

İNSAN KANI — Akan Organın Biyolojisi

Oct 7, 2026 · @Süleyman Bayramoğlu

Künye ve Önsöz

Künye alanı	Değer
Eser	İNSAN KANI — Akan Organın Biyolojisi
Yazar	Süleyman Bayramoğlu
Seri	AU Bilim Arşivi · TB12-100 (Temel Bilim) · Biyoloji Fakültesi
YZ Desteği	Claude (metin ve görsel üretimi, Y3)
Sürüm	v2.0 · 10 Ekim 2026 · Türkçe karşılıklar ve hücre çizimleriyle genişletilmiş baskı
Yöntem	Ders kitabı düzeyinde yerleşik bilgi ve hakemli birincil literatür. Sayılar sağlıklı erişkin için referans aralıklarıdır

Bu kitabın tek bir iddiası var: **kan bir sıvı değil, akan bir organdır**. Kemik iliğinde her saniye yaklaşık iki buçuk milyon yeni hücre doğar, beş litrelik bir hacim dakikada bir kez bütün bedeni dolaşır ve bu hacim bedenin bütün hücrelerinin sayıca yaklaşık beşte dördünü taşır. Hiçbir başka organ bu kadar hızlı yenilenmez, bu kadar çok yere aynı anda dokunmaz.

Ben bu kitabı kendi bilgi ihtiyacım için istedim. Ama AU'nun TB12-100 kademesinin ilkesine sadık kaldım: ileri akademilerde okutulan hematoloji (kan bilimi), fizyoloji (işlev bilimi) ve immünolojiye (bağışıklık bilimi) **sadık kalan** bir yeniden anlatım. Hiçbir yerde "büyüyünce doğrusunu öğrenirsin" diye basitleştirilmiş bir sürüm vermedim. Okurun elindeki bilgi doğrudur, sonradan artacak **tek şey hassasiyettir**.

Okuma anahtarı

AU ezberci öğrenciyi değil, **analitik kayıt yapan beyni** hedefler. Analitik kayıt, bir terimi ses olarak değil, anlamı ve kökü ile birlikte saklamaktır. Bu yüzden ikinci baskıda iki kural uyguladım.

Birinci kural: her yabancı kökenli terimin ilk geçtiği yerde **parantez içinde Türkçe karşılığını** verdim. Örneğin eritrosit (alyuvar, kırmızı kan hücresi), lökosit (akyuvar, beyaz kan hücresi), trombosit (kan pulcuğu). Mümkün olan yerde terimin kökünü de açtım:

"eritro" Yunanca kırmızı, "löko" beyaz, "sit" hücre demektir. Kök bilinince yüzlerce terim ezberlenmeden çözülür. Kitabın sonundaki Ek D bütün karşılıkları tek bir sözlükte toplar.

İkinci kural: anlatılabilen her yapıyı **şekille** gösterdim. Kan hücrelerini gerçek oranlarıyla çizdim, eritrositin içini, pıhtının kuruluşunu, demirin dolaşımını ve gazların taşınmasını resimledim. Bir şekil, bir paragrafın sıraya dizdiği şeyi tek bakışta verir.

Kitap on beş bölümden oluşur. İlk altı bölüm kanın gövdesini kurar: ne olduğu, nereden geldiği, nasıl üretildiği, oksijeni ve karbondioksiti nasıl taşıdığı, plazmanın kimyası. Sonraki dört bölüm kanın savunma, onarım, kimlik ve akış fiziğini anlatır. Son beş bölüm geleceğe bakar: demirin hesabı, kanın genetiği, yaşlanan kan, bilgi taşıyıcısı olarak kan ve gelecek yüz yılın kan mühendisliği.

Bu kitapta kanı bir **bilgi yumağı** olarak da okudum. **TAM çerçevesinde bilgi, alanların kesişimidir.** Kan, bedenın bütün dokularının kesiştiği tek ortak alandır. Her organ kana bir şey bırakır ve kandan bir şey alır. Bu yüzden yirmi birinci yüzyılın tıbbı giderek bir **kan okuma** tıbbına dönüşüyor. On dördüncü bölüm bu dönüşümü anlatır.

Bölüm 1 · Akan Organ

Erişkin bir insanda yaklaşık **5 litre** kan dolaşır. Bu, beden kütlesinin yüzde 7–8'idir ve erkekte kilogram başına yaklaşık 70 ml, kadında 65 ml olarak hesaplanır. Yetmiş kiloluk bir beden yaklaşık 5 kilogram kan taşır.

Ben kanı iki katmanlı bir yapı olarak okuyorum. Bir tüpe alınıp santrifüj (merkezkaç ayırıştırma) edildiğinde iki faz ayrılır. Alttaki koyu kırmızı katman hücrelerdir ve hacmin yaklaşık yüzde 45'ini tutar. Bu orana **hematokrit** (hücre hacim oranı, "hemato" kan, "krit" ayırmak) denir. Üstteki saman sarısı sıvı **plazmadır** (kanın sıvı kısmı) ve hacmin yüzde 55'idir. İki katmanın arasında ince beyaz bir şerit kalır, buna "buffy coat" (beyaz ara tabaka) denir. Bu şeritte bütün lökositler (akyuvarlar, beyaz kan hücreleri) ve trombositler (kan pulcukları) toplanır ve hacmin yüzde birinden azdır.

Ölçü	Tipik değer	Not
Toplam kan hacmi	4,5–5,5 L	erkekte ~70 ml/kg, kadında ~65 ml/kg
Hematokrit (hücre hacim oranı)	erkek %40–54, kadın %36–48	hücrelerin kan hacmindeki payı
Hemoglobin (kan boyası, oksijen taşıyıcı protein)	erkek 140–175 g/L, kadın 123–153 g/L	eritrositin içindeki taşıyıcı
pH (asitlik ölçüsü)	7,35–7,45	yaşamla bağdaşan aralık 6,8–7,8

Ölçü	Tipik değer	Not
Yoğunluk	~1,06 g/ml	sudan biraz ağır
Viskozite (koyuluk, akışa direnç), 37 °C	3–4 mPa·s	plazma 1,2–1,3 mPa·s
Dolaşım süresi	~1 dakika	dinlenmede kalp debisi (kalbin dakikada pompaladığı hacim) ~5 L/dk

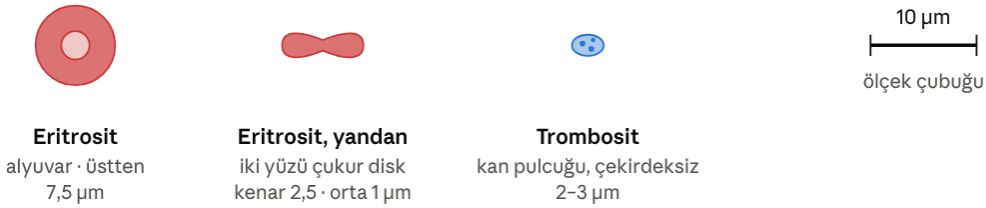
Kanın hücreleri

Kanda üç hücre ailesi yaşar. Terimlerin kökleri işlevlerini zaten söyler. **Eritrosit** (alyuvar, kırmızı kan hücresi) Yunanca "erythros" (kırmızı) ile "kytos" (hücre, oyuk) sözcüklerinden gelir ve oksijen taşır. **Lökosit** (akyuvar, beyaz kan hücresi) "leukos" (beyaz) kökünden gelir ve savunma yapar. **Trombosit** (kan pulcuğu) "thrombos" (pıhtı) kökünden gelir ve kanamayı durdurur. Lökositler de beş alt türe ayrılır. Bunların adları bir boya laboratuvarından kalmadır: on dokuzuncu yüzyılda Paul Ehrlich kan yaymalarını asit ve baz boyalarla boyadığında, asidik eozin boyasını alanlara **eozinofil** (eozin seven), bazik boyayı alanlara **bazofil** (baz seven), ikisini de belirgin almayanlara **nötrofil** (nötr seven) adını verdi.

Kandaki hücrelerin biçimi işlevlerini ele verir

Hepsi aynı ölçekte çizildi · boyalı kan yaymasındaki (Wright boyası) görünüşleri

TAŞIYICI VE ONARICI



SAVUNUCULAR · LÖKOSİTLER (AKYUVARLAR)



Şekil 1.1 · Kan hücreleri atlası, 1 µm = 6 birim ölçeğiyle çizildi · boyutlar ders kitabı ortalamaları

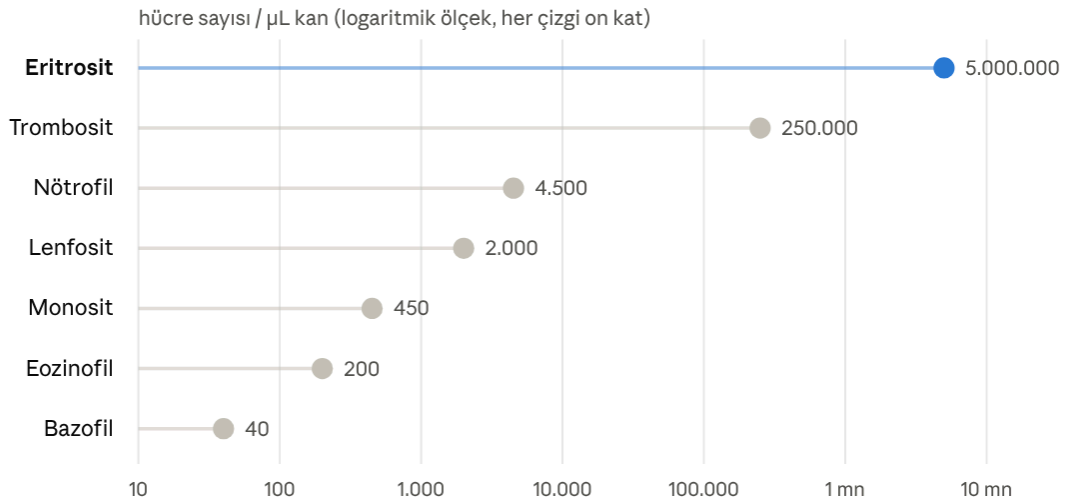
Şekildeki hücreler aynı ölçekte çizildi. Bir bakışta üç şey görülür. Birincisi, eritrositin **çekirdeği yoktur** ve ortası incedir. Boyalı yaymada ortasının daha soluk görünmesi bu yüzden. İkincisi, savunma hücrelerinin hepsi çekirdek taşır ve eritrositten büyüktür.

Monosit (tek çekirdekli büyük akyuvar) kanın en iri hücresidir. Üçüncüsü, çekirdeğin biçimi bir kimlik kartıdır. Nötrofilin çekirdeği 3–5 loba (parçaya) bölünmüştür, eozinofilinki iki lobludur, lenfositinki hücrenin neredeyse tamamını dolduran yuvarlak bir küredir, monositinki ise böbrek biçimindedir.

Kanın asıl şaşırtıcı yanı sayısidir. Sender, Fuchs ve Milo'nun 2016 hesabına göre insan bedenindeki yaklaşık 30 trilyon hücrenin 25 trilyonu eritrosittir. Yani **beden hücrelerinin sayıca yüzde 84'ü kandaki alyuvarlardır**. Kütleye göre bu oran çok düşüktür, çünkü eritrosit küçük bir hücredir. Ama sayı bakımından insan, kanını taşıyan bir organizmadan önce kanından ibaret bir organizmadır.

Bir mikrolitre kanda her lökosit yaklaşık 700 eritrosit düşer

Toplam lökosit $7.190 / \mu\text{L}$ · eritrosit / lökosit oranı ≈ 695



Şekil 1.2 · Sağlıklı erişkin için tipik referans değerleri · Hoffman Hematology ve Williams Hematology aralıklarının orta noktaları

Grafik, kanın içindeki hücre topluluklarının birbirinden kaç kat farklı olduğunu logaritmik ölçekte (her çizginin bir öncekinin on katı olduğu ölçek) gösterir. Eritrosit ile bazofil arasında beş basamaklık, yani yüz bin katlık bir fark vardır. Bu fark işlevin ölçeğinden gelir. Oksijen taşımak kütle işidir ve çok sayıda taşıyıcı ister. Savunma ise bilgi işidir ve az sayıda ama yüksek özgülükte (tek bir hedefe ayarlı) hücre ister.

Kan bu yüzden üç ayrı işi aynı borunun içinde yapar. Birincisi **taşımadır**: oksijen, karbondioksit, besin, atık, hormon ve ısı. İkincisi **savunmadır**: mikroplara karşı doğal ve edinsel (sonradan kazanılan) bağışıklık. Üçüncüsü **onarımdır**: damar yırtıldığında saniyeler içinde kurulan tıkaç ve pıhtı. Bu kitabın her bölümü bu üç işten birinin biyolojisini derinleştirir.

Bölüm 2 · Evrimsel Köken

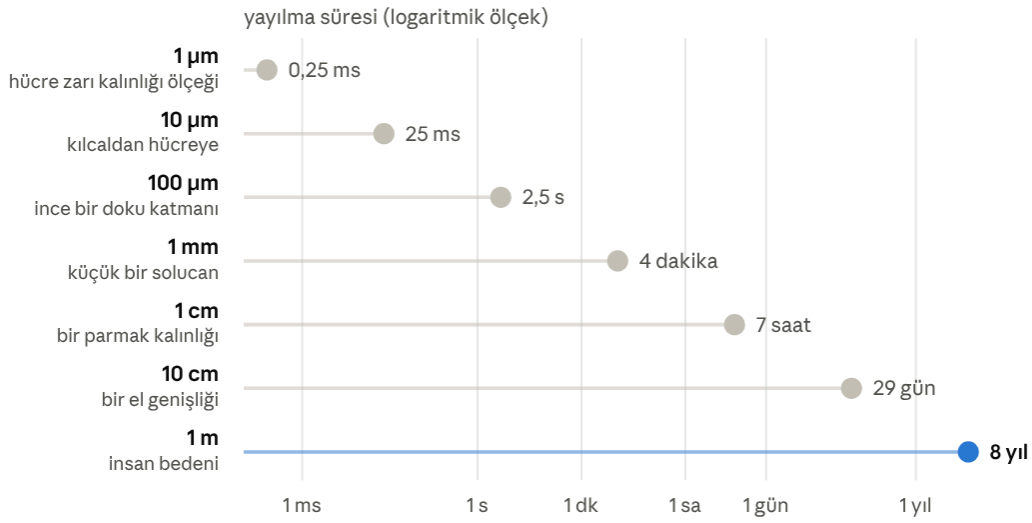
Kan, difüzyonun (yayınım, moleküllerin rastgele hareketle kendiliğinden dağılması) yetmediği yerde doğdu. Oksijen suda ve dokuda çok yavaş yayılır. Difüzyonla kat edilen mesafe zamanın karekökü ile büyür. Bu yüzden mesafe on kat artarsa süre yüz kat artar.

Bir milimetreden kalın her canlı ya yassı kalmak ya da bir taşıma akışı icat etmek zorundaydı.

$$t \approx \frac{L^2}{2D}, \quad D_{O_2, su} \approx 2 \times 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}$$

Oksijen difüzyonla bir metreyi ancak yıllar içinde geçer

$t \approx L^2 / 2D$ · mesafe 10 kat artarsa süre 100 kat artar · $D(O_2, su) = 2 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}$



Şekil 2.1 · Suda oksijen için $t = L^2/2D$ bağıntısıyla hesaplandı · dokuda difüzyon katsayısı biraz daha düşüktür, süreler daha da uzar

Grafik, kanın varlık nedenini tek bakışta verir. Oksijen bir kılcal damardan komşu hücreye (10 mikrometre) yaklaşık 25 milisaniyede ulaşır. Bu, difüzyonun kusursuz çalıştığı ölçektir. Ama aynı oksijen bir santimetreyi yaklaşık yedi saatte, bir metreyi ise yıllar içinde geçirdi. Hiçbir hayvan bunu bekleyemez.

Süngerler ve knidliler ("knid" Yunanca ısırgan otu demektir, yakıcı hücreli hayvanlar: denizanası, mercan) suyu bedenlerinin içinden geçirerek bu sınırı aşar. Yassı solucanlar yassı kalarak aşar. Daha büyük ve kalın bedenler ise **konveksiyon** (akışla taşınım, sıvıyı bir pompayla iterek taşımak) icat etti. Böylece mesafe artık difüzyonun değil akışın işi oldu ve difüzyon yalnızca son birkaç mikrometrede, kılcal damarın duvarında kaldı.

Evrin bu sorunu iki ayrı mimariyle çözdü. **Açık dolaşımda** (eklembacaklılar ve yumuşakçaların çoğu) hemolenf (kan ile doku sıvısının ayrılmadığı böcek kanı) damarlardan çıkıp dokuların arasına dökülür ve yavaşça geri toplanır. **Kapalı dolaşımda**

(halkalı solucanlar, kafadanbacaklılar ve bütün omurgalılar) kan hep bir boru ağının içinde kalır. Kapalı dolaşım yüksek basınç, yüksek hız ve hassas dağıtım sağlar. Omurgalı vücut planının büyüklüğü ve metabolik hızı (bedenin enerji yakma hızı) bu mimari olmadan mümkün olmazdı.

İkinci icat **taşıyıcı moleküldür**. Plazmada çözünen oksijen çok azdır: 100 mmHg (milimetre cıva, basınç birimi) kısmi basınçta desilitre başına yalnızca 0,3 ml. Bir taşıyıcı bu kapasiteyi yaklaşık altmış beş katına çıkarır. Doğada üç ayrı taşıyıcı ailesi birbirinden bağımsız olarak evrimleşti. Demir içeren **hemoglobin** (kan proteini, "haima" kan, "globin" yuvarlak protein) omurgalılarda ve pek çok omurgasızda bulunur. Bakır içeren **hemosiyanin** ("kyanos" mavi, mavi kan proteini) yumuşakçalarda ve eklembacaklılarda bulunur ve oksijenlendiğinde mavidir. Ahtapotun kanı bu yüzden mavidir. Demir içeren ama hem halkası taşımayan **hemeritrin** bazı deniz solucanlarında bulunur. Aynı soruna üç ayrı kimyasal cevap, bu cevabın evrim için ne kadar zorunlu olduğunun kanıtıdır.

Globin ailesinin kökü hayvanlardan çok eskidir. Bakterilerde flavohemoglobinler (flavin bağlı bakteri hemoglobinleri), bitkilerde baklagillerin kök yumrularındaki leghemoglobin (baklagil hemoglobini) bulunur. Nohut ya da fasulye kökündeki yumruları kesince görülen pembe renk bu moleküldür. Yani globin önce oksijen taşımak için değil, büyük olasılıkla azot monoksit ve oksijen gibi küçük gazları algılamak ve zararsız kılmak için doğdu. Taşıyıcılık sonradan kazanılmış bir işlevdir.

Omurgalı hemoglobininin hikayesi bir **gen ikileşmesi** (gen duplikasyonu, bir genin kazayla iki kopyaya çıkması) hikayesidir. Çenesiz balıklardan sonra, çeneli omurgalıların atasında, yaklaşık 450 milyon yıl önce ata globin geni ikileşti ve α (alfa) ve β (beta) soyları ayrıldı. Bu ayrılık dört alt birimli ($\alpha_2\beta_2$) **tetrameri** (dört parçalı molekül) mümkün kıldı. Tetramer, alt birimleri arasında haberleşen bir moleküldür ve dördüncü bölümde göreceğim gibi bu haberleşme oksijen bağlanma eğrisine S biçimini verir. Hoffmann ve Storz'un çalışmaları bu dönüşümün az sayıda amino asit (protein yapı taşı) değişikliğiyle gerçekleşmiş olabileceğini, ata proteinin laboratuvarında yeniden inşasıyla gösterdi.

Memelilere özgü bir adım daha var: **çekirdeksiz eritrosit**. Kuşların, sürüngenlerin, amfibilerin ve balıkların alyuvarları çekirdek taşır. Memeliler olgunlaşan eritrositin çekirdeğini dışarı atar ve mitokondrisini (hücrenin enerji santrali) de yok eder. Sonuç, içi neredeyse tamamen hemoglobinle dolu, esnek, iki yüzü çukur bir diskir (Şekil 1.1). Çekirdeksiz hücre bölünemez ve kendini onaramaz, bu yüzden ömrü sınırlıdır. Ama daha fazla hemoglobin taşır, kılcal damarlardan daha kolay geçer ve taşıdığı oksijeni kendisi tüketmez.

Evrimin bir istisnası bu kuralın gücünü gösterir. Antarktika'nın buz balıkları (Channichthyidae ailesi) hemoglobinsiz yaşayan tek omurgalılarıdır. Kanları neredeyse renksizdir. Bunu $-1,9\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'lik, oksijence çok zengin sulara, büyük bir kalbe, geniş damarlara

ve yüksek kan hacmine borçludurlar. Soğuk su daha çok oksijen çözer. Yani hemoglobin olmadan da omurgalı yaşayabilir, ama yalnızca dünyanın en soğuk ve en oksijenli suyunda ve çok pahalı bir dolaşım düzeniyle.

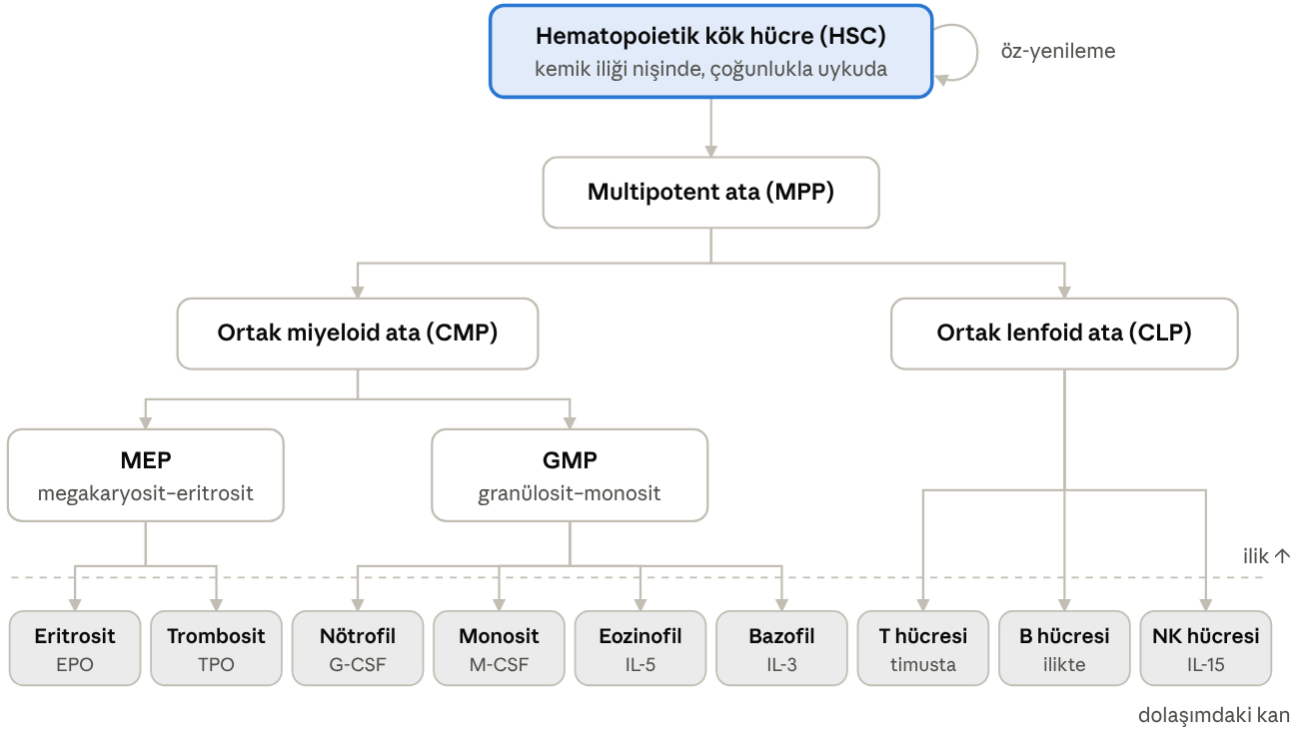
Ben bu bölümden bir ilke çıkarıyorum: **kan, uzaklığın biyolojik bir çözümüdür**. Hücreler arasındaki mesafe büyüdükçe evrim, mesafeyi kısaltamadığı yerde akışı hızlandırmayı seçti. İnsan kanı bu çözümün 500 milyon yıllık rafine edilmiş hâlidir.

Bölüm 3 · Hematopoez: Kanın Fabrikası Değil, Bahçesi

Hematopoez (kan yapımı, Yunanca "haima" kan ve "poiesis" yapmak) kan hücrelerinin üretimidir. Bir erişkinin kemik iliği her gün yaklaşık **200 milyar eritrosit**, 100 milyar nötrofil ve 100 milyar trombosit üretir. Sender ve Milo'nun 2021 hesabına göre insan bedeninde günde yenilenen yaklaşık 330 milyar hücrenin yüzde 86'sı kan hücresidir. Bedenin hücre devrinin büyük kısmı kemik iliğinde gerçekleşir.

Bu üretimin kökünde tek bir hücre tipi vardır: **hematopoietik kök hücre** (kan yapıcı kök hücre, kısaca HSC). Till ve McCulloch 1961'de ışınlanmış farelere kemik iliği hücresi verdiklerinde dalakta koloniler (tek hücreden çoğalan hücre adacıkları) oluştuğunu ve tek bir koloninin birden fazla kan soyunu içerdiğini gösterdiler. Bu, kök hücre kavramının deneysel doğumudur. Bugün bir HSC'nin iki tanımlayıcı özelliği bilinir. Birincisi **öz-yenilemedir**: bölündüğünde kendisi gibi bir kök hücre de üretebilir. İkincisi **çok yönlülüktür** (multipotens): kanın bütün soylarını üretebilir.

Tek bir kök hücre kandaki bütün hücre soylarının atasıdır



Şekil 3.1 · Klasik hematopoez ağacı · yaprakların altında soyu yöneten başlıca büyüme faktörü ya da olgunlaşma yeri

Şekildeki kısaltmaların açılımları şöyledir. MPP çok yönlü ata hücrelerdir. CMP ortak miyeloid (ilik kökenli) ata, CLP ortak lenfoid (lenf kökenli) atadır. MEP megakaryosit ve eritrosit atası, GMP granülosit (tanecikli akyuvar) ve monosit atasıdır. Yaprakların altındaki kısaltmalar her soyu büyüten hormonlardır: EPO (eritropoietin, alyuvar yapıcı), TPO (trombopoietin, pulcuk yapıcı), G-CSF ve M-CSF (granülosit ve monosit koloni uyarıcı faktörler), IL (interlökin, akyuvarlar arası haberci molekül).

Şekil klasik ağacı gösterir ve öğretim için hâlâ en doğru çerçevedir. Ama 2015 sonrası tek hücre RNA dizileme (bir hücrede hangi genlerin çalıştığını tek tek okuma) çalışmaları (Paul 2015, Velten 2017) ağacın dallarının keskin basamaklar değil, sürekli bir **olasılık peyzajı** olduğunu gösterdi. Bir ata hücre bir soya yönelmeye başladığında bu yönelim kademe kademe artar. Kutular bu sürekli erimin üzerindeki durakları adlandırmak için vardır.

Ben bu işleyişe fabrika değil **bahçe** demeyi tercih ediyorum. HSC'ler kendi başlarına değil, bir **niş** (yuva, kök hücreyi besleyen mikroçevre) içinde yaşar. Niş, kemik iliğinin sinüzoid (geniş, ince duvarlı kılcal) damarlarının çevresindeki stromal (destek doku) hücrelerden ve endotelden (damarın iç yüzeyini döşeyen hücre tabakası) oluşur. Bu hücreler iki sinyal salgılar. SCF (kök hücre faktörü) kök hücrenin hayatta kalmasını sağlar. CXCL12 (bir kemokin, yani hücreyi kendine çağıran sinyal molekülü) onu yerinde tutar. Bu sinyallerden biri genetik olarak silindiğinde kök hücre havuzu çöker. Toprak olmadan tohum yaşamaz.

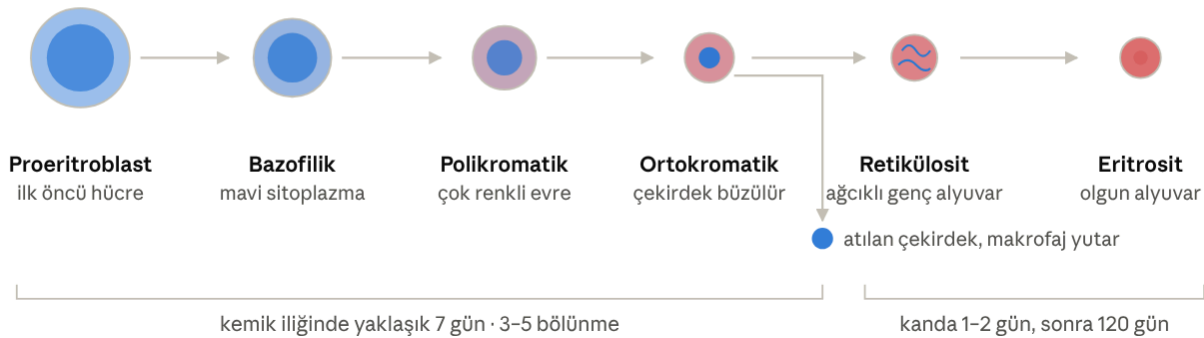
Kök hücrelerin çoğu çoğu zaman **uykudadır** (sükunet, kuiesens). Lee-Six ve arkadaşları 2018'de bir erişkinin kanını aktif olarak üreten 50 bin ile 200 bin arasında HSC bulunduğunu ve bunların her birinin yılda birkaç kez bölündüğünü hesapladı. Bunu, hücrelerin DNA'sında biriken somatik (sonradan edinilmiş, kalıtsal olmayan) mutasyonları bir soy kütüğü gibi okuyarak yaptı. Büyük çoğaltma işi kök hücrede değil, onun altındaki ata hücrelerde yapılır. Bu iş bölümü mutasyon riskini azaltır: uzun ömürlü hücre az bölünür, çok bölünen hücre kısa ömürlüdür.

Alyuvar yapımının döngüsü

Üretimin akışı geri beslemeli bir döngüyle yönetilir. En güzel örnek eritropoezdir (alyuvar yapımı). Kanın oksijen taşıma kapasitesi düştüğünde böbrek korteksindeki (böbreğin dış kabuğu) fibroblastlarda (bağ dokusu hücreleri) **HIF** (hipoksiyle indüklenen faktör, yani oksijensizlikte devreye giren ana anahtar) yıkılmaz ve birikir. HIF, **eritropoietin** (EPO, alyuvar yapıcı hormon) genini açar. EPO kemik iliğine ulaşır ve CFU-E (eritroid koloni oluşturan birim, alyuvar soyunun erken atası) evresindeki ata hücrelerin ölmesini engelleyerek üretimi artırır. Bu oksijen algılama mekanizmasının keşfi Kaelin, Ratcliffe ve Semenza'ya 2019 Nobel Ödülü'nü kazandırdı. **Yüksek irtifada yaşayan bir insanın hematokritinin yükselmesi bu döngünün sonucudur.**

Alyuvar olgunlaşırken küçülür, kızarır ve çekirdeğini atar

Mavi renk RNA ve ribozom (protein fabrikası) bolluğunu, kırmızı renk biriken hemoglobini gösterir



Şekil 3.2 · Eritropoezin (alyuvar yapımının) evreleri · hücre boyutları görelî ölçekte

Eritrositin olgunlaşması yaklaşık bir hafta sürer. Proeritroblast (ilk öncü hücre) birkaç kez bölünür, hemoglobin biriktirir, küçülür, kromatinini (DNA ile protein yumağı) yoğunlaştırır ve sonunda çekirdeğini **dışarı atar**. Atılan çekirdek bir makrofaj ("makro" büyük, "fag" yemek: büyük yiyici hücre) tarafından yutulur. Bu makrofaj, etrafında olgunlaşan eritroblastlarla bir "eritroblast adacığı" kurar ve onlara demir taşır. Geriye kalan hücre **retikülosittir** (ağcıklı genç alyuvar, özel boyayla içinde ince bir RNA ağı görüldüğü için bu adı alır). Bir ila iki gün kanda dolaşır, son RNA artıklarını ve organellerini (hücre içi organlarını) atar ve olgun eritrosite dönüşür. **Kandaki retikülosit oranı (normalde yüzde 0,5-2,5) bu yüzden kemik iliğinin o günkü üretim hızının doğrudan bir ölçüsüdür.**

Kanın coğrafyası

Hematopoezin bir de coğrafyası vardır. Embriyoda ilk kan hücreleri yolk kesesinde (vitellüs kesesi, embriyonun ilk besin kesesi) doğar. Gerçek kalıcı kök hücreler AGM bölgesinde (aort, gonad ve mezonefroz bölgesi, yani embriyonun ana atardamarı ile ilkel böbreğin bulunduğu alan), aortun duvarındaki özel endotel hücrelerinden tomurcuklanır. Sonra fetal karaciğere göçerler ve doğuma doğru kemik iliğine yerleşirler. Erişkinde kırmızı ilik gövde kemiklerinde (omurlar, kalça, kaburga, göğüs kemiği, kafatası) yoğunlaşır. Yaşla birlikte uzun kemiklerin iliği yağa dönüşür.

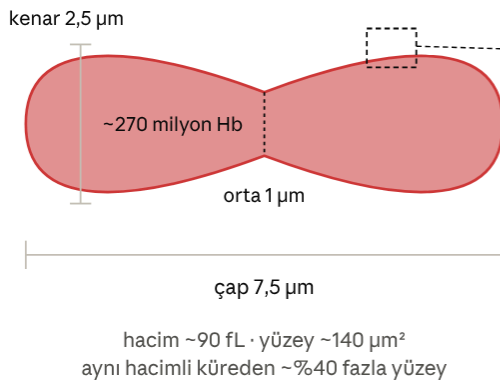
Trombositlerin bir sürprizi de var. Lefrançais ve arkadaşları 2017'de farelerde trombositlerin önemli bir kısmının **akciğerde**, oraya göç eden megakaryositlerden ("mega" dev, "karyon" çekirdek: dev çekirdekli hücre) üretildiğini gösterdi. Yani kanın bahçesi tek bir tarla değil, beden boyunca dağılmış bir ağdır.

Bölüm 4 · Eritrosit ve Hemoglobin

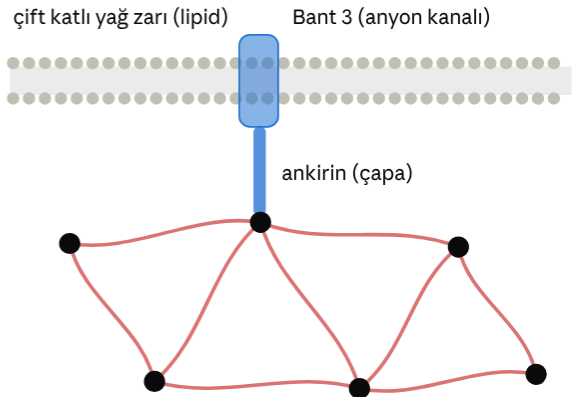
Eritrosit (alyuvar), biyolojinin en sade ve en ustalıkli hücresidir. Çapı 7,5–8 mikrometre (milimetrenin binde biri), kenar kalınlığı 2,5 mikrometre, ortası 1 mikrometredir. Hacmi yaklaşık **90 femtolitredir** (femtolitre, litrenin katrilyonda biri). Çekirdeği, mitokondrisi (enerji santrali), ribozomu (protein fabrikası) yoktur. İçinde yaklaşık **270 milyon hemoglobin molekülü** taşır ve hücrenin kuru ağırlığının yüzde 95'i hemoglobindir. Bu, hücrenin içini neredeyse protein kristali yoğunluğuna (yaklaşık 330 g/L) taşır.

Alyuvarın esnekliği zarın altındaki spektrin ağından gelir

A · YANDAN KESİT



B · ZARIN BÜYÜTÜLMÜŞ HÂLİ



Spektrin ağı: yay gibi esneyen iskelet

siyah düğümler: aktin ve protein 4.1 bağlantıları
zarın iç yüzü aşağıda, hücrenin içine bakar

Şekil 4.1 · Eritrositin kesit anatomisi ve zar iskeleti · A ölçekli, B şematik

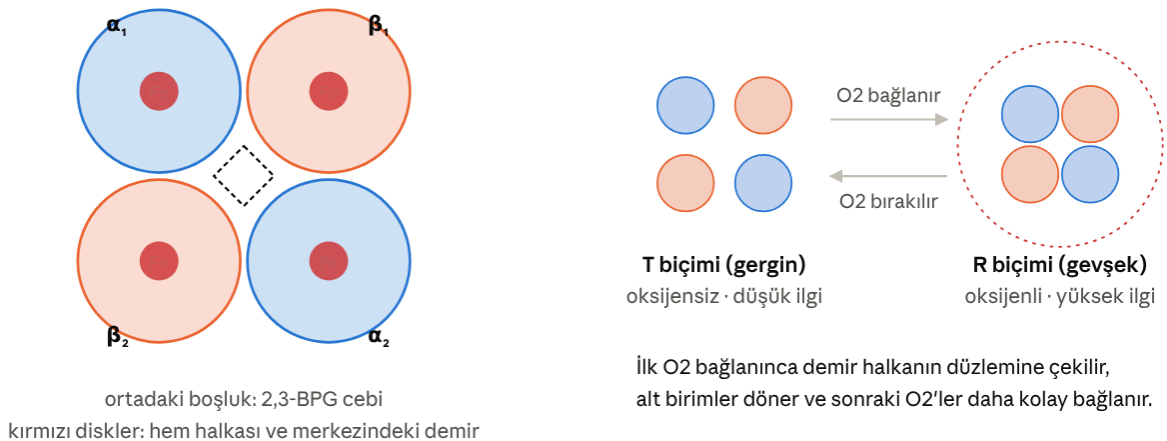
Şeklin A bölümü hücrenin bikonkav (iki yüzü içe çukur) biçimini gerçek oranlarıyla gösterir. Bu biçim bir rastlantı değildir. Aynı hacimdeki bir küreye göre yaklaşık yüzde 40 fazla yüzey sunar. Bu fazla yüzey iki işe yarar. Birincisi gaz alışverişini hızlandırır, çünkü hiçbir hemoglobin molekülü zardan 1 mikrometreden uzakta değildir. İkincisi hücrenin hacmini artırmadan biçimini değiştirebilmesini sağlar. Bir küre hacmini koruyarak ezilemez, ama fazla yüzeyi olan bir disk bir torba gibi katlanır. Eritrosit kendi çapının yarısı kadar dar kapillerlerden (kılcal damarlar, 3–5 μm) ve dalağın 1–2 mikrometrelik yarıklarından katlanarak geçer.

Şeklin B bölümü bu esnekliğin kaynağını gösterir: zarın altındaki **iskelet**. Spektrin (zar iskeletinin ana proteini) tetramerlerinden örülü altıgen bir ağ, aktin düğümleri ve protein 4.1 ile birbirine bağlanır. Spektrin lifleri yay gibi kıvrıktır, çekildiğinde uzar, bırakıldığında geri döner. Ankirin (Yunanca "ankyra", çapa) ve Bant 3 proteini (zarı bir uçtan öbür uca geçen anyon, yani eksi yüklü iyon kanalı) bu ağı zara çivileyen bağlantılardır. Bu proteinlerden birindeki kalıtsal kusur, örneğin hereditör sferositoz (kalıtsal küre hücreli kansızlık), zarın parça parça kopmasına ve hücrenin küreye dönüşmesine yol açar. Küre katlanamaz, dalakta takılır ve yıkılır.

Hemoglobin: haberleşen molekül

Hemoglobin 64,5 kDa (kilodalton, molekül kütle birimi) ağırlığında bir tetramerdir (dört parçalı molekül): iki α (alfa) ve iki β (beta) globin zinciri. Her zincir bir **hem** grubu taşır. Hem, merkezinde demir (Fe^{2+} , iki değerlikli demir) bulunan bir porfirin halkasıdır (dört küçük halkanın birleştiği düz organik çerçeve). Oksijen bu demire bağlanır. Kanın kırmızı rengi de bu demir–porfirin yapısından gelir. Bir hemoglobin molekülü dört oksijen molekülü taşır. Bir gram hemoglobin pratikte 1,34 ml oksijen bağlar.

Hemoglobin: dört zincir, dört demir, birbirini duyan dört bağlanma yeri



Şekil 4.2 · Hemoglobin tetrameri ve iki biçimi · şematik, Perutz modeline göre

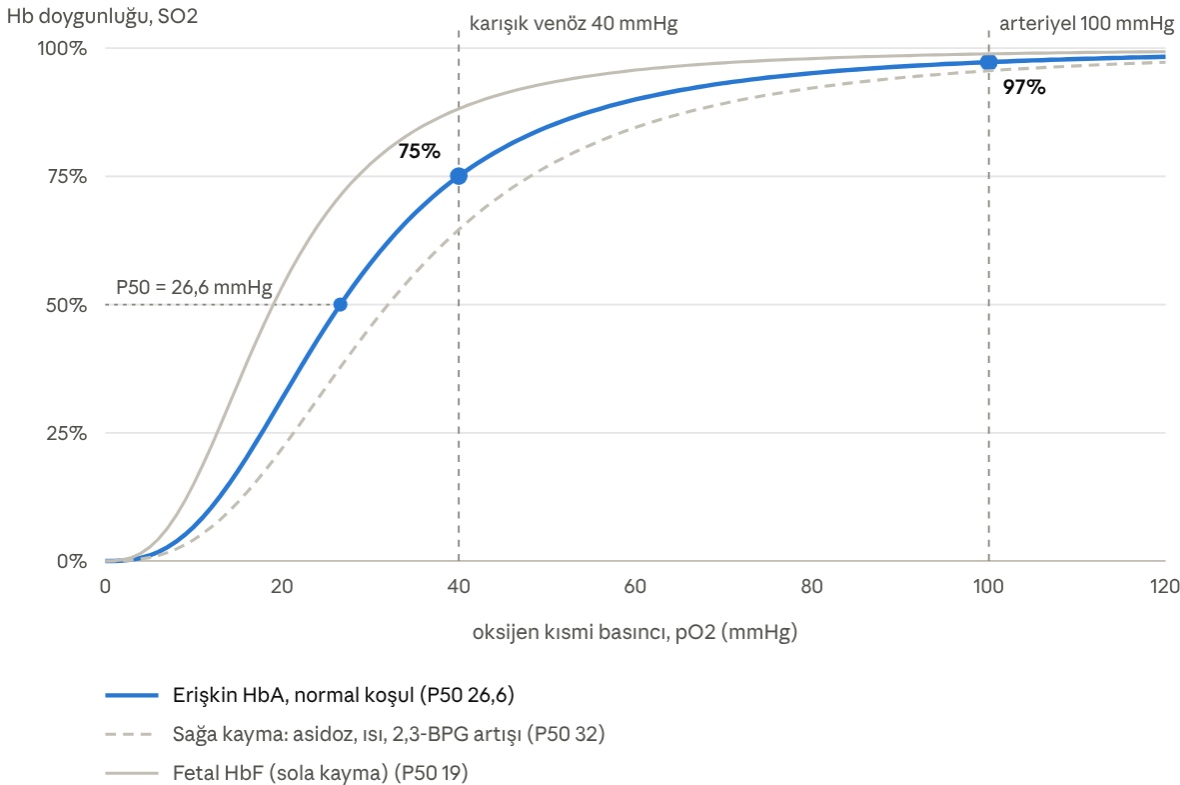
Max Perutz'un 1959–1970 arasında X-ışını kristalografisiyle (kristalden saçılan X-ışınlarından atom dizilimini okuma yöntemi) çözdüğü yapı, molekülün iki ayrı biçimi olduğunu gösterdi. Oksijensiz **T biçimi** ("tense", gergin) oksijene düşük ilgi gösterir. Oksijenli **R biçimi** ("relaxed", gevşek) yüksek ilgi gösterir. İlk oksijen T biçimine güçlükle bağlanır. Ama bağlandığında demir halkanın düzlemine çekilir, bu hareket demire tutunan histidin amino asidini ve onunla birlikte bütün alt birimi kaydırır ve molekül R biçimine doğru eğilir. Sonraki oksijenler giderek daha kolay bağlanır. Bu **kooperatif bağlanma**dır (işbirlikli bağlanma). Bir yerdeki bağlanmanın uzaktaki bağlanma yerini etkilemesine allosteri ("allos" başka, "stereos" yer: başka yerden etki) denir. Bu işbirliği hemoglobine S biçimli eğrisini verir.

$$S_{O_2} = \frac{p_{O_2}^n}{p_{O_2}^n + P_{50}^n}, \quad n \approx 2,7, \quad P_{50} \approx 26,6 \text{ mmHg}$$

Denklemdaki S_{O_2} doyumluk (hemoglobinin yüzde kaçının oksijen taşıdığı), p_{O_2} oksijenin kısmi basıncı (karışımdaki oksijenin payına düşen basınç), P_{50} hemoglobinin yarı yarıya doyduğu basınç, n ise Hill katsayısıdır (işbirliğinin gücü). $n = 1$ olsaydı işbirliği olmazdı.

Arterden vene inen kan oksijeninin yaklaşık dörtte birini bırakır

Dinlenmede doku geçişinde doyumluk 97%'den 75%'e iner · bırakılan pay ≈ 22 puan



Şekil 4.3 · Hill denklemiyle hesaplanmış eğriler, $n = 2,7$ · P_{50} değerleri ders kitabı referansları (HbA 26,6 mmHg, HbF ~19 mmHg)

Eğrinin S biçimi, kanın çelişkili iki işi aynı anda yapabilmesinin sırrıdır. Akciğerde pO₂ 100 mmHg civarındadır ve eğri düzdür. Bu yüzden alveoldeki (akciğerin hava keseciği) oksijen basıncı 70 mmHg'ye kadar düşse bile kan neredeyse tam doyar. Dokuda pO₂ 40 mmHg ve altındadır ve eğri diktir. Bu yüzden küçük bir basınç düşüşü büyük miktarda oksijeni serbest bırakır. Kasın çalıştığı anda pO₂ 20 mmHg'ye indiğinde doygunluk yüzde 30'lara düşer ve oksijenin üçte ikisi dokuya geçer. Tek alt birimli miyoglobin (kas hemoglobini) hiperbolik (işbiriksiz, düz kıvrılan) bir eğri çizer ve bu işi yapamaz.

Eğri sabit değildir. Asitlik artışı, karbondioksit, sıcaklık ve **2,3-bisfosfogliserat** (2,3-BPG, alyuvarın kendi ürettiği küçük bir şeker türevidir) eğriyi sağa kaydırır, yani hemoglobinin oksijeni bırakmasını kolaylaştırır. 2,3-BPG, Şekil 4.2'deki merkezi boşluğa yerleşir ve T biçimini sabitler. Yüksek irtifaya çıkıldığında 2,3-BPG birkaç gün içinde artar. Fetüsün hemoglobini (HbF, fetal hemoglobin, $\alpha_2\gamma_2$) 2,3-BPG'yi zayıf bağlar ve eğrisi soldadır. Bu sayede fetüs plasentada (çocuk eşi) annenin kanından oksijen çekebilir.

Enerjisi kendine yetmeyen hücre

Mitokondrisi olmayan eritrosit enerjisini yalnızca **anaerobik glikolizle** (oksijensiz şeker yıkımı) üretir. Taşıdığı oksijenin hiçbirini kendisi kullanmaz. Glikozun bir kısmı pentoz fosfat yoluna (koruyucu molekül üreten yan yol) girer ve NADPH (hücrenin indirgeyici, yani onarıcı elektron taşıyıcısı) üretir. NADPH, glutatyonu (hücrenin ana antioksidanı) indirgenmiş tutar ve hemoglobini oksidatif hasardan (paslanmaya benzer kimyasal yıpranmadan) korur. Bu yolun ilk enzimi G6PD'dir (glukoz-6-fosfat dehidrogenaz). G6PD eksikliği dünyada 400 milyonu aşkın insanda bulunur ve bakla yeme ya da bazı ilaçlarla ani hemoliz (alyuvar parçalanması) krizine yol açabilir. Bu hastalığa favizm (bakla hastalığı, Latince "faba" bakla) denir.

Her saniye yüzlerce hemoglobin molekülünün demiri kendiliğinden oksitlenerek Fe³⁺'e (üç değerlikli demire) dönüşür. Bu **methemoglobin** oksijen taşıyamaz. Sitokrom b5 redüktaz enzimi onu sürekli geri indirger. Eritrosit bu yüzden pasif bir torba değil, kendi kimyasını her an tamir eden bir makinedir.

120 günlük ömür ve ölüm

Bir eritrosit yaklaşık **120 gün** yaşar ve bu sürede yaklaşık 170 bin tur atar, toplamda yüzlerce kilometre yol kat eder. Çekirdeği olmadığı için yeni protein yapamaz. Enzimleri birer birer yorulur, zarı esnekliğini yitirir. Yaşlanmış hücrenin dış yüzeyinde normalde iç tarafta saklanan fosfatidilserin (zarın iç yüzüne ait bir yağ molekülü) belirir ve Bant 3 proteini kümelenip "yaşlılık antijeni" (yaşlılık işareti) oluşturur. Dalak ve karaciğerin makrofajları bu işaretleri tanır ve hücreyi yutar. Genç hücrelerin yüzeyindeki CD47 proteini ise makrofaja "beni yeme" sinyali verir.

Yutulan hemoglobinin globini amino asitlere ayrılır. Hem halkası hem oksijenaz enzimiyle açılır. Demir geri kazanılır, halka biliverdine (yeşil safra boyası) ve sonra bilirubine (sarı safra boyası) dönüşür ve karaciğerden safraya atılır. Bir çürüğün rengini maviden yeşile, yeşilden sarıya çeviren de bu yoldur: hem → biliverdin → bilirubin. Sarılıkta (ikterde) deri ve göz akının sararması bilirubin birikiminden gelir. Beden her gün yaklaşık 6 gram hemoglobini bu şekilde geri dönüştürür.

Bölüm 5 • Gaz Taşıma ve Asit-Baz Dengesi

Dinlenen bir insan dakikada yaklaşık **250 ml oksijen** tüketir ve **200 ml karbondioksit** üretir. İkisinin oranı (0,8) solunum katsayısıdır ve yakılan yakıtın karışımını gösterir: saf karbonhidrat 1,0, saf yağ 0,7. Kan bu iki gazı zıt yönlerde ve aynı anda taşır. Ben bu bölümde kanın bir gaz taşıyıcısı olmanın yanında bedenin en büyük **kimyasal tamponu** (asitlik değişimini emen sistem) olduğunu da göstereceğim.

Oksijenin hesabı

Arteriyel (atardamar) kanın oksijen içeriği iki terimin toplamıdır: hemoglobine bağlı oksijen ve plazmada çözülmüş oksijen.

$$C_aO_2 = 1,34 \times [Hb] \times S_aO_2 + 0,003 \times P_aO_2$$

Buradaki C_aO_2 atardamar kanının oksijen içeriği, $[Hb]$ hemoglobin yoğunluğu, S_aO_2 doyumluk, P_aO_2 oksijen kısmi basıncıdır. Hemoglobini 150 g/L, doyumluğu yüzde 97 ve pO_2 'si 100 mmHg olan bir insanda bu hesap desilitre başına $19,5 + 0,3 =$ yaklaşık **20 ml oksijen** verir. Çözülmüş kısım toplamın yüzde 1,5'idir. Kalp debisi 5 L/dk ile çarpıldığında dokulara dakikada yaklaşık 1.000 ml oksijen sunulur. Tüketim 250 ml olduğuna göre dinlenmede sunulan oksijenin yalnızca dörtte biri kullanılır. Geri kalan dörtte üç, egzersiz ve kriz için bekleyen bir yedektir. Ağır egzersizde kalp debisi beş katına çıkar ve dokular sunulan oksijenin yüzde 75'ini çekebilir.

Bu denklem anemi (kansızlık) ile hipoksiyi (doku oksijensizliği) birbirinden ayırır. Anemide $[Hb]$ düşer, S_aO_2 normaldir. Akciğer hastalığında S_aO_2 düşer, $[Hb]$ normaldir. Karbonmonoksit zehirlenmesinde ikisi de normal görünebilir ama hemoglobinin bir kısmı CO tarafından kapılmıştır. CO hemoglobine oksijenden yaklaşık **230–250 kat** daha güçlü bağlanır ve geri kalan hemlerin oksijeni bırakmasını da zorlaştırır. Bu yüzden nabız oksimetresi (parmak ucuna takılan ışıklı oksijen ölçer) CO zehirlenmesinde yanıltıcı biçimde normal ölçebilir. Soba zehirlenmesinin sinsi olmasının nedeni budur.

Karbondioksitin üç yolu

Dokuda üretilen karbondioksit kanda üç biçimde taşınır. Yaklaşık yüzde 70'i **bikarbonat** (HCO_3^- , karbonik asidin eksi yüklü tuzu) olarak, yüzde 20–23'ü hemoglobine bağlı **karbamino** bileşikleri (CO_2 'nin proteinin amino ucuna tutunması) olarak, yüzde 7–10'u da plazmada çözünmüş olarak taşınır.

Şekil 5.1 · bir sonraki sayfada

Bikarbonat yolu eritrositin içindeki bir enzime dayanır: **karbonik anhidraz II** (karbonik asit yapıcı enzim). Bu enzim CO_2 ile suyu karbonik asite dönüştürür ve bilinen en hızlı enzimlerden biridir. Tek bir molekül saniyede bir milyona yakın tepkime yürütür. Oluşan karbonik asit hemen H^+ (hidrojen iyonu, asitliğin taşıyıcısı) ve HCO_3^- iyonlarına ayrışır. HCO_3^- , Bant 3 proteini üzerinden klorürle (Cl^-) değiş tokuş edilerek plazmaya geçer. Buna **klorür kayması** (Hamburger kayması) denir. H^+ ise oksijenini bırakmış hemoglobin tarafından tamponlanır, yani yakalanıp etkisiz kılınır.

Burada hemoglobinin iki işi bir mekanizmada birleşir. Dokuda H^+ ve CO_2 hemoglobinin oksijeni bırakmasını kolaylaştırır. Buna **Bohr etkisi** denir (Christian Bohr, 1904). Akciğerde oksijen bağlanınca hemoglobin H^+ ve CO_2 'yi bırakır. Buna da **Haldane etkisi** denir. İkisi aynı allosterik (uzaktan etkili) dengenin iki yüzüdür: oksijen ve proton hemoglobin üzerinde birbirini iter. Böylece her gaz diğerkinin boşaltılmasını hızlandırır. Bu, enerjisiz çalışan iki yönlü bir pompadır.

pH'nin dar penceresi

Kanın pH'si (asitlik ölçüsü, hidrojen iyonu yoğunluğunun eksi logaritması) **7,35 ile 7,45** arasında tutulur. Bu, hidrojen iyonu derişiminin yaklaşık 35–45 nanomol/L olması demektir. Bu kadar küçük bir derişimin bu kadar sıkı korunması, proteinlerin elektrik yükünün ve dolayısıyla biçimlerinin pH'ye bağlı olmasından gelir. pH 6,8'in altına veya 7,8'in üstüne çıktığında enzimler, iyon kanalları ve kalp ritmi çöker.

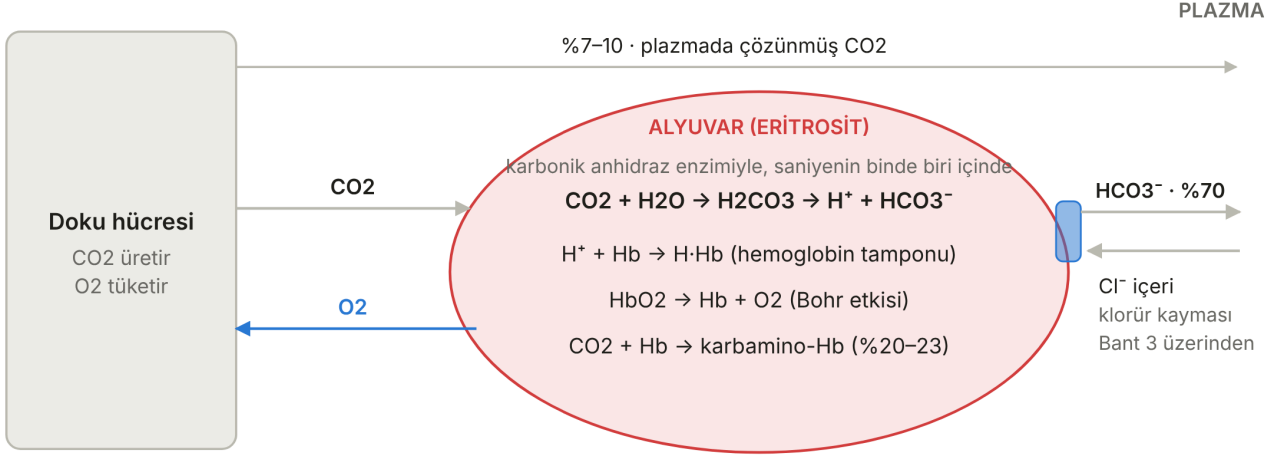
Ana tampon bikarbonat sistemidir ve Henderson–Hasselbalch denklemiyle okunur:

$$\text{pH} = 6,1 + \log_{10} \frac{[\text{HCO}_3^-]}{0,03 \times P_{\text{CO}_2}} = 6,1 + \log_{10} \frac{24}{0,03 \times 40} = 6,1 + \log_{10} 20 \approx 7,40$$

Denklemdaki 6,1 bu tamponun pK değeridir (asidin yarı yarıya ayrıştığı pH), 0,03 ise CO_2 'nin plazmadaki çözünürlük katsayısıdır. Bu denklemin dahiyane yanı tamponun **açık bir sistem** olmasıdır. Pay böbreğin kontrolündedir: böbrek bikarbonatı geri emer, yeniden üretir ya da atar ve bu iş saatler ile günler sürer. Payda akciğerin kontrolündedir: solunum

Karbondioksitin çoğu alyuvarın içinde bikarbonata çevrilerek taşınır

Dokudaki bir kılcıl damarda olanlar · akciğerde her ok tersine döner



Akciğerde: Hb oksijen alır, H⁺ ve CO₂'yi bırakır, HCO₃⁻ geri girer ve CO₂ olarak solunur (Haldane etkisi)

Şekil 5.1 · Dokuda karbondioksit taşınımının üç yolu ve oksijenin bırakılması · yüzdeler toplam CO₂ taşınımının payları

hızı PCO_2 'yi dakikalar içinde değiştirir. Kapalı bir şişedeki pK' sı 6,1 olan bir tampon pH 7,4'te zayıf kalırdı. Ama ürünlerinden biri (CO_2) sürekli dışarı atılabildiği için bikarbonat sistemi bedenin en güçlü tamponu olur.

Klinik asit-baz bozuklukları bu iki koldan birinin bozulmasıdır. Solunum asidozunda (solunuma bağlı asitleşme) PCO_2 artar, örneğin solunum yetmezliğinde. Metabolik asidozda (maddeleşime bağlı asitleşme) HCO_3^- düşer, örneğin diyabetik ketoasidozda (şeker hastalığında keton cisimlerinin birikmesi) ya da laktik asidozda (süt asidi birikmesi). Beden her zaman diğer kolla telafi etmeye çalışır. Ketoasidozdaki hastanın derin ve hızlı solunumu (Kussmaul solunumu) PCO_2 'yi düşürerek pH'yı kurtarma çabasıdır.

Bikarbonattan sonra en önemli tampon **hemoglobindir**. Histidin amino asidinin kalıntıları fizyolojik pH aralığında proton alıp verebilir. Kan bu yüzden yalnızca gaz taşımaz, gazların kimyasal sonuçlarını da yanında taşır ve dengeler.

Bölüm 6 • Plazma: Kanın Denizi

Plazma (kanın sıvı kısmı, Yunanca "plasma" biçimlenmiş şey), kanın hücre dışında kalan yaklaşık **2,7–3 litrelik** sıvısıdır. Yüzde 91–92'si sudur. Geri kalanı proteinler, tuzlar, besinler, hormonlar, atıklar ve gazlardır. Ben plazmayı bir taşıma ortamından fazlası olarak görüyorum: bedenin bütün dokularının ortak **iç denizidir**. Claude Bernard'ın on dokuzuncu yüzyılda "iç ortam" (milieu intérieur) dediği, Walter Cannon'un yirminci yüzyılda **homeostaz** (iç denge, Yunanca "homoios" aynı, "stasis" durmak) adını verdiği sabitlik bu denizin sabitliğidir. Bu denizin tuzluluğunun ilkel okyanusa benzemesi tesadüf değildir: **hayat denizi içine alarak karaya çıktı**.

Bileşen	Plazmadaki tipik değer	Başlıca işlevi
Toplam protein	60–80 g/L	onkotik basınç, taşıma, savunma, pıhtılaşma
Albümin (ak protein)	35–50 g/L	onkotik basıncın ~%75–80'i, yağ asidi ve ilaç taşıma
İmmünoglobulinler (antikorlar), IgG	7–16 g/L	edinsel bağışıklık
Fibrinojen (pıhtı proteini)	2–4 g/L	pıhtının ham maddesi
Sodyum	135–145 mmol/L	hücre dışı hacmin belirleyicisi
Potasyum	3,5–5,0 mmol/L	zar potansiyeli (hücre zarı gerilimi), kalp ritmi

Bileşen	Plazmadaki tipik değer	Başlıca işlevi
Klorür	98–106 mmol/L	elektronötralite (artı ve eksi yük dengesi)
Bikarbonat	22–28 mmol/L	asit-baz tamponu
İyonize kalsiyum (serbest kalsiyum)	1,1–1,3 mmol/L	pıhtılaşma, kas, sinir
Glikoz (açlık şekeri)	3,9–5,5 mmol/L	enerji, toplam kanda yalnızca ~4–5 g
Ozmolalite (çözünmüş tanecik yoğunluğu)	285–295 mOsm/kg	su dağılımının sabitliği

Tablodaki en çarpıcı sayı benim için glikozdur. Bütün dolaşımdaki şeker yalnızca **bir çay kaşığı** kadardır. Beyin günde yaklaşık 120 gram glikoz tükettiğine göre bu stok yarım saatlik bile değildir. Kandaki şeker bir depo değil, karaciğer ile dokular arasında sürekli dolup boşalan bir akıştır. İnsülin (şeker düşürücü hormon) ve glukagon (şeker yükseltici hormon) bu akışın vanalarıdır.

Albümin ve Starling dengesi

Kılcal damarın duvarı suyu ve küçük molekülleri geçirir ama büyük proteinleri büyük ölçüde tutar. Bu yüzden damarın içinde kalan proteinler suyu içeri çeken bir **onkotik basınç** (kolloid ozmotik basınç, büyük moleküllerin suyu kendine çekme gücü) yaratır. Plazmada bu basınç yaklaşık 25 mmHg'dir ve yüzde 75–80'i albüminden gelir. Ernest Starling 1896'da sıvı alışverişinin iki karşıt kuvvetin dengesi olduğunu gösterdi.

$$J_v = K_f [(P_c - P_i) - \sigma (\pi_c - \pi_i)]$$

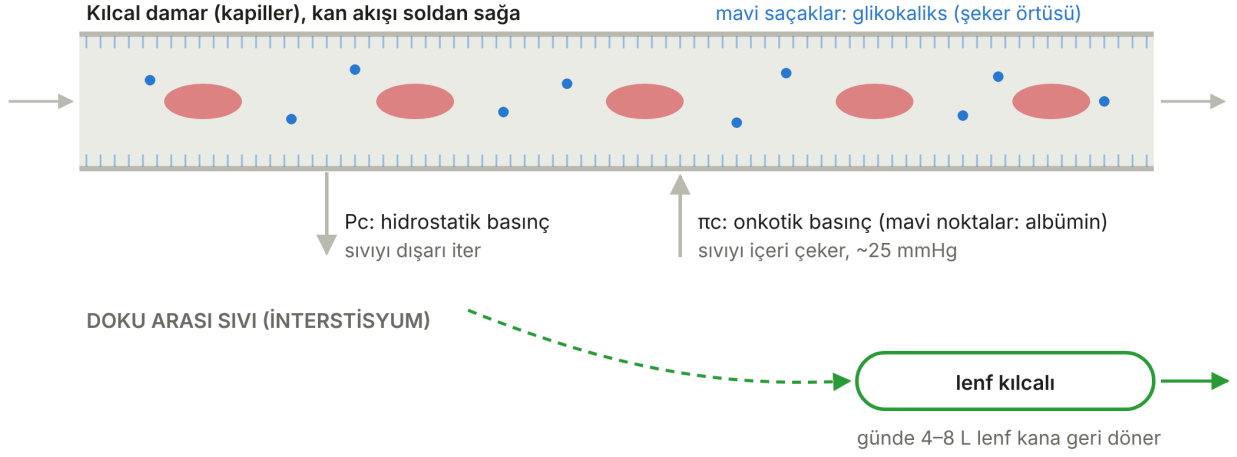
Denklemden J_v net sıvı akışı, K_f duvarın sıvı geçirgenliği, P_c ve P_i damar içi ve doku arası hidrostatik (sıvı ağırlığından ve pompadan gelen) basınç, π_c ve π_i onkotik basınçlar, σ (sigma) ise proteinin duvardan kaçma direncidir.

Şekil 6.1 · bir sonraki sayfada

Kırk yıl boyunca ders kitaplarında kapillerin arter ucunda sıvının dışarı süzüldüğü, ven ucunda geri emildiği öğretilirdi. 2010 sonrası çalışmalar (Levick ve Michel 2010) bu tabloyu düzeltti. Damarın iç yüzeyini örten **glikokaliks** (şeker örtüsü, endotelin üstündeki şeker zincirli fırça tabakası) nedeniyle gerçek onkotik fark, glikokaliksin hemen altındaki ince boşluğa göre hesaplanır. Sonuç olarak çoğu dokuda kapiller boyunca net geri emilim yok

Kılcaldan sızan sıvının çoğu lenf yoluyla kana geri döner

Revize Starling ilkesi: iki karşit kuvvet ve glikokaliks



Şekil 6.1 · Kılcal damarda sıvı alışverişi · şematik, Levick ve Michel (2010) revize modeline göre

denecek kadar azdır. Süzülen sıvının büyük kısmı lenf (doku arası sıvıyı toplayan ikinci bir damar sistemi) yoluyla dolaşıma döner. Erişkinde günde 4–8 litre lenf oluşur. Ben burada AU'nun ilkesini uyguluyorum: eski model basit diye öğretilmez, düzeltilmiş model baştan öğretilir.

Albümin karaciğerde günde 10–15 gram üretilir ve yarı ömrü yaklaşık **20 gündür**. Bu uzun ömür, albümin ile IgG'yi hücre içi yıkımdan kurtaran **FcRn** (yenidoğan Fc reseptörü, bir protein geri dönüşüm alıcısı) sayesinde. Endotel hücresi plazmayı içine aldığı anda FcRn bu iki proteini asidik keseciklerde yakalar ve yeniden kana bırakır. Bugün uzun etkili ilaçların çoğu bu geri dönüşüm yolunu taklit ederek tasarlanıyor.

Albüminin ikinci işi **taşıyıcılıktır**. Serbest yağ asitleri, bilirubin, tiroid hormonları, kalsiyum ve pek çok ilaç albümine bağlı dolaşır. Bir ilacın albümine bağlanma oranı onun etkisini ve atılımını belirler. Bağlı olan kısım etkisizdir, yalnızca serbest kısım dokuya geçer.

Plazma proteomu: ölçülmesi en zor sıvı

Plazmada binlerce farklı protein vardır. Bunların tümüne **proteom** (bir sıvıdaki ya da hücredeki proteinlerin bütünü) denir. En bol olan albümin litrede yaklaşık 40 gram iken bir sitokin (bağışıklık haberci proteini) olan interlökin-6 litrede birkaç pikogramdır (gramın trilyonda biri). Anderson ve Anderson'ın 2002'de belirttiği gibi plazma proteinlerinin derişimi **on basamaktan fazla** bir aralığa yayılır. Bu, bir okyanusun içinde tek bir kum tanesini aramak gibidir. En bol 22 protein toplam protein kütesinin yüzde 99'unu oluşturur. Biyolojik olarak en çok bilgi taşıyan sinyaller ise kalan yüzde birin içinde, çok düşük derişimlerde.

Bu sorun son on yılda yeni teknolojilerle aşılmaya başladı. Aptamer (hedef proteine yapışan kısa DNA ya da RNA parçası) temelli SomaScan ve antikor çifti temelli Olink platformları tek bir kan örneğinde 5 bin ile 11 bin arası proteini ölçebiliyor. Birleşik Krallık Biobank'ın (biyolojik örnek bankası) 50 bini aşkın katılımcıdan elde ettiği plazma proteomu verileri hastalıkların yıllar öncesinden okunabildiğini gösteriyor. On dördüncü bölümde bu çizgiye geri döneceğim.

Plazma ve serum

Kan pıhtılaşmaya bırakıldığında geriye kalan sıvıya **serum** (Latince "serum" peynir suyu) denir. Serum, fibrinojen ve tüketilmiş pıhtılaşma faktörleri dışında plazmanın aynısıdır. Bu ayırım laboratuvar için önemlidir. Pıhtılaşma testleri sitratlı plazmada (kalsiyumu bağlanarak pıhtılaşması durdurulmuş plazma), biyokimya testlerinin çoğu serumda yapılır. Pıhtılaşma sırasında trombositler potasyum saldığı için serum potasyumu plazmaya göre biraz yüksektir.

Bölüm 7 · Lökositler: Gezgin Savunma Ağı

Kandaki beyaz hücreler savunma sisteminin yalnızca **yolcularıdır**, merkezi değildir. Bedenin lenfositlerinin (bağışıklığın tanıyıcı hücreleri) yalnızca yüzde 2'si herhangi bir anda kandadır. Geri kalanı lenf düğümlerinde, dalakta, bağırsak duvarında, deride ve kemik iliğinde bekler. Kan bu hücrelerin otoyoludur. Bir lenfosit günde bir ila iki kez kan ile lenf arasında tam tur atar ve bu turda bedenin bütün lenf düğümlerini tarar. Ben **bağışıklığı** bu yüzden bir ordu değil, sürekli devriye gezen **bir arama ağı** olarak okuyorum.

Hücre	Lökositlerin oranı	Kanda kalış	Başlıca iş
Nötrofil (nötr boyanan, çok loblu akyuvar)	%50–70	saatler ile birkaç gün	bakteri ve mantarları yutmak, NET ağları
Lenfosit (T, B, NK)	%20–40	aylar ile on yıllar (bellek hücreleri)	özellik tanıma, antikor, hafıza
Monosit (tek çekirdekli büyük akyuvar)	%2–8	1–3 gün, sonra dokuda makrofaj	yutma, antijen sunumu, doku onarımı
Eozinofil (asit boya seven akyuvar)	%1–4	8–12 saat, sonra dokuda	parazitler, alerji
Bazofil (baz boya seven akyuvar)	<%1	birkaç gün	histamin salınımı, alerjik tepkinin tetiği

Doğal bağışıklık: ilk saatlerin savunması

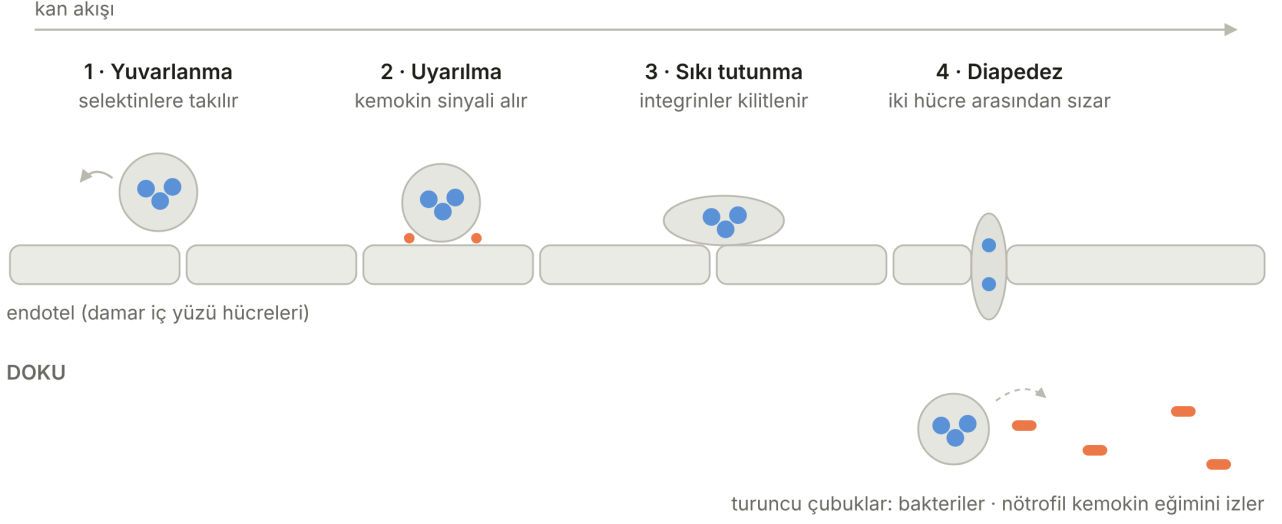
Doğal bağışıklık (doğuştan gelen, öğrenme gerektirmeyen savunma) mikrobiyoloji kalıplarından tanır. **Nötrofil** kanın en kalabalık savunucusudur ve en kısa yaşayanıdır. Kemik iliği günde yaklaşık 100 milyar nötrofil üretir. Bir enfeksiyon (mikrop yerleşmesi) başladığında damar duvarındaki endotel, tehlike sinyalleriyle (TNF ve IL-1 sitokinleri) uyarılır ve yüzeyine selektin (şeker tanıyan yapışkan protein) çıkarır. Bundan sonrası dört adımda ilerler.

Şekil 7.1 · bir sonraki sayfada

Kanda hızla akan nötrofil selektinlere takılır ve endotel yüzeyinde **yuvarlanmaya** başlar, tıpkı halı üzerinde yuvarlanan bir top gibi. Yavaşlayınca endotelin yüzeyinde sergilenen kemokinleri (çağırıcı sinyal molekülleri) algılar. Bu sinyal nötrofilin integrinlerini (hücreyi yüzeye kilitleyen yapışma proteinleri) açar ve hücre sıkıca tutunur. Son olarak iki endotel hücresinin arasından kendini sıkıştırarak dokuya sızar. Bu son adıma diapedez (Yunanca

Akıştaki bir nötrofil dört adımda damar duvarından dokuya geçer

Lökosit yapışma basamağı (adezyon kaskadı) · iltihaplı bir dokunun yanındaki küçük toplardamar



Şekil 7.1 · Lökosit adezyon kaskadı · şematik, hücreler Şekil 1.1'deki çizim diliyle

"içinden sıçramak") denir. Bu dört aşamalı **lökosit adezyon kaskadı** (akyuvar yapışma basamağı), kandan dokuya geçişin evrensel yoludur. Bu basamağın kalıtsal bozukluğunda (lökosit adezyon eksikliği) kanda bol nötrofil olduğu halde enfeksiyon yerinde irin oluşmaz, çünkü hücreler damardan çıkamaz.

Nötrofil dokuda kemokinlerin derişim eğimini (kaynağa yaklaştıkça artan sinyal yoğunluğunu) izleyerek mikroba ulaşır, onu yutar ve bir fagozomun (yutulan şeyi hapseden zar kesesi) içinde öldürür. Öldürme silahı NADPH oksidaz enziminin ürettiği süperoksit ve miyeloperoksidazın ürettiği hipokloröz asittir, yani bir tür **biyolojik çamaşır suyu**.

Brinkmann ve arkadaşları 2004'te nötrofillerin bir üçüncü silahı daha olduğunu gösterdi: **NET**'ler (nötrofil hücre dışı tuzakları, İngilizce "net" ağ). Nötrofil kendi DNA'sını histonlar (DNA'nın sarıldığı makara proteinleri) ve mikrop öldürücü proteinlerle birlikte bir ağ gibi dışarı fırlatır ve mikropları bu ağda yakalar. Bu, kendini feda eden bir hücre ölümüdür. NET'ler aşırı üretildiğinde damar içinde pıhtı oluşumunu da tetikler. Bu bağlantıyı sekizinci bölümde yeniden ele alacağım.

Kanın içindeki ikinci doğal savunma bir hücre değil, bir protein ağıdır: **kompleman sistemi** (tamamlayıcı sistem, antikörlerin işini "tamamladığı" için bu adı alır). Karaciğerde üretilen otuzdan fazla protein, mikrobun yüzeyinde zincirleme bir şelale başlatır. Sonuç üç tanedir. Birincisi mikrobun yiyici hücreler için işaretlemektir (C3b opsonizasyonu, Yunanca "opson" lezzet katmak: mikrobun iştah açıcı kılmak). İkincisi iltihabı çağırmaktır (C3a ve C5a). Üçüncüsü zarda delik açarak mikrobun doğrudan öldürmektir (C5b-9 zar saldırı kompleksi). Kendi hücrelerimiz yüzeylerindeki düzenleyici proteinlerle (CD55, CD59, faktör H) bu saldırıdan korunur.

Edinsel bağışıklık: tanıma ve hafıza

Edinsel bağışıklık (sonradan kazanılan, öğrenen savunma) lenfositlerin işidir. Lenfositlerin farkı **özgüllüktür** (tek bir hedefe ayarlı olmak). Her B ve T hücresi tek bir molekül şeklini tanıyan tek bir reseptör (alıcı molekül) taşır. B hücresi adını kuşlardaki Fabricius kesesinden (bursa), T hücresi timustan (göğüs kemiğinin arkasındaki bağışıklık bezi) alır. Bu reseptör genlerde hazır bulunmaz. Gelişim sırasında V, D ve J gen parçaları rastgele kesilip birleştirilir (**V(D)J rekombinasyonu**, yeniden birleştirme, Tonegawa, 1987 Nobel). Birleşme noktalarına rastgele nükleotitler (DNA harfleri) eklenir. Kuramsal olarak 10^{15} 'i aşan farklı reseptör olasılığı doğar. Gerçek bir insanın kanında aynı anda yaklaşık 10^8 ile 10^{10} farklı T hücresi reseptörü dolaştığı tahmin edilir.

Bu çeşitlilik bir sorun yaratır: rastgele üretilen reseptörlerin bir kısmı beden kendi moleküllerini tanır. Timus bu sorunu acımasız bir seçimle çözer. Gelişen T hücrelerinin yüzde 95'inden fazlası ya hiçbir şeyi tanımadığı ya da kendini fazla güçlü tanıdığı için timusta ölür. Bu seçimi geçen hücreler kana çıkar. Dokuzuncu bölümdeki kimlik meselesinin kökü buradadır.

B hücresi antijenini (tanıdığı yabancı molekülü) tanıdığı anda ve bir yardımcı T hücresinden onay aldığı anda, lenf düğümündeki **germinal merkezde** (çimlenme merkezi) bir evrim deneyi başlar. B hücreleri hızla bölünür, antikor genlerine kasıtlı mutasyonlar eklenir (somatik hipermutasyon, sonradan gelen yoğun mutasyon) ve antijeni en güçlü bağlayanlar seçilir. Birkaç hafta içinde antikorların bağlanma gücü yüz ile bin kat artar. Bu, bedenin içinde birkaç haftada tamamlanan bir Darwinci seçilimdir.

Seçilen hücrelerin bir kısmı **plazma hücresi** (antikor fabrikası hücre) olur ve saniyede binlerce antikor molekülü salgılar. Bir kısmı **bellek hücresi** olur. Kemik iliğindeki uzun ömürlü plazma hücreleri onlarca yıl antikor üretebilir. Çiçek aşısı yapılmış insanlarda aşıdan 75 yıl sonra bile koruyucu antikor bulunması bu hafızanın kanıtıdır.

Kandaki ana antikor IgG'dir (immünoglobulin G) ve yarı ömrü yaklaşık 21 gündür. IgG plasentadan geçebilen tek antikordur. Yenidoğan ilk aylarını annesinden kana geçmiş antikorlarla korunarak geçirir. Annenin bağışıklık hafızası böylece birkaç ay için bebeğin kanına kopyalanır. Ben buna kanın **ödünç hafızası** diyorum.

Lökosit sayısı bir sinyaldir

Lökosit sayısı ve dağılımı (formül lökosit) bedenin o anki durumunu okur. Bakteriyel enfeksiyonda nötrofiller ve genç çomak hücreler artar. Viral enfeksiyonda lenfositler artabilir. Parazitlerde ve alerjide eozinofiller yükselir. Nötrofil/lenfosit oranı, sistemik iltihabın ve fizyolojik stresin basit ama güçlü bir göstergesidir. Ağır stres altında kortizol (böbrek üstü bezinin stres hormonu) lenfositleri kandan çeker ve nötrofilleri kemik iliğinden salar. Bu yüzden tek bir sayım, bir insanın biyolojik hikayesinin bir anlık fotoğrafıdır.

Bölüm 8 · Trombosit ve Hemostaz: Kendini Onaran Boru

Kan sıvı kalmak zorundadır ama bir damar yırtıldığında saniyeler içinde katılaşmak zorundadır. Bu iki zorunluluğun arasındaki denge **hemostaz**dır (kanama durdurma, Yunanca "haima" kan ve "stasis" durma). Denge bir yana kaydığında insan kanamadan ölür, öbür yana kaydığında pıhtıdan ölür. Bugün dünyada ölümlerin en büyük tek nedeni olan kalp krizi ve inme, bu dengenin yanlış yerde pıhtı yönüne kaymasıdır. Damarın içinde yanlış yerde oluşan pıhtıya tromboz denir.

Trombosit: çekirdeksiz yama

Trombosit (kan pulcuğu) 2-3 mikrometrelik, çekirdeksiz bir hücre parçasıdır. Kemik iliğindeki dev **megakaryositlerin** (dev çekirdekli hücreler) sitoplazmasından (hücre sıvısından) kopar. Megakaryosit çekirdeğini bölmeden DNA'sını 16, hatta 64 kopyaya çıkarır (endomitoz, hücre bölünmeden kalıtım malzemesini çoğaltma), sonra sinüzoid

damarın içine uzantılar sarkıtır. Kan akışı bu uzantıları binlerce trombosit hâlinde koparan bir makas gibi çalışır. Bir megakaryosit binlerce trombosit verir. Trombosit kanda 7-10 gün yaşar ve toplamının yaklaşık üçte biri her an dalakta bekletilir.

Trombositin çekirdeği olmasa da bir **depo** gibi doludur. İçindeki alfa granüllerde (taneciklerde) fibrinojen, von Willebrand faktörü ve büyüme faktörleri bulunur: PDGF (trombosit kökenli büyüme faktörü), VEGF (damar büyüme faktörü), TGF- β (dönüştürücü büyüme faktörü). Yoğun granüllerde ADP (enerji molekülünün türevi, çağrı sinyali), serotonin (damar daraltıcı) ve kalsiyum bulunur. Uyarıldığında trombosit biçim değiştirir, diskten dikenli bir yıldıza döner, granüllerini boşaltır ve yakınındaki trombositleri de çağırır. Bu bir ateşleme zinciridir.

Şekil 8.1 · bir sonraki sayfada

Yüksek akış hızının olduğu arterlerde trombositin hasar yerine tutunabilmesi özel bir moleküle bağlıdır: **von Willebrand faktörü** (vWF, onu tanımlayan Fin hekimin adını taşıyan dev yapışkan protein). vWF normalde kıvrılmış bir yumak gibi dolaşır. Hasarlı duvardaki kollajene (bağ dokusunun ana lif proteini) bağlandığında ve yüksek kayma kuvvetine (akışın yüzeyi sürtüp germe gücü) maruz kaldığında **gerilerek açılır** ve trombositin GPIb reseptörüne (glikoprotein Ib alıcısı) bağlanabilen alanlarını gösterir. Yani vWF, akışın kendisini bir sensör olarak kullanır. Kan ne kadar hızlı akıyorsa yapışkan o kadar çok açılır. Fizik ile biyolojinin bundan daha zarif bir buluşmasını az gördüm.

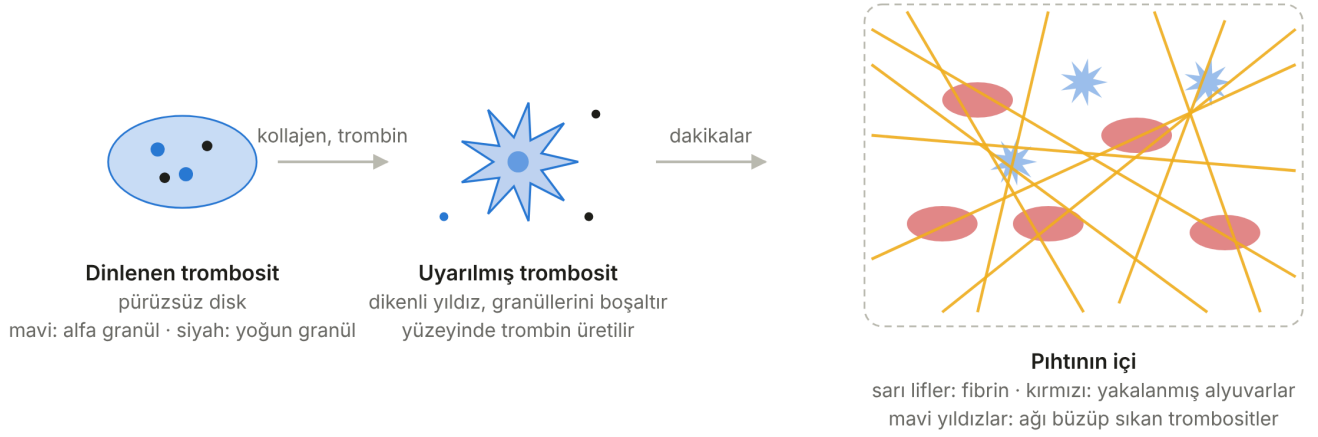
Bir şelale değil, bir yüzey olayı

1964'te Macfarlane ile Davie ve Ratnoff aynı yıl pıhtılaşmayı bir **şelale** (kaskad) olarak tanımladı: her faktör bir sonrakini aktive eden bir enzimdir. Faktörler Roma rakamlarıyla adlandırılır ve sonlarındaki "a" harfi etkin (aktive) biçimi gösterir: FX faktör on, FXa etkin faktör ondur. Bu modelin "iç yol" ve "dış yol" ayrımı laboratuvar testlerini (aPTT ve PT, iki ayrı pıhtılaşma süresi testi) açıklamakta hâlâ kullanışlıdır. Ama bedende ne olduğunu yanlış anlatır. FXII eksikliği olan insanların hiç kanama sorunu yaşamaması ama FVIII ya da FIX eksikliği olanların (hemofili A ve B, kalıtsal kanama hastalıkları) ağır kanaması şelale modeliyle açıklanamaz.

Hoffman ve Monroe'nun 2001'de önerdiği **hücre temelli model** bu çelişkiyi çözer. Pıhtılaşma sıvının içinde değil, hücrelerin yüzeyinde gerçekleşir ve üç faz hâlinde ilerler.

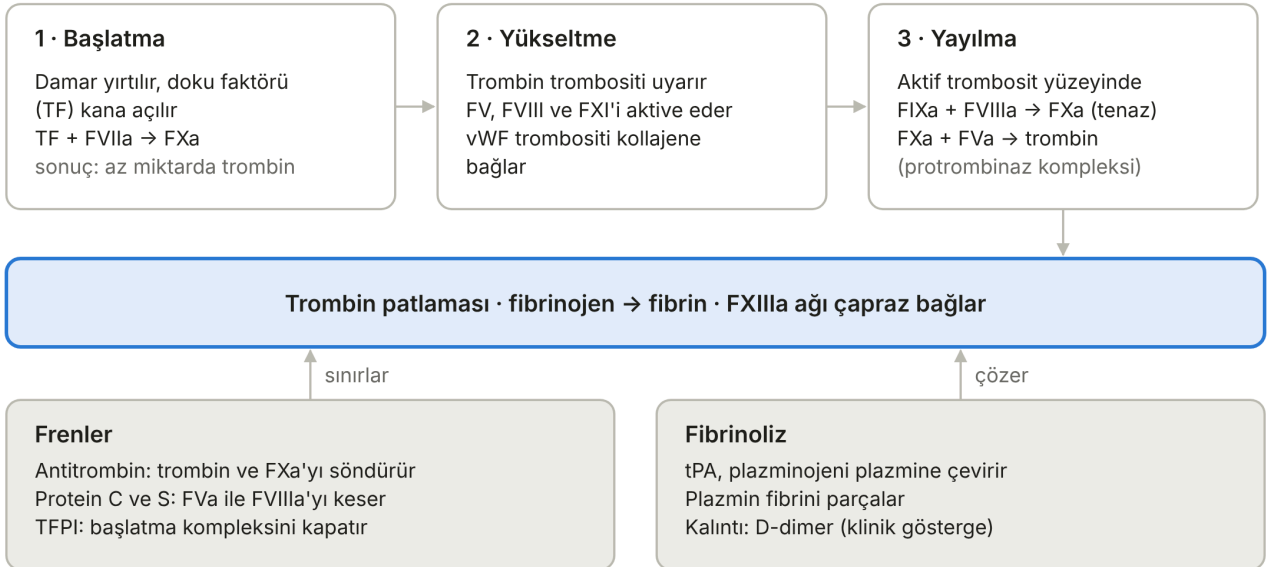
Şekil 8.2 · bir sonraki sayfada

Uyarılan trombosit biçim değiştirir ve fibrin ağıyla pıhtıyı örer



Şekil 8.1 · Trombositin uyarılması ve pıhtının yapısı · şematik, elektron mikroskobu görüntülerinden sadeleştirildi

Pıhtı, trombosit yüzeyinde patlayan bir trombin dalgasıyla kurulur



Şekil 8.2 · Hücre temelli pıhtılaşma modeli (Hoffman ve Monroe, 2001) · üç faz, iki denetim kolu

Modelin özü şudur: başlatma fazı yalnızca bir **kıvılcımdır**. Doku faktörü (TF, normalde damarın dışındaki hücrelerde saklanan tetik proteini) taşıyan hücrede oluşan az miktardaki trombin (pıhtının ana enzimi) pıhtı yapmaya yetmez, ama trombositleri ve kofaktörleri (yardımcı proteinleri) ateşlemeye yeter. Asıl trombin, aktive trombositin yüzeyinde kurulan tenaz (FX'i kesen kompleks) ve protrombinaz (protrombini kesen kompleks) komplekslerinde üretilir. Bu kompleksler, trombositin dış yüzüne çıkan ekşi yüklü fosfatidilserin ve kalsiyum iyonları üzerinde bir araya gelir. Enzim ile substratın (enzimin işlediği molekülün) yüzeyde yan yana dizilmesi tepkimeyi yaklaşık **300 bin kat** hızlandırır. Hemofilide eksik olan FVIII ve FIX tam da bu yayılma fazının parçalarıdır. Kıvılcım çakar ama yangın büyümez.

Trombin, pıhtının merkezi molekülüdür. Fibrinogeni (çözünür pıhtı proteini) fibrine (çözünmez lif) keser. Fibrin monomerleri (tekli yapı taşları) kendiliğinden üst üste dizilerek lifler oluşturur ve FXIIIa bu lifleri kovalent (kalıcı kimyasal) bağlarla örerek ağı sağlamlaştırır. Trombositler bu ağın içinde aktin ve miyozin (kas proteinleri) ile kasılır ve pıhtıyı büzleştirir (Şekil 8.1). Pıhtı bir yırtığı kapatan bir yama, aynı zamanda onarım için kurulan bir iskeledir.

Frenler ve çözücüler

Pıhtılaşma yalnızca hasar yerinde kalmalıdır. Sağlam endotel bunu üç yoldan sağlar. Yüzeyindeki heparan sülfat (şeker zincirli bir yüzey molekülü) **antitrombini** (trombin söndürücü protein) yaklaşık bin kat hızlandırır. Hastanede kullanılan heparin ilacı bu doğal mekanizmanın taklididir. Trombomodulin (trombini dönüştüren endotel proteini), kendisine bağlanan trombinin işlevini tersine çevirir: trombin artık fibrin yapmaz, **protein C'**yi aktive eder. Aktive protein C, kofaktörü protein S ile birlikte FVa ve FVIIIa'yı parçalar. Bu, aynı molekülün yerine göre hem gaz pedalı hem fren olduğu bir sistemdir. Avrupa nüfusunun yüzde 3–8'inde bulunan **Faktör V Leiden** mutasyonu (Hollanda'nın Leiden kentinde tanımlandı) FVa'yı protein C'ye dirençli kılar ve damar içinde pıhtı riskini artırır.

Onarım tamamlandığında pıhtı sökülür. Bu sürece fibrinoliz (fibrin çözümü) denir. Endotelden salınan **doku plazminojen aktivatörü** (tPA), fibrinin üzerine bağlanmış plazminojeni (pasif çözücü enzim) plazmine (etkin çözücü) çevirir. Plazmin fibrini keser. Kesilme ürünlerinden biri olan **D-dimer**, kanda pıhtı oluşup çözüldüğünün klinik göstergesidir. İnme tedavisinde verilen tPA bu doğal çözücünün ilaç hâlidir.

Pıhtı ve bağışıklığın ortak kökü

Evrimsel olarak pıhtılaşma ve bağışıklık aynı kökten gelir. At nalı yengecinin (Limulus) kanında tek bir hücre tipi hem bakteri endotoksinini (bakteri zarından dökülen zehir) algılar hem pıhtı yapar. Bu yengecin mavi kanı, bugün ilaçların endotoksin temizliğini test etmek için kullanılır. Bakteriye pıhtının içine hapsedmek ilk savunmalardan biriydi. İnsanda da bu bağ sürüyor. Nötrofillerin NET ağları trombositleri ve FXII'yi aktive eder.

Trombositler bakterileri yakalar. Bu ortak çalışmaya **immünotromboz** (bağışıklık kaynaklı pıhtı) denir. Faydalıdır, ama ağır sepsis (mikrobun kana yayılmasıyla bedenın aşırı tepkisi) ve COVID-19 gibi durumlarda kontrolden çıkar ve küçük damarlarda yaygın pıhtılar oluşturur.

Bölüm 9 • Kanın Kimliği: Ben ve Ben Olmayan

Her insanın kanı bir **imza** taşır. Bu imza eritrositin yüzeyindeki şeker zincirlerinde ve proteinlerde, lökositlerin yüzeyindeki doku uyum moleküllerinde yazılıdır. Bağışıklık sistemi bu imzayı okuyarak "ben" ile "ben olmayanı" ayırır. Bağışıklığın tanıdığı her molekül işaretime antijen ("antikor üreten" anlamında) denir. Polygyros Diyalogları'nda açık bıraktığım "Kanın Kimliği" sorusuna bu bölümde bilimsel bir cevap veriyorum.

ABO: bir enzimin dört harfi

Karl Landsteiner 1901'de çalışma arkadaşlarının kanlarını birbirine karıştırdığında bazı karışımların topaklandığını (aglutinasyon) gördü ve A, B ve C (bugünkü O) gruplarını tanımladı. Bir yıl sonra öğrencileri AB grubunu buldu. Landsteiner bu keşifle 1930 Nobel Ödülü'nü aldı. Ondan önce yapılan kan nakillerinin (transfüzyonların) yarısına yakını öldürücüydü ve kimse nedenini bilmiyordu.

ABO antijenleri protein değil, eritrosit yüzeyindeki **şeker zincirleridir**. Temel zincire H antijeni denir. 9. kromozomdaki ABO geni bir glikoziltransferaz (zincire şeker ekleyen enzim) kodlar. A alleli (genin A biçimi) H zincirine N-asetilgalaktozamin ekleyen enzimi, B alleli galaktoz ekleyen enzimi üretir. Bu iki enzim yalnızca **dört amino asitle** birbirinden ayrılır. O alleli ise çoğunlukla tek bir harf kaybıyla (261delG) çerçeve kaymasına (okuma sırasının bozulmasına) uğramış, işlevsiz bir enzimdir. O grubundaki insanlar H zincirini çıplak taşır.

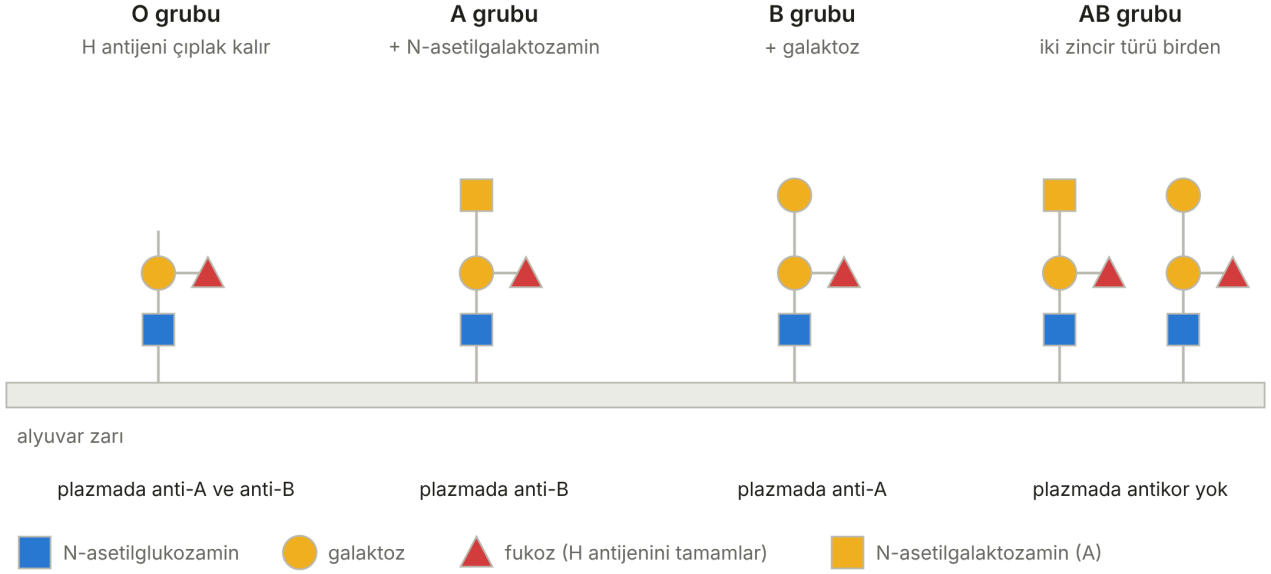
Şekil 9.1 • bir sonraki sayfada

Şekil, kan grubunun ne kadar küçük bir farka dayandığını gösterir. A ile B arasındaki bütün fark, zincirin ucundaki tek bir şekerin üzerindeki küçük bir kimyasal gruptur. Bir yanlış nakilde hürülümün kopması için bu kadarı yeter.

ABO'nun tuhaflığı şudur: A grubundaki bir insan, B antijeniyle hiç karşılaşmadığı hâlde kanında anti-B antikorı taşır. Bunun nedeni bağırsak bakterilerinin yüzeyinde A ve B'ye benzeyen şeker yapılarının bulunmasıdır. Bebek ilk aylarında bu bakterilerle karşılaşır ve kendisinde olmayan şekere karşı antikor üretir. Yani ABO antikorlarımız, mikrobiyotamızın (bağırsakta yaşayan mikrop topluluğunun) kanımıza yazdığı bir nottur.

ABO kan grupları, zincirin ucundaki tek bir şekerin farkıdır

Alyuvar zarından dışarı uzanan şeker zincirleri · uluslararası şeker sembolleriyle



Şekil 9.1 · ABO antijenlerinin şeker yapısı · şematik, zincirin alt kısımları sadeleştirildi

Alıcının grubu	Plazmasındaki antikor	Alabileceği eritrosit	Notu
O	anti-A ve anti-B	yalnız O	O eritrositi evrensel vericidir
A	anti-B	A, O	
B	anti-A	B, O	
AB	yok	A, B, AB, O	eritrositte evrensel alıcıdır, plazmada evrensel vericidir

Rh: annenin kanı ve çocuğun kanı

Levine ve Stetson 1939'da ölü doğum yapan bir annenin kanında bebeğin eritrositlerine karşı bir antikor buldu. Landsteiner ve Wiener 1940'ta rhesus maymunu (Hint makakı) eritrositleriyle yaptıkları deneylerde benzer bir antijen tanımladı ve sisteme **Rh** adını verdi. Bugün bildiğimiz klinik olarak en önemli Rh antijeni D'dir. 1. kromozomdaki RHD geninin tamamen silinmiş olması RhD negatifliğinin en sık nedenidir. Avrupa kökenli toplumlarda insanların yaklaşık yüzde 15'i RhD negatiftir. Doğu Asya'da bu oran yüzde birin altındadır.

RhD negatif bir anne RhD pozitif bir bebeği doğurduğunda, doğum sırasında bebeğin kanı anneye geçer ve anne anti-D antikoru üretir. Bir sonraki RhD pozitif gebelikte bu IgG antikorları plasentadan geçer ve bebeğin eritrositlerini yıkar. Bu **yenidoğanın hemolitik hastalığıdır** (alyuvar yıkıcı hastalık). 1960'larda geliştirilen anti-D immünoglobulin profilaksisi (anneye doğumdan hemen sonra hazır anti-D antikoru vererek önleme) bebeğin hücrelerini annenin bağışıklığı fark etmeden temizler. Bu, yirminci yüzyılın en başarılı önleyici tıp uygulamalarından biridir.

Kırk sekiz sistem

ABO ve Rh yalnızca başlangıçtır. Uluslararası Kan Nakli Derneği (ISBT) bugün **48 kan grubu sistemi**, 56 gen ve yaklaşık 400 antijen tanıyor. Kell, Duffy, Kidd, MNS, Lutheran gibi sistemler nakil öncesi antikor taramasında aranır. Bu sistemlerin çoğu adını ilk antikoru bulunan hastanın soyadından alır. Bu antijenlerin çoğunun eritrositte gerçek bir işlevi vardır: taşıyıcı (Kidd üre taşıyıcı, Colton bir su kanalıdır, Diego Bant 3 proteindir), reseptör ya da yapısal protein. Kan grubu, bir hücre zarının biyokimyasal envanterinin yan ürünüdür.

Duffy sisteminin hikayesi bunun en güzel örneğidir. Duffy proteini, sıtma parazitlerinden *Plasmodium vivax*'ın eritrosite girmek için kullandığı kapıdır. Sahra altı Afrika'da insanların büyük çoğunluğu eritrositlerinde Duffy proteinini hiç ifade etmez (Duffy negatif). Bu, binlerce yıllık sıtma baskısının genomlara yazdığı bir korumadır. On ikinci bölümde bu tür seçimlerin bütün haritasını açacağım.

HLA: lökositin parmak izi

Eritrosit dışındaki hücrelerin kimliği başka bir sistemde yazılıdır: **HLA** (insan lökosit antijeni), yani insanın MHC'si (majör doku uyum kompleksi, organ naklinde uyumu belirleyen gen bölgesi). 6. kromozomdaki bu bölge insan genomunun en polimorfik (en çok biçim çeşitliliği gösteren) bölgesidir. Bugün IPD-IMGT/HLA veritabanında 40 binin üzerinde HLA alleli kayıtlıdır. İki akraba olmayan insanın HLA tiplerinin tamamen aynı olması çok nadirdir. Kemik iliği nakli için dünya çapında 40 milyonu aşkın gönüllünün kayıtlı olduğu verici havuzları bu yüzden kurulmuştur.

HLA molekülleri hücrenin içindeki proteinlerden kesilmiş kısa parçaları (peptitleri) yüzeyde bir vitrin gibi sergiler. T hücreleri bu vitrine bakar. Vitrinde yalnızca bedenin kendi peptitleri varsa geçer. Bir virüsün ya da mutasyona uğramış bir tümör proteininin parçası görünürse saldırır. Yani **kimlik, bir molekül değil, bir okuma işlemidir**. T hücresi neyi görmeyi timusta öğrendiyse onu "ben" sayar.

Benim için bu bölümün TAM çerçevesindeki anlamı açıktır. Kimlik, alanların kesişiminde üretilen bir bilgidir. HLA molekülü ile T hücresi reseptörünün karşılaşması tam olarak bir kesişimdir ve bu kesişimin sonucu "ben" ya da "ben değil" diye okunur. Ortaklaşma başarılı olursa tolerans (hoşgörü), başarısız olursa savunma doğar. Otoimmün hastalıklar (bağışıklığın kendi dokusuna saldırdığı hastalıklar) bu okumanın yanlış yapıldığı durumlardır. Gebelik ise yarısı yabancı olan bir bedenin dokuz ay boyunca hoşgörüyle taşındığı, bu okumanın en olağanüstü istisnasıdır.

Bölüm 10 • Reoloji: Akışın Fiziği

Reoloji (akış bilimi, Yunanca "rheo" akmak) sıvıların nasıl aktığını inceler. Kan su gibi akmaz. Su **Newtonyen** (Newton kuralına uyan) bir sıvıdır: ne kadar hızlı akıtılırsa akıtılsın viskozitesi (koyuluğu) aynı kalır. Kan ise **kaymayla incelen** bir sıvıdır: hızlı akıtıldıkça koyuluğu azalır. Yavaş aktığında eritrositler yüzleri üst üste gelecek şekilde madeni para sütunları gibi dizilir (**rulo oluşumu**, Fransızca "rouleaux" röloler) ve viskozite artar. Hızlandığında bu dizilim dağılır, hücreler akış yönünde uzar ve viskozite düşer.

Şekil 10.1 • bir sonraki sayfada

Çok düşük kaymada kanın viskozitesi yüksek kaymadakinin on katına çıkabilir. Ruloları fibrinojen ve globulinler (büyük plazma proteinleri) kurar. Bu yüzden iltihapta, bu proteinler arttığında, eritrositler tüpün dibine daha hızlı çöker. Eski ama hâlâ kullanılan **sedimentasyon** (çökme hızı) testi tam olarak bunu ölçer.

Alyuvarlar akış hızına ve damar çapına göre biçim değiştirir



Şekil 10.1 · Alyuvarın üç akış davranışı · şematik, akış soldan sağa

Akışın temel denklemi Poiseuille'ün 1840'ta kan damarı deneyleri için kurduğu denklemdir. Bir borudan geçen debi (birim zamanda geçen hacim), yarıçapın **dördüncü kuvvetiyle** büyür.

$$Q = \frac{\pi r^4 \Delta P}{8 \eta L}$$

Denklemden Q debi, r borunun yarıçapı, ΔP borunun iki ucu arasındaki basınç farkı, η (eta) viskozite, L ise boru uzunluğudur. Bu dördüncü kuvvet dolaşımın yönetim ilkesidir. Bir arteriyolün (küçük atardamar) çapı yüzde 16 daralırsa direnci iki katına çıkar. Beden kanı hangi dokuya göndereceğini büyük ölçüde arteriyollerin düz kaslarını biraz sıkıp biraz gevşeterek seçer. Bir yemekten sonra kanın bağırsağa, koşu sırasında kaslara yönelmesi bu milimetrik ayarların eseridir.

İnce boruda incelen kan

Robin Fåhræus 1929'da kanı ince cam tüplerden geçirdiğinde iki şaşırtıcı şey gördü. Birincisi, tüpün içindeki hematokrit, tüpe giren kanın hematokritinden düşüktü (**Fåhræus etkisi**). İkincisi, 1931'de Lindqvist ile birlikte gösterdikleri gibi, tüp 300 mikrometreden ince olduğunda kanın görünür viskozitesi azalıyordu (**Fåhræus-Lindqvist etkisi**).

Şekil 10.2 · bir sonraki sayfada

Açıklaması eritrositin davranışındadır. Akışın içinde esnek eritrositler borunun merkezine doğru göç eder ve duvarın yanında hücresiz, ince bir plazma tabakası bırakır. Bu tabaka bir **yağlayıcı** gibi çalışır. Boru inceldikçe bu tabakanın kesit içindeki payı büyür ve kan daha kolay akar. Çap eritrositin kendi çapına (yaklaşık 7 μm) inince hücreler tek sıra hâlinde, paraşüt ya da terlik biçimine bürünerek ilerler (Şekil 10.1, sağ panel). Bu noktada viskozite en düşük değerine iner. Çap hücrenin sığabileceği sınırın altına düştüğünde ise viskozite birden fırlar.

Canlı dokuda (in vivo) durum biraz farklıdır. Pries ve Secomb'un ölçümleri, damarın içini örten glikokaliks tabakası nedeniyle canlıdaki akış direncinin cam tüptekinden (in vitro) yüksek olduğunu gösterdi. Ama ilke aynıdır. Bedenin yüz bin kilometreyi bulan damar ağının büyük bölümünü oluşturan kılcallar, eritrositin esnekliği sayesinde çalışabilir. Orak hücre hastalığında ya da sıtmada sertleşen eritrositlerin kılcalları tıkaması, bu esnekliğin hayati olduğunun kanıtıdır.

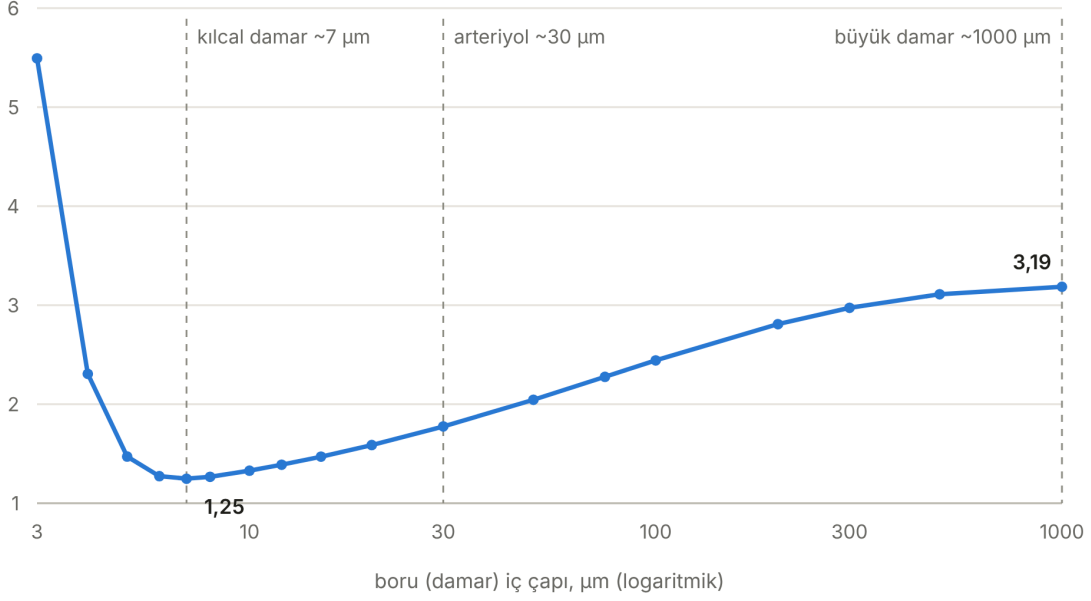
Hematokritin optimum noktası

Oksijen taşıma kapasitesi hematokritle doğrusal artar. Viskozite ise hematokritle üstel (katlanarak) artar. İkisinin çarpımı (oksijen sunumu) bir **optimum** (en uygun) noktaya sahiptir. Hesaplar bu noktayı yüzde 40–45 civarında gösterir ve bu, insanın doğal

Kan en ince borularda en akışkandır: Fåhræus–Lindqvist etkisi

En düşük görünür viskozite $\sim 7 \mu\text{m}$ çapta · 1 mm borudakinin 2,6 katı daha akışkan · hematokrit %45

görünür bağıl viskozite (plazma = 1)



Şekil 10.2 · Pries ve ark. (1992) ampirik bağıntısıyla hesaplandı · cam tüplerde in vitro ölçümlerin uyumu, hematokrit %45

hematokritiyle örtüşür. Yapay olarak hematokriti yüzde 55'in üzerine çıkarmak (EPO dopingi ya da polisitemi, yani alyuvar fazlalığı) kanı koyulaştırır, kalbin yükünü artırır ve pıhtı riskini yükseltir. Doping döneminde genç bisikletçilerin uykuda ölümleri bu fiziğin trajik kanıtıdır.

Akışın bir de **mekanik sinyal** yüzü vardır. Endotel hücreleri üzerlerinden geçen kanın kayma gerilimini hisseder. Düzenli ve tek yönlü yüksek kayma, endotelde azot monoksit (damar genişletici gaz molekülü) üretimini ve koruyucu genleri açar. Damarın dallandığı ve akışın girdap yaptığı bölgelerde ise kayma düşük ve salınımlıdır. Ateroskleroz (damar sertliği) plaklarının tam da bu dallanma noktalarında yoğunlaşması bu yüzdendir. Kan, akışıyla damarın sağlığını da yazıyor.

Bölüm 11 · Demir, B12 ve Folat: Kanın Ham Maddeleri

Kan üretmek için üç ham madde vazgeçilmezdir: hemoglobinin merkezindeki **demir**, DNA sentezi için **folat** (folik asit, Latince "folium" yaprak, ilk yeşil yapraklardan arıtıldı) ve **B12 vitamini** (kobalamin, kobaltlı vitamin). Biri eksik olduğunda kemik iliği ya küçük ve soluk (demir eksikliği) ya da iri ve olgunlaşmamış (B12 ve folat eksikliği) eritrositler üretir. Bu bölümde ben özellikle demirin hesabının ne kadar sıkı bir **kapalı devre** olduğunu göstermek istiyorum.

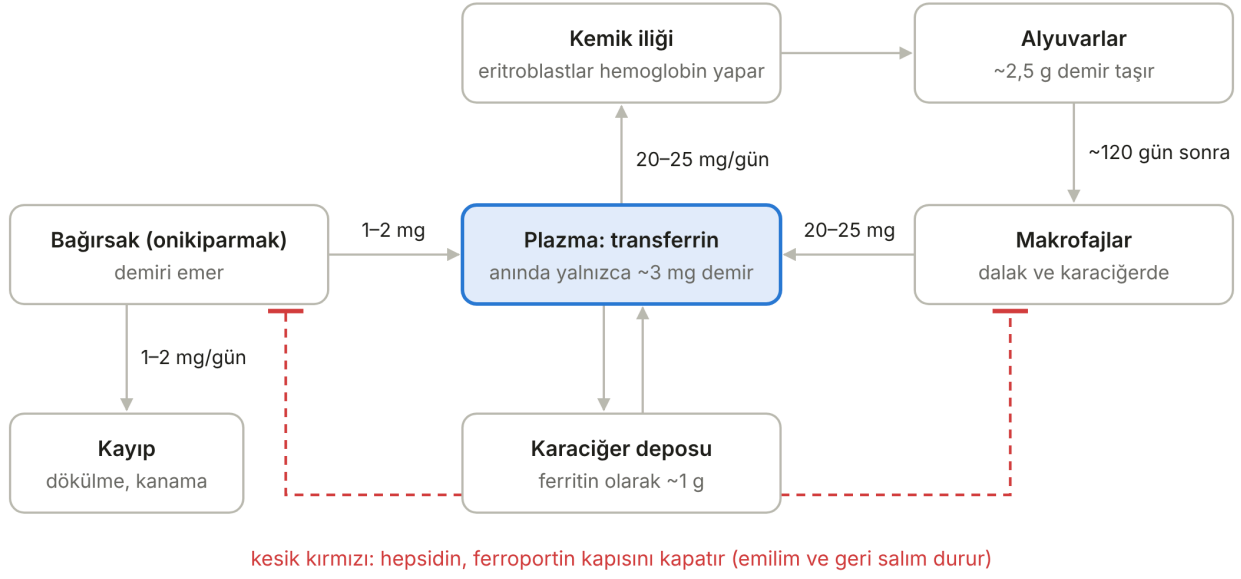
Demirin bütçesi

Erişkin bir bedende 3–4 gram demir vardır. Bunun yaklaşık üçte ikisi, yani 2,5 gramı hemoglobinin içindedir. Geri kalanı karaciğerde ve makrofajlarda ferritin (demir saklama proteini) olarak depolanır, kaslarda miyoglobinde ve enzimlerde bulunur. Kemik iliği günde yaklaşık **20–25 mg** demir tüketir. Ama bedenin bağırsaktan günde emdiği demir yalnızca **1–2 mg**dir. Aradaki fark, yaşlanan eritrositlerden makrofajların geri kazandığı demirle kapanır. Yani kandaki demirin yüzde 90'dan fazlası her gün **geri dönüştürülmüş** demirdir.

Şekil 11.1 · bir sonraki sayfada

Şekilde dikkat çeken bir ayrıntı var: plazmadaki demir her an yalnızca 3 mg kadardır, ama günde 20–25 mg demir bu havuzdan geçer. Yani plazma bir depo değil, günde sekiz kez dolup boşalan bir aktarma istasyonudur. Bunun ikinci yüzü şaşırtıcıdır: bedenin demiri atmak için düzenlenebilir hiçbir yolu yoktur. Deri ve bağırsak hücrelerinin dökülmesiyle günde 1–2 mg kaybedilir ve bu kadar. Kadınlarda adet kanaması ve gebelik ek kayıptır. Bu yüzden bütün denge yalnızca **girişte**, yani bağırsaktaki emilimde kurulur. **Demir fazlası atılamadığı için zehirlidir**. Serbest demir Fenton tepkimesiyle hidroksil radikali (çok

Kandaki demirin yüzde 90'ından fazlası her gün geri dönüştürülür



Şekil 11.1 · Demirin günlük döngüsü ve hepsidin denetimi · erişkin erkek için yaklaşık değerler

saldırgan, kararlı olmayan bir oksijen parçası) üretir ve dokuları oksidatif hasara uğratar. Kalıtsal hemokromatoz (demir birikimi hastalığı) hastalarında yıllar içinde biriken demir karaciğeri, kalbi ve pankreası bozar.

Hepsidin: demirin efendisi

Bu dengenin ana düzenleyicisi 2000–2001'de birbirinden bağımsız üç grup tarafından keşfedildi (Krause, Park ve Nicolas): karaciğerin ürettiği 25 amino asitlik küçük bir peptid hormonu olan **hepsidin** ("hepar" karaciğer, "cidin" öldürücü: önce mikrop öldürücü sanıldığı için). Hepsidin, bedendeki tek demir ihracat kapısı olan **ferroportin** ("ferro" demir, "portin" kapı taşıyıcı) proteinine bağlanır ve onu hücre içine çekip yıkar. Ferroportin bağırsak hücresinde, makrofajda ve karaciğer hücresinde bulunur. Hepsidin yükselince bu üç kapı kapanır: bağırsaktan emilim durur, makrofajlar demiri bırakmaz ve kandaki demir düşer.

Hepsidini dört sinyal yönetir. Demir depoları dolduğunda hepsidin artar. Kemik iliği eritrosit üretmek için demir istediğinde, eritroblastların salgıladığı **eritroferon** (ERFE, alyuvar öncülerinin "demir gönder" hormonu, Kautz 2014) hepsidini baskılar. Oksijensizlik hepsidini baskılar. İltihap ise IL-6 üzerinden hepsidini güçlü biçimde artırır.

Sonuncusu benim için bir evrim stratejisinin izidir. Bakterilerin büyük çoğunluğu demir olmadan çoğalamaz. Enfeksiyon sırasında beden hepsidini yükselterek kandaki demiri saklar ve mikrobi aç bırakır. Buna **beslenme bağışıklığı** denir. Kronik iltihapta, kanserde ve böbrek yetmezliğinde görülen **iltihap anemisi** bu savunmanın sürekli açık kalmasıdır. Depolar doludur ama kemik iliği demire ulaşamaz.

Demirin kanda taşınması **transferrin** (demir taşıyıcı protein, "trans" öteye ve "ferrum" demir) ile olur. Her transferrin iki demir taşır ve eritroblastın yüzeyindeki transferrin reseptörüne bağlanarak hücreye girer. Kandaki ferritin düzeyi depoların iyi bir göstergesidir, ama ferritin aynı zamanda bir iltihap proteinidir. İltihaplı bir hastada normal ferritin demir eksikliğini dışlamaz. Bu ayrımı yapmak için hekimler transferrin doygunluğuna ve çözünür transferrin reseptörüne de bakar.

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre demir eksikliği dünyanın en yaygın beslenme bozukluğudur. 2019 Küresel Hastalık Yüklü verilerine göre dünyada yaklaşık 1,8 milyar insan anemiktir (kansızdır) ve bunun en büyük nedeni demir eksikliğidir. En çok etkilenenler küçük çocuklar ve doğurganlık çağındaki kadınlardır.

B12 ve folat: DNA'nın iki anahtarı

Folat ve B12, DNA'nın yapı taşlarından timidinin üretimi için gereken tek karbonluk metabolizmanın (bir karbon atomunu molekülden moleküle aktaran kimya çarkının) iki dişlisidir. Biri eksik olduğunda kemik iliğindeki eritroblastlar DNA'larını kopyalayamaz ama

sitoplazmaları büyümeye devam eder. Sonuç iri, çekirdeği olgunlaşmamış **megaloblastlardır** ("megalo" iri, "blast" öncü hücre) ve kanda iri eritrositler (makrositoz) görülür.

B12'nin hikayesi tıp tarihinin en güzel hikayelerinden biridir. Yirminci yüzyılın başında **pernisyöz anemi** ("perniciosus" öldürücü: öldürücü kansızlık) gerçekten öldürücü bir hastalıktı. 1926'da Minot ve Murphy hastalara her gün yarım kilo çiğ karaciğer yedirerek onları iyileştirdi ve Whipple ile birlikte 1934 Nobel Ödülü'nü aldı. Karaciğerdeki etken madde olan B12 vitamini 1948'de saflaştırıldı. Dorothy Hodgkin 1956'da yapısını X-ışını kristalografisiyle çözdü ve 1964 Nobel Kimya Ödülü'nü aldı. B12 doğadaki en karmaşık vitamindir ve merkezinde bir **kobalt** atomu taşır.

B12 yalnızca bakteriler ve arkeler (bakteriye benzeyen ama ayrı bir yaşam alanı oluşturan tek hücreliler) tarafından üretilir. Hiçbir bitki ya da hayvan onu yapamaz. Hayvanlar onu besinlerinden ya da bağırsaklarındaki bakterilerden alır. Emilimi için midenin salgıladığı **intrinsik faktör** (iç etken) gerekir. Pernisiyöz anemide bağışıklık sistemi midenin bu faktörü üreten hücrelerine saldırır. Karaciğer yıllarca yetecek bir B12 deposu (2-5 mg) tutar, bu yüzden eksiklik yavaş gelişir. B12 eksikliği yalnızca kanı değil, sinir sistemini de bozar: omuriliğin arka kolonlarında miyelin (sinir liflerinin yalıtım kılıfı) kaybı olur. Bu yüzden B12 eksikliği tanınmazsa geri dönüşsüz nörolojik hasar bırakabilir.

Folat eksikliğinin en önemli sonucu kan dışındadır: gebeliğin ilk haftalarında folat eksikliği bebekte **nöral tüp defekti** (beyin ve omurilik borusunun kapanmama kusuru) riskini artırır. Pek çok ülkede unların folik asitle zenginleştirilmesi bu doğum kusurlarını yüzde 30-50 azalttı. Kanın ham maddesi aynı zamanda embriyonun ham maddesidir.

Bölüm 12 • Kanın Genetiği: Sıtmanın Yazdığı Genom

İnsan genomunda (bir canlının kalıtım bilgisinin bütünü) doğal seçilimin en güçlü izleri kanda bulunur. Bunun tek bir nedeni var: **sıtma** (malarya, İtalyanca "mal aria" kötü hava). Son on bin yılda, tarımın başlamasıyla sivrisinek ve insan yoğunluğu arttıkça *Plasmodium falciparum* (en öldürücü sıtma paraziti) insanlığın en büyük öldürücülerinden biri oldu. Bugün bile yılda 600 bini aşkın ölüme yol açıyor ve bunların çoğu Afrika'daki beş yaş altı çocuklardır. Parazit hayatının bir bölümünü eritrositin içinde geçirdiği için, eritrositi değiştiren her mutasyon bir savunma adayıdır. Ben bu bölümde kan hastalıklarını, bir evrim savaşının cephe hattında açılmış yaralar olarak okuyorum.

Orak hücre: ilk moleküler hastalık

1949'da Linus Pauling ve arkadaşları orak hücre hastalarının hemoglobininin elektroforezde (molekülleri elektrik alanında yüklerine göre ayırma yöntemi) normal hemoglobinden farklı hareket ettiğini gösterdi ve makalelerine "bir moleküler hastalık" adını verdi. 1956'da

Vernon Ingram farkı tek bir amino aside indirdi: β -globin zincirinin altıncı konumunda glutamik asit yerine **valin** (HbS, $\beta 6 \text{ Glu} \rightarrow \text{Val}$). DNA'da tek bir harf değişikliği (GAG $\rightarrow$ GTG). Bir proteinin tek bir amino asidinin bir hastalığa yol açığının ilk kanıtı buydu.

Valin hidrofobik (sudan kaçan, yağsı karakterli) bir amino asittir. Oksijenini bırakmış HbS molekülleri bu yapışkan bölgeden birbirine tutunur ve eritrositin içinde uzun lifler hâlinde **polimerleşir** (zincir halinde birleşir). Lifler hücreyi orak biçimine sokar, sertleştirir ve kılcaları tıkar. Ağrı krizleri, organ hasarı ve kısa ömür bu tıkanmaların sonucudur. Her yıl dünyada 300 bini aşkın bebek orak hücre hastalığıyla doğar (Piel 2013).

Şekil 12.1 · bir sonraki sayfada

Peki bu kadar zararlı bir alel neden Afrika'nın bazı bölgelerinde yüzde 10–20 sıklıkta bulunuyor? Anthony Allison 1954'te haritaları üst üste koyduğunda cevabı gördü: HbS sıklığı, sıtmanın yaygınlığını izliyordu. Şekildeki kare cevabı verir. İki HbS taşıyan (SS, homozigot, yani iki kopyası aynı) birey hasta olur. Ama tek kopya taşıyan (AS, heterozigot, yani iki kopyası farklı) birey sağlıklıdır ve **ağır sıtmadan yaklaşık yüzde 90 korunur**. Bu, heterozigot üstünlüğünün (dengeleyici seçilim) ders kitabı örneğidir. Doğa, her kuşakta bazı çocukların hasta doğması pahasına çok daha fazla çocuğun sıtmadan kurtulmasını seçmiştir.

Varyant (genetik çeşit)	Etkilenen yapı	Yaygın olduğu bölgeler	Sıtmaya karşı etkisi
HbS (orak hücre taşıyıcılığı)	β -globin	Sahra altı Afrika, Akdeniz, Orta Doğu, Hindistan	ağır falciparum sıtmasına karşı güçlü koruma
HbC	β -globin	Batı Afrika	korumaya katkı
HbE	β -globin	Güneydoğu Asya	kısmi koruma
α - ve β -talasemi (Akdeniz anemisi)	globin üretim miktarı	Akdeniz (Türkiye dahil), Orta Doğu, Asya	ağır sıtmaya karşı kısmi koruma
G6PD eksikliği	eritrositin oksidan savunması	Afrika, Akdeniz, Asya	kısmi koruma
Duffy negatifliği	parazitin giriş kapısı	Sahra altı Afrika	P. vivax enfeksiyonuna karşı neredeyse tam koruma

Tek harf alyuvarı orağa çevirir, taşıyıcı olmak ise sıtmadan korur

HbS: β -globinin 6. amino asidinde glutamik asit yerine valin (GAG $\rightarrow$ GTG)



Normal alyuvar
HbA, esnek disk



Orak hücre
oksijensiz HbS lif oluşturur
mavi çizgiler: polimer lifler

		Baba: taşıyıcı (AS)	
		A	S
Anne: taşıyıcı (AS)	A	AA · %25 sağlıklı, sıtmaya açık	AS · %25 taşıyıcı, sıtmadan korunur
	S	SA · %25 taşıyıcı, sıtmadan korunur	SS · %25 orak hücre hastalığı

Her gebelikte ayrı ayrı geçerli olasılıklar

mavi: korunan taşıyıcı · kırmızı: hasta

Şekil 12.1 · Orak hücre ve kalıtımı · sağdaki kare Punnett karesi (iki ebeveynin genlerinin olası birleşimlerini gösteren tablo)

Varyant (genetik çeşit)	Etkilenen yapı	Yaygın olduğu bölgeler	Sıtmaya karşı etkisi
Güneydoğu Asya ovalositozu (oval hücrelilik)	Bant 3 proteini	Papua Yeni Gine, Malezya	serebral (beyin) sıtmasına karşı koruma

Talasemi: miktar hastalığı

Orak hücre bir **nitelik** hastalığıdır, talasemi (Yunanca "thalassa" deniz: ilk Akdeniz kıyılarında tanımlandığı için Akdeniz anemisi) ise bir **nicelik** hastalığıdır. Hemoglobinin α ve β zincirleri eşit miktarda üretilmek zorundadır. β -talasemide β zinciri az üretilir veya hiç üretilmez. Eşini bulamayan fazla α zincirleri eritroblastın içinde çökeler ve hücreyi kemik iliğinde öldürür. Ağır β -talasemi (talasemi majör) hastaları ömür boyu düzenli kan nakline ve nakille biriken demiri atmak için şelasyon tedavisine (demiri bağlayıp dışarı atan ilaçlara) bağımlıdır.

Türkiye ve Akdeniz havzası β -talaseminin tarihsel merkezlerinden biridir. Türkiye'de taşıyıcılık sıklığı ortalama yüzde 2 civarındadır ve bazı bölgelerde (Antalya, Muğla, Trakya gibi) daha yüksektir. Kıbrıs'ta 1970'lerde başlatılan evlilik öncesi tarama ve genetik danışmanlık programı, talasemi majör doğumlarını neredeyse sıfıra indirdi. Türkiye de 2000'lerden itibaren benzer bir ulusal önleme programı uyguluyor. Bu, bir toplumun kendi genetik geçmişini bilerek yönetmesinin ilk büyük örneklerindendir. Şekil 12.1'deki kare talasemi taşıyıcısı iki eş için de aynı olasılıkları verir.

Fetal hemoglobin anahtarı ve gen düzenleme

İnsan doğmadan önce β yerine γ (gama) zinciri kullanır ve **fetal hemoglobin** (HbF, $\alpha_2\gamma_2$) üretir. Doğumdan sonraki aylarda γ geni susturulur, β geni açılır. Bu **hemoglobin anahtarlama**sı yetişkinlikte kalıcıdır. Ama doğada bazı insanlar ömür boyu yüksek HbF üretir ve orak hücre ya da talasemi geni taşıyıcılar bile hafif hastalık geçirirler.

Sankaran ve arkadaşları 2008'de bu anahtarın baş düzenleyicisini buldu: **BCL11A** adlı bir transkripsiyon faktörü (genleri açıp kapayan protein). BCL11A, γ genini susturan baskılayıcıdır. Eritroid (alyuvar soyundan) hücrelerde BCL11A'yı kapatmak HbF'yi geri açar. Bu bulgu tıp tarihinde temel bir keşiften tedaviye geçişin en hızlılarından birine dönüştü. Hastanın kendi kök hücreleri alınır, BCL11A'nın yalnızca eritroid hücrelerde çalışan güçlendirici bölgesi **CRISPR-Cas9** (bakterilerden alınmış, DNA'yı istenen yerden kesen moleküler makas) ile kesilir ve hücreler hastaya geri verilir (Frangoul ve ark., 2021). Bu tedavi, exa-cel (ticari adı Casgevy), Kasım 2023'te Birleşik Krallık'ta, **Aralık 2023'te ABD'de onaylandı. İnsanda onaylanan ilk CRISPR tedavisidir.**

Ben bu hikayeyi kanın geleceği açısından bir dönüm noktası olarak görüyorum. Doğanın bazı insanlara rastlantıyla verdiği koruyucu varyantı (kalıcı HbF) okuduk, mekanizmasını anladık ve bunu isteyen her hastaya kopyalayabildik. Gelecek yüz yılın kan tıbbının büyük bölümü bu yöntemle ilerleyecektir: doğada zaten var olan sağlam varyantları bulmak ve aktarmak.

Bölüm 13 · Yaşlanan Kan

Kanın yaşlanması eritrosit sayısının azalmasından çok, kanı üreten kök hücre topluluğunun **çeşitliliğini yitirmesidir**. Genç bir insanın kanını on binlerce farklı kök hücre klonu (tek bir atadan türeyen hücre ailesi) birlikte üretir. Yaşlandıkça bu çok sesli koro azalır ve birkaç klon sahneye hâkim olur. Mitchell ve arkadaşları 2022’de bu daralmanın özellikle 70 yaşından sonra hızlandığını gösterdi. Ben bunu bir ormandan tek tür ağaçlığa geçişe benzetiyorum.

Şekil 13.1 · bir sonraki sayfada

Klonal hematopoez

Her kök hücre yaşamı boyunca DNA’sında yılda yaklaşık 15–20 yeni somatik mutasyon (sonradan edinilen, çocuklara geçmeyen değişiklik) biriktirir. Çoğu zararsızdır. Ama bir mutasyon kök hücrenin komşularına göre biraz daha sık bölünmesini ya da daha az farklılaşmasını (özelleşmiş hücreye dönüşmesini) sağlarsa o hücrenin çocukları on yıllar içinde kanın büyük bir payını ele geçirir. 2014’te birbirinden bağımsız iki büyük çalışma (Jaiswal ve ark., Genovese ve ark.) bu durumun yaşlılarda çok yaygın olduğunu gösterdi ve buna **belirsiz potansiyelli klonal hematopoez** (CHIP, kansere dönüşeceği belli olmayan klonal kan yapımı) adı verildi.

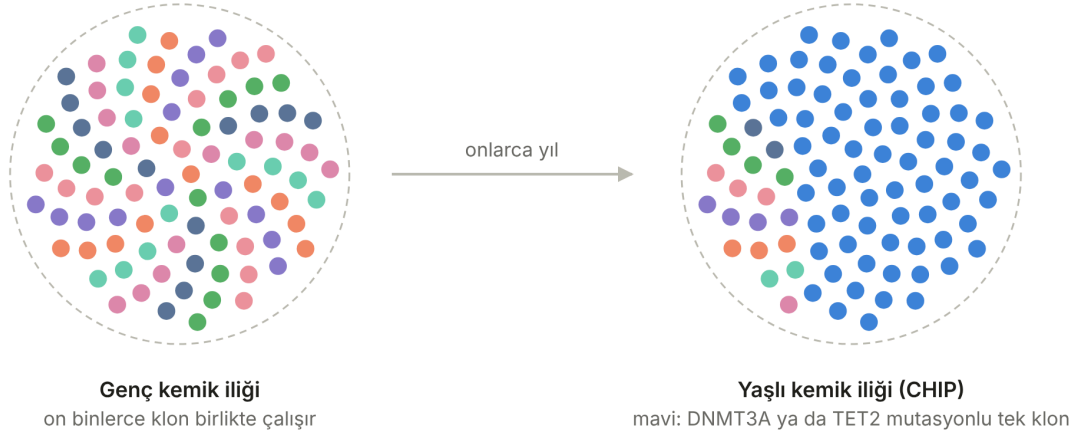
Şekil 13.2 · bir sonraki sayfada

CHIP’te en sık mutasyona uğrayan genler **DNMT3A**, **TET2** ve **ASXL1**’dir. İlk ikisi DNA metilasyonunu, yani genlerin üzerine konan ve onları açık ya da kapalı tutan kimyasal işaretleri düzenler. Bu genlerdeki bir kusur kök hücreyi genç tutar gibi görünür: farklılaşmaya direnç kazanır ve kendini daha çok yeniler. Ama bedenin düzeyinde bu, yaşlanmanın hızlanması demektir.

CHIP taşıyanların kan kanserine yakalanma riski yılda yaklaşık yüzde 0,5–1 düzeyindedir. Bu, taşımayanlara göre yaklaşık on kat yüksektir ama mutlak olarak düşüktür. Asıl şaşırtıcı bulgu **kalp-damar hastalığı**yla ilgilidir. Jaiswal ve arkadaşları 2017’de CHIP taşıyanlarda

Yaşlandıkça kanı üreten koro azalır, tek bir klon öne geçer

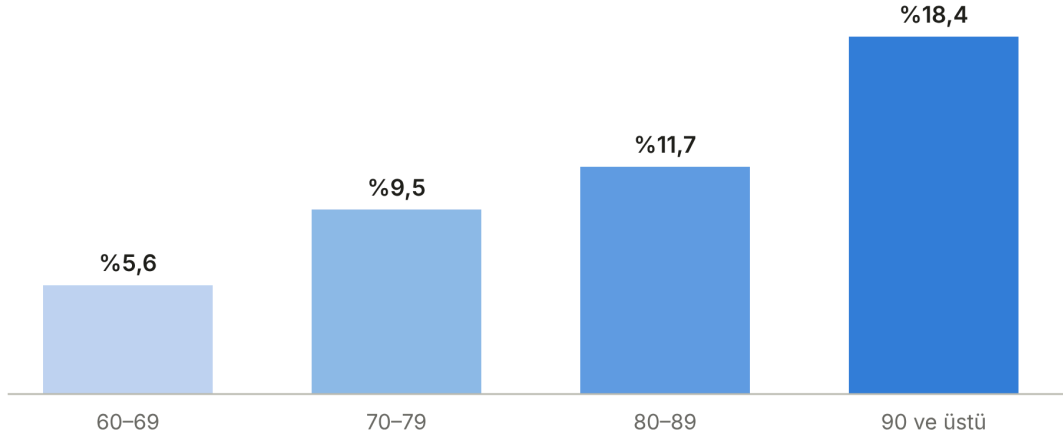
Her nokta bir kök hücre, her renk bir klon (tek atadan türeyen hücre ailesi) · şematik



Şekil 13.1 · Klonal çeşitliliğin yaşla daralması · şematik, Mitchell ve ark. (2022) bulgularına göre

Klonal hematopoez yaşla katlanır: 90 yaş üstünde yaklaşık beşte bir

Kanda lösemiyle ilişkili bir genin somatik mutasyonunu taşıyan klon bulunan kişilerin oranı · 60–69'dan 90+'a 3,3 kat



40 yaşın altında bu oran yüzde birin altındadır · dizileme derinliği arttıkça saptanan oran yükselir

Şekil 13.2 · Jaiswal ve ark., New England Journal of Medicine 2014 · 17.182 kişinin ekzom verisi, yaş gruplarına göre

koroner (kalbi besleyen damar) hastalığı riskinin yaklaşık iki kat, erken yaşta kalp krizi riskinin ise dört kat arttığını gösterdi. Mekanizması şöyle çalışır: TET2 eksik makrofajlar daha fazla IL-1 β ve IL-6 (iltihap haberci molekülleri) salgılar ve damar duvarındaki plaklarda iltihabı büyütür. Yani kanın yaşlanması, damarın yaşlanmasını hızlandırır.

Bu bulgu yaşlanma biyolojisinde **inflammaging** (iltihaplı yaşlanma, İngilizce "inflammation" ve "aging" sözcüklerinden) dediğimiz kronik, düşük dereceli iltihabın kaynağının bir kısmını kemik iliğinde gösterir. Yaşlanan kemik iliği ayrıca miyeloid (ilik kökenli) soya doğru kayar: daha çok nötrofil ve monosit, daha az lenfosit üretir. Timus ergenlikten sonra küçülür ve yeni T hücresi üretimi yılda yaklaşık yüzde 3 azalır. Bu yüzden yaşlılarda aşılara yanıt zayıflar ve yeni enfeksiyonlara karşı savunma güçleşir.

Genç kan, yaşlı kan

1950'lerde Clive McCay, yaşlı ve genç fareleri cerrahi olarak birleştirip ortak bir dolaşım kurdu (**parabiyoz**, Yunanca "para" yanında ve "bios" yaşam: yan yana yaşam). 2005'te Conboy ve arkadaşları bu yöntemle yaşlı farenin kasının ve karaciğerinin genç kanla daha iyi onarıldığını gösterdi. Villeda ve arkadaşları 2014'te genç plazmanın yaşlı farelerin öğrenme ve bellek testlerini iyileştirdiğini bildirdi. Bu çalışmalar "gençliğin kanda taşınan bir faktörü" fikrini doğurdu.

Sonraki yıllar daha düzeltici bir tablo çizdi. Aday moleküllerden GDF11 (büyüme ve farklılaşma faktörü 11) üzerine yapılan çalışmalar çelişkili çıktı. Mehdi-pour ve arkadaşları 2020'de yaşlı farenin plazmasını yalnızca tuzlu su ve albüminle **seyreltmenin** de benzer bir güçlenme sağladığını gösterdi. Bu, genç kanda bir iksir olduğundan çok yaşlı kanda **engelleyici faktörlerin** (örneğin iltihap sitokinleri ve TGF- β sinyalleri) biriktiğini düşündürür. İnsanlarda genç plazma naklinin yaşlanmayı yavaşlattığını gösteren sağlam bir klinik kanıt yoktur. ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) 2019'da bu amaçla genç plazma satılmasına karşı açık bir uyarı yayımladı.

Ben bu alanı gelecek yüz yılın en önemli araştırma hatlarından biri sayıyorum. Ama dikkatli bir dille: şu an kesin olan, yaşlanmanın kanda **okunabildiği**dir. Kanın yaşlanmayı **geri çevirebildiği** ise hâlâ açık bir sorudur. Lafoloji ölçeğimle söylersem birincisi yüksek ihtimalle "yalan değil", ikincisi ise henüz yolun ortasındadır.

Bölüm 14 · Kan Bir Bilgi Taşıyıcısıdır

Bu bölüm kitabın merkezidir. Önsözde kanı bedenin bütün dokularının kesiştiği tek ortak alan olarak tanımladım. TAM çerçevesinde bilgi, alanların kesişiminden doğar. O hâlde kan, bedenin **en zengin bilgi yumağıdır**. Her hücre öldüğünde, her organ çalıştığında, her tümör büyüdüğünde kana bir iz bırakır. Yirmi birinci yüzyılın tıbbi bu izleri okumayı öğreniyor.

Hücresiz DNA: ölen hücrelerin son mesajı

Mandel ve Métais 1948'de insan plazmasında hücre dışında serbest dolaşan DNA bulduklarını bildirdi. Bu bulgu kırk yıl kadar bir merak olarak kaldı. Bugün biliyoruz ki her gün bedende milyarlarca hücre apoptozla (programlı hücre ölümü, Yunanca "yaprakların dökülmesi") ölür ve DNA'ları parçalanarak kana karışır. Bu **hücresiz DNA** (cfDNA, İngilizce "cell-free DNA") parçalarının boyu tipik olarak yaklaşık **166 baz çiftidir** (baz çifti, DNA merdiveninin bir basamağı). Bu sayı rastgele değildir: DNA'nın bir nükleozomun (histon proteinlerinden oluşan makaranın) etrafına sarılan uzunluğu artı ara bağlantı kısmıdır. Apoptoz sırasında enzimler DNA'yı makaraların arasından keser, makaranın sardığı kısım korunur. Yani parçalar, ölen hücrenin kromatin yapısının bir kalıbıdır.

Şekil 14.1 · bir sonraki sayfada

Sağlıklı bir insanda cfDNA'nın büyük çoğunluğu kan hücrelerinden (özellikle nötrofiller ve megakaryositlerden) gelir. Ama küçük bir kısmı her dokudan gelir ve hangi dokudan geldiği okunabilir. Moss ve arkadaşları 2018'de cfDNA parçalarının **metilasyon desenlerinden** (DNA üzerindeki kimyasal açma-kapama işaretlerinin dizilişinden) kaynak dokuyu belirleyen bir atlas kurdu. Her doku tipi DNA'sının üzerinde kendine özgü bir metil imzası taşır ve bu imza parçalandıktan sonra da korunur. Kalp krizinde kalp kası DNA'sı, karaciğer hasarında karaciğer DNA'sı, böbrek nakli reddinde verici böbreğin DNA'sı kanda yükselir. cfDNA'nın kandaki yarı ömrü yalnızca dakikalar ile birkaç saat arasındadır. Bu yüzden kan, bedenin **anlık ölüm kayıtlarını** tutar.

Annenin kanında bebek

Dennis Lo ve arkadaşları 1997'de gebe kadınların plazmasında fetal (bebeğe ait) DNA bulunduğunu gösterdi. Bu DNA aslında plasentadan gelir ve gebeliğin onuncu haftasında annenin kanındaki cfDNA'nın yaklaşık yüzde 10'unu oluşturur. Bu keşif **invaziv olmayan prenatal testi** (NIPT, bedene iğne ya da alet sokmadan yapılan doğum öncesi test) doğurdu. Annenin kolundan alınan birkaç mililitre kanla bebeğin kromozom sayısı (örneğin Down sendromu, yani 21. kromozomun üç kopya olması) yüksek doğrulukla okunabiliyor. Bugün dünyada her yıl milyonlarca gebelikte bu test uygulanıyor ve amniyosentez (rahimdeki sıvıdan iğneyle örnek alma) gibi düşük riskli ama invaziv işlemlerin sayısı belirgin biçimde azaldı.

Sıvı biyopsi

Bir tümör de kana DNA bırakır: **tümör kaynaklı dolaşan DNA** (ctDNA). Tümöre özgü mutasyonları, metilasyon desenlerini ve parça boyu imzalarını taşır. Biyopsi doku parçası alıp incelemektir. Sıvı biyopsi ise doku yerine kanı incelemektir ve bugün üç iş için

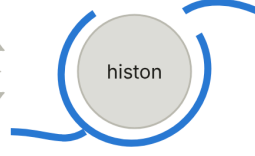
Ölen hücrelerin DNA parçaları kanda okunabilir bir kayıt bırakır

KAYNAK

Kan hücreleri
cfDNA'nın büyük çoğunluğu

Plasenta
gebelikte ~%10

Tümör (ctDNA)
çoğu zaman %1'in altında



Plazmada bir cfDNA parçası
mavi şerit: ~166 baz çifti DNA
histon makarasını sarmış hâlde
yarı ömrü dakikalar ile saatler

OKUMA

Mutasyon okuma
tümör izi, bebeğin kromozomu

Metilasyon okuma
hangi dokudan geldi

Parça boyu okuma
hücre nasıl öldü

Uygulamalar: annenin kanından bebek testi (NIPT) · sıvı biyopsi · nakil reddi ve organ hasarı izlemi

Şekil 14.1 · Hüresiz DNA'nın kaynakları ve okunuş biçimleri · şematik

kullanılıyor. Birincisi, ameliyat edilemeyen hastalarda tümörün hangi hedefe yönelik ilaca yanıt vereceğini görmek için mutasyonları okumaktır. İkincisi, tedaviden sonra ctDNA'nın sıfırlanıp sıfırlanmadığını izleyerek görüntüleme yöntemlerinden aylar önce **nüksü (hastalığın geri dönüşünü) yakalamaktır**. Üçüncüsü ve en iddialısı, tek bir kan testiyle belirtisiz insanlarda birden fazla kanser türünü erken taramaktır (çoklu kanser erken tanı testleri). Bu üçüncü kullanımın toplum taramasında ölümleri azalttığı henüz büyük randomize (katılımcıların kurayla gruplara ayrıldığı) çalışmalarla kanıtlanmadı ve sonuçları bekleniyor. Erken evrelerde ctDNA çok az olduğu için duyarlılık hâlâ sınırlıdır.

Kan bir zaman kaydedicidir

Kanın taşıdığı bilgi yalnızca DNA değildir. Hücrelerin salgıladığı **eksozomlar** (hücreden dışarı bırakılan nanometre boyutunda zar keseleri) ve diğer hücre dışı keseciklerin içinde mikroRNA'lar (genleri ayarlayan kısa RNA parçaları), proteinler ve lipitler (yağlı moleküller) dolaşır. Bu kesecikler hücreler arası bir posta sistemi gibi çalışır ve kaynak hücrenin durumunu taşır.

Plazma proteomu ise biyolojik yaşı bir saatidir. Lehallier ve arkadaşları 2019'da 4.263 insanın plazmasında yaklaşık 3.000 proteini ölçtü ve yaşlanmanın doğrusal değil **dalgalar hâlinde** ilerlediğini gördü. Protein düzeylerinin en büyük değişimleri yaklaşık 34, 60 ve 78 yaşlarında yoğunlaşıyordu. 2023'te Oh ve arkadaşları organlara özgü plazma proteinlerinden her organın ayrı biyolojik yaşını hesapladı. Kalbi takviminden yaşlı görünen insanlarda kalp yetmezliği riski, beyni yaşlı görünenlerde bunama riski daha yüksekti. DNA metilasyonundan hesaplanan **epigenetik saatler** ("epi" üstünde: genin dizisini değil üstündeki işaretleri okuyan saatler, Horvath 2013 ve sonrası) de kan hücrelerinden okunur ve takvim yaşından bağımsız olarak ölüm riskini öngörür.

Ben buradan MYDATAM ile doğrudan bir bağ kuruyorum. **Gelecek yüz yılda** bir bireyin en değerli kişisel veri kümelerinden biri onun **kan arşivi** olacaktır: düzenli aralıklarla alınmış, proteomu, metilomu (DNA işaretlerinin bütünü) ve cfDNA'sı okunmuş örneklerin zamana yayılmış dizisi. Bu dizi bireyin biyolojik yörüngesini kendi geçmişine göre okumayı sağlar. Nüfus ortalamasına göre değil, **kişinin kendisine göre** sapma tıbbı. Bu veri, kimliğin ve sağlığın en derin kaydı olduğu için, sahipliği bireyde kalmalıdır. Kan, hem bedenin hem de egemenliğin konusudur.

Bölüm 15 · Gelecek Yüz Yıl: Kan Mühendisliği

Bugün kan hâlâ yalnızca insandan alınabilen bir ilaçtır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre dünyada her yıl yaklaşık 118 milyon ünite kan bağışlanıyor ve bunun yarısına yakını nüfusun yalnızca yüzde 16'sını barındıran yüksek gelirli ülkelerde toplanıyor. Kan bağışçısı, soğuk

zincire ve raf ömrüne (eritrosit için 42 gün, trombosit için yalnızca 5–7 gün) bağımlıdır. Gelecek yüz yılın kan mühendisliği bu üç bağımlılığı kırmaya çalışacak. Bu bölümde neyin kanıtlandığını, neyin denendiğini ve neyin henüz bir hedef olduğunu ayrı ayrı yazıyorum.

Yıl	Kilometre taşı	Önemi
2023	exa-cel (Casgevy) onayı	ilk CRISPR tedavisi, orak hücre ve β -talasemi
2022	RESTORE çalışması (Birleşik Krallık)	laboratuvarda üretilmiş eritrositlerin gönüllülere ilk nakli
2022	Hemofili B için gen tedavisi onayı (etranacogene)	tek dozla eksik pıhtılaşma faktörünün bedende üretimi
2019	Bağırsak bakterisi enzimleriyle A grubundan O grubuna dönüşüm (Rahfeld ve ark.)	evrensel verici kan yolunda biyokimyasal kanıt
2017	CAR-T hücre tedavilerinin ilk onayı	kan hücresinin programlanmış canlı ilaca dönüşmesi
2011	Kültürde üretilmiş eritrositin insana ilk enjeksiyonu (Giarratana ve ark.)	laboratuvar kanının insanda yaşayabildiğinin kanıtı
2008	Hemoglobin temelli kan ikamelerinin meta-analizi (Natanson ve ark.)	serbest hemoglobinin kalp krizi ve ölüm riskini artırdığının gösterilmesi

Yapay kanın dersi

Otuz yıl boyunca yapay kan araştırmalarının çoğu hücresiz hemoglobin çözeltilerine (HBOC, hemoglobin temelli oksijen taşıyıcılar) yöneldi. Fikir basitti: hemoglobini eritrositten çıkar, kararlı hâle getir ve bir şişede sakla. Klinik çalışmalar başarısız oldu. Natanson ve arkadaşlarının 2008 meta-analizi (pek çok çalışmanın sonuçlarını birleştiren analiz) bu ürünlerin kalp krizi riskini yaklaşık üç kat, ölüm riskini yaklaşık üçte bir artırdığını gösterdi. Nedeni, eritrositin zarının yalnızca bir torba olmadığını unutmaktı. Serbest hemoglobin damar duvarına sızar ve endotelin ürettiği azot monoksiti yakalar. Damarlar daralır, tansiyon yükselir. Ben bu başarısızlığı kitabın genel tezinin bir kanıtı sayıyorum: kan, parçalarının toplamından fazlasıdır. **Eritrosit bir molekül değil, bir organdır.**

Laboratuvar kanı

İkinci yol, **eritrositi bütün olarak üretmektir**. 2011'de Giarratana ve arkadaşları insanın kendi kök hücrelerinden kültürde (laboratuvar kabında) üretilmiş eritrositlerin enjeksiyondan sonra dolaşımda normal ömre yakın yaşadığını gösterdi. 2022'de Birleşik

Krallık'taki RESTORE çalışmasında laboratuvarda üretilmiş eritrositler ilk kez gönüllülere nakledildi. Laboratuvar hücreleri tamamen genç olduğu için bağışlanan kandan daha uzun yaşaması bekleniyor ve bu, düzenli nakil gereken hastalarda nakil sayısını azaltabilir.

Asıl engel **ölçektir**. Bir ünite kan yaklaşık 2 trilyon eritrosit içerir. Kemik iliği bunu birkaç saatte üretir. Biyoreaktörler (hücre üretim tankları) bugün aynı miktarı haftalar içinde ve çok yüksek maliyetle üretebiliyor. Ölümsüzleştirilmiş eritroid hücre hatları (sınırsız bölünebilen alyuvar öncüsü hücreler, örneğin Trakarnsanga ve arkadaşlarının 2017'de kurduğu BEL-A hattı) istendiğinde olgunlaştırılabilen bir kaynak sunuyor. Ben gelecek yüz yıl içinde ilk kullanım alanının herkes için değil, **nadir kan grubu** taşıyan ve çok sık nakil gereken hastalar için olacağını öngörüyorum. Bu öngörü bir hedeftir, kanıtlanmış bir sonuç değildir.

Programlanabilir kan

Üçüncü yol, kanın kendisini yeniden yazmaktır. CAR-T tedavisinde (kimerik antijen reseptörlü T hücresi, yani yapay bir tanıma molekülü takılmış T hücresi) hastanın T hücreleri genetik olarak kanser hücrelerini tanıyacak şekilde programlanır ve geri verilir. Bazı lösemi (kan kanseri) ve lenfoma (lenf bezi kanseri) türlerinde tedavisi olmayan hastaların bir kısmında kalıcı iyileşme sağlandı. Exa-cel ise kök hücrenin kendisini düzenler. Bugünkü yöntemin bir zaafı var: kök hücreleri bedenden çıkarmak ve hastaya yoğun kemoterapi (hücre öldürücü ilaç tedavisi) vermek zorundayız. Araştırmanın sonraki hedefi, düzenleme araçlarını kana enjekte edilen nanoparçacıklarla doğrudan kemik iliğindeki kök hücreye ulaştırmaktır (**in vivo gen düzenleme**, beden içinde gen düzenleme). Hayvan çalışmalarında ilk sonuçlar alındı, insanda henüz kanıtlanmadı.

ANTHROPIA perspektifi

Şekil 15.1 · bir sonraki sayfada

Ben gelecek yüz yılın kan biyolojisini üç cümleyle özetliyorum. Birincisi, **kan okunacak**: her birey kendi kan arşivine sahip olacak ve sağlığı kendi biyolojik geçmişine göre izlenecek. İkincisi, **kan yazılacak**: doğada zaten var olan koruyucu varyantlar (kalıcı HbF, Duffy negatifliği, HIV'e karşı koruyan CCR5-Δ32 gibi) bireyin kök hücrelerine tedavi amacıyla aktarılabilecek. Üçüncüsü, **kan üretilecek**: bağışçıya bağımlılık nadir durumlardan başlayarak azalacak.

Bu üç cümleyi Lafoloji ölçeğiyle dereceliyorum ve Şekil 15.1'deki renkler bu derecelendirmenin özetidir. Birincisi bugün teknik olarak mümkündür ve yalnızca veri egemenliği ile maliyet meselesidir. İkincisi tek bir onaylı tedaviyle ilk kanıtını verdi ama ölçeklenmesi ve güvenliği on yıllar alacaktır. Üçüncüsü en belirsiz olanıdır, çünkü kemik

Gelecek yüz yılın kanı: okunacak, yazılacak, üretilecek



Altta etiketlerin rengi kanıt olgunluğunu gösterir: yeşil olgun, sarı ilk kanıt, turuncu deneme aşaması

Şekil 15.1 · Kan mühendisliğinin üç hattı ve 2026 itibarıyla kanıt olgunluğu · yazarın sınıflandırması

iliğinin verimine bugün hiçbir makine yaklaşıyor. Hibrit Köy'ün KALAN çizgisine en uygun olan da bence budur: insanın kendi kemik iliğini korumak, onu ikame etmekten daha akıllıca bir mühendisliktir.

Ekler

Ek A • Kanın kanonik sayıları

Ölçü	Değer	Bölüm
Toplam eritrosit (alyuvar) sayısı	~25 trilyon (beden hücrelerinin ~%84'ü)	1
Günlük eritrosit üretimi	~200 milyar (saniyede ~2,4 milyon)	3
Aktif kök hücre sayısı	50–200 bin	3
Eritrosit ömrü	~120 gün	4
Bir eritrositteki hemoglobin	~270 milyon molekül	4
Hemoglobin P50 (yarı doygunluk basıncı)	26,6 mmHg	4
Arteriyel oksijen içeriği	~20 ml/dl	5
Dinlenmede oksijen sunumu / tüketimi	~1.000 / ~250 ml/dk	5
Kanda toplam glikoz	~4–5 g	6
Albümin yarı ömrü	~20 gün	6
Trombosit (kan pulcuğu) ömrü	7–10 gün	8
ISBT kan grubu sistemleri	48 sistem, 56 gen	9
Bedendeki demir	3–4 g, günlük emilim 1–2 mg, günlük geri dönüşüm 20–25 mg	11
cfDNA (hücresiz DNA) parça boyu	~166 baz çifti	14
Yıllık kan bağıışı (dünya)	~118 milyon ünite	15

Ek B • Kaynakça

Kitaptaki referans değerleri ve yerleşik bilgiler hematoloji ve fizyolojinin standart ders kitaplarına dayanır: Hoffman ve ark., *Hematology: Basic Principles and Practice* • Kaushansky ve ark., *Williams Hematology* • Hall ve Hall, *Guyton and Hall Textbook of*

Medical Physiology · Abbas, Lichtman ve Pillai, *Cellular and Molecular Immunology*.

Bölümlerde adı geçen birincil çalışmalar şunlardır.

1. Landsteiner K. (1901). Wiener klinische Wochenschrift — ABO kan gruplarının keşfi.
2. Levine P, Stetson R.E. (1939). JAMA — Rh uyuşmazlığının ilk tanımı.
3. Pauling L. ve ark. (1949). Science — "Sickle cell anemia, a molecular disease".
4. Allison A.C. (1954). British Medical Journal — orak hücre taşıyıcılığı ve sıtma.
5. Till J.E., McCulloch E.A. (1961). Radiation Research — dalak koloni deneyi.
6. Perutz M.F. (1970). Nature — hemoglobinin kooperatif mekanizması.
7. Pries A.R. ve ark. (1992). American Journal of Physiology — kan viskozitesinin damar çapına bağlılığı.
8. Lo Y.M.D. ve ark. (1997). The Lancet — anne plazmasında fetal DNA.
9. Hoffman M., Monroe D.M. (2001). Thrombosis and Haemostasis — hücre temelli pıhtılaşma modeli.
10. Krause A. ve ark. (2000), Park C.H. ve ark. (2001), Nicolas G. ve ark. (2001) — hepsidinin keşfi.
11. Brinkmann V. ve ark. (2004). Science — nötrofil hücre dışı tuzakları.
12. Conboy I.M. ve ark. (2005). Nature — parabiyozy ve doku onarımı.
13. Sankaran V.G. ve ark. (2008). Science — BCL11A ve fetal hemoglobin.
14. Natanson C. ve ark. (2008). JAMA — hücresiz hemoglobin ürünlerinin meta-analizi.
15. Levick J.R., Michel C.C. (2010). Cardiovascular Research — revize Starling ilkesi.
16. Giarratana M.C. ve ark. (2011). Blood — kültürde üretilmiş eritrositlerin insanda ömrü.
17. Jaiswal S. ve ark. (2014) ve Genovese G. ve ark. (2014). New England Journal of Medicine — klonal hematopoez.
18. Kautz L. ve ark. (2014). Nature Genetics — eritroferron.
19. Sender R., Fuchs S., Milo R. (2016). PLOS Biology — insan bedenindeki hücre sayısı.
20. Velten L. ve ark. (2017). Nature Cell Biology — hematopoezin sürekli peyzaj modeli.
21. Jaiswal S. ve ark. (2017). New England Journal of Medicine — CHIP ve koroner hastalık.
22. Lefrançois E. ve ark. (2017). Nature — akciğerde trombosit üretimi.
23. Lee-Six H. ve ark. (2018). Nature — insanda kök hücre klonlarının sayısı.
24. Moss J. ve ark. (2018). Nature Communications — cfDNA metilasyon atlası.
25. Lehallier B. ve ark. (2019). Nature Medicine — plazma proteomunda yaşlanma dalgaları.
26. Rahfeld P. ve ark. (2019). Nature Microbiology — A grubundan O grubuna enzimatik dönüşüm.
27. Mehdipour M. ve ark. (2020). Aging — yaşlı plazmanın seyreltilmesi.
28. Frangoul H. ve ark. (2021). New England Journal of Medicine — CRISPR ile BCL11A düzenlemesi.

29. Sender R., Milo R. (2021). Nature Medicine — insan hücre devrinin dağılımı.
30. Mitchell E. ve ark. (2022). Nature — yaşla kan klonlarının çeşitlilik kaybı.
31. Oh H.S. ve ark. (2023). Nature — plazma proteomundan organ yaşları.
32. [ISBT Kırmızı Hücre İmmünojenetiği ve Kan Grubu Terminolojisi Çalışma Grubu](#) — 48 sistem, 56 gen (erişim Ekim 2026).

Ek C · SB Sözlüğü

Terim	Bir cümlelik tanım
Akan organ	Kanın sıvı değil, kendi yenilenme hızı, mimarisi ve işlevleri olan dağıtık bir organ olarak okunması.
Analitik kayıt	Bir terimi ses olarak değil, kökü ve anlamıyla birlikte saklayan öğrenme biçimi, AU'nun ezbere karşı tercihi.
Kanın bahçesi	Hematopoezin fabrika değil, nişine bağımlı bir tohum-toprak ilişkisi olarak görülmesi.
Ödünç hafıza	Annenin antikorlarının plasentadan geçerek bebeğe birkaç aylık bağışıklık hafızası taşıması.
Bilgi yumağı (kan için)	TAM çerçevesinde kanın, bedenin bütün dokularının kesiştiği ve izlerini bıraktığı ortak alan olması.
Kan arşivi	Bireyin zamana yayılmış kan örneklerinin proteom, metilom ve cfDNA okumalarından oluşan, sahipliği kendisinde olan kişisel kaydı.
Kendine göre sapma tıbbı	Bireyin biyolojik değerlerini nüfus ortalamasına göre değil, kendi geçmiş değerlerine göre okuyan yaklaşım.
Kimlik bir okumadır	Benlik/benlik-dışı ayrımının bir molekülde değil, HLA ile T hücresi reseptörünün karşılaşmasında üretilen bir bilgi olması.
Kan okunacak, yazılacak, üretilecek	Gelecek yüz yılın kan mühendisliğinin üç hattı: tanı, gen düzenleme ve laboratuvar üretimi.

Ek D • Terim sözlüğü: yabancı terim, Türkçe karşılık ve kök

Analitik kayıt için en güçlü araç köktür. Aşağıdaki tablo kitapta geçen başlıca terimleri alfabetik sırayla verir. Kök sütunu, terimin hangi dilden ve hangi anlamdan geldiğini gösterir.

Terim	Türkçe karşılığı	Kökü ve anlamı	Bölüm
Albümin	ak protein, plazmanın ana proteini	Lat. albus: beyaz	6
Allosteri	uzaktan etkileşim	Yun. allos: başka, stereos: yer	4
Anemi	kansızlık	Yun. an: yok, haima: kan	5
Antijen	bağışıklığın tanıdığı molekül işareti	antikor + Yun. genes: üreten	9
Antikor	bağışıklık proteini, immünoglobulin	Yun. anti: karşı + Alm. Körper: cisim	7
Apoptoz	programlı hücre ölümü	Yun. apo: -den, ptosis: düşme	14
Bazofil	baz boya seven akyuvar	Yun. basis + philos: seven	1
Diapedez	damar duvarından sızma	Yun. dia: içinden, pedan: sıçramak	7
Difüzyon	yayınım	Lat. diffundere: dağıtmak	2
Endotel	damar iç yüzü hücreleri	Yun. endon: iç, thele: örtü	3
Eozinofil	asit boya seven akyuvar	eozin boyası + philos	1
Eritrosit	alyuvar, kırmızı kan hücresi	Yun. erythros: kırmızı, kytos: hücre	1
Eritropoietin (EPO)	alyuvar yapıcı hormon	eritro + Yun. polein: yapmak	3
Fagozom	yutma kesesi	Yun. phagein: yemek, soma: cisim	7
Fibrin	pıhtı lifi	Lat. fibra: lif	8
Glikokaliks	şeker örtüsü	Yun. glykys: tatlı, Lat. calyx: kadeh	6

Terim	Türkçe karşılığı	Kökü ve anlamı	Bölüm
Hematokrit	hücre hacim oranı	Yun. haima: kan, krinein: ayırmak	1
Hematopoez	kan yapımı	Yun. haima + poiesis: yapım	3
Hemoglobin	kan proteini, oksijen taşıyıcı	Yun. haima + Lat. globus: yuvarlak	4
Hemoliz	alyuvar parçalanması	Yun. haima + lysis: çözülme	4
Hemostaz	kanama durdurma	Yun. haima + stasis: durma	8
Hepsidin	demir düzenleyici karaciğer hormonu	Lat. hepar: karaciğer + -cidin: öldürücü	11
Homeostaz	iç denge	Yun. homoios: aynı, stasis: durma	6
Kapiller	kılcal damar	Lat. capillus: saç teli	4
Kemokin	çağırıcı sinyal molekülü	kemotaksis (kimyasal yönelim) + sitokin	3
Kooperatif bağlanma	işbirlikli bağlanma	Lat. cooperari: birlikte çalışmak	4
Lenfosit	tanıyıcı akyuvar	Lat. lymphia: berrak su + kytos	7
Lökosit	akyuvar, beyaz kan hücresi	Yun. leukos: beyaz + kytos	1
Makrofaj	büyük yiyici hücre	Yun. makros: büyük, phagein: yemek	3
Megakaryosit	dev çekirdekli hücre	Yun. megas: büyük, karyon: çekirdek	3
Metilasyon	DNA üzerindeki açma-kapama işareti	metil grubu, kimyasal bir ek	13
Monosit	tek çekirdekli büyük akyuvar	Yun. monos: tek + kytos	1
Niş	kök hücre yuvası	Fr. niche: duvar oyuğu	3
Nötrofil	nötr boyanan akyuvar	Lat. neuter + philos	1
Onkotik basınç	proteinlerin suyu çekme gücü	Yun. onkos: kütle, şişkinlik	6
Plazma	kanın sıvı kısmı	Yun. plasma: biçimlenmiş şey	1

Terim	Türkçe karşılığı	Kökü ve anlamı	Bölüm
Polimerleşme	zincir hâlinde birleşme	Yun. polys: çok, meros: parça	12
Proteom	proteinlerin bütünü	protein + -om: bütün	6
Reoloji	akış bilimi	Yun. rheo: akmak, logos: bilim	10
Retikülosit	ağcıklı genç alyuvar	Lat. reticulum: küçük ağ + kytos	3
Serum	pıhtılaşmış kanın sıvısı	Lat. serum: peynir suyu	6
Somatik mutasyon	sonradan edinilen, kalıtsal olmayan değişiklik	Yun. soma: beden	13
Talasemi	Akdeniz anemisi	Yun. thalassa: deniz	12
Tetramer	dört parçalı molekül	Yun. tetra: dört, meros: parça	2
Trombosit	kan pulcuğu	Yun. thrombos: pıhtı + kytos	1
Tromboz	damar içinde yanlış yerde pıhtı	Yun. thrombos	8
Viskozite	koyuluk, akışa direnç	Lat. viscum: ökseotu yapışkanı	1