

Prenatal ve postnatal hemopoez

Doç. Dr. Sinan Özkavukcu

Histoloji-Embriyoloji AD Öğretim Üyesi

Üremeye Yardımcı Tedavi ve Eğitim Merkezi Laboratuvar Sorumlusu

sinozk@gmail.com

Hemapoiez (Hematopoez)

- Hematopoietik organlarda gerçekleştirilir.
 - Eritropoez
 - Lökopoez
 - Trombopoez
-
- Kan hücrelerinden eritrositler, trombositler ve granülositler (nötrofil, eozinofil, bazofil lökositler); **myeloretiküler dokuda (kırmızı kemik iliğinde)** yapılmaktadır.
 - Agranülositler (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 hemapoiez

- Yolk sak (vitellüs kesesei) Dönemi

Vitellüs kesesi geçici kan adacıkları

- Embriyolojik gelişimin 3. haftasında vitellüs kesesi duvarındaki mezoderm hücreleri hemanjiyoplast hücrelerine farklılıklar
- 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**

Prenatal Hemopoez

❖ Mezoblastik faz

(2. hf-vitellüs kesesi mezodermi)

❖ Hepatosplenotimik faz

✓ KC (6.hf)

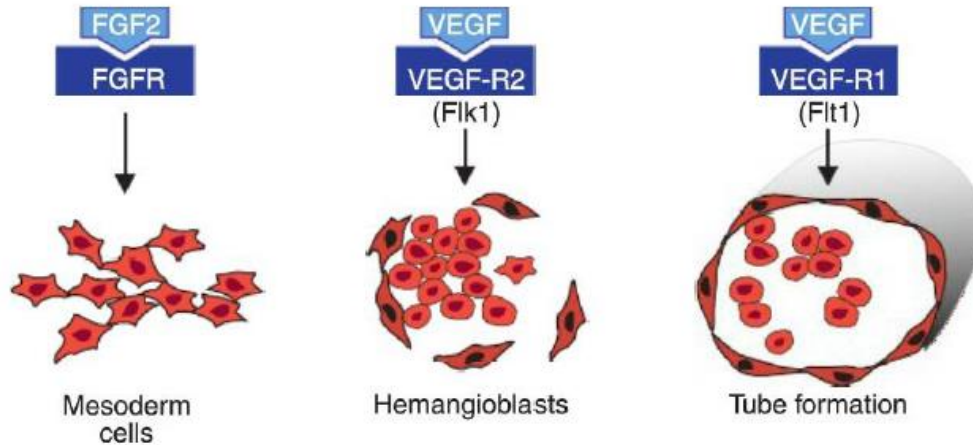
✓ Dalak (8.hf)

✓ Timus (8.hf)

❖ Medullalenfatik faz (3-5.ay)

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.
- Primordial evrenin sonunda çekirdeksiz eritrositler (çekirdek atılması gelişir) görülmeye başlar
- **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. Doğumdan önce çok az eritrosit yapımı vardır.

Postnatal hematopoez

- Kemik iliği
- Lenfoid organlar

➤ Hastalık halinde ;

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

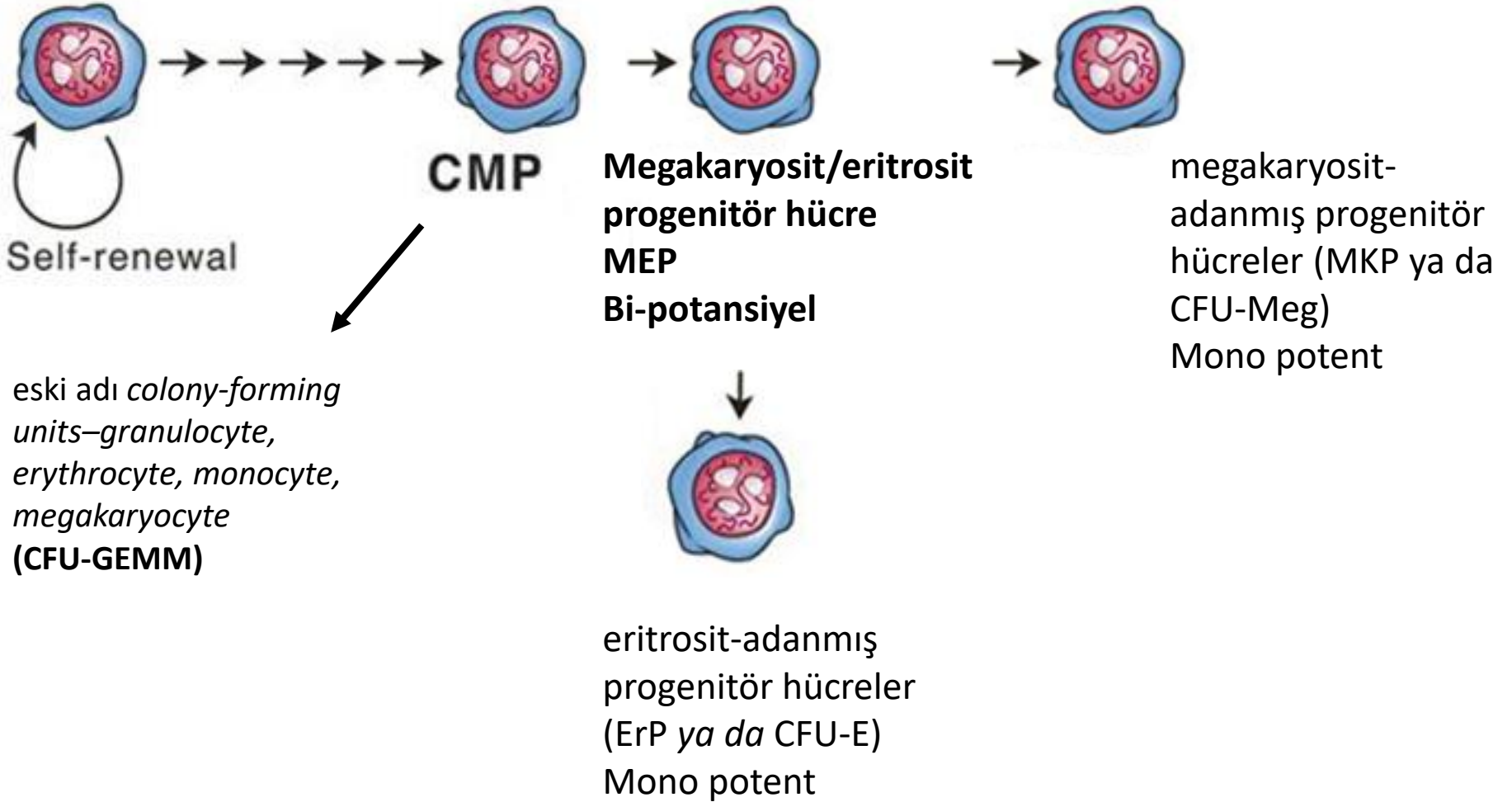
Monofiletik Hemapoez Teorisi

- Tüm kan hücrelerinin kökeninin tek bir hemapoetik kök hücreye dayandığı teoridir
- 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

ErP

MKP

Proerythroblast

- 12–15 μm in diameter
- Mildly basophilic
- Large, round nucleus with 1–2 nucleoli

Basophilic erythroblast

- Smaller
- Very basophilic cytoplasm
- Smaller, more heterochromatic nucleus

Polychromatophilic erythroblast

- Last cell capable of mitosis
- Hemoglobin production begins
- Cytoplasm acquires gray or dull lilac color
- Smaller than basophilic erythroblast

Orthochromatophilic erythroblast (normoblast)

- Small, deeply stained nucleus
- Begins to acquire acidophilia
- Retains slight basophilia

Polychromatophilic erythrocyte (reticulocyte)

- Nucleus extruded
- Acidophilic cytoplasm with trace of earlier gray

Erythrocyte

- Acidophilic
- Biconcave disc
- 7–8 μm in diameter

Life span: in blood, 1–120 days

Megakaryoblast

- Last cell capable of mitosis
- Slightly basophilic cytoplasm with multiple nucleoli
- 15–25 μm in diameter
- Round, invaginated nucleus; may be binucleate

Promegakaryocyte

- 45 μm in diameter
- More abundant cytoplasm
- Nucleus enlarged

Megakaryocyte

- 50–70 μm in diameter
- Enlarges by endomitosis
- Polyploid (8–64n)

Life span: in marrow, unknown

Platelets (constantly produced in marrow)

Life span: in blood, 7–10 days

1 wk

5 days

proerythroblast

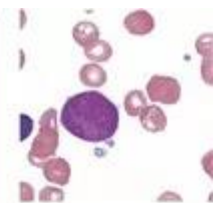
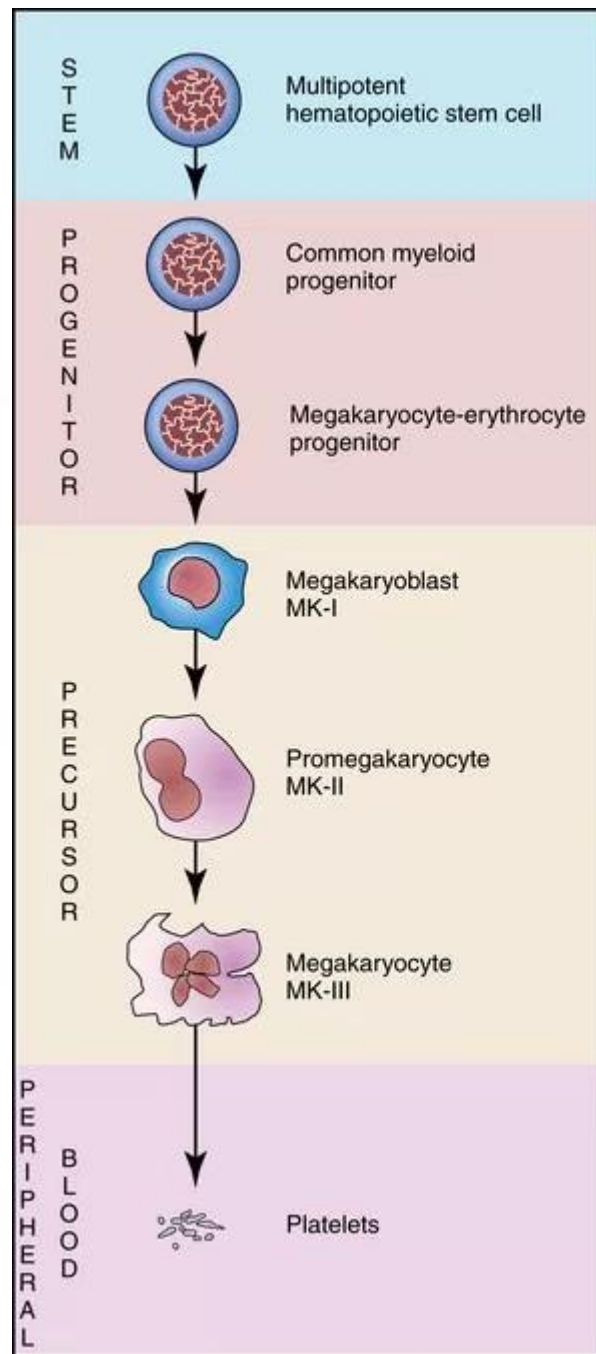
basophilic erythroblast

polychromatophilic erythroblast

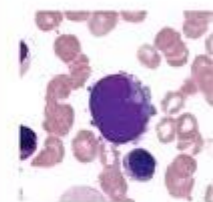
orthochromatophilic erythroblast (normoblast)

polychromatophilic erythrocyte (reticulocyte)

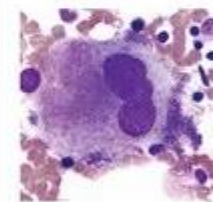
erythrocyte



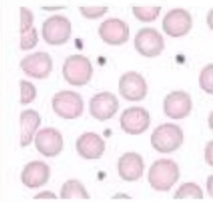
A



B



C



D

STEM

PROGENITOR

PRECURSOR

PERIPHERAL BLOOD

Multipotent hematopoietic stem cell

Common myeloid progenitor

Megakaryocyte-erythrocyte progenitor

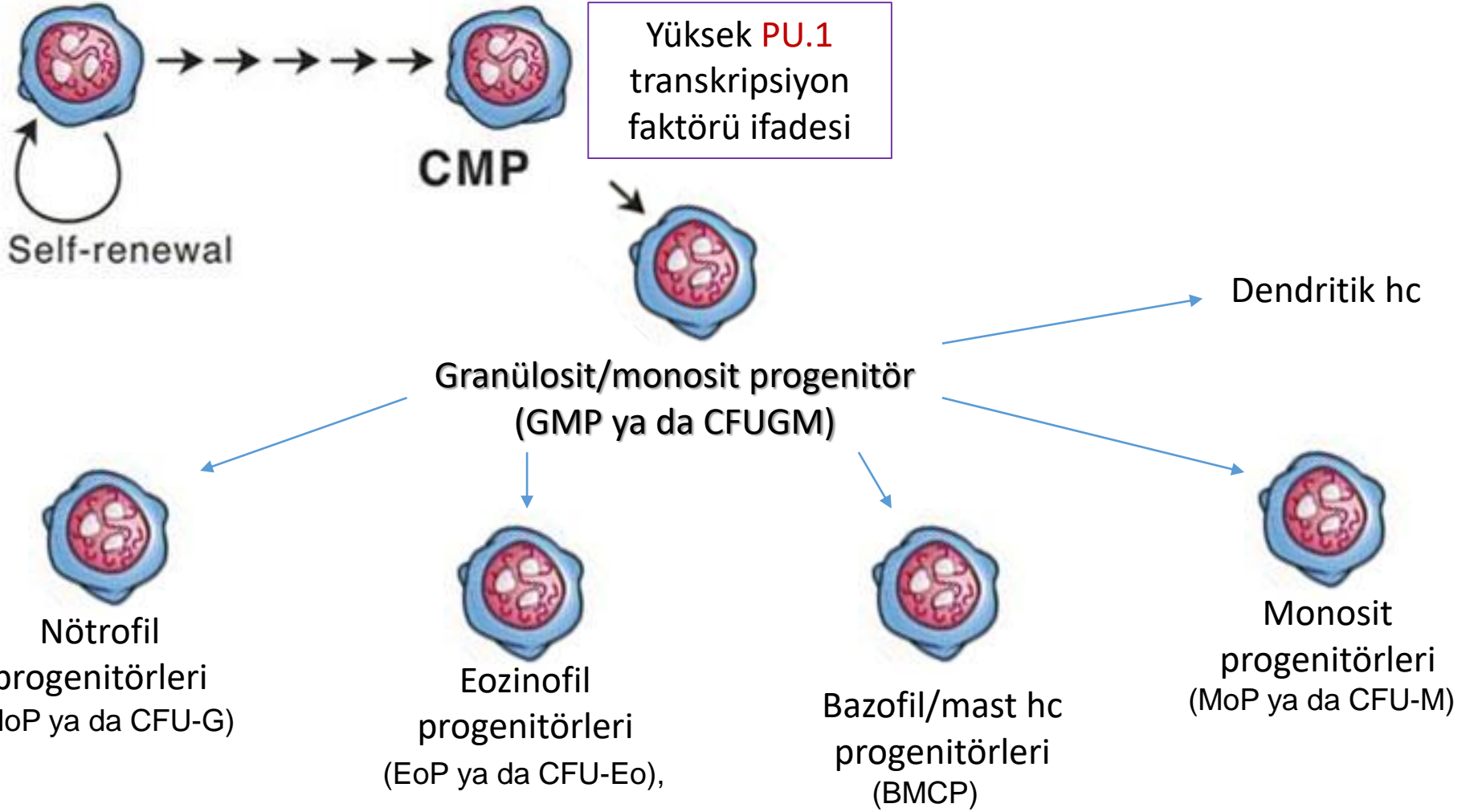
Megakaryoblast MK-I

Promegakaryocyte MK-II

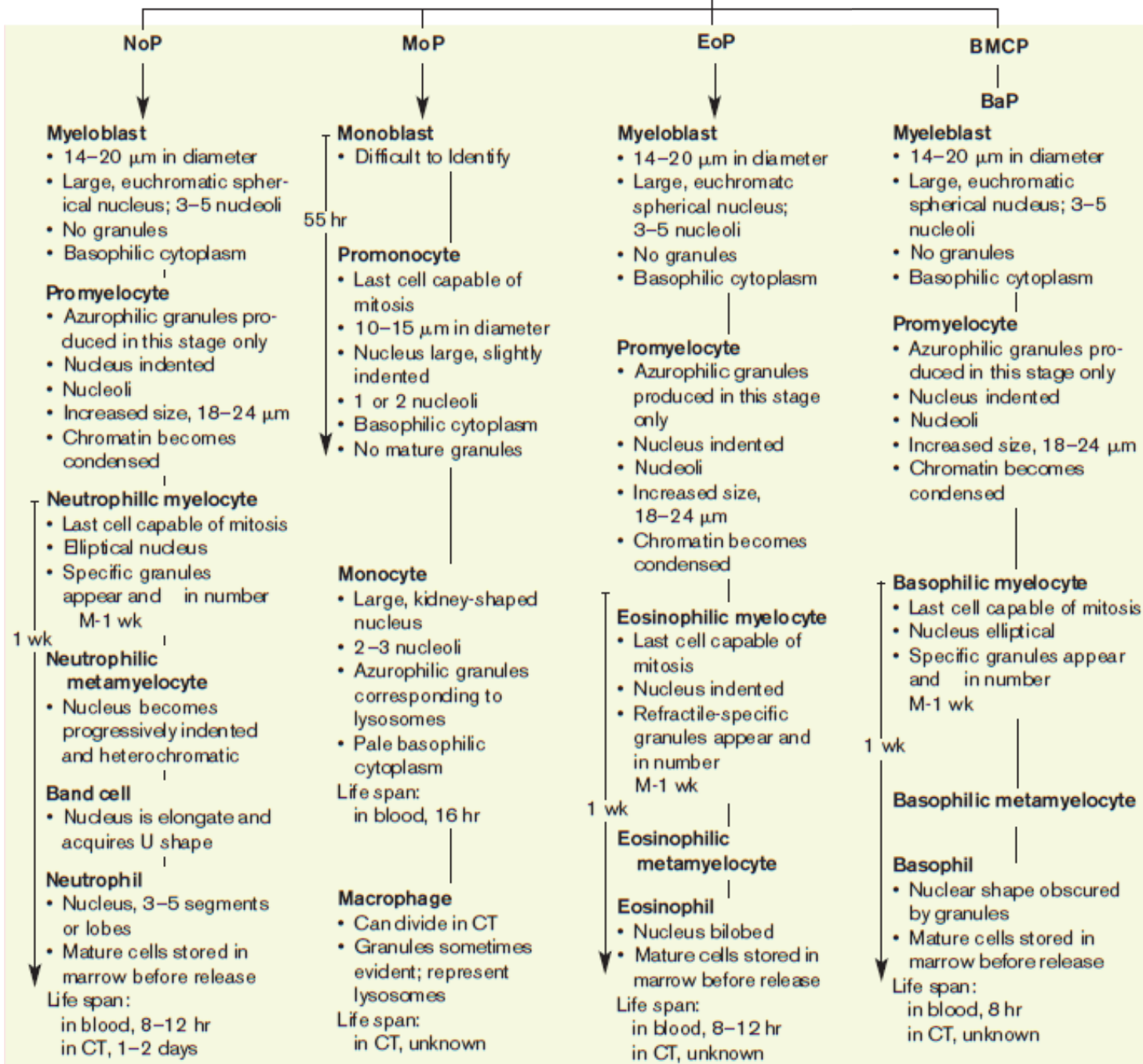
Megakaryocyte MK-III

Platelets

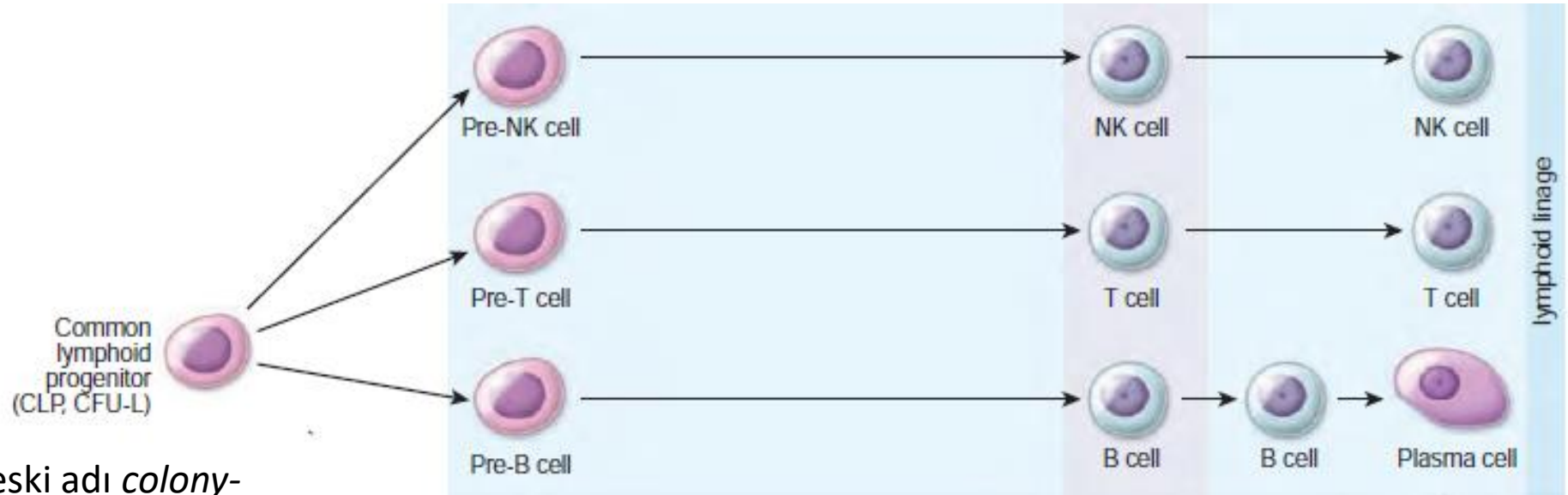
Ortak Myeloid Projenitör Hücre



GMP



Ortak Lenfoid Progenitör Hücre

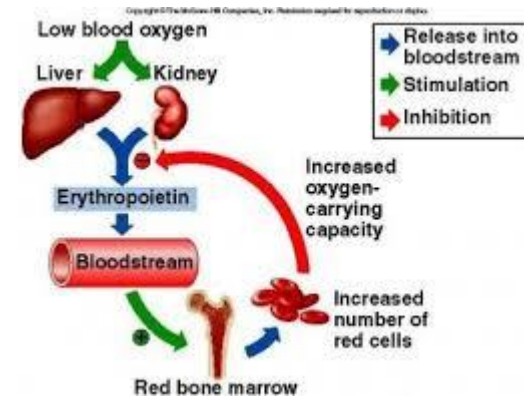


eski adı *colony-forming units—lymphoid* (CFU-L)

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'ı^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 daha fazla mitoz bölünme geçirmeyen bir hücre olarak karşımıza çıkar.
- Daha sonra hücre çekirdeğini hücre dışına 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 farklılaşır.
- **Megakaryoblast** oluşumundan sonra, KC ve böbrekte üretilen trombopoetin etkisiyle çekirdek sayısı artar ve megakaryosit oluşur.

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**

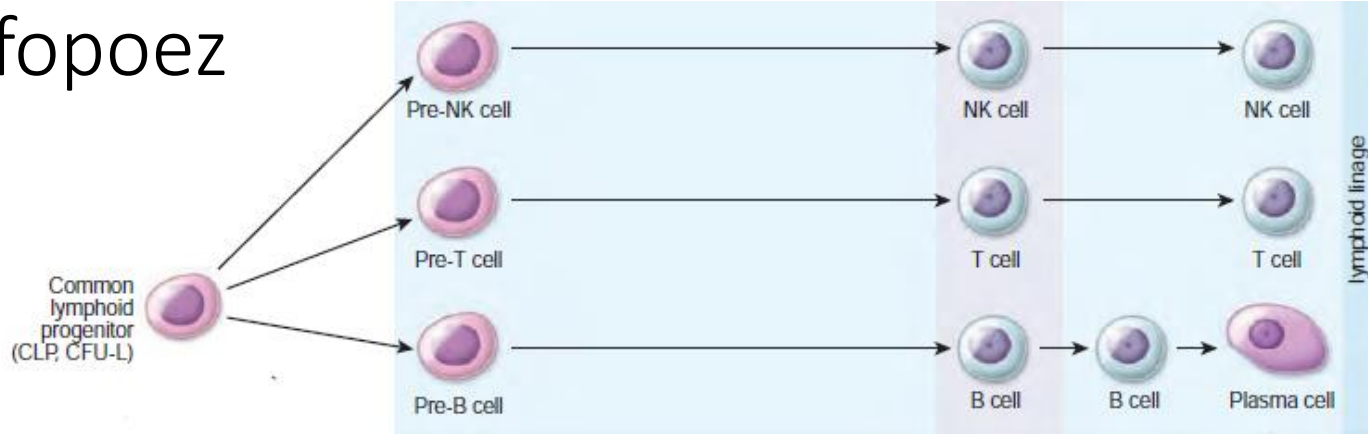
Granülopoez - 2

- 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 granülositler 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 Kİ ve dolaşımda rezerv bir popülasyon deposu mevcuttur

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.