



TÜRK
HEMATOLOJİ
DERNEĞİ

beşinci baskı

KLİNİK UYGULAMADA HEMATOLOJİ

Robert S. Hillman • Kenneth A. Ault
Michel Leparrier • Henry M. Rinder

Çeviri Editörleri

Muhit Özcan • Hale Ören • Mutlu Arat
Muzaffer Demir • Teoman Soysal
Fahir Özkalemkaş • Mehmet Sönmez



GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

LANGE

KLİNİK UYGULAMADA HEMATOLOJİ



GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

Lange Tıp Kitapları

KLİNİK UYGULAMADA HEMATOLOJİ

Beşinci baskı

ROBERT S. HILLMAN, M.D.

*Chairman Emeritus, Department of Medicine
Maine Medical Center
Portland, Maine
Professor of Medicine
Maine Medical Center—Tufts University School of Medicine
Boston, Massachusetts*

KENNETH A. AULT, M.D.

*Director Emeritus
Maine Medical Center Research Institute
Portland, Maine
Associate Professor of Medicine
University of Vermont College of Medicine
Burlington, Vermont*

MICHEL LEPORRIER, M.D.

*Professor of Hematology
Head, Clinical Hematology Department
Centre Hospitalier & Universitaire
Caen, France*

HENRY M. RINDER, M.D.

*Director, Hematology Laboratories
Yale-New Haven Hospital
Professor of Laboratory Medicine and
Internal Medicine (Hematology)
Yale University School of Medicine
New Haven, Connecticut*

ÇEVİRİ EDITÖRLERİ

PROF. DR. MUHİT ÖZCAN

*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hematoloji Bilim Dalı, Ankara*

PROF. DR. HALE ÖREN

*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, İzmir*

PROF. DR. MUTLU ARAT

*Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul*

PROF. DR. MUZAFFER DEMİR

*Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hematoloji Bilim Dalı, Edirne*

PROF. DR. TEOMAN SOYSAL

*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul*

PROF. DR. FAHİR ÖZKALEMKAŞ

*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hematoloji Bilim Dalı, Bursa*

DOÇ. DR. MEHMET SÖNMEZ

*Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hematoloji Bilim Dalı, Trabzon*

ÇEVİREN

UZM. DR. SAMİM SAKACI



GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

Klinik Uygulamada Hematoloji

Türkçe Telif Hakları 2012

ISBN: 978-975-277-404-9

Orjinal Adı: Hematology in Clinical Practice

Yayınevi: McGraw-Hill

Orjinal ISBN: 978-0-07-174276-4

Çeviren: Uzm. Dr. Samim Sakacı

Çeviri Editörleri: Muhit Özcan, Hale Ören, Mutlu Arat, Muzaffer Demir,
Teoman Soysal, Fahir Özkalemkaş, Mehmet Sönmez

Kitabın 5846 ve 2936 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Yasası Hükümleri gereğince (kitabın bir bölümünden alıntı yapılamaz, fotokopi yöntemiyle çoğaltılamaz, resim, şekil, şema, grafik v.b.'ler kopya edilemez) tüm hakları Güneş Tıp Kitabevleri Ltd Şti.'ne aittir.

Yayıncı ve Genel Yayın Yönetmeni: Murat Yılmaz

Genel Yayın Yönetmeni Yardımcısı: Polat Yılmaz

Yayın Danışmanı: Ali Aktaş

Yayın Koordinatörü: Nuran Karacan

Dizgi-Düzenleme: İhsan Ağın

Kapak Uyarlama: İhsan Ağın

Baskı: Ayrıntı Basımevi - İvedik Organize Sanayi Bölgesi

28. Cad. 770 Sok. No: 105-A Ostim/ANKARA

Telefon: (0312) 394 55 90 - 91 - 92 • Faks: (0312) 394 55 94

UYARI

Medikal bilgiler sürekli değişmekte ve yenilenmektedir. Standart güvenlik uygulamaları dikkate alınmalı, yeni araştırmalar ve klinik tecrübeler ışığında tedavilerde ve ilaç uygulamalarındaki değişikliklerin gerekli olabileceği bilinmelidir. Okuyuculara ilaçlar hakkında üretici firma tarafından sağlanan ilaca ait en son ürün bilgilerini, dozaj ve uygulama şekillerini ve kontrendikasyonları kontrol etmeleri tavsiye edilir. Her hasta için en iyi tedavi şeklini ve en doğru ilaçları ve dozlarını belirlemek uygulamayı yapan hekimin sorumluluğundadır. Yayıncı ve editörler bu yayından dolayı meydana gelebilecek hastaya ve ekipmanlara ait herhangi bir zarar veya hasardan sorumlu değildir.

GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

ANKARA

M. Rauf İnan Sokak No:3
06410 Sıhhiye/Ankara
Tel: (0312) 431 14 85 • 435 11 91-92
Faks: (0312) 435 84 23

İSTANBUL

Gazeteciler Sitesi Sağlam Fikir Sokak
No: 7/2 Esentepe/İstanbul
Tel: (0212) 356 87 43
Faks: (0212) 356 87 44

KOŞUYOLU ŞUBE

Koşuyolu Caddesi No: 51/1
Koşuyolu-Kadıköy/İstanbul
Tel&Faks: (0216) 546 03 47

www.guneskitabevi.com

İÇİNDEKİLER

Önsöz.....	vii
Çeviri Editörlerinin Önsözü	ix

I. KISIM • ERİTROSİT BOZUKLUKLARII

1 Normal Eritropoez	1
2 Anemiye Klinik Yaklaşım	10
3 Kemik İliği Hasarına Bağlı Anemiler	27
4 Azalmış Eritropoetin Yanıtıyla İlişkili Anemiler	42
5 Demir Eksikliği Anemisi.....	53
6 Talasemiler	65
7 Hemoglobinopatiler	79
8 Makrositik Anemiler.....	94
9 Displastik ve Sideroblastik Anemiler	109
10 Kan Kaybına Bağlı Anemiler	124
11 Hemolitik Anemiler	136
12 Yaşlılarda Anemi	155
13 Eritrositoz ve Polisitemia Vera	163
14 Porfirin Metabolizmasının Bozuklukları	176
15 Hemokromatoz.....	182

II. KISIM • LÖKOSİT BOZUKLUKLARI.....I95

16 Normal Miyelopoez	195
17 Nicel ve Nitel Nötrofil Bozuklukları	205
18 Akut Miyeloid Lösemiler.....	215
19 Kronik Miyeloid Lösemi ve Miyeloproliferatif Hastalıklar	229
20 Normal Lenfopoez ve Lenfatik Sistem	245
21 Lenfopeni ve Bağışıklık Yetersizliği	258
22 Kronik Lenfositik Lösemi ve Diğer Lösemik Lenfoproliferatif Hastalıklar	268
23 Hodgkin Dışı Lenfomalar	279
24 Hodgkin Lenfoma	301
25 Akut Lenfositik Lösemi	311
26 Plazma Hücresi Bozuklukları	319
27 Monosit-Makrofaj Bozuklukları	334

III. KISIM • HEMOSTAZ BOZUKLUKLARI.....341

28 Normal Hemostaz	341
29 Kanama Bozukluklarına Klinik Yaklaşım	347
30 Vasküler Purpura	356
31 Trombositopeni	364
32 Trombosit İşlev Bozukluğu ve von Willebrand Hastalığı.....	384
33 Hemofili ve Diğer İntrensek Yolak Bozuklukları.....	398
34 Ekstrensek ve Ortak Yolak Koagülopatileri.....	411
35 Tüketim Koagülopatileri	420
36 Trombotik Bozukluklar	428
37 Trombotik Bozuklukların Tedavisinde Antikoagülasyon.....	447

IV. KISIM • TRANSFÜZYON TIBBİ465

38 Kan Bileşenleri Tedavisi	467
Dizin	477

ÖNSÖZ

Klinik Uygulamada Hematoloji (Beşinci baskı), özgül olarak klinikte görev yapan tıp öğrencileri, ihtisas yapan veya araştırma görevlisi olan hekimler, birinci basamakta çalışan iç hastalıkları uzmanları veya aile hekimleri ile hematoloji ve onkoloji uzmanları için kaleme alınmıştır. Bu kitap eritrosit, lökosit ve hemostaz bozukluklarının tanı ve tedavilerine yönelik pratik bir kılavuzdur. Her bir hastalık, zeminde yatan patofizyolojik mekanizma, tanıya götüren klinik özellikler, hastalığın tanısında ve ayırıcı tanısında yararlanılan en modern laboratuvar

incelemeleri ve güncel tedavi yaklaşımları açısından tartışılmıştır. Eğitim alan öğrenci ve hekimlerin klinik eğitimlerine temel teşkil etmek üzere her bölüme hematolojik hastalığı olan bireylere yönelik sistematik yaklaşımın ve tanısal incelemelerin tartışıldığı olgu dayanaklı bir sunum da eklenmiştir.

Kişisel koleksiyonlarında bulunan fotoğrafları paylaştıkları için Dr. Joseph P. Fanning ve Dr. James McArthur'a, sanatsal çalışmaları için de Catherine Hartung'a teşekkür etmek isteriz.

ÇEVİRİ EDITÖRLERİNİN ÖNSÖZÜ

Klinik Uygulamada Hematoloji kitabının beşinci baskısı olgu sunumları ile zenginleştirilmiş ve hematolojinin temel konularını kapsamlı içerecek şekilde tüm hekimlerin gereksinimlerine yanıt vermek üzere güncellenmiştir.

Bu kitap özellikle tıp öğrencileri, hematoloji yan dal araştırma görevlileri, iç hastalıkları uzman ve araştırma görevlileri, aile hekimleri, hematolog ve onkologlara yöneliktir.

Eritrosit, lökosit ve hemostaz hastalıklarının tanı ve tedavisinde pratik bir rehber olarak hazırlanmıştır. Kitapta her hastalık altında yatan patofizyolojik nedenler, tanıya yönlendiren klinik bulgular, laboratuvar teknolojisindeki son yeniliklerin tanı ve ayırıcı tanıda kullanımları ve güncel tedavi uygulamaları yer almaktadır.

Eğitim alan öğrenci ve doktorlar için bölümler olgu sunumları ile tartışılarak, hematolojik hastalığa sahip bir hastada okuyucuya sistemli bir yaklaşımla klinik temeller sağlanmaktadır.

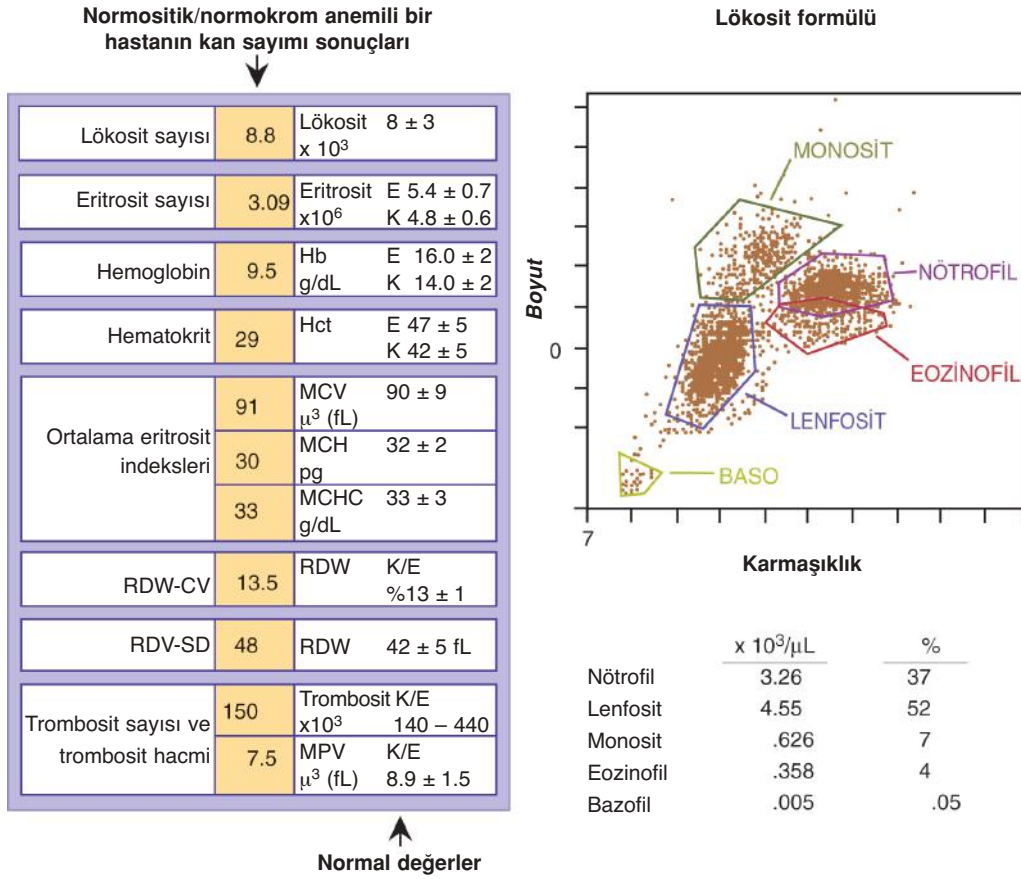
Hematoloji günümüzde çok hızlı gelişen bir bilim dalıdır. Bilgilerin sürekli güncellendiği bu zamanda “Hematology in Clinical Practice (Lange Clinical Medicine)” ın 5. baskısı Mart 2011’de gerçekleşmiş ve çevirisi altı ay gibi çok kısa bir sürede hazırlanmıştır. Türk Hematoloji Derneği Yönetim Kurulu hiçbir maddi kaygı taşımaksızın bu özgün eseri Türkçeye kazandırma kararını almış ve bu görevi yüksek sorumluluk anlayışına uygun olarak yerine getirmiştir. Prof. Dr. Teoman Soysal’ın eşgüdümünde bu kitabın çeviri editörlüğünde birlikte görev yaptığım değerli çalışma arkadaşlarım THD yönetim kurulu üyeleri Prof. Dr. Hale Ören, Prof. Dr. Mutlu Arat, Prof. Dr. Muzaffer Demir, Prof. Dr. Fahir Özkalemkaş ve Doç. Dr. Mehmet Sönmez başta olmak üzere çevirisini yapan Uzm. Dr. Samim Sakacı ve Güneş Tıp Kitabevi çalışanlarına özverili çalışmalarından dolayı teşekkür ederim. Hematoloji alanındaki çok iyi klasik kaynaklardan biri olan bu kitabın okuyucularına yararlı olması dileklerimle...

Çeviri Editörleri Kurulu Adına

Prof. Dr. Muhit Özcan

Türk Hematoloji Derneği

Yönetim Kurulu Başkanı



ŞEKİL 2-2. Tam kan sayımı sonuçları. Otomatik bir sayım aygıtındaki doğrudan ölçümler lökosit sayısı, eritrosit sayısı, hemoglobin, MCV, trombosit sayısı ve ortalama trombosit hacmidir. Hesaplanan değerler ise hematokrit, MCH, MCHC, ve RDW'dir. Çoğu otomatik sayım aygıtı 3 veya 5 parçalı bir lökosit formülü de verir. Sağ taraftaki veri alanında da gösterildiği üzere lökositler ışığı dağıtma özelliklerine dayanılarak ayrılabilir ve sayılabilirler. Anormal lökositler (blastlar, promiyelositler ve metamiyelositler) de belirlenip sayılabilirler.

erişkin bir erkekte hemoglobin düzeyi 16 g/dL'ye (hematokrit %47), erişkin bir kadında ise 14 g/dL'ye (hematokrit %42) ulaşır.

Fakat bunlar ortalama değerlerdir ve her normal erkek ve kadın topluluğu bir Gauss dağılım modelinde ortalamanın etrafında çeşitlilik gösterecektir (Şekil 2-3). O yüzden olağan uygulamaya %95 güven sınırlarının belirtilmesidir (ortalama normal değer için 2 standart sapma [SS]). Klinik karar alma süreci için en iyisi, normal değerlerin, normal bireylerle anemik olanları en iyi ayıran bir alt sınır kümesine odaklanmaktır. Tablo 2-2'de gösterildiği üzere, deniz seviyesinde yaşayan erişkinler için, normal bireylerin %5'inin dışında tümünün dışarıda bırakan (%95 güven sınırı) bir normal değer alt sınırı kümesi oluşturabilmek amacıyla Scripps-Kaiser ve NHANES çalışmalarından yararlanılmıştır. Aynı zamanda sağlıklı siyah Amerikan erkek ve kadınlarında normalin alt sınırı yaklaşık 1 g/dL daha düşük bulunmuştur (siyah erkeklerde 12.9 g/dL, siyah kadınlarda 11.5 g/dL).

Bir hastanın hemoglobininin normal olma olasılığı Şekil 2-3'de de gösterildiği üzere bir toplumdaki hastalık insidansı-

na da bağlıdır. Hematolojik bir anomalinin, örneğin kalıtmıla geçen bir hemoglobinopatinin, prevalansı yüksekse, normal ve anormal topluluklar daha fazla örtüşecek ve hemoglobin ve hematokrit ölçümlerinin hem duyarlılığı hem de özgüllüğü azalacaktır. Bu etki normal siyah erkek ve kadınlarda normalin alt sınırının belirlenmesinde rol oynayabilir. Scripps-Kaiser toplum çalışmalarında demir eksikliği ve α-talasemi insidansının daha yüksek olduğu saptanmıştır ve bu, kısmen de olsa, beyazlarla siyahların değerleri arasındaki farkları açıklamaktadır. Çeşitli çevresel ve fizyolojik etmenler de normal hemoglobin ve hematokrit değerlerini etkilerler. Yüksek rakımlı yerlerde yaşayan toplumlarda arteriyel oksijen satürasyonundaki her %3 - 4 azalma hemoglobin değerinde yaklaşık 1 g/dL öngörülebilir artışa neden olur. Aynı etki sigara kullanımı ile de meydana gelir, çünkü karbonmonoksit hemoglobinin oksijen satürasyonunu azaltır. Günde bir paketten fazla sigara içen bir hastada hemoglobin düzeyi 0.5 – 1 g/dL artar. Normal gebelikte ikinci ve üçüncü trimesterlerde hemoglobin düzeyi istikrarlı bir şekilde 11- 12 g/dL düzeyine iner. Bu azalmanın nedeni plazma hacminin artışı olup, gerçek bir

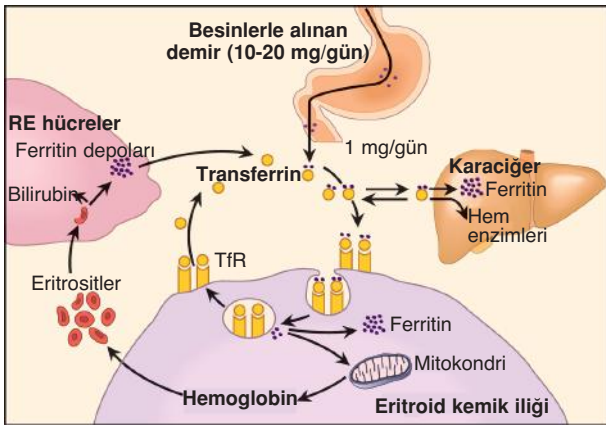
mek suretiyle eritropoez kontrolünde de doğrudan rol oynar. Kemik iliğine demir temininin azalması, siklin D1 proteininde azalmaya ve eritroid öncül hücrelerin G₁/S fazında takılmasına yol açar, bu da eritropoetine verilen çoğalma yanıtını azaltır.

Demir Kaybı

Demir insanlarda yüksek oranda korunur. Buna rağmen demir dengesinin korunabilmesi için her gün 1-4 mg demir emilmesini gerektirecek düzeyde bir kayıp söz konusudur. Bağırsaklar negatif demir dengesine transport etkinliğini artırarak yanıt verirler. Bununla birlikte demir depolarının metabolik gereksinimi aşması durumunda bağırsaklar demir transportunu neredeyse tamamen durdurabilirler.

Demir Transportu

Emilen demir kendisini dokulara taşıyan özgül bir plazma proteini olan transferrine bağlanır (Şekil 5-1). Herhangi bir anda dolaşımda transferrine bağlanmış durumda 3 mg demir bulunur. Bu havuz günde 10 döngü yapar ve demirin baskın bir kısmı (25-30 mg) eritroid kemik iliğine ulaşır. Olgunlaşmakta olan eritroid hücre öncülleri yüzeylerinde diferrik demirle yüklenmiş transferini bağlayabilen transferrin reseptörleri (TfR) eksprese ederler. Agregat demir- TfR kompleksleri daha sonra eritroid hücrelerde intrasitoplazmik endozomların içine alınırlar. Demir saliverilir, transferrin- TfR kompleksi hücre yüzeyine döner, burada transferrin molekülü yeniden plazmaya girer. Daha sonra endozomların içinde bulunan demir bir ferriredüktaz (STEAP3) aracılığıyla Fe²⁺ye indirgenir ve başat bir transmembran taşıyıcısı olan DMT1 yardımıyla heme bağlanmak ya da ferritin olarak depolanmak üzere sitozole gönderilir.



ŞEKİL 5-1. Demir taşınma yolları. Besinlerden emilen ve yaşlanmış hücrelerden geri kazanılan demir transferrin tarafından kemik iliğine taşınır. Demirle yüklü transferrin eritroid öncül hücrelerindeki transferrin reseptörlerine (TfR) bağlanır. Sonra hücre içine alınır ve demir hemoglobine üretiminde kullanılmak üzere saliverilir. Bunun ardından transferrin- TfR kompleksi hücre yüzeyine döner ve transferrin döngüyü tamamlamak üzere saliverilir. Oksijen teminine, demir dengesine ve eritropoez düzeyine yanıt olarak karaciğer tarafından üretilen küçük bir peptid olan hepsidin demir emilimini ve demirin retikuloendotelial hücrelerden transferini geri dönüşünü düzenler.

rilir. Hem sentezi serbest demirin ikinci bir taşıyıcı olan transferrin aracılığıyla mitokondrilere taşınmasını da gerektirir.

Bu yolun ulaştığı sonuç demirin %80-90'ının ömrü 100-120 gün olan yeni eritrositlerdeki hemoglobine bağlanmasıdır. Yeni eritrosit üretim süreci mükemmel değildir: eritrosit öncül hücrelerinin %10-20'si saliverilmeden önce kemik iliğindeki retikuloendotelial hücreler tarafından yıkılır. Ayrıca, yaşam sürelerinin sonuna ulaşmış olduklarından dolayı her gün dolaşımdaki eritrositlerin yaklaşık %1'i yıkılır. Bu iki süreç sonucunda kemik iliğinin ve dalağın retikuloendotelial hücreleri yardımıyla her gün 25-30 mg demir geri kazanılır. Bu demir daha sonra yeni hücre üretiminde kullanılmak üzere transferrin tarafından kemik iliğine taşınabilir.

Karaciğerde üretilen bir peptid olan hepsidin, duodenal ve retikuloendotelial hücrelerdeki tek taşıma proteini olan ferroportinin bozunmasını sağlayarak demirin retikuloendotelial hücrelerden saliverilmesinin düzenlenmesinde başlıca rolü oynar. Hepsidin gen ekspresyonu kısmen eritropoetin tarafından düzenlenir. Bu nedenle anemi ve hipoksi sonucunda eritropoetin düzeylerinde meydana gelen yükselme ile birlikte hepsidin üretiminin azalma yönünde düzenlenmesi, demir emiliminin ve retikuloendotelial hücrelerden saliverilmesinin artmasına yol açar. Bunun sonucunda kemik iliğine demir temininde meydana gelen artış normal bir çoğalma yanıtı için büyük önem taşır.

Şekil 5-1'de parenkim dokularına demir taşınma yolu da gösterilmiştir. Diğer dokulara, özellikle ferritin depolarına alınmak veya demir içeren enzimlerde kullanılmak üzere karaciğere, her gün yaklaşık 6 mg demir sağlanır. Ciltten, gastrointestinal ve üriner sistemlerden dökülen hücrelerle kaybedilen demirin yerine konulabilmesi için her gün en az 1 mg demir gerekir.

Vücudun Demir İçeriği

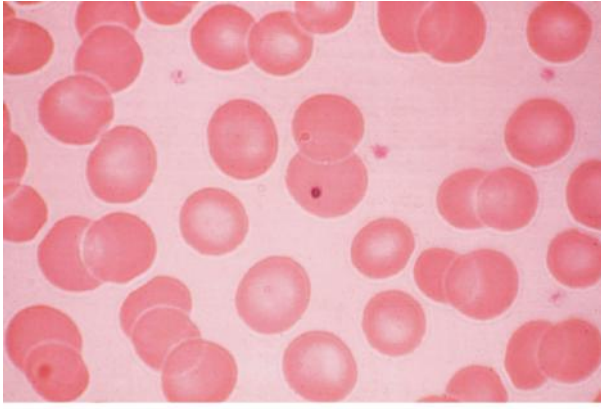
Çeşitli değişkenlerin vücudun demir içeriği üzerindeki etkileri Tablo 5-1'de gösterilmiştir. Normal erişkin bir erkekte toplam vücut demir içeriği 4,000 mg'a yakındır ve bunun 500-1,000 mg'ını hepatik ve retikuloendotelial demir depoları oluşturur. Menstrüel kan kaybı ve besinlerle alımın az olması nedeniyle, ergen ve erişkin kadınlarda depo demiri anlamlı derecede daha düşüktür (genellikle < 200 mg).

Ferritin ve Transferrin Reseptör Düzeyleri

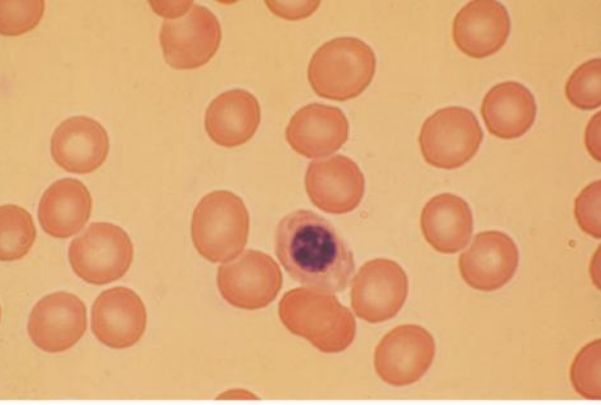
Hem üretimi için gereken hücre içi demir dengesi demirle düzenlenen proteinler (iron-regulated proteins) (IRP-1 ve -2) ve

TABLO 5-1 • Vücudun demir içeriği

	Erişkin Erkek (80 kg) (mg)	Erişkin kadın (60 kg) (mg)
Hemoglobin	2500	1700
Miyoglobin ve enzimler	500	300
Serum demiri	3	3
Demir depoları	500-1,000	0-200



A



B

ŞEKİL 7-3. Hiposplenizmde görülen morfolojik anomaliler. Çok ufak bir çekirdek kalıntısı (Howell-Jolly cisimciği) içeren bir eritrosit (A) ve tek çekirdekli bir eritrosit-ortokromatik normoblast (B). Bu iki bulgu dalağın işlevini yitirmiş olduğu hastalarda sık görülür.

indirekt bilirubin düzeyi) ile gösterirler. Hemoglobin düzeyleri anormal hemoglobinin oksijene affinitesine bağlı olarak azalmış, normal veya artmış olabilir. Eritrosit morfolojisi normositik ve normokromik olabilir veya hücre içi (intraselüler) hemoglobin denatürasyonu ve eritrositlerdeki inklüzyon cisimciklerinin dalak tarafından uzaklaştırılması nedeniyle hafif hipokromik olabilir ve anizositoz ve poikilositoz izlenebilir. Tanı hemoglobinin kararsızlığı gösterilerek ve oksijen taşıma özellikleri tanımlanarak konulur.

C. İzopropanol Kararlılık Testi

İzopropanol kararlılık testi 37°C ısıda tutulan %17'lik tamponlu bir izopropanol solüsyonuna taze eritrosit hemolizati eklenerek yapılır. Kanşım tiftikli görünümlü bir çökelti oluşumu açısından sık sık gözlenir. Kararsız hemoglobinler genellikle ilk 5-20 dakika içinde çökelerken, normal hemoglobin 40-60 dakika kararlı durumda kalır.

Hemoglobinopati	Orijin		Hemoglobin elektroforezi					S/A Oranı
	↓	A ₂	C	S	F	A		
Normal							—	
Orak hücreli anemi							100/0	
Orak hücre taşıyıcılığı							40/60	
Hemoglobin S/C							—	
S/B* talasemi							60/40	
S/B' talasemi							100/0	
B' talasemi taşıyıcılığı							—	
Hemoglobin C taşıyıcılığı							—	
Hemoglobin C/C							—	

ŞEKİL 7-4. Alkali pH'da selüloz asetat hemoglobin elektroforezi. Selüloz asetat elektroforezi klinik olarak daha yaygın görülen hemoglobinopatileri birbirinden ayırmak için kullanılır. En üstte: normal hemoglobin kalıbı görülmektedir. Normal bireylerde hemoglobinin %97'sinden fazlası hemoglobin A'dır, çok az miktarda hemoglobin A₂ (%2-3) ve F (eser) bulunur. Hemoglobin C ve S hemoglobin A'dan daha yavaş yürürler ve bu teknik yardımıyla açıkça ayırt edilebilirler. β -talasemi taşıyıcısı olan hastalarda hemoglobin A₂ artar; hemoglobin S ve β -talasemi için çift heterozigot olan bireylerde değişen miktarlarda hemoglobin F saptanır. Orak hücre taşıyıcılığının hemoglobin S/ β -talasemiden ayırt edilmesinde hemoglobin S/A oranı önemlidir.

D. Isı Kararlılık Testi

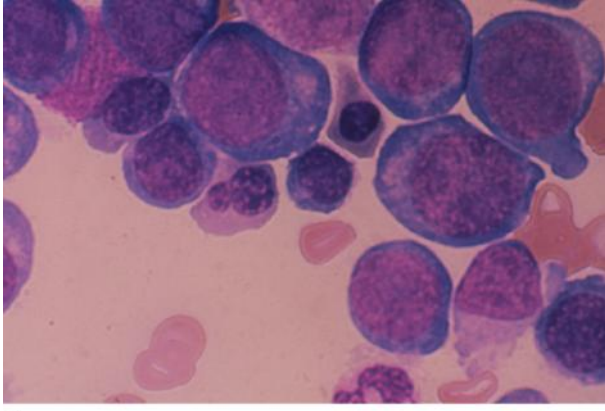
Isı kararlılık testi için 3 ml taze yıkanmış eritrosit hemolizati 2 ml tris tamponu ile karıştırılır, sonra 50°C'de su banyosunda 2 saat ısıtılır. Normal hemoglobin bu ısıda kararlıdır, kararsız hemoglobinler ise çöklerler. Bu sonuç alınan örneğin iki saat sonra santrifüj edilmesi ve supernatanttaki hemoglobin miktarının ölçülmesi ile tespit edilebilir.

E. Hücre İçi Inklüzyon Cisimciklerinin Saptanması

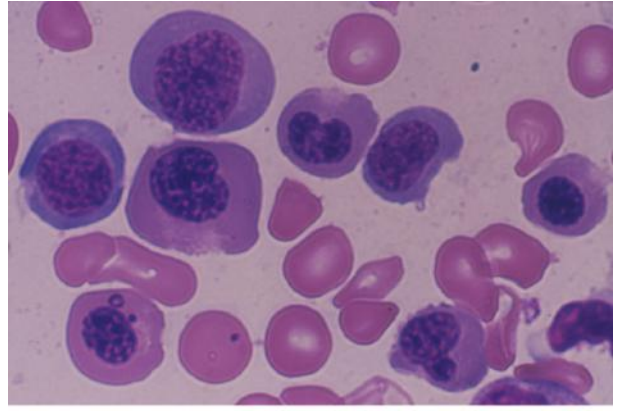
Denatüre hemoglobinden meydana gelen hücre içi (intraselüler) inklüzyonları saptamak için brilliant kretil mavisi veya metil violet kullanılabilir. Taze tam kan **brilliant kretil mavisi** ile inkübe edildiği zaman kararsız hemoglobinlerin çökmesi teşvik edilir, bu da eritrositlerde parke taşı görünümünde bir noktalanmaya neden olur. **Metil violet boyasının** kendisi eritrositleri denatüre etmez. Fakat dolaşımdaki eritrositlerde bulunan serbest durumdaki hemoglobin inklüzyonlarını (Heinz cisimcikleri) saptamak için kullanılabilir. Bu test en çok dalağı işlevini yitirmiş hastalarda yararlı olur; bu bireylerin eritrositlerinde Heinz cisimcikleri değişik sayıda mor renkli küçük inklüzyonlar olarak görülürler. Heinz cisimcikleri yalnızca kararsız hemoglobin varlığında değil, α - ve β -talasemi ile glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliğinde de görülürler.

● TANI

Hemoglobinopatilerin tanısının koyulabilmesi için özgül gen bozukluğunun kesin olarak tanımlanması ve hastanın klinik durumunun değerlendirilmesi gerekir. İlk adım orak hücreli anemide olduğu gibi sadece klinik görünüm değerlendirilecek



A



B

ŞEKİL 8-8. Megaloblastik kemik iliği morfolojisi. Kendine özgü dantelimsi kromatin içeren ilkel eritroid “megaloblastlar” (A). Bu çok erken blast formlarının sitoplazmalarında ufak hemoglobin gölcükleri oluşturdıklarına dikkat ediniz. Daha olgun eritroid öncüllerde çekirdek olgunlaşmasının geciktiği ve tam olarak hemoglobininmiş hücrelerde bozuk çekirdek kalıntıları oluşma eğiliminin olduğu görülür (B).

F. Anti-İntrensek Faktör Antikoru ve Serum Gastrini

B₁₂ vitamini eksikliğine bağlı megaloblastik aneminin en sık görülen klinik formu olan “pernisisyöz anemide” parietal hücrelere, IF'ye ve kobalamin-IF kompleksine karşı gelişmiş oto-antikorlar saptanabilir. **Antiparietal hücre antikorları** B₁₂ vitamini malabsorbsiyonuna neden olan atrofik gastrit için en duyarlı gösterge gibi görünmektedir. **IF ve kobalamin-IF kompleksine karşı gelişen antikorlar** pernisisyöz anemili hastaların %60-70'inde saptanırlar ve özgüllükleri %100'e yakındır. Bununla birlikte, serum gastrin düzeylerinin normal olması gerekir; serumda gastrin saptanmaması tanıyı kuşku hale getirir.

G. Schilling Testi

B₁₂ vitamini malabsorbsiyonunun doğasının anlaşılabilmesi için **Schilling testi** yapılabilir. Ne yazık ki uygulaması güçtür ve o yüzden güncelliğini yitirmiştir. Radyoaktif izotopla işaretlenmiş siyanokobalamin kullanımını gerektiren bu inceleme artık çoğu hastanede yapılmamaktadır. Aç durumdaki hastaya oral yoldan 0.5 µc (0.5-2 µg) radyoaktif olarak işaretlenmiş siyanokobalamin verildikten sonra serum ve idrardaki radyoaktivite miktarı ölçülür. Absorbsiyonla ilgili idrar testi için, izotop oral olarak alındıktan 2 saat sonra, serumdaki bağlayıcı proteinleri doyumak ve radyoaktif kobalaminin idrara yönlendirilmesini sağlamak için intramusküler yoldan 1 mg radyoaktif olmayan siyanokobalamin verilmelidir. Yirmi dört saatlik idrarın toplanması zorunludur. Normal kişilerde ağızdan alınan izotopun %7'si veya daha fazlası idrara yönlendirme dozundan sonraki ilk 24 saatte atılmalıdır.

B₁₂ vitamini malabsorbsiyonun IF eksikliğine veya kobalamin-IF kompleksinin intestinal emiliminin engellenmesine bağlı olup olmadığının belirlenmesi için, Schilling testi eşzamanlı olarak 60 mg saflaştırılmış, domuz kökenli IF verilerek tekrarlanır. Bu uygulama ile IF eksikliğine bağlı olan malabsorbsiyonun düzelmesi beklenir, fakat ince bağırsak hastalığına bağlı olan malabsorbsiyon düzelmez. Vitamin eksikliğinin yarattığı bir malabsorbsiyona bağlı yanlış pozitif bir sonuçtan kaçınılabilmesi için Schilling testi vitamin tedavisinin başlatılmasından birkaç gün veya hafta sonra tekrarlanmalıdır.

Schilling testinin doğruluğu hastanın işbirliğine bağlıdır. Radyoaktif olmayan B₁₂ vitamini yardımıyla gerçekleştirilen idrara yönlendirme girişimi yetersiz kalırsa veya yeterli idrar toplanamazsa, yanlış pozitif sonuçlar alınabilir. Ayrıca, Schilling testinin ikinci bölümünde kullanılan IF preparatı tam olarak aktif değilse, B₁₂ vitamini malabsorbsiyonunun nedeniyle ilgili olarak karışıklık meydana gelebilir. Son olarak, testte kristal siyanokobalamin kullanıldığı zaman kobalamin malabsorbsiyonu hipoklorhidri ya da aklorhidriye bağlı olan hastalar tespit edilemez. Pepsin içeren asit

TABLO 8-2 • Ağır makrositik anemide eritropoez profili

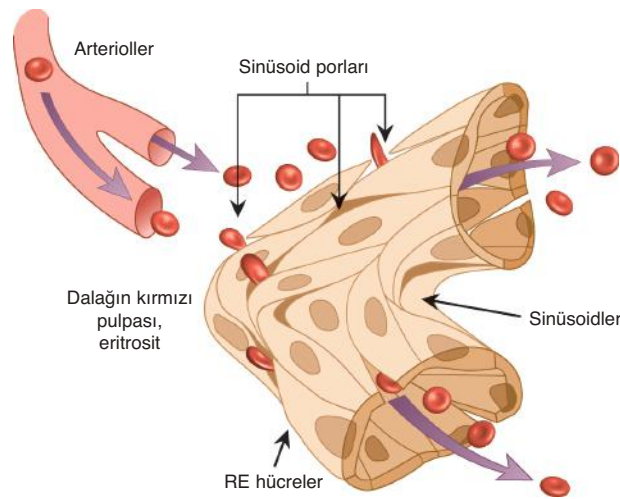
Anemi	Ağır (Hb < 8-10 g/dL)
MCV (fL)	110-140
Yayma morfolojisi	Makrositik, normokromik
Retikülosit indeksi	<1
Kemik iliği	
E/G oranı	>1:1
Morfoloji	Megaloblastik
Serum demiri/TDBK	Artmış/normal
Satürasyon (%)	>%50
Kemik iliği demir depoları	Artmış
Serum ferritin düzeyi	Artmış
Bilirubin/LDH	Artmış/artmış

runması ve hemoglobinin çözünabilir, indirgenmiş bir durumda tutulabilmesi için gereken yüksek enerjili fosfatı sağlayan metabolik yollara borçludurlar (Bkz. 1. Bölüm). Fakat eritrositler yaşlanırken bu metabolik yollar zayıflar, oksitlenmiş hemoglobin birikir ve hücre yüzeyinde başta fosfatidilserin olmak üzere oksitlenmiş fosfolipidler görülür. Eş zamanlı esneklik kaybı, hücrenin mikrodamarlar boyunca hareket etme yeteneğini kısıtlar ve CD36 reseptörü aracılığıyla monosit-makrofaj sistemi tarafından uzaklaştırılma sürecini başlatır.

Dalağın Rolü

Dalak eritrosit yıkımında başat bir rol oynar (Şekil 11-1). Dalağın yapısı hücrenin esnekliği ve canlılığı için bir test ortamıdır. Kan terminal arterlerle dalağın kırmızı pulpasına gelir, burada plazma hacmi azaltılır ve hücreler görece hipoksik bir çevreye maruz bırakılır. Bu koşullar metabolik yolları test etmiş olur ve yaşlı veya hasta hücrelerin esnekliğini daha da azaltır. Eritrositin kaçıp tekrar dolaşıma geri dönebilmesi için sinüsoid duvarındaki 2-5µm'lik bir aralıktan sıkışarak geçebilmesi gerekir. Aslında bu tuzaklar sertleşmiş hücreleri yakalayıp sinüsoidlerin içini kaplayan retikuloendotelial hücreler tarafından fagosite edilip yıkılmalarını sağlarlar.

Eritrosit morfolojisinin kan yaymasındaki tekbiçimliliği dalak işlevinin bir sonucudur. Dalağın tuzaklama-filtreleme mekanizması, eritrositlerin içindeki demir granülü kalıntısı, çekirdek kalıntısı (**Howell-Jolly cisimcikleri**) ve denatüre hemoglobin (**Heinz cisimcikleri**) gibi inklüzyonları etkili bir şekilde uzaklaştırır. Dalağın retikuloendotelial hücrelerinin yüzeyinde immünglobulinlerin Fc kısmı ve kompleman sisteminin C3b bileşeni için de reseptörler bulunur. Otoimmün



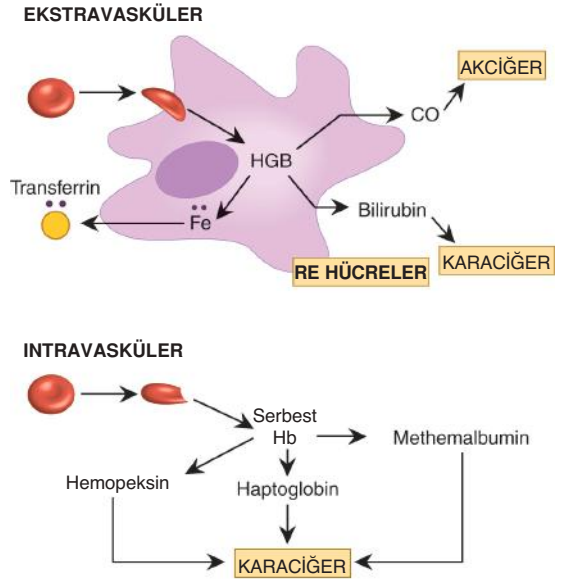
ŞEKİL 11-1. Dalağın işlevi. Dalağın anatomik yapısı eritrositlerin metabolik yollarının ve esnekliğinin test edilmesi için idealdir. Eritrositler dalak pulpasında konsantre edilir ve metabolik yolları zorlanır. Sinüsoid sistemine girebilmek için hücrelerin 2-5 µm çapındaki porlardan geçebilmeleri gerekir. Alışılmadık derecede sertleşmiş veya inklüzyon cisimcikleri içeren hücreler buradan geçemez ve sinüsoidlerin retikuloendotelial hücreleri tarafından yıkılırlar.

hemolitik anemisi olan hastalarda dalak başlıca eritrosit yıkım yeridir.

Eritrosit Yıkım Yolları

Eritrosit yıkım yolları hem demirinin etkili bir şekilde yeni eritrosit üretimi için geri kazanılmasını sağlarlar. Eritrositler ister dolaşımdayken (**intravasküler yıkım**) ister normal retikuloendotelial sistem yoluyla (**ekstravasküler yıkım**) yıkılırlar, bu süreç devam eder. Yaşlı hücrelerin yıkımı büyük ölçüde ekstravasküler yol ile sınırlıdır (Şekil 11-2). Eritrositler retikuloendotelial hücreler tarafından fagosite edilirler, membranları yırtılır ve hemoglobin lizozomal enzimler tarafından yıkılır. Hemden geri kazanılan demir depolanır veya yeni eritrosit üretimi için kemik iliğine geri taşınır. Aminoasitler de geri kazanılır. Aynı zamanda, protoporfirin halkası karbon monoksit açığa çıkararak bir tetrapirole (**bilirubin**) metabolize olur. Daha sonra karaciğere taşınan bilirubin orada konjuge edilerek safraya atılır.

Intravasküler eritrosit yıkımı farklı bir yol izler. Serbest hemoglobin haptoglobine bağlanarak $\alpha\beta$ dimerlere ayrışır veya methemoglobine okside olur ve methemoglobin albumi-



ŞEKİL 11-2. Eritrosit yıkım yolları. Eritrosit yıkımı ekstravasküler veya intravasküler boşlukta gerçekleşir. Ekstravasküler yıkımda eritrositler retikuloendotelial hücreler tarafından fagosite edilir, membranları yıktır ve hemoglobin başlıca bileşenlerine ayrılır. Geri kazanılan demir transferrin tarafından eritroid kemik iliğine geri taşınır. Porphirin halkası yıkılır ve bir molekül karbon monoksit açığa çıkar. Daha sonra porfirin halkasının geri kalan bölümünden oluşturulan bilirubin konjuge edilmek ve safraya atılmak üzere karaciğere taşınır. Intravasküler eritrosit yıkımında serbest hemoglobin haptoglobine ya da hemopeksine bağlanır veya methemalbumine dönüşür. Bu proteinler, hemini yıkılarak demirin geri kazanıldığı ve bilirubinün üretildiği karaciğer tarafından alınırlar.

tür. Aynı ayrı hematopoetik kök hücrelerin işlevlerinde yaşla birlikte azalma meydana gelmesine rağmen, toplam kapasite, sayılarının artması sayesinde korunur. Kemik iliğindeki mikroçevre değişiklikleri de önemlidir. Eritroid kemik iliğinin bir eritropoetin uyarısını izleyerek hızla genişlemesi hâlâ mümkün olmasına rağmen, içindeki öncül hücrelerin yağ hücrelerine oranı yaşlanmayla birlikte giderek azalır. Fakat yaşlı kemik iliğindeki stroma hücreleri ve ilişkili sitokinler, kök hücre transplantasyonu sonrasındaki yeniden nüfus artışını destekleme yetilerinin azaldığı izlenimini verirler.

Yaşlanmayla birlikte hematopoetik kök hücrelerin farklılaşma kalıbı da değişir. En dramatik gerileme lenfopoetik hücre dizisinde (özellikle B-hücre çoğalması ve farklılaşması) izlenir ve timus involüsyonu ile sitokin düzeyindeki azalmayı yansıtır. Aynı zamanda, yaşla birlikte granülopoez artar. Bu durum da, yaşlılarda bağışıklık sisteminden farklı şeyler talep edildiğini yansıtır. Genç bireylerde bağışıklık sistemi yoğun bir uyarılma süreci içinde iken, yaşlı erişkinler giderek artan bir bakteri enfeksiyonu tehdidi adlında olduklarından hızlı bir granülosit yanıtının varlığına gereksinim duyarlar.

● YAŞLILARDA ANEMİ

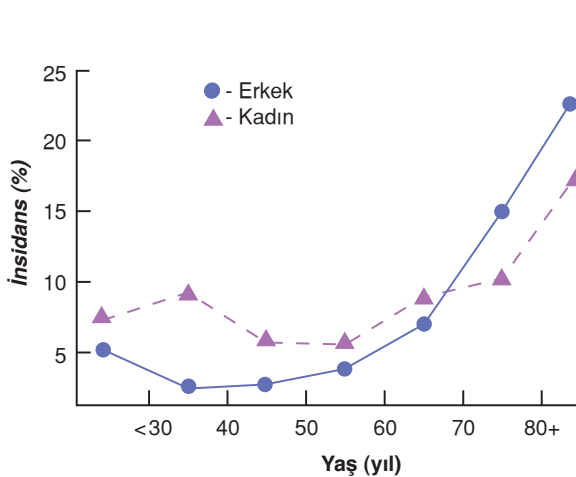
Anemi insidansının ve ilişkili olayların (işlevsel yetersizlik, bilişsel bozukluklar, hastaneye yatırılma gereksiniminde artış ve ölüm) 65 yaşından sonra anlamlı bir artış gösterdiği bildirilmiştir. Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması'nda (NHANES III faz I ve II verileri, 1988-1994) saptanmış olan anemi prevalansı Şekil 12-1'de gösterilmiştir. Huzurevlerinde yaşayan 65 yaş üzeri erişkinler arasında anemi insidansı erkeklerde %11, kadınlarda %10.2 bulunmuş, fakat 80 yaş üzerinde hızla %20'leri aşan düzeylere yükselmiştir. Irk ve etnik köken de rol oynar; İspanyol kökenli olmayan siyahi erkek ve kadınlarda anemi prevalansının 2-3 kat daha yüksek olduğu, fakat α -talasemi, orak hücre taşıyıcılığı ve demir eksikliği olan hastalar dışarıda bırakıldığı zaman çok daha düşük olduğu bildirilmiştir.

Yaşlı erkek ve kadınlarda **anemi prevalansı tabii ki hemogloblin için belirlenen normalin alt sınırı değerine bağ-**

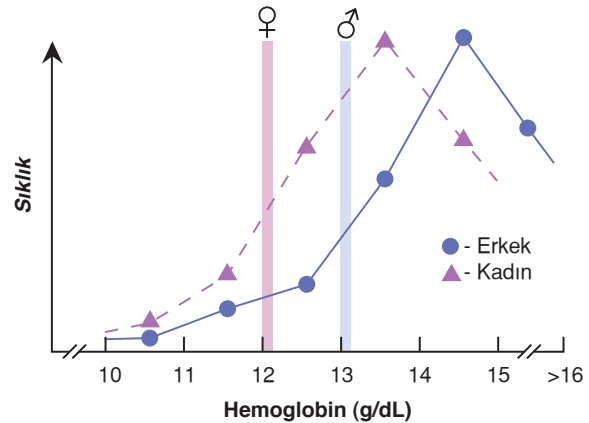
lıdır. Çoğu araştırmada Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) anemi tanımı kullanılmıştır (hemogloblin değerinin erkeklerde 13 g/dL'nin, kadınlarda 12 g/dL'nin altında olması) (Şekil 12-2). Fakat yaşlı kadınlarda daha düşük bir alt sınır değerinin kullanılması, premenopozal dönemdeki kadınlarda olduğu kadar uygun olmayabilir. Böyle yapılması aslında insidans verilerini bozarak anemisi olan yaşlı kadınların yanlış olarak olduğundan daha az tahmin edilmesine neden olabilir. Her iki cinsiyet için de 13 g/dL'nin altında bir alt sınır değeri kullanılsaydı, kadınlarda anemi prevalansı iki katından daha fazla olur ve karşılaştırılabilir yaş grubundaki erkeklerde saptanan değerin üzerine çıkardı. Afrika ve İspanyol kökenli Amerikalılar arasındaki anemi prevalansının tahmin edilmesi için kullanılan ölçütler için de benzer bir durum söz konusudur.

Anemi değerlendirmesi ve tedavisi için kullanılan geleneksel "anemi" tanımının mutlaka yaşlı insan topluluklarındaki işlev bozukluklarının öngörülebilmesi için kullanılanla aynı olması gerekmez. Yakın geçmişteki epidemiyolojik veriler, düşük hemogloblin düzeylerinin, hareket yeteneğinin ve bilişsel işlevlerin azalması gibi işlevsel yetersizliklerle ve genel mortalite ile bağımsız bir ilişkisinin olduğunu göstermiştir. Bundan başka, bozukluğun ağırlığı hemogloblin düzeyi 13 g/dL'nin altına indikten sonraki azalışına paralel olarak değişiyor görünmektedir.

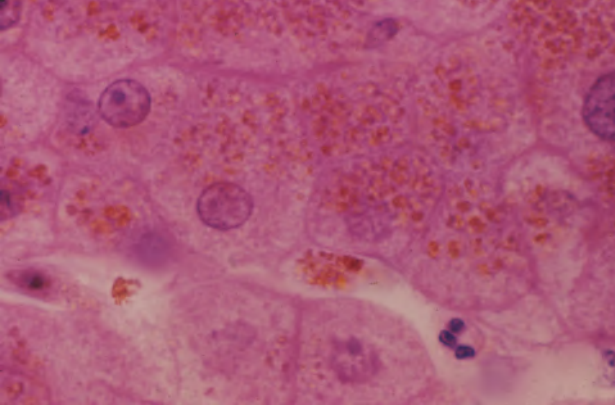
Normalin alt sınırı olarak daha yüksek bir hemogloblin değerinin dikkate alınmasına ilişkin diğer bir sav, hemogloblin düzeyleri 13-13.5 g/dL arası değerlerde olan yaşlılarda morbidite ve mortalitenin arttığı yönündeki gözleme dayanmaktadır (NHANES III araştırması). Bu, aneminin etiyolojisinden bağımsız olarak geçerliydi. Aynısı, uzun süreli misafirlerinin %50-60'ı "anemik" olan ve benzer koşullarda yaşayıp anemik olmayan bireylere kıyasla morbidite ve mortalite oranları 2-3 kat artmış bulunan huzurevi sakinleri için de geçerlidir. Bununla birlikte, eritropoetinin sağladığı daha yüksek hemogloblin değerlerinin işlevsel sonuçları üzerindeki etkisi ile ilgili organize çalışmalar bulunmamaktadır. Böyle bir kanıt olmadan, hemogloblin düzeyinin rolünün diğer hastalık süreçlerinin etkilerinden inandırıcı bir şekilde ayrılabilmesi mümkün değildir.



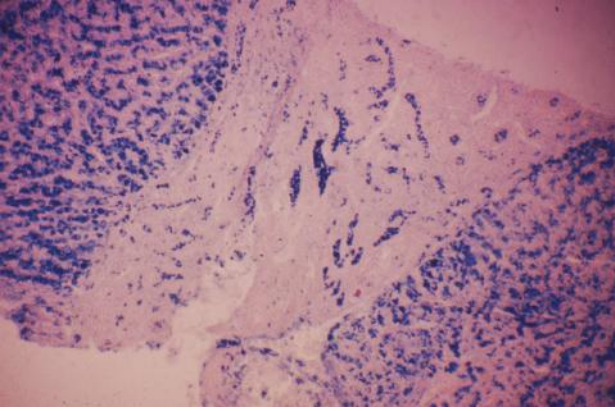
ŞEKİL 12-1. Yaşa göre anemi insidansı. Huzurevlerinde yaşayan bireyler arasında anemi insidansı yaşamın altıncı, yedinci ve sekizinci on yılında giderek artar (NHANES III araştırmasının verilerine dayanmaktadır).



ŞEKİL 12-2. 65 yaş ve üzeri erkek ve kadınlarda hemogloblin düzeylerinin sıklık dağılımı. NHANES III araştırması verilerine dayanılarak, normalin alt sınırı (dikey çizgiler) erkeklerde 13 g/dL, kadınlarda 12 g/dL olarak öneirilmektedir. Kadınlarda normalin alt sınırının 13 g/dL olarak belirlenmesi durumunda, anemi sıklığının büyük oranda artması beklenir.



A



B

ŞEKİL 15-2. Karaciğer biyopsisi ve aşırı demir yüklenmesi. Prusya mavisi boyaması yapılmasa bile, hepatositlerdeki yoğun demir birikimleri altın kırmızı granüller olarak görülebilir (A). Prusya mavisi ile boyamada, demir birikiminin boyutları ve yeri açıkça görülebilir (B). Bu iğne biyopsi kesitinde karaciğerde ilerleyici sirozla uyumlu anlamlı bir fibroz ve yapısal hasar görülmektedir.

Hemokromatozun Nadir Görünümleri

Hemokromatoz, yalnızca çok sayıda organa işaret eden semptom ve belirtilere yol açabilmesi nedeniyle değil, aynı zamanda çeşitli nadir görünüşleri sebebiyle de sistemik hastalıkların ayırıcı tanısında yer alır. Aşırı demir yüklenmesi, görece genç bir yaşta **koroner arter hastalığı ve akut miyokard enfarktüsü** gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Bu durum eşzamanlı olarak var olan bir lipid bozukluğuyla bağlantılı gibi görünmemekte olup, aşırı demir yüklenmesi bağımsız bir risk faktörü olabilir. Siroz gelişmeden önce **sağ üst kadranda ağrısı** yakınmasının bulunabileceği bildirilmiştir. Bu ağrı akut kolesistiti taklit edebilmesine rağmen, safra taşı oluşumuna alışılmadık bir eğilim ile ilişkili değildir. **Melanin oluşumuna ve demir birikmesine bağlı deri pigmentasyonu** hastalığın diğer bir ilginç bileşenidir. Ağır hipofiz yetersizliği gelişen hastalarda deri pigmentasyonuna, Addison hastalığını düşündüren bir deri incilmesi ve kırışıklık da eşlik edebilir.

Enfeksiyonlara Duyarlılık

Hemokromatoz hastaları *Listeria*, *Yersinia enterocolitica* ve *Vibrio vulnificus* enfeksiyonlarına daha duyarlı oldukları izlenimini vermektedirler. Bu durum da, söz konusu organizmaların çoğalma potansiyellerinin normalden daha yüksek serum demir değerleri olan hastalarda arttığını yansıtır veya aşırı demir yüklenmesinin lökositlerin ve retiküloendotelial hücrelerin fagositik ve litik etkinliği üzerindeki bir yan etkisini temsil ediyor olabilir. Demir şelasyon tedavisi uygulanan hemokromatoz hastalarının *Escherichia coli* ve *Staphylococcus aureus* septisemisine daha duyarlı oldukları da bildirilmiştir. Bu yatkınlığın nedeni bilinmemektedir.

Laboratuvar İncelemeleri

Serum demiri, toplam demir bağlama kapasitesi (TDBK) ve serum ferritin düzeyleri aşırı demir yüklenmesinin laboratuvar tanısının temelini oluştururlar (Tablo 15-3). Ayırıcı tanı ve organ toksisitesinin değerlendirilmesi açısından önem taşıyan diğer incelemeler kemik iliği aspirasyonu, karaciğer biyopsisi ve mutant *HFE* geninin saptanmasıdır.

TABLO 15-3 • Vücudun demir dengesi

	Aşırı Demir Yüklenmesi		
	Normal Erkekler	Hematopoetik Hastalık	Hemokromatoz
Eritron demiri (mg)	2,400	<2,000	2,400
Serum demiri	Normal	Artmış	Artmış
Transferrin saturasyonu (%)	<50	>50	> 50
Retiküloendotelial depolar	3+	>4+	3+
Serum ferritini (µg/L)	100	>500	>1,000
Karaciğer demiri	Normal	Kupffer hücrelerinde ve hepatositlerde demir artışı	Yalnızca hepatositlerde demir artışı

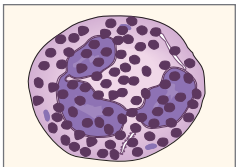
Eozinofillerin başlıca işlevi parazitlerin imhası olması- na rağmen, bu hücrelerde nötrofillere benzer şekilde peroksidaz ve diğer enzimler de bulunur. IL-1, IL-3 ve IL-5 ve GM-CSF gibi çeşitli sitokinler eozinofil üretimini uyarabilirler, fakat en özgül büyüme faktörü IL-5'dir. Bu hücrelerin üretim ve işlevinin bağışıklık sistemine, yardımcı T hücre ve NK hücre- si etkinliğine olan bağlantısı, nötrofillerin tipik anti bakteriyel yanıtının bağışıklık sistemine olan bağlantısından daha yakın olduğu izlenimini vermektedir.

Eozinofiller **fagositoz** yaparlar ve fagozomları oluşturarak organizmaları imha edebilirler. Bununla birlikte eozinofiller bir helmen gibi yutmak için fazlaca büyük bir organizmayla savaşırken granüllerini doğrudan organizmanın üstüne boşaltırlar. Eozinofiller **tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonlarıyla** da ilişkilidir. Bu hücreler Histamin nötralize edebilir ve alerjik reaksiyonların azalma yönünde düzenlenmesinde rol oynayabilirler. Aşırı derecede uyarıldıkları zaman eozinofiller, belki de granüllerini salıvermek suretiyle, **doku hasarına ve endomiyokard fibrozuna neden olabilirler**.

Bazofiller

Bazofiller ve kemik iliğindeki mast hücreleri bazofilik granül- leri nedeniyle ayırt ettirici bir morfolojiye sahiptir (Şekil 16-9). Fakat bazofillerin ve mast hücrelerinin granülleri özdeş değildir ve aralarındaki ilişki hâlâ aydınlatılamamıştır. Dolaşımdaki bazofiller boyanmış kan yaymalarında içi yapıları **yoğun ve koyu mor renkli bir granül kütleli tarafından** gizlenen hücreler olarak kolayca tanınırlar. Bu hücreler sıklıkla nötrofillerden biraz daha ufak görünürler. Fakat bazofilisi olan hastalarda granül sayısı görece az olabilir ve böylece bir nötrofilden çok bir monosite benzeyen çekirdeklerini görmek mümkün olabilir. Granüllerin boyutu bir ipucu olabilir; bunlar nötrofillerin birincil granüllerinden çok daha büyüktürler.

Dolaşımdaki **bazofiller tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyon- larında hem tetikleyici hem de efektör hücre olarak başlı- ca rolü oynarlar**. Bu hücrelerin granüllerinde bol miktarda proteoglikan ve histamin bulunur. Bazofiller IgE'ye yönelik yüksek affiniteli Fc reseptörleri eksprese ederler ve yüzeyleri- ne bağlı IgE'nin antijenler tarafından çapraz bağlanması gran- ül içeriğinin salıverilmesini tetikler. Bazofiller akut aşırı du- yarlılığın diğer mediatörlerini de (lökotrienler) üretirler. Bazofil granüllerinin salıverilmesi klinik olarak **ürtiker, rinit, astım ve anafilaksi** gelişimine neden olur. Aşırı duyarlılık yanıtında dokudaki mast hücrelerinin de rolü vardır. Ayrıca, **mast hücrelerinde** kan ve hücre dışı sıvı akımının sürdürül- mesine (özellikle kemik iliğinde) hizmet eden heparin de bol miktarda bulunur. Kemik iliğindeki mast hücreleri damarlar- ın ve sinüzoidlerin hemen yakınında bulunurlar.



Bazofil
Segmentli çekirdek
Büyük, koyu renkli granüllerle dolu
sitoplazma

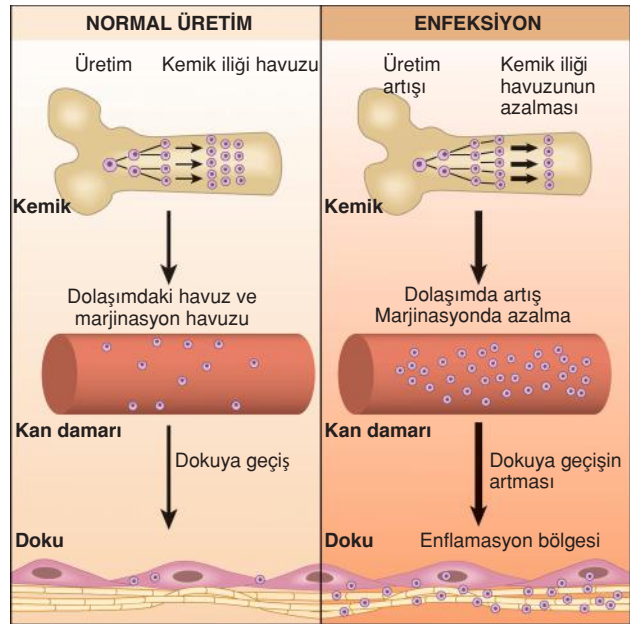
ŞEKİL 16-9. Bazofil morfolojisi. Bazofillerin ve mast hücrelerinin başlıca rolü çapraz bağlanmış IgE'nin aracılık ettiği bağışıklık yanıtında vazoaftik bileşik- lerin salıverilmesidir.

Bazofil üretiminden sorumlu sitokinler eozinofil üretimini uyarılara benzer olabilirler. Bazofiller **belirli miyeloprolife- ratif hastalıklar (özellikle KML) için yararlı bir belirteç** sağlarlar. Bazofil veya mast hücrelerine sınırlı lösemiler çok nadirdir. Selim bir hastalık olan urticaria pigmentosa ve klonal bir malinite olan ilerleyici sistemik mastositozda kemik ili- ğinde ve dokularda mast hücreleri artar. Bu hastalıklarda gö- rülen semptomlar (anjiyoödem, kaşıntı, hipotansiyon) hücre- leri histamin ve lökotrien salıverilmesi ile ilişkilidir.

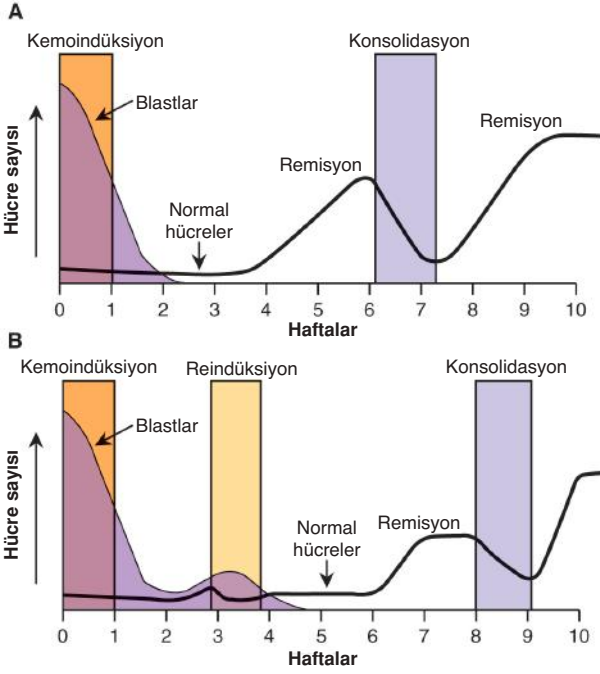
● MİYELOİD HÜCRE KİNETİĞİ

Hücre üretimini kemik iliğinden çıkışın ve dolaşımda sağ- kalımın kinetiği en iyi nötrofiller üzerinde gösterilir. Eritrosit- lerde olduğu gibi, lökosit/monosit öncül hücre havuzunun genel hücre selliğinin değerlendirilmesi için **kemik iliği bi- yopsisi**, hücre farklılaşması ile ilgili bilgi edinmek için de **ke- mik iliği aspirasyonu** yapılabilir. Genel olarak, tanımlanabi- lir her bir eritroid öncülüne karşılık yaklaşık üç miyeloid ön- cül hücre ya da olgun granülosit bulunmalıdır. Eritroid ön- cüllerin granülosit öncüllerine oranı (E/G oranı) normalde 1:3'dür. Bundan başka, normal bazal durumda kemik iliği as- piratında gözlemlenen tüm hücrelerin yaklaşık üçte biri, de- polanmış ve enfeksiyonla ilişkili bir sitokine yanıt olarak salı- verilmeyi bekleyen olgun granülositlerdir.

Şekil 16-10'da nötrofil öncül kompartmanlarının göreceli boyutları, geçiş süreleri ve normal durum ile enfeksiyon du-



ŞEKİL 16-10. Bazal durumda ve enfeksiyonda nötrofil kinetiği. Nötrofiller vücutta çeşitli kompartmanlarda bulunurlar. Bunlar kemik ili- ğindeki çoğalma ve depo havuzları; kan damarlarında dolaşım halindeki havuz ve marjinasyon havuzu; ve son olarak da enfeksiyon bölgelerinde bulunan nötrofillerdir. Enfeksiyon üretimi artırır, kemik iliğindeki depo havuzunu ve marjinasyon havuzunu azaltır ve dokulara geçişi artırır.



ŞEKİL 18-3. Hasta başlangıçta lösemik hücre serisini ortadan kaldırmak üzere 2 veya daha fazla ilaçla tedavi edilmiştir. İlaç tedavisinin sıralaması hastanın yanıtına bağlı olacaktır; şöyle ki: **A.** İlk kemoindüksiyon tedavi kürü sonrasında hastaların %60'ı veya daha fazlasında tam remisyon sağlanır. Bu bireylerde 6-7 hafta sonra ikinci bir tedavi kürü ile konsolidasyon sağlanır. **B.** Başlangıç kemoterapisi ile remisyon sağlanamayan hastalarda tam remisyona ulaşmak amacıyla ikinci bir tedavi (reindüksiyon tedavisi) uygulanır.

mozom translokasyonu (*PML/RAR α*) ile korelasyon gösterir. Lökosit sayısı yüksek ($> 10,000/\mu\text{L}$) olmadığı sürece, hasta da indüksiyon için ATRA ($45 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$; p.o) kullanılabilir. Bu durumda, önce hidroksiüre ile hücre sayısını azaltmaya yönelik bir başlangıç tedavisi veya ATRA-kemoterapi kombinasyonu endikedir. ATRA ile remisyon elde edildiği zaman, hasta 2 kemoterapi döngüsüyle (daunorubisin ve sitarabin) konsolide edilmeli ve bunu idame tedavisi izlemelidir. ATRA ile yapılan idame tedavisinin ($45 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$; bölünmüş dozlar halinde 12 saatte bir p.o.) en iyi prognozu sağladığı bildirilmiş olup 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı yaklaşık %80'dir. Tedavinin başarısız olduğu veya nüks gelişen hastalar **arsenik trioksit** ve kök hücre nakline yanıt verebilirler (bkz. aşağıda). ATRA tedavisinin komplikasyonları hiperlökositoz ve ateş, kilo alımı, pulmoner infiltrasyonların eşlik ettiği solunum zorluğu ve akut böbrek yetersizliğinden meydana gelen akut bir sendromdur (retinoik asit [RA] sendromu). Bu sendrom birkaç gün boyunca günde 2 kez 10 mg deksametazon verildiği zaman genellikle hızla düzelir.

Sitarabin-metotreksat ve steroidlerden oluşan intratekal tedavi başlangıçta anormal spinal sıvısı veya leptomeninks tutulum riski yüksek olan hastalara (örn. başlangıçta M5 türü ve hiperlökositoz saptanan hastalar) sınırlıdır.

İndüksiyon Sonrası ve İdame Tedavileri

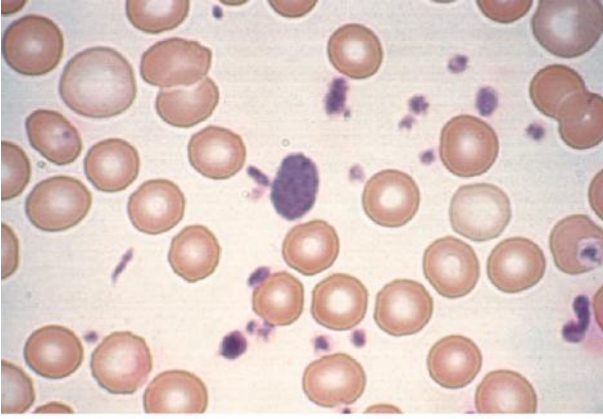
Nüks sıklığından da görülebileceği gibi, remisyon sağlandığı zaman da kalıntı lösemik hücreler varlıklarını sürdürürler. Burada amaç kalıntı hastalığı temizlemek ve remisyonun idamesini sağlamaktır. Günümüzde bunun için üç seçenek mevcuttur: kemo-immunoterapiye dayalı konsolidasyon, olog kök hücre desteği ile yoğunlaştırma ve allojeneik kök hücre nakli. Bu alterantifler arasında seçim yapılırken hastanın yaşı ve genel durumu, malign klonun prognostik özellikleri ve uygun bir vericinin varlığı dikkate alınır. Tanı esnasında saptanan karyotip en güçlü prognoz göstergesidir. Daha olumlu genotiplere [*t(15;17)*, *t(8;21)* veya *inv(16)*] sahip olan hastalarda, transplantasyonla ilişkili komplikasyonlar ve ölüm düşünüldüğünde, erken transplantasyon yararlı olmayabilir. Bunun aksine, olumsuz genotipleri olan hastalarda mümkün olduğunca çabuk transplantasyon yapılmalıdır, çünkü bu bireylerin kemoterapiye yanıtı kabul edilemeyecek kadar kötüdür.

Yoğun konsolidasyon ve idame kemoterapisinde, 3-4 kez yüksek dozlu sitozin arabinosid ile konsolidasyon yapılır [*t(8;21)* veya *inv(16)* gibi olumlu sitogenetik özellikleri olan bireylerde etkinliği kanıtlanmış olup, düşük nüks oranları sağlar]. Olumsuz prognostik faktörleri olan ve transplantasyon programları için uygun olmayan hastalarda, remisyon sonrası protokoller değerlendirilmiştir. Bu protokollerde tekrarlanan sitozin arabinosid artı bir antrasikline, 6-tioguanin, vinkristin, prednizon, siklofosamid ve diğer ilaçlar kombinasyon halinde eklenerek lösemik hücre serisinde ilaç direnci gelişimi asgariye indirilmeye çalışılmıştır. Ne yazık ki, hiçbir kombinasyon öne çıkamamıştır. Çoğu merkezde ortanca tam remisyon süresi 12-18 ay ve 2-3 yıllık sağkalım oranı %20-40 olarak bildirilmektedir. Uzun süreli sağkalımlar hastanın yaşına ve bireysel prognostik faktörlere bağlıdır; olumlu genotiplere sahip genç erişkinlerde 5 yıllık sağkalım %65'e yaklaşırken, olumsuz genotipleri olan yaşlı bireylerde %10-15'e düşmektedir.

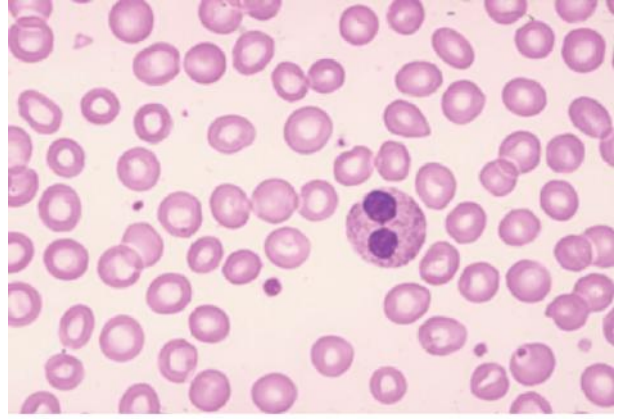
Allojeneik Kök Hücre Nakli

DeneySEL ve klinik veriler allojeneik kök hücre nakillerinin antilösemik allojeneik bir etkiyi (**graft versus leukemia**) tetiklediğini açıkça göstermektedir ve bu tedavi stratejisinin önemli bir parçasıdır. Eğer bir hasta 60-65 yaşın altındaysa, olumlu sitogenetik özelliklere sahip değilse ve kemik iliği vermek isteyen, doku uyumlu bir kardeşi varsa, en iyi seçenek tam miyeloablative allojeneik kemik iliği naklidir. Elli beş-altmış yaş üzeri hastalarda düşük yoğunluklu hazırlık rejimleri (miyeloablative olmayan) uygun bir alternatif oluşturur. Allojeneik nakil sonrasında 5 yıllık hastalıksız sağkalım olasılığı genel olarak yaklaşık %45'tir. On beş- otuz beş yaş arası hastalarda hastalıksız sağkalım oranları %70'in üzerindedir (Şekil 18-4). Bu, geleneksel kemoterapi ile elde edilene kıyasla anlamlı derecede daha iyi bir sonuçtur.

Nüks meydana gelen ve ikinci ya da sonraki remisyonunda nakil yapılan hastalarda sağkalım oranları %20-40 arasındadır. Fakat allojeneik nakil için gereken koşullar yalnızca hastaların %10-15'inde karşılanmakta ve akraba olmayan verici programları başlamış olmasına rağmen hastaların ancak %30'undan azı için uygun bir verici bulunabilmektedir. Bundan başka, akraba olmayan vericilerden yararlanılması yaşamı tehdit eden **graft-**



A

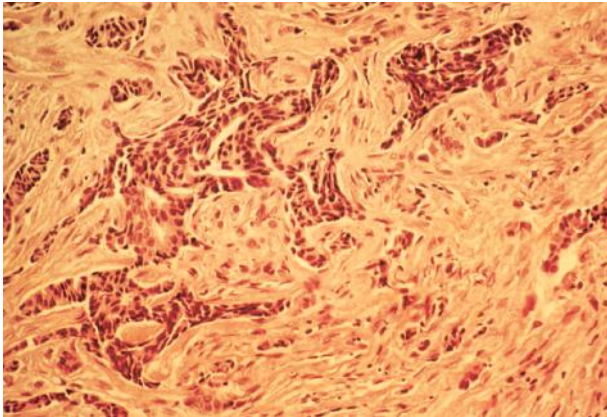


B

ŞEKİL 19-5. Dev trombositler ve psödo-Pelger-Huët anomali. Miyeloproliferatif hastalıklarda, özellikle de trombositemde, dev trombositler (A) ve trombosit sayısında belirgin bir artış görülür. Miyelodisplastik ve miyeloproliferatif hastalıklarda görülen Pelger-Huët anomali (B) çekirdeklerin halter şeklini almış olduğu görülür.

faktörlerinin anahtar rol oynadığını düşündürür. Yaygın malignite veya disemine tüberküloz bulunan hastalarda da anlamlı bir kemik iliği fibrozu gelişebilir. O yüzden mikobakteri kültürü yapılması ve kemik iliği biyopsisinin malign tümör adacıkları açısından dikkatle incelenmesi zorunludur (Şekil 19-6).

Sistemik mastositoz (mast hücreli lösemi) idiyopatik miyelofibroza görülene benzeyen bir hematolojik tabloya neden olabilir. Fakat bu iki hastalık bazı klinik ayrıntılar yardımıyla birbirlerinden ayırt edilebilir: kırmızımsı-kahverengi deri infiltrasyonları, Darier belirtisi (deri sıvazlandığı zaman kaşıntılı, kırmızı bir ürtiker gelişmesi), ishal ve osteoporozun karakteristik radyolojik bulguları mastositozu düşündürür. Tanı, deride veya kemik iliği biyopsisinde mast hücre infiltrasyonunun görülmesi ve çoğu hastada hücreye göre sınıflandırılmış örneklerde kodon 816'da C-KIT mutasyonu saptanmasıyla koyulur. T ve B hücreli lenfomalarda ve özellikle tüylü hücreli lösemide miyelofibrozun bazı özellikleri (başta splenomegali) görülebilir.



ŞEKİL 19-6. Metastatik kanser. Kemik iliği biyopsisinde meme kanseri metastazi ve reaktif fibroz görülmektedir (H&E boyama).

C. Diğer Testler

Primer miyelofibrozu olan hastaların yaklaşık %50'inde JAK2 mutasyonu saptanır. Bu test pozitif bulunduğunda tanıyı büyük ölçüde kolaylaştırır. İdiyopatik miyelofibrozu tanısında **kromozom analizi** daha az yararlıdır. Hastaların yaklaşık %30'unda kromozom anomalileri bulunmasına rağmen (Tablo 19-3), baskın bir karyotip sergilemezler. Diğer laboratuvar ölçümleri de diğer miyeloproliferatif hastalık kalıplarını izlerler. Örneğin, hastalarda **LDH ve ürik asit düzeyleri** yükselebilir. Trombosit sayısı çok yüksek olan hastalarda **trombosit agregasyon bozukluklarının** gösterilebilmesi mümkündür. Az sayıda hastada pıhtılaşma eğilimi artışı saptanır. Kemik filmlerinde sıklıkla kemik yoğunlaşması veya bazen kemik metastazlarını taklit eden karma sklerotik ve litik lezyonlar görülür.

Klinik Seyir

İdiyopatik miyelofibrozu birçok hastada uzun bir seyir izler; ortalama sağkalım süreleri 5-8 yıl arasındadır. Sağkalım açısından olumsuz faktörler JAK2 V617F mutasyonu ve miyelofibrozun polisitemia vera ya da esansiyel trombositemi seyrinde ortaya çıkmış olmasıdır. Miyelofibrozu yaşlı bireylerde görülen bir hastalık olduğundan, ölüm nedeni başka hastalıklar olabilir; hastaların gerçekte yalnızca üçte biri veya daha azı kendilerindeki hematopoetik bozukluğun komplikasyonları nedeniyle ölürlür. KML'den farklı olarak, ufak bir hasta alt grubunda (%10 veya daha az) akut lösemiye dönüşüm görülür.

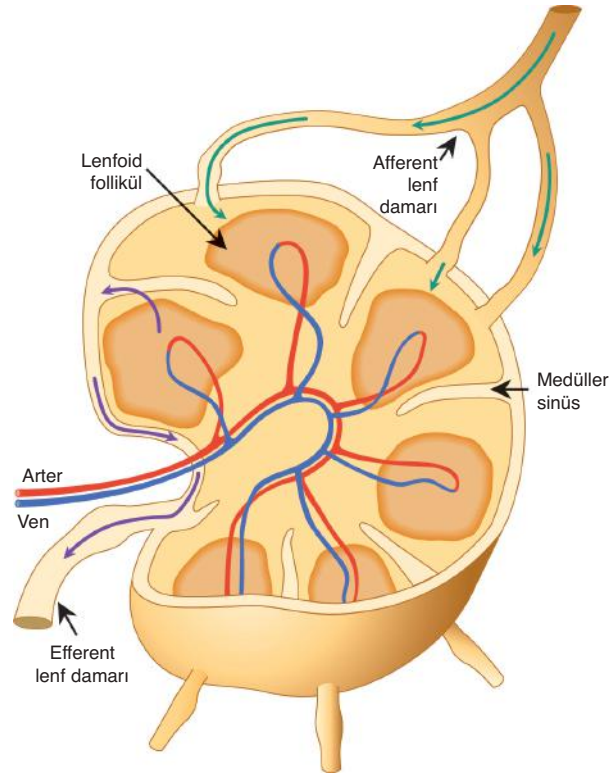
● PRİMER TROMBOSİTEMİ

Primer trombositemi (esansiyel trombositemi veya trombositoz), trombosit sayısının reaktif bir sürece yol açabilecek bir neden bulunmaksızın belirgin derecede yükselmesi ($600,000/\mu\text{L} - > 1 \text{ milyon}/\mu\text{L}$) olarak tanımlanır. Hastaların %40-50'sinde saptanabilen JAK2 mutasyonu tanıyı büyük ölçüde kolaylaştırır. JAK2 mutasyonu bulunmayan hasta-

Lenf Düğümleri

Lenf düğümlerinin temel yapısını, etrafları düzenleyici T hücreleriyle çevrili bir dizi **B hücre lenfoid folliküllü** ile lenf ve kan damarları oluşturur. Lenf düğümleri afferent ve efferent lenf damarlarıyla lenf damarlarına ve follikül yapılarını besleyen kapillerlere sahip yönlenmiş bir arteriol-venül sistemi aracılığıyla da kan dolaşımına bağlanırlar (Şekil 20-5). Lenf kanallarıyla lenf düğümüne ulaşan antijenler işlemde geçer ve düzenleyici T hücrelerinin kontrolü altında follikül merkezindeki B hücrelerinin çoğalmasını ve farklılaşmasını uyarırlar ve bunun sonucunda programlı B hücre klonları meydana gelir. Miyeloid öncüllerden köken alan dendritik hücreler ve makrofajlar antijenlerin işlemde geçirilmesinde ve bağışıklık sistemi hücrelerine sunulmasında önemli rol oynarlar (bkz. 16. Bölüm).

Vücuttaki hemen hemen bütün doku ve organların, önemli bir bölümü rutin fizik muayenede ele gelebilen, bölgesel lenf düğümlerine bağlanan lenf damarları vardır



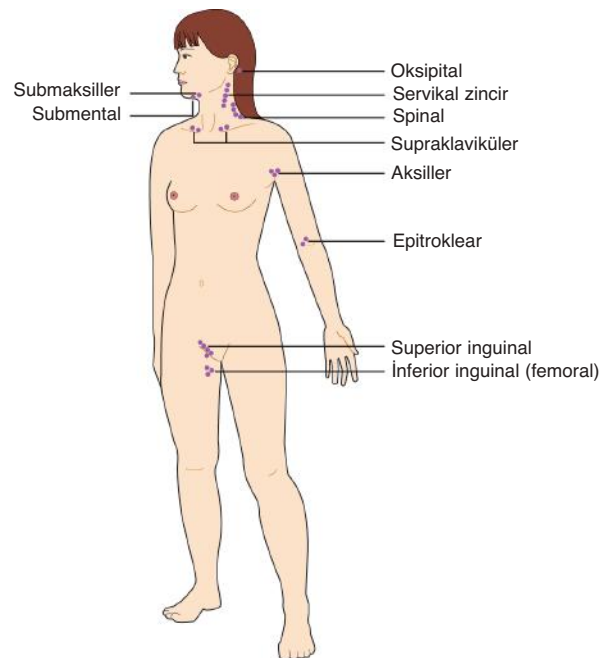
ŞEKİL 20-5. Lenf düğümünün yapısı. Normal lenf düğümlerinde, içlerinde antijen uyarısı sonucunda ve T hücrelerinin kontrolü altında çoğalan ve farklılaşan B hücreleri olan lenf follikülleri bulunur. Afferent damarlar lenf düğümüne B hücrelerini ve antijenleri taşıırken, efferent damarlar ise ductus thoracicus aracılığıyla kan dolaşımına katılacak olan programlanmış B hücrelerini taşırlar. Lenf düğümünün kan dolaşımı folliküllere oksijen ve besin maddeleri taşıyan arteriol-kapiller ağ-ven sisteminden meydana gelir.

(Şekil 20-6). Diğer lenf düğümlerine ise ulaşamaz ve bunlar ancak gelişmiş görüntüleme yöntemleri yardımıyla değerlendirilebilirler. Bu bölgesel lenf düğümü toplulukları bağlı bulundukları doku veya organda meydana gelen enfeksiyonlara hemen yanıt verir ve böylece daha kolay palpe edilebilir hale gelirler (lenfadenopati). Diğer lenfadenopati nedenleri, lenfatik hücre serisinin tümörleri (B ve T hücreli lenfomalar), metastatik tümörler (meme, prostat, akciğer) ve kan dolaşımı ya da daha sıklıkla bölgesel lenf drenajı ile lenf düğümüne ulaşan kronik enfeksiyonlardır (örn. tüberküloz granülomlar).

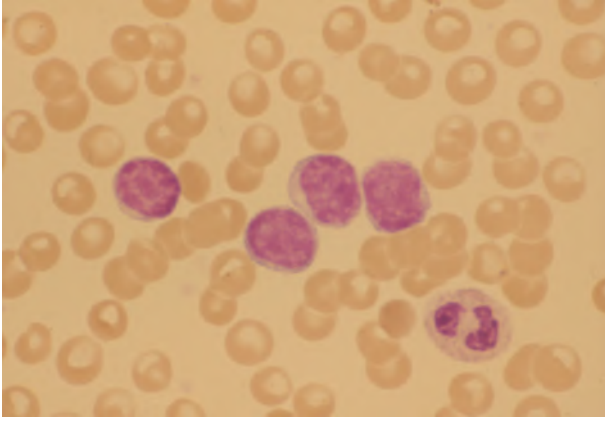
Lenfadenopati

Lenfadenopati bir malignitenin ilk belirtisi olabilir (özellikle solid tümör veya lenfoma). O yüzden fizik muayene sırasında **palpasyona uygun bütün lenf düğümü bölgeleri dikkatle incelenmelidir** (submandibuler, submaksiller, oksipital, servikal, supraklaviküler, aksiller, epitroklear ve inguinal; bkz. Şekil 20-6). Muayene sırasında büyümenin derecesi, hassasiyet varlığı, lenf düğümünün kıvamı, ayrı ayrı mı yoksa küme halinde mi oldukları, boyut ve biçimleri (tek biçimli mi yoksa düzensiz mi oldukları), serbest hareket ettirilip ettirilemedikleri, etraftaki dokulara yapışık olup olmadıkları değerlendirilmelidir. Bazı bölgelerde lenf düğümlerinin ele gelmesi büyük kuşku uyandırırken (supraklaviküler ve aksiller bölgede), diş ve ayak bakımına özen göstermeyen kişilerde sırasıyla submandibuler ve inguinal bölgede rutin olarak çok sayıda bezelye büyüklüğünde lenfadenopati görülebilir. Lenf düğümünün fiziksel özelliklerinde değişiklik meydana gelmesi ve çapının 1 cm'yi aşması durumunda kuşku lenfadenopatiden söz edilir.

Farklı yüzeyel lenf düğümü alanlarında lenfadenopati nedenleri birbirlerinden farklılık gösterir (Tablo 20-2 ve Şekil



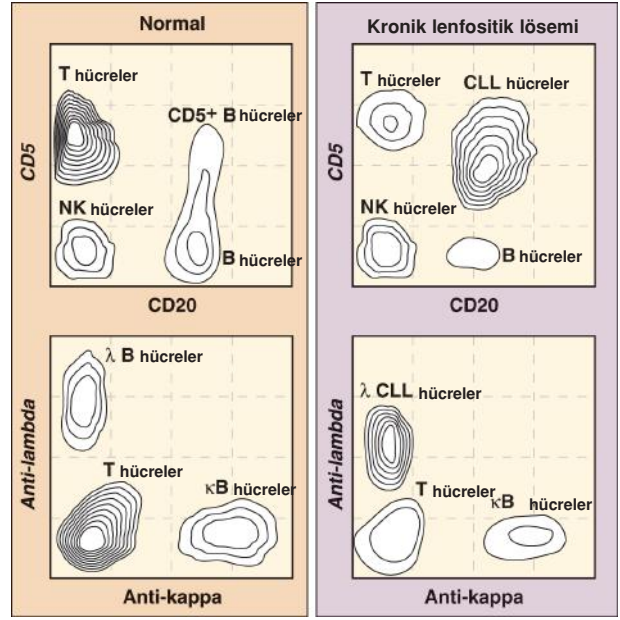
ŞEKİL 20-6. Bölgesel lenf düğümü dağılımı. Rutin fizik muayenede çok sayıda bölgesel lenf düğümü grubu ele gelebilir.



ŞEKİL 22-1. KLL lenfositleri. Kronik lenfositik lösemide olgun görünümü bir B lenfosit grubu.

lenmiş olduğu görülür (Şekil 22-1). Kan yaymalarında sıklıkla smudge cell (ezilmiş çekirdek kalıntıları) görülür; periferik kan yayması hazırlamadan önce kana albumin eklemek suretiyle sağlam lenfositler morfolojik değerlendirme için korunabilirler. Kemik iliğinde genellikle diğer hematopoetik hücre serilerini büyük ölçüde gölgede bırakan, küçük olgun görünümü lenfositlerden meydana gelen diffüz bir infiltrasyon görülür. Yine de **kesin tanı** için immunfenotipleme gerekir.

Tipik KLL'de CD19 B hücreleri CD5, dim CD20 ve CD23 eksprese ederler ve yüzeylerinde anormal düşük miktarda monotipik sIg vardır; κ/λ analizi monoklonal bir popülasyonla uyumlu bulunur. Söz konusu sIg genellikle IgM, IgD veya ikisi birlikte ya da nadiren IgG'dir; ve her zaman yalnızca bir tek immünglobulin hafif zinciri (κ veya λ) bulunur (bkz. 26. Bölüm). O yüzden CD5 ve CD23 eksprese eden, yüzeylerinde düşük düzeyde sIg ve tek hafif zincir saptanan hücre sayısının artması B hücreli KLL için tanısız olarak kabul edilmiştir (Şekil 22-2). Matutes skorlama sistemi bu belirteç kullanımını tipik KLL ile lenfoid kökenli diğer lösemilerin ayırt edil-



ŞEKİL 22-2. KLL'de belirteç incelemeleri. Bir B hücre belirteci olan CD20 ve bir T hücre belirteci olan CD5 normal T hücreleri (CD5⁺ CD20⁻) ile normal B hücrelerinin (CD5⁻ CD20⁺) ayırt edilmesini sağlar. Normal (poliklonal) bir B hücre alt kümesi de düşük düzeyde CD5 eksprese eder (CD5⁺ hücreler). B hücreli KLL, yüzeylerinde normalden daha düşük düzeyde (bu olguda λ hafif zinciri) immünglobulin hafif zinciri eksprese eden CD5⁺ B hücrelerinin çoğunlukta olmasıyla nitelenir.

mesinde yararlanılabilecek şekilde genişletmiştir. (Tablo 22-1). Sistem düşük sIg yoğunluğunu, düşük CD79b düzeylerini ve CD5 ile CD23 ekspresyonunu hesaba katmaktadır (bu özelliklerden birinin varlığı 1, yokluğu ise 0 puan getirmektedir). B hücreli KLL hastalarının çoğunda skor 4'tür ve 4'ün altındaki skorlar diğer fenotipik belirteçlerle birlikte hemen farklı bir lenfoproliferatif bozukluğu akla getirmelidir.

A. İmmünglobulin Gen Yeniden Düzenlenmesi

Bütün B hücreli KLL'lerde bir veya iki immünglobulin ağır zincir geninin yeniden düzenlendiği ve κ ya da λ immünglobulin hafif zincir geninin eksprese edildiği görülür. Bu yeniden düzenlenmelerle ilgili testler son derece duyarlı ve özgül

TABLO 22-1 • B hücreli KLL ve diğer lenfoproliferatif bozukluklarda immunfenotipleme

	sIg	CD5	CD23	CD79b	FMC7	CD22	CD10
B hücreli KLL	↓	+	+	↓	-	↓	-
B hücreli prolenfositik lösemi	+	±	±	+	+	+	±
Mantle cell lenfoma	+	+	-	+	+	±	--
Foliküler merkez hücre lenfoması	+	-	±	+	+	±	+
Splenik marjinal zon lenfoması	+	--	--	+	+	+	--

TABLO 23-3 • WHO sınıflandırmasında, en sık görülen B hücreli neoplazilerin morfolojik, immunfenotipik ve genetik özellikleri

Hastalık	Morfoloji	İmmunfenotip	Karyotip	İlgili Genler
KLL/küçük lenfositik lenfoma	Küçük, yuvarlak lenfositler	Dim slg (μ, δ) CD5/19/23 ⁺ FMC7 ⁻	Spesifik karyotip yok (Bkz. 22. Bölüm)	
Lenfoplazmositoid varyant	Plazmositoid özellikli küçük lenfositler	clgM ⁺ IgD ⁻ CD19/20/22 ⁺ CD5/10/23 ⁻ CD38 ⁺⁺ klonal	t(9;14) (%50)	Pax 5 (9q13) B hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını kontrol eder
Mantle hücre	Küçük-orta büyüklükte düzensiz lenfositler	slgM, slgD ⁺ CD5/19 ⁺ CD10 [±] , CD23 ⁻	t(11;14) (%70)	BCL-1 (11q13) Hücre döngüsünü kontrol eder
Foliküler merkez hücreli	Küçük, orta veya büyük düzensiz, çentikli hücreler	slgM, slgD ⁺ CD10/19 ⁺ CD5 ⁻	t(14;18) (%70-95)	BCL-2 (18q21) Apoptozu engeller
Diffüz büyük B hücreli	Büyük düzensiz hücreler	slgM, slgD [±] CD19/20 ⁺ , sıklıkla CD10 ⁺	3q27 (%30)	BCL-6 (3q27) Germinal merkez olgunlaşması
Burkitt lenfoma	Bol sitoplazmalı, orta yuvarlak hücreler	slgM ⁺⁺ cd19/20 ⁺ /10 ⁺⁺ CD5/23 ⁻	t(8;14), t(2;8) veya t(8;22) (%100)	c-myc (8q24) Transkripsiyon faktörü, çoğalmayı, farklılaşmayı ve apoptozu kontrol eder
MALT lenfoma	Ufak veya büyük "monositoid" lenfositler	slgM, slgD ⁺ CD19, 20 ⁺ CD5/10/23 ⁻	Trizomi 3 (%60) t(11;18) ektranodal olguların %25'i	API2, MLT Apoptozun engellenmesi

Not: Tanımlama olarak, tümü yeniden düzenlenmiş Ig genlerine sahiptirler.

Gen Ekspresyon Profili Tayini

Lenfoma oluşumunun anlaşılması ve Hodgkin dışı lenfomaların daha iyi sınıflandırılabilmesi için günümüzde microarray teknolojisi kullanılarak gen ekspresyon profili tayini yapılmaktadır (Şekil 23-3). Örneğin, 44 gen microarray'i kullanılarak küçük hücreli lenfositik lenfoma, marjinal zon B hücreli lenfoma ve mantle hücreli lenfoma güvenilir bir şekilde ayırt edilebilmektedir ve bu geleneksel histopatolojiye göre dikkate değer bir gelişmedir. Büyük B hücreli lenfomalar da cDNA microarray analizi kullanılarak kemoterapi sonrasında sağkalımla korelasyon gösteren gen ekspresyon kalıplarına göre 3 farklı gruba ayrılabilir. Bir çalışmada, 6 gen kısmının (LMO2, BCL6, FN1, CCND2, SCYA3 ve BCL-2) 5 yıllık sağkalımı çok kötü (< %27) olan hastaları güvenilir bir şekilde tanımlayabildiği bildirilmiştir. Microarray tetkikin gelecekteki kullanımı etkinliğini gösterildiği ileriye dönük çalışmalara bağlı olacaktır.

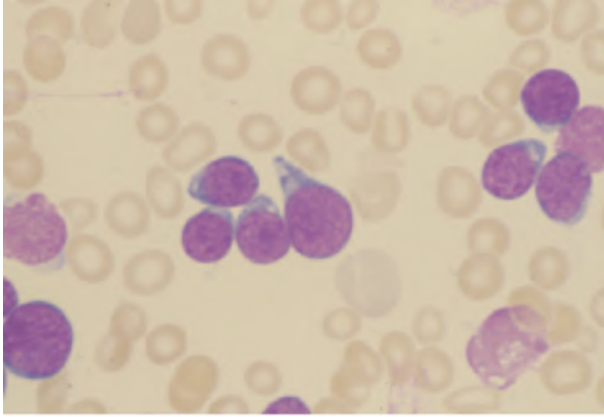
● KLİNİK ÖZELLİKLER

Lenfomaların klinik belirtileri laboratuvar incelemeleri bölümünde de tartışılan çeşitli genel kategoriler altında incelenebilir. İlk kategori lenfoid dokuların büyümesinin yarattığı etkileri kapsar; ikincisi lenfomanın immunolojik sekellerini, üçüncüsü lenfoid olmayan dokuların istilasının sonuçlarını (özellikle kemik iliği) ve sonuncusu da lenfomanın metabolik ve humoral etkilerini kapsar.

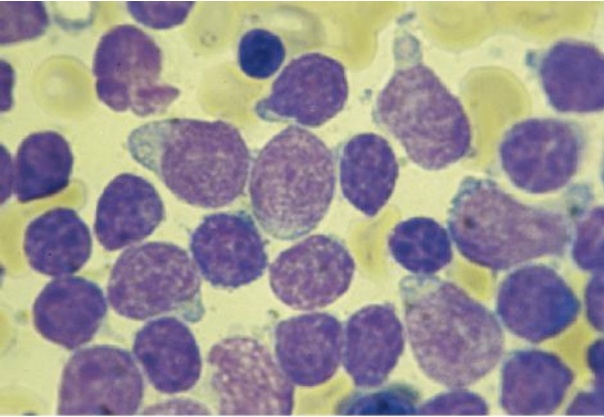
Lenfoid Dokuların Büyümesi

Lenfoma hastalarının çoğunda **agrsız lenf düğümü ve dalak büyümesi** meydana gelir. Lenf düğümü büyümesinin etkileri kozmetik sorunlardan hava yolu veya önemli damar tıkanıklıklarına, mide kompresyonuna ve bağırsak tıkanmalarına kadar uzanabilir. Genel olarak lenf düğümleri kademeli bir şekilde büyürler ve agrısızdırlar. Lenfomatoz infiltrasyon nadiren enflamatuvar yanıtı yol açar, o yüzden Hodgkin dışı lenfomalarda ateş, kilo kaybı ve gece terlemesi gibi belirtiler daha nadirdir.

Bir veya daha fazla **lenf düğümünde büyüme** ve yeni geliştirilmiş **viral enfeksiyon** öyküsüyle başvuran hastalara klinikte sıklıkla rastlanır. Lenfomayı dışılamamanın tek yolu lenf düğümü biyopsisi olmasına rağmen, bunu yapmak konusunda genellikle çekimser kalınır. Bu durum özellikle lenf düğümü büyümesinin ağırlı olması ve aniden ortaya çıkmasının lenfomadan çok reaktif bir süreci düşündürdüğü durumlar için geçerlidir. Eğer lenf düğümü çok sertse ve komşu dokulara yapışıkça, metastatik karsinom olasılığı lenfomadan daha fazladır. Reaktif değişiklikler genellikle birkaç hafta içinde kaybolurlar. Bundan daha uzun süre sebat eden, sert, agrsız veya büyüyen nodüllere biyopsi yapılmalıdır. Lenfomatöz lenf düğümleri dalgalanmalı bir büyüme de gösterebilirler. Bir lenf düğümünde tekrarlayan büyüme saptanması kalıcı bir büyüme kadar lenfoma ile uyumludur. Önceki biyopsilerde reaktif büyüme saptanan lenf düğümü büyümelerinde, yeniden yapılan biyopside lenfoma tanısının konması da mümkündür. O yüzden önceki biyopside selim bir sonuç alınmış olması kuşku bir lenf düğümünde biyopsinin tekrarını engellememelidir.



A



B

ŞEKİL 25-2. ALL'de lenfoblastlar. A: bir T hücreli ALL hastasında lenfoblastlar; karakteristik "el aynası" şekline dikkat ediniz. B: Bir hücreli ALL hastasının kemik iliğinde lenfoblastlar; hücrelerin çoğunda belirgin nükleoller görülmektedir.

hücreli ALL'de bazı hücreler "el aynası" şeklini alabilirler). Hücre sayısı 100,000/ μ L'nin üzerinde olabilir ve bu durum genellikle T hücreli ALL'de görülür (Tablo 25-3). Bununla birlikte olguların yaklaşık %30'unda toplam lökosit sayısı normal veya düşüktür ve lökosit formülünde lenfositik morfolojinin hakim olduğu izlenir. Genellikle nötropeni mevcuttur ve lenfoblast sayısı çok yüksek olan hastalarda granülositler tespit edilemeyebilirler. Her zaman değişen derecelerde anemi ve trombositopeni vardır.

B. Kan Yayması ve Kemik İliği Aspiratı

Normal kemik iliğinin yerini tekbiçimli bir lenfoblast topluluğuna bıraktığı kemik iliği aspiratı genellikle tanıyı koydurur (Şekil 25-2B). Kemik iliği hücrelerle öylesine dolu olabilir ki, aspirasyon başarısız olduğu için biyopsi yapılması gerekebilir. Kemik iliğinde nadiren bir aplastik anemiyi akla getiren hipoplazi veya aplazi bulunabilir. Hastalar genellikle glukokortikoid tedavisine hücre sayısında artışla yanıt verirler ve böylece ALL tanısı desteklenir.

TABLO 25-3 • Akut lenfositik lösemide risk faktörleri

Standart Risk	Yüksek Risk
Risk lökosit sayısı ile doğrusal ilişki gösterir	Lökosit sayısı >100,000/ μ L ^a
1-10 yaş	<1 veya >10 yaş
Kadınlar	Erkeklerle
MSS tutulumu yok veya asemptomatik	Aşık MSS tutulumu ^a
	Mediastende kütle ^a
Pre-B hücre fenotipi	T hücre fenotipi (çocuklar) ^a
	Beyaz ırktan değil
Hiperdiploidi; t(12;21) t(1;19) t(8;14) HOX 11 aşırı ekspresyonu	Hipodiploidi, t(9;22) t(4;11)

^a Bu faktörler muhtemelen bağımsız değildirler, çünkü birlikte ortaya çıkma eğilimi gösterirler.

Not: Listelenmiş olan risk faktörleri arasında lökosit sayısı ve yaş açık bir şekilde bağımsızdır ve uzak ara ile en önemli olanlardır.

En iyi hematolog veya hematopatolog bile tek başına hücre morfolojisiyle ALL'yi her zaman AML'den ayırt edemez. **Histokimyasal boyamalar** (peroksidaz, birleşik esterase, PAS ve TdT boyamaları) çok yardımcı olabilir. ALL blastlarının peroksidaz boyasıyla boyanır buna karşılık, esterase boyasını ile boyanmazlar; yalnızca L3 alt tipi ise PAS boyasıyla boyanma izlenir. Primitif blastlarda TdT ile boyanırlar. Fakat histokimyasal boyama özellikle erişkinlerde kafa karıştırıcı veya kuşkulu sonuçlar verebilir. Günümüzde güvenilir bir ALL-AML ayrımı, morfoloji ve histokimya-dan çok immunfenotipleme ve sitogenetik incelemelerle mümkün olur.

C. İmmunfenotipleme ve Genetik Analizler

B ve T hücreli ALL ayrımında ve ALL alt tiplerinin sınıflandırmasında immunogenetik incelemeler mutlak bir zorunluluktur (bkz. Tablo 25-1 ve 25-2). Sitogenetik inceleme ve immunfenotipleme tanısal sürecin erken döneminde, bol miktarda blast varken yapılmalıdır. Tedavi başladığı zaman, bu incelemelerin yapılması güç, yorumlanması imkânsız olabilir. Malin klonun başlangıçtaki fenotipik ve genotipik tanımlamasının sonraki dönemlerde minimal rezidüel hastalığın ve indüksiyon ve idame tedavisi sonrasındaki olası nükslerin tespiti açısından da kritik önem taşıyacak olması olasıdır.

Rezidüel malin hücreler immunfenotipleme ve ploidi analizi, füzon geni transkriptlerinin saptanması (örn. [t4;11]) ve immunglobulin ya da TCR gen yeniden düzenlenmelerinin belirlenmesi gibi yüksek duyarlılığa sahip yöntemlerle tespit edilebilir.

D. Diğer Laboratuvar Anomalileri

ALL'de tespit edilebilen diğer laboratuvar anomalileri hipogamaglobulinemi, laktat dehidrogenaz (LDH) ve ürik asit düzeyi yüksekliği, hiperfosfatem, hipokalsiemi ve hiperpotasemi gibi çeşitli elektrolit anomalileridir. Hiperfosfatem ve hiper-

TABLO 26-7 • Hiperviskozite semptomları ve belirtileri

Organ sistemi	Semptom ve Belirtiler
Göz	Retina kanamaları Papil ödemi Retina venlerinde genişleme (yük vagonu görünümü)
Nörolojik (merkezi)	Baş ağrısı Kulak çınlaması Baş dönmesi /sersemlik Mental durum değişiklikleri
Nörolojik (periferik)	Nöropati
Kalp	Yüksek debili konjestif kalp yetersizliği

ropati belirtileri ile birlikte. Sinir iletim hızı demiyelinizan nöropatlere benzer şekilde yavaşlar. Bazı monoklonal IgM antikorları 36°C'nin altındaki ısıya maruz kaldıklarında çöken **kriyoglobulinler** olarak davranırlar. Bu kriyoglobulinler, anti-romatoid faktör aktivitesiz (tip 1) ve aktiviteli (tip 2) monoklonal IgM olarak sınıflandırılırlar. Tip 3 kriyoglobulin, romatoid aktiviteli poliklonal bir IgM olarak ayrı bir antidedir. Bu kriyoglobulinler soğuk maruziyeti sonrasında gelişen ve vasküler purpura, ürtiker, Raynaud sendromu, glomerülonefrit, periferik nöropati ve artrit ile birlikte olan bir vaskülit şeklinde karşımıza çıkabilirler. M-bileşenlerinin trombosit adezyonunu ve fibrin oluşumunu engellemesi nedeniyle kanamalar oluşabilir.

Tanı

Miktarı fazla olmamasına rağmen, Waldenström makroglobulinemili hastalarda bir M-komponenti saptanır. IgM'nin pentamerik formda olması IgG veya IgA'dan çok düşük konsantrasyonlarda bile hiperviskozite olgusuna neden olabilir. Bu hastalığı tipik IgM M-komponenti 10-30 g/L arasındadır. Kemik iliğinde, eksantrik çekirdek, bazofilik sitoplazma ve belirgin Golgi cisimciği gibi çeşitli derecelerde "plazmositoid" özellikler sergileyen küçük lenfositlerden meydana gelen bir infiltrasyon vardır ve mast hücre sayısının artmış olduğu gözlenir. Bu plazmositoid lenfositler değişmez bir şekilde yüzeylerinde IgM (daha sıklıkla κ) eksprese ederler ve tipik plazma hücrelerinden farklı olarak monoklonal immünglobulinler hem yüzeylerinde hem de sitoplazmalarında bulunur. Kandaki lenfositlerin poliklonal olduğu ve plazma hücrelerinin ancak terminal dönemde kanda görüldüğü miyelomun aksine, bu hastalıkta genellikle kanda anormal klonal lenfositler gösterilebilir.

M- komponenti düzeyi 20 g/L'nin altında olduğu sürece tam kan sayımı genellikle normaldir. Bu değerin üzerinde ise, plazma hacminin artmasına bağlı dilüsyonel bir normokrom, normositik anemi siktir. Makroglobulinemi bulunduğu kuşkuyla hastalarda kemik iliği incelemesi yapılmalı veya tutulan lenfoid dokulardan biyopsi alınmalı ve B hücreli Hodgkin dışı lenfoma hastalarındaki gibi bir değerlendirme yapılmalıdır (Bkz. 23. Bölüm)

Gözdeki muayenesinde retina venlerinde kümelenmiş eritrositler (sosis veya yük vagonu şeklinde bölünme), papil ödemi ve retina kanamaları görülmesi durumunda hiperviskoziteden şüphelenilmelidir (Bkz. Tablo 26-7). Serum viskozite düzeyi hiperviskozite tanısı doğrulayabilir. Suyu (1.4-1.8 cp) karşılaştırıldığında, 4-5 cp'nin üzerindeki bir serum viskozitesi neredeyse değişmez bir şekilde semptomatik hiperviskozite ile birlikte. Fakat hiperviskozite semptomları varsa ve özellikle de M-komponenti düzeyi 30-40 g/L'nin üzerindeyse tanı için bu tetkik gerekli değildir.

Tedavi

Hiperviskozite hızla tedavi edilmelidir, çünkü yaşamı tehdit eder. Konjestif kalp yetersizliği olasılığına dikkat edilerek gerçekleştirilen hidrasyon, plazmaferez ve kemoterapinin başlatılması ile sendrom genellikle kontrol altına alınır. IgM proteini vasküler kompartmana sınırlı olduğundan plazmaferez M-komponenti konsantrasyonunu hızla düşürür. Uzun süreli kontrol sağlanması için kemoterapinin eklenmesi gerekir.

Nispeten küçük M-bileşenleri olan hafif semptomlu veya semptomsuz hastalar hastalığın ilerleme hızının belirlenebilmesi amacıyla M-komponenti miktarı açısından yakından takip edilmelidirler. Bazı hastalar yıllarca asemptomatik kalabilirler. M- komponenti giderek artan veya anemi ya da semptom başlayan hastalarda, genellikle alkile edici ilaç klorambusil veya siklofosfamidin tek başına veya prednizonla birlikte ya da pürin analogu fludarabin kullanılabilir (HDL için uygun tedaviler). Tedavinin hedefi hastalığın ilerlemesinin kontrol altına alınması ve M-komponentinin azaltılmasıdır. Çok ilaçlı kemoterapinin ek toksisitesi çoğu yaşlı hastada sorun yaratır ve agresif tedavi sonrasında izlenen sonuçlar bu durumu desteklemektedir.

Tam gelişmiş makroglobulinemisi olan hastalarda ortalama sağkalım süresi 5-10 yıldır, fakat 65 yaş üzeri hastalarda ve lenfadenopatisi veya organomegalisi olan bireylerde daha kötüdür.

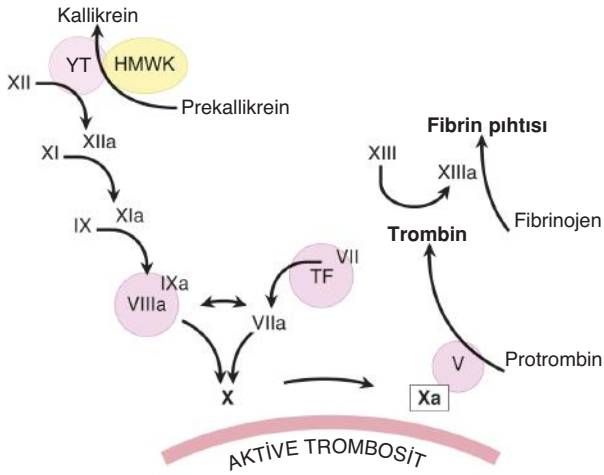


ANAHTAR NOKTALAR

Plazma hücreleri B hücre öncüllerinin farklılaşmasında ulaşılan son hücredir. Her plazma hücresi λ veya κ hafif zinciri olan (asla ikisi birden değil) bir tek antikor (günde 1 ng) üretmeye programlanmıştır. Bu saptama bütün hücrelerin normal 40:60 karışım yerine ya λ ya da κ hafif zinciri olan klonal plazma hücresi popülasyonları olarak tanımlanması açısından yararlıdır.

Klonal plazma hücresi çoğalması olarak tanımlanan plazma hücresi diskrazileri arasında en sık görülen malinite multipl miyelomdur ve özellikle ileri yaş gruplarında insidansı diğer hematopoetik malinitelerin insidansından çok daha yüksektir.

Multipl miyelom hastaları genellikle sırt ağrısı, halsizlik ve anemi gibi başka açıklamaları da olabilen yaygın ve/veya minör yakınmalarla başvururlar. O yüzden, hastalarda önemli bir organ



ŞEKİL 28-2. Pıhtılaşma yolu. Laboratuvar bakış açısıyla, pıhtılaşma yolu intrinsek ve ekstrinsek yollardan oluşur. İntrinsek yol faktör XII'nin (Hageman faktörü) yüzey teması (YT) ile başlarken, ekstrinsek yol faktör VII'nin TF tarafından aktifleştirilmesi ile başlar. Fizyolojik olarak bu iki yol birlikte çalışarak faktör X'u hızla aktifleştirir (Xa), faktör Xa da faktör V varlığında faktör II'den (protrombin) trombin oluşmasını sağlar. Yolun son adımında trombin etkisiyle fibrinojenden fibrin pıhtısı oluşur ve faktör XIII'ün de bu yapıya dahil edilmesiyle pıhtı daha stabil bir hale gelir.

TFPI tarafından hızla azaltılır, bu da TF'nin yol açtığı faktör X aktifleşmesini sınırlar. Devamlı faktör Xa oluşumu, birincil uyarıyı trombinin oluşturduğu faktör XIa'nın da katıldığı bir etkinleştirme süreci sonrasında aktif hale gelen sağlam bir faktör IXa-VIIIa yolunun varlığına bağlıdır. Bu zorunlu etkileşim nedeniyle, olgun pıhtı oluşumu sağlam bir IXa yoluna ve yeterli miktarda faktör VIII varlığına bağlıdır. Bu durum, hemofilisi olan hastaların (faktör VIII ve IX eksikliği) neden kanama eğilimi olduğunu açıklar. Faktör XI'in yardımcı bir rolü olduğu ileri sürülmektedir, çünkü faktör XI eksikliği kendisini sıklıkla geç erişkinlik çağına kadar belli etmeyen değişken, fakat genellikle hafif yoğunlukta bir kanama eğilimi ile gösterir.

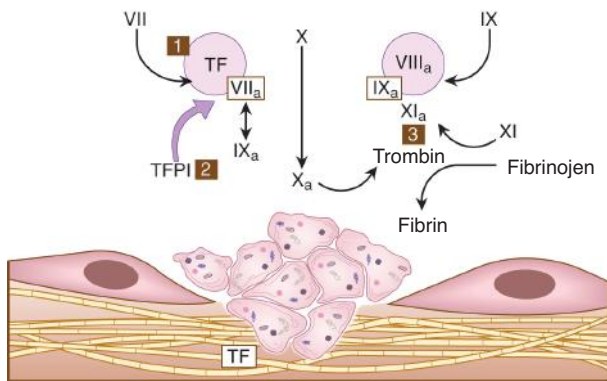
Ortak yolağın son adımları hem süreci destekleyen bir **trombosit membran yüzeyi** hem de zorunlu kofaktör olan faktör V ile bağlantılıdır. Trombosit üzerindeki reseptörüne bağlanan faktör V, faktör Xa aktifleşmesini büyük ölçüde artırır ve belirgin bir faktör V eksikliği ya da faktör Xa-Va kompleksinin membrana bağlanmasında bozukluk olması genellikle önemli bir kanama eğilimine neden olur. O yüzden, hem pıhtılaşma faktörlerinin bağlanma yeri olması hem de ortak yolun etkinleştirilmesini kolaylaştırması nedeniyle trombosit membranı büyük öneme sahiptir.

Pıhtı Oluşumu

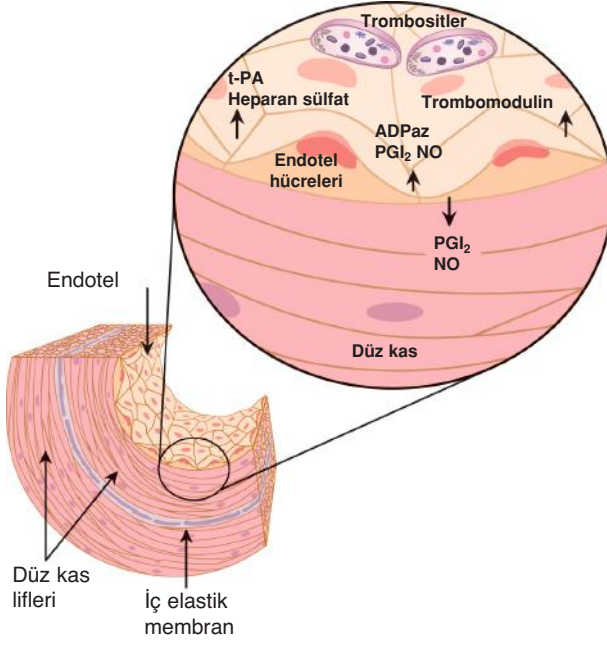
Xa-Va kompleksi protrombini enzimatik olarak parçalayarak trombin oluşmasını sağlar. Dolaşımdaki protrombin miktarının diğer faktörlere kıyasla fazla olması trombin oluşumunun son adımını ve fibrinojenden fibrin monomerlerinin oluşmasını kolaylaştırır. Trombin, faktör V ve X aktifleşmesi için ek membran yüzeyi yaratarak trombositin aktifleşmesini uyarıp, faktör VIII'i aktifleştirip faktör VIIIa oluşmasını sağlayarak ve son olarak da faktör XI ve XIII'ü aktifleştirerek pıhtılaşmaya katkı sağlar. Faktör XIIIa, kalsiyum varlığında jel benzeri fibrin monomerlerini çözünmeyen bir fibrin polimer pıhtısına dönüştüren aktif bir transamidazdır.

● PIHTI İNHİBİSYONU VE ERİMESİ

Trombusun karakterini damarın tipi ve yerleşimi belirler. Büyük arterlerde, yüksek akım hızları damar duvarındaki trombusun büyümesini sınırlar. Trombositler zarar görmüş arter yüzeyinde kümeleşmeye çalışırken, sıkıca bağlanmayanlar ve diğer kan hücreleri arterdeki kan akımıyla yerlerinden sökülürler. Benzer şekilde, ADP, tromboksan A₂ ve trombin gibi trombosit agregasyonunu ve pıhtı oluşumunu uyanan moleküller de kan akımı tarafından hızla yaranalma bölgesinden uzaklaştırılabilirler. Arterlerde pıhtı oluşumunun bu yönü doğal olarak pıhtıyı başlangıçtaki trombosit agregasyon bölgesine sınırlar ve böylece trombositlerin ön planda olduğu, çok az eritrosit barındıran **"beyaz pıhtı"** meydana gelir. Buna karşılık, daha ufak olan veya ağır ateroskleroz bulunan arterlerde ya da venöz dolaşımda sıklıkla daha durağan bir kan akımı söz konusudur. Bu durumda, trombosit agregatlarında eritrositler dahil başka hücreler de yer bulabilirler ve sonuçta ortaya **"kırmızı pıhtı"** adı verilen fibrin pıhtısı çıkar.



ŞEKİL 28-3. İn vivo ortak yolağın aktivasyonu. Pıhtılaşma faktörleri trombosit yüzeyinde aktifleşerek bir fibrin-trombosit pıhtısı oluştururlar. Subendotelial doku faktörü (TF) ve az miktarda faktör VIIa faktör X aktifleşmesini fizyolojik başlatıcısıdır (1) ve böylece az miktarda trombin oluşur. Fakat doku faktörü yolu inhibitörü (TFPI), TF-VIIa-X kompleksine hızla bağlanıp inaktive ederek VIIa-TF'nin faktör X üzerinde daha ileri etki göstermesini engeller (2). O yüzden devamlı faktör Xa oluşumu, faktör XIa ve trombin tarafından etkinleştirilen sağlam bir faktör IX-VIIIa (intrinsek) yolağına bağlıdır (3). Faktör X'un intrinsek yolak tarafından aktifleştirilmesi sonucunda çok büyük miktarlarda trombin üretilir, bu da tam fibrin polimerlerinin ve stabil bir pıhtının oluşmasıyla sonuçlanır.



ŞEKİL 30-1. Damar duvarının yapısı ve işlevi. Damar duvarındaki endotel hücreleri hemostazda önemli rol oynarlar. Bu hücreler trombosit etkinleşmesini önleyen maddeler (ADPaz, prostasiklin ve nitrik oksit) salgırlar. Ayrıca trombomodulin, heparan sülfatlar ve doku plazminojen aktivatörü sağlayarak pıhtı oluşumuna karşı hareket ederler. Endotel hücrelerinden salınan nitrik oksit ve prostaglandin de damar tonusu açısından önem taşır. Endotel hücreleri zarar gördükleri zaman nitrik oksit üretiminin durması nedeniyle dengelenmeden kalan düz kas kontraksiyonu vazospazma yol açabilir.

sını sağlarlar. Şekil 30-1'de görüldüğü üzere, kan damarının duvarı, işlevlerine hizmet eden organize bir yapıya sahiptir. Kan damarlarının içini kaplayan endotel hücreleri kan hücrelerinin damar dışına geçişini önleyen basit bir bariyer oluşturmaktan çok daha fazla işleve sahiptir. Metabolik açıdan çok aktif olan endotel hücreleri **kan bileşenleri ile damar duvarı arasındaki etkileşime aracılık eden maddeler üretirler**. Bunlardan prostasiklin (PGI_2), nitrik oksit, heparan sülfat, doku plazminojen aktivatörü (t-PA), trombomodulin, doku faktörü yolu inhibitörü (TFPI) ve ADPaz gibi bazıları trombosit aktivasyonuna, agregasyonuna ve pıhtı oluşumuna karşı yönde etki göstererek kanın sıvı durumda kalmasını sağlarken, diğerleri travma veya kanamaya neden olan başka bir durum söz konusu olduğunda kanın pıhtılaşma özelliğini güçlendirmek üzere etkinleştirilir ve konumlandırılırlar (Tablo 30-1).

Pıhtılaşmayı destekleyici ve önleyici faktörlerin temininden sorumlu önemli hücre içi organeller, çok büyük von Willebrand faktörü (vWF) multimerleri, vazokonstriktör endotelin, t-PA ve damar yeniden modellenmesinde ve enflamasyonda aktif bir protein olan anjiopoetin-2 içeren Weibel-Palade (WP) cisimcikleridir. Salgılanan bu faktörler arasındaki denge hemostazın korunmasına, pıhtının şekillenmesine ve damar bütünlüğünün korunmasına yardım eder. Endotel hücrelerinin işlevi hücrelerin yapısında var olan destekleyici mekanizmalar ile de kontrol edilir, özellikle WP

TABLO 30-1 • Koagülasyonu düzenleyen endotel hücre faktörleri

Prokoagulan	Antikoagulan
Damar kontraksiyonu	Trombosit inhibisyonu
Endotelin	ADPaz
Koagülasyon faktörleri üretimi	Nitrit oksit
Faktör C inhibitör	Prostasiklin
Faktör VIII	Pıhtı inhibisyonu/lizis
von Willebrand multimerleri	Heparan sülfatlar
Fibronektin	Trombomodulin
Adezif antijen ekspresyonu	Doku faktör yolu inhibitörü
Selektinler (CD62P, CD62E)	Plazminojen aktivatör
PECAM-1	inhibitörü-I
Integrinler (β_1 ve β_2)	t-Plazminojen aktivatörü
Damarsal yeniden yapılanma	
Anjiopoetin-2	

cisimciklerinin hücre membranına bağlanmasını ve prokoagulan maddeler salmasını engelleyen nitrik oksit salınımı önemlidir.

Endotel hücrelerinin diğer bir önemli işlevi de, **lökositlerin kandan damar duvarına, oradan da dokulara göçünün** düzenlenmesine sağladıkları katkıdır (bkz. 16. Bölüm). Endotel hücreleri tarafından eksprese edilen P-selektin lökositlerin damar duvarına gevşek bir biçimde tutunmasını destekler ve yuvarlanma, marjinsasyon ve göç dizisini başlatır. Endotel hücre faktörleri (β_1 ve β_2 integrinler) ile immunglobulin (Ig) benzeri reseptör PECAM-1'in de rolü vardır. Bu moleküller enflamatuvar yanıtın bir parçası olarak hemostatik mekanizmalarla da etkileşirler. Bu enflamasyon ve hemostaz döngüsünden eritrositler de etkilenir, çünkü onların yapışkan lökositlere tutunması orak hücreli anemi gibi hastalıklarda damar tıkanmasını etkileyebilir.

Endotel hücreleri, subendotelial matris bileşenlerinin (örn. elastin, laminin, trombospodin, vWF, fibronektin ve çeşitli kollajen tipleri) üretimi de dahil olmak üzere **subendotel dokusunun yapısının ve işlevinin belirlenmesinde önemli bir rol oynarlar**. Ayrıca endotel hücreleri devamlı prostasiklin ve nitrik oksit üreterek (bu iki molekül damar duvarına nüfuz ederek güçlü düz kas gevşetici etki gösterir) damar duvarı tonusunu da kontrol ederler.

Damar Yapısı

Dolaşım sisteminde damar yapısı **bölgeye göre değişir**. Çoğu damarın içi kısmı devamlılık gösteren bir endotel tabakası ile kaplı olmakla birlikte, karaciğer ve dalak sinüzoidlerinde bu organların özgül transport gereksinimlerini yansıtan fenestre endotel bulunur.

Subendotel dokusunun yapısı da **işlevsel gereksinimlere göre değişir**. Örneğin yüksek damar içi basınç düzeylerine dayanmak zorunda olan büyük arterlerin kalın bir kas duvarı ve iyi tanımlanmış bir iç elastik laminası vardır. Düşük ba-

TABLO 32-I • Kanama bozukluklarında trombosit fonksiyon analizi (PFA-kapanma zamanı)

Klinik durum	Kollajen/ Epinefrin PFA	Kollajen/ADP PFA
Kanama bozukluğu yok	Normal	Normal
Asetilsalisilik asit tedavisi	Uzamış	Normal
von Willebrand hastalığı	Uzamış	Uzamış
Glanzmann trombastenisi	Uzamış	Uzamış

PFA'nın kanama zamanına göre belirgin avantajları vardır. Bu test yalnız daha kolay standartlaştırılmakla ve uygulayıcıya bağlı değişkenliklerden bağımsız olmakla kalmaz, aynı zamanda yatak başında yapılan kanama zamanı ölçümünün neden olduğu zaman kaybından kaçınılabilmesini de sağlar, çünkü antikoagülasyon uygulanmış bir kan örneği ile laboratuvarında gerçekleştirilir. Kalp cerrahisinde kanama riski ile transfüzyon tedavisinin ve üremideki trombosit işlev bozukluğunun değerlendirilmesi; von Willebrand hastalığının taranması ve takibi ve asetilsalisilik asit ya da klopidogrel gibi anti-trombosit ilaçların etkinliğinin değerlendirilmesi için PFA-100 (Siemens) yöntemi kullanılmaktadır. PFA testinin bazı sınırlamaları vardır; PFA testi çerçevesinde gerçekleşen adezyon ve agregasyon zemindeki trombosit ve eritrosit sayısına bağlıdır, anlamlı bir anemi (hematokrit < %20) ve/veya trombositopeni (trombosit sayısı <100,000/μL) kapanma zamanlarını yapay olarak uzatabilir. Ayrıca, diğer von Willebrand hastalığı testlerinde olduğu gibi, normal bireylerde 0 kan grubu uzamış kapanma zamanlarıyla birlikte olabilir.

B. Tam Kan Sayımı ve Kan Yaymasının İncelenmesi

Tam kan sayımı ve yayma incelemesi de yararlı olabilir. Tam kan sayımında hematopoetik hastalık kanıtları (örn. dolaşımda yüksek sayıda, bozuk işlevli trombositlerin bulunduğu, kanamalarla seyreden miyeloproliferatif hastalık) görülebilir. Kan yaymasındaki trombosit morfolojisi Bernard-Soulier sendromu veya α -granül eksikliği (gri trombosit sendromu) bozukluklarının tanısına yardım edebilir.

C. Trombosit Aktivasyon ve Agregasyon Ölçümleri

Trombosit agregasyonunun, tam kan veya saflaştırılmış, trombositten zengin plazma kullanılarak bir agregometre yardımıyla doğrudan optik ölçümlerinin yapılması mümkündür. **Tam kan agregasyonu** araşidonik asit (asetilsalisilik asitle ilişkili trombosit işlev bozukluğu için), ADP (klopidogrel için) ve trombin reseptör etkinleştirici peptid (thrombin receptor activating peptide –TRAP) (absiksimab gibi GPIIb/IIIa inhibitörleri için) gibi özgül trombosit agonistlerinden yararlanılan bir yatak başı testi olarak kullanılmaktadır. Fakat tam kan agregasyonu ile ilgili çalışmalar anti-trombosit tedavinin izlenmesine (örn. akut koroner sendromlu hastalarda) odaklandıklarından, trombosit inhibisyonuna (tedaviye bağlı) veya intrinsek trombosit fonksiyon bozukluğuna bağlı kanama atakları olan hastalarla ilgili veriler azdır.

yon bozukluğuna bağlı kanama atakları olan hastalarla ilgili veriler azdır.

Trombosit fonksiyon bozukluğunun tanısında, trombositten zengin plazma agregasyonu daha fazla zaman gerektirmesine ve daha külfetli olmasına rağmen, tam kanla yapılan yatak başı testlerinden daha fazla kullanılmıştır. **Agregometre**, ADP, epinefrin ve kollajen gibi fizyolojik agonistlere verilen yanıtın ve ristosetine verilen aglütinasyon yanıtının göstergesi olan trombosit agregasyon dalgasını grafik olarak gösterir (Şekil 32-2). Özgül fonksiyonel bozukluklar bu agonistlere farklı yanıtlar verirler. Örneğin, von Willebrand hastalığı olan bireylerde yalnızca ristosetine verilen aglütinasyon yanıtının azaldığı veya kaybolduğu görülürken, depo hastalığı gibi bir intrinsek trombosit bozukluğunda ADP, epinefrin ve kollajene kötü yanıt alınır. Buna karşılık, asetilsalisilik asite bağlı edinsel trombosit bozukluğunda araşidonik asite yanıt alınmaz, ADP ve epinefrin ile agregasyonun azaldığı saptanır.

D. von Willebrand Faktörü İle İlgili Testler

von Willebrand hastalığı olan bir bireyin tam olarak değerlendirilebilmesi için faktör VIII aktivitesinin, vWF antijeninin, vWF aktivitesinin ve agaroz jel elektroforezinde vWF multimer dizisinin belirlenmesi gerekir. Ayrıca, trombositlerle vWF'nin işlevsel etkileşimi nedeniyle, adezyonla ilgili bozukluğun yerinin belirlenmesi ve bazı tanıların koyulabilmesi için trombositlerin hasta ve normal kontrol plazmalarıyla çeşitli kombinasyonlar halinde karıştırılması gerekebilir. Hastanın kanama öyküsü, aile öyküsü ve PFA analizi ile birlikte bu tetkikler genellikle von Willebrand hastalığının tanısının koyulması ve klinik önemi olan alt tiplerinden biri olarak belirlenmesi için yeterlidir.

E. Araştırma Testleri

Trombositlerin yapısını ve fonksiyonel bozukluklarını saptamak için çeşitli araştırma testleri kullanılmıştır. **Hücre akım ölçerinde (flow cytometry)** GPIIb, GPIIb/IIIa, P-selektin gibi anahtar niteliği taşıyan trombosit aktivasyon ve agregasyon antijenlerinin düzeyleri ve biçim değişiklikleri ile fibrinojen ve faktör Va bağlanmasının doğru bir şekilde tespit edilebilmesini sağlayan floresan işaretli monoklonal antikorlar kullanılır. Bu tip testler araştırma laboratuvarlarında yüzey antijenlerinin nadir konjenital eksikliklerinin saptanması amacıyla kullanılırlar. Fakat depo havuzu hastalıklarının veya örneğin ekstrakorporeal dolaşım sonrasındaki trombosit fonksiyon bozukluklarının tespit edilmesine yönelik hücre akım ölçümüne dayalı testlerin standartlaştırılmalarının ve yorumlanmalarının güç olduğu görülmüştür. Trombositlere dayalı kanama bozukluklarının tespiti için başka araştırma platformları, örneğin yoğun granüllerin veya α -granüllerin bulunmadığının gösterilmesi için **elektron mikroskopisi** kullanılmıştır. Trombositlerde α -granül eksikliği direkt **trombosit faktör 4 ve β -tromboglobulin ölçümü (radioimmunoassay)** ile doğrulanabilir. Benzer şekilde, trombositlerdeki siklooksijenaz yolunun (ve asetilsalisilik asit ya da nonsteroidal antiinflamatuar ilaçların neden olduğu [NSAII] trombosit inhibisyonunun) değerlendirilmesi için tromboksan metabolizmasının son ürünü olan tromboksan B₂ ölçülebilir. Söz edilen bu son tetkikler ve direkt **yoğun granül ADP ve ATP ölçümleri** depo havuzu eksikliğinin asetilsalisilik asitin neden olduğu trombosit fonksiyon bozukluğundan ayırt edilmesine yardım edebilirler.

tör replasmanı (TDP, FCC) veya rFVIIa tedavisi yapılması gereklidir.

Artmış tromboemboli riski (atrial fibrilasyon, tekrarlayan venöz tromboz ve pulmoner emboli vb) nedeniyle uzun süreli varfarin tedavisi uygulanan hastalarda INR'nin, PZ normale döndürülmeksizin ve hastayı belirli bir zaman boyunca artmış tromboemboli riskine maruz bırakmaksızın, terapötik düzeye geri döndürülmesi önemli olabilir. Bazı randomize kontrollü çalışmalarda, INR değerleri 9-10 arasında olup, kanaması olmayan hastalarda sadece varfarinin kesilmesinin düşük doz K vitamini (1.25 mg) verilmesi kadar etkili ve emniyetli olduğu saptanmıştır; bu iki rejimin amacını aşan bir düzeltme ve protrombotik bir durum oluşturma riski yoktur. Kısa etkili K vitamini antagonisti (KVA) kullanımına bağlı INR artışı olan hastalardan farklı olarak, uzun etkili varfarin türdeşi içeren rodentisid yutmuş olan hastalara uzun bir süre boyunca oral yoldan günde 50-100 mg K vitamini verilmesi gerekir. Bu hastalarda akut kanama olması durumunda TDP veya rFVIIa da verilmelidir.

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi FDA **rekombinant aktive faktör VII'nin (rFVIIa; NovoSeven)**, bypass etkinliği nedeniyle kullanılmakta olduğu inhibitör gelişmiş kalıtsal hemofili-den başka hastalıklarda da kullanılmasını onaylamıştır. Bu endikasyonlar edinsel hemofili (konjenital bozukluk değildir), faktör VII eksikliği ve karaciğer hastalığıdır; ayrıca rFVIIa kontrolsüz kanamanın söz konusu olduğu diğer durumlarda da yaygın olarak kullanılmaktadır (ABD'de endikasyon dışı olarak kullanılmaktadır, fakat başka ülkelerde onaylanmıştır). Bu durumlar: çoklu hemostatik kan ürünü transfüzyonuna yanıt vermeyen travma nedenli kanamalar ve nedensiz intrakranial kanamalardır. Hem onaylanmış hem de endikasyon dışı kullanımda doz ayarlaması konusunda sorunlar yaşamakla birlikte, fikir birliğine dayanan öneriler mevcuttur (Tablo 34-5). rFVIIa'nın etkinliğini ve tromboembolik komplikasyon insidansını inceleyen kontrollü çalışmalar her zaman yararlı olmayabildiğinden, endikasyon dışı rFVIIa kullanımında kanamanın ağırlığı ile olası tromboz riski birbirine karşı tartılmalıdır.

Endikasyon dışı rFVIIa kullanımında tromboembolik komplikasyon insidansının yaklaşık %5 olduğu tahmin edilmektedir; erişkinlerde bu sıklık olasılıkla hemofilili çocuklardaki insidansdan daha yüksektir. Trombozlar venöz ve arteriyel sistemde oluşabilirler; ölümcül tromboemboli ve tromboz olguları (myokard enfarktüsü, pulmoner emboli) bildirilmiştir.

B. Karaciğer Hastalığı

Kanama genellikle multifaktöriyel olduğundan, karaciğer hastalığı olan bireylerin tedavisi çok güç olabilir. Genellikle kanamayla ilişkisi olan ve bölgesel olarak kontrol altına alınması gereken özgül bir lezyon (varis, gastrit veya peptik ülser) mevcuttur. Karaciğer işlev bozukluğu hafif ve kötü beslenmeyle ilişkiliyse, K vitamini takviyesi faktör üretiminin düzelmesini ve PZ ile PTZ sürelerinin kısalmasını sağlayabilir. Fakat daha sıklıkla bu önlem etkisiz kalır veya etkisi kısa süreli olur.

Karaciğer hastalığına bağlı kanamalarda kanama tedavisi-ne yaklaşımı pıhtılaşma testi profili belirler. Öncelikle, trombosit sayısı rastgele verici trombositlerinin kullanıldığı tekrarlayan transfüzyonlarla 50 000/μL'nin üzerinde tutulmalıdır. İlerlemiş karaciğer hastalığı ve onunla ilişkili YDP ile birlikte görülen hafif trombosit işlev bozukluğunun ve daha ağır trombositopeninin dengelenebilmesi için daha yüksek bir trombosit sayısı gereklidir. Fakat bu zor olabilir, çünkü ilerlemiş karaciğer hastalığı (özellikle portal hipertansiyonu olan ve transfüze edilen trombositlerin dalakta tutulduğu bireylerde) trombosit transfüzyonlarına iyi yanıt vermez.

Bundan başka, fibrinojen düzeyinin 125 mg/dL'nin altında olması durumunda hastaya 10 ünite kriyopresipitat transfüze edilmeli ve ek kriyopresipitat gereksiniminin belirlenebilmesi için fibrinojen düzeyi takip edilmelidir. Eğer hem PZ hem de PTZ uzamışsa, TDP verilmelidir. Esas neden azalmış bir faktör VII üretimi olabileceğinden, faktör VII düzeyini %5-10 artıracak olan 2 ünite TDP transfüzyonu, PZ süresini kısaltır ve olumlu bir klinik etki gösterebilir. PZ ve PTZ değerlerini normale döndürme girişimlerinden vazgeçilmelidir, çünkü bunun için büyük hacimli, tekrarlanan TDP infüzyonlarının yapılması gerekir ve bu da belirgin sıvı yüklenmesine neden olur. Karaciğer hastalığında tedavi etkinliğinin izlenmesi için kaba bir gösterge olarak INR kullanılıyorsa, herhangi bir hacimdeki TDP infüzyonunun INR değerini 1.5-1.7'nin altına indirme olasılığı pek yoktur. Son dönemlerde, koagülopatik karaciğer hastalığında rFVIIa (NovoSeven) infüzyonları bir miktar başarı sağlamış ve seçilmiş hastalarda karaciğer transplantasyonuna akut bir köprü olarak başarılı plazma değişimleri gerçekleştirilmiştir. Son olarak, hematokrit değerini yaklaşık %30 düzeyinde tutabilmek için eritrosit transfüzyonları yapılmalıdır.

Karaciğer hastalığı olan bireylerdeki kanama diyatezinde anormal fibrinolizin de önemli bir payı olabileceğinden, Å-aminokaproik asit (EACA) veya traneksamik asit gibi bir anti-fibrinolitik ilacın denemesi yararlı olabilir. EACA intravenöz bolus olarak (ilk 1 saat içinde 4-5 gr) verilmeli, bunu 8 saatlik bir infüzyon (1gr/saat) izlemelidir. İdame tedavisi de (4 saatte bir 4 gr.p.o.) mümkündür. **Traneksamik asit tedavisine** 10 mg/kg dozunda intravenöz bolusla başlanır, daha sonra 6-8 saatte bir 10 mg/kg İ.V verilir.

TABLO 34-5 • Kanamalı hastalarda rFVIIa kullanımına ilişkin geniş doz önerileri

rFVIIa Endikasyonu	rFVIIa İçin Önerilen Doz Aralığı
Hemofili inhibitörü (konjenital/ edinsel)	80-120 µg/kg
Intrakranial kanama ve INR ↑	40-80 µg/kg
Cerrahi/travmatik kanama	40-80 µg/kg
Yüksek INR'nin düşürülmesi	10-40 µg/kg
Faktör VII eksikliği	10-40 µg/kg
Karaciğer hastalığı	10-40 µg/kg

TABLO 36-3 • Tromboza eğilim ile ilişkili durumlar**Trombosit anomalileri**

Trombositoz/miyeloproliferatif hastalıklar
 Diabetes mellitus
 Hiperlipidemi
 Heparine bağlı trombositopeni
 Lupus antikoagülanı

Damarsal bozukluklar

Ven hastalığı/staz/hareketsizlik
 Ateroskleroz/miyokard enfarktüsü
 Atrial fibrilasyon
 Protez yüzeyleri
 Hiperviskozite
 TTP/HÜS/vaskülit

Sistemik hastalıklar/koagülopatiler

Travma/uzun kemik kırıkları
 Ortopedik cerrahi/majör cerrahi
 Malignite
 Gebelik/oral kontraseptifler
 Nefrotik sendrom
 Protrombin kompleksi konsantrasyonunun infüzyonu
 Uzun kemik travması sonrasında yağ/kemik iliği embolisi
 Orak hücre hastalığı

TABLO 36-4 • Kalıtsal hiperkoagülabilité durumları

Faktör V Leiden (işlevsel APC direnci)
 Protrombin G20210A gen mutasyonu
 Antitrombin eksikliği
 Protein C ve protein S eksikliği
 Fibrinolitik sistem bozuklukları
 Doku plazminojen aktivatörü (t-PA) eksikliği
 Plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI) fazlalığı
 Düşük plazminojen aktivitesi
 Disfibrinojenemi
 Hiperhomosisteinemi

ile indirekt olarak ölçülebilir. Aktive protein C direnci testinde standart miktarda APC eklenmiş ve eklenmemiş olarak yapılan PTZ ölçümleri karşılaştırılır. Oranın düşük olması (APC'li PTZ/APC'siz PTZ) Leiden mutasyonunun varlığına işaret eder ve bu da DNA temelli bir tetkik yardımıyla doğrulanır.

İşlevsel **antitrombin (AT) testi** trombin ve faktör Xa'nın heparine bağlı inhibisyonuna dayanır. Normal ve heterozigot AT değer aralıklarının örtüşmemesi bu testi çok duyarlı ve özgül bir inceleme haline getirir. Buna karşılık, **protein C ve S testlerinin** doğruluğu daha düşüktür ve normal ve heterozigot düzeyler arasında dikkate değer bir örtüşme vardır. Daha da kötüsü, oral antikoagülanlar aktive protein C ve S sentezini azaltarak yanlış pozitif sonuç alınmasına neden olurlar. Referans laboratuvarlarında antijenik ve işlevsel testler yapılır; işlevsel aktivite düşük bulunduğu hemen antijenik testler eklenir.

Lupus antikoagülanı (işlevsel olarak tanımlanan bir **antifosfolipid antikor** tipi) taramasında PTZ ve **Russel'in yılan**

V Leiden mutasyon analizi); antifosfolipid antikorlarının varlığına (örn. lupus antikoagülanı); AT, protein C, protein S, t-PA eksikliklerine; plazminojen düzeyine (ve aktivitesi) ve fibrinojen işlevine yönelik özgül incelemeler yapılabilir.

Bu incelemelerin kolaylığı ve doğruluk dereceleri farklıdır. **Faktör V Leiden** varlığı işlevsel bir PTZ modifikasyonu

OLGU SUNUMU • 2. Bölüm

Sol baldırdaki şişme ve pozitif Homans belirtisine (eş zamanlı olarak dizin ekstansiyon, ayak bileğinin fleksiyon durumuna getirilmesiyle baldırda ağrı oluşması) ek olarak plöritik ağrı, takipne, sürtünme sesi (frotman) ve ateş ya da enfeksiyon belirtisinin eşlik etmediği düşük oksijen saturasyonu gibi çeşitli PE belirtilerinin bulunduğu göz önünde tutulduğunda, venöz tromboz ve pulmoner emboli varlığı açısından yüksek olasılıklı bir klinik tablo söz konusudur.

Miyokard iskemisine işaret eden bir troponin artışı yoktur; D-dimer düzeyindeki anlamlı yükselme devam eden trombozla uyumludur. Bununla birlikte D-dimer testi hiçbir zaman venöz tromboz tanısını kanıtlamaz; esas değeri düşük riskli hastalarda trombozun dışlanmasıdır. O yüzden, VTE açısından bu hasta hemen akciğer filmi, alt ekstremitelerin kompresyon ultrasonografisi ve ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi gibi incelemeler yapılarak değerlendirilmelidir.

Hastanın akciğer filminde solda küçük plevral efüzyon izlenmiş olup, akciğer parenkimi normal bulunmuştur. Kompresyon ultrasonografisinde sol popliteal ve femoral venlerden sol iliak vene doğru uzanan pıhtı ve erken kollateral akım saptanmıştır. Ventilasyon-perfüzyon sintigrafisinde sol akciğerde kama şeklinde 2 ve sağ akciğerde 1 adet ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu gösteren alan saptanmış ve bu bulgular PE açısından "yüksek olasılıklı" olarak değerlendirilmiştir. Elektrokardiyografik incelemede akut ST-değişiklikleri ve sağ kalp yüklenmesi belirtileri saptanmamıştır.

Sorular

- Bu noktada hangi pıhtılaşma testlerinin yapılması gerekir?
- Daha ileri bir tarihte yapılması gereken tetkikler var mıdır?
- Hasta nasıl tedavi edilmelidir?

kıyasla daha fazla kan kaybı meydana gelmez; aslında koroner arter bypass operasyonu geçiren hastaların perioperatif dönem boyunca ASA tedavisine devam etmelerinin yararlı olduğu yönünde kanıtlar vardır. Benzer şekilde, klopidoğrel tedavisi de cerrahi girişim için kontraendikasyon oluşturmaz. Eğer cerrah operasyondan önce ASA etkisinin ortadan kaldırılmasının önemli olduğunu düşünüyorsa, bunu başarmanın en iyi yolu hastaya operasyondan hemen önce tek intravenöz enjeksiyonla 0.3 µg/kg dozunda desmopressin (DDAVP) verilmesidir. Trombosit transfüzyonu yalnızca hastanın vücudunda artık hiç ASA kalmamış olması durumunda yararlı olur, çünkü dolaşımdaki ASA transfüze edilen trombositleri de etkiler. Düşük doz ASA ile önemli bir kanamanın meydana gelmesi durumunda, hastalar eşlik eden bir trombosit işlev bozukluğu özellikle tip 1 von Willebrand hastalığı (vWH; bkz. 32. Bölüm) açısından araştırılmalıdır.

Tam doz heparin tedavisi de uygulanmakta olan hastalar-
da **absiksimab tedavisi** minör ve majör kanamalarda anlam-
lı bir artışla birlikte (özellikle kalple ilgili işlemler için ge-
rekli olan femoral arter kateteri bölgesinde). Neyse ki intrak-
ranial kanama enderdir. Kanama ile ilgili öngördürücü faktör-
ler heparin ve absiksimab dozu, ufak beden yapısı, geniş ka-
teter kılıfı, kadın cinsiyet ve ileri yaştır. Kanama, etkinlikte bir
kayba neden olmaksızın, düşük doz heparin (ACT 200-250
sn arasında tutulacak şekilde) veya DMAH kullanılarak kon-
trol edilebilir. Kanamayı azaltmak amacıyla agregasyon bo-
zukluğunu hafifletmek için absiksimab dozunun azaltılması
denenmemiştir. Hafif-ağır trombositopeni absiksimab tedavi-
sini komplike edebilir ve trombosit transfüzyonu yapılmasını
gerektirebilir. Absiksimabın yarılanma ömrü çok uzun oldu-
ğundan ve agregasyon bozukluğu 2-3 hafta sürebildiğinden,
kanamalı hastada etkisinin ortadan kaldırılması zor olabilir.
Majör kanama olması durumunda, absiksimab ve heparin ke-
silmeli, femoral kateter bölgesi kontrol edilmeli ve hastaya ge-
reğine göre trombosit ve eritrosit transfüzyonu yapılmalıdır.
Majör cerrahi girişim absiksimab tedavisi kesildikten en az
12-24 saat sonrasına kadar ertelenmelidir. Acil CABG gereke-
bileceği bekleniyorsa, kısa etki sürelerinden (4-6 saat) yarar-
lanmak amacıyla absiksimab yerine tirofiban veya eptifibatid
uygulanmalıdır.

Trombosit sayısı kontrol edilmelidir, çünkü başlangıçtaki absiksimab uygulamasında ani ve ağır bir trombositopeni oluşabilir. Bu durum bir şekilde trombositlerdeki GPIIb/IIIa'ya karşı doğal olarak gelişen ve absiksimabla kaplanmış trombositlerle reaksiyona giren IgG tipinde antikorların varlığı ile ilişkilidir. Otomatik cihazlarla yapılan trombosit sayımları yorumlanırken dikkatli olmalıdır, çünkü absiksimab uygulaması sonrasında etilendiamintetraasetik asit (EDTA) ile ilişkili psödotrombositopeni de (bkz. 31. Bölüm) bildirilmiştir; trombosit aglütinasyonunun dışlanabilmesi için periferik yayma incelenmelidir.

● ORAL ANTİKOAGÜLANLAR (KUMARİNLER)

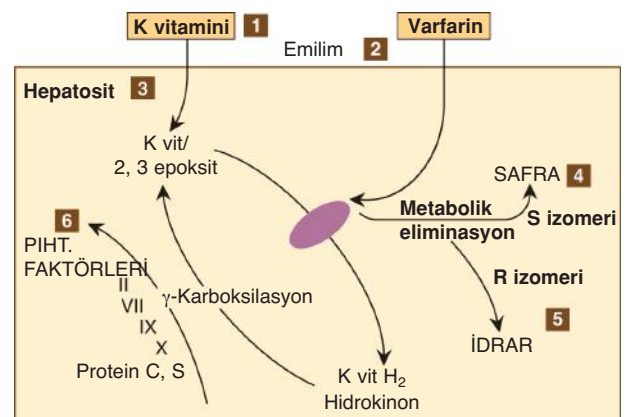
Kumarin bileşikler 50 yıldan uzun bir süredir tromboembolik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Klinik kullanım için tercih edilen bileşik 4-hidroksikumarin türevi varfarin sodyumdur.

Farmakokinetik Özellikler

Varfarin eşit miktardaki iki aktif rasemik formun, R ve S formları, karışımıdır. Varfarin hızla ve tamamen emilir, doruk plazma düzeyine 90 dakikada ulaşır. Sonra kademeli olarak karaciğer tarafından alınır ve K vitamini redüktaz enzimlerini engelleyerek hücrelerde KH₂ vitamininin azalmasına yol açar. Bu sonuncu bileşik K vitaminine bağımlı pıhtılaşma proteinlerinin (protrombin, faktör VII, IX ve X; protein C ve protein S) karboksilasyonunda zorunlu bir kofaktör olarak bulunur (Şekil 37-1). R ve S izomerleri farklı yollarla elimine edilirler. S izomeri okside edilerek safrayla, R izomeri ise idrarla atılır.

Varfarin tedavisinin etkisini değiştirebilen çeşitli faktörler vardır (Şekil 37-1). Besinsel K vitamini alımındaki ve emilimindeki dalgalanmalar doz yanıtını etkileyebilir. K vitamini yağda çözünen bir vitamindir ve yağ malabsorbsiyonu veya klofibrat ya da oral antibiyotik kullanımı gibi etkenler emilimini bozabilir. Karaciğer işlevlerinin durumu da önemlidir; siroz veya karaciğer konjesyonu karaciğere bağımlı pıhtılaşma faktörlerinin sentezini azaltarak varfarin duyarlılığının artmasına neden olabilir.

Çeşitli ilaç etkileşimleri **varfarin kinetiğini** değiştirebilir. Bu ilaçların en önemlileri daha aktif olan S izomerinin eliminasyonunu önleyen ilaçlardır (fenilbutazon, metronidazol, sülfonamidler, disülfiram ve amiodaron); çünkü bu durum protorombin zamanını (PZ) anlamlı derecede uzatır. R izomerinin eliminasyonunu engelleyen ilaçların (simetidin ve omeprazol) PZ üzerindeki etkisi daha az belirgindir. Varfarinin etkisini artırdığı bildirilmiş olan diğer ilaçlar eritromisin, anabolik steroidler, fenitoin, kinidin, tamoksifen, izoniasid,



ŞEKİL 37–1. Varfarin ve K vitamini metabolizması. Varfarin, K vitamini epoksitinin redüktaz enzimi aracılığıyla hidroksikinsona (KH₂) dönüşümünü engeller. Bu durumda K vitaminine bağımlı faktör (faktör II (protrombin), VI, I, IX, X ve antikoagülan protein C ve S) oluşumu engellenir. Oral varfarin tedavisi ile sağlanan terapötik antikoagülasyon çeşitli yerlerde farklı faktörler tarafından etkilenebilir: (1) besinlerin K vitamini içeriği; (2) K vitamini malabsorpsiyonu; (3) karaciğer işlevi; (4) S izomerinin eliminasyonunun önlenmesi; (5) R izomerinin eliminasyonunun önlenmesi; ve (6) pıhtılaşma faktörü üretimi (gebelik, ateş, hipertiroidi).

TABLO 38-I • Transfüzyon uygulamasında kullanılan kan bileşenleri

Eritrosit
Eritrositler
Lökositleri azaltılmış eritrositler
Yıkanmış eritrositler
Işınlanmış eritrositler
Dondurulmuş (gliserolü uzaklaştırılmış) eritrositler
CMV-negatif eritrositler
Trombosit
Havuzlanmış rastgele verici trombositleri
Tek verici aferez trombositleri
HLA-uygun tek verici trombositleri
Pıhtılaşma faktörleri
Taze dondurulmuş plazma
Kriyopresipitat

talarda (örn.hematopoetik maligniteler, aplastik anemi, kök hücre transplantasyonu) bu ürün tercih edilmelidir. Çoğu merkezde eritrosit süspansiyonlarının lökosit içeriği depolanma öncesinde azaltılmaktadır.

- **Yıkanmış eritrosit süspansiyonu:** Bu kan bileşeni üretilirken eritrositler transfüzyondan hemen önce izotonik sodyum klorürle yıkanır ve sonra izotonik sodyum klorürlü eritrosit süspansiyonları hazırlanır. Bu yöntemle orijinal plazmanın %99'u uzaklaştırılır. Yıkanmış eritrosit süspansiyonunun başlıca endikasyonu transfüzyon sırasında istenmeyen olayların önlenmesidir. Geçmişte paroksizmal noktürnal hemoglobinüri gibi hastalıkları olan bireyleri plazma fraksiyonundaki komplementin yol açtığı alevlenmelerden koruyabilmek için yıkanmış eritrositler verilmiştir. Fakat modern eritrosit üretim tekniklerinin gelişmesiyle birlikte plazma artık kan ürününün son derece küçük bir bölümünü oluşturmaktadır. Fakat IgA eksikliği olup, anti-IgA antikorları olan hastalarda küçük miktardaki plazma bile şiddetli anafilaktik reaksiyonlara neden olabilmektedir. O yüzden, bu hastalarda ve eritrosit transfüzyonuyla tekrarlayan, ağır anafilaktik reaksiyon gelişen bireylerde yıkanmış eritrositler kullanılabilir. Zaman içinde, depolanmış eritrosit süspansiyonlarında soğuk depo koşulları nedeniyle Na/K pompasının inhibe olması sonucunda supernatant plazmada potasyum birikir. O yüzden, süt çocuklarında veya hiperpotasemi riski altında olan hastalarda da (örn. ağır, diyaliz gerektiren böbrek hastalığı) transfüzyondan önce supernatant plazmanın azaltılması veya uzaklaştırılması için eritrositlerin yıkanması uygun olabilir.
- **Dondurulmuş (gliserolü uzaklaştırılmış) eritrosit süspansiyonu:** Yıkanmış hücreler gibi, dondurularak korunan eritrositler de gliserol uzaklaştırıldıktan sonra yıkanır ve izotonik sodyum klorür süspansiyonu olarak hazırlanır. Fakat dondurulmuş eritrositlerin başlıca kullanım alanı nadir kan tipine sahip hastalar veya yüksek frekanslı eritrosit antijenlerine karşı gelişmiş alloantikorlar nedeniyle çapraz karşılaştırmada güçlüklerin yaşandığı durumlardır.

- **Işınlanmış eritrosit süspansiyonu:** Bu ürün, transfüze edilen eritrositlerin TL-GVHH'na (transfüzyonla ilişkili graft versus host hastalığı) yol açma olasılığı bulunan, bağışıklığı belirgin derecede baskılanmış hastalarda endikedir. Eritrositler transfüzyondan önce en az 2,500 cGy düzeyinde bir dozla ışınlanırlar. Genel olarak tehlikesiz bir işlem olmakla birlikte ışınlama supernatant plazmada potasyum düzeyini artırır. Ayrıca, ışınlanmış eritrositlerin "raf ömrü" belirgin ölçüde kısalmır.
- **CMV-negatif eritrosit süspansiyonu:** Bu ürün, hematopoetik kök hücre transplantasyonu yapılan hastalar başta olmak üzere, CMV-negatif hastalarda tercih edilir. Vericiler kanlarında CMV antikorları araştırılarak bu virüs açısından test edilirler; IgM ve IgG antikorları saptanmaması durumunda CMV-negatif olarak kabul edilirler. Fakat, CMV enfeksiyonu her yerde bulunabildiğinden, çoğu kan merkezinde son derece sınırlı sayıda "CMV-güvenli" ürün bulunur. Lökositleri azaltılmış eritrositlerin de neredeyse "CMV-güvenli" ürünlerle eşdeğer olduğu saptanmıştır, çünkü virüs tipik olarak lökositlerde bulunur. Bu nedenle çoğu transfüzyon tıbbi uzmanı lökosit azaltılmış eritrositleri birçok endikasyonda CMV-negatif ürünlerle eşdeğer kabul eder.

Eritrosit Transfüzyonu

Eritrosit transfüzyonu risksiz bir işlem değildir, o yüzden yalnız açıkça endike olduğu zaman yapılmalıdır. Hastanelerin eritrosit transfüzyonunun ne zaman endike olduğu (biri girişime bağlı kan kaybı, ağır anemi [yaş, herhangi bir hastalık veya kardiyopulmoner hastalık daha yüksek bir hemoglobin düzeyini gerektirmediği sürece hemoglobin düzeyinin <7-8 g/dL'nin altında olduğu durumlar] veya devam eden bir kanama) konusunda katı tedavi protokolleri vardır. Eritrositler hipovolemiyi düzeltmek için değil, dokulara daha iyi oksijen sağlanması için kullanılır (Bkz. 10. Bölüm). Eritrositler bir miktar hacim genişlemesi sağlamakla birlikte, aktif kanamalı hastalara daha ileri hacim desteği elektrolit/kolloid çözeltileri ve plazma transfüzyonu ile verilir. Bir ünite eritrosit süspansiyonu ortalama vücut ağırlığına sahip bir kişide hemoglobin düzeyini 1 g/dL (~%3 hematokrit artışı) artırır.

Hastalara yalnızca aynı veya uygun ABO ve Rh grubundan kan transfüze edilebilir. Ayrıca plazmada bulunan, çeşitli minör kan grubu antijenlerine karşı gelişmiş olan antikorlar çapraz karşılaştırmayı güçleştirebilir, hatta hastayı transfüzyon yapılamaz hale getirebilirler. O yüzden kan grubu antijenleri ile ilgili temel bilgilerin edinilmesi önemlidir.

A. Kan Grubu Antijenleri

Kan grubu antijenleri eritrosit yüzeyinde bulunan, hücrenin bağışıklık potansiyelini tanımlayan ve kalıtımla geçen aminoasit ve karbonhidrat yapılarıdır. Bir antijenin bulunmadığı bir hastaya antijen-pozitif kan verilmesi durumunda alloantikorlar oluşabilir ve bu da transfüze edilen hücrelerin yıkıma uğradığı bir transfüzyon reaksiyonu sonucudur. Yirmi üç kan grubuna ait 250'den fazla antijen tanımlanmıştır. Fakat transfüzyon uygulamalarında yalnızca ABO ve Rh sistemleri ile az sayıda minör kan grubu antijeni (Kell, Duffy, Kidd ve MNS sistemleri) birincil öneme sahiptir. Kan

Kan hastalıklarının tanı ve tedavisine yönelik, en pratik ve etkili rehber – şimdi tamamen renkli

Klinik Uygulamada Hematoloji, eritrosit, lökosit ve hemostaz bozukluklarının tanı ve tedavisi, kan bileşeni kullanımı ve transfüzyonla ilgili özlü ve modern bir rehberdir. Hematolojik hastalıklara kapsamlı ve pratik bir yaklaşım hedeflenmiş, bütün hastalıklar patofizyoloji, klinik özellikleri, modern laboratuvar testleri ve güncel tedavi stratejileri açısından ayrıntılı bir şekilde incelenmiştir.

ÖZELLİKLER:

- Yeni ve tam renkli sunum, kan morfolojisi, doku patolojisi ve klinik bulgularla ilgili 200'den fazla mükemmel şekil ve klasik resim içermektedir.
- Bölümlerin başında ve devamında konuyla ilgili olan, tanı ve tedavi açısından kritik klinik noktaların vurgulandığı yeni "Olgu Sunumları" yer almaktadır.
- Bölüm sonlarında başlıca klinik bilgileri kapsayan yeni "Anahtar Noktalar" yer almaktadır.
- "Yaşlılarda Anemi" ile ilgili yeni bir bölüm eklenmiş, transplantasyon ve hematolojik malinite tedavileri genişletilmiş ve güncellenmiştir.
- Kitap, temel bilimi değerli klinik içeriklere dönüştüren çarpıcı bir tablo, çizelge ve şekil topluluğu içermektedir.
- İlaç tedavileri, kemoterapi, genetik testler ve moleküler yollarla ilgili en son ilerlemeler aktarılmıştır.
- Eritrosit, Lökosit, Hemostaz ve Transfüzyon Tıbbi bölümleri şeklinde pratik bir düzenleme tercih edilmiştir.

ARADIĞINIZ TÜM TIP KİTAPLARI BU ADRESTE



www.guneskitabevi.com

GENEL DAĞITIM

GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

ANKARA

M. Rauf İnan Sokak No:3
06410 Sıhhiye/Ankara
Tel: (0312) 431 14 85 • 435 11 91-92
Faks: (0312) 435 84 23

İSTANBUL

Gazeteciler Sitesi Sağlam Fikir Sokak
No: 7/2 Esentepe/İstanbul
Tel: (0212) 356 87 43
Faks: (0212) 356 87 44

KOŞUYOLU ŞUBE

Koşuyolu Caddesi No: 51/1
Koşuyolu-Kadıköy/İstanbul
Tel & Faks: (0216) 546 03 47



Türkiye'nin her yerinden...
0505 734 13 13

www.guneskitabevi.com
info@guneskitabevi.com



ISBN 978-975-277-404-9

