

1

HÜCRE HASARI, HÜCRE ÖLÜMÜ ve ADAPTİF DEĞİŞİKLİKLER

HÜCRE HASAR NEDENLERİ

- Fiziksel ajanlar (UV, radyasyon gibi), kimyasal ajanlar (ilaçlar, toksinler), mikrobiyolojik ve immünolojik ajanlar gibi dış etkenler hücreleri zorlarlar. **Hipoksi** ve **iskemi** hücre hasarının en sık nedenidir. **Hipoksi** dokunun oksijensiz kalması, **iskemi** ise dokunun kan akımının azalmasıdır. Hipoksinin en sık nedeni ise arteriyel tıkanıklığa bağlı gelişen iskemidir.
- Bu uyarılara maruz kalan hücrelerde **adaptif değişiklikler** olur.
- Hücreyi zorlayan uyarı adaptasyon sınırlarını aşarsa hücre hasarı oluşur. Bu hasar bir noktaya kadar **reversibl (geri dönüşebilir)** olup, daha şiddetli olursa **irreversibl hasara**, yani hücre ölümüne yol açar.
- Hücre ölümü şekilleri:** Nekroz, apoptoz, nekroptozis ve piropitozis.

HİPOKSİK HÜCRE HASARI



Hipoksik Hasarda Etkilenen Sistemler

- ✓ Aerobik solunum (hipoksida ilk etkilenen)
- ✓ Hücre membran bütünlüğü
- ✓ Protein sentezi
- ✓ Genetik cisimciğin bütünlüğü

- Hipoksinin ilk etkisi aerobik solunum üzerinedir. **Hücre içi ATP düşer**. ATP'ye bağımlı çalışan **Na-K pompası bozulacağından hücre içi sodyum artar**. Sodyum su çeker ve sitoplazmada su yüklü vakuoller (**akut hücresel şişme**) olur. Hücresel şişme yaygın ve **reversibl bir zarar** biçimidir ve morfolojik olarak ilk ortaya çıkan hasarsal değişimdir.
- ATP düşüşü ile fonksiyonları bozulan ikinci bir hücre yapısı ise **kalsiyum pompasıdır** (hücre dışı membranı ve organel membranlarında bulunur).
- Bu pompanın bozukluğunda ya da iskemik dokunun yeniden kanlanması ile hücre içine masif Ca^{++} akışı olması reperfüzyon gibi durumlarda bu element sitoplazmada birikir. **Kalsiyum pek çok enzim sistemini tetikleyici bir ajandır**.

ASLA HELAL ETMİYORUZ

Bu eserin tüm hakları TUS-DATA A.Ş.'ye aittir. Yıllar boyunca verilen nice emek, zahmet, güncelleme telif ve yayın harcamaları ile bugünkü haline gelmiştir.

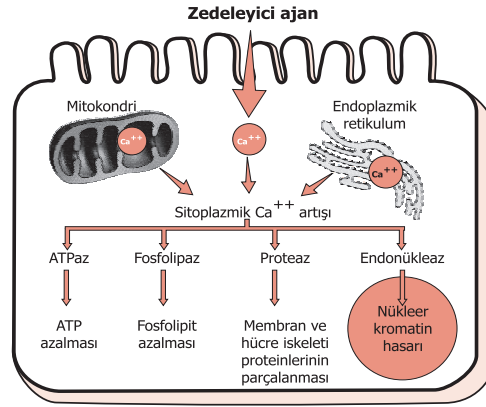
Bu eserin yasal olmayan yollarla (fotokopi, PDF vb.) edinilmesi iki açıdan daha yasak ve ahlak dışıdır.

- Telif hukuku ve kanunlar açısından yasak ve cezaya tabidir.
- Bütün inançlar açısından "yasak" ve "haram" dır. Kul hakkıdır ve TUSDATA ya da emeği geçen herhangi bir yazarımız, kul haklarını **hiçbir şekilde helal etmeyeceğini** ve bir çeşit "hırsızlık" yoluyla elde edilen yayınınızın **fayda etmemesini gönülden dilediklerini** açıkça deklare etmektedir.

Bu esere **gerçekten ihtiyacı olan öğrenci arkadaşlarımızın**; şubelerimize yazılı başvurusu ve incelememiz durumunda, iyi niyetle ve cömertçe hediye etmeye hazır olduğumuzu da deklare ediyoruz.

Mülkiyet haklarına tecavüz ne kadar çirkinse; mülkiyet haklarına saygı da o kadar asil bir duruştur.

TUSDATA



Hücre zedelenmesinde sitoplazmik kalsiyum artışının kaynakları ve sonuçları

- Tüm bu etkiler hücreyi irreversibl (geri dönüşümsüz) hasara doğru götürür. Hücre hasar sürecinde şu değişikliklerin oluşumu hasardan dönüş olmayacağını göstermektedir.
 - Hücre membranlarında parçalanma (genelde en erken irreversibl değişiklik olarak kabul edilir)
 - ATP sentezinin geri dönüşümsüz bozulması (mitokondri zarı da parçalanır)
 - Çekirdek parçalanması
 - Lizozomal asit hidrolaz aktivitesi



HIF-1 (hipoksi inducible faktör) hipokside sentezlenen ve hücreyi koruyan bir faktördür.

Anaerobik solunumu stimüle eder ve yeni damar oluşumunu arttırır.

İskemik Zedelenmede Hücre İçerisinde Azalan ve Artan Moleküller

Azalanlar	Artanlar
• ATP (ilk azalan) • Glikojen • Protein sentezi • Potasyum	• ADP • İnorganik fosfatlar • Sodyum • Su • Kalsiyum • Klor • Pürin nükleozitler • Laktik asit • Yağ

HÜCRE HASARININ SERBEST RADİKAL YOLU İLE GERÇEKLEŞMESİ

Serbest oksijen radikalleri ve özellikleri			
Serbest Radikal	Üretim Mekanizması	Ortadan Kaldırılma Mekanizması	Patolojik Etkisi
Superoksit (O_2^-)	Lökositlerde fagosit oksidaz ile, mitokondriyal oksidatif fosforilasyonda O_2 'nin inkomplet redüksiyonu	Süperoksit dismutaz ile H_2O_2 ve O_2 'ye çevrilmesi	Direkt lipid (peroksidasyon), protein ve DNA hasarı
Hidrojen peroksit (H_2O_2)	En çok süperoksitten süperoksit dismutaz ile	Glutasyon peroksidaz ve katalaz ile H_2O ve O_2 'ye çevrilmesi	OH ve OCl'ye çevrilebilir. Bunlar mikrop ve hücreleri destrükte eder.
Hidroksil radikali (OH^-)	H_2O , H_2O_2 ve O_2 'den çeşitli kimyasal reaksiyonlar ile	Glutasyon peroksidaz ile H_2O 'ya dönüşür	Direkt lipid, protein ve DNA hasarı
Peroksinitrit ($ONOO^-$)	NO sentetaz ile O_2 ve NO	Mitokondri ve sitozolde bazı enzimler ile nitrite çevrilmesi	Direkt lipid, protein ve DNA hasarı

Serbest Radikal Oluşumunun Nedenleri

- Kimyasal ajanlar
- İyonize radyasyon
- Fizyolojik redüksiyon - oksidasyon reaksiyonları
- Bazı intrasellüler enzimler (ksantin oksidaz) süperoksiti artırır
- Demir ve bakır gibi serbest iyonların girdikleri indirgenme reaksiyonları
- Oksijen zehirlenmesi
- Hücresel yaşlanma
- İltihapta fagositoz yapan lökositlerde oluşan oksijen radikalleri
- İskemik doku hasarı
- Reperfüzyona bağlı doku hasarı

- Oksidan madde hasarına, bu maddelerin ortaya çıkışını sınırlayan antioksidan enzimler ya da ortaya çıkmış olanları tamponlayan antioksidan tamponlar ile karşı koyabiliriz.

Antioksidan Maddeler (Hücreleri Serbest Radikallere Karşı Koruyan Maddeler)

Enzimler	Vitaminler ve diğer antioksidan maddeler
1- Süperoksit Dismutaz (SODs): Vücutta birçok hücrede bulunur. Süperoksiti hidrojen peroksit ve hidrojene dönüştürerek ortadan kaldırır SODs $2O_2^- \longrightarrow H_2O_2 + O_2$	• Vitamin E (Tokoferol) (Membranlardaki en güçlü antioksidan) • Vitamin A (Retinoik asit) • Vitamin C (Askorbik asit) • Selenyum • Demir ve bakırı taşıyan veya bağlayan moleküller (Transferrin, Ferritin, Laktoferrin, Seruloplazmin). • Sistein
2- Glutasyon Peroksidaz Enzimi (GSH): SR yıkımını katalizleyerek hücre zedelenmesini önler. 2GSH $2OH^- \longrightarrow 2H_2O + GSSG$	
3- Katalaz Enzimi: Peroksizomlarda bulunur. Hidrojen peroksiti parçalar. Katalaz $2H_2O_2 \longrightarrow O_2 + 2H_2O$	
4- Glutasyon redüktaz	

- Serbest oksijen radikallerini oluşturan ana enzim **NADPH oksidaz**'dır.
- Bu enzim ile süperoksid radikali oluşur.
- Süperoksid; SOD ile hidrojen peroksit, NO ile birleşerek peroksinitrite dönüşür. Hidrojen peroksit; katalaz (peroksizomda bulunur) ile suya dönüşür.
- **Hidrojen peroksit** suya dönüşebildiği için **en az toksik** serbest oksijen radikalidir. **Hidroksil** ise **en toksik** serbest oksijen radikalidir.

AKUT HÜCRE HASARININ MORFOLOJİK PATERNLERİ ELEKTRON MİKROSKOPİK ÖZELLİKLER

Reversibl Hasar:

- Hücre dışı membranı tomurcuklanır, mikrovilluslar kaybolur (**sodyum biriktiği için**).
- Organeller şişer.
- Ribozomlar endoplazmik retikulumdan ayrışır.
- Kromatinde kümeleşme sonucu çekirdek koyulaşır (**pH azaldığı için**).
- Hasarlı organeller lizozomlara alınıp sindirilir (**otofajik vakuoller**).
- Miyelin figürler reversibl değişikliğin geç döneminde de ortaya çıkabilir.

İrreversibl Hasar:

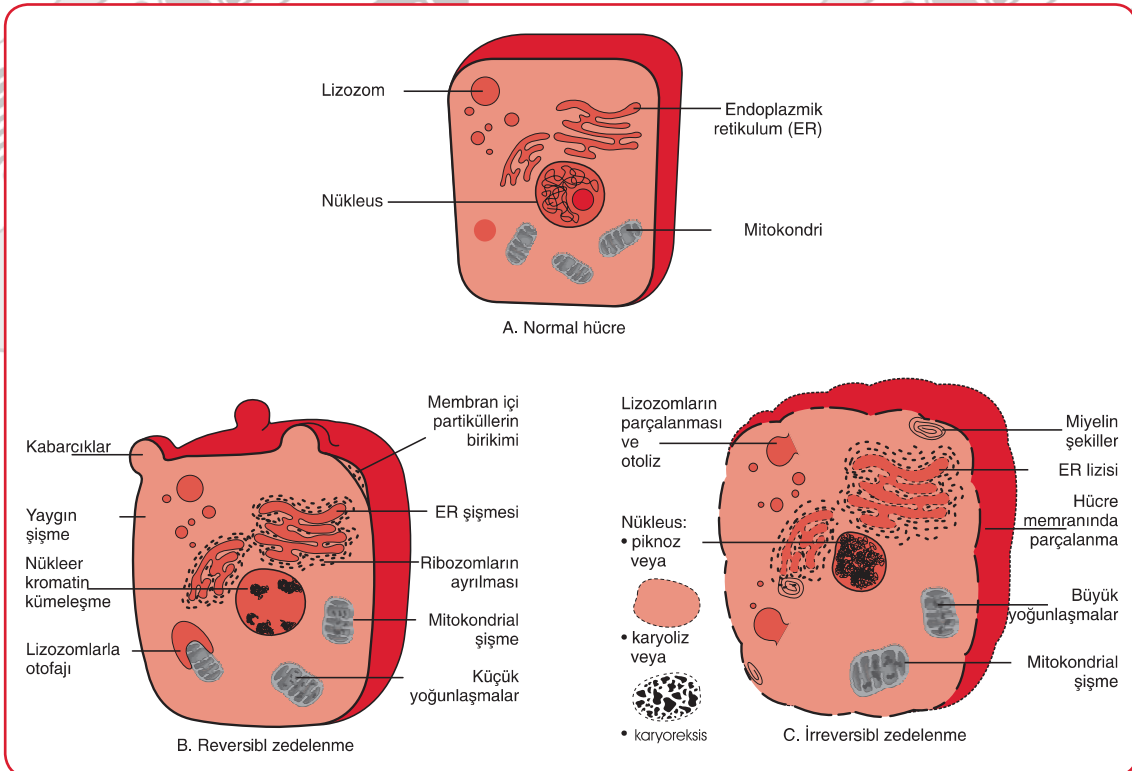
- Membranlar parçalanır (Hücre, mitokondri ve lizozom membranı).
- Organeller erir.
- Kromatinde parçalanma (**karyoreksis**), erime (**karyolizis**), büzüşme (**piknozis**).
- Lizozomal asid hidrolazlar patlayan lizozomlardan salınıp hücreyi parçalar.
- Membran lipid parçaları ise tam olarak sindirilemez ve **miyelin figürler** oluşur.

IŞIK MİKROSKOBİK GÖRÜNÜM**Reversibl Hasar:**

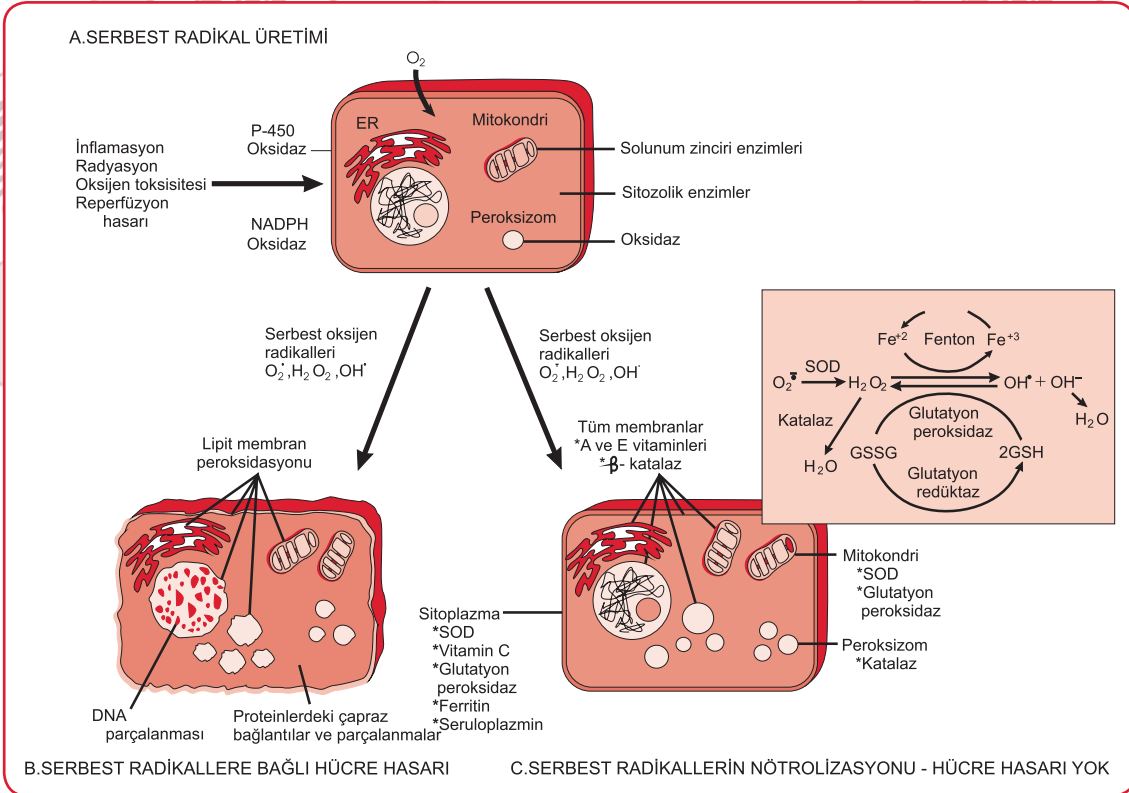
- **Hücresel şişme:** Sodyum biriktiği için meydana gelir. Hücresel şişmeyi ışık mikroskopunda tanımak zordur. Ancak organda ödem ve solukluk olarak saptanabilir.
- **Yağlı değişiklik:** Protein sentezi azaldığı, ribozom bütünlüğü bozulduğu, ve yağ asitlerinin beta oksidasyonu azaldığı için meydana gelir. Normalde proteinler ATP bağımlı sentezlenir. Hipoksi olunca ATP düzeyi düşer ve protein sentezi azalır. Lipidler ise proteinlere bağlanarak hücre dışına atılır. Sonuçta protein sentezinin azalması sonucunda lipidler hücre dışına atılamaz ve birikir.

İrreversibl Hasar:

- Örnekleri **nekroz, apoptoz, nekroptoz ve piropitoz**dur.



Normal Hücrelerin (A), Reversibl (B) ve İrreversibl (C) Hücre Zedelenmesinde Görülen Değişikliklerin Ultrastrüktürel Özelliklerinin Şematik Sunumu (metne bakınız).



HÜCRE ÖLÜM ŞEKİLLERİ

NEKROZ

- Koagülasyon nekrozu:** En yaygın nekroz biçimidir. Koagülasyon nekrozunda **protein denatürasyonu** olduğu için hücreyi yıkan enzimler de denatüre olur. Hücre yıkılmadan ölür ve bu görüntü günlerce stabil kalabilir. En sonunda nekroz alanına gelen lökosit enzimleri ile hücre ortadan kaldırılır. Koagülasyon nekrozunda hücreler sınırlarını korur, görünümü ise belirsiz pembe bir kütle halini alır. Miyokard enfarktı bu tür nekroza örnektir. **Beyin hipoksisi haricinde hipokside ve malign tümörlerde görülür.**
- Lifekaksiyon nekrozu:** **Enzimatik sindirim (nötrofil enzimleri)** daha fazla ise bu nekroz oluşur. Beyin hipoksisi ve apse bu nekroza örnektir.
- Kazeöz nekroz** en çok tüberkülozda görülen peynir kıvamında bir nekrozdur.
- Gangrenöz nekroz:** Ekstremitelerin koagülasyon nekrozudur. Lifekaksiyon nekrozu eşlik ederse yaş gangren, etmezse kuru gangren denir (Örnek: Diyabetik ayak).
- Yağ nekrozu:** **Yağdan zengin yerlerde görülür.** (Travmatik nekroz memede, enzimatik nekroz pankreatitte batin yağlı dokuda görülür).
- Fibrinoid nekroz** genellikle damar duvarlarında **vaskülitlerde** görülür. Damar duvarında plazma proteinlerinin birikmesi ile karakterizedir. Mikroskopik görüntü fibrine benzemekle birlikte biriken madde plazma proteinleridir. Ayrıca **akut romatizmal ateşte kalpte ve malign hipertansiyonda** damar duvarında görülebilir.

Nekrotik hücrelerde görülen mikroskopik bulgular

Eozinofili artışı	Ölü hücrelerin sitoplazmalarında denatüre proteinlerin hematoxilen-eozin ile boyandığında, eozin ile aşırı bağlanması sonucu asidik - eozinofilik boyanmada artış olur.
Bazofili azalması	Azalan sitoplazmik RNA içeriği nedeni ile hematoxilen boyası ile boyanma olmaz bu da bazofili azalmasını açıklar.
Sitoplazmik vakuoller	Glikojen azalması nedeniyle hücreler daha camsı ve homojen boyanırlar. Enzimler organelleri sindirdikçe sitoplazmik vakuoller oluşması ile hücrede yenik elma görüntüsü oluşur.
Kalsifikasyon	Nekrotik tümör hücrelerinde distrofik kalsifikasyon oluşur.

APOPTOZ (HÜCRE İNTİHARI)

- Hücre ölüm mekanizmalarındandır. Birçok fizyolojik ve patolojik süreçte rol oynar.

Apoptozis, görüldüğü durumlar ve mekanizmaları

Fizyolojik	Apoptozis Mekanizması
Embriyogenez sırasında	Büyüme faktör sinyal kaybı (Tahmini mekanizma)
Çoğalan hücrelerin turnover (barsak epiteli, kemik iliği ve timusta lenfositler)	Büyüme faktör sinyal kaybı (Tahmini mekanizma)
Hormon bağımlı dokuların involüsyonu (endometriyum gibi) (menstrüasyon Fizyolojide nekroz örneği olarak geçmektedir)	Azalmış hormon düzeyleri yaşama için gerekli sinyallerin azalmasına neden olur
İmmün ve inflamatuvar yanıt azalırken lökosit sayısının azalması	Lökosit aktivasyon sinyallerinin azalması
Potansiyel zararı olan self reaktif lenfositlerin eliminasyonu	Kendi antijenlerine karşı yanıt veren lenfositler mitokondriyal ve ölüm reseptör yolları kullanılarak öldürülür
Patolojik	Apoptozis Mekanizması
DNA hasarı	BH3 proteinlerinin aktivasyonu
Hatalı katlanmış proteinler	BH3 proteinlerinin aktivasyonu, direk kaspazların aktivasyonu
Özellikle viral enfeksiyonlar	Viral proteinlerin mitokondriyal yolağı uyarması, enfekte hücrelerin sitotoksik T lenfositler tarafından apoptozis ile öldürülmesi (Direkt kaspaz aktivasyonu)
Organ duktus obstrüksiyonu	

Mikroskopî

- Önce** çekirdek kromatini koyulaşıp büzülür, sitoplazma koyu pembe bir hal alır.
- Çekirdek bir tarafa çekilir (**kromatinin nükleus kenarında kümelenmesi apoptozun en tipik mikroskopik özelliğidir**). Parçalanmış kromatin içeriğini saran **sitoplazmik tomurcuklar** oluşur.
- Hücre küçük, bazıları çekirdek içeren bazıları içermeyen parçacıklara ayrışır (**apoptotik cisimcikler**).
- Oluşan tüm bu parçacıklar çevredeki diğer hücreler ve fagositik hücreler tarafından fagositik edilir.