

AYLIK POPÜLER BİLİM DERGİSİ

# BİLİM ve TEKNİK



# YENİ UFUKLAR

# KAN

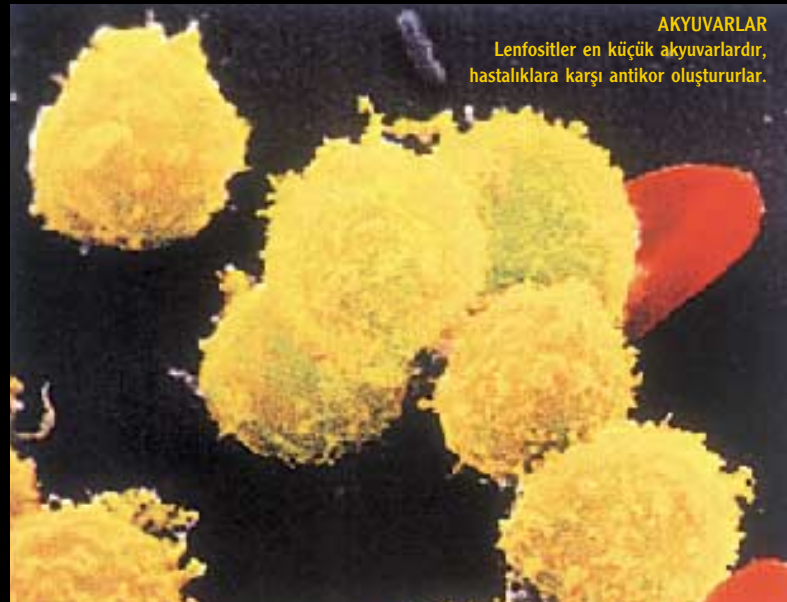
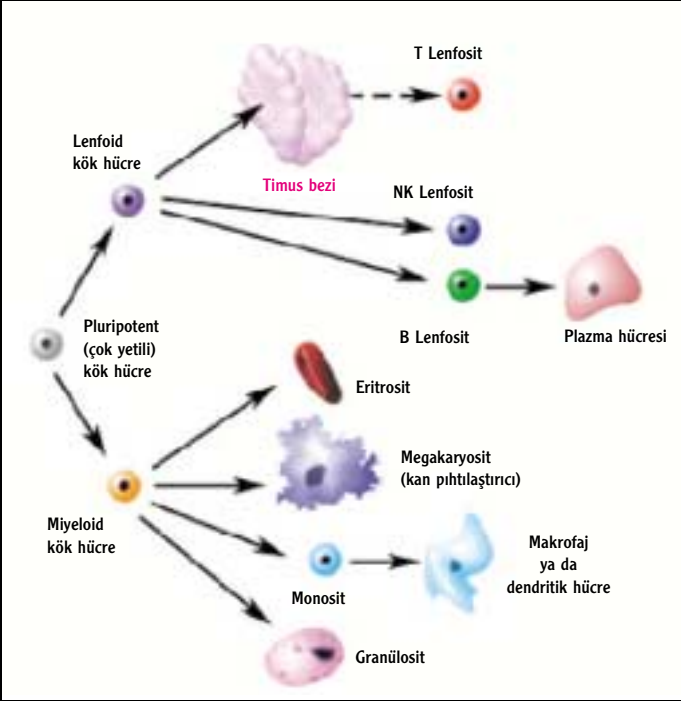
EKİM 2003 SAYISININ ÜCRETSİZ EKİDİR

HAZIRLAYAN : PROF. DR. MAHMUT BAYIK  
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi

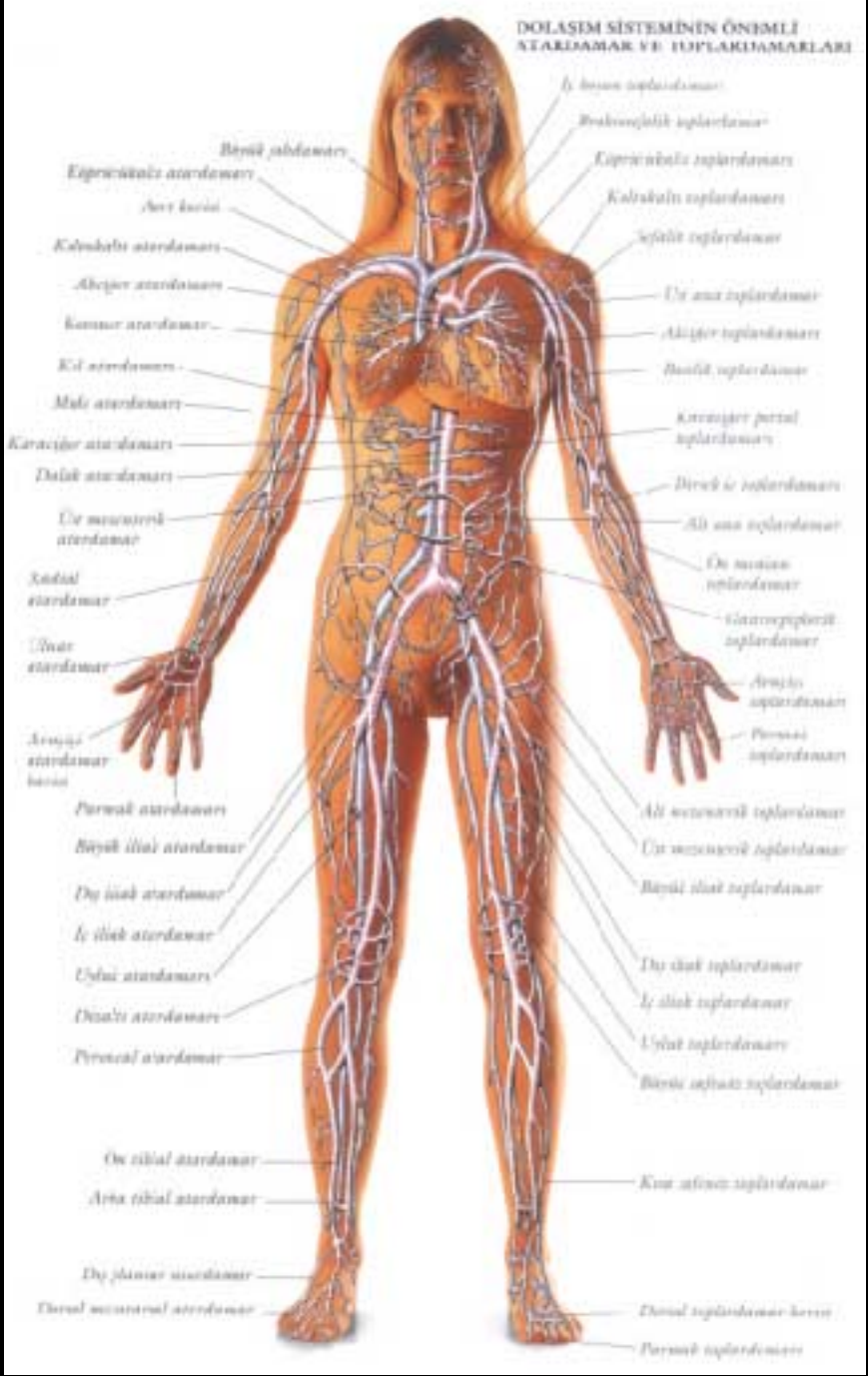
# YAŞAM SIVISI

Kan yaşamımız için gerekli en önemli sıvı. Yetişkin bir insanda 5 litre kadar bulunan bu sıvı, yalnızca dokularımız ve organlarımızın gereksinim duyduğu oksijeni taşımakla ve vücudumuzu metabolizma artıklarından arındırmakla kalmıyor, bizi dış düşmanlara karşı koruyan farklı işlevlere sahip, farklı türden hücreleri de içinde taşıyor. Yaşam veren ve koruyan bu sıvı, kalp tarafından karmaşık bir atar ve toplardamar sistemi içinde dolaştırılıyor. Bu sistem, tüm dokularımızdaki hücrelere gereksinim duydukları besinleri de iletiyor. Ellerimizin üzerinde, kollarımızın içinde görebildiğimiz damarlar, aslında bu karmaşık sistemin önemsiz bir bölümü. Bu ana damarlarla taşınan kan, büyük bir kılcıl damarlar ağıyla dokulara dağılıyor. Yetişkin bir insanın vücudundaki tüm damarları uç uca eklessek elde edeceğimiz uzunluk en az 160.000 km olurdu. Bir başka deyişle,

bedenimizde dolanan kan aslında dünyayı 4 kez dolanıyor. Kanımızdaki kalabalık bir “işçi ordusu”, içindeki hemoglobin molekülü sayesinde oksijeni, dokulara ileten ve alyuvarlar ya da kırmızı kan hücreleri diye de tanınan eritrositler. Kandaki acil ilkyardım ekipleriye “pıhtı pulcukları” ya da trombosit olarak adlandırılan, bir kesiğe ya da yaraya kalabalık gruplar halinde yığılarak akıntıyı tıkayan hücreler. Kanımız ayrıca farklı sınıflara ayrılmış güçlü bir ordunun askerleriyle de dolu. Üzerlerindeki almaçlar sayesinde vücuda giren istilacıları belirleyip bu bilgileri hafızalarında tutan akyuvarlar (lökositler) ve benzeri savunma hücreleri, yabancı organizmaları yutarak ya da taşıdıkları çeşitli silahlarla yok ediyorlar.



# MİZ

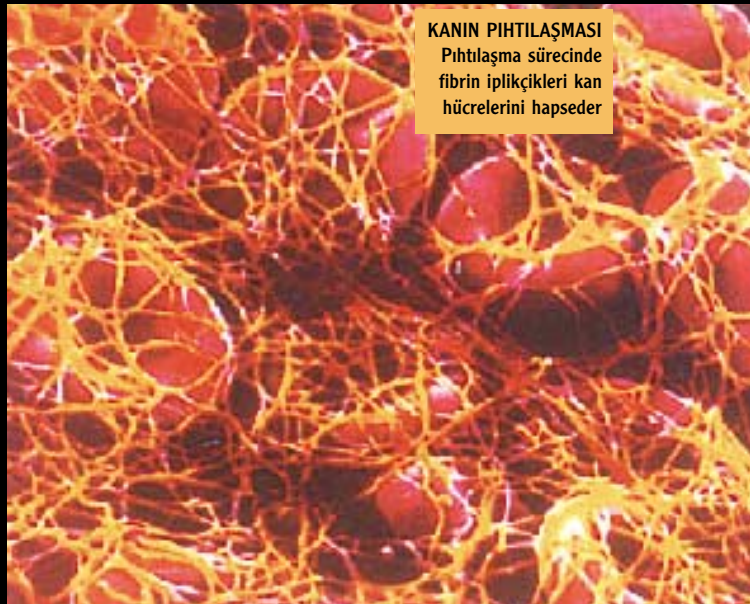


Yaşam sıvımızı pompalayarak sürekli olarak vücudumuzda dolaştıran kalp, içi boş bir kas. Kastan olmuş septum denen bir duvar,

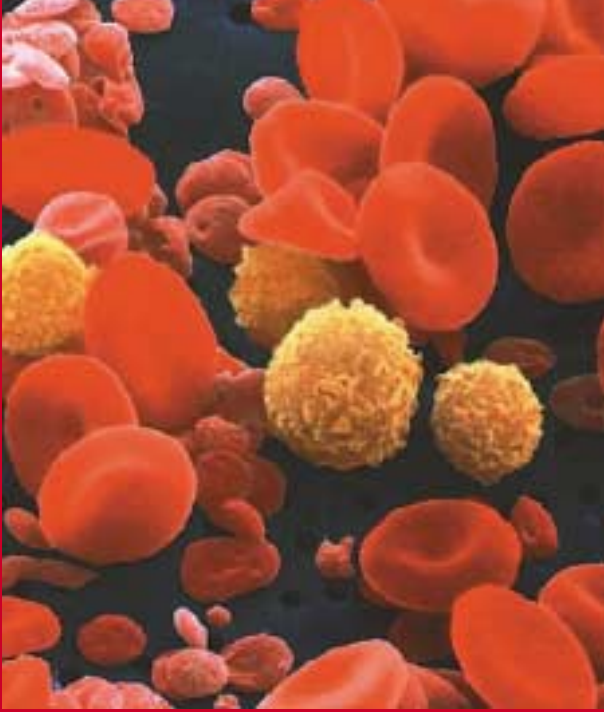
kalp boşluğunu yukarıdan aşağı bölerek, kalbi sağ ve sol bölümlere ayırır. Her iki tarafta iki kapak bu bölümleri iki odacığa böler: yukarıda bir kulakçık ve aşağıda bir karıncık. Kalp kası kasıldığında kanı önce kulakçıklardan, sonra karıncıklardan dışarı atar. Akciğerlerden gelen oksijenlenmiş kan, akciğer toplardamarlarından geçerek sol kulakçığa, oradan sol karıncığa geçer; sonra da aort yoluyla vücudun her yerine dağılır. Vücuttan gelen oksijeni almış kan, ana toplardamar yoluyla sağ kulakçığa, oradan sağ karıncığa geçer; sonra akciğer atardamarlarıyla yeniden oksijenlenmek üzere akciğere gider. Dinlenme sırasında kalp dakikada 60 ila 80 kez atar; bu sayı egzersiz sırasında ya da heyecanlanıldığında dakikada 200'e kadar çıkabilir.

**PIHTILAŞMA HÜCRELERİ**  
Kanın pıhtılaşması veya kan damarlarının onarılması gerektiğinde etkinleşirler.

**KANIN PIHTILAŞMASI**  
Pıhtılaşma sürecinde fibrin iplikçikleri kan hücrelerini hapsedir



# KANIN YAPISI



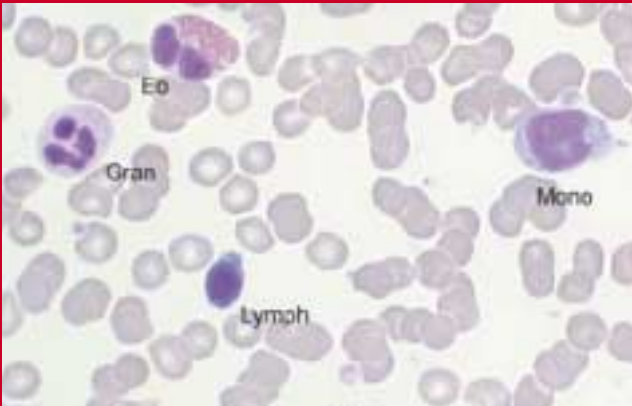
Kanın renklendirilmiş taramalı elektron mikroskopuyla alınmış görüntüsünde kırmızı ve beyaz hücrelerle, pıhtı pulcukları görülüyor. Kırmızı kan hücreleri "eritrosit", her iki yüzeyi de, karakteristik içe doğru çökmüş görüntüleriyle ve yüksek sayılarıyla hemen belli oluyor. Bu hücreler hemoglobin adlı kırmızı bir pigment içeriyorlar. Oksijen hemoglobine bağlanarak dokulara ulaşıyor. Görüntüde sarı küreler biçiminde izlenen akuyvarlarlar "lökositler" yüzeylerinde iplikçi yapılar bulunan küre biçimli hücreler. Bunlar vücudun bağışıklık tepkisinde önemli rol oynuyorlar. Pulcuklar (pembe) kan pıhtılaşmasında önemli rol oynayan görece küçük hücreler.

Kan damar sistemi içinde dolaşan sıvı bir dokudur. Bu sıvı dokunun ve kanın içindeki hücrelerin esnek yapılarının özellikleri ve damar sisteminin en küçük alanlara kadar yayılan yapısı, kanın vücudun her yerine, en küçük bir hücreye kadar gidebilmesine olanak sağlar. Bunun istisnası olan doku gözün saydam tabakası olan kornea'dır. Kornea besin, enerji ve oksijenini çevre dokudan difüzyonla sağlar. Kalp, beyin, karaciğer, akciğer, mide, barsak, pankreas, hormon salgılayan dokular (tiroid, paratiroid, hipofiz, böbrek üstü bezleri, yumurtalık ve testisler) kas, iskelet dokuları neyse kan da öyle bir dokudur. Ancak diğer saydığım organların yerlerini kabaca da olsa dıştan gösterebilirsiniz bile kan dokusu ya da bağışıklık sistemiyle ilgili dokumuz için dışarıdan bir yeri işaret etmeniz mümkün değildir. Çünkü kan ve bağışıklık sis-

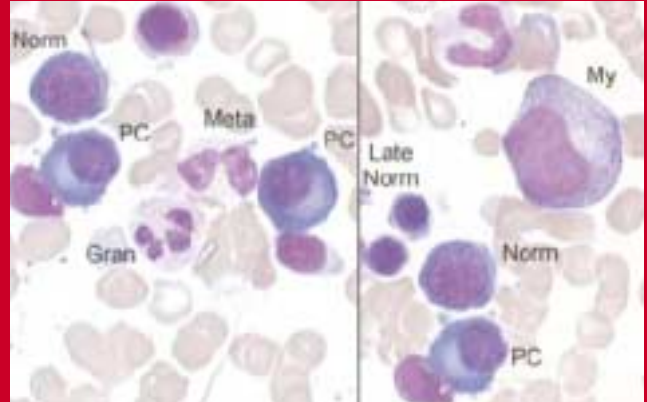
temi vücudun her yerindedir. Kanı sıvı ve akışkan vaziyette damar içinde tutmak da birbirlerini dengeleyen zıt sistemlerin işleridir. Kan damar içinde sıvı şekilde dururken herhangi bir yaralanmayla damar dışına çıktığında hemen pıhtılaşmaktadır. Hemostasis ve tromboz denenen sistemlerin kontrolündeki bu olaylar ve bu sistemlerdeki aksamaların yarattığı hastalıklar artık hematoloji içinde bir bilim dalı olmuş bulunuyor.

Kan, dokulara besinler, oksijen, hormonlar, vitaminler ve mineralleri taşıyan, dokularda oluşan karbondioksit ve atık maddeleri ilgili dokulara ulaştıran bir ulaşım yolu. Kanın sıvı kısmı (plazma) içindeki protein, karbonhidrat, yağlar, hormonlar, vitamin ve mineralleri taşıyan hücresel kısmı çeşitli fonksiyonlarda görev alır. Kanın hücresel elemanlarını kabaca alyuvarlar

(eritrositler), beyaz küreler (lökositler ve lenfositler), trombositler olarak üç gruba ayırabiliriz. Eritrositlerin başlıca görevi dokulara oksijen taşımak ve dokuda yakılan oksijenin atığı olan karbondioksiti dışarıya atılmak üzere akciğerlere taşımaktır. Eritrositler disk şeklinde göbek kısmı içeriye doğru basılmış son derece esnek hücrelerdir. Esnek yapıları eritrositlerin en küçük dokuya kadar gidebilmesine ve en ince damarlar içinde bile dolaşabilmesine olanak sağlar. Beyaz küreler çeşit çeşit. Kabaca lökositler ve lenfositler diye ayırabiliriz. Lökositler parçalı çekirdekleri olan hücreler, eosinofiller, bazofiller, makrofajlar, monositler diye gruplanabilir. Bunlar ve eritrositler köken olarak aynı soydan gelen hücreler. Bu grup hücrenin temel fonksiyonu, mikropları tanıyıp fagosite ederek ya da salgılarıyla eritmek. Lenfosit grubu beyaz küreler, lökosit grubu hücrelerle aralarında uzak akrabalık bulunmasına karşın ayrı bir soydan gelirler. Bu hücreler bağışıklık sisteminin temel hücreleridir. Esas fonksiyonları mikropları ve vücuda yabancı her şeyi tanımak, bunları unutmamak ve ileriki zamanlarda tekrar karşılaşırlarsa hatıralarına dayanarak hemen yanıt vermek (hafıza hücreleri) ve yabancıyla savaşmaktır. Bu hücreler bizi, bize yabancı her şeye karşı savunurlar. Yabancı her şey deyimiyle kastedilen, yabancı mikroplar, başka insanlara ait doku ve yapılar ve yabancı her şey. Bu fonksiyonlarını yabancıya yapıp onu tahrip edecek maddeler salgılayarak (hücre sel immünite) (başlıca T lenfositler olarak bilinen bir alt grubun işidir) ya da yabancıya ait yapıları tanıyıp onlara karşı salgılar üretmek uzaktan uzağa onları tahrip etmek suretiyle (humoral immünite) (başlıca B lenfositler olarak bilinen bir alt grubun işidir) yaparlar. Trombositlerse damar sisteminde oluşan bir travma sonrası kan damar dışına çıkacak olursa o bölgede toplanıp yarayı tıkamak, daha sonra başlayacak pıhtılaşma reaksiyonları için salgılar üretmek görevini yapan hücrelerdir. Başka bir deyişle trombositler, pıhtılaşma ve yara tamiri konularında ilk tepkiyi veren hücrelerdir.



Kanın savunma hücreleri: Normal periferik kan. Gran: granulosit, Eo: eosinofil; Mono: monosit; Lymph: lenfosit.



Normal kemik iliği hücreleri: MGG stain. Norm: normoblast; Gran: granulosit; My: myelosit; PC: plazma hücresi; Meta: metamiyelosit.

# KAN YAPIMI

HÜCRE TİPİ	İŞLEVİ
<i>Kırmızı kan hücresi</i> <i>Pulcuklar</i> <i>Beyaz kan hücreleri</i>	Oksijen ve karbondioksit taşırlar Pıhtılaşmayı başlatırlar
<b>PLAGOSİTLER</b>	
Bazofiller	Histamin salgırlar; T hücrelerinin gelişmesini destekliyor olabilirler
Eosinofiller	Antikorla kaplanmış parazitleri öldürürler
Nötrofiller	Antikor kaplı patojenleri fagozite ederler (yutarlar)
Mast hücreleri	Hasar gördüklerinde histaminleri salgırlar
Monositler	Makrofajlara dönüşürler
Makrofajlar	Mikroorganizmaları içlerine alıp sindirirler; T hücrelerini etkinleştirirler
Dendritik hücreler	T hücrelerine antijen sunarlar
<b>LENFOSİTLER</b>	
B hücreleri	Farklılaşarak antikör üreten hücreler ve hafıza hücreleri haline gelirler
Plazma hücreleri	Antikör salgırlar
T hücreleri	Virüs bulaşmış hücreleri öldürürler, öteki beyaz kan hücrelerinin etkinliklerini düzenlerler
Doğal katil hücreler	Virüs bulaşmış ya da kanserli vücut hücrelerine saldırıp parçalarlar

Kan hücrelerinin yaşam süreleri bellidir. Bu hücreler doğar, fonksiyonlarını yerine getirir, yaşlanır ve ölürlür. Örneğin, eritrositlerin yaşam süresi ortalama 120 gündür. Beyaz kürelerin bir kısmı 24-48 saat yaşarken bazıları birkaç hafta yaşar bazılarıysa (hafıza hücreleri) bir insan ömrü süresince yaşarlar. Trombositlerin yaşam süresi 7-10 gündür. Her gün kan dokusuna ait milyonlarca hücre ölürken, milyonlarca da yeni yapıp dolaşıma katılır. Normal şartların dışına çıkmadığında, örneğin bir kanama halinde fazla miktarda eritrosit kaybedilirse eritrositlerin yapımı artarak bu durum telafi edilir ya

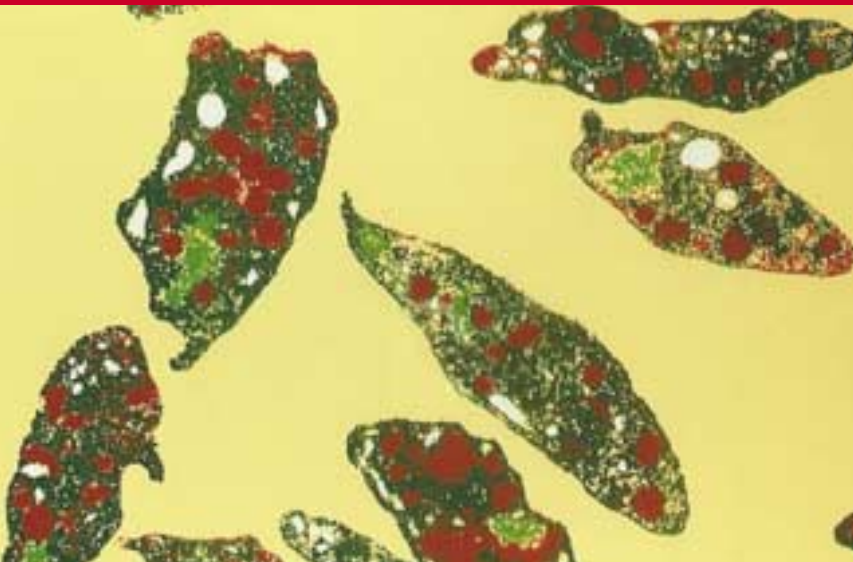
da vücut bir mikropla mücadele ederken artan beyaz küre ihtiyacını yapımı artırarak karşılar. Yaşam süresi dolduğu için yıkılan hücreler aynen çöplerin işlenerek değerlendirilmesi gibi yıkım yerinde kendini oluşturan parçalara ayrılarak yeni hücrelerin yapımında kullanılır. Yani vücut kendine ait her yapı taşını korumaya, tekrar kullanmaya, hiçbir şeyi israf etmemeye programlıdır.

Kan hücrelerinin yapım yeri kemik iliğidir. Kan hücreleri kemik iliğinde kök hücreden farklılaşarak çoğalır (hematopoiesis). Kan dokusuna ait kök hücreler, değişik kan hücrelerini

oluşturabilme yeteneğindedirler. Aynen bir tohumdan bir meyve ağacı ve sonunda meyvelerin oluşması gibi kök hücreler de hangi kan hücrelerini oluşturacaklarsa o hücrenin tohumu gibi hareket ederek bir yandan o kan hücrelerinin değişik olgunlaşma evrelerinden geçerken, bir yandan da çoğalırlar. Bu değişim sırasında erken gelişme evrelerinde çoğalma fonksiyonu çok fazla fakat daha sonra hücrenin olgunlaşma ve normal fonksiyonlarını kazanabilme için uğraşısı daha önemli bir yer tutar. Kök hücre o sırada hangi kan hücrelerine ne kadar gereksinim varsa onu yapmak için farklılaşır ve çoğalır. Bu eylem içinde tümüyle hiyerarşik bir zincir izlenir. Kök hücrenin hangi hücreyi oluşturacağı ve ne kadar hücre oluşturacağı bu olgunlaşma sürecinde hem ara kademeleri kontrol eden, hem de daha kök hücre düzeyinde etkiyen bazı hücre salgırları (büyüme faktörleri, sitokinler) tarafından kontrol edilir ve belirlenir. Bu salgırlar hem olgun bazı kan hücreleri tarafından, hem de kemik iliğinde kök hücre ve ondan olgunlaşmakta olan kan hücrelerine ev sahipliği yapan hücreler tarafından salınır. Anlaşıldığı gibi, kemik iliği değişik kan hücrelerinin değişik olgunlaşma evrelerinde yapılageldiği zengin çeşitlilik gösteren bir üretim yeri. Bu üretim başlıca iki ana koldan yürür. Bunlardan birisi sonunda eritrositler, lökositler ve trombositleri oluşturan myeloid kol, diğeryse sonunda lenfositleri oluşturan lenfoid koldur. Bu olgunlaşma ve çoğalma sürecinde hücreler yeterli olgunluğa gelince en ince kılcal damarların içine girerek dolaşıma katılırlar. Artık hücreyle içinde bulunduğu çevre hücreler arası bazı bağlar ve belirteçlerdir. Bu düzenin aksamadan yürütmesi, kök hücre ve kemik iliğinin ev sahibi hücrelerinin ve değişik olgunlaşma kademelerini kontrol eden mekanizmaların hatasız ve bir saat dakikliği ve bir kuyumcu titizliğinde çalışması sayesinde mümkün olur.

Anlaşıldığı gibi kök hücre her kan hücrelerini oluşturabilme özelliğinde bir hücredir. Kan hücrelerini oluşturan kök hücreler olgunlaşma ve çoğalma sürecine başlamadan önce kendilerinin kopyasını yaparak yedeklerler. Bu özellikleri kök hücrelerin tükenmesini engeller. Kan hücrelerini oluşturan kök hücreler gibi sinir hücreleri, karaciğer hücreleri, bağ dokusu hücreleri ve diğer dokuların olgun hücrelerini de oluşturan kök hücreler vardır. Hatta bu kök hücreler bazı çok özel durumlarda farklılaşarak birbirlerinin olgun hücrelerini dahi üretebilirler.

Kan çocuk anne karnında gelişirken karaciğer ve dalakta yapılır. Çocuğun anne karnındaki gelişme süreci içinde kanın yapım yeri kemik iliğine doğru kaymaya başlar. Doğumda kanın esas yapıldığı yer kemik iliğidir. Erişkinde bazı hastalık durumları dışında kanın yapıldığı yer kemik iliğidir. Kan yapan kök hücreyi damardan kan dolaşımına verseniz kan yapmak üzere gidip yerleşeceği yer kemik iliği olacaktır. Kan yapan kök hücrenin gidip kemik iliğine yerleşmesi olayına evine yerleşme (homing) denir.



Pıhtı pulcukları: Trombosit de denen pulcuklar kemik iliğinde oluştuktan sonra kanda dolaşan küçük çekirdeksiz hücreler. Görüntüde düzensiz biçimde izlenen pulcukların üzerinde, serotonin ve histamin taşıyan kovuklar bulunur. Pulcuklar, hasar görmüş kan damarlarıyla temasa geçip etkinleşinceye kadar disk biçiminde olurlar. Pulcuklar, küçük damarların çeperlerindeki delikleri tıkarlar; ayrıca pıhtılaşmayla serotonin ve histamin salımında rol oynarlar. Serotonin hasarlı kan damarlarını büzüştürür; böylece kan akışını ve dolayısıyla kan kaybını sınırlar.

# KEMİK

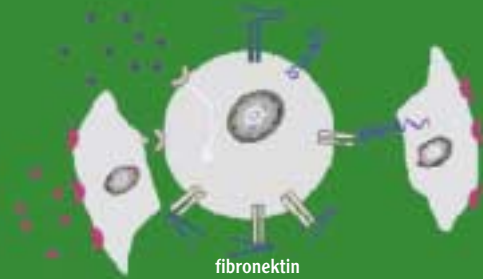


Kemik iliğinin renkli taramalı elektron mikroskop görüntüsü: Görüntüde disk biçimli kırmızı kan hücreleri ve altta küre biçimli beyaz kan hücreleriyle bir kemik trabekulası (kahverengi) görülüyor. Kemik iliği, sünger biçimli kemikte trabeküller arasındaki boşluğu dolduran bir doku. Bu dokuda (resimde görülmeyen) kök hücreler kanda bulunan 3 çeşit hücreye: kırmızı (eritrosit), beyaz (lökosit) ve pulcuk (trombosit) hücrelere farklılaşıyor. Yassılaştırmış osteoblast hücrelerin (ortada) trabekulayı kapladığı görülüyor. Koyu bölgeler genellikle kan damarlarınca dolduruluyor.

Kemik iliği, kemik dokunun iç kısmında yer alan süngerimsi yapıda ince kemik ağ ve bu ağ içine dağılan ve en uzak yerlere kadar uzanan dallanmış, ince bir kılcal damar sistemi içine yerleşmiş bağ dokusu hücrelerinden (fibroblastlar, yağ hücreleri, makrofajlar, retikulum hücreleri v.b) oluşur. Bu bağ dokusu hücreleri ve damarın iç duvarını döşeyen endotel dediğimiz hücreler kan yapımında kök hücrelerle bizzat temas ederek ya da yakın çevresini etkileyen çeşitli salgılarıyla kan yapımında önemli görev alacak şekilde özelleşmişlerdir. Kök hücrelerin normal kan hücreleri yapabilmesi için bu yapı içinde belli noktalara yerleşmesi ve kemik iliğinin kendi hücreleriyle direkt teması, ayrıca onların salgıladığı, sitokin dediğimiz büyümeyi yönlendirici ve sağlayıcı salgılarıyla teması gerekir. Kök hücrenin çevresinin (mikro çevre) (kemik iliği stroması) bu desteği olmazsa kan yapılamaz. Mikro çevreyi oluşturan hücreler de sürekli olarak yenilenirler. Bunları da oluşturan kendi kök hücreleri vardır. Bu hücrelerin de hastalıkları vardır. Anlaşılmaktadır ki sağlıklı kan yapımı yalnızca kan yapan kök hücrelerin değil kemik iliği stromasının da sağlıklı olmasına bağlıdır.

Kemik iliğini Görebilir miyiz?  
Kan bilimi (hematoloji) ile uğraşanların (hematologlar) kanla ilgili pek çok olayda görmek istedikleri yer kemik iliğidir. Kemik iliği kanın esas yapım yeri olduğu için kan yapımıyla ilgili

Kök hücrelerle içinde buldukları kemik iliği ortamı arasındaki etkileşimler



Stromal hücreler, normal hemopoyetik etkinlikte son derece önemli rol oynuyorlar. Kan kök hücrelerinin (HSC) stromaya yapışması bunları büyüme faktörleriyle temasa geçiriyor. Bu faktörlerin ikisi de hemopoyezis süreci için önemli. Bu mikro çevre, aynı zamanda stroma tarafından salınan çözülebilir büyüme faktörleri de içeriyor.

herhangi bir aksaklığı birebir görebilmenin yolu kemik iliğini incelemektir.

Kemik iliği hasta yüzükoyun yatarak bel kemiğinin iki yan taraflarındaki leğen kemiği delinerek alınır. Burada kemik iliği örneği bel kemiğinden değil ona bitişen leğen kemiğinden alınmaktadır. Önce özel ilaçlarıyla cilt temizliği yapılır. Daha sonra kemik iliğinin alınacağı bölgede kemik (üzerini örten ve periost diye bilinen zarı) bir anestetik madde zerk edilerek uyuşturulur. Bu işlemlerden sonra kalınca özel bir iğne kemik içine sokulur ve iliğin olduğu yere kadar ilerletilir. İğne yerine gelince bir enjektör yardımıyla ilik dokusu emilir (aspirasyon). Çekilen ilik, lam denen bir cam üzerine yayılır, kuruduktan sonra özel boyalarıyla boyanıp mikroskop altında incelenebilir. Kemik iliği aspirasyonu kan yapan kök hücreler ve bunlardan oluşmakta olan değişik olgunlaşma evrelerindeki kan hücreleri incelenebilir. Bu işlemi yapmakta kullanılan iğne, iliğin içinde ilerletilirse ilik dokusu iğnenin içine girer. İğneye çeşitli hareketler verilerek iğne içindeki ilik dokusunun yerinden kopması sağlanabilir. Daha sonra, çıkarılan iğnenin içinde kalan ilik dokusu, özel ilaçlı sıvısı içinde değişik işlemlerden geçirilerek kesitler alınıp boyanarak tetkik edilir. Bu işleme kemik iliği biyopsisi denir ve hematolojik patoloji konusunda uzmanlaşmış patoloğlar tarafından değerlendirilir. Kemik iliği biyopsisi kök hücreden kan yapımını kemik iliği stroması içinde değerlendirir. Yani biyopsiyle aspirasyonun yeri ve kıymeti farklıdır. Bu nedenle çoğu kez daha geniş bilgi için bu iki işlem aynı anda yapılır.

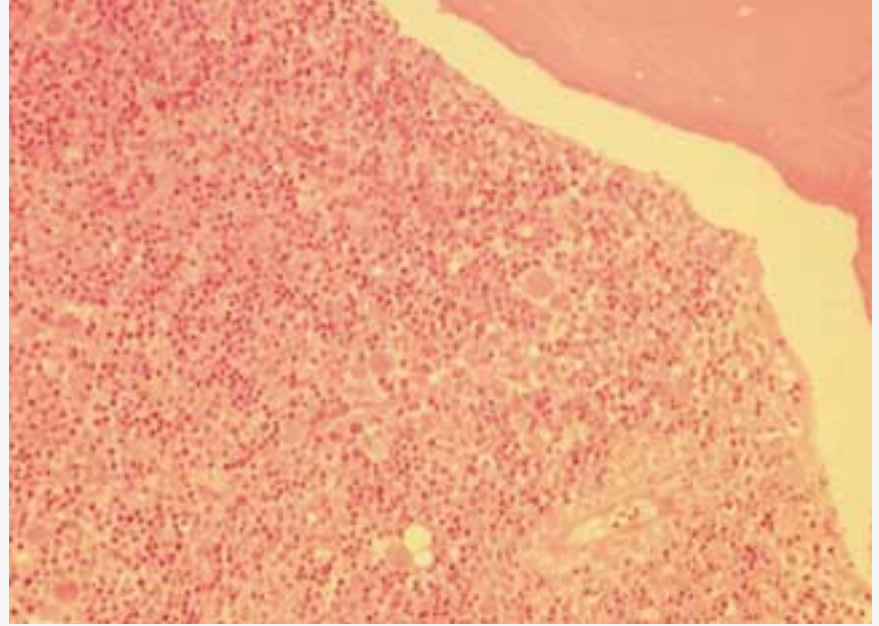
Kemik iliği aspirasyonu cam üzerine yayılıp, özel boyalarla boyanarak mikroskop altında değerlendirildiğinde kemik iliğinde yer alan en genç ve olgunlaşmamış hücrelerden, giderek olgunlaşmış olanlar ve kan dolaşımına katılmaya hazır hale gelmiş hücrelere kadar bütün hücreleri görmek mümkündür. Hematolog'lar kemik iliğindeki bu hücreleri görünümülerinden (morfoloji) tanırlar. Hangi hücrenin sonunda hangi hücreyi oluşturmak üzere hangi olgunlaşma evresinde hücre olduğu tanınır. Normal koşullarda yürüyen bir kan yapım süreci (hematopoiesis) içinde genç, olgunlaşmakta olan hücrelerin oranlarında değişiklikler (azalmalar ya da çoğalmalar) ya da hücrelerin görünümülerinde normale göre sapmalar olması hastalık olarak kabul edilir. Hücre görünümüleri normal olduğu halde özellikle oransal değişiklikler olması hali bazı zorlanmalar halinde gelip geçici olarak ve durumu kurtarmak için oluyorsa bu durum hastalık değildir. Örneğin bir kanama ya da kan bağıışı sonrasında kemik iliğinde eritrosit yapan genç

# KİLİĞİ

öncül hücreler ve olgunlaşmakta olan eritrositlerin oranı artar. Aynı şekilde, bir enfeksiyon halinde lökosit yapan öncül hücreler ve bunlardan gelişen olgunlaşmakta olan hücrelerin oranı artabilir.

Kemik iliği biyopsileri kemik iliğinde kan yapımına katılan hücre oranını değerlendirmekte ve kemik iliğinin stromasıyla kan yapımında olan hücrelerin birbirleriyle etkileşimleri ve orantısal dağılımları için bilgi verir.

Olgun kan hücresini yapmak için değişimler geçirmekte olan kök hücreler, sonunda hangi hücreyi yapacaksa o hücrenin erken dönem hücreleri olarak gelişimlerini sürdürürlerken hücre yüzeyinde içinde buldukları olgunlaşma dönemine ait yapılar taşırlar. Aslında her hücre çevresindeki ortamla iletişimini hücre yüzeyinde bulunan bazı karbonhidrat, protein ve yağ yapısında ya da bunların kombinasyonu ile oluşmuş moleküller vasıtasıyla yapar. Bu moleküller, hücrelerin diğer hücreler tarafından yollanan sinyalleri alması, çeşitli büyüme faktörlerinin bu hücreler



## Kemik İliği Nakilleri

**Orak hücre anemisi**

Normal hemoglobin taşıyan kırmızı kan hücreleri, atar ve toplardamarlar içinde rahatça gezebilme için esnek yapıdadırlar (solda). Orak hücrelerdeki hemoglobin, bir tür sivri kenarlı kristal oluşturur. Bunlar da hücrelerin üst üste yığılmasına yol açabilir (sağda)

**Kemik Yapısı**

Kemik zarı  
Kompakt (sıkışmış) kemik  
Süngerimsi kemik  
İilik

Kanımızdaki elemanlar (kırmızı kan hücreleri, pulcuklar ve beyaz kan hücreleri) kemik iliğinde bulunan kök hücrelerden farklılaşıyorlar.

### Kemik İliği Naklindeki Aşamalar

**Kemoterapi**

Nakilden önce hastanın kendi kemik iliği yok ediliyor.

**Verici İliği**

İлік filtrelenebilir; plazma ve kırmızı kan hücreleri çıkartılıyor.

**Vericiden İlik Alımı**

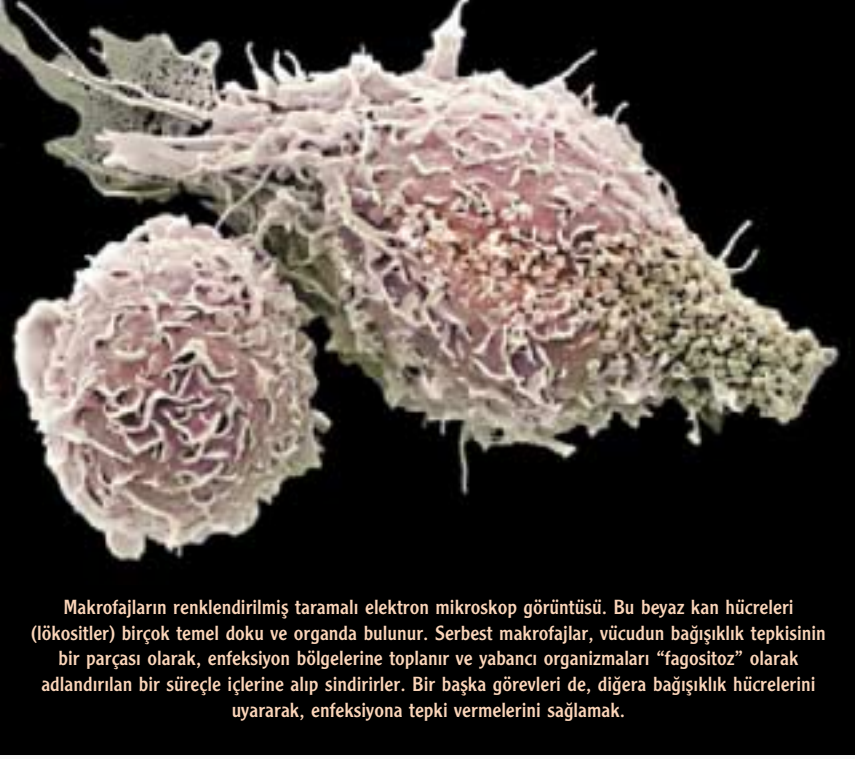
Verici anesteziyle uyutulduktan sonra, leğen kemiğinin, "iliyum tepesi" diye bilinen üst bölümünden ilik çekiliyor.

**Nakil**

Vericinin iliği hastanın damar içine tüple zerkebiliyor.

üzerinde etkilerini gösterebilmesi, bu hücrelerin görevlerini yapacakları yerlerde yerleşebilmeleri ve hücrelerin birbirleri arasındaki etkileşimi sağlamada önemli roller alırlar. Kan hücrelerini oluşturmak üzere değişik olgunlaşma evrelerinden geçen hücreler de, içinde buldukları olgunlaşma döneminde gelişmeleri için kendilerine gereken sinyal ve desteği sağlayacak moleküller taşırlar. Bir sonraki gelişme döneminde bu moleküllerden artık işi bitenler kaybolurken, yeni olgunlaşma dönemi için gerekli olanlar hücre yüzeyinde belirirler. Günümüzdeki gelişmelerin ışığında artık bizler her olgun kan hücresini oluşturan değişik evrelerdeki hücrelerin gelişme evrelerinin her birinde hücre yüzeyinde bulunan moleküller yapıların neler olduğunu bilmekteyiz. Bu moleküller yapıların hangilerinin hücre yüzeyinde bulunduğunu tespit etmek de mümkündür. Tabii ki bu molekülleri tanımak, bu molekülleri belirleyecek karşı yapıları oluşturmak (rekombinant moleküller) bunları işaretleyerek tespit edebilmek (flow cytometry=akım sitometrisi) teknolojiye çok hızlı ilerlemeler sayesinde oldu. Bütün bu teknolojik gelişmeleri kullanarak kemik iliğinde bulunan hücrelerin hangi olgun kan hücresinin hangi gelişme evresindeki hali olduğunu tespit etmek artık yalnızca görünüşleriyle değerlendirmeye bağlı olarak değil fakat moleküller yöntemlerle ve daha büyük bir duyarlılıkla yapılabilmekte. Günümüzde kemik iliği aspirasyonları bu metotlar kullanılarak da değerlendirilmektedir. Kemik iliği aspirasyonu ile alınan hücreler ayrıca kromozomlarında meydana gelmiş olan anormalliklerin tespiti için de kullanılırlar. Anormal klonun hangi kromozom bozukluğunu taşıdığına saptanması bu hücrelerin ileriki davranışları için önemli bilgi verir. Bu bilgi sayesinde hastaya uygulanacak tedavinin yönü belirlenir.

# BAĞIŞIKLI



Makrofajların renklendirilmiş taramalı elektron mikroskop görüntüsü. Bu beyaz kan hücreleri (lökositler) birçok temel doku ve organda bulunur. Serbest makrofajlar, vücudun bağışıklık tepkisinin bir parçası olarak, enfeksiyon bölgelerine toplanır ve yabancı organizmaları "fagositoz" olarak adlandırılan bir süreçle içlerine alıp sindirirler. Bir başka görevleri de, diğera bağışıklık hücrelerini uyararak, enfeksiyona tepki vermelerini sağlamaktır.

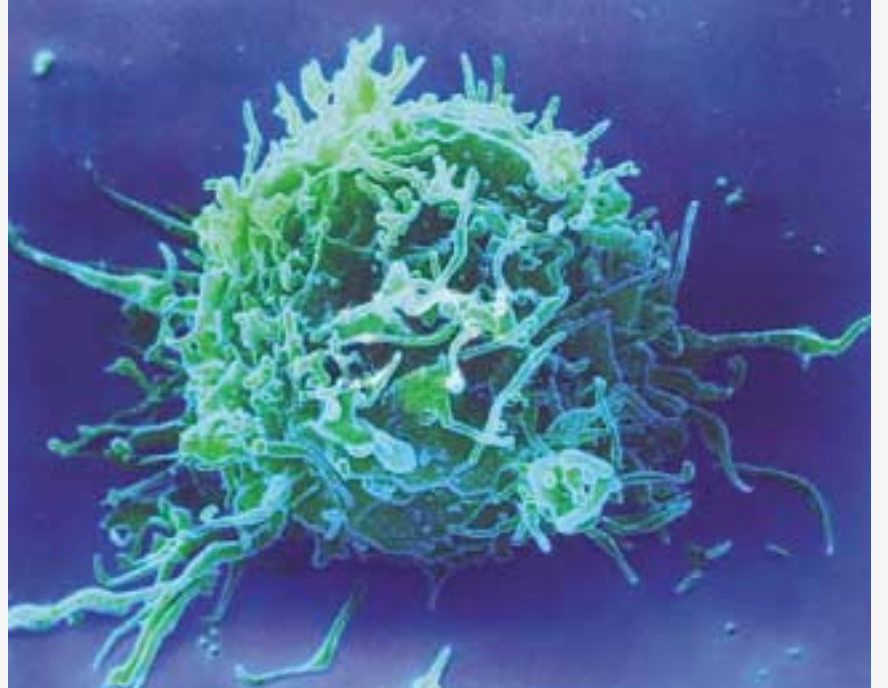
Kan yapımının anlatırında ağır-  
lık myeloid kola (eritrosit, lökosit ve  
trombositleri yapan kol) verildi. An-  
cak, kök hücreden kaynaklanarak  
çoğalan bir de lenfoid kol vardır.  
Lenfoid kol bağışıklık sisteminin tem-  
el hücreleri olan lenfositleri oluş-  
turur.

Lenfositler fonksiyonlarını başlıca  
iki mekanizmayla yaparlar. Bunlar-  
dan birisi yabancı hücreyi tanıma,  
ona doğrudan yapışarak çeşitli salgı-  
larıyla onları yok etmektir. Bu grup  
lenfositler T lenfositleri olarak bili-  
nirler. Bu mekanizmayla yürütülen  
bağışıklık sistemi, hücresele immüni-  
te olarak bilinir.

Diğere mekanizmayla B lenfositle-  
ri tarafından yürütülür. Burada ya-  
bancı hücreye ait yabancı moleküler  
yapılar (antijen) yine bağışıklık siste-  
mine ait özelleşmiş hücrelerce hazırla-  
narak B lenfositlerine tanıtılır. Bu  
tanıma işleminden sonra B lenfosit-  
leri bu yabancı moleküler yapıya  
karşı antikor denilen salgılar salar-

lar. Bu salgılar yabancı hücreye yapı-  
şarak onların ya doğrudan doğruya  
ya da bağışıklık sistemine ait özelleş-  
miş diğere hücreler tarafından yok  
edilmesine yararlar. Bu tür bağışık-  
lık sistemine de humoral immünite  
denilir. Kan yapan kök hücrenin len-  
foid kolu bu hücreleri yapar. Bu sı-  
rada T lenfositleri yabancı hücreyi  
tanımak fakat bu arada kendine ait  
yapıları kollamak ve onları yabancı-  
dan ayırmak için ve fonksiyonları sı-  
rasında işin dozunu kaçırmadan ne-  
rede duracağını kontrol edecek hü-  
cre alt gruplarını da oluşturmak için  
eğitimden geçirilirler. Bu eğitimin  
yeri timus'tur.

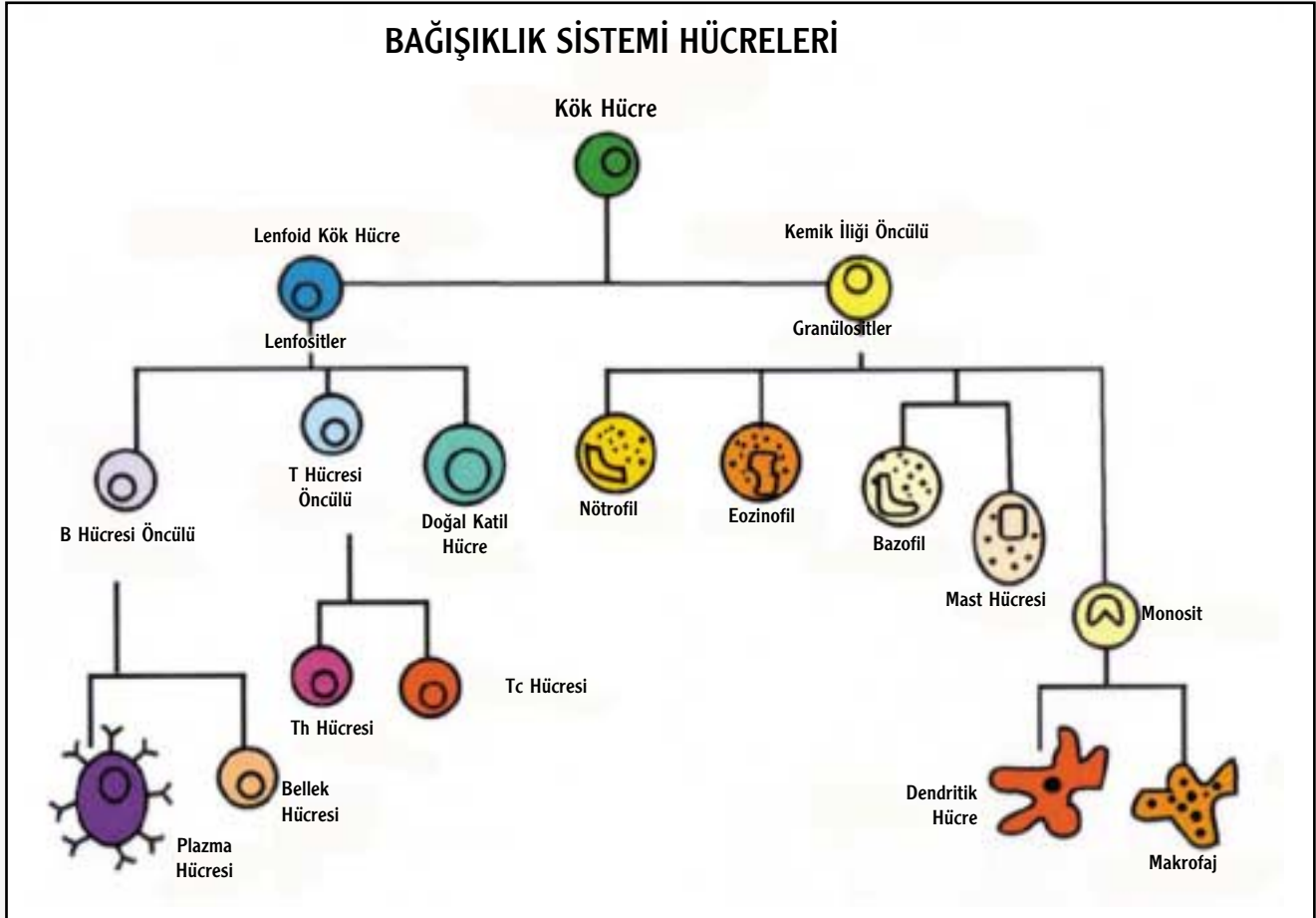
Timus, özellikle anne karnındaki  
bebeğin gelişme döneminde çok bü-  
yük olan sonraki dönemlerde gide-  
rek küçülen, erişkin yaşlarda artık  
bir kalıntı haline dönen ve göğüs  
boşluğunda kalp'in önünde yer alan  
bir organdır. Sakatat olarak yendi-



Beyaz kan hücrelerinden biri olan T-lenfosit ya da T-hücrenin renklendirilmiş taramalı elektron mikroskop görüntüsü. Bu hücrelerin bir özelliği, hücre yüzeyinden uzanan uzun "mikrovillus"lar. T-lenfositleri, AIDS hastalığına yol açan HIV virüsleri tarafından enfekte edilebilirler. Beyaz kan hücrelerinin üç tipi var: granülositler, lenfositler ve monositler. Antikor üretebilen her üç tipi de, vücudu yabancı organizmaların işgalinden koruyan bağışıklık sisteminin parçaları.



# K SİSTEMİ



ğinde uykuluk diye bilinen organ-  
dır. B lenfositleriyse lenf bezleri, ba-  
ğırsak iç yüzü, deri altı, solunum  
yollarının iç yüzleri gibi vücudun  
yabancı yapılarla karşılaşabileceği  
tüm yerlere dağılmıştır. Yani lenfo-  
sitlerin ilk yapım yeri kemik iliği ol-  
makla beraber, gelişimlerini sürdür-  
dükleri evleri hemen tüm vücuttur.  
Bir kere yabancıyı antikorlar gelişt-  
irmek için hazırlıklarını yaparlar ve  
çoğalırlar. Lenfoid kolda bulunan  
hücrelerin kaynak aldığı ve ilk ço-  
ğaldıkları yer kemik iliği olmakla  
beraber, bunların fonksiyonlarını  
yapmak üzere eğitilip olgunlaştıkları  
yerler çeşitlidir.

Lenfositler işlerini yaparken çok  
büyük bir işbirliği halinde çalışırlar,  
değişik kademedeki fonksiyonlar  
için özelleşmiş hücreler vardır. Bu

hücreler ya birbirleriyle direkt temas  
ederek ya da sitokin adı verilen sal-  
gılarıyla haberleşirler. Bağışıklık sis-  
teminin de kendi içinde son derece  
gelişmiş, hiyerarşik bir çalışma düze-  
ni vardır. Bu düzeni bozucu sapmalar  
hastalık olarak karşımıza çıkar.

## Bağışıklık Sistemini Görebilir miyiz?

Bağışıklık sistemi, çeşitli testlerle  
kontrol edilebilir. Örneğin çeşitli  
mikroplara karşı antikor yapabilme  
ve bunların miktarı, çeşitli yabancı  
moleküllere karşı hücresel yanıtlar  
deneylerle ölçülebilir. Lenfositlerin  
yapısal bozukluklarıyla oluşan kan-  
serleri de -aynen myeloid kolda oldu-  
ğu gibi- hem görünümüleri, hem lenf

bezi içindeki yerleşimleri, hem üzer-  
lerinde normalde bulunmaması gere-  
ken yapıları taşımaları, hem de kro-  
mozom anormalliklerinin varlığının  
saptanması gibi metotlarla saptamak  
mümkündür. Bu amaçla lenfositlerin  
biri olan lenf bezleri cerrahi olarak  
çıkartılarak incelenebilir. Lenf bezi  
biyopsisi denilen bu işlemde sonra  
doku hem mikroskop altındaki görü-  
nümü, hem hücrelerin üzerinde taşı-  
dıkları işaretlerin saptanması, hem  
de çeşitli kromozom anormallikleri-  
nin tespiti gibi işlemlerden geçirile-  
rek bozukluğun hangi kademedeki  
kaynak aldığı ne tür bir bozukluk ol-  
duğu, buna göre hastalığın huyu,  
davranış şekli anlaşılabilir.

Şimdi gelelim bu normal düzen-  
deki sapmalara...

# KAN YAPIMINDA NO

Kan yapımı (ve vücuttaki işlevlerin hepsi) tümüyle kontrollü ve tümüyle hiyerarşik bir düzen içinde yürür. Sağlıklı bir toplum düzeni de yasalara uyulması ve düzenin parçası olan kuruluşların birbirleriyle eşgüdümlü olarak çalışmalarıyla sağlanır. Bu düzen içinde herkesin, her kuruluşun bir görevi vardır ve hakları da sınırlıdır. Bu düzenin aksamadan çalışması için de bir otorite iş başındadır. Ancak bir toplum düzeni içinde kurallara uymayanlar, görevini isteyerek ya da istemeyerek (kasten) kötü yapanlar ve bozulan düzenden menfaat umanlar vardır. Önemli olan bu aksaklıkları görüp düzeltmek, önlem almak, yangını başından söndürmektir. Tabii bu iş için kontrol mekanizmalarının sağlıklı kurulması ve iyi çalışması gerekir. Kan yapımı sırasında da normalden sapmalar olabilir. Aslında kan yapım işi (diğer dokularda da hücre yenilenmesini gerektiren çoğalma işlemleri) kontrollü biçimde hücre çoğalması ve farklılaşmasıyla olur. Her gün milyarlarca yeni hücrenin yapıldığı vücutta (sistem ne kadar iyi çalışıyor olsa bile) hatalı üretimler olur. Çünkü bir çoğalma işlemi, daha önce çoğalma işlemini tamamlamış bir hücrenin belli bir süre istirahat ettikten sonra tekrar uyanarak çoğalma için gereken güçü ve malzemeyi depolaması, çoğalma işleminde görev alacak hücre elemanlarının bu görev için yeterince güçlenip birikim yapması ve bölünerek bir hücreyken iki hücre olacak genetik malzemenin ve destek elemanlarının yeterli düzeye geldikten sonra bölünme işleminin gerçekleşmesiyle olur. Hücre siklusu (devinimi) ismiyle bildiğimiz bu işlemlerdeki herhangi bir aksama, hatalı hücre yapımıyla sonlanır. Özellikle genetik bilgiyi taşıyan kromozomların uygun oranda iki kısma ayrılmaması (hipo ya da hiperploidi), ya da kromozomlarda olabilecek kırılmalar, kırılmış parçaların başka kromozomların yapıları içine yerleşmeleri (translokasyon), kırılmış kromozomların yok olmaları (delesyon) ya da kromozomların kırıldıktan sonra bu kez ters dönerek aynı ya da başka kromozomlara yapışmaları (inversiyon) sonunda hilkat garibesi sayabileceğimiz tuhaf özellikleri olan hücrelerin oluşmasına yol açar. Kromozomlardaki bu anormalliklerin oluşması, bazı iç ya da dış faktörlerin uyarısıyla gerçekleşebilir. Bazen de, bu tür tuhafıkların oluşmasını açıklayacak bir neden bulunamayabilir. Aslında bu aksaklıkların oluşmasının uygun açıklamaları vardır da biz hepsini bilmiyoruz. Bilim bunları çözmeye yolunda ilerliyor.

Hatalı üretilmiş ve gerçek görevini yapamayan, hatta kendi başına başka işler yapmayı kendine iş edinen bu

hücreler, bağışıklık sisteminin hücreleri tarafından yüzeylerinde taşıdıkları normalde olmayan işaretler aracılığıyla tanınırlar ve yok edilirler (kanser immünolojisi). Yani daha işin başından hatalı gelişme önlenir. Toplumlarda da normal düzenin dışına çıkacak olay ve davranışlar daha başında hoş görülmez, cezalandırılır ve anında yok edilmezse sonradan neler olabileceğini kan hastalıkları örneğinde görelim.

Her ne sebeple olursa olsun normalin dışından bir hücre gelişimi bağışıklık sistemi tarafından yok edilmeye çalışılırken, normalden sapsın olan hücre de (her canlının yaptığı gibi) kendini kurtarmaya, çeşitli yollarla bağışıklık sisteminden saklanmaya, onu kandırmaya çalışır (tümör kaçış yolları). Anormal hücre bu kaçış olayında başarılı olursa çoğalarak güçlenir. Anormal hücreler bir kan hücresinin gelişim evresinde herhangi bir hücrenin herhangi bir olgunlaşma kademesinden kaynak alabilirler. Artık bu hücreler anormal olduklarına göre öncelikle herhangi bir hiyerarşik düzeni tanımadan çoğalırlar. Çoğalmaları gerekli mi? Yoksa değil midir? Bu, hücreler için önemli değildir.



Orak hücre kansızlığında, normal kırmızı kan hücreleriyle orak hücreleri arasındaki farklar görülüyor. Orak hücre kansızlığı, oksijen taşıyan hemoglobinin yapısının bozulduğu, kalıtsal bir kan hastalığı. Oksijenini kaybeden hemoglobin, kırmızı kan hücrelerinin orak şeklini almasına neden oluyor. Sonuçta kemik ağrısı ve organlarda hasar ortaya çıkıyor. Orak hücreler, kan içinde kolaylıkla yok edilebiliyorlar. Hastalığın etkili bir tedavisi henüz olmasa da belirtileri ortadan kaldırmaya yönelik tedaviler var.

Bunların tek düşündüğü kendileridir. Hiçbir düzene bağlı olmadan, olgunlaşmadan, hiçbir görev yapmadan yalnızca çoğalırlar. Enerji kaynakları bedendir. Bedeni sömürürler. Anormal hücreler hücre yüzeylerinde normalde olmaması gereken moleküller ve yapılar taşırlar. Bu özellikleri onların normal hücrelerden ayrılmasını sağlar. Hücrelerin yüzeylerinde anormal özellikler taşıyan yapılar taşınması onların gelişme ve sonsuz çoğalmaları için gerekli olabilir. Üzerinde taşıdıkları bu anormal yapılar bu hücrelerin kaynağı (myeloid ya da lenfoid hücre kaynaklı) ve huyu hakkında da bilgi verir. Tıp dilinde bu tür anormal hücreler kanser hücreleri olarak bilinirler. Kan yapımıyla ilgili hücrelerin kanser hücreleri haline gelmesiyle oluşan bu tür hastalıklara kan kanserleri (lösemiler) denilir. Bu hücreler çoğalarak kemik iliğini doldurur, böylece kemik iliğinde normal hücrelerin kan yapımını bozarlar. Ayrıca çeşitli salgılar yaparak da normal kan yapımını engeller. Bu hücreler hızını alamayarak kan dolaşımına çıkarlar, hatta başka organlarda yerleşerek oralarda da çoğalıp bu organların görev

yapmalarını da engellerler. Kan yapılmadığı için yaşlanarak normal ömrünü tamamlayan eritrositler, beyaz kan hücreleri ve trombositlerin yerine yenileri gelmediği için kansızlık, mikroplarla mücadele yeteneğinde bozulma, sık enfeksiyonlar, enfeksiyonlarla başa çıkamama, ve kanamalar görülür.

Kan hücrelerinin yapısal bozukluklarına bağlı hastalıklar, her zaman bu kadar ağır olmayabilir. Bazen yapısal bozukluklar, hücrelerin olgunlaşma yeteneğini tümüyle bozmaz; fakat düzensiz ve programsız olarak çoğalmalarına yol açarlar. Hücrelerin bu çoğalması genel olarak bütün kan hücrelerini ilgilendirse bile, bazı kan hücreleri için durum daha belirgin olabilir. Bu tür kanserler, kemik iliğini dolduran değişik olgunlaşma evrelerindeki hücrelerin kana, oradan da dokulara (başlıca dalak ve karaciğer) ilerlemesiyle sonlanır. Bu tür kan kanserlerine kronik myeloproliferatif hastalıklar (içlerinde bir tanesi de kronik myeloid lösemidir) denir. Bu hücrelerin dur durak bilmeden çoğalmasına yol açan kromozom bozukluklarına yenilerinin eklenmesiyle hastalık akut lösemi şekline dönebilir.

Bazen yapısal bozukluk kan yapımının hatalı olarak sürdürülebilmesine yol açar. Burada kan hücrelerinin kana salınacak olgunluğa erişmesinde sıkıntı vardır. Çünkü olgunlaşmanın bazı evrelerini başa

# ANORMAL DIŐI OLAYLAR

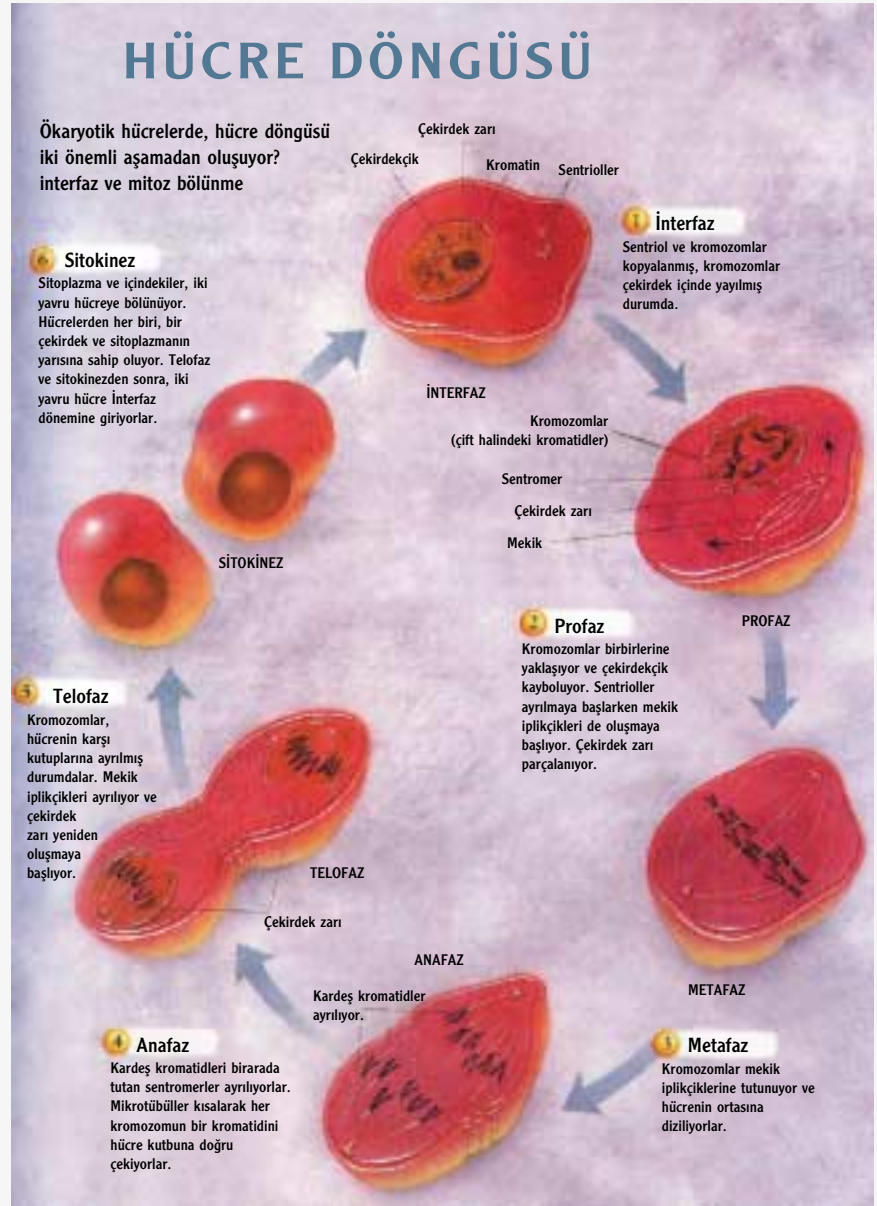
ıyla gerçekleŐtirmek, sonunda yapılan kan hücresinin yeterli fonksiyon gorememelerine yol açar. Dolayısıyla, yeni kan yapımı olsa bile yapılan kan hucresleri sayıca ve fonksiyonları itibarıyla yetersiz olurlar, bu hucreslerin yaşam sucresleri de normale göre daha kısa olabilir. Dolayısıyla bu tür hastalığı olan kiŐiler kan-sızlık (anemi), sık enfeksiyonlar, kanamalar-dan Őikayet ederler. Bu grup hastalıklara Mye-lodisplastik Sendrom (MDS) denilir. MDS de kendi içinde değişik alt gruplara ayrılır. MDS, losemiyle aynı Şey değildir. Fakat bu hastalıkta da kan yapımında hem nicelik, hem de nitelik olarak bozukluk vardır. Bunların bazıları akut lösemiye ilerlerler. Bu hastalığın kaynak aldığı bozukluk da değişik kromozom hasarları olabilir.

Bazen anormal yapıya bürünen kan hücresi, lenfoid koldan kaynak alabilir. Bağışıklık sisteminin temel hucresleri olan lenfositlerin hastalıkları, akut lenfositik lösemi, kronik lenfositik lösemi, lenfoma, Hodgkin hastalığı, multiple myeloma diye isimlendirilen değişik isimlerle anılan değişik özellikte ve değişik kademelerden kaynak almış kanserlerdir. Gerçi bu hastalıklar değişik özellikler taŐısa bile, hastalığın baŐlangıcında lenfoid sistemin değişik kademelerinden kaynak alan anormal bir yapıya bürünme ve büründü yapının anormal özelliklerini gösteren anormal oğalmalar görülür.

Lenf sisteminin anormallikleri, değişik huy ve davranışlar gösterebilir. Bazıları, ortaya çıkmalarından sonra -tedavi edilmezlerse- kısa sürede ölümle sonlanır. Bazılarıysa, hastaya belirgin bir zarar vermeden yıllarca sessiz kalabilirler. Hatta bunların bir kısmı tesadüfen yakalanırlar. Huyu ne olursa olsun, hastalığın yaygınlığı tedavi planlarının yapılması için çok önemlidir ve hastalık tanısı konduktan sonra vücutta nerelerde, ne kadar yaygın olduğunu tespit etmek için bilgisayarlı tomografiler, lenf bezi, kemik iliği biyopsileri gibi metotlarla incelemeler yapılmalıdır.

Bütün bu hastalıklarda ana özellik başlangıçta bir kanser hücresi haline dönmek üzere değişim geçiren bir hücresinin bağışıklık sisteminin zayıflığı ya da bu hücresinin kendini iyi saklaması sonucunda yaŐama Őansı bulması ve tek bu hücreden çoğalan kendine benzerlerin vücudu tahrip etmesidir. Yani bozuk hücresinin (klon) soyundan gelenler, yalnızca onun özellikleri ve huyunu gösteren tek özellikli kanser hücresi topluluğu haline gelmektedir (monoklonalite). Oysa normal kan yapımı sırasında değişik sayıda kök hücreden kaynak olarak olgunlaŐan ve çoğalan hucresler topluluğu vardır. Bunlar belli düzen içinde aynı hedefe doğru yuruseler bile, kaynak aldıkları kök hucresler çok sayıdadır ve bu hucreslere ait yapısal nüansları bünyelerinde barındırırlar (poliklonalite).

Kemik iliğinde kan yapımını ilgilendiren bir deđiŐer hastalıklısa kemik iliğinin susması ve kan



yapımı iŐini yapmamasıdır. Bir başka deyişle kemik iliği normal kan yapımı iÇine son vermiŐ ve öl gibi bomboş kalmıŐtır. Bu hastalarda kemik iliği, yağ dokusunun istilasına uđramıŐtır. Hastaların yaŐlanmasıyla yıkılan kan hucresleri yerine yenisi yapılmamaktadır. Buna bağlı olarak kanda eritrositler, beyaz kucresler (bilhassa lökositler) ve trombositler sayıca çok az değerlere duŐerler.

Bunun sonucunda kansızlık (anemi), hastalıklara direncin azalması ve sık yaŐanan ve tedavisi güç olan enfeksiyonlar ve kanamalar görülür. Burada kök huce ya da kök hücresinin evini oluşturan kemik iliği stromasına ait birtakım bozuklukların bu hastalığın oluşmasına neden olduğu duŐunulur.

Aplastik anemi adıyla bilinen bu hastalığın oluşması için bilinen bazı sebepler vardır. Bun-

lar arasında çeşitli ilaçlar, kimyasal maddeler, ağır metaller, radyasyon, çeşitli virus enfeksiyonları sayılabilir. Hastaların te ikisinde gerçek bir sebep gosterelemez. Bunların bir kısmının bağışıklık sisteminin kendi hucreslerine (yanlıŐ olarak) saldırıŐının hastalığın sebebi olabileceği duŐunulur. Her ne sebeple olursa olsun sonuç kan yapımının durmasıdır.

Bazen kan yapan kök huce ve kemik iliğinin kendi hucresleri (stroma) sağlıklıdır. Ancak kemik iliği başka bir yerdeki kanser hucresleri tarafından işgal edilmiŐtir. Her turlu kanser kemik iliğine de atlayabilir (metastaz) fakat kemik iliğini işgal etmeyi en sevenler meme, akciğer, mide-bađıŐsak sistemi kanserleridir. Kemik iliğinin bu Şekilde işgal edilmesi de kan yapımını bozarak kansızlık (anemi), kanamalar, enfeksiyonlara dirençte azalma yapabilir.

# KAN YAPIMINI İLGİLENDİREN



Durum çok ümitsiz midir? Yapılacak bir şey yok mudur? Kötülüğe (hastalığa) teslim mi olalım? HAYIR

Kemik iliğindeki hücresel bozulma, bu normalden sapmış hücrelerle savaşarak giderilmeye çalışılır. Madem anormal bir klon etrafı sarmış, idareyi ele geçirmiştir, onları yok etmek için savaşılmalıdır. Bu anormal hücreler (kanser hücreleri), sağlam normal kan hücrelerini üretme yeteneğindeki kök hücreleri haydutlukla susturup normal fonksiyonlarını yapmasını engellerler. Bu durumda normal kök hücreleri faaliyetlerine ara verip yer altına çekilirler. Tedavinin esası, anormal klonu (kanser hücreleri topluluğunu) ortadan kaldırarak normal kök hücrelerin faaliyetlerine tekrar başlaması için zemin hazırlamaktır. Anormal hücreler ölünce artık kendisini rahatsız edecek kötü etkilerden kurtulan normal kök hücreler yeniden normal kan hücrelerini yapmaya başlayacaktır. Sonunda bu bir savaştır. Bu savaşta silahlar hücre öldürücü ilaçlardır. Bu tür tedaviye kemoterapi denilir. Kemoterapi, kanser hücresine etkinken normal hücrelere de zarar verir. Yani ilaçları verdiğiniz zaman "git yalnızca kanser hücrelerini öldür, öbürlerine dokunma" deme imkanınız yoktur. Burada temel, kanser hücrelerinin kemoterapide kullanılan ilaçlara daha duyarlı olmasıdır. Böylece, belli dozlarda kullanılan ilaçların kanser hücrelerini öldürmesi, fakat normal hücreleri etkilese bile onları öldürmeden normal fonksiyonlarını yapabilir halde kalmalarını sağlaması hedeflenir. Bu da, ilaç dozlarını hassas biçimde ayarlamayı gerektirir. Öyle ki, ilaç kanser hücrelerini öldürecek kadar yüksek dozda, fakat normal hücreye zarar vermeyecek kadar düşük dozda olmalıdır. Bu hedefe ulaşmakta yalnızca bir ilacı kullanmak yerine değişik mekanizmalarla kanser hücrelerini değişik yerlerden vuran ilaç kombinasyonlarını kullanmak daha akılcı olmaktadır. Her şeye karşın, bu ilaçların tesiriyle sağlam hücreler de etkilenmekte, tedavi sırasında bulantı, kusmalar, (bazı ilaçların etkisiyle) cilt

renginde değişimler, sinir sistemi, solunum sistemi, kalp ve dolaşım sistemi, karaciğer, pankreas, bağırsak hücrelerinde gelip geçici, bazen de kalıcı zedelenmeler olabilmektedir. Hastaları en çok üzen, saç dökülmeleridir. Saç oluşturan hücrelerin de tedaviden etkilenmesiyle saçlar dökülebilmektedir. Ancak tedavinin etkisi geçince saçlar eskisi gibi yeniden çıkmaktadır.

Bu tedaviler sonucunda kemik iliğini işgal eden kanser (lösemi) hücreleri ölünce kemik iliği bomboş kalır. Kemik iliğinde yalnızca stromayı oluşturan ev sahipleri vardır. Normal kan yapacak kök hücrelerin yeniden faaliyetlerine başlayarak normal kan hücrelerini oluşturacak şekilde olgunlaşım çoğalmaları yaklaşık üç haftalık bir zamanı gerektirir. Bu süre içinde hastaya gerekli olan olgun kan hücreleri (eritrositler ve trombositler), dışarıdan (başka insanlardan bağış yoluyla sağlanan kanlardan) karşılanır. Beyaz kürelerin düşük olduğu dönemlerde meydana gelen enfeksiyonlarla başa çıkmak için etkili antibiyotikler ve çeşitli mantar, virus ilaçları verilir. Tabii bu ilaçların da yan etkileri göz önüne alınarak hastaya uyacak en etkili kombinasyonlar uygulanır. Burada her hastaya uygun tedavi rejimleri hastalığın ve hastanın özellikleri göz önüne alınarak seçilir. Yani tedavide konfeksiyon işi yoktur. Her hasta için tedavi -belli kurallara uyularak- ayrı planlanır. Amaç hastayı yeni kan hücreleri ortaya çıkana karşı yaşamda tutmaktır.



Bir kanser türü olan kronik lenfositik lösemili bir hastaya ait kan hücrelerinin, taramalı elektron mikroskop görüntüsü. Hastalığın sonucu olarak, anormal beyaz kan hücrelerinin (lenfositlerin -burada beyaz renkli olan) dolaşımdaki düzeyi artar ve kırmızı kan hücreleri (kırmızı) de dahil olmak üzere, diğer kan bileşenlerinin düzeyi düşer.

Lösemi hücrelerinin tedaviye verdikleri yanıt farklı olabilir. Bazen tedavi lösemi hücrelerini tümüyle öldürürken, bazen bu hücreler tedaviye kısmen dirençli çıkar, bazen de tümüyle dirençli olup tedavi tümüyle etkisiz kalabilir. Bu durum biraz da lösemi hücrelerinin kendilerini ilaçlara



Kronik lenfositik lösemili bir hastanın, bir filtre üzerindeki kan hücrelerinin taramalı elektron mikroskop görüntüsü. Hastalığın sonucu olarak kan dolaşımındaki düzeyleri artan beyaz kan hücreleri (lenfositler) mor renkte görülüyor.

# N BOZUKLUKLARIN TEDAVİSİ

karşı koruma ve saldırganlık mekanizmalarının gelişmişliğiyle ilgilidir. Bu durumda tedavi başka ilaçlarla tekrarlanır. Tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi kemik iliğinin değerlendirilmesiyle yapılır.

Lösemi teşhis edildiğinde vücutta ortalama  $10^{12}$  lösemi hücresi vardır. Bir başka deyişle kişi kendini lösemi hücreleri bu seviyeye kadar çoğalıp kan yapımını bozduğu zaman hasta hissetmeye başlar. Lösemiye karşı etkili tedaviler bu hücrelerin belli bir oranını öldürür. Diyelim ki bir tedavi %99,999 oranda etkiliyse bu durum her 100,000 hücreden birinin sağ kalması demektir. Buna göre başlangıçta  $10^{12}$  olan lösemi hücresi sayısı  $10^7$  ye kadar düşer. Lösemi hücresi sayısının bu kadar düşmesi sonucunda normal kök hücreler yeniden canlanır. Normal kan yapımaya başlar. Kemik iliği incelendiğinde bu kadar azalmış lösemi hücresi normal kan yapımının sürdüğü kemik iliğinde fark edilmeyebilir. Gerçi hücre işaretleme teknikleriyle bu hücrelerin tümüyle temizlenmediği tespit edilebilir. Ancak, ilk tedavilere çok iyi yanıt alınsa bile lösemi hücrelerinin tümüyle yok edilemediği bilinen bir gerçektir. Bu nedenle kemik iliğinde normal kan yapımı yeniden başlayıp, hasta kendini toparladıktan sonra fazla ara vermeden (çoğu kez farklı doz ve kombinasyonlarla) ilk tedaviye benzer ağır kemoterapiler tekrarlanır. Bu tedavilerin de sonucunda ilk tedavide oluşan sıkıntılar yaşanır. Burada amaç tümüyle temizlenememiş lösemi hücrelerinin tekrar çoğalmasına izin vermeden bunları sayıca azaltmaktır (mümkünse sıfıra getirmektir). Çünkü lösemi hücreleri de yaşamak için verilen ilaçlara ve tedavilere karşı koyacak mekanizmalar geliştirirler. Bu nedenle tedavi kürleri bu hücreleri aldatacak, dirençlerini kırarak kombinasyonlarla sürer. Lösemi hücrelerinin direnç mekanizmaları ve bunlara karşı gelme yolları bilim adamlarının üzerinde çok çalıştıkları konulardandır.

Lösemi tedavisi yukarıda anlatılan tekrarlamalarla 4-5 defa üst üste yapılabilir. Bazı lösemi türlerinde (akut lenfoblastik lösemiler) hastalığın huy olarak daha başlangıçta çevre dokulara (özellikle beyin, omurilik, testis ve yumurtalıklar) yayılabildiği bilindiği için bu bölgelere yönelik özel tedaviler yapılır. Bunun için bel kemiğinin arasından beyin omurilik sıvısı içine girerek kemoterapi ilaçları verilebilir, ya da beyin ve omurilik bölgelerine ışın tedavisi (radyoterapi) uygulanabilir.

Bütün bu tedavilerle hastalık tümüyle iyileşebilir. Buna tam şifa denilir. Fakat bazen hastalığı tümüyle temizlemek mümkün olmayabilir. Az miktarda lösemik hücre her şeye karşın hayatta kalmayı başarmış olabilir (minimal rezidüel hastalık). Minimal rezidüel hastalığı tespit etmek için çeşitli moleküler metotlar kullanılmaktadır. Bu hücreler daha sonra yeniden çoğalarak hastalığın tekrarlamasına yol açabilirler (nüks = relaps). Hastalığın nüksetmesiyle aynı belirtiler ortaya çıkar. Nüks olayı lösemi hücrelerinin tedavisi oldukça dirençli ve huysuz olduğunu gösterir.



Bağışlanmış kandan plazmanın ayrılması süreci. Kanın sıvı kısmı olan plazma, diğer bileşenlerden ayrıldıktan sonra dondurularak saklanıyor. Plazmada besinler, tuz ve çeşitli proteinler yer alıyor. Bunlar, temelde hastalık yapıcı mikroorganizmalara karşı savaşan antikorlar ve kan pıhtılaşmasında görev alan proteinler. Plazma, hemofili ve başka kanama bozukluklarının tedavisinde kullanılıyor.

Bu durumda seçilecek tedavi yöntemleri değişik ilaçları daha yüksek dozlarda kullanılmaktadır. Bazı lösemi türlerinde (akut lenfoblastik lösemi) nüks'ten korunmak için rezidüel hastalığı devam-

lı baskı altında tutmak için idame tedavisi denilen tedaviler uygulanır. Bu tedavilerin süresi yaklaşık iki yıldır. Bazı lösemi türlerindeyse (akut myeloblastik lösemi) bu tür tedavilerin hastalığın nüksetmesini önlemediği, hastanın yaşam süresini uzatmadığı bulunmuştur. Bu nedenle bu tür lösemilerde idame tedavisi yapılmaz.

Her şey sağlam kan yapacak kök hücreleri korumak uğruna olmaktadır. Lösemi hücrelerini öldürürken normal kan yapacak kök hücreleri öldürmeden sağ tutmak uğruna ilaç dozları çok yüksek tutulamamaktadır. Aslında mesele yalnızca kan yapan kök hücreyi korumak değildir. Aynı zamanda kalp, akciğerler, karaciğer, barsak, sinir sistemi v.s gibi vücudun diğer organlarına da kalıcı hasar vermemek gerekir. Bu amaçla tedavide kullanılan doz belli bir sınıra kadardır. Bu dozda tedavi lösemi hücrelerini tümüyle temizlemekte yetersiz kalıyorsa, daha yüksek dozlar vermek gerekebilir. Bu durum, öncelikle kan yapan kök hücrelerin ölümü demektir. Kan yapan kök hücrelerin ölümüne lösemi hücreleri temizlense bile kemik iliğinde yeni kan yapacak kök hücre olmadığı için kanın yapılamaması ve sonunda yaşamın son bulması demektir. Yani kaş yaparken göz çıkarılması olur.



Kronik lenfoid lösemili bir hastanın beyaz kan hücrelerinin (lökosit) taramalı elektron mikroskop görüntüsü. Hücrelerin yüzeyi, "mikrovillus" denilen küçük, kısa uzantılar barındırıyor.

# KAN YAPAN KÖK



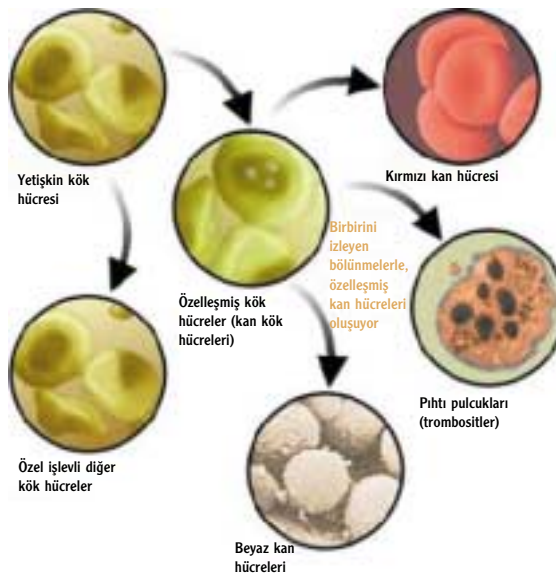
Nakil için kullanılacak kök hücre, hastanın kendisine ya da bir başka sağlıklı insana ait olabilir. Hastanın kendi kök hücreleri kullanılacaksa; Sağlam kök hücreler vücut dışında toplanır, özel metotlarla dondurularak saklanır, çok ağır tedaviler verildikten sonra tekrar hastaya geri verilir. Böylece ağır tedaviler sonucu tümüyle ölen kök hücreler nedeniyle yeniden canlanma ümidi kalmamış kemik iliğine hastanın tedaviden etkilenmemiş, dışarıda dondurularak saklanmış kök hücreleri tekrar (deyim yerindeyse) ekilir. Bu kök hücreler, kemik iliğinde tekrar yerleşerek normal kan yapımını başlatırlar. Buna hastanın kendi kendisinden (otolog) kök hücre nakli denilir. Otolog kök hücre nakliyle lösemi hücrelerini eskisine oranla daha etkili biçimde yok etmek mümkündür. Ancak, hastanın kendi kök hücreleri saklanmak üzere toplanırken bunların arasına karışabilen lösemi hücrelerinin tekrar hastalık oluşmasına yol açması mümkündür. Bu nedenle toplanan kök hücrenin içindeki lösemi hücrelerini tanıyarak bunları ayıklama metotları geliştirilmiştir. Genellikle moleküler metotlar kullanılarak yapılan bu ayıklama işleminin kök hücreye zarar verme ihtimali de yüksektir.

Daha iyisi kemik iliğini tekrar canlandırmak için hastanın kendi kök hü-

relerini kullanmamaktır. Yani kemik iliği bir tarlaya bu tarlaya kendi malımız olan yerli tohum değil de ithal malı, yabancı tohum ekmektir. Bunun için tohumun tarlanın şartlarına uyması gerekir. Bunu anlamak için de çeşitli testler yapılabilir. Bu durum insan vücudunda doku uyumu denen dokular arası benzerliklerin sağlanabilmesiyle mümkündür. Doku uyumunu sağlayan

şey (eritrositler hariç) her hücrenin yüzeyinde bulunan yapılardır. Bu yapılar bağışıklık sisteminin vücuda ait hücreleri yabancı hücrelerden ayırt edebilmesini sağlar. Bu yapılarda en ufak farklar bile bağışıklık sisteminin hücreleri tarafından (lenfositler) yabancı hücrenin tanınması ve reddedilerek vücuttan atılmasına yol açar. Doku uyum antijenleri (Major Histocompatibility

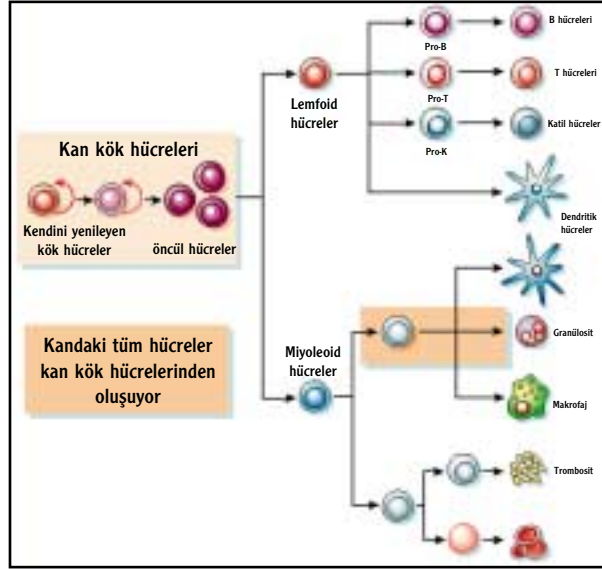
Antigens) olarak bilinen bu yapılar insanında 6. kromozomun üzerinde bulunan genler tarafından belirlenir. İnsanda her kromozomdan iki tane vardır. Bunların birisi anneden, birisi babadan gelir. Bu durumda kardeşler arasında anne ve babalarından aynı kromozomu almış olanların doku uyumları da tam olacaktır. Bunun gerçekleşme olasılığıysa %25 tir. Bu olasılık rasgeledir. Tek kardeşi olup da doku uyumu tam olan kardeşler olabildiği gibi birçok kardeşi olup da hiçbiri arasında doku uyumu olmayan kardeşler de vardır. Doku uyum antijenlerini laboratuvarında belirlemek ve tanımlamak mümkündür. Bu şekilde doku uyum antijenleri birbiriyle tümüyle uyumlu insanlar arasında kök hücre nakli yapmak mümkündür. Bu durumda bir lösemi hastasında normal kan yapımını sağlayacak kök hücreleri bile öldürecek bir kemoterapi (bazen buna radyoterapi de eklenir) üzerine doku grubu



# KÖK HÜCRE NAKLİ

tam uyumlu bir insanın kök hücreleri verilerek kemik iliğinde yeniden kan yapımını sağlamak mümkündür. Buna allogeneik kök hücre nakli denir. Bu tür kan yapan kök hücre nakilleri -bu kök hücreler aynı zamanda bağışıklık sisteminin de kök hücreleri olduğundan- bir yerde yalnızca kan yapan hücrelerin değil, aynı zamanda bağışıklık sisteminin hücrelerinin (lenfositlerin) de nakledilmesidir. Bu nakil işlemi başarıyla sonuçlanırsa, hasta (alıcı) tüm dokularıyla kendisiyken kan dokusu ve bağışıklık sistemi verici kaynaklı olacaktır. Buna Chimera (kimera) denir. Chimera grek mitolojisinde başı aslan, gövdesi keçi, kuyruğu ejderha kuyruğu olan canavarın adıdır.

Ancak, doku uyumu tam olsa bile, nakledilen kök hücreler ve ondan kaynaklanan (vericiye ait) hücrelerle bu hücrelerin nakledildiği hastanın (alıcı) doku antijenleri arasında ufak yapı farklılıkları olabilir. Bu yapısal farklar alıcının bağışıklık sistemini oluşturan lenfositlerin nakledilen kök hücreleri yabancı tanınmasına ve reddetmesine yol açabilir. Bu durum, nakledilen kök hücrelerin alıcıda tutunamaması ve dolayısıyla yeni kan yapımını başlatamaması demektir ki kendi kök hücreleri de ağır tedavilerle yok olmuş hastada böyle bir durum felaket demektir. Bu nedenle hastanın kendisine başka bir insandan (çoğunlukla kardeşinden) nakledilen kök hücreleri her ne olursa olsun reddedememesi için hastanın bağışıklık sistemini tümüyle çökmek ve yok etmek için hazırlayıcı tedaviler yapılır. Artık doku grupları arasındaki ufak farklar hasta tarafından algılanamayacak ve verilen başka bir insana ait kök hücreler hastada yerleşerek verici insanın özelliklerini taşıyan kan hücreleri üretilecektir. Bu arada -alıcının bağışıklık sistemi yok edildiği için- alıcı her türlü mikroplara ve bunların yarattığı enfeksiyonlara açık olacaktır. Bu durum, vericinin kök hücreleri vericinin özelliklerini taşıyan bağışıklık sistemini yeniden inşa edene kadar sürecektir. Vericiye ait kök hücrelerden yeniden yapılan bağışıklık sisteminin alıcıya alışması ve tam bir işlevsellik kazanması, yaklaşık bir senelik bir zamanı gerektirir. Bu arada hastayı çeşitli mikrop-lara karşı korumak için etkili tedaviler yapılır. Ancak madalyonun bir de ters yüzü vardır. Kök hücre nakilleri yapılırken kök hücrelerle birlikte hastaya verilen vericiye ait lenfositlerin ya da vericinin kök hücreleri tarafından yapılan lenfositlerin hastayı (alıcıyı) yabancı tanınması sonucu bu hücreler hastanın dokularını tahrip etmek üzere ona saldıracaktır. Buna yamanın (graft) ev sahibine (host) karşı yarattığı hastalık anlamına Graft versus Host Hastalığı denir. Yani deyim yerindeyse bu durum dağdan gelenin bağ-dakini kovmasıdır. Bu hastalık şiddetliyse hastanın ölümlüyle sonuçlanabilir. Onun için bu hastalığı kontrol altında tutabilmek için vericiye ait



bağışıklık sistemi hücrelerini (lenfositleri) baskılayacak tedaviler (immüno-süpresif tedaviler) yapılır. Aslında her musibetten bir de hayır doğar. Vericiye ait lenfositler alıcıya ait dokulara saldırırken alıcıda her şeye karşı yaşamını öyle ya da böyle devam ettiren ve ileride hastalığın nüks etmesine yol açacak kanser hücrelerini de yabancı tanıyarak onlara da saldırır. Çünkü alıcıdaki kanser hücreleri de vericinin yabancı tanıdığı alıcıya ait doku grubu antijenleri taşımaktadır. Bu durum graft versus lösemi (ya da kanser) olarak bilinir. Graft versus lösemi, kanserle yalnızca ilaç vererek değil fakat bağışıklık sisteminin hücrelerini de savaş alanına sürerek savaşmamızı sağlar. Bu nedenle başarılı bir allogeneik kök hücre nakli sonrasında nüks olayı son derece azdır. Graft versus Host hastalığı başlangıçta vericinin lenfositleri tarafından kendisine yabancı hissettiği alıcı dokularına karşı giriştiği hayrat savaştır. Zaman içinde verici lenfositleri alıcı dokularını tanıyarak onlara bu kadar hoyrat davranmayacak, hatta bir süre sonra alıcı dokularını kendinden saymaya başlayacaktır. Buna bağışıklık sisteminin toleransı (immü-nolojik tolerans) denir.

Allogeneik kök hücre nakli lösemiyle savaşta en radikal tedavi biçimi olarak görülse bile, hastayı en çok yıpratıcı ve ağır bir tedavi biçimidir. Bu nedenle bu tür tedavilerin yapılacağı hastaların bu tedaviyi kaldırabilecek kadar genç ve dayanıklı olması beklenir. Son zamanlarda daha hafif tedavi yöntemleriyle aynı sonucu almayı, graft versus host hastalığıyla daha etkili biçimde başa çıkabilmeyi, graft versus lösemi etkisini ön plana çıkarabilmeyi, doku grubu tam uyumlu kardeşi olmayanlar için toplumda hastayla aynı doku grubundan ve kök hücrelerini verebilecek gönüllüler bulmayı (kök hücre bankaları) sağlayacak yöntemler üzerinde çalışılmaktadır.

Yukarıda lösemi için anlatılanlar, kemik iliğinde kan yapımıyla ilgili diğer hastalıklar için

de geçerli sayılmaz. Her hastalığın tedavisi kendine özgüdür. Tedavide temel ilke, hastalığı değil hastayı iyi etmektir. Öyle hastalıklar vardır ki ilerlemeleri çok yavaştır, hastaya verdikleri rahatsızlık çok azdır, buna karşılık tedaviye dirençleri çok fazladır (kronik lenfositik lösemiler, bazı düşük dereceli lenfomalar, bazı myelodisplastik sendromlar, bazı myeloproliferatif hastalıklar). Bunların bazıları tesadüfen ortaya çıkabilir. Bu durumlarda hastalığı mutlaka yok edeceğim diye saldırgan tedavilerin içine girmek hastaya faydadan çok zarar verir. Bu kişilerde tedavi kararı ve tedavinin ne olacağı kişinin yaşına, fizik gücüne, diğer organlarının sağlığına, ayrıca başka hastalıklarının olup olmasına göre değişir. Bütün bu kriterlere göre verilecek tedavilerin sağlayacağı fayda kadar bu tedaviler dolayısıyla hastanın göreceği zararlar da değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme her hasta ve hastalık bazında yapılmalıdır. Ancak bu hastalıklar huy olarak her zaman yavaş seyirli olmayabilir. Bir gün huy değiştirerek daha saldırgan, çabuk ilerleyen şekillere dönebilir. Bu nedenle yavaş seyirli, nispeten iyi huylu gibi görünen hastalıkları sürekli gözlem altında tutmak hem klinik muayenelerle, hem de laboratuvar tetkikleriyle hastalığın hangi aşamada olduğu takip edilmelidir. Burada amaç, işlerin kötüye gideceğine dair belirtiler görülür görülmez hastalığın hastayı fiziksel olarak düşkünleştirmesine izin vermeden ileri tedavilere başlanmalıdır. Bunun için hastanın kendini kötü hissetmesini beklemeden düzenli aralarla hastayı değerlendirmek gerekir.

Bazı hastalıklarda durum acil müdahaleyi gerektirir. Örneğin lösemiler, bazı lenfoma çeşitleri, bazı myeloma çeşitleri, aplastik anemiler bu grup hastalıklardandır. Hastalığın belirtilerinin ortaya çıkması, doktorun tanıyı koyması ve tedaviye başlanması çok hızlı yapılmalıdır. Bu arada geçen zaman bile hastanın aleyhine işler ve durumu tedavisi zor bir konuma getirir. Bu tür hastalıklara tanı konulması bile zor olabilir. Bu nedenle doğrusu kan hastalıklarıyla ilgili konularda bir kan hastalıkları uzmanına (hematolog) görünmektir.

Hastalıkların ilk aşamada yapılacak tedavileri aşağı yukarı bilinir. Onun için ilk tedaviler derhal yapılabilir. Ancak burada önemli olan hastalığın yaygınlığı, hücresel özellikleri, hastalığı yapan genetik bozuklukların (kromozomlarda oluşan değişiklikler) için başında saptanması çok önemlidir. Bu ilk değerlendirmeler hastalığın tedavisinde ileriki aşamalarda neler yapılması gerektiği ve hastalığın ne kadar saldırgan olduğu konusunda bize bilgi verir. Bu nedenle de hastaların ilk değerlendirmelerinin bir hematolog tarafından yapılması önemlidir.