

Hematolojik Endokrinoloji

Ömer Tarım

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Prof.Dr.

Giriş

Kanın birincil işlevleri doku oksijenasyonu, immün savunma ve hemostazın sağlanmasıdır. Bu görevini yerine getirmesi için, kemik iliğinin çok sıkı bir kontrol altında, günde 10^{11} olgun hücre üretmesi gerekir. Sitokinler denilen hemopoetik düzenleyici proteinler, bu kontrolün sağlanmasına, endokrin, parakrin ve otokrin mekanizmalarla yardımcı olur (1).

Hematolojik ve endokrinolojik hastalıkların endokrin sonuçları literatürde ayrıntılarıyla derlenerek yayınlanmıştır (2). Bu nedenle, bu bölümde daha ziyade hormonların hemopoietik sisteme etkileri üzerinde durulacaktır.

Kemik iliğinde barınan kök hücreleri, kendi kendini yenileme ve farklı dokulara farklılaşabilme kapasiteleri nedeniyle transplantasyon ve gen tedavisi için önem kazanmakta, son zamanlarda bu konuda birçok araştırma yapılmaktadır. Çevresel ve fizyolojik streslerin etkisi ile elliden fazla düzenleyici proteinin uyarıcı veya baskılayıcı özellikleri kök hücreden alıyabilir, akyuvar veya trombosit farklılaşmasını sağlar (3).

Hemopoetik büyüme faktörlerinin klinik kullanımı

Saflaştırılan, klonlanan ve ticari kullanıma sunulan birçok hematolojik hormon birçok hastalığın destekleyici tedavisinde kullanılmaktadır.

Eritropoietin eritrosit üretiminin birincil regülatörüdür (4). Buna karşın olgun eritrositler eritropoietin reseptörü içermezler. Eritropoietin, megakaryopoez üzerinde de hafif uyarıcı etkiye sahiptir; ancak henüz bunun klinik önemi bilinmemektedir. Eritropoietin gerçek bir hormondur ve %90'ı böbreklerin proksimal tübüllerin komşuluğundaki interstisyel hücrelerde; %10'u ise karaciğerde yapılmaktadır. Renal yapım hızı, prostaglandin E tarafından kontrol edilen ve oksijen taşıma kapasitesindeki ihtiyaca göre belirlenen bir mekanizmayla ayarlanır. Renal oksijen algılayıcısının yeri tam olarak bilinmemektedir; ama hem ile ilişkili bir protein olduğu düşünülmektedir; çünkü karbon monoksit maruz kalmak eritropoietin yapımını durdurur. Kronik böbrek yetmezliğinde, azalan eritropoietin yapımına bağlı olarak normokrom ve normositer anemi gelişmektedir. Aplastik anemi gibi hedef dokudaki patolojilerde ise

eritropoietin düzeyi yüksektir. Demir eksikliği anemisinde de bir hedef organ sorunu vardır ve negatif geri-bildirim nedeniyle hemoglobin ve eritropoietin düzeyleri ters orantılıdır. Anemiyeye eritropoietin cevabı ise kronik inflamasyonlarda ve solid ya da hematolojik kanserlerde azalmaktadır. Bu cevapsızlık durumunun interlökin-1, tümör nekrozis faktör ve diğer sitokinler tarafından sağlandığı düşünülmektedir. Örneğin, inflamatuvar barsak hastalığına bağlı anemide monositlerin interlökin-1 β salgılama kapasitesi artmaktadır ve aneminin derecesi ile interlökin-1 β düzeyi ters orantılıdır. İnterlökin-1 β düzeyi en yüksek hastalar ise eritropoietine en az cevap verirler. Klinik pratikte bu direnci aşmak için farmakolojik dozda eritropoietin kullanılması gerekmektedir. Eritropoietin geni 7. kromozomun uzun kolunda kodlanmaktadır ve rekombinant eritropoietin Çin hamsterinin over hücrelerinde sentezletilerek klinik kullanıma sunulmuştur (5).

Granülosit koloni stimulan faktör (G-CSF) 17. kromozomun uzun kolunda kodlanır ve nötrofillerin yapım ve işlevinde önemli rol oynar. Nötrofiller, endotelial hücreler, fibroblastlar ve kemik iliğinin stroma hücreleri gibi birçok hücre tarafından üretilir. Periferik nötrofil sayısında ve migrasyon işlevinde artış sağlar. Enfeksiyonların seyrinde artan nötrofil sayısı ile birlikte G-CSF düzeyi de yükselmektedir. Bu anlamda, G-CSF stres durumlarında artan bir hormon gibi hareket etmektedir (1).

Granülosit/makrofaj koloni stimulan faktör (GM-CSF) 5. kromozomun uzun kolunda kodlanır ve hemopoetik farklılaşmanın hem erken, hem de geç safhalarına etki etmektedir. Böylece nötrofil, monosit ve eozinofillerin artmasına neden olmaktadır. Ayrıca, olgun hücreler üzerinde de hücresel adezyon moleküllerinin ekspresyonu, lokomasyon, kemotaksis ve bazı sitokinlerin salgılanması gibi enfeksiyonların kontrolü için gerekli birçok işlevi artırmaktadır. GM-CSF aktive T ve B lenfositler, endotelial hücreler, mast hücreleri, fibroblastlar, makrofajlar, mezotelial hücreler ve osteoblastlar tarafından salgılanmaktadır. Fizyolojik streslerde serumda ölçülememesi için etkisini parakrin yolla yaptığı düşünülmektedir (6).

Trombopoietin (TPO) 3. kromozomun uzun kolunda kodlanmaktadır ve kemoterapi alan hastalarda görülen trombositopeniyi hafifletmek amacıyla kullanılmaktadır. İnterlökin-11 (IL-11) de bu amaçla kullanılabilen bir sitokindir. Bu konudaki araştırmalar devam etmektedir (7,8).

Endokrin hastalıkların hematolojik etkileri

Hipofiz hastalıkları

Hipopituitarizmde sıklıkla normokrom normositer anemi ve kemik iliğinde eritroid hipoplazi görülür. Bu bulgular sadece hipotiroidizm ile açıklanamamaktadır. Adrenokortikotropik hormon (ACTH), gonadotropinler ve büyüme hormonu da kırmızı küre üretiminde regülasyon etkisine sahiptir. Hipofiz işlev bozukluklarında, bilinmeyen bir mekanizmayla lökopeni de görülebilmektedir. Hipofizden salgılanan birçok hormonun hematomoezde rolü olmakla birlikte, en önemli etkinin büyüme hormonu (BH) tarafından yapıldığı düşünülmektedir. BH, bu etkisini büyük ölçüde insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) aracılığıyla yapmaktadır. Eritroid öncül hücrelerde hem BH ve hem de IGF-1 reseptörleri bulunmaktadır; ancak fizyolojik dozda IGF-1 eritroid koloni büyümesini uyarırken, bu etki için suprafizyolojik dozda BH gerekmektedir. BH, hemoglobin sentezinde, γ zincirinden β zincirine geçişi kolaylaştırırken IGF-1 geç olgunlaşma fazında daha önemlidir. BH, beyaz küre yapımında da IGF-1 ile regüle edilen olumlu bir etki göstermektedir. Bir erişkin hastalığı olan polisitemia verada eritroid öncüllerin IGF-1'e duyarlılığının artmış olması ilginçtir (9).

Vazopressin ve onun sentetik analogu olan desmopressin (DDAVP) faktör VIII ve von Willebrand faktör düzeylerini artırmaktadır. Hafif veya orta dereceli Tip I von Willebrand hastalarında görülen kanamaların geçici kontrolü veya bu hastaların cerrahi girişimlerinden önce profilaksi amacıyla DDAVP kullanılmaktadır. Seçilmiş hafif hemofili A ve herediter ya da edinsel trombosit işlev bozukluklarında da yararlıdır. Desmopressin intravenöz veya nazal yolla verilebilir (10).

Tiroid hastalıkları

Tiroid hormonları bazal metabolizma hızının asıl regülatörleri olduğu için doku oksijen tüketimi ile de yakından ilişkilidir. Doku hipoksisi, renal eritropoietin yoluyla eritropoez, demir döngüsü ve eritrosit kitlesinde artışa neden olur. Tiroid hormonları, aynı zamanda eritrosit 2,3-difosfogliserat miktarını ar-

tırarak oksijen satürasyon eğrisinin doku lehine kaymasını sağlar. Tiroid hormonlarının eritropoezi bazal metabolizma ve eritropoezin mekanizmaları dışında da doğrudan uyardığı düşünülmektedir. Tiroid hormonlarının eritrositler üzerindeki diğer etkileri ozmotik frajilitede azalma, glukoz-6 fosfat dehidrogenaz aktivitesinde artma ve hemoglobin δ zincir yapımında, dolayısıyla hemoglobin A2 düzeyinde artmadır (11).

Tiroid hormonları kırmızı küre yapımını hızlandırmakla birlikte, tirotoksikozda görülen plazma genişlemesi, polisitemiyi önlemektedir. Buna karşın, hipertiroidizmde %8-20 arasında anemi görülmektedir ve birlikte görülen pernisyöz anemi gibi başka bir patolojiye bağlıdır. Hipertiroidizmli hastaların yaklaşık üçte birinde parietal hücrelere karşı antikorlar vardır. Buna karşın, pernisyöz anemili hastaların yarısında da tiroid antikorları görülmektedir. Klinik hastalık oranları ise Graves hastalarında %1-3 oranında pernisyöz anemi; pernisyöz anemili hastaların %8'inde Graves hastalığı olarak bildirilmektedir. Tiroid hastalıklarının kırmızı küreler üzerindeki etkileri Tablo 1'de görülmektedir (12).

Tiroid hormonlarının beyaz küreler üzerindeki etkisi daha hafiftir. Hipertiroidizmde, lenfositlerde ve özellikle T lenfositlerde hafif artış ve nadiren jeneralize lenfadenopati tanımlanmıştır. Hastaların yarısında asemptomatik dalak büyüklüğü görülebilir. Granülosit yapımı etkilenmemektedir. Antitiroid ilaçlara bağlı iyatrojenik granülositopeni ise hayatı tehdit eden bir komplikasyon olabilir. Bu risk bütün antitiroid ilaçlar için %0.5-1 sıklığındadır ve genellikle ilacın kesilmesinden sonra bir hafta içinde normale döner (1).

Tirotoksikozda nadiren trombositopeni görülmektedir. Başlangıçta otoimmün olabileceği düşünülmekle birlikte büyümüş dalakta sekestrasyon da sorumlu olabilir. Hipertiroidizmde görülen pıhtılaşma anomalileri, faktör VIII koagülan aktivitesinde artış, von Willebrand faktör düzeyinde yükselme ve öglobulin lizisinde uzama şeklinde özetlenebilir (13).

Hipotiroidizmde ise trombosit işlev bozuklukları, kanama zamanında uzama, faktör VIII düzeyinde düşme, fibrinliziste artma ve öglobulin lizis zamanında hızlanma görülebilir (14).

Tablo 1. Tiroid hastalıklarının kırmızı küreler üzerindeki etkileri

HİPOTİROİDİZM	
Anemi	Yaklaşık 1/3 oranında görülür. Oksijen gereksiniminin ve dolayısıyla eritropoietinin azalmasına bağlı, kemik iliği hipoplazisi ve nutrisyonel etkenler sorumlu olabilir. Plazma hacmi de azalacağı için kırmızı küre kitlesindeki azalma maskelenebilir.
Mikrositik anemi	%15 oranında görülür. En sık hipoklorhidriye bağlı demir emiliminin azalması, trombosit/pıhtılaşma sorunlarına bağlı kan kaybı veya menorajiye bağlı demir eksikliği nedeniyle görülür.
Normokrom anemi	Hipotiroidizmin tipik fizyolojik anemisidir.
Makrositik anemi	B12 veya folik asit eksikliğine bağlıdır.
HİPERTİROİDİZM	
Eritrositoz	Kırmızı küre kitlesindeki artış genellikle plazma hacmindeki artış ile maskelenir.
Anemi	Hipotiroidizme göre daha nadirdir (%10-20).
Mikrositik anemi	Genellikle demir eksikliği yoktur. Hipertiroidizmin tedavisiyle düzelir.
Normokrom anemi	Nadirdir. Demirin kullanımında sorun olmasına bağlı olabilir.
Makrositik anemi	En sık metabolizma hızının artması sonucunda görülen B12 veya folik asit eksikliğine bağlıdır. Otoimmün pernisyöz anemi de olabilir.

Paratiroid bezi ve kalsiyum metabolizması

Primer hiperparatiroidizmde %20 oranında normokrom normositer anemi görülmektedir. Kronik böbrek yetersizliğinin sekonder hiperparatiroidizmde de benzer bir durum söz konusudur ve her iki durumda da paratiroidektomiden sonra anemi düzelir. Bu nedenle kronik böbrek yetersizliğinin 'üremik toksin'inin paratiroid hormon (PTH) olabileceği öne sürülmüştür. PTH'un kemik iliğinde fibroze neden olabileceği bildirilmektedir (15).

Riketsli hastalarda hipoproliferatif anemi ve fagositoz yetersizliği bilinen bir klinik sorundur. D vitamininin hemopoetik sistem üzerindeki etkileri GM-CSF, IL-2 ve interferon- γ gibi bazı sitokinlerin salgılanmasının baskılanması ve makrofajlarla ilgili enzimlerin uyarılması şeklinde özetlenebilir (16).

Pankreas işlev bozukluğu

Diyabetli hastalarda zaman zaman görülen hipoproliferatif anemi, genellikle kronik böbrek yetersizliği veya kronik enfeksiyona ikincildir. Böbrek işlevleri normal olan küçük bir hasta grubunda eritropoietin yetersizliğine bağlı anemi görülebilir. Diyabetik ketoasidoz sırasında görülen hemoliz de anemiye neden olabilir. İn vitro olarak insülin eritroid hücre çoğalmasını olumlu etkilemekle birlikte bunun diyabetteki klinik önemi bilinmemektedir. Hemoglobinin glikozillenmesi sonucunda oluşan HbA1c nedeniyle 2,3-difosfogliseratın bağlanması azalmakta ve hemoglobinin oksijene afinitesi artmaktadır. Ayrıca ketoasidoz sırasında 2,3-difosfogliserat düzeyinin azalması da doku oksijenizasyonunu bozar. Bu değişikliklerin eritropoietin yapımı ve eritrositlerde artmaya neden olması gerekirken klinikte bu gözlenmemektedir (17).

Diyabette görülen ve sık enfeksiyona neden olan immüno-lojik bozukluklar ise granülosit işlev bozuklukları, lökosit migrasyon kusuru, immün globulin düzeylerinin artması ve T lenfosit düzeylerinin değişkenlik göstermesidir. Tip 2 diabetes mellitusta görülen hiperinsülinemi akut tromboz ihtimalini artırmaktadır (18).

Adrenal işlev bozukluğu

Kortikosteroidler, immünglobulin yapımını ve makrofajlar ile hedef hücrelere bağlanmasını azaltarak immüno-lojik eritrosit ve trombosit yıkımını engellerler. Aynı zamanda doğrudan eritrosit ve trombosit yapımını artırır. Kortikosteroid tedavisi aynı zamanda lökositlerin hem yapımını ve hem de kemik iliğinden dolaşıma dökülmesini uyarmaktadır. Aynı zamanda toplam lenfosit sayısını azaltması, immüno-lojik ve hematolojik lenfoproliferatif hastalıkların tedavisinde arzulanan bir etkidir (1).

Adrenal yetersizlikte genellikle hafif normokrom anemi görülür. Kırmızı küre kitlesindeki azalmayla birlikte plazma hacmi de daraldığı için hemoglobin ve hematokrit düzeylerindeki düşüş hafiftir. Aynı zamanda lökopeni, göreceli lenfositöz ve eozinofili görülür. Bu değişiklikler, adrenal yetersizliğin tedavisıyla düzelir (1).

Buna karşın Cushing sendromu ve konjenital adrenal hiperplazide polisitemi görülebilir. Primer hiperaldosteronizm, Bartter sendromu ve feokromositomada da polisitemi olabilir. Bu hastalıklarda, eritropoietin düzeyi genellikle yükselmiştir. Asıl hastalığın tedavisi ile polisitemi de düzelir (1).

Gonadal işlev bozuklukları

İki yaşından on dört yaşına kadar her iki cinstede hemoglobin düzeyi artmaktadır. Bundan sonra, yirmi yaşına kadar hemoglobin düzeyi erkekte artarken kıvrda azalır. Testosteron metabolitleri, hem eritropoietini artırarak ve hem de doğrudan eritroid hücre yapımını uyarmaktadır. Buna karşın, kemik iliği yetersizliklerinde ve myelodisplastik sendromlarda testosteron tedavisi genellikle yetersizdir ve virilizasyon gibi istenmeyen yan etkilere neden olur. Klinefelter sendromu gibi testiküler hipogonadizm durumlarında görülen hafif anemi testosteron tedavisi ile düzelir (19).

Diğer taraftan, östrojenler ise kemik iliğini baskılayarak eritropoez ve granülopoezi olumsuz etkilerler. Östrojenlerin megakaryosit seri üzerindeki etkisi açık olmamakla birlikte idiopatik trombositopenik purpura sıklığının kıvrda erkeklere göre çok daha sık olması östrojen etkisiyle ilişkili olabilir (1).

Östrojen tedavisinin venöz tromboembolizm riskini artırdığı bilinmektedir. Oral kontraseptiflerin östrojen içeriği azaldıkça tromboembolizm sıklığı da azalmaktadır. Ayrıca, desogestral veya gestodene içeren kontraseptiflerin tromboembolizm yan etkisi levonergestrel içerenlere göre daha yüksektir (20).

Faktör V Leiden mutasyonu olanlarda, oral kontraseptif kullanımına bağlı tromboemboli, heterozigotlar için 30 kat, homozigotlar için birkaç yüz kat daha siktir (21).

Erkekte Sertoli hücrelerinden, kadında granüloza hücrelerinden salgılanan inhibin eritropoezi baskılayarak, aktivin ise uyarmaktadır (22).

Beslenme yetersizliği ve anoreksia nervosa

Ağır beslenme yetersizliğinde demir, folik asit ve B12 vitamini eksikliğine bağlı anemi görülebilir. Ayrıca, anoreksia nervozada ve bulimiada pansitopeni oluşabilir. Bu hastalarda kemik iliği eozinofilik interstisyel amorf bir madde ile infiltre edilerek 'jelatinöz transformasyon' denilen olay gelişebilir. Kemik iliğinde nekroz ve akantositoz da bildirilmiştir. İmmünglobulinler ve kompleman sisteminin öğelerinde azalma olmakla birlikte, hastaların enfeksiyona eğilimi artmamıştır. Hastaların %10'unda, ağır trombositopeniye bağlı kanama görülebilir. K vitaminiye bağlı pıhtılaşma faktörleri azalabilir (1).

Kaynaklar

1. Luksenburg HS, Goldberg SL, Kessler CM. Hematologic endocrinology. In: Becker KL, ed. Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001: 1927-37.
2. Saka NS, Tütüncüler F. Çocukluk çağı kronik hematolojik ve onkolojik hastalıklarında endokrin patolojiler. Türkiye Klinikleri J Pediatr Özel, 2004/447-455
3. Baum CM, Uchida N, Peault B, Weissman IL. Isolation and characterization of hematopoietic progenitor and stem cells. In: Forman SJ, Blume KG, Thomas ED, eds. Bone marrow transplantation. Cambridge MA: Blackwell Science, 1994: 53-67.
4. Krantz SB. Erythropoietin. Blood 1991; 77:419-34.
5. Schreiber S, Howaldt S, Schnoor MS, et al. Recombinant erythropoietin for the treatment of anemia in inflammatory bowel disease. N Engl J Med 1996; 334:619-23.
6. Sieff CA, Emerson SG, Donahue RE, et al. Human recombinant granulocyte-macrophage colony stimulating factor: a multilineage hematopoietin. Science 1985; 230:1171-3.
7. Vadhan-Raj S. Recombinant human thrombopoietin: clinical experience and in vivo biology. Semin Hematol 1998; 35:261-8.

8. Maslak P, Nimer S. The efficacy of IL-3, SCF, IL-6, and IL-11 in treating thrombocytopenia. *Semin Hematol* 1998; 35:253-60.
9. Ten Have SM, van der Lely AJ, Lamberts SW. Increase in haemoglobin concentration in growth hormone concentration in growth hormone deficient adults during human recombinant growth hormone replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47:565-70.
10. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. *Blood* 1997; 90:2515-21.
11. Kuhn JM, Rieu M, Rochette J, et al. Influence of thyroid status on hemoglobin A2 expression. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57:344-8.
12. Ansell JE. The blood in hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *The thyroid: a fundamental and clinical text*. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1991:1022-114.
13. Hofbauer LC, Spitzweg C, Schmauss S, et al. Graves disease associated with autoimmune thrombocytopenic purpura. *Arch Intern Med* 1997; 157:1033-6.
14. Myrup B, Bregengard C, Faber J. Primary hemostasis in thyroid disease. *J Intern Med* 1995; 238:59-63.
15. Gallieni M, Corsi C, Brancaccio D. Hyperparathyroidism and anemia in renal failure. *Am J Nephrol* 2000; 20:89-96.
16. Reichel H, Koeffler HP, Norman AW. The role of vitamin D endocrine system in health and disease. *N Engl J Med* 1989; 320:980-91.
17. Cotroneo P, Maria Ricerca B, Todaro L, et al. Blunted erythropoietin response to anemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2000; 16:172-6.
18. Meigs JB, Mittleman MA, Nathan DM, et al. Hyperinsulinemia, hyperglycemia, and impaired hemostasis. The Framingham Offspring Study. *JAMA* 2000; 283: 221-8.
19. Besa EC. Hematologic effects of androgens revisited: an alternative therapy in various hematologic conditions. *Semin Hematol* 1994; 31:134-45.
20. Helmerhorst FM, Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, et al. Oral contraceptives and thrombotic disease: risk of venous thromboembolism. *Haemost Thromb* 1997; 78: 327-33.
21. Vandenbroucke JP, Koster T, Briet E, et al. Increased risk of venous thrombosis in oral contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994; 344:1453-7.
22. Broxmeyer HE, Lu L, Cooper S, et al. Selective and indirect modulation of human amultipotential and erythroid hematopoietic progenitor cell proliferation by recombinant human activin and inhibin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85:9052-6.