

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARIN ERİTROSİT
MORFOLOJİLERİNİN İNCELENMESİ**

**Tezi Hazırlayan
Halime TOZAK YILDIZ**

**Tezi Yöneten
Prof.Dr. Saim ÖZDAMAR**

**Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
Doktora Tezi**

**Kasım 2009
KAYSERİ**

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARIN
ERİTROSİT MORFOLOJİLERİNİN
İNCELENMESİ**

**Tezi Hazırlayan
Halime TOZAK YILDIZ**

**Tezi Yöneten
Prof.Dr. Saim ÖZDAMAR**

**Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı
Doktora Tezi**

**Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
TSD-08-431 nolu proje ile desteklenmiştir.**

**Kasım 2009
KAYSERİ**

Prof. Dr. Saim ÖZDAMAR danışmanlığında Halime TOZAK YILDIZ tarafından hazırlanan “Hematolojik Maligniteli Hastaların Eritrosit Morfolojilerinin İncelenmesi” adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı’nda Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

19/11/2009

JÜRİ

Başkan : Prof. Dr. Saim ÖZDAMAR (Danışman)

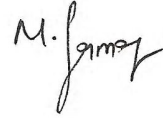
Üye : Prof. Dr. Serap İNALÖZ

Üye : Prof. Dr. Birkan YAKAN

Üye : Prof. Dr. Hamiyet DÖNMEZ ALTUNTAŞ

Üye : Yrd. Doç. Dr. M. Fatih SÖNMEZ

İmza



ONAY

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulununtarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

...../...../.....

Enstitü Müdürü
Prof. Dr. Meral AŞÇIOĞLU

TEŞEKKÜR

Çalışmalarında bilgi eleştiri ve yardımlarıyla beni yönlendiren, sabır ve desteğini esirgemeyen, bana zaman ayıran Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanı ve tez yöneticim hocam Sayın Prof. Dr. Saim ÖZDAMAR'a,

Değerli hocalarım Prof. Dr. Birkan YAKAN ve Yard.Doç. Dr. M. Fatih SÖNMEZ'e,

Çalışmalarında bilimsel ve manevi yardımlarını esirgemeyen M..K.Dedeman Onkoloji Hastanesi hekimleri Prof. Dr Mustafa ÇETİN, Doç. Dr. Bülent ESER, Yard.Doc. Dr. Fevzi ALTUNTAŞ, Uzm.Dr. Leyla GÜL KAYNAK ve Uzm.Dr. Fatih KURNAZ'a,

Öz veriyle yoğun bir şekilde çalışan ve bu yoğun tempoda hastaların saptanmasında bana yardımcı olan Erişkin Hematoloji Laboratuvarı çalışanları sevgili arkadaşlarım Ayfer AÇIK, Ümran PATAT ve Yasemin TOKDEMİR'e, Sedat BÜYÜKKEKLİK ve Şenol YETKİN'e ,

Manevi desteklerini ve sabırlarını esirgemeyen zor zamanlarımda bana destek veren Fethiye Sağlık Yüksekokulu'nun değerli öğretim elemanları, çok sevdiğim arkadaşlarıma,

Deneysel aşamada ve yazım aşamasında manevi desteğini esirgemeyen hayat arkadaşım eşim Hasan YILDIZ'a ve sabırla annesinin tezi bitirmesini bekleyen biricik oğlum Kerem'ime,

Hayatımın her aşamasında sevgi, sabır, maddi ve manevi destekleri ile yanımda var olan değerli aileme özellikle sevgili anneme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARIN ERİTROSİT MORFOLOJİLERİNİN İNCELENMESİ

ÖZET

Hematolojik maligniteli hastalarda (özellikle lösemik hastalar) anemi, hastanın genel durumunu, yaşam kalitesini, tedaviye yanıtını ve yaşam süresini etkileyen önemli bir faktördür. Bu çalışmada anemili hastalarda ve lösemik vakalarda eritrosit deformasyonlarının elektron mikroskopik incelenmesi amaçlanmış ve elde edilen verilerle malignite tanısına katkı sağlanmaya çalışılmıştır.

Bu çalışma M.K. Dedeman Onkoloji ve Hematoloji Hastanesi Hematoloji Polikliniği'ne başvuran, hematolojik malignite kesin teşhisi konmuş ve henüz tedavi almamış hastaların, periferik kan örneklerinden elde edilen eritrositlerde yapılmıştır. Tam kan örnekleri serum fizyolojik ile dört kez dilüe edilip santrifüj ile çevrilerek eritrositler izole edilmiştir. Eritrositler PBS ile yıkanıp %1.25 glutraldehit içeren PBS ile tespit edilmiştir. Lamel üzerine periferik yayma yapıp kurutulmuş eritrosit süspansiyonu altın paladyum ile kaplanıp stublar üzerine yerleştirilmiştir. Preparatlar LEO 440 marka taramalı elektron mikroskopunda 20 kV'de SE modunda görüntülenmiştir.

Lösemik ve anemili hasta eritrositlerindeki tüm morfolojik değişiklikler taramalı elektron mikroskopunda incelenmiştir. Eritrositler farklı hematolojik malignitelere farklı formasyonlarla gözlenmiştir. Anemili hastalarda ve Akut Myeloid Lösemi'li hastalarda eritrositlerde yoğun miktarda bikonkavite kaybı ve hücrelerde merkezi delikler gözlenmiştir. Akut Lenfositik Lösemi'li hastalarda eritrositlerin yoğun miktarda ekinosit tarzında şekil değişikliğine uğradığı tespit edilmiştir. Kronik Lenfositik Lösemi'li ve Akut Lenfositik Lösemi'li hastalarda yine tırtıklı hücre kenarları olan eritrositler ve pinch hücre formasyonları mevcuttur. Kronik Myeloid Lösemi, Kronik Lenfositik Lösemi ve anemi vakalarında ise ortak olarak stomatosit hücre formları daha yoğun gözlenmektedir.

Çalışmamızda anemik ve lösemik hasta eritrositlerinde bikonkavite kaybı ve poikilositoz ile birlikte farklı hücre formlarına rastlanmıştır. Lenfoid kökenli malignitelere poikilositoza bağlı hücre deformasyonları fazla iken myeloid kökenli malignitelere bikonkavite kaybı, merkezi incelmeler ve hipokrom eritrositler dikkat çekicidir.

Anahtar kelimeler: eritrosit, anemi, lösemi, SEM, morfoloji

AN INVESTIGATION ON THE ERYTHROCYTE MORPHOLOGIES OF PATIENTS WITH HEMATOLOGIC MALIGNANCY

ABSTRACT

Anemia is an important factor affecting the patient's general status of well being, quality of life, response to treatment and life span in patients with hematologic malignancy (especially in leukemic patients). In this study, erythrocyte deformations in anemic and leukemic patients were examined by electron microscopy and the obtained data were used to provide contribution to the diagnosis of malignancy.

This study was performed on the erythrocytes obtained from patients who had presented to the Hematology outpatient clinic of M. K. Dedeman Oncology and Hematology Hospital, who were accurately diagnosed with hematologic malignancy and not received treatment yet. Whole blood samples were diluted four times with normal saline and centrifuged, and erythrocytes were isolated. Erythrocytes were washed with PBS and were fixed by PBS containing 1.25% glutaraldehyde. Erythrocyte suspension, which had been dried by applying peripheral smear on a slide, was covered with gold-palladium and placed on stubs. Preparations were then visualized on LEO 440 scanning electron microscope at 20 kV in SE mode.

All morphological changes in the erythrocytes of leukemic and anemic patients were examined by scanning electron microscope. Erythrocytes were observed to reveal different formations in different hematologic malignancies. High biconcavity loss and central pores in cells were observed in patients with anemia and Acute Myeloid Leukemia. It was also detected that erythrocytes incurred change of shape in the form of high amount of echinocyte in patients with Acute Lymphocytic Leukemia. Patients with and Acute Lymphocytic Leukemia also had erythrocytes with jagged borders and pinch cell formation. Stomatocyte cell forms were commonly observed at higher levels in Chronic Myeloid Leukemia , Chronic Lymphocytic Leukemia and anemia cases.

In our study, biconcavity loss, poikilocytosis and diverse cell forms were encountered in the erythrocytes of anemic and leukemic patients. Cell deformations due to poikilocytosis were higher in lymphoid-based malignancies, while biconcavity loss, central thinning and hypochromia erythrocytes were remarkable in myeloid-based malignancies.

Keywords: erythrocyte, anemia, leukemia, SEM, morphology

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no</u>
İÇ KAPAK	I
KABUL VE ONAY SAYFASI	II
TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
İÇİNDEKİLER	VI
KISALTMALAR	VII
TABLO ve ŞEKİL LİSTESİ	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. PLAZMANIN BİLEŞİMİ	3
2.2. KAN HÜCRELERİ.....	4
2.2.1. Lökositler	4
2.2.2. Trombositler	5
2.2.3. Eritrositler	5
2.3. ANEMİ	11
2.4. ERİTROSİT ŞEKİL BOZUKLUKLARI VE MORFOLOJİK DEĞERLENDİRME.....	16
2.5. LÖSEMİ.....	21
2.5.1. Akut Lenfoid Lösemi (ALL)	22
2.5.2. Akut Myeloid Lösemi (AML)	23
2.5.3. Kronik Myeloproliferatif Hastalıklar ve Kronik Myeloid Lösemi.....	24
2.5.4. Kronik Lenfositler Lösemi (KLL).....	26
2.6. LÖSEMİDE ANEMİ	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
4. BULGULAR	34
4.1. KONTROL GRUBU	36
4.2. AKUT MYELOİD LÖSEMİ (AML).....	37
4.3. AKUT LENFOİD LÖSEMİ (ALL)	39
4.4. KRONİK LENFOİD LÖSEMİ (KLL)	42
4.5. KRONİK MYELOİD LÖSEMİ (KML).....	44
4.6. ANEMİ	45
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	49
6. KAYNAKLAR.....	58
ÖZGEÇMİŞ	

KISALTMALAR

AIS	: Anemi-indükleyen madde
ALL	: Akut lenfoid lösemi
AML	: Akut myeloid lösemi
DPG	: Difosfogliserat
EPO	: Eritropoetin
G-CSF	: Granülosit koloni uyarıcı faktör
GM-CSF	: Granulosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör
GSH	: Glutasyon
GSSG	: Yükseltgenmiş glutasyon
H ₂ O ₂	: Hidrojen peroksit
Hb	: Hemoglobin
Hb SS	: Orak hücre anemisi
Hct	: Hematokrit
IL-1 α	: İnterlökin 1 alfa
IL-1 β	: İnterlökin 1 beta
INF- α	: İnterferon alfa
IFN- γ	: İnterferon-gama
KİA	: Kanserle ilişkili anemi
KHA	: Kronik hastalık anemisi
KLL	: Kronik lenfoid lösemi
KML	: Kronik myeloid lösemi
KMPH	: Kronik myeloproliferatif hastalıklar
MCV	: Ortalama eritrosit hacmi
MIP- α	: Makrofaj inhibitör protein 1-alfa
MDS	: Myelodisplastik sendrom

VIII

Ph kromozomu	: Philadelphia kromozomu
PNH	: Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri
PV	: Polisitemi vera
PY	: Periferik yayma
RA	: Refraktör anemi
RBC	: Periferik kandaki eritrosit sayısı
RDW	: Eritrosit dağılım genişlikleri
SOD	: Süperoksit dismutaz
TFR	: Transferrin reseptör
TNF- α	: Tümör nekrozis faktör-alfa
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa no</u>
Tablo 2.1: WHO'nün anemi için belirlediği Hb, Hct alt sınırları	11
Tablo 4.1: Lösemik ve anemik kan örneklerinin klinik verileri	35
Şekil 2.1: A: Hedef hücre, B: Stomatosit tipte eritrositlerin görünümü	18
Şekil 2.2: A: Ovalomakrosit, B: Mikrosit, C: Kalem hücre, ovalosit	19
Şekil 2.3: A: Miğfer hücre, B: Orak hücre, C: Gözyaşı hücreleri (dakriyosit)	20
Şekil 2.4: Şekil değişiklikleri gösteren hücreler	21
Şekil 2.5: A: Ekinosit, B: Akantosit	21
Şekil 4.1: Kontrol grubuna ait bir periferik yaymada eritrositler	36
Şekil 4.2: Farklı bir kontrol grubunda normal görünümlü eritrositler	36
Şekil 4.3: Normal yapıda eritrositlerin görüldüğü taramalı elektron mikroskop	37
Şekil 4.4: Düşük büyütmede normal görünümlü bir grup eritrosit	37
Şekil 4.5: AML'li bir hastaya ait periferik yaymada eritrositlerde ve normosite kaybı	37
Şekil 4.6: AML'li bir hastaya ait eritrositlerde gözyaşı hücreleri	37
Şekil 4.7: AML'li bir hastaya ait eritrositlerde gözyaşı hücreleri ve tırtıklı kenarlı burr hücreleri	38
Şekil 4.8: AML'li bir hastaya ait eritrositlerde gözyaşı hücreleri ve sferositler	38
Şekil 4.9: AML'li bir hastanın SEM görüntülerinde leptositler ve burr hücreler	38
Şekil 4.10: AML'li bir hastaya ait eritrositlerde makroovalositler ve pinch hücreler	38
Şekil 4.11: AML'li bir hastaya ait eritrositlerde merkezde delinme	39
Şekil 4.12: AML'li bir hastaya ait eritrositlerde burr hücreleri ve ekinositler ile ovalositler	39
Şekil 4.13: AML'li bir hastaya ait eritrositlerde pinch hücreler ile hücre yüzeyinde partiküllerin bulunuşu	39
Şekil 4.14: AML'li bir hastaya ait eritrositlerde makroovalositler ve pinch hücreler	39
Şekil 4.15: ALL'li bir hastaya ait periferik yaymada ekinositler ve makroovalositler ..	40
Şekil 4.16: ALL'li bir hastaya ait periferik yaymada poikilosit, ekinositler	40
Şekil 4.17: ALL'li bir hastaya ait periferik yaymada ekinositler ve makroovalositler ..	40
Şekil 4.18: ALL'li bir hastaya ait periferik yaymada gözyaşı hücreleri	40
Şekil 4.19: ALL'li bir hastanın SEM görüntülerinde ekinosit ve pinch hücre	41
Şekil 4.20: ALL'li bir hastanın SEM görüntülerinde ekinositler, ovalosit ve pinch hücreler	41
Şekil 4.21: ALL'li bir hastanın SEM görüntülerinde kep benzeri stomatositler, partiküller	41
Şekil 4.22: ALL'li bir hastanın SEM görüntülerinde burr hücreler ve ekinositler	41
Şekil 4.23: ALL'li bir hastanın SEM görüntülerinde ekinositler (ok) ile stomatositler	41
Şekil 4.24: ALL'li bir hastanın SEM görüntülerinde stomatositler ve makrositler	41
Şekil 4.25: KLL'li bir hastaya ait periferik yaymada ekinositler	42
Şekil 4.26: KLL'li bir hastaya ait periferik yaymada eritrosit yüzeyinde bazofilik granüller	42
Şekil 4.27: KLL'li bir hastaya ait periferik yaymada burr hücreler	42

Şekil 4.28:	KLL'li bir hastaya ait periferik yaymada burr hücreler, merkezi incelmeler	42
Şekil 4.29:	KLL'li bir hastanın SEM görüntülerinde Kep hücreler, pinch hücreler	43
Şekil 4.30:	KLL'li bir hastanın SEM görüntülerinde kep hücre ve ekinosit	43
Şekil 4.31:	KLL'li bir hastanın SEM görüntülerinde pinch hücreler ile ekinosit	43
Şekil 4.32:	KLL'li bir hastanın SEM görüntülerinde kep hücre, eritrosit yüzeyinde partiküller	43
Şekil 4.33:	KLL'li bir hastanın SEM görüntülerinde burr hücreler, ekinositler	43
Şekil 4.34:	KLL'li bir hastanın SEM görüntülerinde pinch hücre formu	43
Şekil 4.35:	KML'li bir hastaya ait periferik yaymada burr hücreler, eritrositlerde merkezde deliksi görünümler	44
Şekil 4.36:	KML'li bir hastaya ait periferik yaymada burr hücreler, stomatosit	44
Şekil 4.37:	KML'li bir hastaya ait periferik yaymada burr hücreler	44
Şekil 4.38:	KML'li bir hastaya ait periferik yaymada eritrositlerde merkezde deliksi görünümler	44
Şekil 4.39:	KML'li bir hastanın SEM görüntülerinde poikilositoz, pinch hücre ve parçalanmış eritrosit parçacıkları (helmet hücre)	45
Şekil 4.40:	KML'li bir hastanın SEM görüntülerinde burr hücreler ve ekinositler, leptositler, ovalositler	45
Şekil 4.41:	KML'li bir hastanın SEM görüntülerinde leptositler, stomatosit ve pinch hücre	45
Şekil 4.42:	KML'li bir hastanın SEM görüntülerinde leptositler, stomatosit	45
Şekil 4.43:	Anemili hastaya ait bir periferik yaymada merkezi incelme gözlenen hücreler	46
Şekil 4.44:	Anemili hastaya ait bir periferik yaymada incelmış hücreler, stomatositler .	46
Şekil 4.45:	Anemili hastaya ait bir periferik yaymada stomatositler	46
Şekil 4.46:	Anemili hastaya ait bir periferik yaymada ovalositler, gözyaşı hücreleri	46
Şekil 4.47:	Anemili bir hastanın SEM görüntülerinde ovalositler, ekinositler	47
Şekil 4.48:	Anemili bir hastanın SEM görüntülerinde leptositler, pinch hücreler ve burr hücreler	47
Şekil 4.49:	Anemili bir hastanın SEM görüntülerinde eritrositte merkezi delik, eritrosit yüzeyinde partiküller	47
Şekil 4.50:	Anemili bir hastanın SEM görüntülerinde eritrositlerde merkezi delikler, ovalositler,eritrosit yüzeyinde partiküller	47
Şekil 4.51:	Anemili bir hastanın SEM görüntülerinde ovalositler, eritrosit yüzeyinde partiküller	48
Şekil 4.52:	Anemili bir hastanın SEM görüntülerinde kep hücreler, stomatositler	48

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Eritrositler dolaşım sisteminin şekilli elemanlarıdır. Temel görevi solunum gazlarının değişimi olan eritrositler, basit yapılı bikonkav hücrelerdir ve memelilerde çekirdeksizdirler. Çapları ortalama 7.5µm olan bu hücreler organellerini kaybetmişlerdir ve esnek yapıları ile çok küçük çaplı kapiller damarlardan bile geçebilirler. İçerdikleri hemoglobin O₂ taşınmasında rol oynar ve eritrosite kırmızı rengini verir.

Kan hücrelerinin gelişimi, hücre çoğalması ve farklılaşmayı sağlayan etkenlere bağlıdır. Bu etkenler büyüme faktörleri, koloni stimüle edici faktörler veya hematopoetinler olarak adlandırılırlar. Eritrositlerin üretimi için eritropoetin hormonu, demir, folik asit ve siyanokobalamin (vitamin B12) gereklidir. Eritropoetin böbreklerde üretilen ve hemoglobin molekülünün protein komponenti olan globine ait mRNA'nın üretimini uyaran bir glikoproteindir. Eritrositler kemik iliğinde gelişimini tamamlayıp çekirdek, mitokondri ve diğer membranlı organellerini kaybedip dolaşım sistemine katılırlar. Kemik iliğinde olgunlaşma süreci içerisinde çeşitli formlarda bulunurlar. Eritrositler hemositoblastların mitozla farklılaşarak proeritroblastlara dönüşümü ile oluşturulmaya başlar. Proeritroblast ile erişkin eritrosit arasında 3-5 adet hücre bölünmesi ile farklılaşma devam eder. Eritrositin retikülosit formu gelişimin 7. gününde dolaşımda gözlenir. Olgun eritrosit hemoglobin yapılaşmasını tamamlamıştır.

Anemi, eritrosit kitlesinde ve/veya hemoglobin miktarında azalma olarak tanımlanır. Anemi bir hastalık tanısı değil bir bulgudur. “Dünya Sağlık Örgütü”ne göre erişkin bir erkekte hemoglobin (Hb) değerinin 13 gr/dl’nin, kadında ise 12 gr/dl’nin altında olması anemi olarak değerlendirilmektedir. Olgun kan hücreleri sürekli yenilenen ve kısa hayat süreleri olan hücreler olduğu için, hematopoetik organlarda üretilen kök hücre soyu ile bu hücrelerin devamı sağlanır. Anemi hematolojik malignitelerin tamamı ile bağlantılı bir defektir. Refraktör anemi, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri (PNH), hemolitik üremi ve otoimmün hemolitik anemi gibi maligniteler bu defektlerden bazılarıdır. Son yapılan çalışmalarda eritrolösemide hücre serilerinde hem transportu eksikliği belirlenmiştir. Yine myelodisplastik sendrom (MDS), kronik myeloid lösemi (KML) ve akut myeloid lösemi (AML) vakalarında da parsiyel değişikliklerle birlikte kök hücre bozuklukları gözlenmiştir. Bu nedenle tüm hematopoetik sistem yolu etkilenmiştir. Bu, lösemnin anemiden çok eritropoietin eksikliğinden etkilendiğini destekleyebilir. Anemi ayrıca myeloproliferatif bozukluklar ile de ilişkilendirilir. Önceki çalışmalarda KML hastalarında eritrosit membranlarında asimetri kaybı ve çapraz bağlantılı iskelet proteinlerinde membran anormallikleri bildirilmiştir.

Daha önceki pek çok klinik çalışmada hematolojik maligniteli hastalarda özellikle de lösemik hastaların neredeyse tamamında bir anemi hikayesi tanımlanmış fakat bu hastaların eritrosit morfolojilerindeki değişiklikler ile ilgili sistemli bir çalışma yapılmamıştır. Bu çalışma hematolojik maligniteler nedeni ile hemopoetik sistemde defektler oluşmuş anemi ve lösemi türlerinde eritrositlerin yapılarında meydana gelen değişiklikleri inceleyerek aralarındaki morfolojik farklılıkları ortaya koyacaktır. Bu çalışmada, tam kan sayımı ve ışık mikroskobu ile elde edilen bilgilere ek olarak, elektron mikroskobu ile elde edilen sonuçların da, özellikle lösemik vakalar arasındaki farklılıkların ortaya konmasında bir temel oluşturabileceğini; böylece ultrastrüktürel düzeydeki verilerin hematolojik yaklaşımlara yardımcı olabileceğini ve malignite tanısına katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

Kan dokusu, dolaşım sistemi olarak tanımlanan kalp ve damarlar içinde, kapalı bir sistemde tek yönde düzenli olarak akan bir sıvıdan ve şekilli elemanlardan oluşur. Kanın hücreler arası sıvı kısmı plazma olarak adlandırılır. Eritrositler, lökositler ve trombositler ise kanın şekilli elemanlarıdır. Kan, oksijenin (O₂) dokulara taşınması, vücut savunması, hormonların dağıtılmasında taşıyıcı bir araç olarak, olağan hücresel işlevlerin sürdürülmesi için uzak organlar arasında kimyasal mesajların değiş tokuşunu sağlar. Bunların yanı sıra kan, vücut sıcaklığının ayarlanması, asit-baz dengesinin sağlanması ve ozmotik dengenin düzenlenmesinde de işlev görür (1).

2.1. PLAZMANIN BİLEŞİMİ

Kan heparin veya sitrat gibi pıhtılaşmayı engelleyici maddeler içeren bir tüpe konulup santrifüj edildiğinde bir tabakalanma gösterir. Plazma, santrifüj tüpünün üstünde kalan sarımsı, şeffaf hafif kıvamlı sıvı bölümdür, altta kalan çökelmiş kısım ise kanın şekilli elemanlarını içerir. Plazma toplam kan hacminin %55'ini oluşturur ve plazmanın yaklaşık %90'ı sudur. Geri kalan içeriğin %7'sini plazma proteinleri oluşturur. Plazmada ayrıca inorganik tuzlar, aminoasitler, vitaminler, hormonlar, lipoproteinler gibi organik bileşikler bulunur. Kılcal damar duvarları aracılığı ile plazmanın düşük molekül ağırlıklı bileşenleri dokuların hücreler arası sıvısı ile bir denge içindedir. Bu nedenle plazmanın bileşimi, genel olarak hücre dışı sıvının ortalama bileşiminin bir

göstergesidir. Plazma besinleri emildikleri ya da sentezledikleri bölgelerden alarak organizmanın çeşitli bölgelerine dağıtır. Ayrıca metabolik artıkları da kandan alarak, temizleyen boşaltım organlarına taşır (1).

Başlıca plazma proteinleri albumin, globulinler, lipoproteinler, kompleman proteinleri ve kan pıhtılaşmasında etkili olan fibrinojen ve protrombindir. En fazla bulunan protein albumindir ve başlıca görevleri kılcal damarlarda kolloid ozmotik basıncı düzenlemek, dokulara gereksiz sıvı geçişini önlemek ve aksine metabolik ürünlerin geçişinde kolaylık sağlamaktır. Globulinler ise bağışıklık sisteminde hormonların, lipidlerin ve metal iyonlarının taşınmasında iş görürler. Lipoproteinler; trigliseritlerin karaciğere, karaciğerden diğer vücut hücrelerine taşınmasında, kolesterolün karaciğerden yine vücut hücrelerine taşınmasında rol oynarlar. Kompleman proteinleri ise mikroorganizmaların yıkımında ve iltihabın yok edilmesinde iş görürler (2).

2.2.KAN HÜCRELERİ

Birim kan içindeki eritrosit yüzdesi hematokrit (Hct) değerini verir. Normal Hct değeri erkeklerde %40-50, kadınlarda ise %35-45'dir. Santrifüj tüpünde, eritrositler üzerindeki beyaz, sarımtırak örtü lökositler tarafından oluşturulur. Lökositler kanın yaklaşık %1'ini oluştururlar ve eritrositlere göre daha az yoğundur. En üst kısımda ise en az yoğunluklu trombositler gözle görünmeyen ince bir katman oluştururlar.

2.2.1.Lökositler

Periferik kanda dolaşan lökositler granülositler (nötrofil, eozinofil, bazofil) ve agranülositlerden (monosit ve lenfosit) oluşur. Değişik hücrelerin oluşturduğu lökositler oluştukları kaynağa göre myeloid veya lenfoid, işlevlerine göre fagositler veya immünositler, çekirdek morfolojilerine göre parçalı (polimorf nükleer) veya tek çekirdekli (mononükleer), sitoplazmik granüllerinin olmasına göre granülositler olarak isimlendirilir (1-3).

Lökosit sayısı normal erişkinde bir mm^3 kanda 4000-10000 ($4-10 \times 10^9/\text{L}$) arasında değişir. Dokulara göç ederek çok yönlü işlevlerini yerine getirirler ve çoğu apoptozis ile ölür. Kan dolaşımında iken lökositler küre biçimindedir, ancak bazıları kan damarlarını terk edip doku içine geçtiklerinde amipsi bir şekil alır.

2.2.2.Trombositler

Trombositler 2-4 μm \AA apında yassı, çekirdek içermeyen bikonveks disk şeklinde veya oval şekilli hücre parçacıklarıdır. İnsanda 1mm^3 kanda 150-450 bin kadar trombosit bulunur. Kemik iliğinde megakaryosit olarak isimlendirilen yoğun kromatin içerikli çekirdeklere sahip, polipoid dev hücrelerden köken alırlar. Kan damarlarının yaralanmasında yara yerinde kümelenerek yara yerinin kapatılmasını sağlar, kanın pıhtılaşmasını sağlar ve kan kaybını önler (1-3).

2.2.3.Eritrositler

Eritrositler, içerdikleri hemoglobine (Hb) O_2 bağlayarak taşıyan kırmızı kan hücreleridir. 1mm^3 kanda yaklaşık 4.5-5.5 milyon ($4,5-5,5 \times 10^{12}/\text{L}$) arasında değişir. İnsanlarda eritrositler çekirdeksiz ve bikonkav disk şeklindedir. İzotonik sıvı bir ortamda \AA apları 6-9 μm arasında değişir, kalınlıkları ise kenar bölgelerinde yaklaşık 2.6 μm , orta kısımda ise 0.8 μm civarındadır. Biçimlerinin bikonkav olması alyuvarların yüzey hacim oranlarının yüksek olmasına ve daha fazla gaz taşımalarına olanak sağlar (1-5). İleri derecede özelleşmiş olan eritrositlerin toplam ağırlıklarının yaklaşık %34'ünü hemoglobin oluşturur. Eritrositlerde nükleus, mitokondri, ribozom, lizozom, endoplazmik retikulum, Golgi aygıtı gibi hücre içi organeller içermediğinden protein ve nükleik asit sentezi yapılamaz, lipid metabolizması ise son derece kısıtlıdır.

Eritrosit Membranı ve Hücre İskeleti

Eritrosit membranı, 6 nm kalınlığındadır. Membranın %50'si protein, %40'ı lipid, %10'u karbonhidrattan oluşur. Lipidler hücre membranında dayanıklı bir yapı oluştururlar. Proteinlerin yaklaşık yarısı ikili lipid katmanı içerisinde bulunur ve bütünleşik zar proteinleri olarak isimlendirilir. Lipid tabakasına sıkıca yapışmış proteinler integral proteinler olarak isimlendirilir. Glikoforin ve band 3 integral proteinlerdir. İntegral proteinlerin polipeptit zincirleri, membranın her iki tarafında da görülür; bunların fonksiyonlarının O_2 ve CO_2 taşınmasıyla ve Cl^- iyonlarının difüzyonu ile ilişkili olduğu sanılmaktadır. Ekstrinsik proteinler ise integral proteinlerle kovalent olmayan bağlar yapan, eritrosit membranının dış yüzeyi ile ilişkili periferel proteinlerdir (4, 6).

Eritrosit membranı, Cl^- ve HCO_3^- gibi anyonlara geçirgendir; fakat Na^+ ve K^+ gibi katyonlara geçirgen değildir. Eritrositlerde K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} katyonları ile Cl^- ve

HCO_3^- anyonları bulunur; en önemli katyon K^+ 'dur. Eritrosit membranında hücre içi ile hücre dışı arasında iyon dengesini sağlayan pompa sistemleri bulunur; bu pompa sistemleri, Na^+/K^+ ATPaz ve Ca^{2+} ATPaz gibi enzimlerin etkisiyle çalışırlar. Eritrositlerde karbonik anhidraz, katalaz, peptidaz, kolinesteraz, anaerobik glikoliz yolu ve pentoz fosfat yolu enzimleri bulunur. ADP, ATP ve NADP^+ eritrositlerin önemli yapı taşlarıdır, inorganik fosfor ve 2,3-difosfogliserat da eritrositlerde önemli fosfor bileşikleridirler (4).

Spektrin, band 4, aktin, ankrin adı verilen integral proteinlerin eritrosit biçimini belirleyen bir zar iskeleti görevi gördükleri düşünülmektedir. Spektrin hücre zarındaki çeşitli bileşenlerin hücre iskeletinde yer alan diğer öğeler ile bağlantı yapmasını sağlar. Bu şekilde eritrosit zarını güçlendiren bir ağ yapısı da oluşturur. Bu ağ hücre zarının esnekliğini sağlar ve kılcıl damarlardan geçişte bu özellik büyük önem taşır (4, 7, 8).

Eritrositlerin içindeki osmotik basınç, plazmadaki gibi %0,9'luk NaCl çözeltisinin osmotik basıncına eşittir ve bu durum izotonik olarak ifade edilir. Eritrositler hipertonic bir ortamda bulunurlarsa büzülerek küçülürler, **ekinosit** adını alırlar; hipotonik bir ortamda bulunurlarsa su alarak şişerler ve sonunda membranlarının bütünlüklerinin bozulmasıyla içerdikleri hemoglobinin dış ortama dağılır ki bu durum **hemoliz** olarak tanımlanır. Eter, kloroform, safra tuzları, deterjanlar, yılan zehiri gibi bazı biyolojik toksinler, donma ve UV ışınları hemolize neden olurlar; patolojik durumlarda vücutta meydana gelen hemolizden sonra hemoglobinüri görülebilir (4).

Hematopoez

Olgun kan hücreleri sürekli yenilenen ve kısa hayat süreleri olan hücreler olduğu için, hematopoetik organlarda üretilen kök hücre soyu ile bu hücrelerin devamı sağlanır. Embriyogenezin erken evrelerinde kan hücreleri vitellus kesesi mezoderminden gelişmektedir. Daha sonra, karaciğer ve dalak kısa bir süre için geçici hematopoetik dokular olarak görev yapar. İkinci aydan itibaren klavikula kemikleşmeye ve içinde kemik iliğini oluşturmaya başlar. İskeletin geri kalanının doğum sonrası kemikleşmesi hızlandıkça, özellikle yassı kemiklerin kemik iliği giderek artan ölçüde hematopoetik bir doku özelliğini alır (1, 5).

Doğumdan sonra ve çocukluk çağına kadar, eritrositler, granüler lökositler, monositler ve trombositler kemik iliğine yerleşmiş kök hücrelerin farklılaşması ile meydana gelirler. Kök hücreler kendini yenileme yeteneğine sahip çok yönlü farklılaşabilen pluripotent

hücrelerdir. Bu hücrelerin bazıları rezerv hücreler olarak kök hücre havuzunda korunurken bir kısmı da geri dönüşümsüz olarak farklılaşarak kan hücrelerini oluşturur (1, 2, 5).

Pluripotent kök hücreler, yetenekleri kısıtlanmış multipotent lenfoid veya multipotent myeloid hücre serisini meydana getirirler. Hematopoez, farklılaşma ilerledikçe yetenekleri azalan kök hücrelerden oluşan hücrelerin eşzamanlı, sürekli çoğalması ve farklılaşması sürecidir. Bir lenfoid kök hücreden köken alan soylar lenfositleri oluştururken bir myeloid kök hücreden köken alan soylar, hepsi aynı soydan olmak üzere eritrositleri, granülositleri, monositleri ve megakaryositleri oluşturabilirler. Myelopoetik hücrelerin farklılaşma ve olgunlaşması, sitokinler ya da büyüme faktörleri olarak bilinen, endojen kaynaklı glikoproteinler tarafından düzenlenir. En iyi bilinen üç myeloid gelişme faktörü, eritropoetin (EPO), granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) ve granulosit-makrofaj koloni uyarıcı faktördür (GM-CSF). Megakaryosit ve trombositlerin gelişimindeki primer düzenleyici faktör olan trombopoetin yeterli *in vitro* çalışmaların bulunmaması sebebiyle tam olarak tanımlanmamıştır (1-3, 5).

Kan hücrelerinin gelişimi hücre çoğalması ve farklılaşmayı sağlayan etkenlere bağlıdır. Bu etkenler büyüme faktörleri, koloni stimüle edici faktörler veya hematopoetinler olarak isimlendirilir. Eritrositler, hemositoblastların mitozla farklılaşarak proeritroblastlara dönüşümü ile oluşturulmaya başlar. Proeritroblast ile erişkin eritrosit arasında 3-5 adet hücre bölünmesi ile farklılaşma devam eder. Eritrositin retikülosit formu gelişimin 7. gününde dolaşımda gözlenir. Eritrositlerin üretimi için EPO hormonu, demir, folik asit ve siyanokobalamin (vitamin B12) gereklidir. EPO böbreklerde üretilen ve hemoglobin molekülünün protein komponenti olan globine ait mRNA'nın üretimini uyaran bir glikoproteindir (9-12).

Eritrosit Metabolizması

Eritrositlerde hemoglobin yapısındaki Fe^{2+} şeklinin korunması, düşük Na^+ ve yüksek K^+ düzeyinin sürdürülmesi, düşük Ca^{2+} düzeyinin sürdürülmesi, Hb ve diğer proteinlerdeki tiyol gruplarının oksidasyonunun önlenmesi, eritrosit membran ve iskeletinin bütünlüğünün korunması için enerji gerekmektedir.

Eritrositler, yaşamlarını korumak ve sürdürmek için gerekli enerjiyi glukozdan sağlarlar. Glukozun anaerobik glikoliz ve pentoz fosfat yolunda yıkılımı, eritrositlerin enerji gereksinimini karşılar.

Eritrositlerde glukozun %90 kadarı anaerobik olarak glikolitik yol ile yıkılır ve glukozun glikoliz yolunda yıkılımı sırasında pirüvat oluşur. Ancak eritrositlerde mitokondriyal sistemler bulunmadığından pirüvat, sitrat döngüsünde metabolize edilemez; laktik aside dönüşür. Eritrositlerde glukozun glikoliz yolunda yıkılması sırasında 2 ATP tüketilmekte ve 4 ATP oluşmaktadır, ve sonuçta net kazanç 2 ATP olmaktadır. Eritrositlerde glikolitik yol, dokularda oksijenin hemoglobinden ayrılmasında önemli rol oynayan 2,3-bisfosfogliserat oluşumunun da en önemli kaynağıdır. Ancak glikolizin 2,3-bisfosfogliserat yapımında kullanılması, fosfogliserokinaz aşamasındaki ATP oluşumunun atlanmasına yol açar ve net ATP kazancı sıfır olur (4, 6).

Eritrositlerde glikolitik yol, aynı zamanda NADH sağlar. Hb oksijene bağlanması ve salıverilmesi sırasında Hb yapısındaki iki değerlikli demirin üç değerlikli demire yükseltgenmesi ile methemoglobin oluşur; NADH, methemoglobin yapısındaki üç değerlikli demirin yeniden kullanılmak üzere iki değerlikli demire indirgenmesinde görevli enzimler için gereklidir.

Glukozun pentoz fosfat yolunda yıkılımı sırasında NADPH oluşur. Hb oksijen bağlanması sırasında güçlü bir oksidan olan süperoksit anyonu oluşur. Son derece toksik olan süperoksit anyonu, süperoksit dismutaz (SOD) etkisiyle hidrojen perokside dönüşür. Hidrojen peroksit (H_2O_2) de toksiktir; katalaz ve glutatyon peroksidaz ile etkisiz hale getirilir. H_2O_2 'in glutatyon peroksidaz ile etkisiz hale getirilmesi sırasında glutatyon (GSH) yükseltgenir ve yükseltgenmiş glutatyon (GSSG) haline dönüşür. Yükseltgenmiş glutatyonun indirgenerek yeniden kullanılabilir hale dönüşmesi için, pentoz fosfat yolunda elde edilen NADPH kullanılmaktadır. NADPH, methemoglobin yapısındaki üç değerlikli demirin yeniden kullanılmak üzere iki değerlikli demire indirgenmesinde de kullanılır (6, 13).

Eritrositlerin yaşlanmasıyla eritrosit membranındaki pompa sistemlerinin aktiviteleri azalır, iyon dağılımında değişiklikler olur; eritrosit içinde Na^+ ve Ca^{2+} iyonları konsantrasyonu artarken K^+ iyonu konsantrasyonu azalır. İyon dağılımındaki değişiklikler sonunda eritrositler parçalanırlar. Eritrositlerin ömrü, insanda ve köpekte yaklaşık 120 gün, sıçanda 100 gün kadardır. İnsanda her gün eritrositlerin 1/120'si retiküloendotelial sistemde parçalanmakta ve bunlardan 6,5-7 g kadar hemoglobin açığa çıkmaktadır (4, 6).

Hem Sentezi ve Hemoglobin

Hemoglobin iki kısımdan oluşur: bir hem molekülü ve bir protein zinciri olan globin. Hem, ferrik demir atomunun bir protoporfirin halkasına tutunmasıyla oluşur. Hem sentez yolundaki değişik enzim kusurları porfirilere, enzim dışındaki kusurlar ise sideroblastik anemilere yol açar. Hb molekülü her biri demir içeren hem halkası ve dört globulin zincirinden oluşan bir tetramerdir.

Dört globulin sentezinden ikisi α zinciri diğer ikisi ise β , δ veya γ zincirleridir. Erişkindeki majör Hb olan HbA, iki α - β dimerinden oluşur. Her globulin zinciri bir oksijen molekülü taşıyabilir, yani Hb tetrameri 4 oksijen molekülü taşıyabilir. Globulin zincirleri oksijen affiniteleri birbirinden farklı olan, değişik üç boyutlu konfigürasyonlar gösterebilir. Hb tetramerinin yapısını değiştiren faktörler Hb'in oksijen affinitesini etkileyerek doku oksijenizasyonunun daha etkin bir şekilde gerçekleşmesine katkıda bulunur (1-3).

Hb'in oksijene affinitesi değişik faktörlerden etkilenir; bunların en önemlileri 2,3-difosfogliserat, (2,3DPG), pH ve ısıdır. Oksijen affinitesinin temel belirleyicisi Rapoport-Luebering şantında üretilen 2,3DPG'nin hücre içi konsantrasyonudur. Deoksihemoglobin konsantrasyonunda artış 2,3DPG konsantrasyonunun artmasına yol açar; bu Hb'nin oksijene affinitesini azaltır ve doku oksijenizasyonunu arttırır. Asidoz, Hb'in oksijene affinitesini azaltır (Bohr Etkisi), ısı artışı da benzer etki gösterir. Asidoz ve ısı artışı egzersiz gibi oksijen ihtiyacının arttığı durumlarla ilişkilidir (4, 6, 13).

Demir Dağılımı ve Metabolizması

Demir (Fe) yeryüzünde bulunan minerallerin en yaygınıdır. Tüm canlı hücreler çoğalmak ve işlevlerini yapmak için demire gereksinim duyarlar. Bu nedenle demir eksikliği en sık rastlanılan bozukluktur. Demir eksikliği anemisi ve demir eksikliği özdeş terimler değildir. Anemi olmaksızın demir eksikliği bulunabilir. Anemi demir eksikliğinin ileri evrelerinde görülen bir tablodur. Hematolojik bozukluklar içerisinde en yaygın olanı demir eksikliği anemisidir. Çünkü Fe eritropoez için temel bir gereksinimdir ve hem'in yapısında bulunur.

Normalde insan vücudundaki toplam Fe miktarı 2-6 gram arasında değişir. Kadınlarda çoğunlukla bu miktar daha düşüktür. Ortalama rakam erkeklerde 50 mg/kg,

kadınlarda 35 mg/kg.'dır. Fe'in büyük bir kısmı (%80) Hb içinde yer alır, bunu depo formları izler. Depo Fe iki tiptir; Ferritin ve Hemosiderin (3, 4, 13).

Ferritin suda eriyebilir. Bu nedenle plazma dahil tüm vücut sıvılarında bulunur. Bütün vücut hücrelerinde özellikle dalak, karaciğer, kemik iliği, iskelet kaslarında mevcuttur. Plazma ferritini toplam vücut demir depolarını yansıtan iyi bir rehberdir, bu nedenle klinikte plazma Fe ölçümü sık kullanılır. Ferritin acil kullanım için gerekli Fe depo formudur.

Hemosiderin suda erimez, sıvılarda bulunmaz. Ferritin agregatlarından oluşmuştur. Başlıca yer aldığı dokular; dalak, karaciğer ve kemik iliğindeki makrofaj-monositlerdir. Uzun vadede kullanılabilen Fe depo formu hemosiderindir. Prusya mavisi ile koyu maviye boyanır.

Fe'in insan vücuduna alınımı gıdalarladır. Alınan Fe'in ortalama %10'u absorbe edilir. Gereksinim ve absorpsiyon doğru orantılıdır. Başlıca absorpsiyon yeri duodenumdur. Gastrointestinal kanalın her yerinden absorbe olabilir. Absorbe olan Fe transferrine bağlanarak kemik iliğine, demir depoları ve diğer dokulara taşınır. Günlük Fe ihtiyacı sağlıklı ve yetişkin bir erkekte 1 mg kadardır. Bu miktar diyetle dışarıdan sağlanır. Kadınlarda, menstrual sikluslar, gebelik ve laktasyon neden ile gereksinim daha fazladır. Hb yapımı için gerekli olan Fe'in çoğu yıkılan eski eritrositlerden sağlanır.

Diyetle alınması gereken günlük miktarın alınamaması durumunda depolardaki Fe kullanılır. Uzun süreli Fe eksikliği depoların boşalmasına yol açar. Fe dengesi absorpsiyonla ayarlanır. Gereksinim artınca emilim artar. Emilim ile ilgili tüm mekanizmalar iyi bilinmemektedir. Fe vücuttan atılımı için özel bir yol yoktur. Dökülen ve harap olan hücreler yolu ile dolaylı olarak atılır (gastrointestinal, genitoüriner, cilt epiteli). İdrar ve ter ile çok az miktarda Fe atılır (3, 13).

Demir Absorpsiyonu

Fe emiliminin çoğu ince bağırsakların proksimalinde, özellikle duodenumda gerçekleşir. Fe'in emilmesi için iki basamaktan geçmesi gerekir: gastrointestinal sistemi döşeyen mukozal hücreler tarafından emilimi ve mukozal hücrelerden plazmaya geçişi.

Vücut Fe depolarını düzenlediği öne sürülen iki mekanizma vardır. Mekanizmalardan birincisi depo düzenleyici, ikincisi ise eritroid düzenleyici olarak adlandırılır. Depo düzenleyici temel olarak hem dışı (non-hem) Fe'in gastrointestinal sistemden emilimini

kontrol eder, emilim Fe depolarıyla ters orantılıdır. Eritroid düzenleyici eritropoez tarafından yönlendirilir; artmış eritropoez Fe emilimini de artırır. Eritroid düzenleyici depo düzenleyiciden daha baskındır: örneğin kronik olarak eritropoezin artmış olduğu kronik hemolitik anemi durumunda vücut Fe depoları artmış olmasına rağmen Fe emilimi yüksek oranda devam eder. Fe emiliminde temel kısıtlayıcı faktör Fe'in mukoza hücrelerinden plazmaya geçişidir (4, 13).

Demir Transportu

Fe plazmada transferine bağlı olarak taşınır. Transferrin ferik Fe'e affinite gösteren ve karaciğerde üretilen bir proteindir. En çok eritroblastlarda olmak üzere hemen tüm hücrelerin üzerinde Fe transferrin kompleksleri için özel reseptörler bulunur. Fe transferrin kompleksi transferrin reseptörüne bağlandıktan sonra hücre içine fagosite edilir. Hücre içinde Fe transferinden ayrılır, transferrin reseptörü hücre yüzeyine dönerken transferrin de dolaşıma geri verilir (4, 13, 14).

2.3. ANEMİ

Anemi klinik olarak hasta için geçerli referans aralığının altında bulunan kan Hb veya Hct değeri şeklinde tanımlanır. Referans değerleri sağlıklı bir grup hastanın Hb veya Hct değerlerine göre belirlenmiş ve toplumun %95'ini içine alan değerlerin bulunduğu aralık olarak tanımlanmıştır. Hb ve Hct değerleri yaş ve cinse göre değişkenlik gösterdiğinden referans aralık belirlenirken bu parametrelere göre düzeltmeler yapılmalıdır. Yüksek rakım gibi faktörler de Hct düzeyleri üzerinde etkilidir.

Dünya Sağlık Örgütü(WHO) kriterlerine göre Hb ve Hct için bazı alt limitler belirlenmiştir (Tablo 2.1).

Tablo 2.1: WHO'nün anemi için belirlediği Hb, Hct alt sınırları

	Erkek	Kadın
Hemoglobin (gr/dl)	< 13	< 12
Hematokrit (%)	< 42	< 37

Anemi aşağıda belirtildiği gibi çok sayıda etkene bağlı gelişebilmektedir;

A.Aplastik Anemi: Kemik iliği aplazisi, fonksiyonel kemik iliği yokluğu anlamındadır. Şiddetli nükleer bombardımanlarda, aşırı x-ışını uygulamalarında, endüstriyel, kimyasal maddeler hatta ilaçlar gibi kişiyi duyarlı hale getiren şeylere maruz kalan bireyde birkaç hafta içinde ölümcül anemi ortaya çıkar. İki farklı safhada ortaya çıkabilir;

1. Hematopoietik kök hücre diferansiyasyon ve proliferasyon bozukluğu;

-Aplastik anemi, myelodisplastik sendrom

2. Eritroid öncül hücrelerin diferansiyasyon ve proliferasyon bozukluğu;

-Saf eritroid seri aplazisi, konjenital diseritropoietik anemi.

-Endokrin bozukluklara ve kronik böbrek yetmezliğine bağlı anemi.

B.Hemolitik anemi: Çeşitli alyuvar anormallikleri, hücreleri frajil hale getirerek özellikle dalaktaki kapillerden geçerken kolaylıkla parçalanmalarına sebep olur. Bazı hemolitik hastalıklarda alyuvar normal sayıda ya da normalden daha hızlı üretilse bile, alyuvar yaşam süresi o denli kısadır ki, ciddi anemiler ile sonuçlanır.

C.Megaloblastik Anemi: Vitamin B12, folik asit gibi yapıtaş faktörlerin herhangi birinin azalması ile kemik iliğinde eritroblast yavaşlayacaktır. Sonuç olarak, tuhaf şekilli, geniş megaloblastlar gelişir. Bu hücreler kolaylıkla parçalanır, bireyin yeterli sayıda alyuvara şiddetle gereksim duymasına yol açar.

D.Hb Sentez Bozukluğuna Bağlı Anemi: Demir eksikliği, kronik hastalık anemisi, talasemi, kansere bağlı, kurşun zehirlenmesi, sideroblastik vs.

E.Kanamalara Bağlı Anemi: Hızlı kan kaybından sonra, vücut plazmayı 1 ile 3 gün içerisinde yerine koyar fakat bu alyuvar konsantrasyonunun düşmesine neden olur. Eğer ikinci bir kan kaybı olmazsa alyuvar konsantrasyonu 3 ile 6 gün içerisinde normale döner. Kronik kan kaybında, kişi sıklıkla hemoglobin oluşumu için yeterli demiri kaybedilen hızla bağırsaklardan karşılayamaz. Bu yüzden mikrositik hipokrom anemi ortaya çıkar.

Eritrosit yapım eksikliğine bağlı anemiler etkene bağlı olarak normositik, mikrositik hipokromik veya makrositik olabilir. Yıkım artışına veya akut kan kaybına bağlı anemiler genellikle normokromik ve normositiktir (3, 14).

Anemi fizyolojik olarak da sınıflandırılabilir;

A. Eritrosit üretim bozuklukları

1.Kemik iliği yetersizliği

a.Aplastik anemi

b.Pure red cell anemi

c.Kemik iliği işgali

d.Pankreatik yetersizlik+kemik iliği hipoplazisi

2.Bozulmuş eritropoetin üretimi

a.Kronik böbrek hastalığı

b.Hipotiroidizm

c.Kronik inflamasyon

d.Protein malnutrisyonu

e.Anormal hemoglobinler

B. Eritrosit maturasyon bozukluğu ve ineffektif eritropoezis

1.Sitoplazmik matürasyon anormallikleri

a.Demir eksikliği

b.Talasemik sendromlar

c.Sideroblastik anemiler

d.Kurşun zehirlenmesi

2.Nükleer matürasyon anormallikleri

a.Vit.B12 eksikliği

b.Folik asit eksikliği

c.Orotik asidüri

3.Primer diseritropoetik anemi

4.Eritropoetik porfria

5.Refrakter sideroblastik anemi+pankreas yetmezliği+kemik iliğinde vakuolizasyon

C. Hemolitik anemiler

1.Hemoglobin defektleri

a.Strüktürel

b.Sentez hız kusuru

- 2.Membran defektleri
- 3.Metabolizma defektleri
- 4.İmmun nedenlerle oluşanlar
- 5.Mekanik nedenlerle oluşanlar
- 6.Termal nedenlerle oluşanlar
- 7.Oksidan nedenlerle oluşanlar
- 8.Enfeksiyöz nedenlerle oluşanlar
- 9.Paroksizmal Noktürnal Hemoglobinüri
- 10.Plazma lipid anormalliklerine bağlı olanlar

şeklinde sınıflandırılır. Eritrosit boyutlarına göre anemi sınıflandırıldığında;

A. Mikrositik anemiler

- 1.Demir eksikliği anemisi
- 2.Kronik kurşun zehirlenmesi
- 3.Talasemik sendromlar
- 4.Sideroblastik anemiler
- 5.Kronik inflamasyon
- 6.Unstable hemoglobinopati'ler

B. Makrositik anemiler

- 1.Megaloblastik kemik iliği ile birlikte
 - a.Vit.B12 eksikliğine bağlı anemiler
 - b.Folik asit eksikliğine bağlı anemiler
 - c.Herediter orotik asidüri d.B1 vitaminine cevap veren megaloblastik anemi
- 2.Kemik iliğinde megaloblastik değişiklik olmaksızın
 - a.Aplastik anemi
 - b.Diamond-Blackfan sendromu

- c.Hipotiroidizm
- d.Karaciğer hastalığı
- e.Kemik iliği infiltrasyonu
- f.Diseritropoetik anemi

C. Normositik anemiler

1.Konjenital hemolitik anemiler

- a.Hemoglobinopati'ler
- b.Enzim defektleri
- c.Membran defektleri

2.Akiz hemolitik anemiler

- a.Antikora bağlı anemiler
- b.Mikroanjiopatik hemolitik anemiler
- c.Enfeksiyona bağlı anemiler

3.Akut kan kaybı

4.Splenik göllenme

5.Kronik renal hastalık (14,15).

Anemi hematolojik malignitelerin tamamı ile bağlantılandırılmıştır (16, 17, 18). RA, PNH, hemolitik üremi ve otoimmün hemolitik anemide klinik özellikleri bellidir (19-22). Son yapılan çalışmalarda eritrolösemik hücre serisinde hem transportunda eksiklik belirlenmiştir (23). MDS, KML, ve AML'de parsiyel değişikliklerle birlikte klonal kök hücre bozuklukları görülmüştür (24-28). Bu nedenle tüm hemapoetik sistem yolu etkilenmiştir.

Anemi ayrıca myeloproliferatif bozukluklar kronik lenfositik lösemi (KLL), KML ve çocukluk çağı lösemileri ve granüler lenfositik lösemiler ile de bağlantılıdır (24-28). Çalışmaların bir bölümünde, KML hastalarında eritrositlerde asimetri kaybı ve iskelet proteinlerinde membran anormallikleri rapor edilmiştir (29). Düşük Hb düzeyli ALL'li çocuklardan elde edilen eritrositlerde normal eritrositlere göre asimetri farklılıkları ve

fragilitede artış gözlenmiştir (28). Ayrıca hipoplastik anemili hastalarda da genellikle akut veya kronik lösemiye dönüş gözlenir (30, 31).

Sıklıkla aneminin birden fazla sebebi olduğu kabul edilmiştir. Hemolitik bir olayın bulunduğu hastalarda eritropoezin ve folik asit ihtiyacının artması sonucu folik asit yetmezliği gelişebilir. Ağır hasta bir kişideki anemi sıklıkla birden fazla faktöre bağlıdır. Neoplastik hastalıklara bağlı kemoterapötik ilaç alan hastalarda kemik iliği hipoplazisi ve anormal myelopoezis sonucu anemi olabilir (15).

Eritropoez

Eritropoez hematopoezin temel taşlarından biridir ve eritrositlerin normal döngüsü için gereklidir. Eritroid seri öncül hücrelerin normal çoğalma ve farklılaşması için, Fe, folat ve vitamin B12 gereklidir. Eritropoezin fizyolojik kontrolü, hematopoietik büyüme faktörleriyle sağlanmaktadır. Önemli bir hematopoietik büyüme faktörü olan EPO, başlıca böbrekte (%90) sentez edilen glikoprotein yapısında bir hormon olup kemik iliğinde bulunan reseptörüne bağlanarak eritroid serinin öncü hücrelerinin proliferasyonunu ve diferansiasyonunu sağlar (9-12).

Kanserle ilişkili anemisi olan bir grup hastada eritroid öncül hücreler EPO'ya normal cevap verebilmekteyken, bir grup hastada EPO cevabı bozulmuştur. Kanserle ilişkili anemisi olan hastalarda görülen yetersiz ve/veya uygunsuz EPO cevabına bazı sitokinlerin katkısı olduğu bildirilmektedir. İnterlökin 1 alfa (IL-1 α) ve İnterlökin 1 beta (IL-1 β), Tümör nekroze edici faktör-alfa (TNF- α), Makrofaj inhibitör protein 1-alfa (MIP- α) gibi sitokinler hem EPO yapımında azalmaya neden olmakta hem de kemik iliğinde eritroid öncül hücrelerinin çoğalmasını doğrudan baskılayabilmektedirler (32).

2.4. ERİTROSİT ŞEKİL BOZUKLUKLARI VE MORFOLOJİK DEĞERLENDİRME

Periferik kan örnekleri May Grünwald-Giemsa yöntemi ile boyanıp ışık mikroskopunda incelendiğinde aneminin eritrosit boyutu ve yapısına dayalı olarak tanımlanması sağlanır. Yine periferik kan yaymalarının mikroskopik olarak incelenmesi bazı özel morfolojiye sahip eritrosit hastalıklarının tanısında önemlidir. Yaymalarda eritrositler boyanma, büyüklük değişiklikleri ve şekil değişiklikleri açısından değerlendirilir (3, 33).

Boyanma Değişiklikleri (3, 33-35)

Normokromi: Normal eritrositler pembe, mor renkte boyanır ve ortalarında genişliği hücre çapının 1/3 ini aşmayan, soluk, yuvarlak bir alan bulunur. Eritrositlerdeki bu yapı Normokromi adını alır.

Hipokromi (hipokromazi): Eritrositin ortasındaki soluk alan genişlemiştir. Ağır hipokromilerde eritrositler halka (yüzük) şeklini almıştır. Hipokromi hemoglobinin sentezi bozukluğunu gösterir. Başlıca demir eksikliği anemisinde, talasemide ve sideroblastik anemide görülür

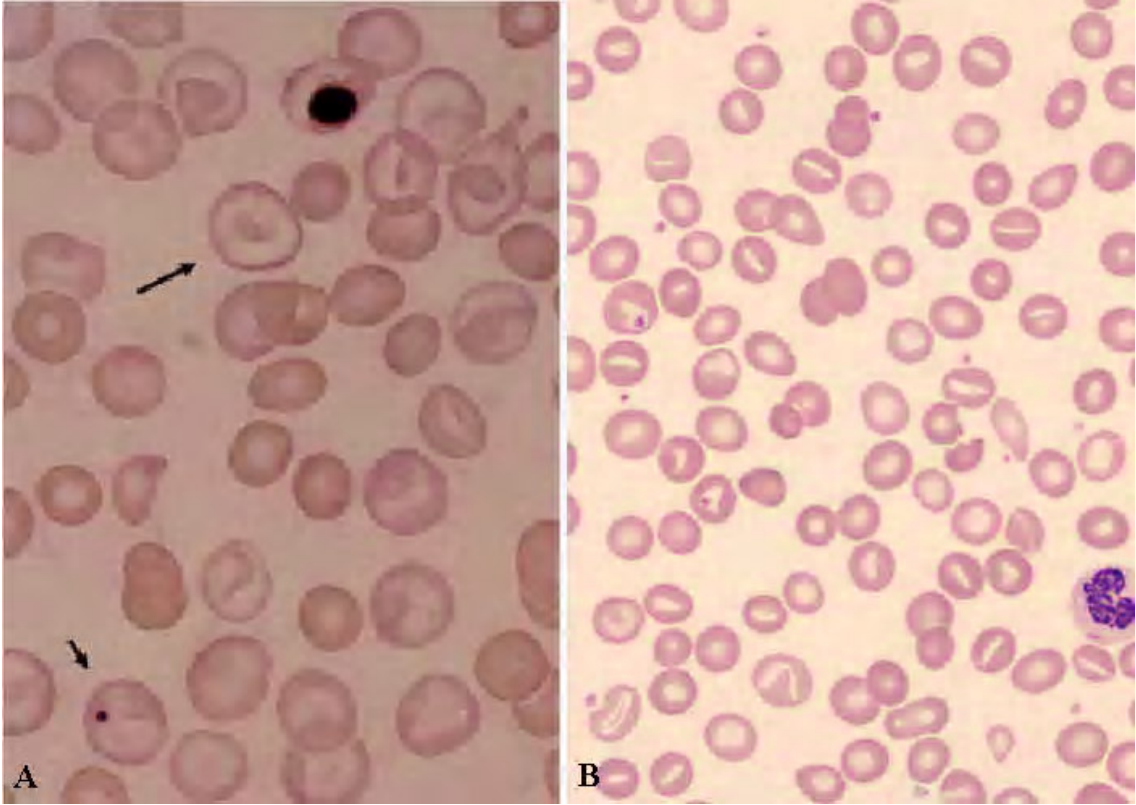
Hiperkromi (hiperkromazi): Sferositler normal eritrositlere göre daha koyu boyanırlar. Ortalarındaki soluk alan kaybolmuştur.

Anizokromi (anizokromazi): Eritrositlerin bir bölümü normokrom, bir bölümü ise hipokrom boyanmıştır. Bu durum iki ayrı eritrosit topluluğunun bir arada olduğunu gösterir. Demir eksikliği anemisinde tedaviye yanıtın alınmaya başlandığı dönemde, mikrositik ya da makrositik anemili bir hastaya normal eritrositlerle transfüzyon yapıldığında, sferositozla giden hastalıklarda ve sideroblastik anemilerde anizokromi görülebilir.

Polikromazi: Sitoplazma farklı tonlarda boyanmıştır. Sitoplazmada poliribozomların henüz tamamen kaybolmadığına işaret eder. Normalde eritrositlerden biraz daha büyük olan retikülositler polikromatik boyanırlar. Bu nedenle retikülositoz durumlarında (örn. akut kan kaybı, hemoliz) yaymalarda polikromazi ile karşılaşılır. Polikromazi ayrıca bir diseritropoez (eritrosit yapımında bozukluk) bulgusudur (örn. Myelodisplastik Sendrom; MDS).

Hedef (Target) hücresi: Hücrenin ortasında, boya almış küçük yuvarlak bir alan vardır. Bunu soluk bir halka çevirir. En dışta gene Hb'li dar bir alan yer alır. Bu boyanış özelliği ile eritrosit nişan alınan hedefe benzetilir (Şekil 2.1 A). Hedef hücresi kalınlığı azalmış, yassı bir eritrosittir. Talasemide, Hb C gibi bazı hemoglobinopatilerde, splenektomiden sonra görülür. Bazen demir eksikliği anemisinde az sayıda hedef hücresi bulunabilir.

Stomatosit: Normal eritrositin ortasındaki soluk alan yuvarlaklığını yitirmiş, yarık (ağız) biçimini almıştır (Şekil 2.1 B). Konjenital hemolitik anemilerden herediter stomatositozda görülür (3, 33, 34).

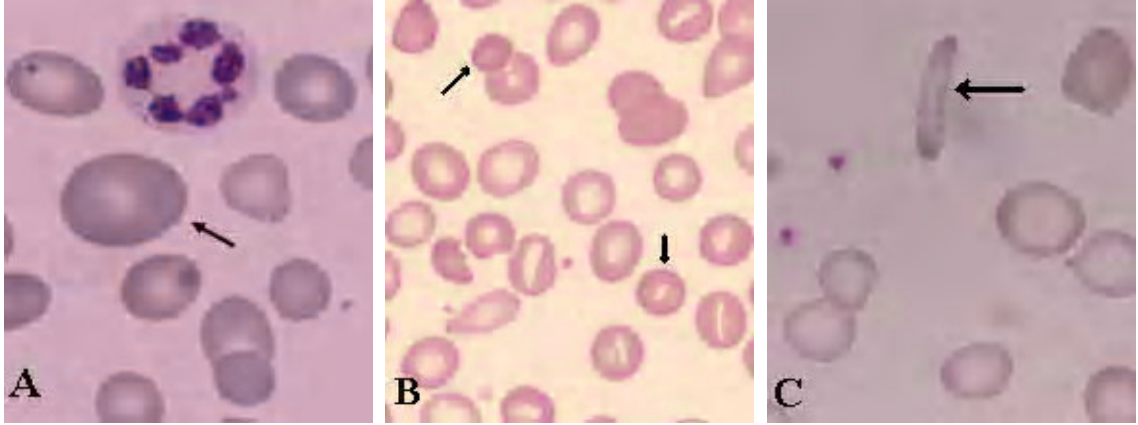


Şekil 2.1. A: Hedef hücre, B:Stomatosit tipte eritrositlerin görünümü.

Büyüklik (Hücre Çapı) Değişiklikleri (3, 33-35)

Normalde eritrositler çapları bakımından birbirlerine hemen hemen eşittir (7-8 μm). Bu tip eritrositler **normosit** olarak isimlendirilir. Eritrositlerin büyüklük farkı gösterdiği durumlarda **anizositoz**'dan söz edilir. Birçok kan hastalığında anizositoza rastlanabilir ve özgül bir anlamı yoktur. Çapları 9 μm 'den büyük eritrositlere **makrosit**, 6 μm 'den küçük eritrositlere **mikrosit** denir.

Makrositoz: Retikülositler normal eritrositlerden biraz daha büyüktürler. Bu nedenle eritropoezin hızlandığı durumlarda (kanama, hemoliz) makrositler artar. Öte yandan makrositoz, B₁₂ vitamini ya da folik asit eksikliğine bağlı megaloblastik eritropoezin tanı koydurtucu bulgularının başında gelir. Burada makrositler genellikle yuvarlak olmayıp hafif oval biçimdedirler (**ovalomakrositoz**). MDS gibi diseritropoz durumlarında, aplastik anemi, karaciğer hastalığı, hipotiroidi, alkolizm ve bazen gebelikte de makrositoz görülebilir (Şekil 2.2 A).



Şekil 2.2. A: Ovalomakrosit, B: Mikrosit, C: Kalem hücre, ovalosit

Mikrositoz: Hb sentezinde bozukluk (demir eksikliği anemisi, talasemi, sideroblastik anemiler, ağır kronik hastalık anemisi, kurşun zehirlenmesi) ya da eritrositlerde parçalanma (fragmentasyon) sonucu mikrositoz gelişebilir (Şekil 2.2 B).

Şekil Değişiklikleri (3, 33-35)

Eritrositlerde normalden farklı şekil değişikliklerine **poikilositoz** adı verilir. Poikilositoz ya eritrosit yapımında bozukluk ya da dolaşan eritrositlerin çeşitli dış etkenlerle zedelenmesi sonucu oluşur.

Sferosit: Koyu boyanır. Hücrenin ortasında soluk alan görülmez. Sferosit, normal eritrosit gibi iki yanı içbükey disk biçiminde değil, küre şeklindedir. Normal eritrositten biraz daha küçük olabilir (mikrosferosit) ve daha kalındır. En sık kalıtsal (herediter) sferositozda, oto-immun hemolitik anemilerde, yeni doğanın ABO uyumsuzluğuna bağlı hemolitik hastalığında ve yanıklarda görülür.

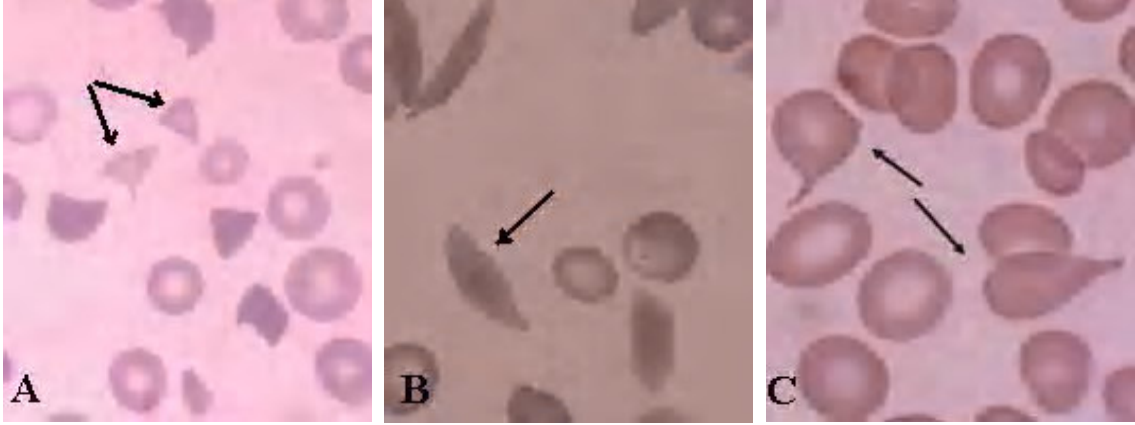
Ovalosit ve Eliptosit: Normal kişilerde az sayıda (< % 1) ovalimsi eritrosit bulunabilir. Kalıtsal hemolitik anemilerden herediter eliptositozda, değişik oranlarda olmak üzere, çok sayıda elips biçiminde eritrosit görülür (Şekil 2.2 A). Yumurtaı andıran oval eritrositlere daha çok eritrosit yapımı bozukluklarında rastlanır: megaloblastik anemiler (makroovalositler), talasemi taşıyıcıları (talasemi minor), miyelodisplastik sendrom. Seyrek olarak, ağır demir eksikliği anemisinde ovalositler kalem biçimini alabilir (kalem hücreleri) (Şekil 2.2 B,C).

Parçalanmış eritrosit: Küçük eritrosit parçacıklarına **şistosit** ya da **şizosit** adı verilir. Normal kişilerde şistosit oranı eritrositlerin % 0,5'ini aşmaz. Eritrosit yapımı bozukluklarında (örn. megaloblastik eritropoez, talasemi) dolaşım kanında şistositlere rastlanır.

Eritrositlerin dolaşımında, özellikle mikro dolaşımında (arteriol, kapiller, venül) mekanik travmaya uğradıkları durumlarda ve ağır yanıklarda parçalanmış eritrosit oranı belirgin bir şekilde artar. Mekanik travma sonucu eritrositler **miğfer** (helmet cell), üçgen şeklini alırlar ya da küçük eritrosit parçacıklarına dönüşürler (Şekil 2.3 A).

Orak hücre (drepanosit, sickle cell): Orak hücre anemisinde (Hb SS), parsiyel oksijen basıncının düştüğü durumlarda HbS moleküllerinin polimerizasyonu sonucu eritrositler orak, yulaf, sandal şeklini alır. İn vitro oraklaşma testinde HbS taşıyan eritrositler oraklaşırılır (Şekil 2.3 B, Şekil 2.4)

Gözyaşı damlası biçiminde eritrosit (dakriyosit): Eritrositler gözyaşı damlası, armut, raket ya da el ayasını andırır. Eritrosit yapımı bozukluklarında (megaloblastik eritropoez, talasemi) görülebilir (Şekil 2.3 C, Şekil 2.4).



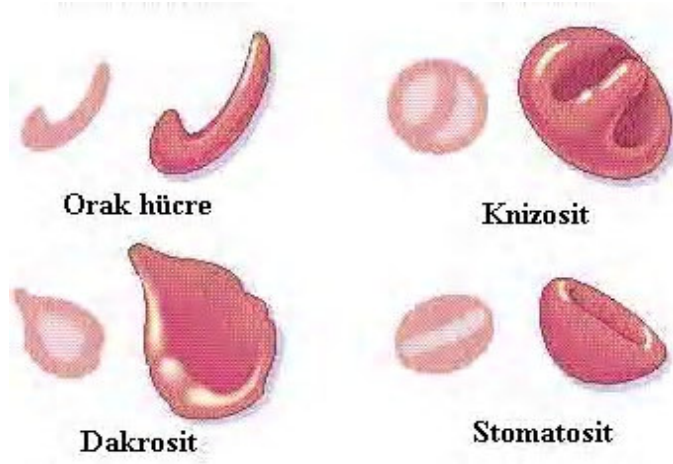
Şekil 2.3. A: Miğfer hücre, B: Orak hücre, C: Gözyaşı hücreleri (dakriyosit).

Pinch Hücre (Knizosit cell): Çimdik hücreler olarak da isimlendirilir. Kalıtsal sferositozda, hemolitik anemiler ve talasemide görülür (Şekil 2.4).

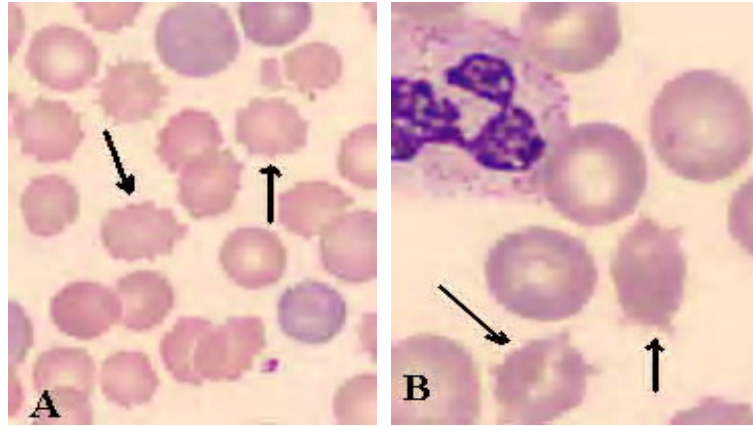
Ekinosit: Eritrositin çevresinde eşit aralıklarla yerleşmiş küçük, birbirine benzer dikensi çıkıntılar dikkati çeker. Deniz kestanesine benzetilerek **ekinosit** adı verilmiştir (Şekil 2.5 A). Ağır üremelerde görülebilir (**burr cell**- Burr: bazı meyve tohumlarının dikenli kabuğu; tırtıklı kenara sahip eritrosit). Eritrositlerin bazı glikolitik enzim defektlerinde (örn. piruvat kinaz eksikliği), malnütrisyonunda benzer morfoloji tanımlanmıştır.

Akantosit: Eritrositin bu tipinde dikensi çıkıntıları vardır. Ancak, ekinositin aksine, dikenlerin boyları ve aralıkları eşit değildir (Şekil 2.5 B). Splenektomiden sonra, ağır karaciğer hastalığında (**spur cell**, spur: mahmuz) görülebilir.

Leptosit: Anormal şekilde ince ve yassı eritrositlerdir. Demir eksikliği anemisi, talasemi ve karaciğer hastalıklarında sıkça gözlenir (3, 33-35).



Şekil 2.4. Şekil değişiklikleri gösteren hücreler



Şekil 2.5. A: Ekinosit, B: Akantosit

2.5. LÖSEMİ

Lösemiler hematopietik hücrelerin habis dönüşümü sonucu gelişen, heterojen bir neoplastik hastalık grubudur. Morfolojik yönden, hastalığa tutulan hücre dizisinin tipine göre myeloid veya lenfoid, proliferen olan kan hücresinin genç ya da olgunlaşmış olmasına göre akut veya kronik olarak sınıflandırılır.

Akut lösemiler genç, olgunlaşmamış (blastik) myeloid ya da lenfoid dizi hücrelerinin kemik iliği, çevre kanı ve diğer dokularda birikimi ile karakterize habis hastalıklardır. Lösemi hücrelerinin kemik iliğini istila etmesi sonucu normal kan hücrelerinin (eritrosit, granülosit ve trombosit) üretimi engellenir ve buna bağlı gelişen anemi, infeksiyon ve kanamalar hastalığın ana belirti ve bulgularını oluşturur (3, 5, 13).

Akut lösemi iki ana kategoride incelenir;

1. Akut Lenfoid (Lenfoblastik) Lösemi (ALL)

2. Akut Myeloid Lösemi (AML)

Akut myeloid lösemi “akut non lenfoblastik lösemi” olarak da isimlendirilir. Akut lösemilerin her iki tipi de, tedavi edilmezse kısa sürede ölümlü sonuçlanan hastalıklar olmakla birlikte, gelişen tedavi olanakları, akut lösemileri önemli bir oranda şifa sağlanabilir hastalıklar durumuna getirmiştir. İnsanda akut lösemnin etiyolojisi bilinmemektedir. İyonize radyasyon, bazı ilaçlar ve kimyasal maddeler, virüsler ve genetik faktörlerin vakaların küçük bir bölümünde lösemnin gelişiminden sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür. Ancak hastaların çoğunda lösemnin nedeni belli değildir. Çocuklar ve genç erişkinlerde en sık rastlanılan habis hastalık akut lösemidir. Amerika Birleşik Devletleri’nde yaşa göre ayarlanmış lösemi sıklığı, yılda 100.000 kişide 8-10’dur. Akut lösemi yaklaşık olarak tüm lösemilerin yarısını oluşturur. ALL en sık 1-5 yaşlarındaki çocuklarda görülür. AML ise erişkinlerde siktir ve yaş ilerledikçe daha sık rastlanır. Akut lösemi erkeklerde ve beyaz ırkta daha siktir (3, 13, 14, 36).

2.5.1. Akut Lenfoid Lösemi (ALL)

ALL immatür lenfosit öncüllerinin klonal proliferasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Blastik hücreler, B-hücre öncüllerinin (olguların yaklaşık %80-85’i) veya T-hücre öncüllerinden (olguların yaklaşık %15-20’si) oluşabilir. Nadiren hücrelerin hangi seriye ait oldukları belirlenemez. ALL çocukluk çağında en sık görülen malignitedir ve çocukluk çağı akut lösemilerinin %85’ini oluşturur. ALL daha nadir olarak erişkinlerde de (%15) görülür. Trizomi 21’li (Down Sendromu) çocuklarda ALL riskinde belirgin artış gözlenir. ALL’de yatkınlık yaratan diğer kalıtsal bozukluklar Bloom Sendromu, Fanconi anemisidir. İyonize radyasyona maruz kalma sonrası da ALL riski artar. Ancak olguların çoğunda ALL’ye yatkınlık yaratacak bir neden gösterilemez. Son zamanlarda yüksek gerilim hatlarına yakın alanlarda yaşayanlarda ALL gelişme olasılığının arttığına dair tartışmalar mevcuttur. Ancak bu ilişkiyi destekler nitelikte yeterli veri şu an için yoktur (5).

Laboratuvar bulgularına bakıldığında, anemi ve trombositopeni hemen her zaman vardır. Lökosit sayısı değişkendir: yüksek, normal veya nadiren azalmış olarak

bulunabilir. Periferik yaymada sıklıkla blastlar görülür. Ancak olguların %5'i kadarında blastlar periferik kana geçmez veya zorlukla gösterilebilir (alösemik lösemi) (3).

2.5.2.Akut Myeloid Lösemi (AML)

Akut myeloid lösemi (akut myeloblastik lösemi veya akut nonlenfoblastik lösemi) ALL'ye nazaran oldukça heterojen bir hastalıktır. AML, granülositik, eritroid, megakaryositer veya monositer serilerin herhangi birinden kaynaklanabileceği gibi karma farklılaşma da (hem granülositik hem de monositik) gösterebilir.

AML'de kritik ayırım de novo AML ile sekonder AML arasındadır:

-De novo (primer) AML daha önce hematolojik hastalığı olmayan hastalarda görülür. Bu hastalar daha gençtir, tedaviye yanıt ve sağ kalım oranları daha iyidir.

-Sekonder AML daha önceden myelodisplastik sendrom veya kronik myeloproliferatif hastalık gibi hematolojik hastalığı olanlarda veya bir başka malignite için kemoterapi almış kişilerde görülür. Sekonder AML genelde ileri yaş hastalığıdır. Tedaviye yanıt ve prognoz kötüdür (3).

ABD'de AML'nin yıllık görülme sıklığı yaklaşık 100.000'de 2-4'tür. AML her yaşta görülebilmekle beraber temelde ileri yaş erişkin hastalığıdır. Görülme sıklığı giderek yaşla beraber artar ve 65 yaş üzerinde 100.000'de 12.6'ya ulaşır. Erişkinlerde akut lösemilerin %85'i, çocukluk çağı lösemilerinin ise %15'i AML'dir (3).

AML'ye yatkınlık yaratan faktörler arasında Trizomi 21, Fanconi Anemisi ve Bloom Sendromu sayılabilir. AML'de ailevi birikim söz konusu olabilir. AML hastalarının birinci derece yakınlarında AML riski 3 kat artmış olarak bulunmuştur. Aynı şekilde tek yumurta ikizlerinde de AML sıklığı konkordans (ikizlerden birinde AML görülmesi durumunda, diğzerinin de AML olma olasılığı yüksektir) gösterir. İyonize radyasyona maruziyet ve romatoid artrit gibi hastalıklar AML riskini artırır. Benzen türevinin de AML ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Deri, lastik ve petrol ürünlerinde çalışanlar, kamyon şoförleri ve benzin istasyonu görevlileri gibi uzun süreyle benzen ve türevlerine maruz kalanlarda AML gelişme olasılığı artmıştır. Alkilleyici ajanlar ve topoizomera II inhibitörleri gibi kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar da AML'ye yol açabilir (tedaviye bağlı AML). Sigara içenlerde, sigara dumanı içinde bulunan benzen ve diğzer karsinojenik kimyasallara bağlı olarak, AML riski daha yüksektir. Ancak çoğu olguda altta yatan bariz bir sebep bulunmaz (13).

Laboratuvar bulguları açısından baktığımızda yine anemi ve trombositopeni her zaman vardır. Otomatik kan sayım cihazlarında parçalanmış lösemik blastların yanlışlıkla trombosit olarak sayılmasına bağlı olarak trombosit sayıları yalancı yüksek bulunabilir. Bu gibi durumlarda periferik yaymadan daha güvenilir bir yanıt almak mümkündür. Beyaz küre sayısı değişkendir, olguların yarısından fazlasında yüksektir bazen 100000/ μ l'yi aşabilir. Ancak lökosit sayılarının yükselmediği olgular da vardır. Blastlar periferik kan yaymasında kolayca görülürler. Nadiren çevresel kana geçmezler. Dolaşımdaki blastların görülebilmesi için yaymanın dikkatle incelenmesi gerekir. AML'de blastlar, ALL'dekine nazaran daha büyük ve değişkendir. Nükleusları düzensizdir, bazen ALL'den ayırmak imkansızdır. AML'yi kesinlikle düşündüren tek morfolojik özellik Auer cisimciklerinin varlığıdır (3, 13, 14, 34).

2.5.3.Kronik Myeloproliferatif Hastalıklar ve Kronik Myeloid Lösemi

Kronik myeloproliferatif hastalıklar (KMPH) farklılaşma ve olgunlaşma kusuru olmaksızın proliferasyon bozukluğu gösteren hematopoietik kök hücre hastalıklarıdır. Artmış hücre sayıları ön planda olgun hücrelerden oluşmaktadır. Her KMPH tek bir hücre dizisinin daha baskın olarak artışı ile karakterizedir: KML'de granülositler, polisitemi verada (PV) eritrositler ve primer trombositemide trombositler yüksek bulunur. Ancak neoplastik hücre klonu diğer myeloid hücre serilerine ve hatta B lenfositlerine farklılaşma gösterebileceğinden KMPH arasında çoğu kez örtüşmeler söz konusudur. Örneğin, KML'de lökositlerin yanında trombositler de yüksek bulunur (3, 13, 14, 36).

KML kronik granülositer lösemi olarak ta adlandırılır. Genellikle kronik fazından tanı konulur. Ancak kronik fazı takiben blastik faza geçiş gösteren bir hastalıktır. Önceleri tedavisi mümkün değil gibi gözüken KML, kemik iliği transplantasyonunun uygulamaya girmesiyle büyük bir aşama göstermiştir. KML'nin en çok görüldüğü yaş grubu 4 ile 5 dekaddır ve erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülür. Bulguların ortaya çıkışı ile tanı konulması arasındaki süre yaklaşık bir yıldır. Kronik faz süresi 3-4,5 yıldır. Yıllık görülme sıklığı 100.000'de 1'dir. Etiyolojisinde bilinen tek faktör radyasyondur. KML hastalarının %95'inde lösemi hücrelerinin genetik materyali olan kromozomlarında bir kusur meydana gelir. Bu kusurlu gen Philadelphia'da keşfedildiği için "Philadelphia kromozomu" adıyla anılmaktadır. Mekanizması tam olarak bilinmese de bu bozukluk, iki kromozomun gen değiş-tokuşu sebebiyle ortaya çıkar. Bunun sonucunda da

normalde yeni lökosit üretimini kontrol eden bir protein (Abl proteini) sürekli aktif kalarak, çok fazla sayıda ve anormal kan hücresi yapımına sebep olur (3, 13, 14, 36).

KML Evreleri

KML üç evreye ayrılır. Kan ve kemik iliğindeki blast lösemi hücre sayısı ve belirtilerin ciddiyetine dayanarak hastalığın evresi belirlenir.

Kronik Evre: Kan ve kemik iliğinde blast hücre sayısı %5'ten azdır. Herhangi bir belirti bulunmayabilir veya hafif belirtiler görülebilir. KML hastalarının çoğu birkaç aydan birkaç yıla kadar sürebilen bu evrede tanı alır.

Akselere Evre: Hastalar er veya geç lösemi hücrelerinin daha hızlı arttığı ve daha tehlikeli bir evre olan akselere evreye geçerler. Blast sayısı yaklaşık %15'e yükselir. Bu evre haftalar veya aylar sürebilir. Akselere evrede ateş (enfeksiyon olmaksızın), kemik ağrısı ve dalak büyümesi meydana gelir.

Blastik Evre ya da Blastik Kriz: Genellikle 5 yıl içinde, olgunlaşmamış lösemi hücre sayısının çok fazla olduğu "blastik kriz" ortaya çıkar. Blastik evredeki lösemilerin tedavisi çok zor olmaktadır. Bu evrede kemik iliği yetmezliğine bağlı olarak kanama ve enfeksiyonlar görülebilir. Blast hücre sayısı %30'un üzerine çıkmıştır. Bazen bu hücreler kemikte veya lenf nodlarında tümörler oluşturabilirler. Bu noktada kronik lösemi, hızlı ilerleyen akut bir lösemi halini almıştır.

KML diğer lösemi tiplerinden farklıdır. Hastalığın görüldüğü hemen herkeste anormal bir kromozom vardır. Bu kromozom "*Philadelphia kromozomu*", ya da Ph kromozomu olarak adlandırılır. Bu tip KML olan kişilerde Ph+KML olarak kısaltılan Philadelphia pozitif KML vardır. Ph kromozomu yalnız Ph+KML olan kişilerin kemik iliğinde ve lökositlerinde bulunur. Anormal bir translokasyon sonucunda pek çok sıra dışı olay gerçekleşir:

- Önce, translokasyon sırasında *bcr-abl* adı verilen yeni ve anormal bir gen oluşur
- Sonra, anormal gen Bcr-Abl *tirozin kinaz* adı verilen anormal bir protein yapar
- Bu anormal protein kemik iliğine gerekenden daha fazla lökosit yapma komutunu verir. Ph+KML'nin altında yatan neden bu anormal proteindir
- Bu anormal protein kontrol altında tutulabilirse lökosit sayısı azalır, hastalık da kontrol altına alınabilir (3, 14).

Bunun nedeni tam olarak bilinmemektedir. Az sayıda hastada nedeninin hastaların yüksek dozda radyasyona maruz kalmış olduğu tespit edilmiştir. Ancak, doktorlar Ph+ KML olan kişilerin hastalığı çocuklarına geçirmediklerini kesin olarak bilmektedir.

Lökositöz KML'nin en tipik bulgusudur. Sayımlar $15-500 \times 10^9/L$ arasında değişir. Lökositözü oluşturan çoğunluğu normal görünümlü lökositlerin yanı sıra myeloid seri farklılaşmasının değişik aşamalarındaki immatür hücrelerdir. Periferik yaymada myeloblast, promyelosit, çomak ve nötrofillere giderek artan oranda rastlanır. Hücre sayısı arttıkça blast oranı da artar. %1 ile %15 arasında değişebilir. Tanı koymada en önemli bulgulardan biri sitogenetik incelemedir (9,22). Olguların %90-95'inde konvansiyonel yöntemlerle gösterilir. Moleküler yöntemlerin eklenmesi ile bu oran biraz artsa bile yine de Philadelphia kromozomu tespit edilemeyen tipik veya atipik KML olguları görülebilir (13, 14, 34).

2.5.4.Kronik Lenfositik Lösemi (KLL)

Kronik lenfositik lösemiler çevresel kanda artmış küçük olgun görünümlü lenfositlerin bulunması ile karakterize heterojen bir grup hastalıktır. En sık rastlanılan şekli bir T hücre belirteci olan CD5 antijenini eksprese eden küçük B hücrelerin proliferasyonu sonucu ortaya çıkan KLL'dir. Aksi belirtilmedikçe KLL terimi B-hücreli KLL'yi tanımlar. KLL'nin bu tipi diffüz B-hücreli küçük lenfositik lenfoma ile yakından ilişkilidir. Daha nadir görülen B-hücre KLL'leri saçaklı hücreli lösemi (Hairy cell Leukemia;) ve B-Prolenfositik lösemidir. Hodgkin dışı lenfomalı hastalarda da lenfositöz gelişebilir ve nadiren lenfositöz lenfomaların başlangıç bulgusu olabilir. Olgun T hücre proliferasyonları görülebilirse de bu durum sık değildir.

KLL etiolojisinde diğer lösemilerden farklı olarak radyasyon suçlanmamıştır. Etiolojisinde radyasyonun suçlanmadığı tek lösemi tipidir denebilir. KLL'de ailesel yatkınlık tarif edilmiş olup akciğer kanseri gibi non-hematolojik malignansilerin görülme sıklığında da artış gözlenmiştir. Sitogenetik ve immunolojik özelliklere baktığımızda vakaların %40-80'inde sitogenetik anomaliler bildirilmiştir. Trizomi 12 (%36), kromozom 13 (%23) ve kromozom 14 (%18) anomalileri gösterilmiştir. KLL %98 vakada B lenfosit orijinli olup %2 vaka T lenfosit orijinlidir. Bundan dolayı KLL'de immunofenotipik analizde B hücre belirteçleri CD 19, 20, 21 pozitifdir. Vakaların %95'inde bir T lenfosit belirteci olan CD 5 de pozitif olup teşhiste yardımcı olmaktadır.

KLL genellikle yaşlı populasyon hastalığı olup görülme sıklığı 55 yaşından sonra artmaktadır. Başlangıçta vakaların %40'ı asemptomatik olup herhangi bir sebeple yapılan rutin kan sayımında teşhis edilirler. Periferik lenfosit sayısı $15-500 \times 10^9/L$ arasında değişir. Hastalarda kemik iliği infiltrasyonuna, hipersplenizme veya İmmün mekanizmalara bağlı olarak anemi ve trombositopeniler bulunur (13, 14, 36).

KLL Evreleri

Erken evrelerde hiçbir tedavi verilmeyen, hiçbir yakınması olmayan hastalar olabileceği gibi başvuru sırasında çok sayıda hastalıkla ilgili belirti ve bulguları olan ileri evre hastalarda bulunabilir. Hastalığın vücutta yaygınlık derecesinin belirlenmesi “evreleme” olarak adlandırılır. Evreleme aşağıda belirtildiği şekilde yapılmaktadır:

Evre 0: Sadece kanda mutlak lenfosit artışı ($>5000/mm^3$)

Evre I: Mutlak lenfositozla birlikte lenf bezelerinde büyüme

Evre II: Dalakta büyümenin eklenmesi

Evre III: Kansızlık gelişmesi (Hb <11 g/dl)

Evre IV: Trombositlerde azalma olması ($< 100.000 /mm^3$)

Başvuru sırasında erken evre olup, hastalıkla ilişkili yakınmaları bulunmayan ve hastalığı çok yavaş ilerleyen hastalar tedavisiz izlenebilirler. Tedavinin verilmemesi hastalarda tedirginlik yaratmamalıdır. KLL uzun süre, ilerleme olmaksızın, hastanın sağlık durumunu bozmadan gidebilen bir lösemi tipidir. Tedavisiz takip edilen hastalarda belli aralıklarla kan tetkikleri ve fizik muayenesi yapılır. Takiplerde evrede ilerleme olup olmadığı izlenir ve evre ilerlerse (evre II ve üzerinde) veya evre dışında kandaki lenfositlerin 6 ayda iki katı veya üzerine çıkması, sık tekrarlayan bakteriyel infeksiyonların varlığı, hastalıkla ilişkili iştahsızlık, kilo kaybı, gece terlemesinin gelişmesi durumlarında da tedavi başlanabilir (3, 13, 14, 36).

2.6. LÖSEMİDE ANEMİ

Anemi, kanserli hastalarda sık karşılaşılan önemli bir sorundur ve bir çok faktöre bağlı olarak gelişir (7, 32, 37-42). Kanserli hastalarda anemi sıklığı ve ciddiyeti kanserin tipine, evresine, süresine, tedavi rejimi ve yoğunluğuna, fırsatçı enfeksiyonlara ve cerrahi girişimlere bağlı olarak değişebilir. Prostat kanseri, akciğer kanseri, multipl myeloma, lenfoma, lösemi, myelodisplastik sendrom gibi bazı malignitelere anemi sık

olarak izlenirken melanoma, sarkoma ve santral sinir sistemi tümörlerinde nadiren görülmektedir. Anemi, kanserli hastanın yaşam kalitesini, fiziksel aktivitesini ve genel durumunu etkilemektedir (7, 8, 9-12, 37-40, 43). Ayrıca, hastanın hastanede yatma süresinin uzamasına da neden olmaktadır. Histopatolojik tanıya, evreye, kemik iliği metastazı olup olmamasına göre anemi sıklığı farklıdır. Erişkin onkoloji hastalarının %20-33'ünde transfüzyon gerektiren anemi bildirilmiştir (44, 45). Kemoterapi alan hastalarda kür sayısı arttıkça transfüzyon gereksinimi belirginleşmektedir. İleri evrelerde hastaların en az 2/3'sinde anemi gözlenmiştir. Erişkin kanserlerinde Hb değeri 10g/dl'den yüksek ise hafif anemi, 8-10g/dl arasında ise orta şiddette anemi, 6.5-7.9g/dl arasında ise ağır anemi, 6.5g/dl'den düşük ise hayatı tehdit eden anemi olarak sınıflandırılır (46, 47).

“Kanserle ilişkili anemi” de patofizyolojik mekanizmaları kısaca özetlersek;

1. Eritrositlerin yaşam süresinde kısalma,
2. Kronik hastalık süreci ve kemik iliğinde demir kullanımında bozulma,
3. Kemik iliğinde eritroid seri öncül hücrelerinde baskılanma,
4. Azalmış EPO yapımı ve/veya uygunsuz EPO cevabı

Kemoradyoterapi almayan kanserli hastaların yaklaşık %20-60'ında anemi görülmektedir. Ancak bu oran hematolojik maligniteli hastalarda daha yüksektir. Kanserle ilişkili anemi, genellikle normokrom, normositer ve retikülosit sayısı düşük (hipoproliferatif) anemidir. Hemoglobin düzeyi 8-10 g/dl düzeylerinde, ortalama eritrosit hacmi ve ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu normal, ferritin düzeyi normal veya yüksek olmasına rağmen serum demiri ve transferrin saturasyonu düşüktür (7). İnfeksiyon, malignite ve immünolojik hastalıklar gibi kronik hastalık süreçlerinde görülen anemide genellikle serum demiri, total demir bağlama kapasitesi ve transferrin saturasyonu normal veya düşüktür. Ancak ferritin ve depo demir düzeyi yeterlidir (7). Kronik hastalığı olanlarda Hb, ferritin ve hücrel immünite aktivasyon göstergeleri arasında ters bir orantı vardır. İnterferon alfa (INF- α) ve neopterin gibi makrofaj kaynaklı hücrel immünite göstergelerinin ve demir metabolizmasının değişmesi kanser ile ilişkili aneminin gelişmesinde rol oynamaktadırlar (38). Kronik hastalık anemisinde, eritroid seri hücrelerinde transferrin reseptör (TFR) değişikliği de suçlanmaktadır. Kronik hastalıklarda, α -1 antitripsin düzeyinin arttığı ve transferrinin

reseptöre bağlanmasını engelleyerek, eritropoiezin inhibisyonunda rol aldığı düşünülmektedir (37,41).

Sağlıklı insanlarda kırmızı küre yaşam süresi yaklaşık 120 gündür. Kanserli hastalarda ise ortalama 60-90 gündür (11). Sağlıklı insanlardan kanserli hastalara kan transfüzyonu yapıldığında kırmızı kürelerin yaşam süresi kısalmaktadır. Klinik ve deneysel çalışmalar bunun sebebinin İnterlökin 1 (IL-1) ve tümör nekrozis faktör (TNF) gibi sitokinlerin aktivitesine bağlı olabileceğini ortaya koymuştur (37).

Onkolojik hastalarda aneminin en sık nedeni eritrosit yapımının azalmasıdır. Normal eritropoez süresinin devamı için eritroid öncüller ile demir, folik asit, vitamin B₁₂ gibi besin öğeleri gereklidir. Kemik iliği mikro çevresinde kök hücre faktörü (c-kit ligand) ve özgül olarak EPO varlığı, eritroid serisinin apoptozisten korunması, çoğalması ve farklılaşmasında rol oynayan temel kontrol mekanizmalarıdır. Eritroid öncül hücrelerden proeritroblast, bazofilik eritroblast, polikromatofilik eritroblast ve ortokromatik eritroblastlar özgül EPO reseptörlerine sahiptir ve bu hücrelerin gelişimi EPO varlığına bağımlıdır. Sağlıklı bir bireyde günde 10¹¹ eritrosit yenilenir. Dolaşımdaki eritrosit sayısındaki azalma (doku hipoksisi) fizyolojik EPO yapım uyarımı olarak etki eder. Birincil olarak böbrekte kortikal interstisyel hücrelerde, az oranda karaciğerde sentezlenir. Kemik iliğine taşınan EPO, proeritroblastlar ve bazofilik eritroblastlar gibi özgül yüzey reseptörüne sahip hedef hücreleri etkiler. EPO ile bağlanan hedef hücreler yaşamaya devam ederek retikülosit aşamasına ulaşır ve dolaşımdaki eritrosit sayısı artar. Doku oksijenasyonu iyileşince EPO yapımı tekrar bazal düzeylere iner. Kanserli hastalarda tümör veya metastazların karaciğeri ve özellikle de böbrek dokusunu harap etmesi endojen EPO yapımını etkiler. Yapım yeterli olsa da EPO'ye bağımlı eritroid hücreler farklı EPO konsantrasyonlarına gereksinim gösterebilmektedir. Kimi hücrelerde normal plazma konsantrasyonu (5-25 mU/ml) yeterli iken bazı eritroid hücreler 25 mU/ml'den fazla EPO gerektirir. Bu ihtiyaç 100 kat fazla olabilir (44, 48-50).

Lösemi, nöroblastom, lenfoma tutulumu gibi durumlarda normal kemik iliği öncül hücrelerinin yerine malign hücreler geçerek anemiye neden olur. Başlangıçta kemik iliği tutulumu olmayan hastalarda sitotoksik kemoterapi ve/veya radyoterapi uygulanması geçici kemik iliği hipoplazisine yol açar. İmmün sistemi baskılanan bu hasta grubunda parvovirus B-19, sitomegalovirus, Epstein-Barr Virusü enfeksiyonları, uzamış eritroid

aplazi sebepleri arasında düşünölmelidir. Eritrosit yapımını bozan başka bir faktör beslenme bozukluğudur (46, 49). Beslenme bozukluğu, kanamalar, hemoliz, kemik iliğı tutulumu, hipersplenizm, böbrek veya karaciğer tutulumu gibi bilinen nedenlerin hiçbiri olmadan hastada anemi varsa bu durum kansere bağılı anemi olarak isimlendirilmektedir. Kansere bağılı anemi hematolojik ve biyokimyasal açıdan kronik inflamasyon ve enfeksiyon hastalıklarında tanımlanan, kronik hastalık anemisi ile uyuşmaktadır (51, 52). Kansere bağılı aneminin gelişmesinde bağılıklık sisteminin malign hücreler tarafından aktivasyonu ve sitokinler rol oynayabilir. İnterferonlar, TNF, IL-1 gibi moleküller mikroçevreyi değıştirerek anemiye yol açarlar. Çalışmalarda IFN-γ ve neopterin düzeylerinin anemi ve demir eksikliği ile ters orantılı artış gösterdiği bildirilmiştir. Makrofajlardan köken alan başka bir sitokin olan TNF de kansere bağılı anemide artmıştır (49, 53). Normal koşullar altında eritrosit yapım hızı ve eritrosit ömrü arasındaki denge eritrosit hücre sayısını belirler. Kronik hastalıkta kısmen kısalmış olan eritrosit ömrüne karşılık kemik iliğı rölafif yetmezlikte kalmaktadır. Kronik hastalık anemisinde IL-1 ve TNF azalmış eritrosit ömründen (60-90 gün) sorumlu bulunmuştur (47, 53). Deneysel çalışmalarda IL-1 uygulanan sıçanlarda diseritropoez gelişmektedir. Bu anemi sürecinde demir kullanımının bozulmuş olması, eritroid öncüllerin baskılanması ve yetersiz EPO yapımının rolü olduğu öne sürölmüştür. 1995'te son dönem kanserli hastalarda plazmada anemi-indükleyen madde (anemia-inducing substance /AIS) tanımlanmıştır. AIS osmotik direnci azaltarak hücre ömrünü kısaltan bir proteindir. Bozulmuş Fe kullanımı tipik olarak düşük Fe demiri, düşük total Fe bağlama kapasitesi, düşük transferrin saturasyonu saptanmasına karşılık normal Fe deposu ile karakterizedir. Kronik hastalık anemisinde genellikle anemi primer hastalığın gölgesinde kalır. Serum Fe'i ile Fe bağlama kapasitesinde düşüş ve serum ferritininde artış hızla oluşmaktadır. Çoğı vakada anemi hafiftir. Hb 8-10 gr/dl ve Hct %30-40 arasındadır, ortalama eritrosit hacmi (MCV) normaldir. Bununla birlikte kronik hastalık anemisi tanımlanan erişkinlerin %20'sinde Hct %25'in altındadır. Eritrosit morfolojisi normokrom normositerdir. Bazen de hipokrom ve mikrositer olabilir. Eritrositlerde şekil bozukluğu yoktur. Bu hastalarda normal veya artmış Fe depolarına karşılık serum Fe'i düşük, serum Fe bağlama kapasitesi düşük (transferrin), serum ferritini normal veya artmış, kemik iliğinde depo Fe'i artmış ve sideroblastlar azalmıştır (45, 46).

Çalışmalar yeni eritrosit yapımı sırasında Hb kullanımının bozulduğunu ortaya koymaktadır. Kronik hastalık anemisi görölen vakalarda düşük Hb düzeyi ile uyumlu

olmayan düşük retikülosit sayısı söz konusudur (44, 45, 47, 48, 52). Özetle, kansere bağlı anemide hiporejeneratif, normokrom ve normositer veya hafif hipokrom anemi söz konusudur. Serum Fe'i ve transferrin saturasyonu azalmış, ferritin normal veya artmıştır. Bu vakalarda eritrosit ömrü kısalmıştır. Bozulmuş Fe kullanımı, eritroid öncüllerin baskılanması ve yetersiz EPO yapımı kanserde aneminin mekanizmaları arasındadır (45, 46).

Sonuç olarak bir seri klinik çalışmadan elde edilen sonuçlarda lösemik hastaların tümünde bir anemi hikayesi mevcuttur. Diğer taraftan anemi hikayeli lösemik hastaların eritrosit morfolojilerindeki değişiklikler ile ilgili sistematik çalışmalar oldukça azdır (16).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Olgu Seçimi;

Bu çalışma Temmuz 2008-Ağustos 2009 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi M.K. Dedeman Onkoloji ve Hematoloji Hastanesi hematoloji polikliniğine başvuran, hematolojik maligniteden şüphelenilmiş vakalar içerisinde; fiziksel muayene, tam kan sayımı, periferik yaymada veya kemik iliği aspirasyonunda mikroskopik değerlendirmeler ve diğer laboratuvar tetkikleri (biyopsi değerlendirilerek, sitogenetik, vs.) yorumlanarak kesin teşhisi konmuş 60 hastanın, periferik kan örneklerinden izole edilen eritrositler üzerinde yapılmıştır.

Hastanın yaşı, cinsiyeti, tam kan sayımı gibi klinik bilgileri toplanmış ve son üç ayda ilaç tedavisi, kemoterapi ve radyoterapi almamış olması göz önünde bulundurulmuştur.

Teşhis konan hastaların tam kan sayımı parametrelerinden faydalanılmıştır. Hastalardan alınan kanların laboratuvar incelemeleri sonucu elde edilen eritrosit sayısı (RBC $\times 10^{12}/L$), hemoglobin miktarı (Hb %) ve lökosit sayısı (WBC $\times 10^9/L$) çalışmamızda değerlendirilmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen 60 hastanın 10'u anemik hasta, 15'i akut lenfoblastik lösemili (ALL) hasta, 15'i akut myeloid lösemili (AML) hasta, 15'i kronik lenfoid lösemi (KLL)

hasta ve 5'i kronik myeloid lösemili (KML) hastadır. Kontrol grubu yaşları 25 ile 35 arasında değişen 10 sağlıklı bireylerden oluşturulmuştur. Periferik kan örnekleri EDTA'lı tüpler içerisinde, 1.5-2 cc kan alınarak, muamele edilmiştir.

Eritrositlerin toplanmasında en baştan itibaren morfolojik değişikliklere yol açabilecek cam malzemedan kaçınılarak plastik malzemeler kullanılmıştır.

Işık Mikroskopi

Hastalardan alınan kan örnekleri lam üzerine yayma yapılarak kurutuldu. Yayımlar 5-8 dk metanol ile tespit edildi. Daha sonra 15-20 dk May Grünwald-Giemsa boyasında bekletilip distile su ile yıkanarak kurutulmuş preparatlar Olympus BX 51 marka fotomikroskopta incelenerek değerlendirildi ve resimlendi.

Taramalı (Scanning) Elektron Mikroskopi

Hastalardan elde edilen kan örnekleri elektron mikroskopi çalışması için serum fizyolojik ile dört kez dilüe edilip santrifüj ile çevrildi, santrifüj sonunda ortaya çıkan süpernatant kısmı ortamdan uzaklaştırılarak eritrositler izole edildi. Eritrositler iki kez PBS ile yıkanıp santrifüj edilerek süpernatant kısmı tekrar atıldı ve pellet kısmı %1,25 gluteraldehit içeren PBS ile 2 saat tespit edildi. Tespit edilen süspansiyon homojen hale getirilip lamel üzerine periferik yayma yapılarak kurutuldu.

Örnekler elektron mikroskobik inceleme için önce sputter coating cihazında altın paladyum ile 30 sn. süreyle 90A⁰ kalınlığında kaplanarak stublar üzerine yerleştirildi ve iletkenliği sağlamak için lamel kenarlarına gümüş uygulaması yapıldı. LEO 440 marka scanning elektron mikroskobunda 20 kV'de SE modunda görüntülendi.

4. BULGULAR

Bu çalışma erişkin hematoloji laboratuvarına başvuran 60 hematolojik malignite teşhisi konmuş hasta üzerinde yapılmıştır. Hastaların 35'i (%58,3) erkek, 25'i (%41,7) kadındı. Yaşları 16 ile 79 yaşları arasında değişen hastaların yaş ortalamaları $44,6\pm 17,1$ olarak bulunmuştur. Yaş dağılımlarına göre gruplara bakıldığında 15 AML'li hastanın yaş ortalaması $43,7\pm 16$; 15 ALL'li hastanın yaş ortalaması $34,8\pm 18,7$; 15 KLL'li hastanın yaş ortalaması $60,4\pm 10,1$; 5 KML'li hastanın yaş ortalaması $51\pm 7,6$ ve 10 anemik hastanın yaş ortalaması ise $33,5 \pm 6,5$ hesaplanmıştır. Erişkin hematoloji laboratuvarına gelen hastalar ile çalışıldığı için özellikle erken yaşlarda rastlanan çocukluk çağı lösemilerinin (özellikle ALL) yaş ortalamaları bu çalışmada daha yüksek çıkmıştır. Lösemik grupları anemi açısından incelediğimizde Hb oranları AML hastalarında ortalama $8,1\pm 2$; ALL hastalarında $9,3\pm 2,3$; KLL hastalarında $11,9\pm 2,4$; KML hastalarında ise $10,5\pm 1,9$ hesaplanmıştır. Anemi hastalarında Hb ortalaması $9,9\pm 1,4$ hesaplanmıştır. Lökosit değerlerine baktığımızda özellikle AML ve KLL'li hasta lökositlerinde artışlar gözlenmiştir.

Anemik hasta ve lösemi alt gruplarına ait hastaların klinik verileri tablo 4.1'de sunulmuştur.

Tablo 4.1: Lösemik ve anemik kan örneklerinin klinik verileri

Örnek	Cinsiyet	Yaş	Tam	WBCX10 ⁹ /L	RBCX10 ¹² /L	Hb g/dl
N1	E	35	NORMAL	8.7	5.18	14.6
N2	K	31	NORMAL	8.6	4.79	13.8
N3	K	35	NORMAL	7.1	4.18	13.2
N4	K	30	NORMAL	5.9	4.12	13.0
N5	E	35	NORMAL	7.8	5.65	15.8
N6	K	27	NORMAL	6.3	4.23	12.7
N7	K	32	NORMAL	6.9	4.09	12.9
N8	E	35	NORMAL	6.8	5.10	15.1
N9	K	25	NORMAL	7.1	4.17	12.5
N10	E	30	NORMAL	7.2	5.57	15.7
AML1	E	64	AML-M2	180.5	2.66	9.4
AML2	E	35	AML-M2	182.5	2.67	8.7
AML3	E	63	AML-M1	170.1	3.18	8.8
AML4	E	65	AML-M1	251.2	2.0	6.9
AML5	K	28	AML-M1	26.7	1.98	7.1
AML6	K	28	AML-M2	5.1	1.88	6.6
AML7	K	67	AML-M2	2.9	2.34	7.4
AML8	E	53	AML-M2	3.6	1.79	6.1
AML9	E	36	AML-M3	25.1	3.88	11.6
AML10	E	36	AML-M3	2.7	3.84	12.5
AML11	E	27	AML-M4	98.44	2.30	7.2
AML12	E	28	AML-M6	60.2	1.85	5.8
AML13	K	32	AML-M6	2.4	2.93	8.1
AML14	K	60	MDSAML	7.5	2.99	9.0
AML15	K	33	AML-M6	36.7	2.57	5.6
ALL1	K	55	B-ALL	2.8	3.12	9.4
ALL2	E	18	T-ALL	29.5	2.28	7.4
ALL3	E	16	B-ALL	4.7	2.92	8.0
ALL4	E	17	B-ALL	14.2	2.2	5.6
ALL5	E	25	T-ALL	4.7	3.37	10.5
ALL6	K	32	B-ALL	2.4	3.12	8.6
ALL7	E	16	B-ALL	5.0	4.57	11.6
ALL8	K	40	T-ALL	2.4	2.98	8.7
ALL9	K	39	B-ALL	125.6	2.33	7.3
ALL10	E	17	T-ALL	11.6	3.15	7.6
ALL11	E	19	B-ALL	6.93	3.16	8.4
ALL12	E	63	T-ALL	7.0	4.70	14.2
ALL13	K	67	T-ALL	21.1	4.11	11.9
ALL14	K	38	B ALL	2.8	3.06	8.4
ALL15	K	60	B ALL	4.4	4.45	11.8
KLL1	E	55	B-KLL	18.1	4.84	14.6
KLL2	E	54	B-KLL	71.2	4.15	10.9
KLL3	K	68	B-KLL	29.9	4.32	14.9
KLL4	E	64	B-KLL	59.4	4.97	13.4
KLL5	K	43	T-KLL	2.6	3.26	10.2
KLL6	E	72	B-KLL	290.8	1.76	6.9
KLL7	E	79	B-KLL	177.5	4.12	12.7
KLL8	K	64	B-KLL	3.3	4.01	12.0
KLL9	K	58	B-KLL	16.4	4.12	12.7
KLL10	E	47	B-KLL	24.3	4.65	13.5
KLL11	K	63	B-KLL	68.6	4.46	11.4
KLL12	K	53	B-KLL	4.19	4.88	11.7
KLL13	E	43	B-KLL	226.2	2.67	7.2
KLL14	E	48	B-KLL	50.7	4.81	10.8

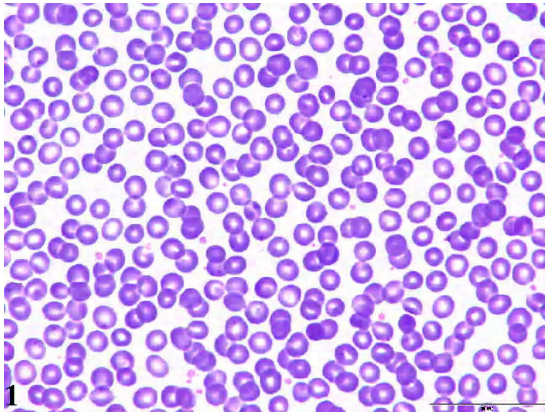
KLL15	E	75	B-KLL	21.9	5.23	15.0
KML1	E	52	Ph ⁺ KML	29.8	4.08	11.2
KML2	E	40	Ph ⁺ KML	26.15	3.90	11.8
KML3	E	55	Ph ⁺ KML	223.2	2.68	7.3
KML4	K	60	Ph ⁺ KML	70.3	4.10	11.6
KML5	E	48	Ph ⁺ KML	42.1	3.96	10.8
ANE1	E	32	ANEMİ	6.0	5.39	10.3
ANE2	K	36	ANEMİ	10.8	5.29	7.6
ANE3	K	39	ANEMİ	8.0	4.56	11.8
ANE4	E	29	ANEMİ	8.3	5.25	10.1
ANE5	E	45	ANEMİ	5.7	3.74	8.6
ANE6	K	41	ANEMİ	6.1	3.71	10.6
ANE7	E	27	ANEMİ	4.9	4.76	10.9
ANE8	K	27	ANEMİ	4.1	4.14	8.0
ANE9	K	30	ANEMİ	10.2	4.96	10.5
ANE10	E	28	ANEMİ	15.8	4.13	10.8

N: Normal; E: erkek; K: kadın; AML: akut myeloid lösemi; ALL: akut lenfoid lösemi; KLL: kronik lenfoid lösemi; KML: kronik myeloid lösemi; Ph: Philadelphia kromozomu; ANE: anemi; WBC:periferik kandaki lökosit sayısı; RBC:periferik kandaki eritrosit sayısı; Hb: hemoglobin.

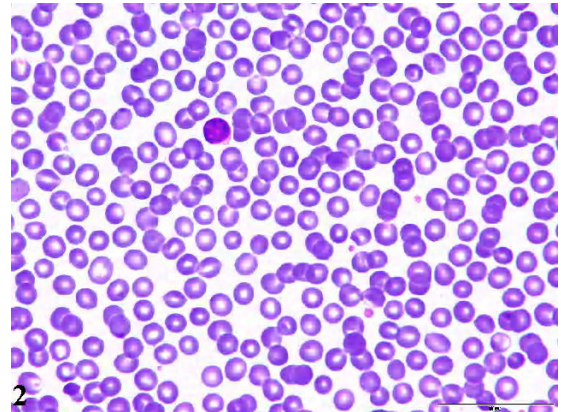
Çalışmada lösemik hastalardan ve anemik hastalardan toplanan eritrositlerdeki tüm morfolojik değişiklikler ışık ve elektron mikroskopunda incelenmiştir. Eritrositler farklı hematolojik malignitelerde farklı formasyonlarla gözlenmiştir.

4.1. KONTROL GRUBU

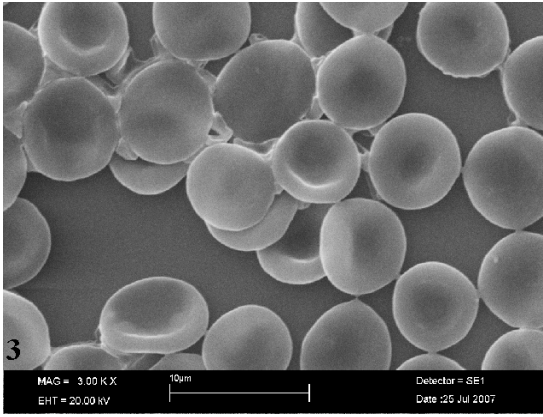
Lösemili gruplar ile karşılaştırmak için, yaşları 25 ile 35 arasında değişen 10 sağlıklı insandan alınan kan örneklerinin ışık ve elektron mikroskopik görüntülerinde eritrositler incelenmiştir. Işık mikroskopik görüntülerde eritrositler mor renkte boyanan normokromik, bikonkav şekilli normositler olarak gözlenmiştir (Şekil 4.1, 4.2). Elektron mikroskopik görüntülerde ise, eritrositler genellikle bikonkav, normositler şeklinde eş boyutlarda (izositoz) gözlenmiştir (Şekil 4.3, 4.4).



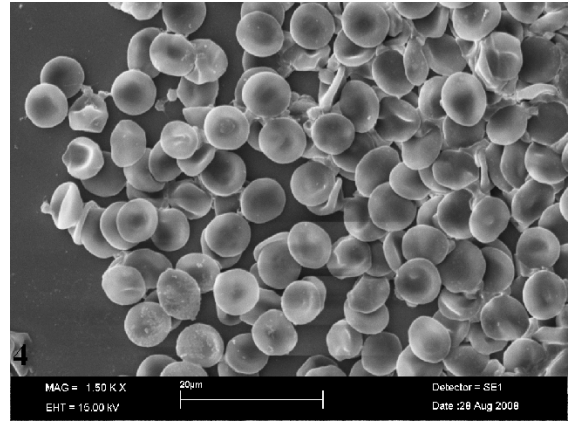
Şekil 4.1 Kontrol grubuna ait bir periferik yaymada eritrositler. Büyütme X100



Şekil 4.2 Farklı bir kontrol grubunda normal görünümlü eritrositler. Büyütme X100



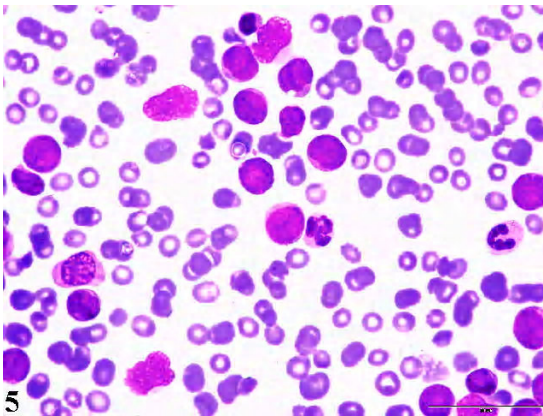
Şekil 4.3 Normal yapıda eritrositlerin görüldüğü taramalı elektron mikrograf. Büyütme X3000



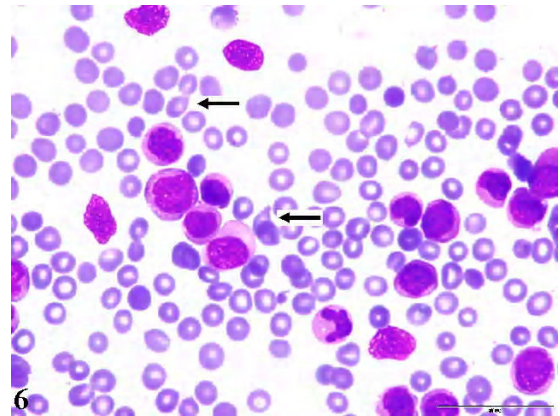
Şekil 4.4 Düşük büyütmede normal görünümlü bir grup eritrosit. Büyütme X1500

4.2. AKUT MYELOİD LÖSEMİ (AML)

AML hastalarının neredeyse tamamında anemik kan değerlerinin olduğu gözlenmiştir (Tablo 2). Işık mikroskobu için hazırlanan yaymalardaki eritrositlerde bikonkavite kaybı ve merkezi incelmeler gözlenmiştir (Şekil 4.5, 4.6). Ayrıca normosite kaybı, buna bağlı olarak farklı çaplarda ve resimlerde hücre formları karşımıza çıkmaktadır (Şekil 4.5, 4.7, 4.8). Bu formlardan en çarpıcı olanı göz yaşı hücrelerinin varlığıdır (Şekil 4.6, 4.7, 4.8). Yine sferoid hücreler ve az sayıda burr hücreleri (tırtıklı kenarlara sahip hücreler) tespit edilmiştir (Şekil 4.5, 4.7, 4.8).

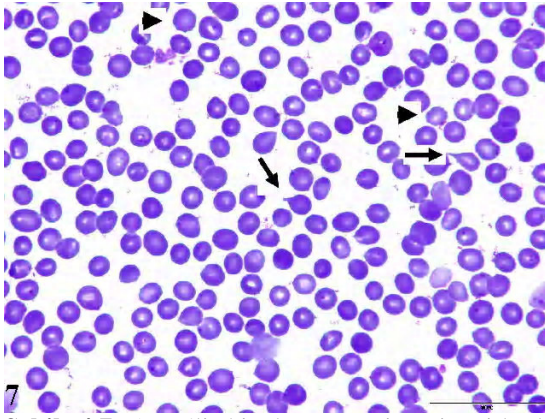


Şekil 4.5 AML'li bir hastaya ait periferik yaymada eritrositlerde ve normosite kaybı. Büyütme X100

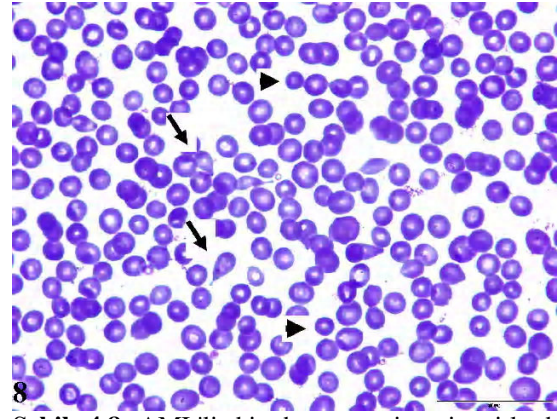


Şekil 4.6 AML'li bir hastaya ait eritrositlerde göz yaşı hücreleri (ok). Büyütme X100

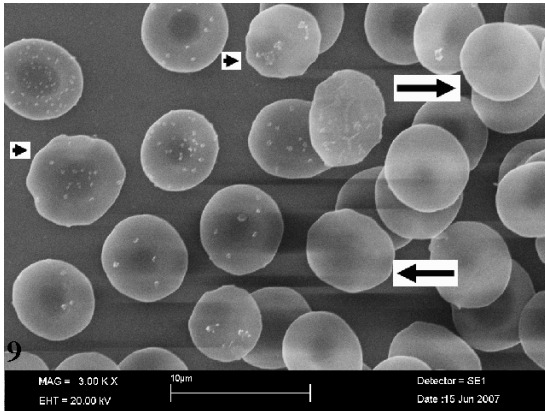
Elektron mikroskopik incelemelerde, eritrositlerde bikonkavite, normosite kaybı ve poikilositoz gözlenmiştir (Şekil 4.9, 4.10). Toplam 15 hastanın 12'sinde bol miktarda leptosit hücreler, yedisinde burr hücreler (Şekil 4.9, 4.10) ve nadir olarak ekinositler (Şekil 4.12), altısında ovalositler (Şekil 4.10, 4.11, 4.12) gözlenmiştir. Ayrıca gözyaşı hücrelerine benzeyen fakat biraz daha oval görünümlü bazı hücreler ile Pinch (çimdik) hücre formu dikkat çekicidir (Şekil 4.10, 4.12, 4.13, 4.14). Toplam beş hastada hücre yüzeylerinde partiküller gözlenmiştir (Şekil 4.9, 4.13). Elektron mikroskopik verilerde AML hastalarında gözlenen eritrosit merkezlerindeki delikler oldukça dikkat çekicidir (Şekil 4.11).



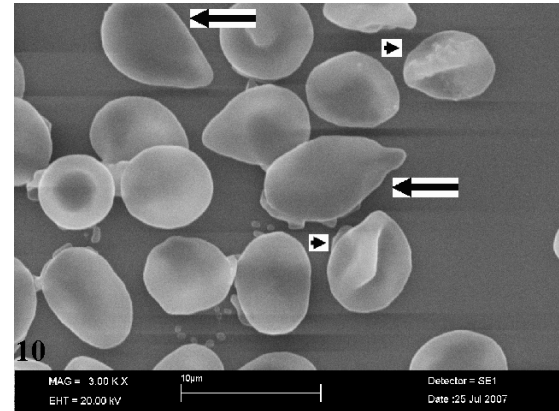
Şekil 4.7 AML'li bir hastaya ait eritrositlerde gözyaşı hücreleri (ok) ve tırtıklı kenarlı burr hücreleri (ok başı). Büyütme X100



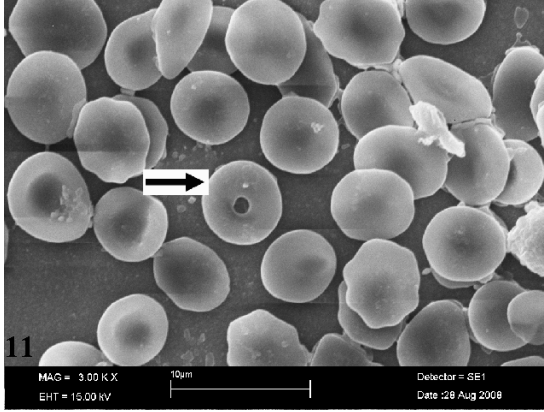
Şekil 4.8 AML'li bir hastaya ait eritrositlerde gözyaşı hücreleri (ok) ve sferositler (ok başı) Büyütme X100



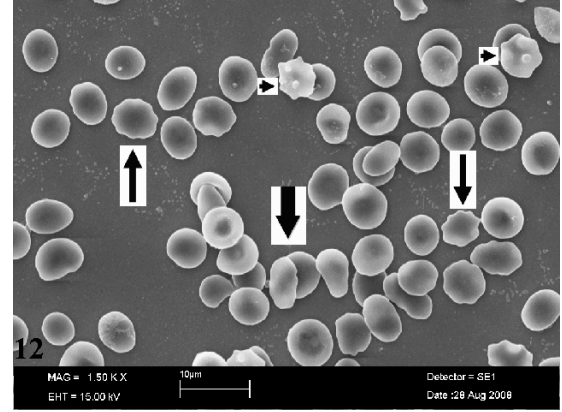
Şekil 4.9 AML'li bir hastanın SEM görüntülerinde leptositler (ok) ve burr hücreler(ok başı). Büyütme X3000



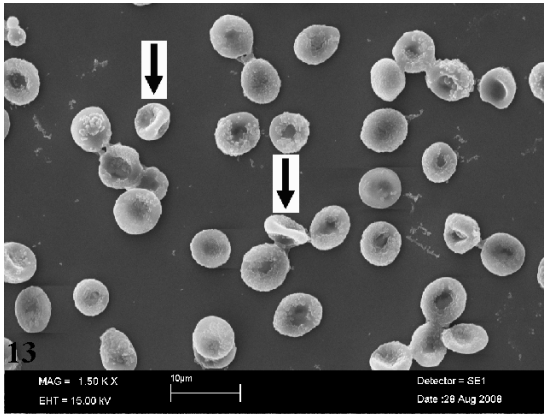
Şekil 4.10 AML'li bir hastaya ait eritrositlerde makroovalositler (ok) ve pinch hücreler (ok başı). Büyütme X3000



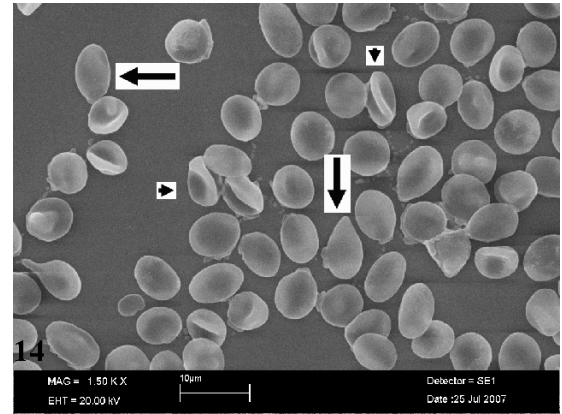
Şekil 4.11 AML'li bir hastaya ait eritrositlerde merkezde delinme (ok). Büyütme X3000



Şekil 4.12 AML'li bir hastaya ait eritrositlerde burr hücreler (ok) ve ekinositler (ok başı) ile ovalositler (kalın ok) görülmekte. Büyütme X1500



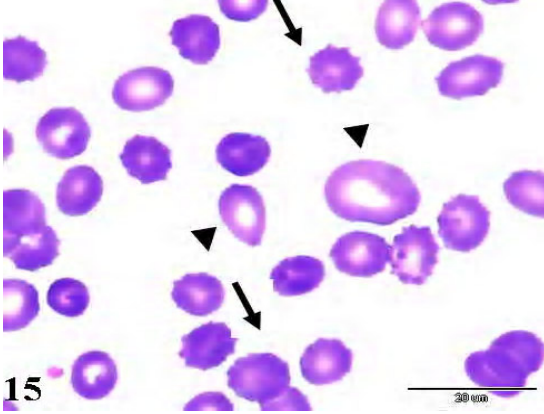
Şekil 4.13 AML'li bir hastaya ait eritrositlerde pinch hücreler (ok) ile hücre yüzeyinde partiküllerin bulunuşu. Büyütme X1500



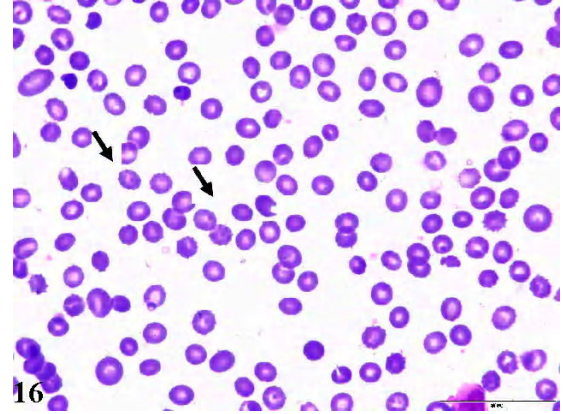
Şekil 4.14 AML'li bir hastaya ait eritrositlerde makrovalositler (ok) ve pinch hücreler (ok başı). Büyütme X1500

4.3. AKUT LENFOİD LÖSEMİ (ALL)

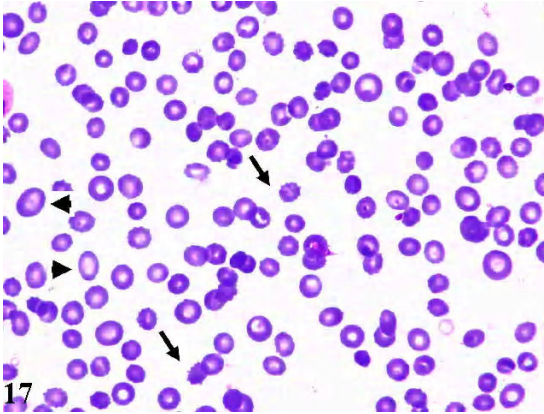
ALL hastaları çoğunlukla anemik bir tablo çizmektedir (Tablo 2). Periferik yaymalardaki eritrositlerde belirgin bir bikonkavite, normosite kaybı ve poikilositoz söz konusudur. Hücre boyutları çeşitlilik göstermektedir (Şekil 4.15, 4.16, 4.17, 4.18). Poikilositoz ile ortaya çıkan en çarpıcı hücre grubu periferik yaymalarda ekinosit hücre grubudur (Şekil 4.15, 4.16, 4.17). Yine gözyaşı hücreleri (Şekil 4.15, 4.18) ve ovalomakrositleri görmek mümkündür (Şekil 4.15, 4.16, 4.17).



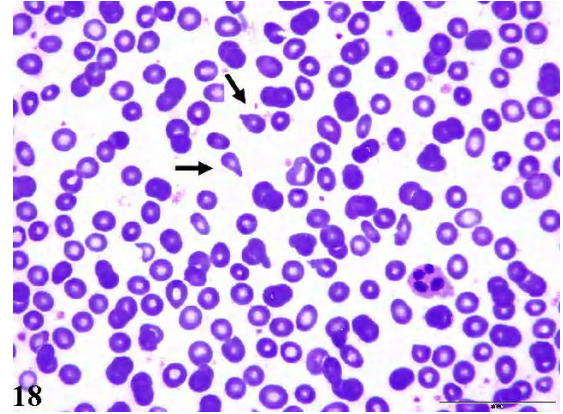
15
Şekil 4.15 ALL'li bir hastaya ait periferik yaymada ekinositler (ok) ve makroovalositler (ok başı). Büyütme X100



16
Şekil 4.16 ALL'li bir hastaya ait periferik yaymada poikilositoz, ekinositler (ok) Büyütme X100

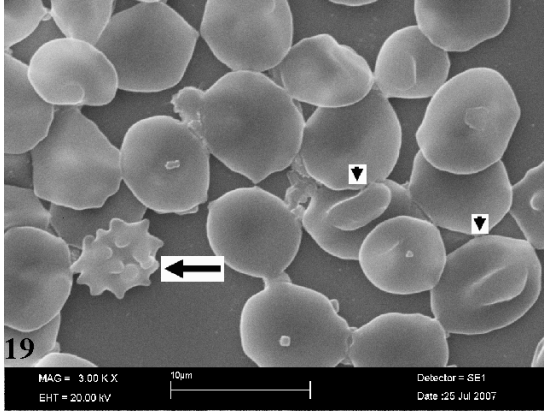


17
Şekil 4.17 ALL'li bir hastaya ait periferik yaymada ekinositler (ok) ve makroovalositler (ok başı) Büyütme X100

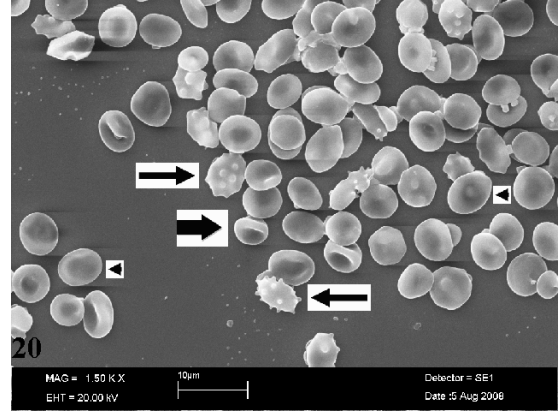


18
Şekil 4.18 ALL'li bir hastaya ait periferik yaymada gözyaşı hücreleri (ok). Büyütme X100

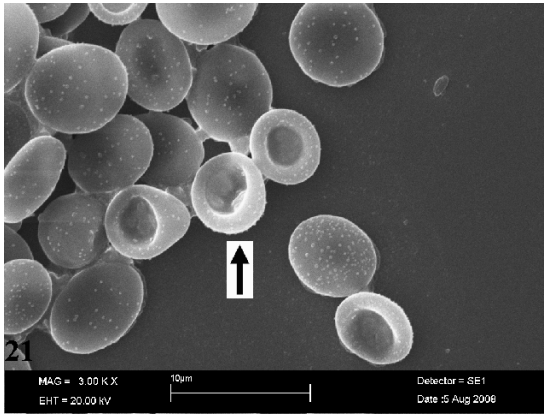
Elektron mikroskopik verilere bakıldığında, hücrelerde bikonkavite kaybı ve poikilositoz gözlenmiştir (Resim 4.19, 4.20, 4.21, 4.22, 4.23). Yaklaşık dokuz hastada leptosit formunda hücreler gözlenmiştir. (Şekil 4.19, 4.20, 4.21, 4.22, 4.23). Yoğun olarak rastlanan ve en dikkat çekici hücre grubu ekinosit hücre formudur (11 hasta) (Şekil 4.19, 4.20, 4.21, 4.22). Ekinositlerin dışında, pinch hücre formu (Şekil 4.19, 4.20, 4.23), ovalositler (Şekil 4.19, 4.20, 4.21) ve stomatositler de gözlenmektedir (Şekil 4.23, 4.24). Stomatositlere benzemekle birlikte kep görünümündeki eritrositler farklı hücre formları olarak dikkati çekmektedir (Şekil 4.21). Yine bazı görüntülerde eritrosit yüzeylerinde partiküllere rastlanmıştır (Şekil 4.21).



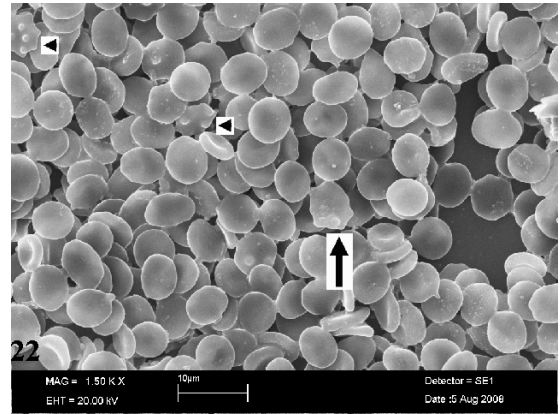
Şekil 4.19 ALL'li bir hastanın SEM görüntülerinde ekinosit (ok) ve pinch hücre (ok başı). Büyütme X3000



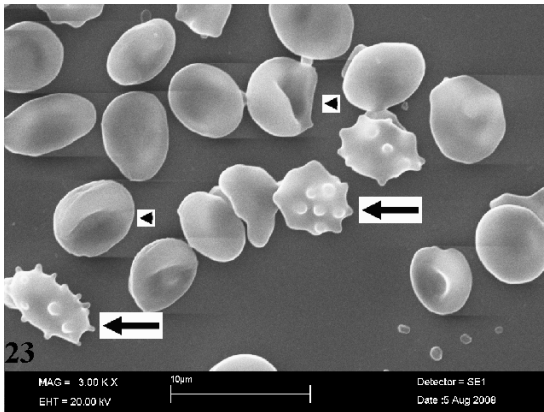
Şekil 4.20 ALL'li bir hastanın SEM görüntülerinde ekinositler (ok), ovalosit (ok başı) ve pinch hücreler (kalın ok). Büyütme X1500



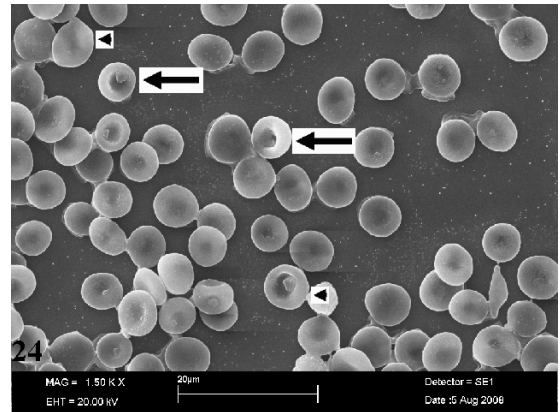
Şekil 4.21 ALL'li bir hastanın SEM görüntülerinde kep benzeri stomatositler (ok), partiküller. Büyütme X3000



Şekil 4.22 ALL'li bir hastanın SEM görüntülerinde burr hücreler (ok) ve ekinositler (ok başı). Büyütme X1500



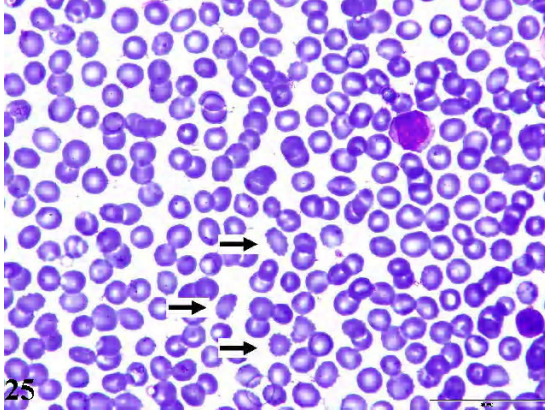
Şekil 4.23 ALL'li bir hastanın SEM görüntülerinde ekinositler (ok) ile stomatositler (ok başı). Büyütme X3000



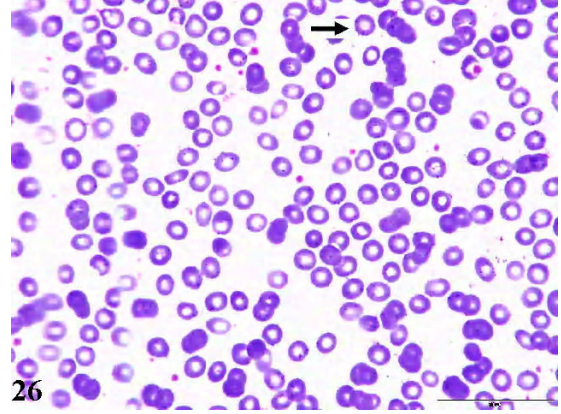
Şekil 4.24 ALL'li bir hastanın SEM görüntülerinde stomatositler (ok) ve makrositler (ok başı). Büyütme X1500

4.4. KRONİK LENFOİD LÖSEMİ (KLL)

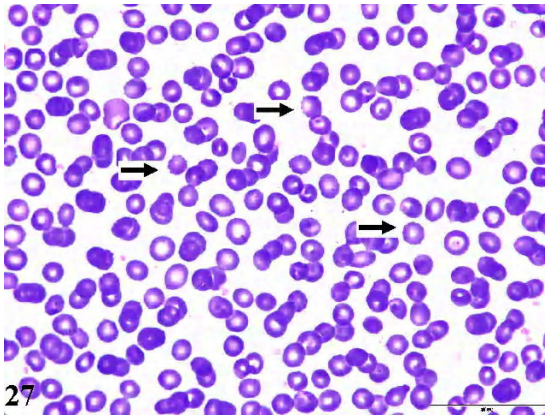
Periferik yaymadaki eritrositlerde bikonkavite ve normosite kaybı yanında incelmeler gözlenmiştir (Şekil 4.25, 4.26, 4.27, 4.28). İncelmeler özellikle merkezde daha fazladır. Poikilositoz gözlenen yaymalarda baskın olan form ekinosit hücre formudur (Şekil 4.25, 4.27, 4.28). Bazı eritrositlerde bazofilik boyanan granüllere rastlanmıştır (Şekil 4.26).



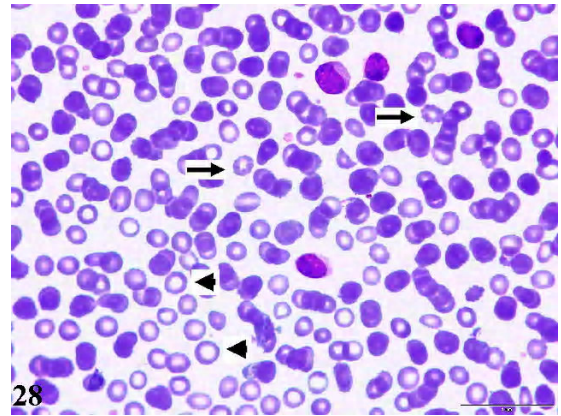
25
Şekil 4.25 KLL'li bir hastaya ait periferik yaymada ekinositler (ok). Büyütme X100



26
Şekil 4.26 KLL'li bir hastaya ait periferik yaymada eritrosit yüzeyinde bazofilik granüller (ok). Büyütme X100

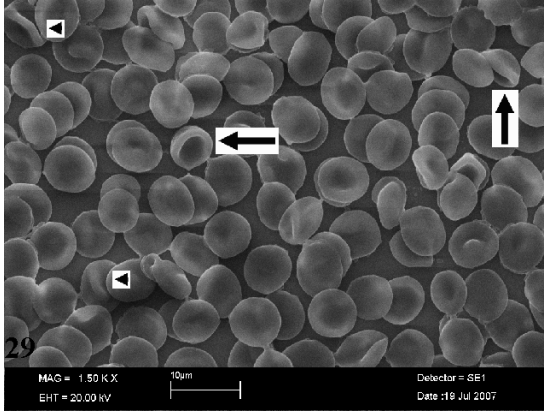


27
Şekil 4.27 KLL'li bir hastaya ait PY'da burr hücreler (ok). Büyütme X100

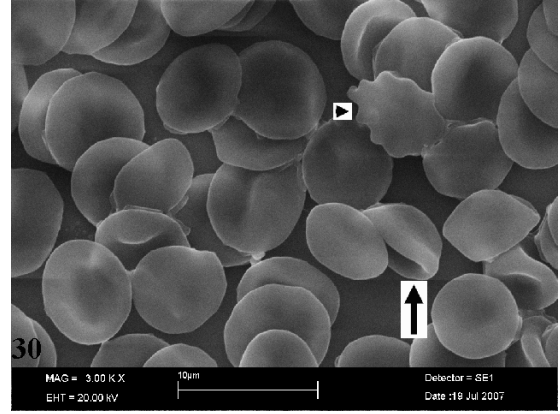


28
Şekil 4.28 KLL'li bir hastaya ait PY'da burr hücreler (ok), merkezi incelmeler (ok başı). Büyütme X100

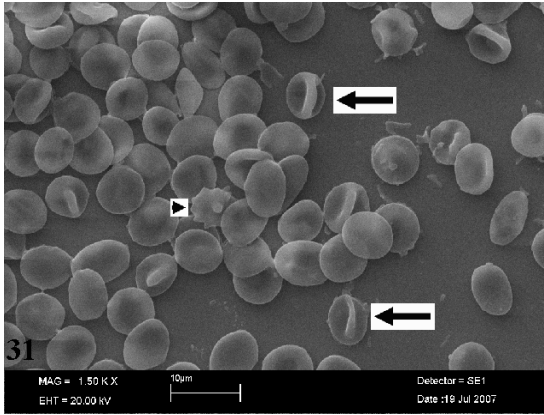
Elektron mikroskopik görüntülerde leptosit hücrelerin çokluğu bikonkavite kaybını ve poikilositozu destekler niteliktedir (Şekil 4.29, 4.30, 4.31, 4.32, 4.33). Burr hücreler ve daha az sayıda gözlenen ekinositler bu grupta sekiz hastada gözlenen ve ağırlıklı dikkat çeken hücre formlarıdır (Şekil 4.30, 4.31, 4.33). Burr hücreler yanında yine pinch hücre formu da (yedi hastada gözlenmiştir) sıklıkla göze çarpmaktadır (Şekil 4.29, 4.31, 4.34). KLL hasta eritrositlerinde farklı olarak dört hastada kep tazında hücre formları gözlenmiştir (Şekil 4.29, 4.30, 4.32).



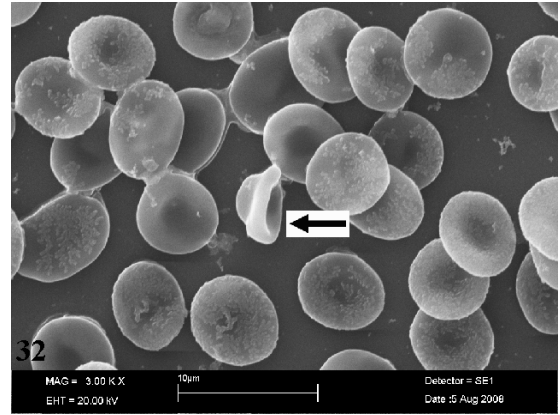
Şekil 4.29 KLL'li bir hastanın SEM görüntülerinde Kep hücreler(ok), pinch hücreler (ok başı). Büyütme X1500



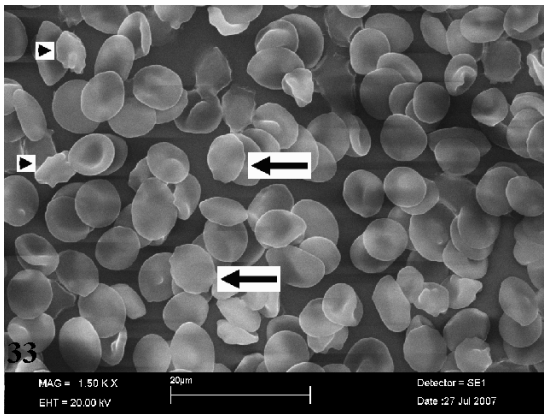
Şekil 4.30 KLL'li bir hastanın SEM görüntülerinde kep hücre (ok) ve ekinosit (ok başı). Büyütme X3000



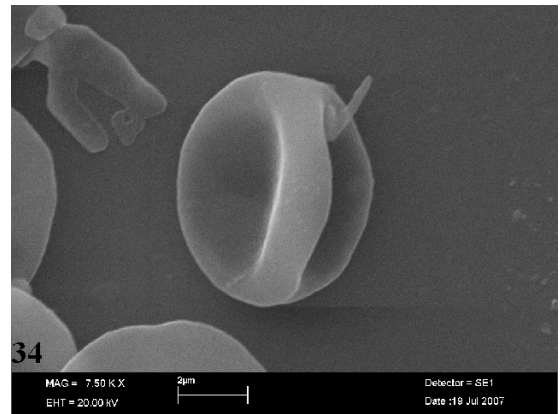
Şekil4.31 KLL'li bir hastanın SEM görüntülerinde pinch hücreler (ok) ile ekinosit (ok başı). Büyütme X1500



Şekil 4.32 KLL'li bir hastanın SEM görüntülerinde kep hücre (ok), eritrosit yüzeyinde partiküller. Büyütme X3000



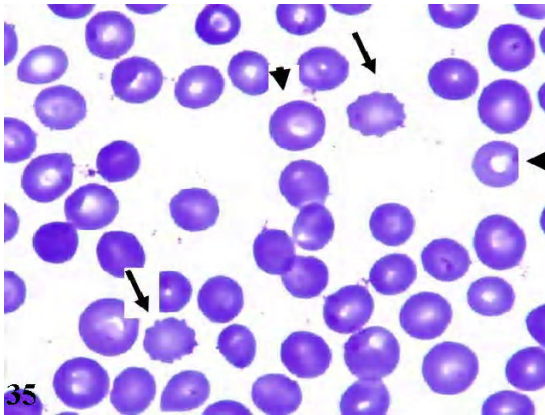
Şekil 4.33 KLL'li bir hastanın SEM görüntülerinde burr hücreler (ok), ekinositler (ok başı). Büyütme X1500



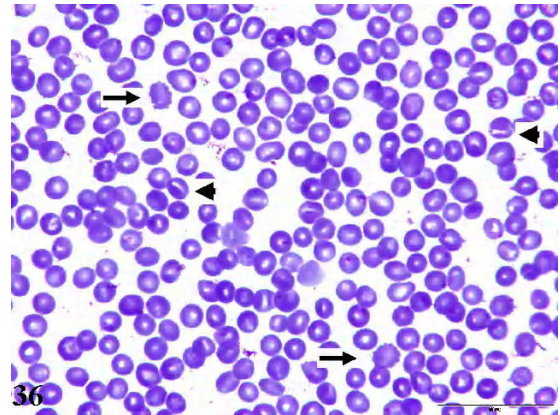
Şekil 4.34 KLL'li bir hastanın SEM görüntülerinde pinch hücre formu. Büyütme X7500

4.5. KRONİK MYELOİD LÖSEMİ (KML)

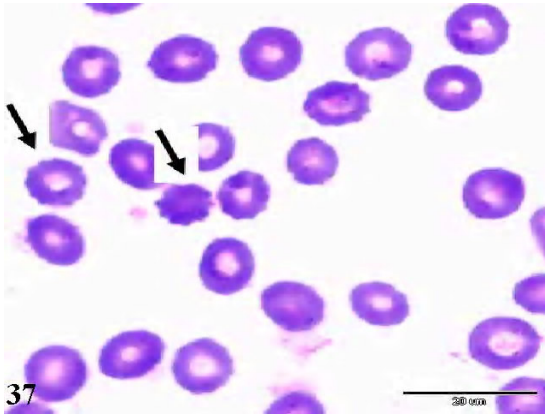
Bu gruba ait hastaların periferik yaymalarda normosite kayıpları gözlenmiştir (Şekil 4.35, 4.36, 34.37, 4.38). Hücre merkezlerinde incelmeler ve deliksi görünümler, çaplarında ise farklılıklar ve poikilositoz göze çarpmaktadır (Şekil 4.35, 4.36, 4.38). Bol miktarda gözlenen burr hücreleri periferik yaymalarda göze çarpan başlıca hücre tipidir (Şekil 4.35, 4.37, 4.38). Burr hücreler yanında diğer bir spesifik hücre tipi olan stomatositleri görmek mümkündür (Şekil 4.36).



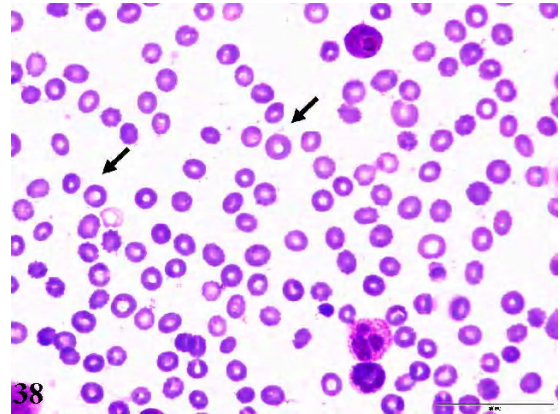
Şekil 4.35 KML'li bir hastaya ait periferik yaymada burr hücreler (ok), eritrositlerde merkezde deliksi görünümler (ok başı). Büyütme X100



Şekil 4.36 KML'li bir hastaya ait periferik yaymada burr hücreler (ok), stomatosit (ok başı). Büyütme X100



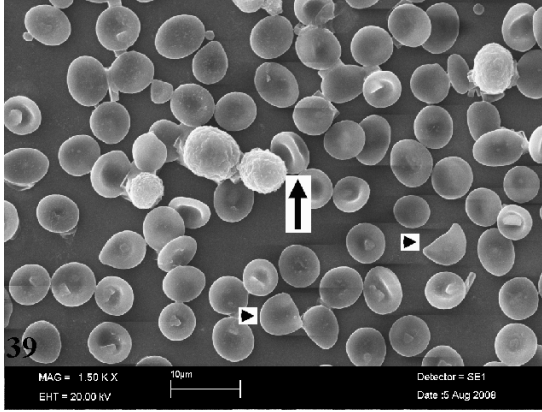
Şekil 4.37 KML'li bir hastaya ait periferik yaymada burr hücreler (ok). Büyütme X100



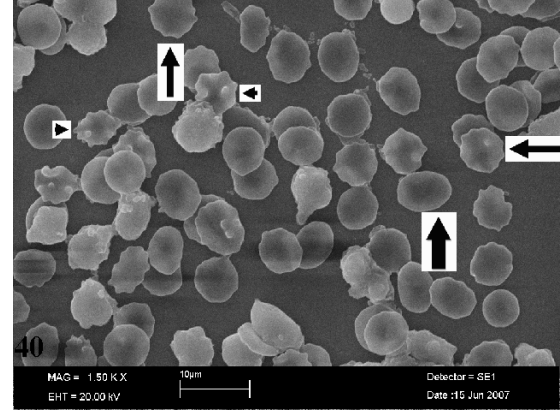
Şekil 4.38 KML'li bir hastaya ait periferik yaymada eritrositlerde merkezde deliksi görünümler (ok). Büyütme X100

Elektron mikroskopik görüntülerde yine baskın olan hücre formu leptositler ve burr hücrelerdir (Resim 4.39, 4.40, 4.41, 4.42). Yer yer ekinosit hücre formlarına dönüşümler gözlenmiştir (Resim 4.40). Hücreler oldukça incelmış görüntüleri ile dikkat

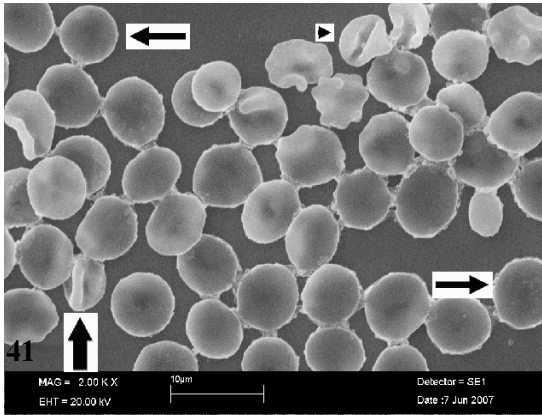
çekicidir. Bu incelmış formlar içerisinde daha büyük çaplarda ovalositleri görmek mümkündür (Resim 4.39, 4.40, 4.41, 4.42). Az sayıda pinch hücre formu stomatositler ve helmet hücreler form değişikliği gözlenen diğer hücre gruplarıdır (Resim 4.39, 4.41).



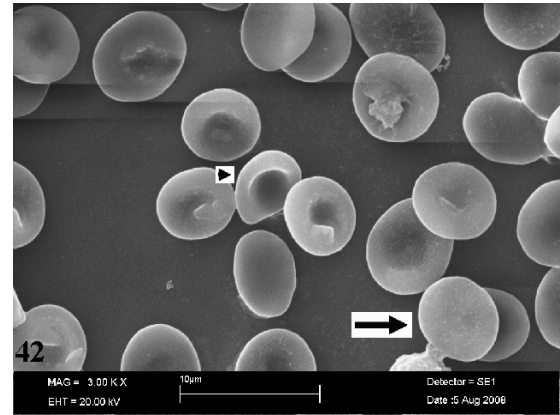
Şekil 4.39 KML'li bir hastanın SEM görüntülerinde poikilositoz, pinch hücre (ok) ve parçalanmış eritrosit parçacıkları (helmet hücre) (ok başı). Büyütme X1500



Şekil 4.40 KML'li bir hastanın SEM görüntülerinde burr hücreler (ok) ve ekinositler (ok başı), leptositler, ovalositler (kalın ok). Büyütme X1500



Şekil 4.41 KML'li bir hastanın SEM görüntülerinde leptositler (ok), Stomatosit (ok başı) ve pinch hücre (kalın ok) . Büyütme X2500

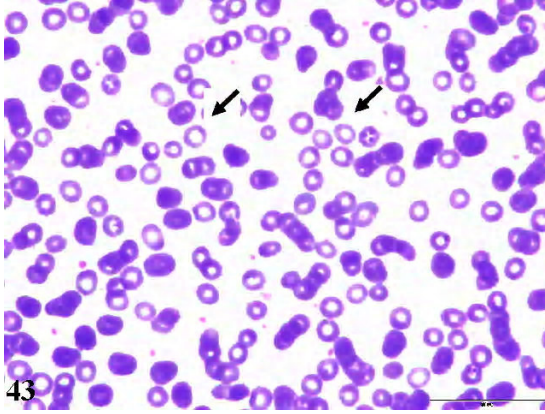


Şekil 4.42 KML'li bir hastanın SEM görüntülerinde leptositler (ok), stomatosit (ok başı). Büyütme X3000

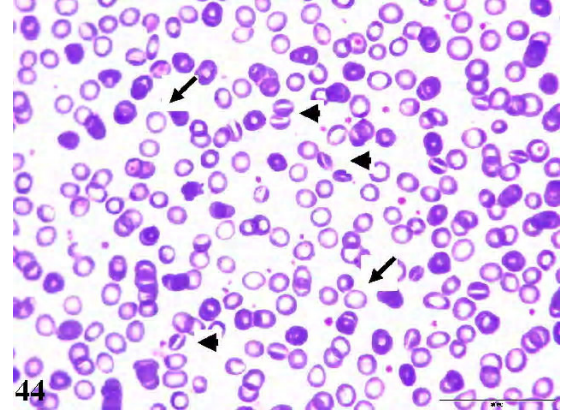
4.5. ANEMİ

Anemik hastaların periferik yaymalarında en dikkati çekici özellik oldukça incelmış, özellikle merkezi incelmelerin yoğun rastlandığı, bikonkavite ve normosite kaybı gözlenen hücrelerdir (Şekil 4.43, 4.44, 4.45, 4.46). Eritrositleri farklı çaplarda görmek mümkündür. Bazı hücreler daha iri çaplı, uzamış ovalosit formunda gözlenmektedir

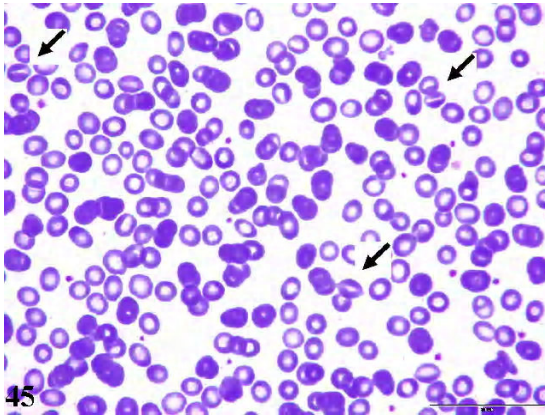
(Şekil 4.43, 4.44). Periferik yaymalarda yoğun olarak rastlanan, dikkat çekici hücre formu stomatositlerin varlığıdır (Şekil 4.44, 4.45). Yine az sayıda düzensiz görümlü gözyaşı hücrelerini görmek mümkündür (Şekil 4.46). Periferik yaymalarda burr hücre formu ve ekinositler gözlenmemiştir.



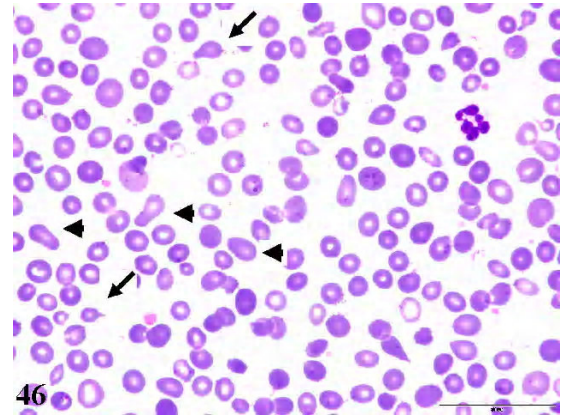
43
Şekil 4.43 Anemili hastaya ait bir periferik yaymada merkezi incelmeye gözlenen hücreler (ok). Büyütme X100



44
Şekil 4.44 Anemili hastaya ait bir periferik yaymada incelmış hücreler (ok), stomatositler (ok başı). Büyütme X100



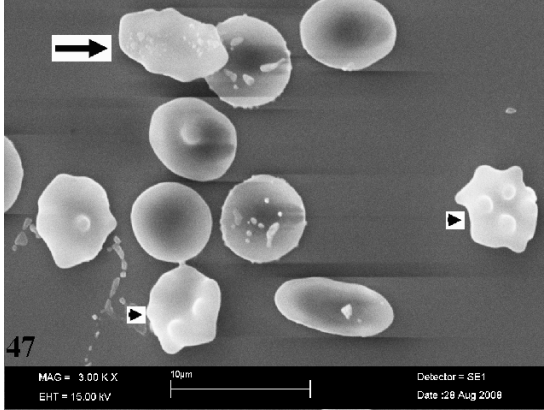
45
Şekil 4.45 Anemili hastaya ait bir periferik yaymada stomatositler (ok). Büyütme X100



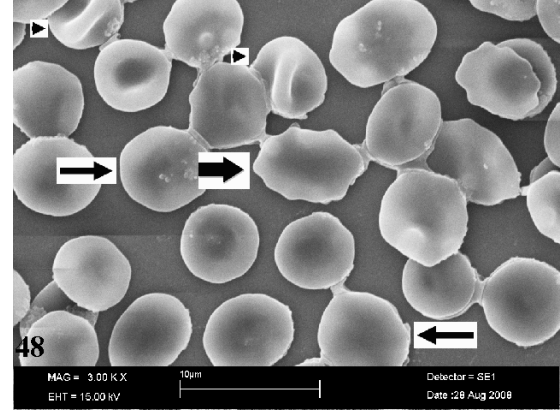
46
Şekil 4.46 Anemili hastaya ait bir periferik yaymada ovalositler (ok), gözyaşı hücreleri (ok başı). Büyütme X100

Anemili hastaların eritrositlerinde yoğun miktarda bikonkavite kaybı gözlenmiştir. Eritrositler daha çok ovalosit, leptosit tarzında ve incelmış görünümleri ile dikkat çekmektedir (Şekil 4.47, 4.48, 4.49, 4.50, 4.51). Poikilositoz açısından baktığımızda burr hücreler (Şekil 4.47, 4.48), ekinositler (Şekil 4.47) ve ovalositler (Şekil 4.47, 4.48, 4.50, 4.51) gözlenmektedir. Hücreler arasında pinch hücre formlarını da gözlemek

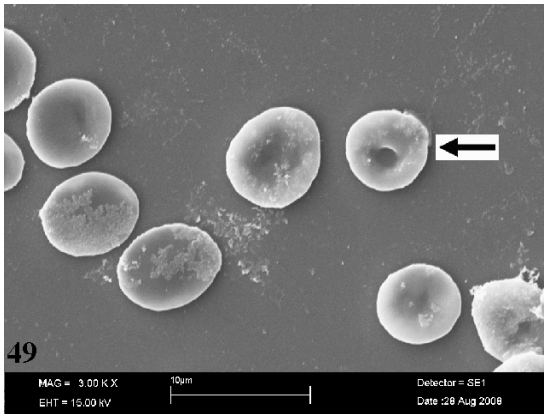
mümkündür (Şekil 4.48, 4.50). Nadiren kep hücre formu anemik kan örneklerinde karşımıza çıkmaktadır (Şekil 4.51). Ağırlıklı olarak gözlenen kep hücreleri ve pinch hücrelerin de gruba dahil olduğu stomatositler ve ovalosit hücrelerdir (Şekil 4.47, 4.48, 4.50, 4.51, 4.52). Yine bazı eritrositlerde gözlenen deliksi yapılar anemik hasta grubu için dikkat çekici bir durumdur (Şekil 4.50).



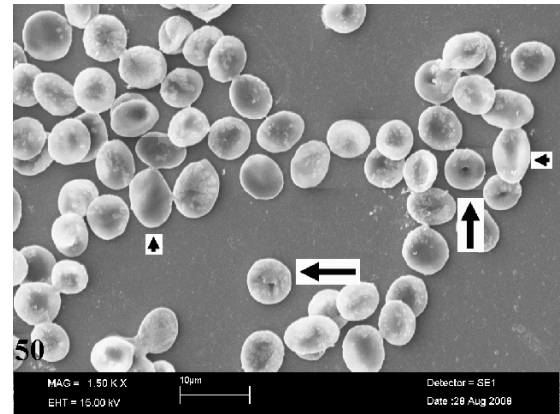
Şekil 4.47 Anemili bir hastanın SEM görüntülerinde ovalositler (ok), ekinositler (ok başı). Büyütme X3000



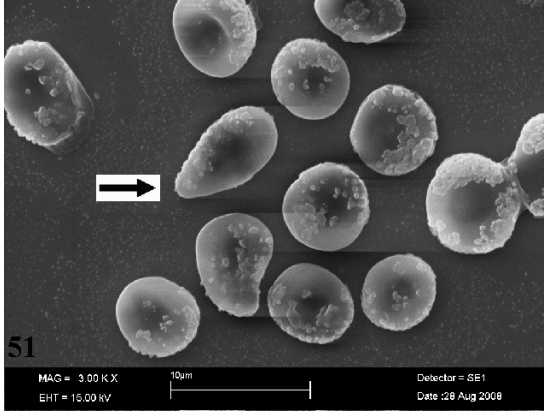
Şekil 4.48 Anemili bir hastanın SEM görüntülerinde leptositler (ok), pinch hücreler (ok başı) ve burr hücreler (kalın ok). Büyütme X3000



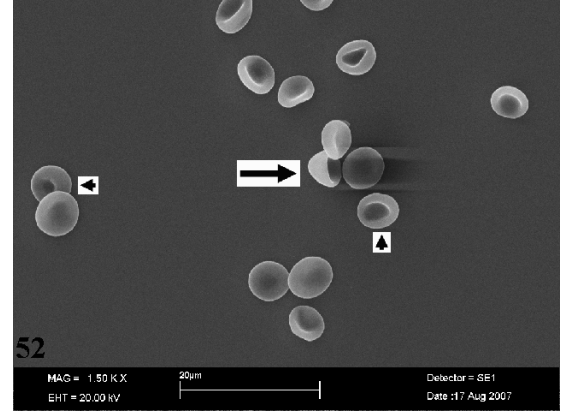
Şekil 4.49 Anemili bir hastanın SEM görüntülerinde eritrositte merkezi delik (ok), eritrosit yüzeyinde partiküller. Büyütme X3000



Şekil 4.50 Anemili bir hastanın SEM görüntülerinde eritrositlerde merkezi delikler (ok), ovalositler (ok başı), eritrosit yüzeyinde partiküller. Büyütme X3000



Şekil 4.51 Anemili bir hastanın SEM görüntülerinde ovalositler (ok), eritrosit yüzeyinde partiküller. Büyütme X3000



Şekil 4.52 Anemili bir hastanın SEM görüntülerinde kep hücreler (ok), stomatositler (ok başı). Büyütme X1500

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Son zamanlarda etiyojisi, patogenezi ve tedavisindeki umut verici gelişmelere rağmen kanser halen tüm dünyada kardiyovasküler hastalıklardan sonra en önemli mortalite nedenidir. Kanser türleri ülkemizde de kardiyovasküler hastalıklardan sonra ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır. Bir çok kanser türü yaşla birlikte artış göstermektedir. Ülkemizde mevcut kayıt sisteminin yeterli olmaması nedeniyle kanser insidansı hakkında yeterli bilgiye sahip değiliz. Gelişmiş ülkelerde bir yılda görülen kanser insidansı yüz binde 400'ler civarında iken sağlık bakanlığı kanser kayıt merkezine bildirilen kanser oranı yüz binde 35-40 civarındadır. Ancak bu oranın gerçekte yüz binde 150-200 civarında olduğu ve bu oran dikkate alındığında ülkemizde yılda yüz bin civarında yeni kanser olgusunun ortaya çıktığı tahmin edilmektedir(54).

Genel olarak lösemiler tüm kanserlerin %2'sini oluştururlar. Yapılan çalışmalarda yetişkinlerde lösemi tanısı konma sıklığı çocuklardan 10 kat daha fazladır ve risk yaşla birlikte artar. Çocuklar arasında ise 4 yaş altında daha sık gözlenir. Gelişmiş ülkelerdeki akut lösemi insidansı bakıldığında, tüm yaş grupları içinde ALL ve AML insidansının birbirine eşit olduğu görünmekle beraber, ALL'nin daha çok çocuklarda, AML'nin ise erişkinde ortaya çıktığı görülmektedir (55). Yaklaşık olarak çocukluk çağı akut lösemi olgularının %80'i ALL, erişkinlerdeki akut lösemilerin ise %80'i AML'dir (55, 56). Bu

çalışmada 15 yaş üzeri hastaların incelenmesinde de ALL yaş ortalamasının AML'ye oranla daha düşük olduğu bulunmuştur.

Kronik lösemilerde, KML'nin her yaşta görüldüğü, ancak en sık 40-50 yaşları arasında ortaya çıktığı; çocuklarda nadir görüldüğü ve erkeklerde bayanlara göre biraz daha sık görüldüğü belirlenmiştir (8). KLL ise batı dünyası ülkelerinde en sık görülen lösemi tipidir. Çalışmalarda, bu ülkelerde yaşayan 65 yaşın üstündeki kişilerde gelişen lösemilerin %40'ını KLL'nin oluşturduğu; KLL'ye yakalanan kişilerin %20-30 kadarının 55 yaşın altında olduğu, 30 yaşın altında çok nadir görüldüğü belirtilmiştir (57). Bu çalışmada elde edilen hasta yaşı ile ilgili verilerin literatür bilgileri ile benzer sonuçlar verdiği görülmektedir.

Lösemili hastaların cinsiyete göre dağılımı bakıldığında, yeni tanı konulan olgularda Avrupa kapsamında standart erkek/kız insidans oranları ortalama 1.22'dir. Bu bulgu özellikle çocukluk çağı lösemilerde çok belirgin olup hastalık erkeklerde yaklaşık %20 oranında daha fazla görülmektedir (58). Bu oran, 15-19 yaş grubunda daha da artmakta ve erkeklerde akut lenfoblastik lösemi (ALL) insidansı kızların iki misline yükselmektedir (59).

Yapılan çalışmalarda ilerleyen yaşlarda bütün lösemiler, lenfomalar ve myelodisplastik sendrom erkeklerde daha fazladır. Dolayısıyla en sık görülen lösemi ve lenfomalarda erkek fazlalığı dikkati çekmektedir (60). Deneysel hayvan modellerinde de kanser için cinsiyet farklılığı gözlemlenmiştir. Erkek sıçanlar adenovirus ile oluşturulan kanserlere daha duyarlıdır (61). Cinsiyet farklılığı lösemi epidemiyolojisinde en iyi bilinen bulgulardan birisi olmakla birlikte bu konudaki çalışmalar yetersizdir. Yapılan çarpıcı gözlemlere göre, cinsiyetler arasında ortaya çıkan farklılığın, çevresel etmenlere maruz kalmadaki farklılıklar, cinsiyet hormonları ve genetik çeşitlilikten kaynaklandığı gibi genel yorumlar yapılmakta ama hiç bir özgün görüş öne sürülememektedir (58, 60).

Genel olarak kadınlarda gerek humoral gerekse hücrel immün cevaplar daha kuvvetli olup bunun nedeni olarak cinsiyet hormonları gösterilmektedir (62, 63). İmmün cevap yeteneğinin daha yüksek olmasıyla bağlantılı olarak, kadınların enfeksiyonlara duyarlılığı daha düşüktür. İnsanlardaki farklı çalışmalar, kadınlardaki HIV virüs yükünün erkeklerden daha düşük olduğunu göstermiştir (64, 65). Olaya seks kromozomları açısından bakıldığında, immün sistemle ilgili pek çok gen kadınlarda iki kopya halinde bulunan X kromozomlarındadır. Böylece bir kopyasında hasar oluşan gen

diğer kopyanın sağlam olduğu durumlarda görevini sürdürebilmektedir. Ancak erkeklerde durum farklıdır ve çeşitli immün yetmezlik hastalıklarının erkeklere özgü olması bu nedene bağlanmaktadır (66). Bu çalışmada erkek hastaların sayısı daha fazladır ve erkek-bayan insidans oranı 1.4'tür.

Kanserli hastalarda anemi oldukça yaygındır ve aneminin nedenleri ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Çalışmalarda "Kanserle ilişkili anemi" (KİA) terimi, anemiye açıklayacak kemik iliği infiltrasyonu veya kan kaybı, hemoliz, karaciğer, böbrek, endokrin hastalık veya nutrisyonel eksiklik bulguları olmaksızın gelişen anemiye tanımlamak için kullanılmaktadır. Kanserle ilişkili anemi malign hastalığın kendisinden kaynaklanmaktadır (42). KİA Kronik inflamatuvar hastalıklarda görülen anemilere benzer hematolojik ve patofizyolojik özellikler gösterir. Bu nedenle kronik hastalık anemisi (KHA) olarak da değerlendirilir (67). KİA'nın tümör dokusunun neden olduğu immün ve inflamatuvar sistem aktivasyonu sonucu olabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda interferonlar (INF), tümör nekroze edici faktör (TNF) ve interlökin-1 (IL-1) gibi sitokinlerin eritropoetin mekanizmasını etkileyerek kanser ile ilişkili anemi gelişmesine katkıda bulduklarını gösterilmiştir (40, 67).

Bu çalışmada anemi açısından değerlendirildiğinde, Akut lösemilerde Hb düzeyi daha düşüktür. Özellikle AML'de Hb düzeyi oldukça düşmüştür. Hastaların tamamına yakını anemiktir. Kronik lösemilerde ise KML ve KLL gruplarında Hb düzeyi daha iyi seyirlidir. Anemik grup Hb düzeyi ile karşılaştırıldığında, KML ve KLL gruplarında Hb'nin daha yüksek düzeyde olduğu gözlenmiştir. Lökosit değerlerini incelendiğinde, özellikle AML hastalarında yüksek lökosit sayıları gözlenmiştir. Diğer gruplarda yüksek ve düşük lökosit değerlerine rastlamak mümkündür.

Kırmızı kan hücre kitlesi, eritrosit yaşam süresi ve üretim oranı ile belirlenir. Anemi bu iki faktör arasındaki uyumsuzluk sonucu görülmektedir. Bu faktörlerden hangisinin önemli olduğu altta yatan hastalığa bağlıdır. Bu faktörlerin KİA'de etkili olduğu bilinmekte ise de asıl sebebin kısalmış eritrosit yaşamını kompanse etmek için kemik iliğinde yeterli düzeyde kırmızı hücre yapılamamasının olduğu düşünülmektedir. Eritrosit yaşam sürelerinin kısalmasındaki en büyük etken olarak hiperaktif makrofajlar gösterilmektedir. Fagositik aktivitesi artan makrofajlar hafif kusurlu eritrositleri bile yok etmektedir. Eritropoez azalmıştır, normal anemi halinde eritropoetin (Epo) artışı ile

eritropoez uyarılırken kronik hastalık anemisinde anemiye yanıt olarak yeterince eritropoez oluşmaz ve anemi kompanse edilemez (37, 42, 68).

Çalışmalarda KHA'nde anemiye karşın Epo düzeyi düşüktür (37, 67). KHA'de en önemli anemi mekanizması azalmış eritrosit yapımı olduğu için retikülosit miktarı normal veya hafif azalmış bulunur. KHA'nde genellikle eritrosit dağılım genişlikleri (RDW) artmıştır (69). Eritroid kemik iliğinde baskılanma, artmış TNF'nin primer sonucudur. Bu hastalarda TNF ve IL-1 üretimi de artmıştır (70).

Son yıllarda kanser etyolojisi ve tedavisine yönelik çalışmalar özellikle sitokin adı verilen ve immünolojik fonksiyonları düzenleyen proteinler üzerinde yoğunlaşmıştır. Bunlar arasında TNF- α 'nın özel bir yeri vardır. Normal insan dokularında yüksek düzeyde TNF- α genlerinin saptanması, TNF- α 'nın normal hücresel büyüme ve fonksiyonları ayarlıyor olabileceğini düşündürmüştür. TNF- α 'nın hematopoezin kontrolü de dahil olmak üzere çok çeşitli biyolojik özellikleri olduğu kanıtlanmıştır. TNF- α 'nın hücresel kaynağı; aktifleşmiş makrofajlar ve en güçlü uyarıcı ise bakteriyel lipopolisakarittir. Ancak TNF- α 'nın makrofajlar dışında T ve B lenfositlerden, AML blastlarından da salgılandığı gösterilmiştir (71). Bu sonuç özellikle AML hastalarında aneminin daha ağır seyretmesine sebep olarak gösterilebilir.

TNF- α , bağlandığı hücre tipine ve ortamda bulunan diğer protein faktörlere bağlı olarak, hem malign değişime uğramış, hem de normal hücreler üzerinde çok çeşitli ve karmaşık biyolojik etkiler gösteren bir sitokindir (72). Bazı sitokin ve büyüme faktörleri de TNF- α oluşumunu artırır. Granulosit Makrofaj Koloni Stimulan Faktör (GM-CSF) ve IL-2'nin normal erişkin periferik kan mononükleer hücrelerinden TNF- α salgılanmasına yol açtığı gösterilmiştir (73).

Ayrıca, özellikle MDS, AML ve KLL'de kısmi farklılaşma gösteren klonal kök hücre bozuklukları gözlenmiş ve buna bağlı olarak tüm hemapoetik sistem yolu etkilenmiştir (16). Daha önce yapılmış çalışmalarda, KML'li hastaların eritrositlerinde asimetri kaybı ve çapraz bağ yapan iskelet proteinlerinde membran anormallikleri rapor edilmiştir (29). Daha sonraki çalışmalarda otomatik kan analizörleri kullanılarak farklı lösemik hastaların bilgilerinden hücreye spesifik sitogramlar elde edilmiş ve eritrosit sitogramlarında farklı patolojik lezyonlar tanımlanmıştır (74).

Düşük Hb düzeyine sahip çocukluk çağı ALL hastalığı teşhis edilen hastaların eritrositleri normal eritrositlerle kıyaslandığında membran asimetrisinde farklılıklar ve

frajilitede artış gözlenmiştir (28). Lösemik çocuklar üzerinde yapılan bir başka çalışmada, özellikle eritrositlerde en fazla bulunan membran iskelet proteinlerinden spektrin üzerinde durulmuş, β -spektrin fosforilasyonundaki artış, azalışların membran mekanik stabilitesine olan etkileri ortaya konulmuştur. Çalışma sonuçlarında β -spektrin fosforilasyonundaki artış, membranın mekanik stabilitesini düşürmekte ve bunun sonucu olarak eliptositler ve poiklositler ortaya çıkmaktadır. Bu artış muhtemelen lösemik hücreler tarafından üretilen humoral faktörler ve stres altındaki eritropoezise bağlanmıştır. İncelenen hastalarda remisyon fazında eritrositlerde normale dönüş gözlenmiştir (75). Bu sonuçtan yola çıkarak lösemik hücrelerdeki membran değişikliklerinin reversible olduğu söylenebilir. Yine yapılan farklı çalışmalarda α ve β alt birimlerinden oluşan spektrin, alt birimleri arasındaki etkileşimin bozuk olması herediter eliptositozis ve poiklositozis ile sonuçlanmaktadır ve reversibilite söz konusu değildir (76, 77).

Yapılan pek çok çalışmada anemi farklı açılardan ele alınmıştır (5, 7-12, 15-18, 23, 30, 37, 39, 41-44, 46-53, 67-70). Özellikle eritropoetin mekanizması ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır (5, 7-12, 15-18, 39, 41-43, 50, 68, 70). Yine kanser ile ilişkili anemi üzerinde durulmuş (17, 18, 20, 24-31, 39-44, 53, 55, 56, 72, 75), fakat anemi mekanizmasında önemli rol oynayan eritrosit morfolojisi üzerine pek fazla çalışma yapılmamıştır (16, 28, 29, 75). Kalıtsal anemi hastalıklarında (21, 24, 26, 30, 31, 39) eritrosit deformasyonlarının patofizyolojisi üzerinde durulmuş fakat lösemik hastalarda bu durum çok fazla sorgulanmamıştır (16).

Bu çalışmada ışık ve elektron mikroskopik görüntülerde incelenen tüm kanser gruplarının tamamında, eritrositlerde bikonkavite kaybı ve normosite kaybı gözlenmiştir. Bunun yanında poikilositoz ile farklı hücre formları da karşımıza çıkmaktadır. Farklı hücre formları incelendiğinde, grupların tamamında leptosit hücre formu, özellikle elektron mikroskopik görüntülerde, yoğun olarak gözlenmiştir. Son yıllarda leptosit hücre formu ile ilgili yapılmış çalışma neredeyse yoktur. 1990'larda β talasemi üzerine yapılan bir çalışmada poiklositozis ile birlikte leptosit hücrelerine değinilmiş fakat deformasyon sebepleri üzerinde durulmamıştır (78).

AML hastalarında gözlenen en çarpıcı hücre formu gözyaşı hücreleri ve Pinch (çimdik) hücre formudur. Eritrositlerin merkezi bölümleri oldukça dikkat çekicidir ve bazı elektron mikroskopik görüntülerde eritrosit merkezlerinde delikler gözlenmiştir.

İncelmiş hücreler periferik yaymalarda hipokromik görüntüler vermektedir. Hücreler bazen tırtıklı kenarlar şeklinde gözlenmiştir ve nadir olarak ekinositlere dönüşüm vardır.

Yapılan çalışmalar incelendiğinde göz yaşı hücre formu özellikle myeloproliferatif hastalıkların varlığında splenomegali ile birlikte ortaya çıkan bir bulgudur. Özellikle myelofibrozisli hastalarda dalağın gözyaşı hücrelerinin oluşumunda önemli rol oynadığı vurgulanmış (79, 80); splenektomiden sonra eritrositlerin normale döndüğü gözlenmiştir. Eritrositlerin dalak sinüzoidlerinden geçerken distorsiyona uğraması ve ekstramedüller alanda distorse eritrosit üretiminin rol oynayabileceği varsayım olarak öne sürülmüştür (79). Pinch hücre formu ile ilgili pek fazla çalışma yapılmamış, herediter hemolitik anemilerde stomatositlerle birlikte gözlenmiştir (81). Stomatosit ve ekinosit hücre formları üzerine yapılan bir başka çalışmada, eritrosit membranında bulunan ikili lipid tabakanın iç ve dış katlarındaki değişikliklerin farklı hücre deformasyonlarına sebep olduğu öne sürülmüştür. Bir çalışmada, farklı dozlarda kimyasallar kullanılarak (salisilat ve klorpromazin) hücre membran yapılarındaki değişiklikler incelenmiş ve bu çalışmaya göre iç membran katındaki değişimler stomatositlerin ortaya çıkışına neden olurken, dış membranda meydana gelen değişimler ekinositlerin ortaya çıkmasını tetiklemektedir (82). Yine benzer bir çalışmada lizofosfotidil kolin solüsyonu içine konan normal eritrositlerde dış monolayer tabakada genişleme, buna bağlı olarak iç tabakadaki baskı sonucu ekinositler gözlenmişken, primaquine solüsyonu içine konan normal eritrositlerde iç monolayer tabakadaki genişleme ve buna bağlı olarak dış tabakadaki baskı ile stomatositler ortaya çıkmıştır (83).

ALL hastalarında göze çarpan hücre formu bol miktarda bulunan ekinosit hücrelerinin varlığıdır. Pinch hücre formları ve stomatositler yine dikkat çeken hücre gruplarıdır. Eritrositler üzerine yapılan in vitro çalışmalarda ekinosit hücre formunun, eritrositlerin maruz kaldığı iç ve dış faktörler nedeni ile ortaya çıktığı vurgulanmıştır. Dış faktörler için cam malzeme ve ortam pH'sındaki artış değinilirken, iç faktörlerden bilinen sadece hücre içi ATP tüketimi etken olarak gösterilmiştir (84). Hücre içi ATP'nin tükenmesi ile sodyum pompalarının bozulması sonucu diskoid hücreler ekinosit hücre formlarına dönüştüğü belirtilmiştir (82,84).

KLL'de gözlenen en çarpıcı hücre formu kep şeklini alan hücrelerdir. Bu hücreler stomatositlere benzemekle birlikte daha derin bir merkezi boşluğa sahiplerdir.

Hücrelerin büyük bir kısmını leptositler oluşturmaktadır ve bunlar oldukça gevşek yapılı görülmüşlerdir. Yine ekinositler ve pinch hücreler de oldukça yaygındır. KLL'de ışık mikroskobik görüntülerde bazı eritrositlerde bazofilik granüllere ve SEM görüntülerinde ise eritrosit membranında partiküllere rastlanmıştır.

KML hastalarında gözlenen en çarpıcı farklılık gevşek görünümlü, yassılaştırmış leptosit hücrelerin varlığıdır. Bu hücreler özellikle ışık mikroskobunda merkezi delikli hücreler şeklinde görüntü vermektedir. Yine burr hücreler, pinch hücreler ve ekinositleri de görmek mümkündür. Ayrıca hücrelerde parçalanmalar sonucu ortaya çıkan helmet hücrelere de rastlanmıştır.

Anemide gözlenen hücre formlarına bakıldığında, lösemik gruplarda gözlenen farklı morfolojiye sahip hücrelerin neredeyse tamamı anemik hasta eritrositlerinde de gözlenmektedir (poikilositoz). Hücreler oldukça incelmıştır ve merkezi incelmeler daha da fazladır. Hipokromik eritrositler yoğun bir şekilde gözlenir. Leptosit hücreler ve ovalositler yoğun olarak gözlenmiştir. Gözyaşı hücreleri, ekinositler ve pinch hücrelere rastlamak mümkündür. Işık mikroskobik görüntülerde stomatositlerin belirgin varlığı dikkat çekicidir. Yine özellikle elektron mikroskobik görüntülerde eritrosit membranlarında partiküller gözlenmiştir.

Eritrositlerde merkezi incelmeye bağlı gözlenen delikler SEM görüntülerinde AML ve anemi gruplarında gözlenirken diğer gruplarda neredeyse hiç gözlenmemiştir. Işık mikroskobik görüntülerdeki hipokromazi ise Hb yapımına bağlı defektleri akla getirmektedir. Lösemik hücreler üzerine yapılan elektron mikroskobik bir çalışmada AML'li hasta eritrositlerinde büyük merkezi delikler gözlenmiş; transmisyon elektron mikroskobunda por çapları 100-200 nm arasında ölçülmüştür. Çalışmada lenfoid kökenli lösemilerde por yapılarına rastlanmamıştır (16).

Vitamin E eksikliği ve kurşun zehirlenmesine maruz bırakılmış sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, eritrosit membranlarında bol miktarda çöküntülerin, çukurların görüldüğü belirtilmiş, ekinosit, sferosit ve stomosit hücre formları gözlenmiş (85); insan eritrositleri ile in vitro ortamda yapılan bir diğer çalışmada eritrosit membranındaki yarı geçirgen asimetrik lipid tabakasının (bilayer) internal katında katyon konsantrasyonunun artması ile stomosit formunun ortaya çıktığı, eksternal katında anyon konsantrasyonunun artması sonucu ekinositlerin ortaya çıktığı sonucuna varılmıştır (86).

Sonuç olarak;

Elde edilen veriler birlikte değerlendirildiğinde; en fazla bikonkavite kaybı yaşayan grup sırası ile anemiler, AML ve KML grubu olarak gözlenmiştir. ALL grubu ve KLL grubunda ise bu kayıp daha azdır. Hematolojik malignite kökeni açısından baktığımızda myeloid kökenli malignitelerde bikonkavite kaybı lenfoid kökenli malignitelere göre daha fazladır. Bikonkavite kaybı en fazla anemili hastalarda gözlenirken, bunu azalarak AML, KML, ALL ile KLL takip etmiştir; ALL ve KLL'li hastalarda birbirine yakın değerler gözlenmiştir. KLL ve ALL'li hastaların eritrositlerinde leptosit formu daha ince ve yarısaydam (özellikle KLL) gözlenir; buna göre, incelme (Leptosit Formu) en fazla KLL'li hastalarda, sonra sırasıyla ALL, anemi grubu takip etmekte ve AML ile KML hastalarında en az ve birbirine eşit görülmektedir.

Tüm gruplarda gözlenen burr/ekinosit hücre yapılarına en fazla ALL hastalarında rastlanmıştır. AML'de ekinosit oranı az iken burr hücre formu daha fazla gözlenmiştir. KLL ve KML gurubunda yine ekinosit ağırlıklı formasyonlar gözlenmiştir. Lenfoid lösemilerde ekinositler oldukça fazla iken myeloid lösemilerde oldukça azdır. Anemide ise neredeyse hiç ekinosit gözlenmemiştir; buna göre, Burr/ekinosit hücreler en fazla ALL grubunda iken bunu eşit oran ile KLL ve KML takip etmekte, AML grubunda daha az oranda rastlanmaktadır.

Poikilositoz açısından değerlendirildiğinde, en fazla gözlenen grup anemi grubudur. Daha sonra sırası ile ALL, KLL, AML ve KML grupları gelmektedir. Poiklositoz hücreler lenfoid kökenli lösemilerde daha yoğun gözlenirken myeloid kökenli lösemilerde bu oran azalmıştır.

Bu çalışmada, lösemik hasta gruplarındaki eritrositler morfolojik açıdan ışık ve elektron mikroskobunda incelendi. Lenfoid kökenli malignitelerde eritrositlerin, özellikle ekinositlere dönüştüğü gözlendi. Myeloid kökenli lösemilerde ise özellikle merkezi incelme ve delinmeler, hipokromazi oldukça dikkat çekiciydi. Kronik lösemilerde stomatositler ve stomatosit formasyonları olarak düşünebileceğimiz pinch hücre formu ve kep hücrelere daha fazla rastlanmıştır.

Işık mikroskobik düzeyde rutin laboratuvar tetkiklerinde sürekli olarak periferik yaymaların incelenmesine rağmen özellikle lösemik hastalarda eritrositler üzerine morfolojik farklılıkları tanımlayıcı çalışmaya rastlanmamıştır. Kronik hastalık anemisi olarak da adlandırılan bu defekte çeşitli mekanizmalar devreye girmekte ve aneminin

boyutu daha ciddi bir hal alabilmektedir. Eritrosit deformasyonları genellikle anemi ile sonuçlandığı için anemi bağlantılı pek çok çalışma yapılmış, deformasyonlar fiziksel, kimyasal, ultrastrüktürel ve kalıtsal açıdan değerlendirilmiştir. Pek çok klinik çalışmada lösemik hastaların neredeyse tamamında bir anemi hikayesi tanımlanmış fakat bu hastaların eritrosit morfolojilerindeki değişiklikler ile ilgili sistemli bir çalışma yapılmamıştır. Bu çalışma hematolojik maligniteler nedeni ile hemopoetik sistemde defektler oluşmuş anemi ve lösemi türlerinde eritrositlerin yapılarında meydana gelen değişiklikleri inceleyerek aralarındaki morfolojik farklılıkları ortaya koymuştur. Bu çalışmada, tam kan sayımı ve ışık mikroskobu ile elde edilen bilgilere ek olarak, elektron mikroskobu ile elde edilen sonuçların da, özellikle lösemik vakalar arasındaki farklılıkların ortaya konmasında bir temel oluşturduğunu; böylece ultrastrüktürel düzeydeki verilerin hematolojik yaklaşımlara yardımcı olabileceğini ve malignite tanısına katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

6.KAYNAKLAR

1. Junqueira LC, Carneiro J. Basic Histology. Çeviri Edit. Aytekin Y, Solakoğlu S. Nobel Kitabevi, 2006.
2. Tekelioğlu M. Özel Histoloji İnce Yapı ve Gelişme. Antıp A.Ş. Yayınları, Ankara 2002
3. Dinçol G, Pekçelen Y, Atamer T ve ark. Klinik Hematoloji. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2003.
4. Telen MJ, Kaufman RE. The Mature Erythrocyte. In: Wintrobe's Clinical Hematology (10th ed). Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM (eds). Mass Publishing Co, Egypt 1999; 193-222.
5. Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PH. Eritropoiesis and General Aspect of Anemia. In: Essential Haematology. (4th ed). Blackwell Publishing Ltd. 2003; 13-26.
6. Robert S, Hilman MD, et all. Red Blood Cell Disorders. In: Hematology in Clinical Practice. (3rd ed). McGraw-Hill, 2002: 1-27.
7. Sawyer ST, Hankins WD. The functional form of the erythropoietin receptor is a 78 kDa protein: Correlation with cell surface expression, endocytosis and phosphorylation. Proc Natl Acad Sci 1993; 90: 6849-53.
8. Ludwig H, Fritz E, Leitgeb C, et al. Prediction of response to erythropoietin treatment in chronic anemia of cancer. The American Society of Hematology 1994; 84-4:1056-1063.
9. Lappin TR, Maxwell AP, and Johnston PG. EPO's Alter Ego: Erythropoietin Has Multiple Actions. Stem Cells 2002; 20(6): 485-92.
10. Krantz SB. Erythropoietin. Blood 1991; 77:419-34.

11. Wang FF, Kung SC, Goldwasser E. Some chemical properties of human erythropoietin. *Endocrinology* 1985; 116: 2286-2292.
12. Goldberg MA, Dunning SP and Bunn HF. Regulation of the erythropoietin gene: Evidence that the oxygen sensor is a heme protein. *Science* 1998; 242:1412.
13. William F, Kern MD. Eritrositlerin Metabolizması ve Fonksiyonu. PDQ Hematoloji. Çeviri Edit. Ferhanoğlu B. İstanbul Medikal Yayıncılık. İstanbul,2005.
14. Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE. *Hematology, Basic Principles and Practice* (3rd ed). Churchill Livingstone, 2000.
15. Beers MH, Berkow R. Anemias. In: *The Merck Manual* (17th ed). New Jersey, Merck & Co., Inc. 1999; 849-882.
16. Majumder D, Banerjee D, Chandra S et al. Red cell morphology in leukemia, hypoplastic anemia and myelodysplastic syndrome. *Pathophysiology* 2006;13: 217–225.
17. Ludwig H. Epoetin in cancer-related anemia. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14-2: 85-92.
18. Rubin H. Cancer cachexia: its correlations and causes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2003;100; 5384–5389.
19. Rosse WF, Paraoxymal nocturnal hemoglobinuria, in: R. Hoffman, E.J. Benz Jr., S.J. Shantil, B. Furie, H.J. Cohen, L.E. Silberstein, P. McGlave (Eds.), *Hematology: Basic Principles and Practice* (3rd ed). Churchill Livingstone, NewYork/London/Philadelphia, 2000; pp 331–342.
20. Hahn H, Ha IS, Choi HS, et all. Acute leukemia: an association with atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr. Nephrol* 2003; 18: 703–705.
21. Deutsch M, Dourakis SP, Papanikolopoulos K, et all. Autoimmune hemolytic anemia in a patient with acute myelocytic leukemia. *Am. J. Hematol* 2003; 74: 147–156.
22. Kyasa M J, R. Parrish S, Schichman SA, et all. Autoimmune cytopenia does not predict poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Am. J. Hematol* 2003; 74: 1–8.
23. Quigley JG, Yang Z, Worthington MT, et al. Identification of a human heme exporter that is essential for erythropoiesis. *Cell* 2004; 18: 757–766.

24. Go RS, Lust JA, Philyly RL. Aplastic anemia and pure red cell aplasia associated with large granular lymphocyte leukemia. *Semin. Hematol* 2003; 4: 196–200.
25. Sternberg A, Eagleton H, Pillai N, et al. Neutropenia and anaemia Associated with T-cell large granular lymphocyte leukaemia responds to fludarabine with minimal toxicity. *Br. J. Haematol* 2003; 120: 699–701.
26. Hill J, Walsh RM, McHam S, et al. Laparoscopic splenectomy for autoimmune hemolytic anemia in patients with chronic lymphocytic leukemia: a case series and review of the literature. *Am. J. Hematol.* 75 (2004) 134–138.
27. El-Mahallawy HA, Mansour T, El-Din SE, et al. Parvovirus B19 infection as a cause of anemia in pediatric acute lymphoblastic leukemia patients during maintenance chemotherapy. *J. Pediatr. Hematol. Oncol* 2004; 26: 403–406.
28. Ghosh S, Bandyopadhyay S, Bhattacharya DK, et al. Altered erythrocyte membrane characteristics during anemia in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Ann. Hematol* 2005; 84: 76–84.
29. Kumar A, Gupta CM. Red cell membrane abnormalities in chronic myeloid leukaemia. *Nature* 1983; 303: 632–633.
30. Imashuku S, Hibi S, Bessho F, et al. Detection of myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia evolving from aplastic anemia in children, treated with recombinant human G-CSF. *Haematologica* 2003; 88: 31-38.
31. Taguchi A, Tominaga T, Nakamori Y, et al. Two cases of acute myeloblastic leukemia evolving from aplastic anemia. *Int. J. Hematol* 2003; 77: 471–475.
32. Denz H, Fuchs D, Huber H, et al. Correlation between neopterin, interferon-gamma and hemoglobin in patients with hematological disorders. *Eur J haematol* 1990; 44: 186-89.
33. Hayhoe FGJ, Flemans. *A Colour Atlas of Haematological Cytology* (3rd Ed), Wolfe Publishing 1992: 11-67.
34. Aydođdu İ. *Kan Hastalıkları.Sistem Ofset*, Ankara 2005.
35. Riley RS et al. *How to Prepare & Interpret Peripheral Blood Smears*. Erişim: [\[http://www.pathology.vcu.edu/education/PathLab/pages/hematopath/pbs.html\]](http://www.pathology.vcu.edu/education/PathLab/pages/hematopath/pbs.html)
Erişim Tarihi :10 Haziran 2009.
36. Ludlam CA. *White Cell Disorders*. In: *Clinical Haematology*. (1st ed). Longman 1992:107-229.

37. Means RT, Krantz SB. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. *Blood* 1992; 80: 1639–1647.
38. Sevinir B, Durmaz O. Kanserli Çocuklarda Anemi. *Güncel Pediatri* 2003;1: 35-41.
39. Corazza F, Beguin Y, et al. Anemia in Children With Cancer Is Associated With Decreased Erythropoietic Activity and Not With Inadequate Erythropoietin Production. *Blood* 1998; 92:1793-1798.
40. Zucker S. Anemia in cancer. *Cancer Invest* 1985; 3: 249–260.
41. Spivak JL. Recombinant Human Erythropoietin and the Anemia of Cancer. *Blood* 1994; 84-4: 997-1004
42. Hikmat N Abdel-Razeq MD. Cancer-related anemia. *Saudi Med J* 2004; 25-2: 15-20.
43. Cella D, Dobrez D, Glaspy J. Control of cancer-related anemia with erythropoietic agents: a review of evidence for improved quality of life and clinical outcomes. *Annals of Oncology* 2003; 14: 511-519.
44. Mercadante S, Gebbia V, Marrazzo A, et al.. Anaemia in cancer: pathophysiology and treatment. *Cancer Treat Rev* 2000; 26: 303-11.
45. Rogers ZR, Aquino VM, Buchanan GR. Hematologic supportive care and hematopoietic cytokines. In:Pizzo PA, Poplack DG (eds) *Principles and Practice of Pediatric Oncology* (4th ed). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002; pp 1205-1238.
46. Ludwig H, Strasser K. Symptomatology of anemia. *Semin Oncol* 2001; 28: 7-14.
47. Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1616-34.
48. Bron D, Meuleman N, Mascaux C. Biological basis of anemia. *Semin Oncol* 2001; 28: 1-6.
49. Means RT, Krantz SB. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. *Blood* 1992; 80-7: 1539-1647.
50. Kettelhack C, Schöter D, Matthias D, et al. Serum erythropoietin levels in patients with solid tumours. *Eur J Cancer* 1994; 30: 1289-91.
51. Hermiston ML, Mentzer WC. A practical approach to the evaluation of the anemic child. *Pediatr Clin N Am* 2002; 49: 877-91.

52. Hagar W, Theil EC, Vichinsky EP. Disease of iron metabolism. *Pediatr Clin N Am* 2002; 49: 893-909.
53. Ludwig H, Fritze E. Anemia in cancer patients. *Semin Oncol* 1998; 25: 2-6.
54. Firat, D., Çelik, İ.:Cancer statistics in Turkey and in the World. Turkish Association For Cancer Research and control. Alp Ofset, Ankara 1998.
55. Poplack DG, Morgolin. Management of common cancers of childhood. In: Poplack DG, editors. *Principles and Practice of Pediatric Oncology I*. Philadelphia: Saunders, 1997; 409-504.
56. Niemeyer CM, Sallan SE. Acute lymphoblastic leukemia In:OskiFA, Nayhan DG editors. *Hematology of Infancy and Childhood II*.Philadelphia; Saunders, 1993: 1249-1353.
57. Call TG, Philyly RL, Noel P, et all. Incidence of chronic lymphocytic leukemia in Olmsted County, Minnesota, 1935 through 1989, with emphasis on changes in initial stage at diagnosis. *Kurland LT. Mayo Clin Proc* 1994; 69-4: 323-8.
58. Linet, M.S., Wacholder, S. & Zahm, S.H. Interpreting epidemiologic research: lessons from studies of childhood cancer. *Pediatrics* 2003; 112: 218-232.
59. SEER Raporları. Erişim:
[\[http://seer.cancer.gov/publications/childhood/adolescents.pdf\]](http://seer.cancer.gov/publications/childhood/adolescents.pdf), Erişim Tarihi:10 Eylül 2009.
60. Cartwright, RA, Gurney, KA, Moorman, AV. Sex ratios and the risks of haematological malignancies. *Br J Haematol*, 2002; 118; 1071-1077.
61. Yohn, DS. Sex-related resistance in hamsters to adenovirus oncogenesis. *Prog Exp Tumor Res* 1973; 18: 138-165.
62. Da Silva, JA. Sex hormones and glucocorticoids: interactions with the immune system. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 876: 102-117.
63. Grossman, CJ, Roselle GA, Mendenhall CL. Sex steroid regulation of autoimmunity. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1991; 40: 649-659.
64. Gandhi, M, Bacchetti, P, Miotti, P, et all. Does patient sex affect human immunodeficiency virus levels? *Clin Infect Dis* 2002; 35: 313-322.

65. Sterling TR, Lyles CM, Vlahov D, et al. Sex differences in longitudinal human immunodeficiency virus type 1 RNA levels among seroconverters. *J Infect Dis*, 1999; 180: 666-672.
66. Conley, ME Genetics of primary immunodeficiency diseases. *Reviews in Immunogenetics* 2000; 2: 231-242.
67. Lee GR. The anemia of chronic disease. *Semin Hematol* 1983; 20: 61– 80.
68. Altuntas F, Arat M, İlhan O. Erythropoietin for patients undergoing radiotherapy. *Erciyes Medical Journal* 2003; 25-1: 45-53.
69. Andrews CN. Disorders of Iron Metabolism. Disorders of Erythrocyte Production. In: Nathan and Oski's ed. *Hematology of Infancy and Childhood*. (6th ed) Philadelphia, W.B. Saunders company. 2003; 456-474.
70. Brugnara C. Iron deficiency and erythropoiesis: new diagnostic approaches. *Clinical Chemistry* 2003; 49-10: 1573-78.
71. Cuturi MC, Murphy M, Costa-Gione MP, et al. Independent regulation of tumor necrosis factor and lymphotoxin production by human peripheral blood lymphocytes. *J Exp Med* 1987; 165: 1581-1594.
72. Balkwill F, Osborne R, Burke F, et al. Evidence for tumor necrosis factor/cachectin production in cancer. *Lancet* 1987; 2: 1229-1232.
73. Economou JS, McBride WH, Essner R, et al : Tumor necrosis factor production by IL-2 activated macrophages in vitro and in vivo. *Immunology* 1989; 67: 514-519.
74. Zini G, d'Onofrio G. Neural network in hematopoietic malignancies. *Clin. Chim. Acta* 2003; 333: 195–201.
75. Perrotta S, Miraglia E, Iolascon A, et al. Reversible erythrocyte skeleton destabilization is modulated by beta-spectrin phosphorylation in childhood leukemia. *Leukemia* 2001; 15: 440–444.
76. Dhermy D, Galand C, Bournier O, et al. Coinheritance of alpha - and beta -Spectrin Gene Mutations in a Case of Hereditary Elliptocytosis. *Blood* 1998; 92: 4481-4482.
77. Coetzer T, Palek J, Lawler J, et al. Structural and functional heterogeneity of alpha spectrin mutations involving the spectrin heterodimer self-association site: relationships to hematologic expression of homozygous hereditary elliptocytosis and hereditary pyropoikilocytosis. *Blood*, Jun 1990; 75: 2235-2244.

78. Khanh NC, Thu LT, Truc DB, et al. Beta-thalassemia/Haemoglobin E Disease in Vietnam. *J Trop Pediatr* 1990; 36: 43-45.
79. Leong CF, Cheong SK. Reduction of Tear-Drop Poikilocytes in a Case of Myelofibrosis Following Splenectomy. *Med & Health* 2006; 1-1: 81-84.
80. Kar R, Dutta S, Tyagi S. Primary autoimmune myelofibrosis: a report of three cases and review of the literature. *Turk J Hematol* 2009; 26: 146-50.
81. Miller DR, Rickles FR, Lichtman MA, et al. A New Variant of Hereditary Hemolytic Anemia With Stomatocytosis and Erythrocyte Cation Abnormality. *Blood* 1971; 38-2: 184-204.
82. Reinhart WH, Chien S. Red cell rheology in stomatocyte-echinocyte transformation: roles of cell geometry and cell shape. *Blood* 1986; 67: 1110-1118.
83. Chasis JA, Schrier SL. Membrane deformability and the capacity for shape change in the Erythrocyte. *Blood* 1989; 74: 2562-2568.
84. Féo CJ, Leblond PF. The Discocyte-Echinocyte Transformation: Comparison of Normal and ATP-enriched Human Erythrocytes. *Blood* 1974; 44: 639-647.
85. Levander OA, Fisher M, Morris VC, Ferretti AJ. Morphology of erythrocytes from vitamin E-deficient lead-poisoned rats. *Environ Health Perspect.* 1979; 29: 115-125.
86. Sheetz, M. P. & Singer, S. J. Equilibrium and kinetic effects of drugs on the shapes of human erythrocytes. *J. Cell Biol.* 1976; 70: 247-250.

ÖZGEÇMİŞ

Halime TOZAK YILDIZ. 14 Şubat 1979 Kayseri’de doğdu. İlk ve orta öğretimini Talas’ta, lise eğitimini Melikgazi İngilizce Dil Ağırlıklı Lisesi’nde tamamladı. 1997 tarihinde Erciyes Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü’nde lisans eğitimine başladı ve 2001 tarihinde bu bölümden biyolog olarak mezun oldu. Yine aynı yıl Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji Embriyoloji Ana Bilim Dalı’nda yüksek lisansa başladı. Ağustos 2004 tarihinde yüksek lisansını tamamlayıp aynı yıl bölümün doktora programına başladı. Kasım 2006 tarihinde Histoloji Embriyoloji Ana Bilim Dalı’na Araştırma Görevlisi kadrosuna atandı. Ağustos 2007 tarihinde Fethiye Sağlık Yüksekokulu’na Öğretim Görevlisi olarak naklen geçiş yaptı. Halen Fethiye Sağlık Yüksekokulu’nda Öğretim Görevlisi olarak görevine devam etmektedir.

Adres: Taşyaka mah. Hilmi Döğeri cad. 3/7 Fethiye /MUĞLA

Tel: 0 505 359 53 94