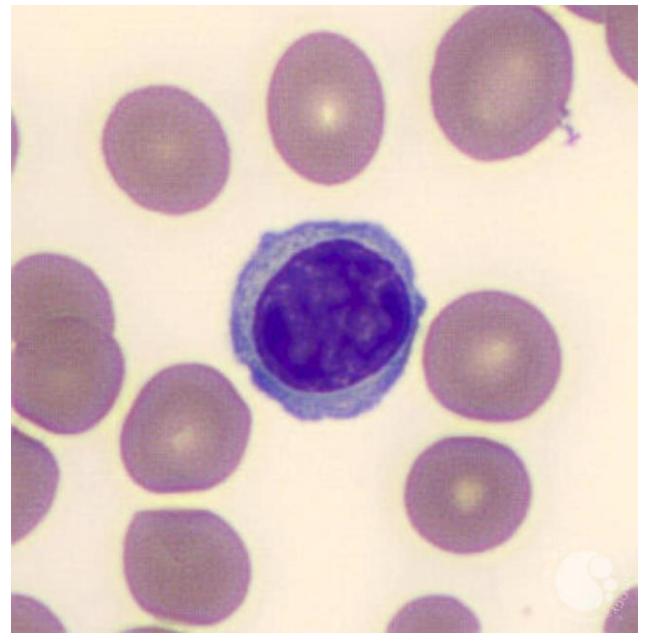
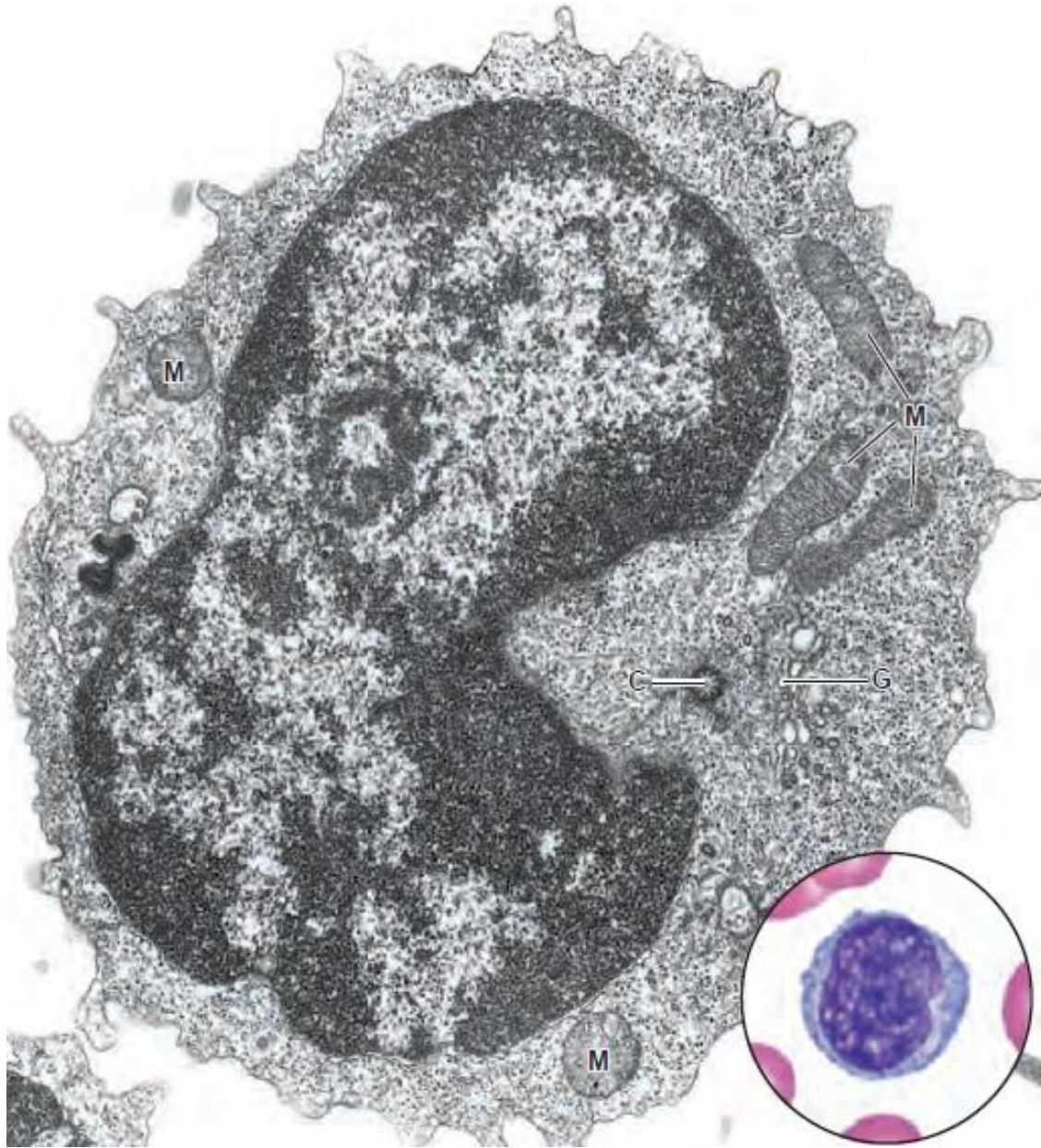


Lenfositler

- Lenfatik ve immün sistemin temel hücreleridir
- Tüm kan lökositlerinin %30'unu oluşturur
- Kan ve lenf sıvısında dolaşan lenfositler bir lenf dokusundan diğerine taşınmakta olan **immünpetent hücreleri** (antijenleri tanıyıp tepki gösterme yeteneğine sahip) temsil ederler.
- İmmün sistemde görev yapan boyutlarına göre 3 tip lenfosit tanımlanır: **Küçük**, **orta**, **büyük** lenfositler...
- **6-30 μm**

Lenfositler

- **Büyük lenfositler**
 - Aktive lenfositlerdir
 - Belli bir spesifik antijene özelleşmiş olanlar Natural-killer (NK) hücreleridir.
- Kan dolaşımında bulunan lenfositlerin çoğu **küçük** (6 μm - %90) ve **orta** boylu (15 μm) lenfositlerdir.
- Kan yaymalarında ortalama boyutları eritrositlerle benzerdir.
- Büyük çekirdeğin etrafında, bazofilik boyalı ince bir sitoplazmik halka izlenir
- Hücre, organellerden fakir, bol ribozomlu izlenir.



Lenfositler fonksiyonel olarak 3 başlıkta incelenir

1. **T lenfositler** (Timus kaynaklı)
2. **B lenfositler** (Bursa fabricius, Bone marrow kaynaklı)
3. **NK hücreleri**

CD: Cluster of Differentiation

Hücrelerin

immünfenotiplendirilmesinde kullanılan hücre yüzey belirteçleridir.

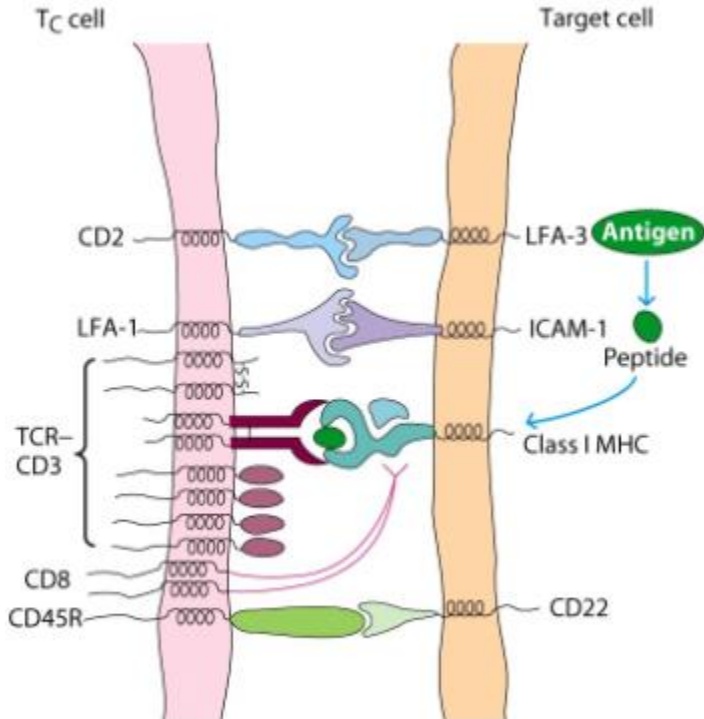
Type of cell	CD markers
stem cells	CD34+, CD31-, CD117
all leukocyte groups	CD45+
Granulocyte	CD45+, CD11b, CD15+, CD24+, CD114+, CD182+[16]
Monocyte	CD4, CD45+, CD14+, CD114+, CD11a, CD11b, CD91+, ^[16] CD16+[17]
T lymphocyte	CD45+, CD3+
T helper cell	CD45+, CD3+, CD4+
T regulatory cell	CD4, CD25, FOXP3 (a transcription factor)
Cytotoxic T cell	CD45+, CD3+, CD8+
B lymphocyte	CD45+, CD19+, CD20+, CD24+, CD38, CD22
Thrombocyte	CD45+, CD61+
Natural killer cell	CD16+, CD56+, CD3-, CD31, CD30, CD38

T-Lenfositler

- Hücre aracılı bağışıklıktan sorumludurlar
- TCR (T cell receptors) denen hücre yüzey reseptörleriyle tanınırlar (α ve β glikoprotein zincir)
- Yüzeylerinde **CD2, CD3, CD5, CD7** belirteçlerini ifade ederler
- Sitotoksik, helper, suppressor ve gama/delta tipleri bulunur.
- Ancak ana fonksiyonel ayırım CD4 ve CD8 ifadelerine bağlıdır
 - **CD4+ T_{helper} lenfositler:** MHC-II ile sunulan antijenleri tanır
 - **CD8+ T_{sitotoksik} lenfositler:** MHC-I'e bağlı antijenleri tanır

CD8⁺ T-lenfositler

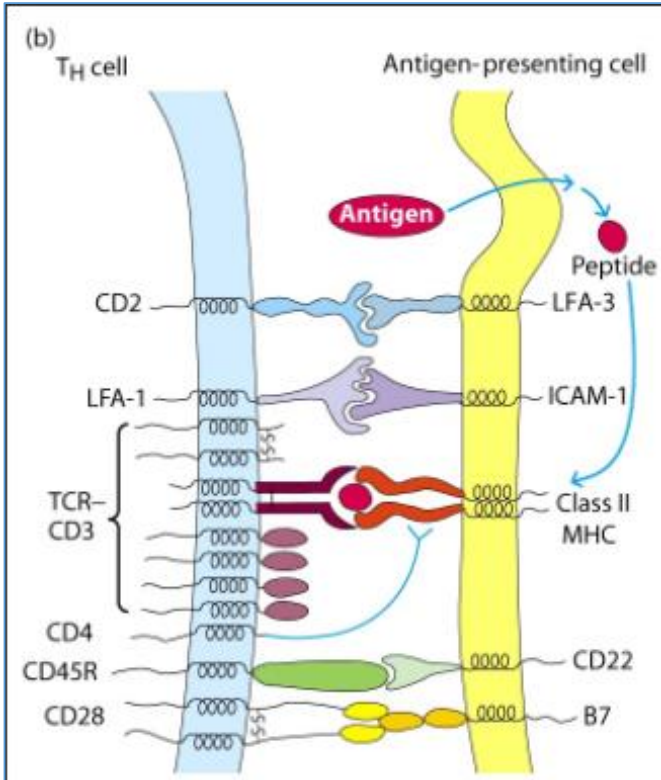
- Hücresel immünitinin esas etkin hücresidir
- Yabancı, virüsle enfekte, neoplastik hücre yüzey antijenlerine karşı duyarlıdır



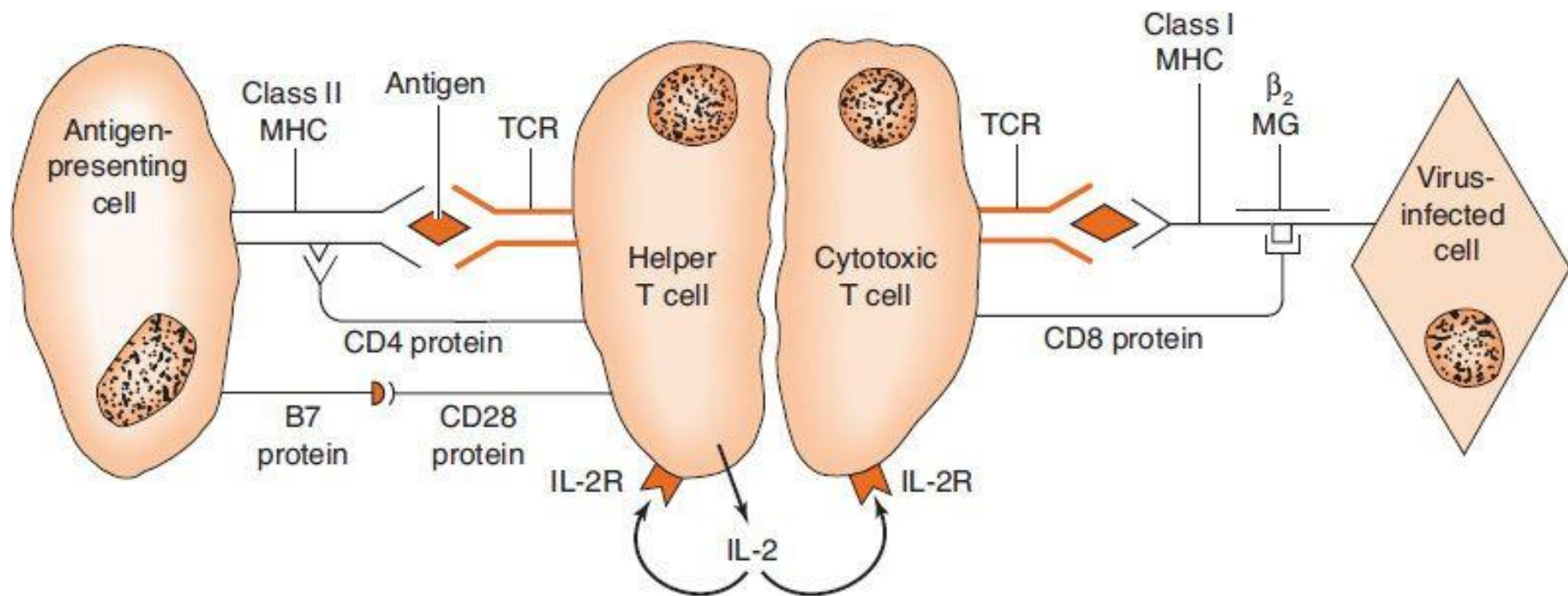
- TCR, MHC-I-antijen kompleksine bağlandığında Ts hücreleri lemfokin ve perforin adlı maddeleri salgılayarak düşman hücrelerde lizise neden olur. Membran hasarıyla hücre öldürülür.
- Sitotoksik T lenfositleri organ ve doku rejeksiyonunda ve tümör immünitinde baş rol oynarlar

CD4⁺ T-lenfositler

- Yabancı bir antijene karşı gelişen immün reaksiyonun başlatılmasında önemlidir



- MHC-II'ye bağlı antijen, makrofaj gibi bir «antijen sunan hücre» tarafından CD4 aracılığıyla tanınır
- Aktive olan Th lenfositler IL-2 salgılayarak daha fazla T hücresini uyarır ve B hücrelerini farklılaştırarak plazma hücresine dönüştürür. Antikor üretilir.



Diğer T hücreleri

Reglatuvar/Suppressor T hücreleri

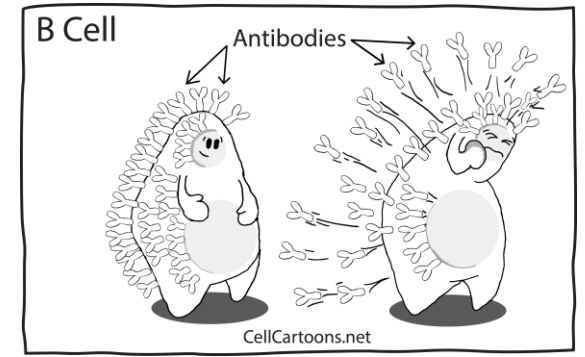
- Görevleri immün sistemi baskılamaktır
- CD4⁺, CD25⁺, FOXP3⁺ reglatuvar
- CD8⁺, CD45RO⁺ suppressor → IL-10 salgılar

Gamma/delta T hücreleri

- Timusta üretildikten sonra epitelyal dokulara (cilt, oral mukoza, vajen, bağırsak) gidip yerleşen bir grup T lenfosittir
- İlk savunma hattını oluşturdukları düşünülür

B hücreleri

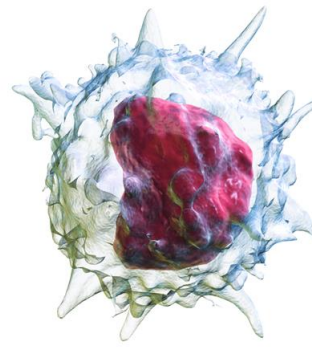
- Antikor üretiminden sorumludur
- Kandaki olgun B hücreleri yüzeylerinde **IgM, IgD ve MHC-II** molekülleri ifade ederler
- Spesifik belirteçleri CD9, CD19, CD20, CD24



NK hücreleri

- Virüsle enfekte hücreleri ve tümör hücrelerini öldürmeye programlanmıştır
- Bir antiviral olan interferon γ salgırlarlar
- Büyük granüler lenfosit (LGL) olarak da anılırlar ($\sim 15 \mu\text{m}$)
- Spesifik belirteçleri CD16, CD56, CD94

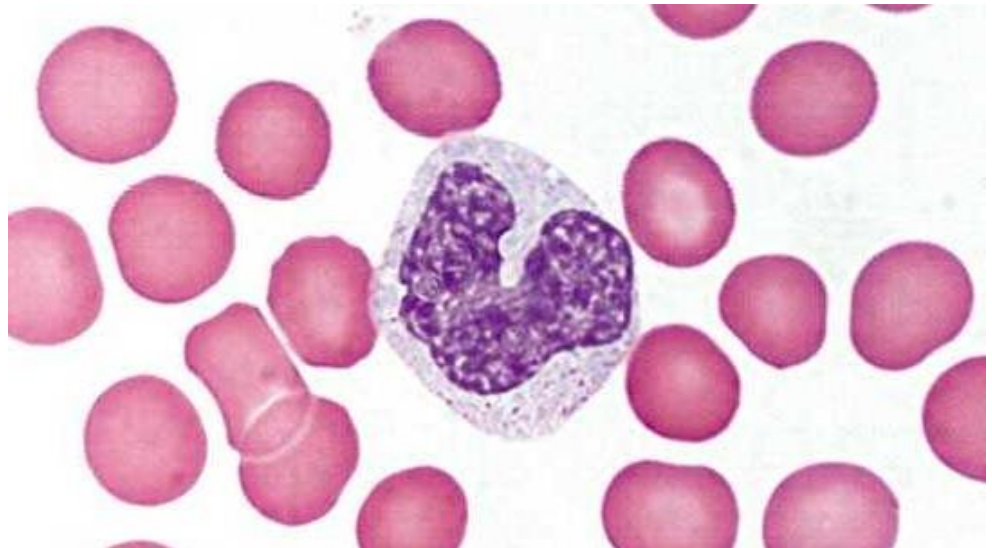
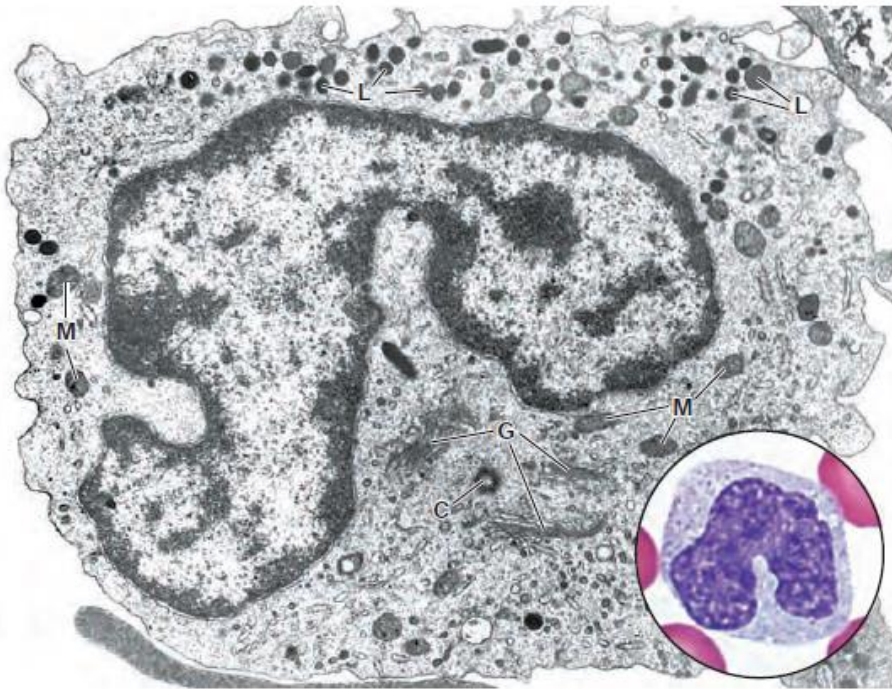
Monosit



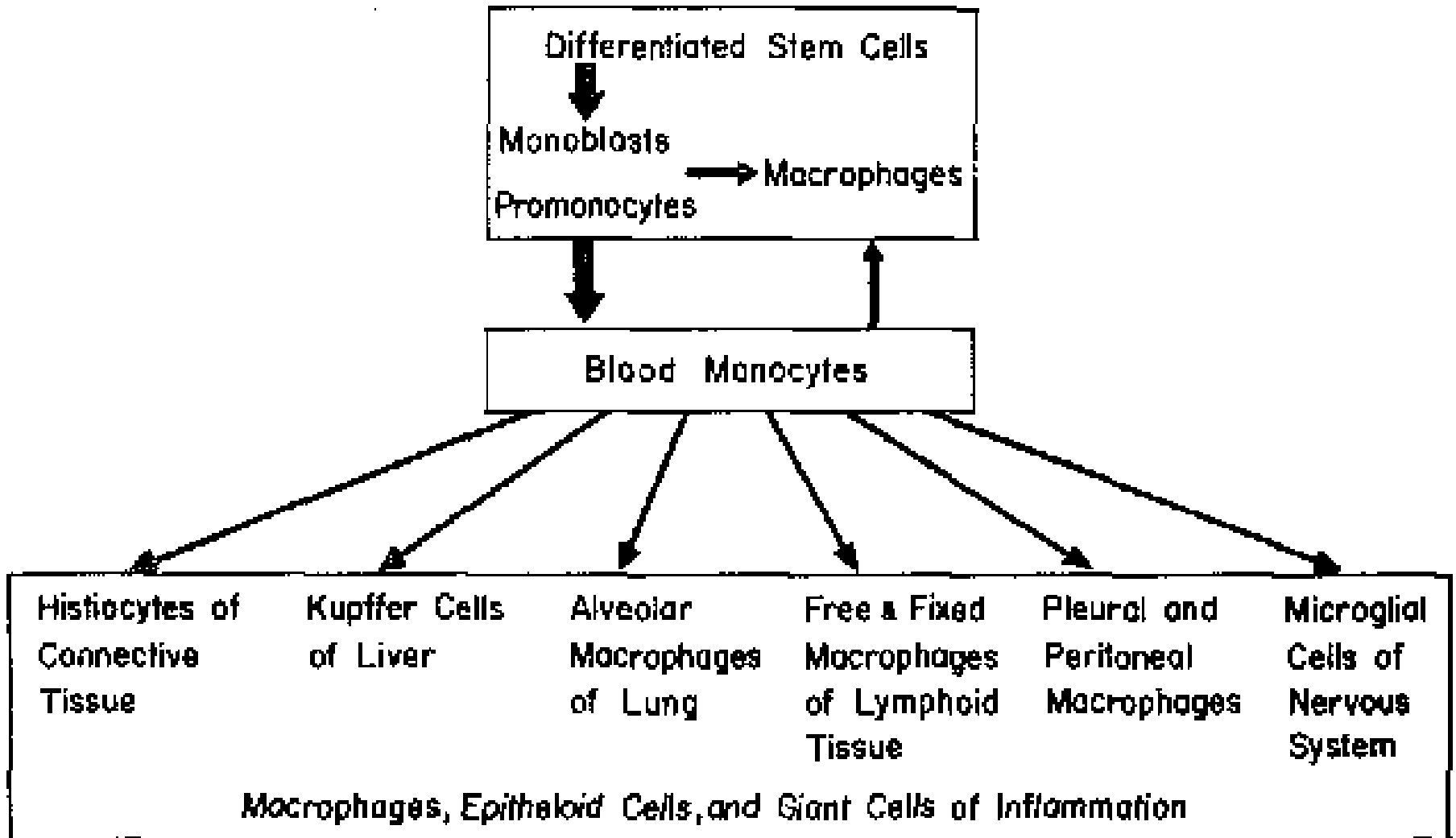
- Mononükleer fagositer sistemin öncü hücreleridir
- Kan yaymasındaki en büyük boyutlu lökositlerdir
- 18 μm
- Kemik iliğinde üretildikten sonra, 3 gün dolaşımda kalıp, dokulara geçiş yapar, orada fagositozdan sorumlu hücrelere dönüşür: **Mononükleer fagositer sistem:**

- Makrofaj
- Osteoklast
- Alveolar makrofaj
- Kupffer hücreleri

Dokuda antijen sunan hücrelere dönüşürler

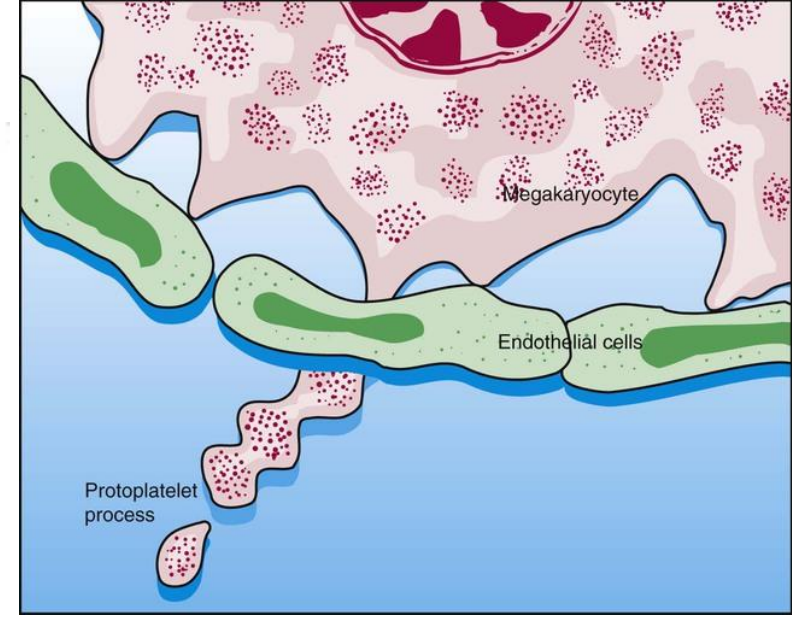
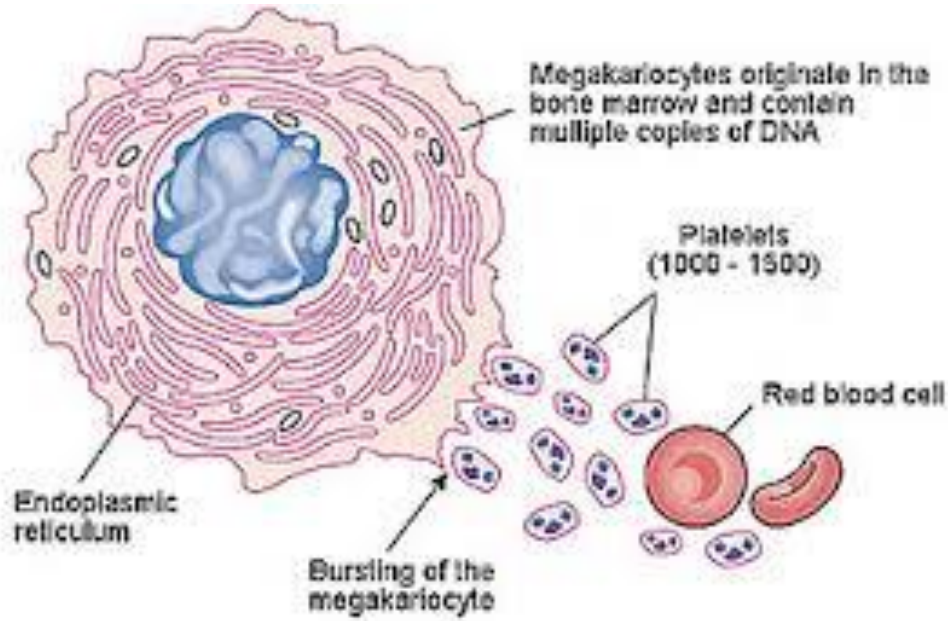


mononuclear phagocytotic system



Trombositler = Kan pulcukları

- Megakaryositlerden köken alan, çekirdeksiz, zarla çevrili küçük sitoplazma parçacıklarıdır
- 150bin-400bin/mm³ (2-4 μ m)
- Renksiz, çekirdeksiz, oval yada bikonveks disk biçiminde yapılardır. Dolaşımdaki yaşam süreleri 8-10 gündür
- Trombositler, KC ve böbrekte üretilen **trombopoietin** kontrolü altında, kemik iliğinde **megakaryosit** sitoplazmasının parçalanması ve bu parçaların membranla kuşatılmasıyla oluşur



Üretim: küçük sitoplazma yenikleri, megakaryositin periferik bölgelerinden geniş demarkasyon hatlarından ayrılır. Kemik iliğinde megakaryosit sitoplazmasının parçalanmasıyla ortaya çıkan sitoplazmik fragmanlar ve bu kısımların zar tarafından çevrilmesi, bireysel trombositleri oluşturur

Trombosit Morfolojisinde 4 Zon

1. Çevresel (periferal) zon

- Kalın yüzey örtüsü glikolik kaplı hücre zarı (=glycoproteinler, GAG'lar, koagülasyon faktörleri)

2. Yapısal zon

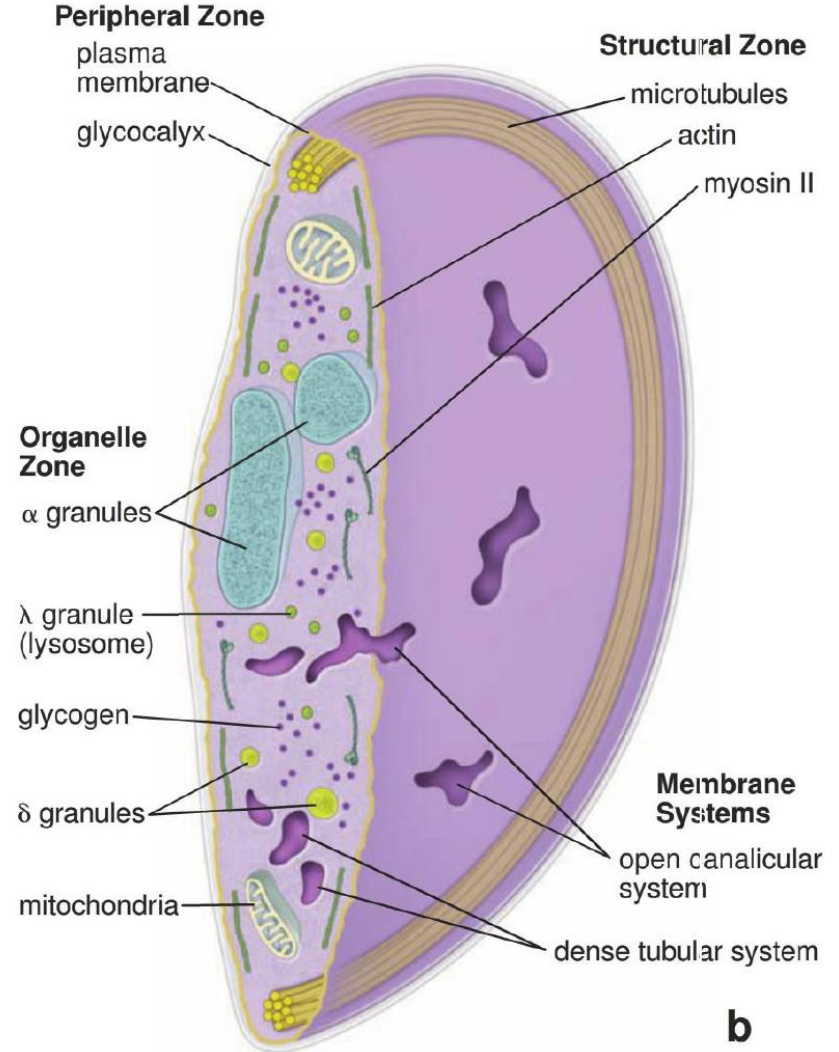
- Plazma zarını destekleyen bir ağ oluşturan; mikrotübül, aktin filamanları, miyozin, aktin bağlayan proteinler

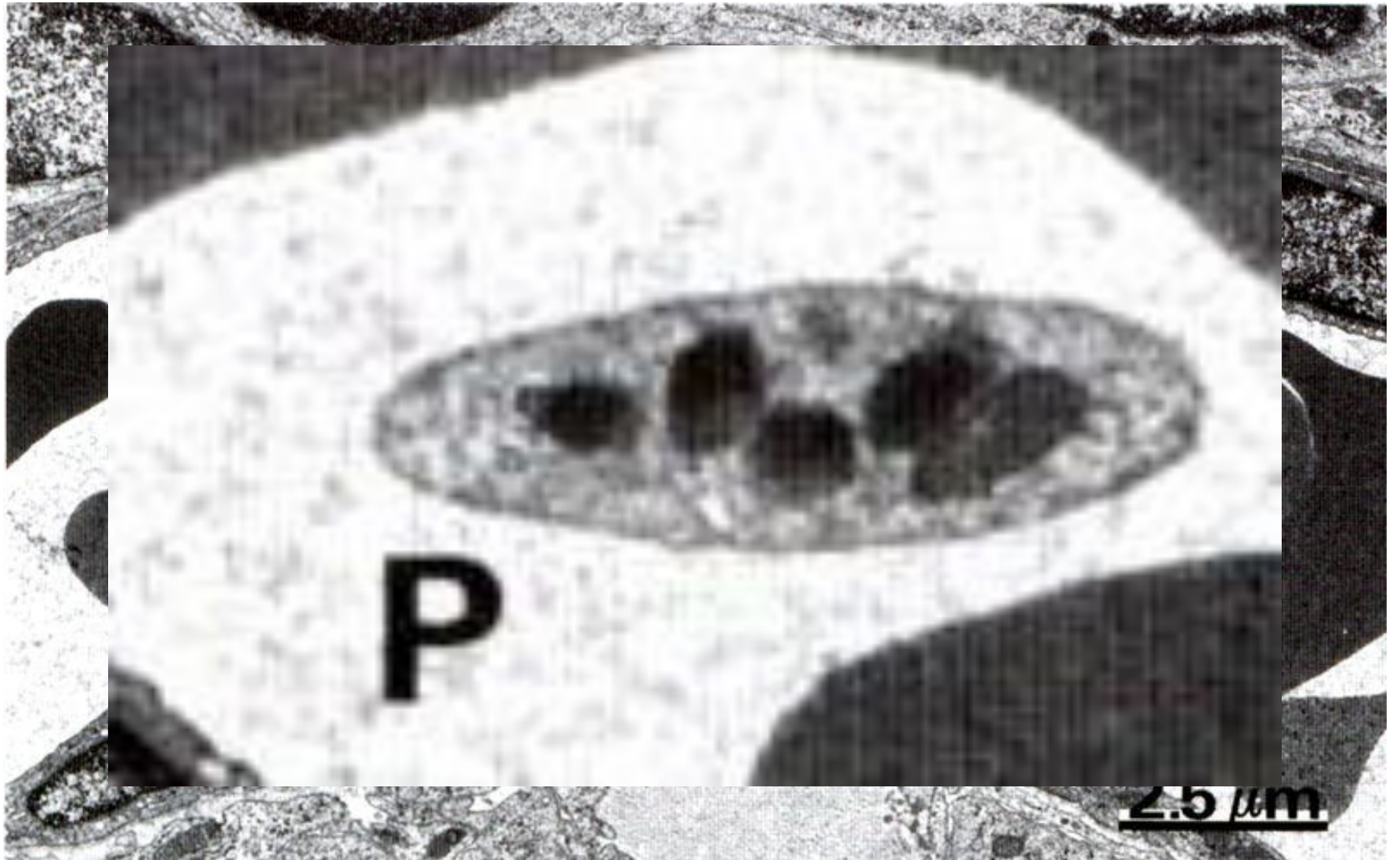
3. Organel zonu

- Mitokondriyonlar, peroksisomlar, glikojen partikülleri ve en az 3 tip olduğu bilinen granüller

4. Membran zonu

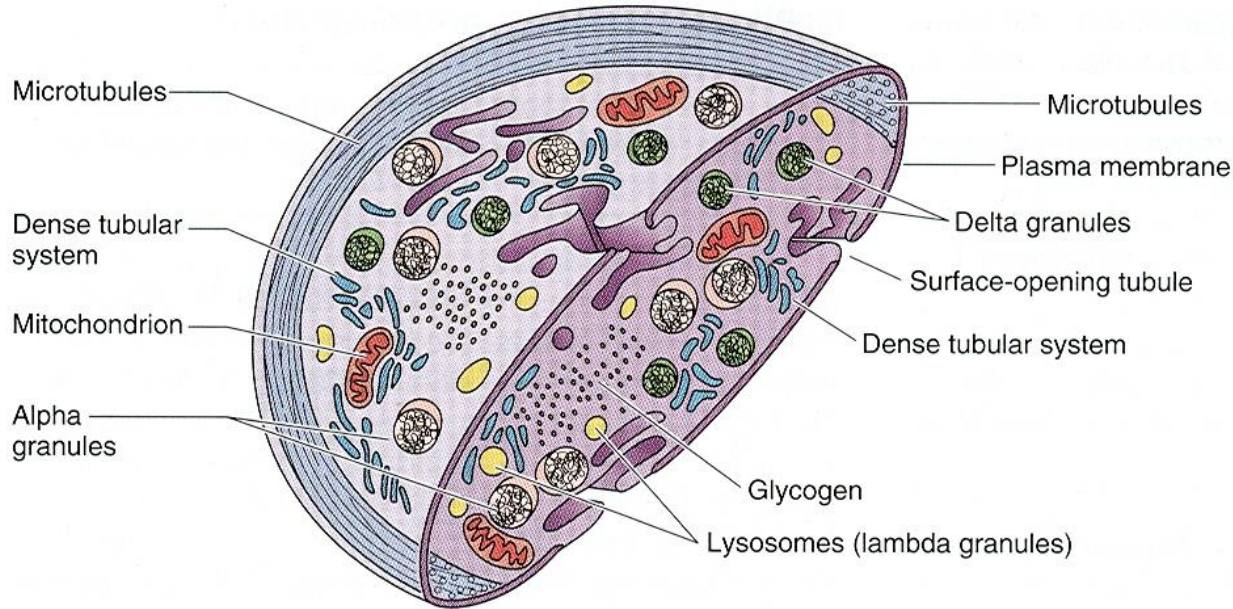
- İki tip zar kanalı yapısı bulunur:
 - Açık kanaliküler sistem
 - Yoğun tübüler sistem
 - sER –Ca deposu





Organel Zonu

- Granüllerin yer aldığı mor renkli merkezi bölge
- Birkaç mitokondriyon, glikojen partikülleri ve farklı özelliklerde granüller (**alfa**, **delta** and **lambda** granülleri).



Trombosit Granülleri

- **Alfa granülleri**

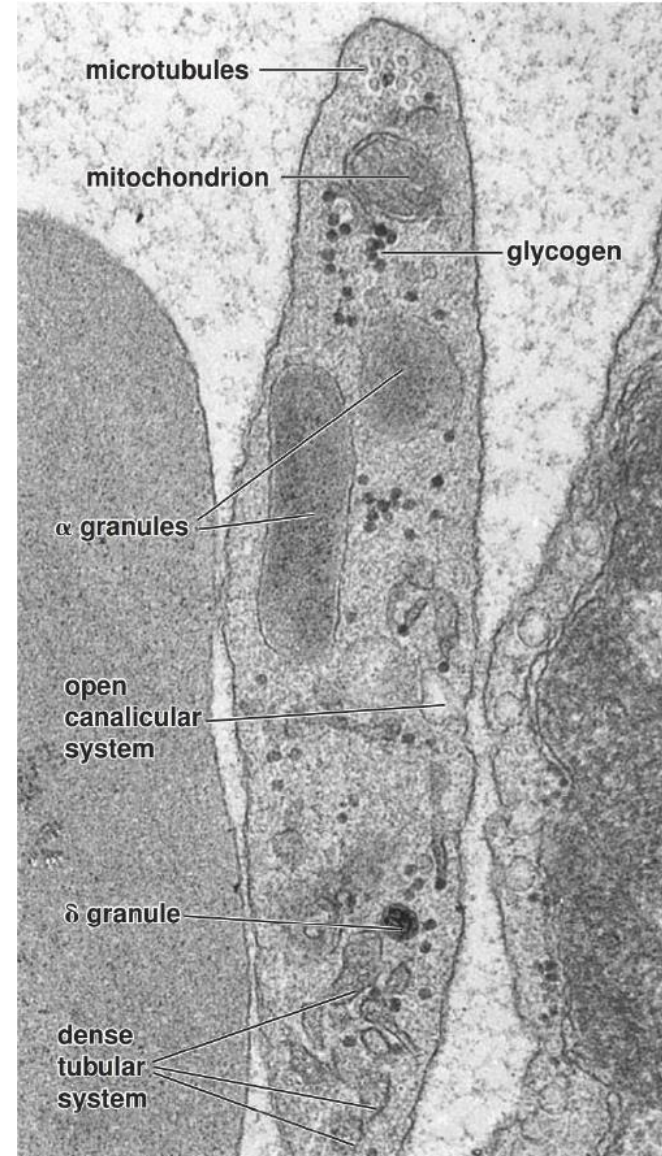
- 300–500 nm çapta, en çok sayıdaki granüller
- Esas olarak fibrinojen, koagülasyon faktörleri, plazminojen, plazminojen aktivatör inhibitörü ve platelet-kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) içerirler
- Damar tamiri, kan koagülasyonu ve trombosit agregasyonu

- **Delta granülleri**

- 250–300 nm, daha küçük, daha yoğun, az sayıda
- Esas olarak adenosin difosfat (ADP), adenosin trifosfat (ATP), serotonin ve histamin içerir
- Trombosit adezyonu ve vazokonstriksiyonu başlatırlar

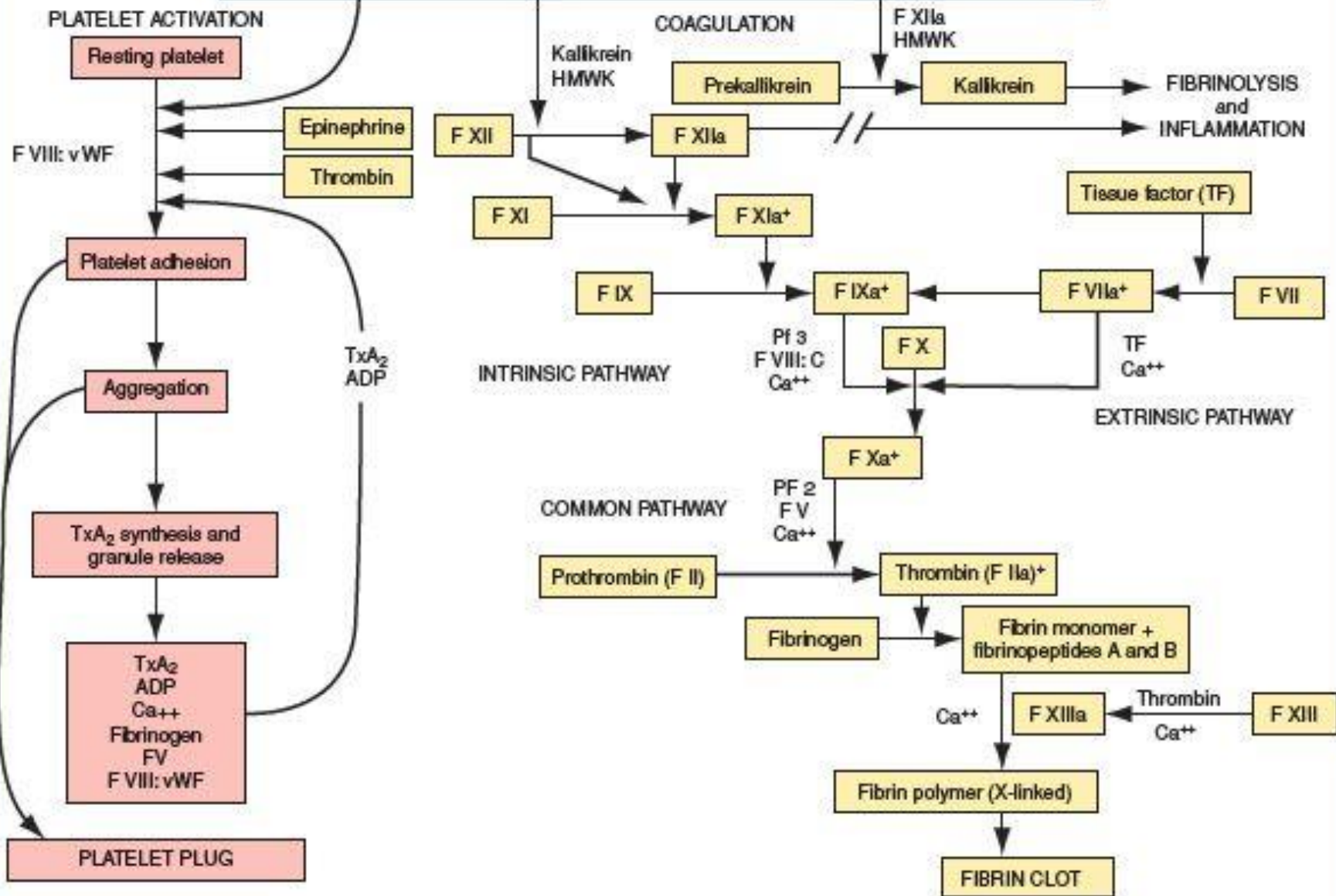
- **Lambda granülleri (thrombosit lizozomu);**

- 175–200 nm
- Birçok hidrolitik enzim içerirler
- Damar tamirinin ileri aşamalarında pıhtının küçültülmesi görevini üstlenirler



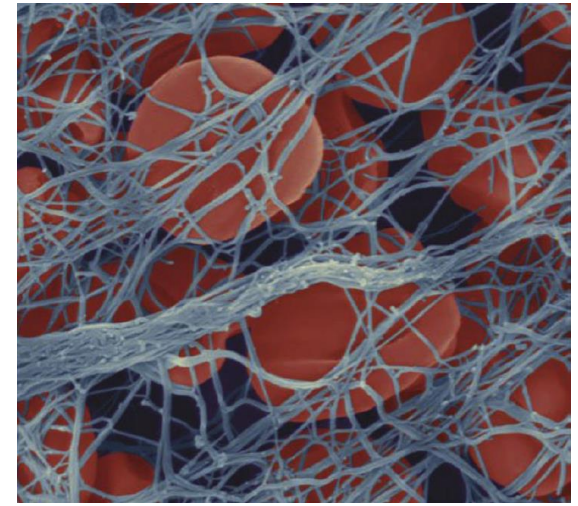
CONTACT PHASE

Damaged vascular surface
Endothelial basement membrane
Collagen



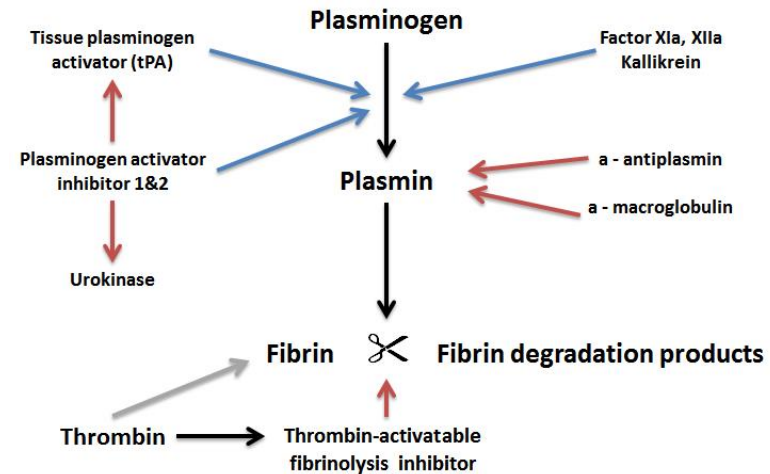
Trombosit fonksiyonları

- Kan damarlarının sürekli kontrolü, kan pıhtısı oluşumu ve hasarlı dokuların tamiri
- **hemostaz** (kanamanın durdurulması)



- Kan damarı hasarı → kollajene maruziyet (ESM) → trombosit adezyonu
- Granüllerin salınımı → serotonin, ADP, Thromboksan A2 salınımı
- Agregasyon, vazokonstriksiyon → birincil hemostatik tıkaç
- Trombosit tromboplastik faktör (PTF3) ve diğer koagülasyon faktörleri
- Çözünebilir fibrinojen → fibrin → gevşek yama oluşumu → ikincil hemostatik tıkaç

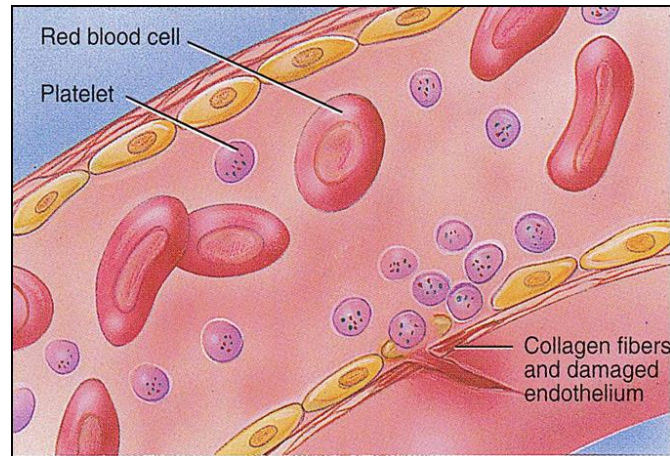
- Yapısal zondaki aktin ve miyozinin kasılması → pıhtının küçülmesi
- Plasminojen → plazmin
- Lambda granülleri → lizozomal enzimler
- Endotel hücreleri → doku plasminojen aktivatörleri (TPA)
- Fibrinoliz
- **Doku tamiri – PDGF**



Fibrinolysis (simplified) - Blue arrows denote simulation, red arrows inhibition

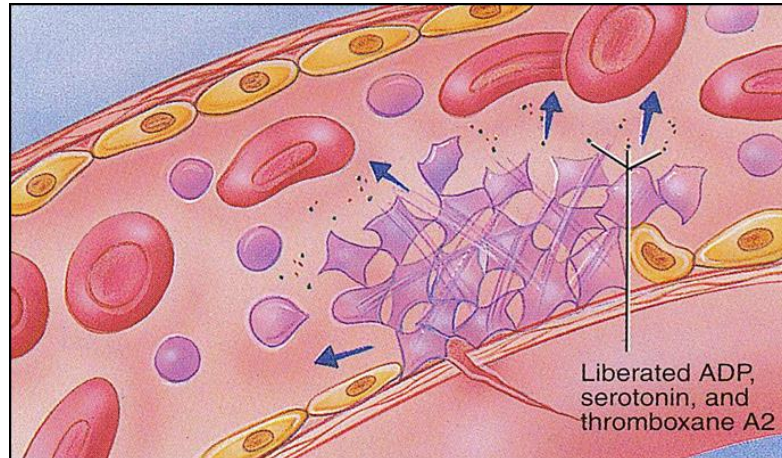
1– Primer aggregasyon:

- Kan damarlarındaki hasar sonucu endotel hücrelerinin devamlılığının ortadan kalktığı yerlerde açığa çıkan subendotelyal kollajen lifler üzerinde plazma proteinleri birikir. Bunu takiben hasarlı bölge üzerinde trombositler kümelenirler ve trombotik tıkaç oluştururlar.



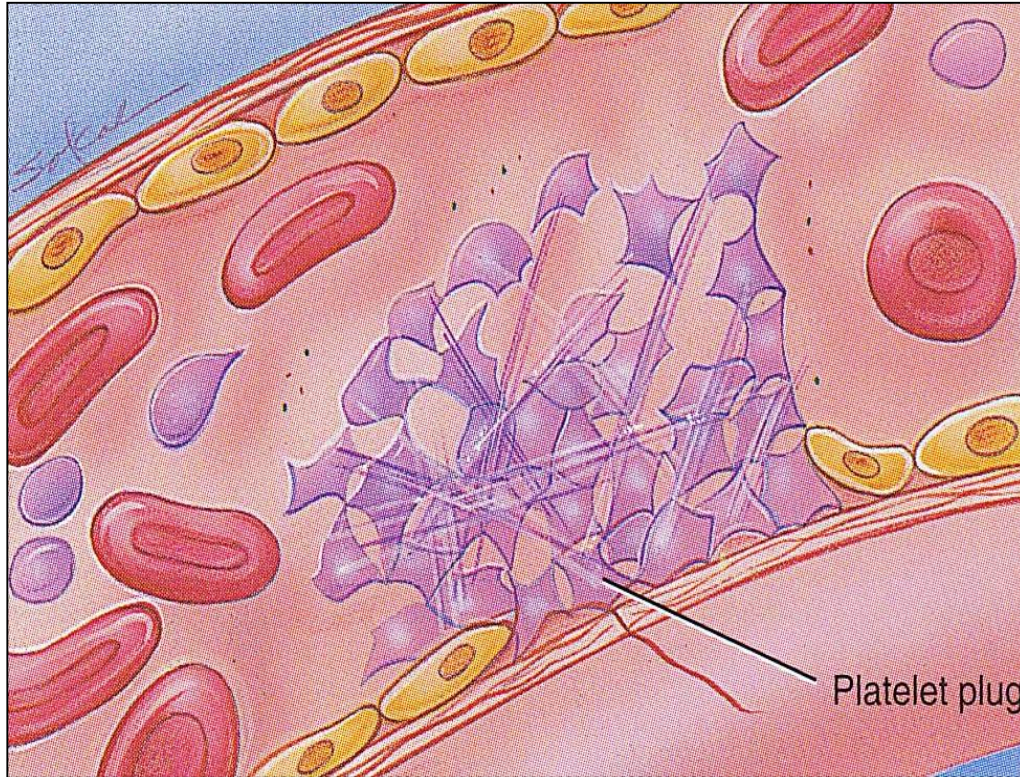
2– Sekonder aggregasyon:

- Oluşan tıkaç içindeki trombositler; alfa ve delta granüllerinin içeriğini boşaltırlar.
- Serotonin salınımı, serum içinde plazmadan daha yüksek konsantrasyondadır. Serotonin bir vazokonstrüktördür, damar duvarındaki düz kasların kasılmasına neden olarak hasarlanmış alandan kan akımını engeller



3– Koagölasyon:

Trombositler plazmada normalde bulunan fibrinojene ek olarak, fibrinojen salgılar. Fibrinojen pıhtılaşma mekanizması sırasında, fibrine dönüşerek, daha çok trombosit ve diğer kan hücrelerinin tutunacağı yoğun fibröz bir ağ oluşturur ve damar duvarındaki yara tıkanır



- ✓ Tromboplastin enzimi, Protrombini Trombine çevirir.
- ✓ Trombin, Fibrinojeni Fibrine dönüştürür.

4– Pıhtı Retraksiyonu:

Pıhtı, başlangıçta damar lümenine doğru çıkıntı yapar, ama daha sonra trombostenin, trombosit aktini, miyozini ve ATP etkileşimi ile kontrakte olur ve yoğunlaşır.

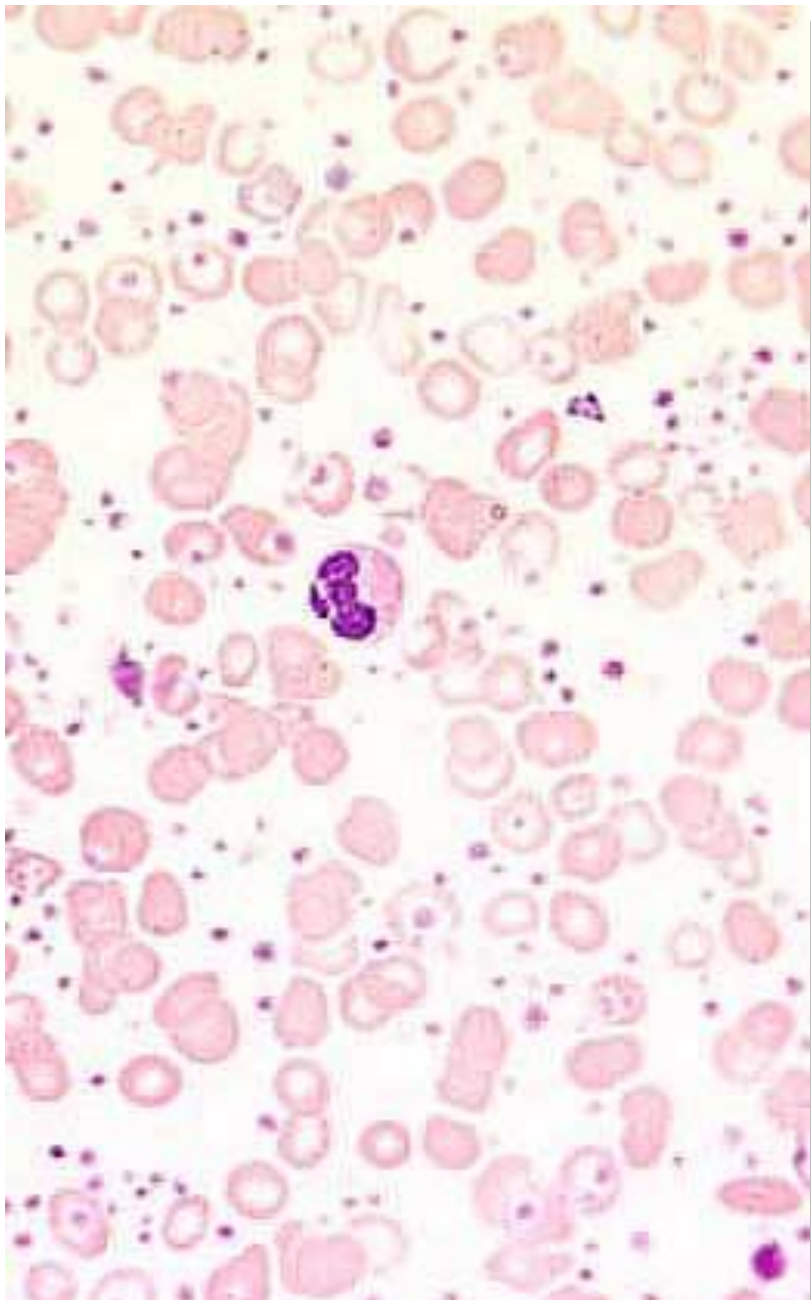
5– Pıhtının erimesi:

Endotel hücreleri tarafından, plazminojen aktivatörleri salgılanır.

Plazmada proenzim şeklinde bulunan plazminojen, plazmine dönüştürülür.

Plazmin hasarlı bölgeyi eritir. (lambda granüllerinin etkisi ile)

Trombositoz



Trombopeni

