

Hücre Hasarı, Hücre Ölümü ve Adaptasyonlar

BÖLÜM 1

Dr. Öğr. Üyesi Sultan ÇALIŞKAN
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

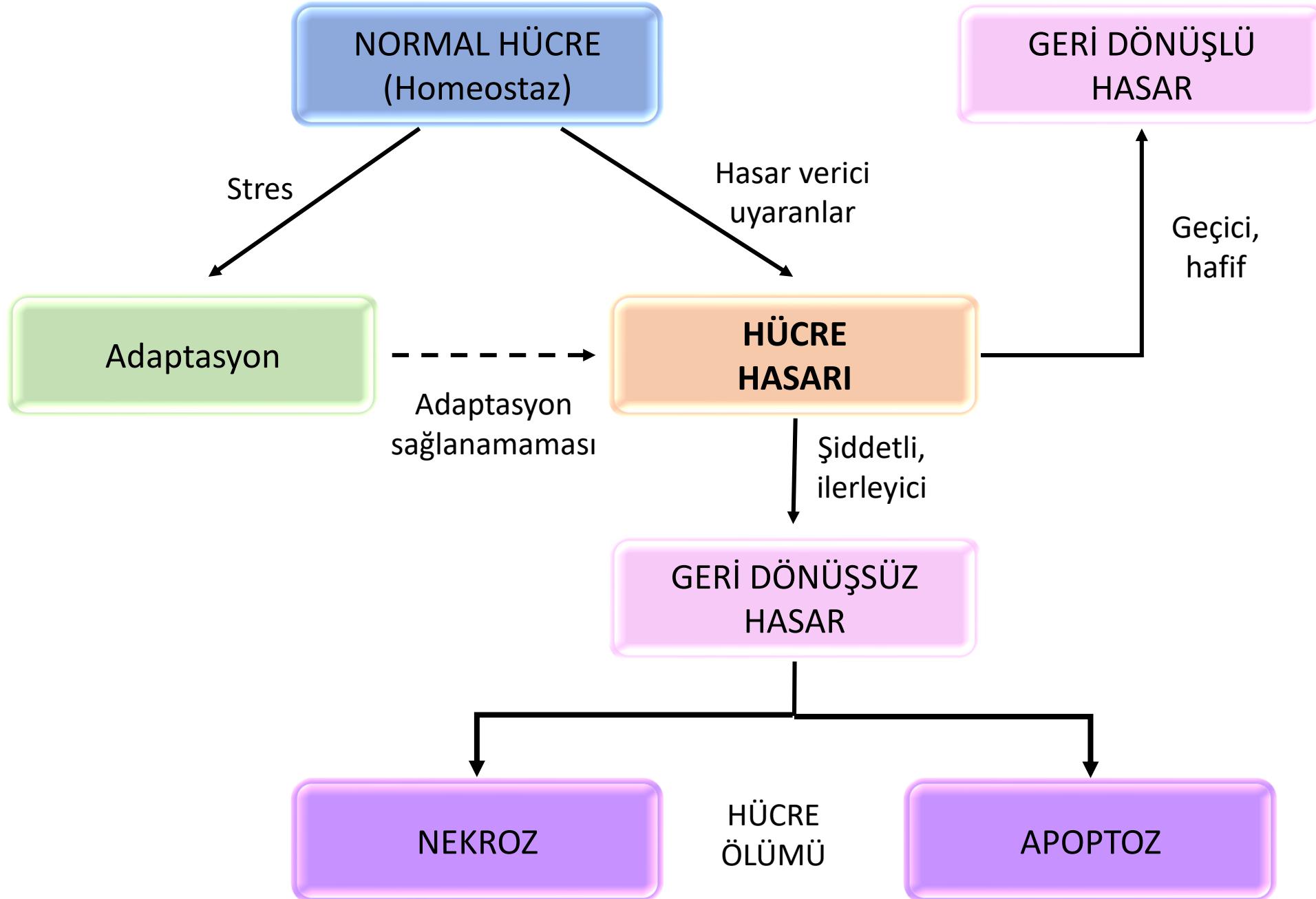
- Hücreler yapı ve fonksiyonlarını değişen ihtiyaçlara ve hücre dışı streslere göre sürekli ayarlar.
 - Kararlı bir denge durumunu devam ettirir.

Homeostaz (homeostasis)

- Homeostaz sınırlarını zorlayan durumlarda;
 - 1- Adaptasyon mekanizmaları
 - 2-Hücre hasarı
 - Geri dönüşümlü (reversibl)
 - Geri dönüşümsüz (irreversibl) - Hücre ölümü (Apoptoz, Nekroz)

Zararlı uyarana karşı hücresel yanıtlar;

Zararlı uyaran doğası ve şiddeti	Hücresel yanıt
Değişmiş fizyolojik uyaran <ul style="list-style-type: none">Artmış ihtiyaç veya trofik uyarı (büyüme faktörü, hormon)Azalmış besin maddesi veya uyaranKronik irritasyon (kimyasal veya fiziksel)	Hücresel adaptasyon <ul style="list-style-type: none">Hiperplazi, hipertrofiAtrofiMetaplazi
Azalmış oksijen kaynağı, kimyasal hasar, enfeksiyon <ul style="list-style-type: none">Akut ve sınırlıİlerleyici ve şiddetli (DNA hasarı içeren)Hafif kronik hasar	Hücre hasarı <ul style="list-style-type: none">Geri dönüşümlüGeri dönüşümsüz-Hücre ölümü<ul style="list-style-type: none">NekrozApoptozÇeşitli organellerde subsellüler değişiklikler
Metabolik değişiklikler, genetik veya edinsel Biriken öldürücü olmayan hasarla birlikte uzamış hayat süresi	Hücre içi birikimler ve kalsifikasyon Hücresel yaşlanması



HÜCRE ZEDELENMESİNİN NEDENLERİ

- 1- İskemi ve **hipoksi**
- 2- Fiziksel etkenler (*travma, ısı, basınc, elektrik, radyasyon*)
- 3- Kimyasal etkenler
- 4- İnfeksiyöz ajanlar
- 5- İmmünolojik reaksiyonları
- 6- Genetik faktörler
- 7- Beslenme bozuklukları, dengesizlikleri
- 8- Yaşlanma

Hipoksinin nedenleri;

A- Kan akımında azalma veya durma

Damar duvarında

Damar lumenini tıkanan ekzojen veya endojen nedenlerle

Arteryal vazokonstrüksiyon(Raynaud hastalığı)

B- Kanın oksijen taşıma kapasitesinde azalma

Anemi

CO zehirlenmesi

Solunum ve dolaşım yetmezlikler

C- Hücredeki oksidatif enzimlerin azalması ya da inaktivasyonu

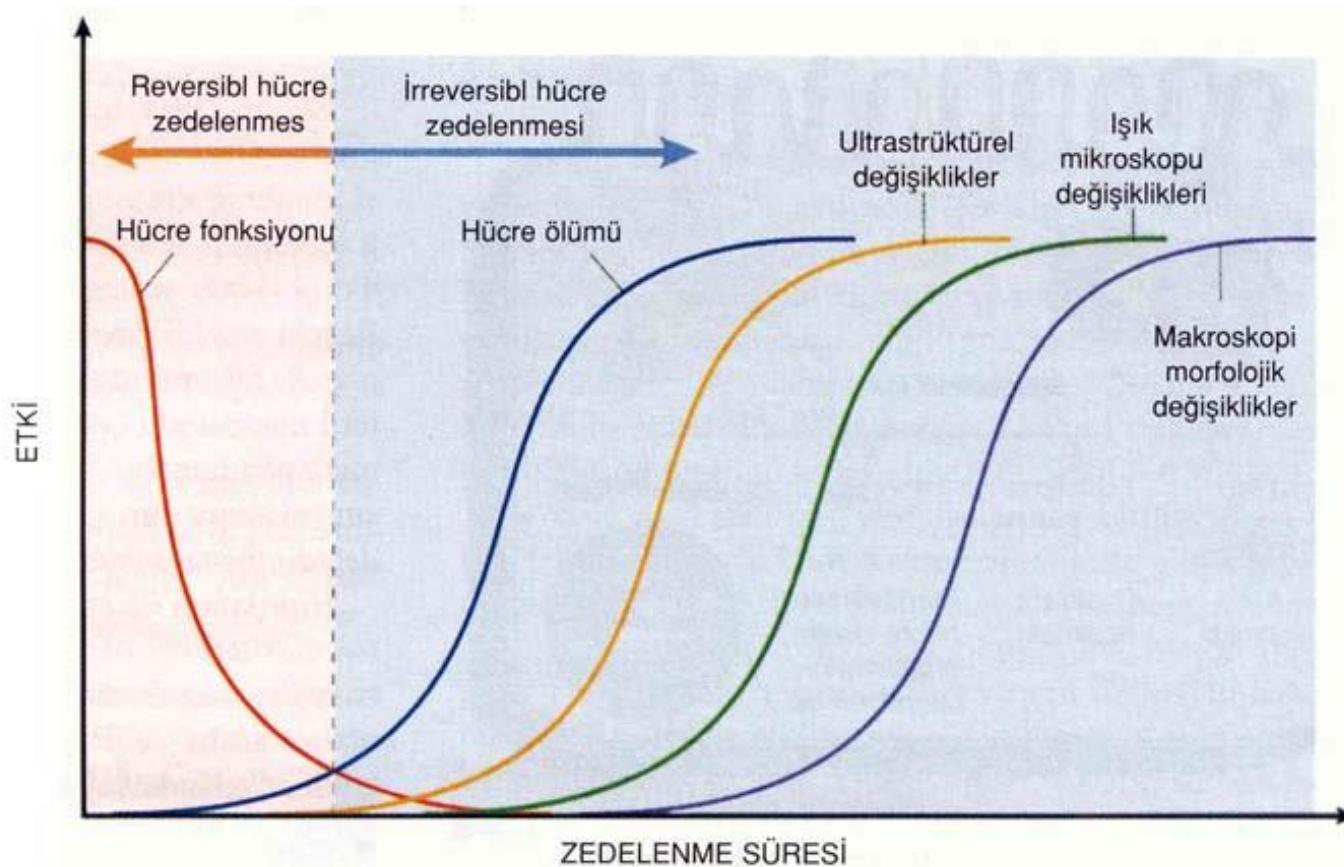
Siyanür zehirlenmesi

HÜCRE ZEDELENME MEKANİZMALARI

- Zedeleyici uyarana hücresel cevap; zedelenmenin tipine, süresine ve şiddetine bağlıdır.
- Zedeleyici uyaraların sonucu ise zedelenen hücrenin tipine, durumuna, uyum yeteneğine ve genetik yapısına bağlıdır.
- Hücresel fonksiyon hücre ölümünden daha önce kaybolur, hücre zedelenmesinin morfolojik değişiklikleri sonra gelişir.

Şekil 1 – 2

Hücresel fonksiyon, hücre ölümü ve hücre zedelenmesinin morfolojik değişiklikleri arasındaki ilgiyi gösteren sematik diyagram. Hücrelerin zedelenin başlamasından sonra potansiyel olarak reverzibl hasarla hala canlı olmalarına rağmen hızla fonksiyon kaybettiğine; daha uzun süreli zedelenme sonunda irreverzibl zedelenme ve hücre ölümünegotürebildiğine dikkat ediniz. Aynı zamanda hücre ölümünün tipik olarak ultrastrukturel, ışık mikroskopik ve makroskopik görülebilen değişiklerden önce oluştuğuna dikkat ediniz.



Hücrede zedelenmeye duyarlı 4 hücre içi sistem;

- Aerobik solunum (*oksidatif fosforilasyon ve ATP sentezi*)
- Enzimlerin ve yapısal proteinlerin sentezi
- Membran bütünlüğünün (*iyonik ve osmotik dengenin*) korunması
- Hücrenin genetik yapısının korunması

Zedelenmede Genel Biyokimyasal Mekanizmalar

- 1- ATP azalması
- 2- Mitokondri hasarı ve disfonksiyonu
- 3- Kalsiyum homeostazının kaybı
- 4- Serbest oksijen radikallerinin birikimi
- 5- Plazma membran permeabilitesinde yetersizlikler
- 6- DNA ve Protein hasarı

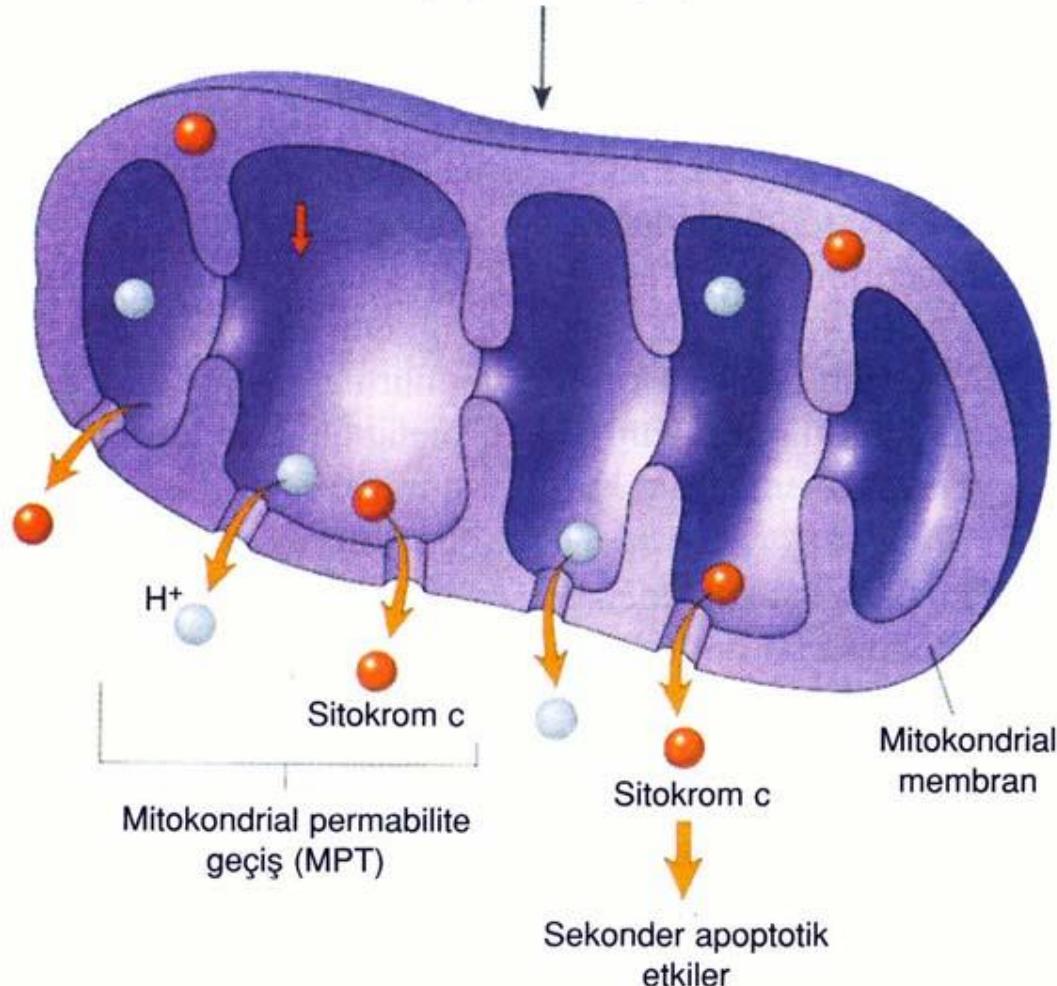
1- ATP Azalması;

- Hücre membranındaki Na-K pompası bozulur.
 - Hücre içinde Na birikmesi; "Akut hücresel şişme"
- Adenozin monofosfatta artma ve buna bağlı fosfofruktokinaz aktivitesindeki artış sonucu anaerobik glikoliz artar.
 - Hücre içi glikojen depoları azalır.
- Azalan pH ve ATP seviyeleri nedeniyle ribozomlar granüllü ER'den ayrılır, polizomlar monozomlara dönüşür, "protein sentezi azalır" ve hücrede yağlanması ortaya çıkar.
 - Hipoksi düzelmeyse, mitokondriyal fonksiyonların daha da kötüleşmesi ve membran permeabilitesinin artması daha fazla morfolojik bozulmaya neden olur.
 - Hücre iskeleti dağılır, mikrovilluslar kaybolur ve hücre yüzeyinde kabarcıklar oluşur.

2- Mitokondri hasarı ve disfonksiyonu;

- Mitokondriyal geçirgenlik geçiş gözeneği («mitochondrial permeability transition pore») oluşumu
- Membran potansiyelinin azalması ve pH değişiklikleri
- Oksidatif fosforilasyonun gerçekleşmemesi
- Progresif ATP kaybı
- Mitokondriyal içeriğin sitoplazmaya salınımı

Mitokondrial zedelenme ve disfonksiyon
(Sitosolik Ca⁺⁺ artışı, oksidatif stres,
lipid peroksidasyon)

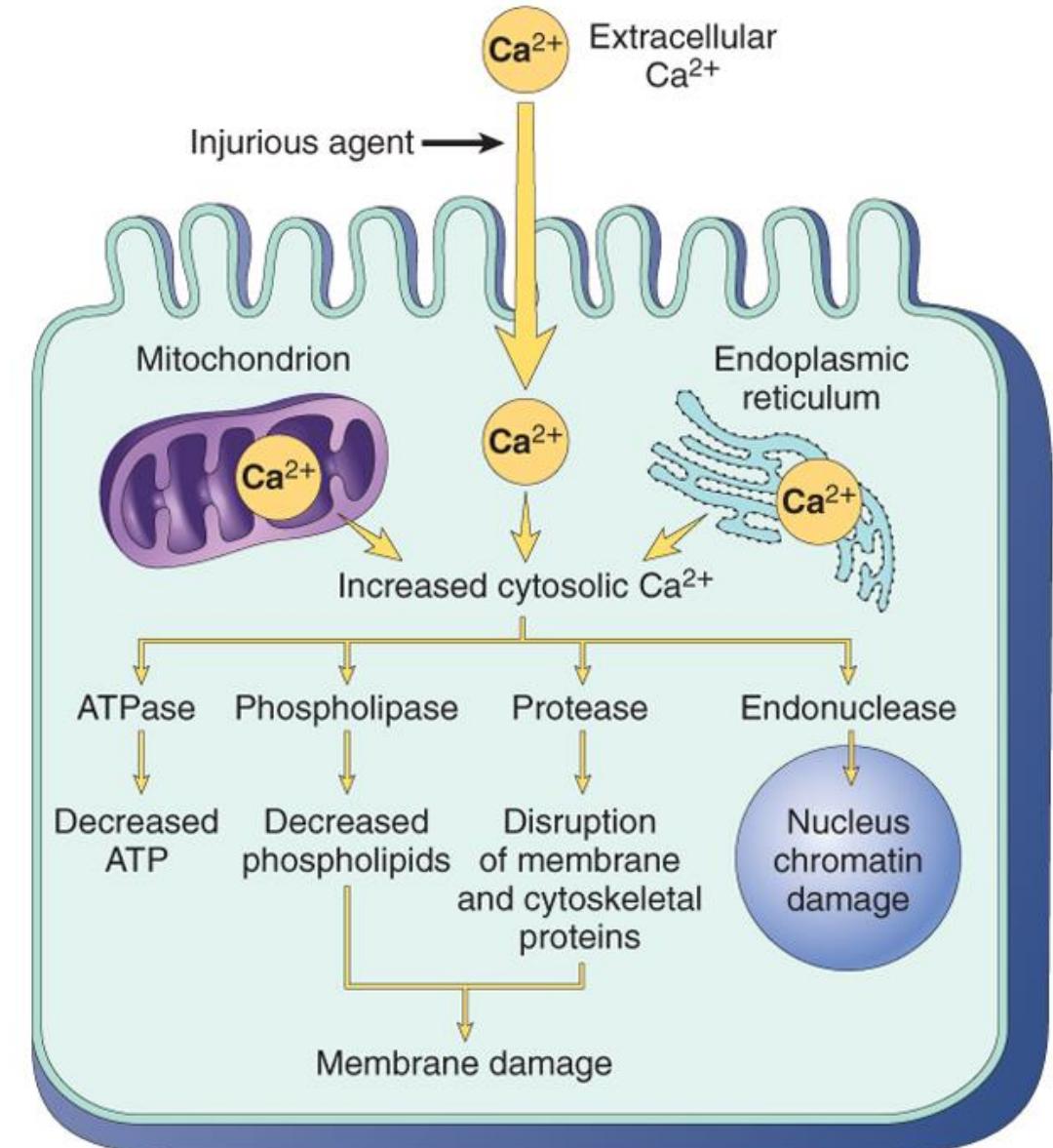


Şekil 1 – 5

Ceşitli stimuluslarla oluşturulan mitokondrial fonksiyon bozukluğu ATP üretimi için gerekli proton gradientinde gerilemeye ve aynı zamanda da mitokondrialardan sitoplazmaya sitokrom c'nin salınmasına yol açan mitokondrial geçirgenliğe neden olur.

3- Kalsiyum homeostazının kaybı;

Sitozolik serbest kalsiyum konsantrasyonu, ATP bağımlı kalsiyum taşıyıcıları sayesinde, hücre dışındaki veya hücre içinde mitokondrilerde ve endoplazmik retikulumdaki kalsiyum konsantrasyonunun 1/1000'i kadar düşük düzeyde tutulur.



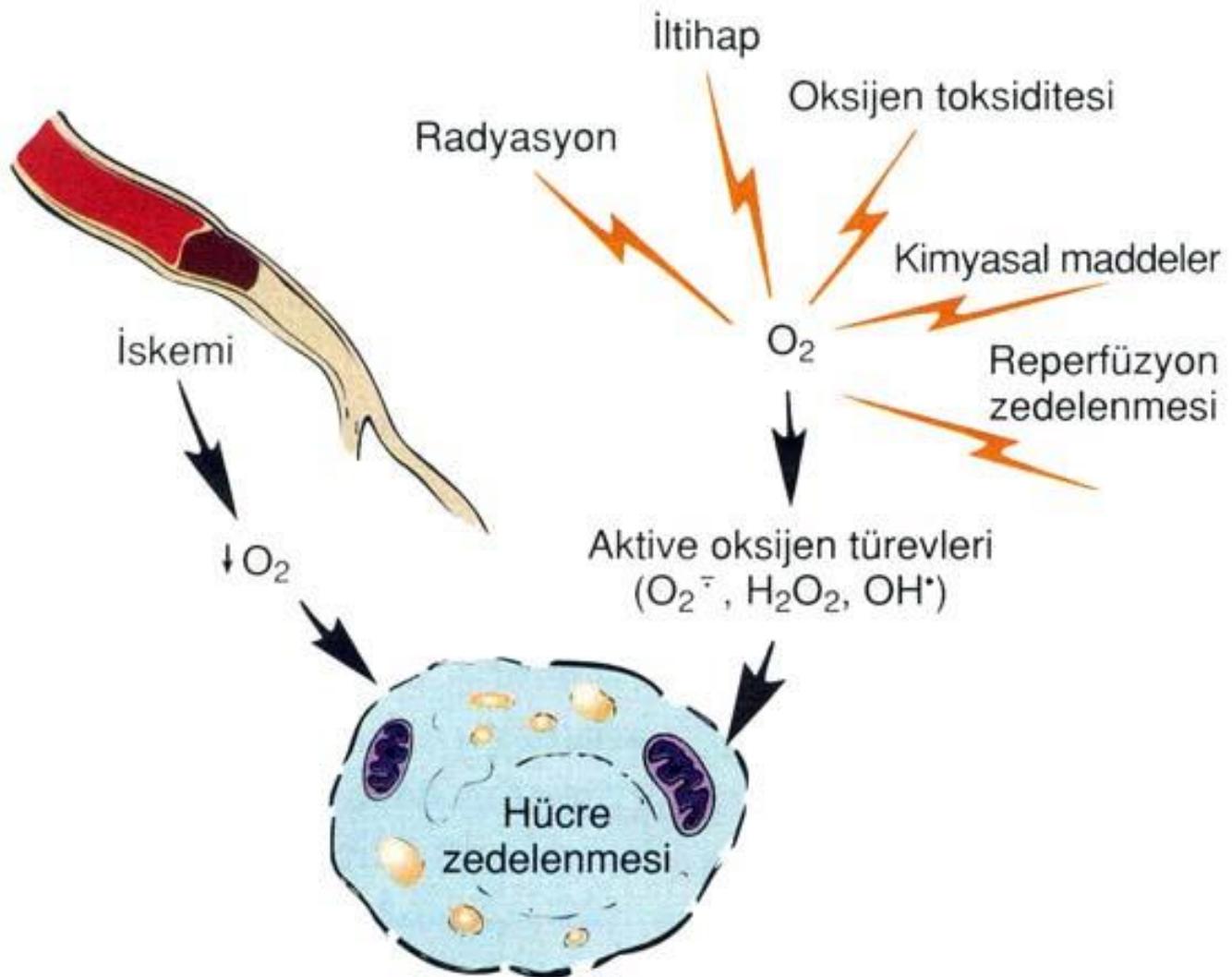
4- Serbest oksijen radikallerinin birikimi;

- Dış yörüngelerinde eşleşmemiş tek bir elektron yer alan kimyasal maddelerdir.
- Aşırı kararsız olduklarından organik ve inorganik kimyasallarla kolayca reaksiyona girer.
- Başlıca serbest radikaller:
 - Hidroksil iyonu (OH^-)
 - Süperoksid anyonu (O_2^-)
 - Hidrojen peroksid (H_2O_2)
- Reaktif oksijen türevleri (ROT); bir çeşit oksijen kaynaklı serbest radikaller

Serbest radikal oluşumunun nedenleri;

- Kimyasal ajanlar (CCL_4)
- İyonize radyasyon
- Fizyolojik redüksiyon-oksidasyon reaksiyonları
- Bazı intrasellüler enzimler (Ksantin oksidaz)
- Demir ve bakır gibi serbest iyonların girdikleri indirgenme reaksiyonları
- Oksijen zehirlenmesi
- Hücresel yaşlanma
- İltihapta fagositoz yapan lökositlerde oluşan oksijen radikalleri
- İskemi-reperfüzyon hasarı
- Nitrik oksit

HİPOKSİ HARIÇ



Şekil 1 – 3

Hücre zedelenmesinde oksijenin rolü. İskemi hücresel oksijen teminini azaltarak hücre zedelenmesine neden olur; Radyasyon gibi diğer uyaranlar toksik aktif oksijen türevleri yolu ile zarar oluşturur.

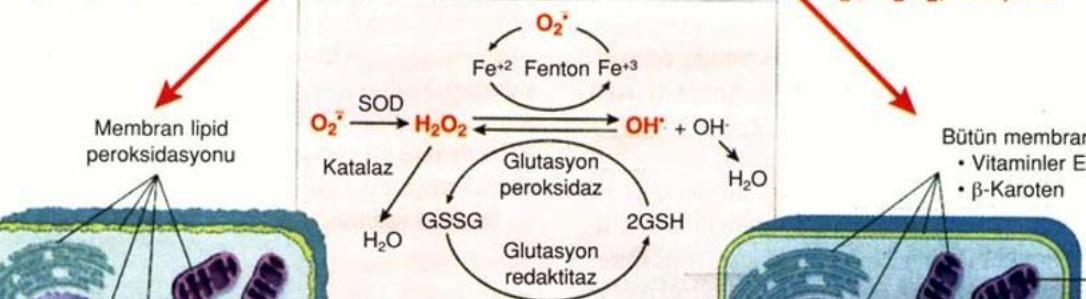
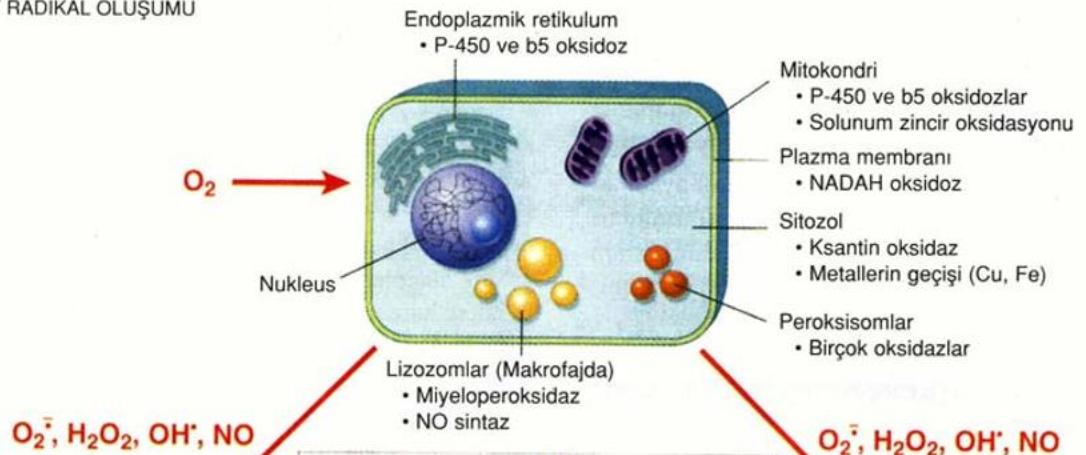
Reaktif oksijen türevleri başlıca 3 reaksiyonla hücre hasarına neden olur;

- 1- Membranların lipid peroksidasyonu
- 2-Proteinlerdeki çapraz bağlanma ve diğer değişiklikler
- 3-DNA hasarı (özellikle timin ile reaksiyona girer)

Serbest radikallerin uzaklaştırılması;

- Serbest radikallerin yol açtığı hasar, üretilme ve ortamdan uzaklaştırılma hızlarına bağlıdır.
- Enzimler
 - Süperoksit dismutaz (SOD)
 - Glutatyon peroksidaz
 - Katalaz
- Antioksidanlar
 - E, A, C vitaminleri, beta-karoten
 - Serbest demir ve bakırı taşıyan ve bağlayan moleküller (trasferrin, ferritin, serüloplazmin)
 - Sistein
 - Glutatyon

A. SERBEST RADİKAL OLUŞUMU



B. SERBEST RADİKALLERİN HÜCRE ZEDELENMESİ

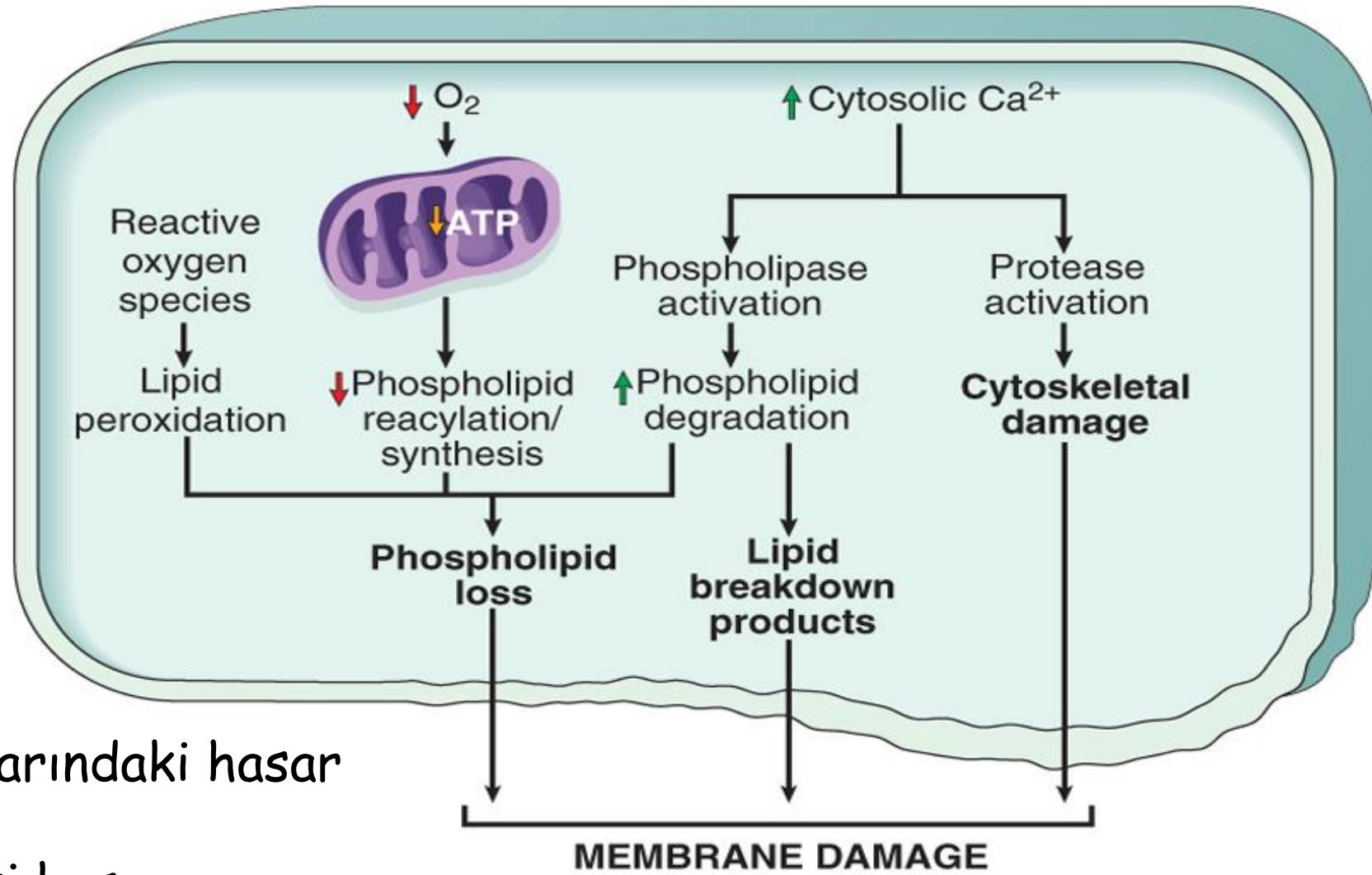
Şekil 1 – 7

Serbest radikallerin oluşumu (A, üst), serbest radikallerin etkisi ile oluşan hücre zedelenmesi (B, alt sol), ve etkilerinin hücresel antioksidan mekanizmları nötralizasyonu (C, alt sağ). A, O₂ endoplazmik retikulum, mitokondri, plazma membranı, peroksisom ve sitoplazmada oksidatif enzimler (P-450 ve b5 oksidaz gibi) süperokside (O₂^{·-})'ye çevrilir. O₂^{·-} H₂O₂'ye süperoksit dismutaz ile (SOD) ve sonra OH[·]'a Cu⁺⁺/Fe⁺⁺-katalize Fenton reaksiyonu ile (pembe kutu) çevrilir. H₂O₂ aynı zamanda peroksisomlarda oksidazlardan direkt olarak da oluşur. B, oluşan serbest radikaller lipitleri (peroksidasyon), protein ve DNA'yı zedeleyebilir. Süperoksidin Fe⁺⁺⁺'ün Fe⁺⁺'ye indirgenmesini katalize ettiğini ve böylece Fenton reaksiyonu ile OH[·] Oluşumunu arttırdığını dikkat ediniz. Serbest radikaller aynı zamanda vitamin E, A ve C ve β-karoten ile nötralize edilir ve Cu⁺⁺ ve Fe⁺⁺'in radikal oluşturma yeteneği iyonların taşıyıcı proteinler (sırasiyla ferritin ve serulopazmin) ile bağlanmasıyla en azı indirilir. GSH, indirgenmiş glutatyon; GSSG oksitlenmiş glutatyon; NADPH, nikotinamid adenin dinükleotid fosfatın indirgenmiş şekli; NO, nitrik oksit.

C. SERBEST RADİKALLERİN NÖTRALİZASYONU-HÜCRE ZEDELENMESİ YOK

5- Plazma membran permeabilitesinde yetersizlikler;

- Fosfolipid sentezinin azalması
- Fosfolipid yıkımının artması (fosfolipazlar ile)
- Reaktif oksijen türevlerinin artışı
- Hücre iskeletindeki anomalilikler (proteazlar ile)
- Lipid yıkım ürünleri



- Mitokondri membranlarındaki hasar
- Plazma membranındaki hasar
- Lizozom membranlarındaki hasar

6- DNA ve Protein Hasarı;

- DNA hasar onarım mekanizmalarını aşan ağır hasar durumu
- Hatalı katlanmış proteinler
- Apoptoz

Hücre ve Doku Hasarının Morfolojisi

Geri Dönüşlü (reversibl) Hasar

- Hasara yol açan uyaran hasarın erken dönemlerinde ya da hafif formlarında ortadan kaldırılırsa, meydana gelen fonksiyonel ve morfolojik değişiklikler geri dönüşlündür.

Geri dönüşlü hasarda ultrastrüktürel değişiklikler;

1-Plazma membran değişiklikleri

- Mikrovillülerin kabarcıklanması, küntleşmesi veya distorsiyonu ve hücreler arası bağların gevşemesi

2- Mitokondrial değişiklikler

- Mitokondrilerde şişme ve fosfolipidden zengin şekilsiz dansitelerin belirmesi

3- Endoplazmik retikulumun genişlemesi

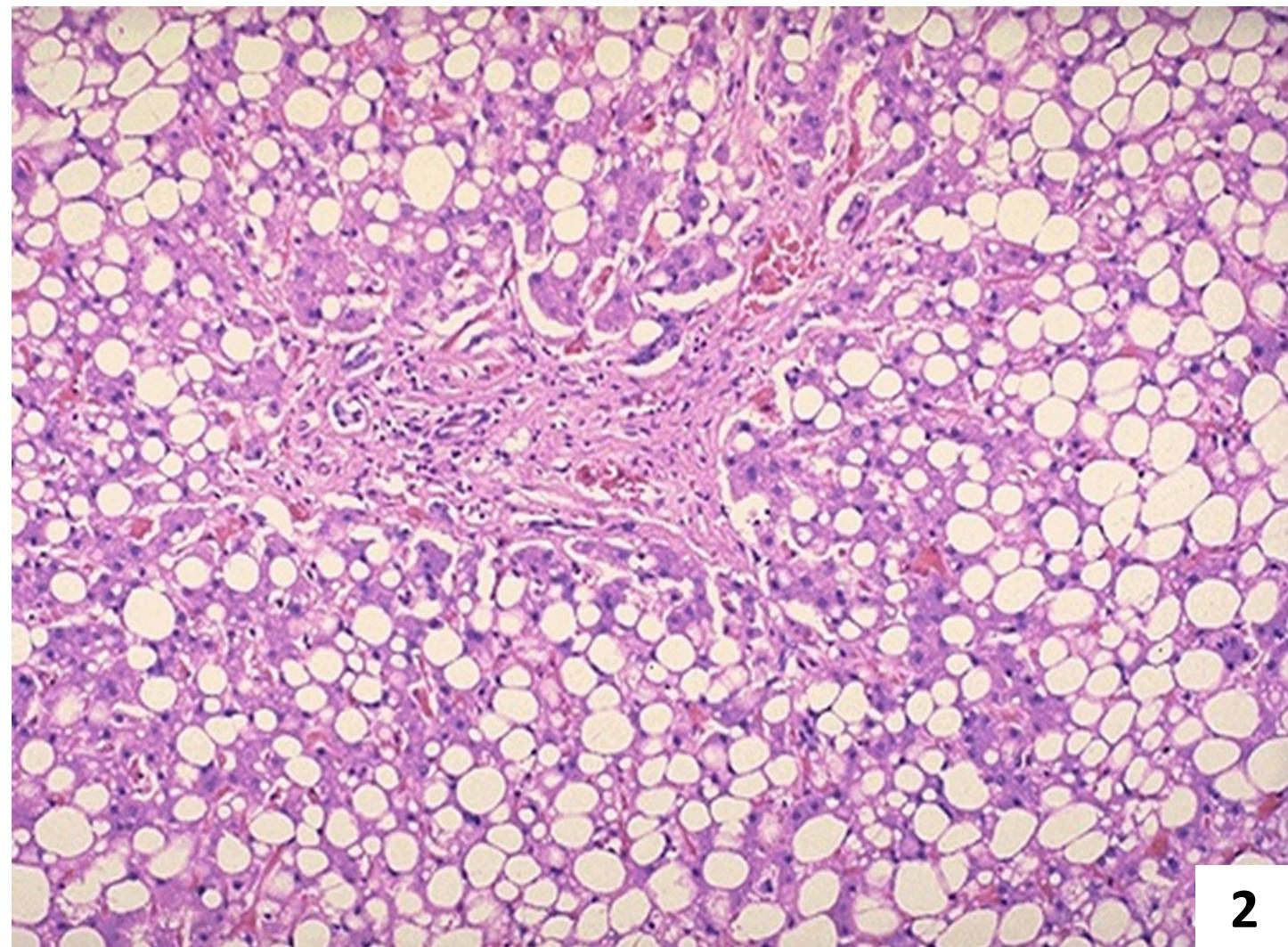
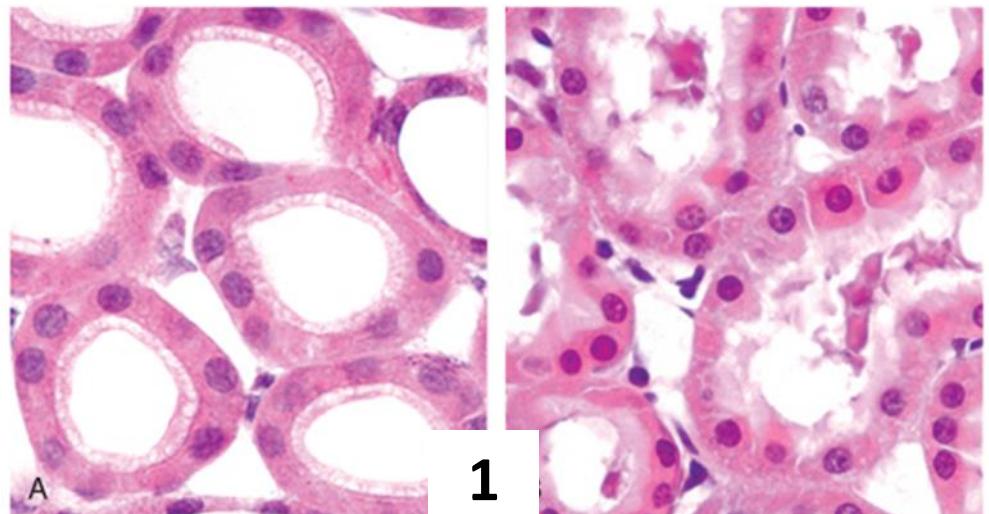
- Polizomların ve ribozomların ayrılması

4- Nükleer değişiklikler

- Granüler ve fibriler elemanlarının dağılması
- Sitoplazmada myelin figürlerinin varlığı

Geri dönüşlü hasarda ışık mikroskopik değişiklikler:

1. Hücresel şişme
2. Yağlı değişiklik

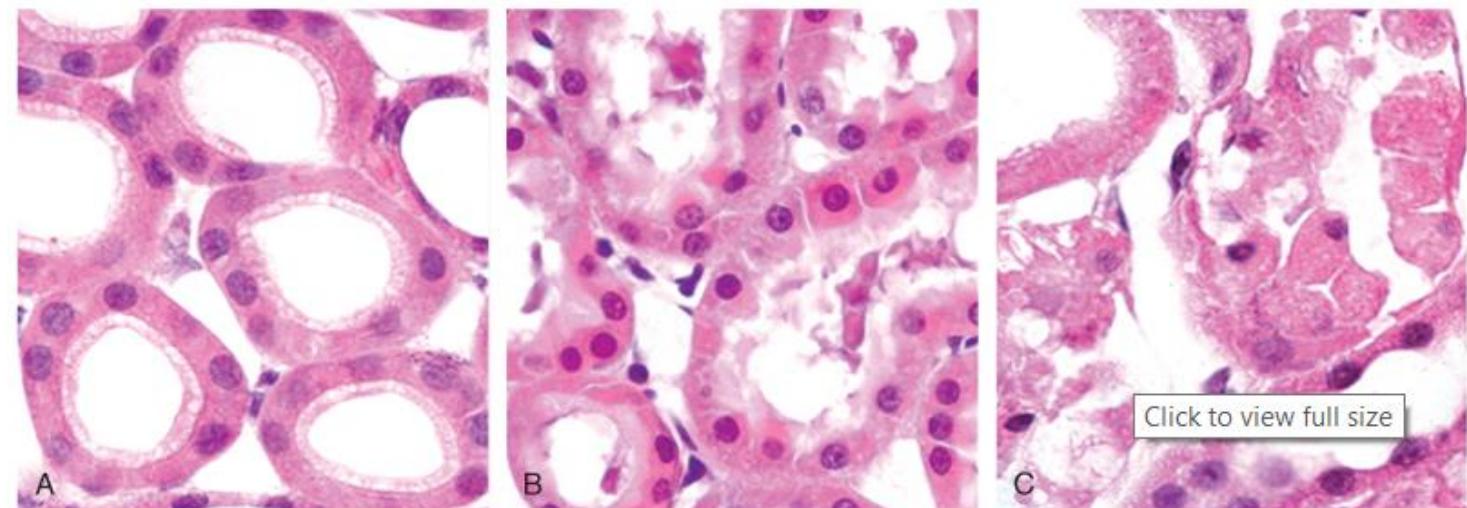


Geri Dönüşsüz (irreversibl) Hasar

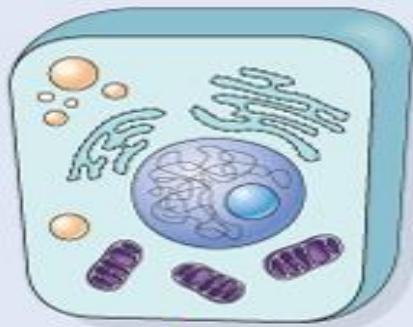
- Hasarın sürmesi ile zedelenme geri dönüşsüz duruma gelir.
- İyileşmesi mümkün olmayan hücre ölüür.
- İki tip hücre ölümü vardır;
 1. Nekroz
 2. Apoptoz

Geri dönüşsüz hasarda ultrastrüktürel değişiklikler:

- Membranlar parçalanır.
- Organeller erir (Lizozomal asid hidrolozlar lizozomlardan salınıp hücreyi parçalar)
- Kromatin değişiklikleri
 - Karyoliz (erime)
 - Karyoreksis (parçalanma)
 - Piknozis (büyüşme)
- Myelin figür oluşumu



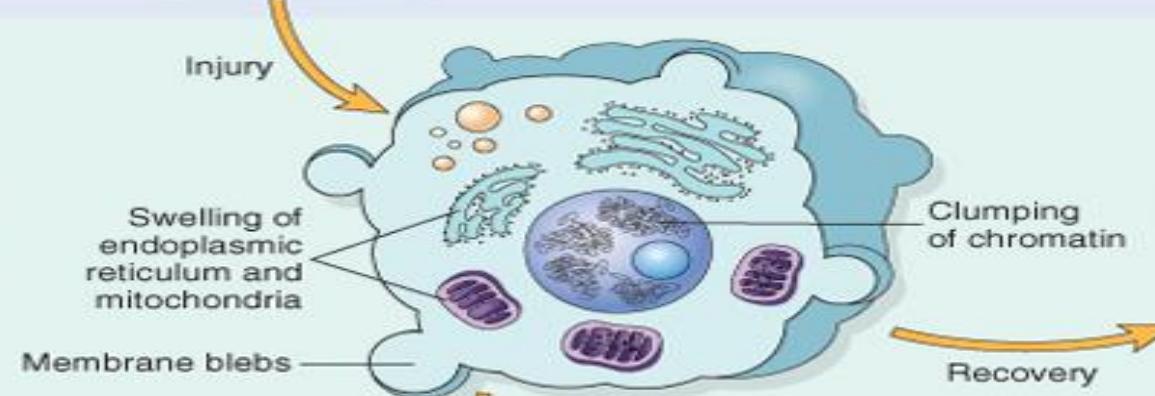
NORMAL



Normal cell

Normal cell

REVERSIBLE
CELL INJURY



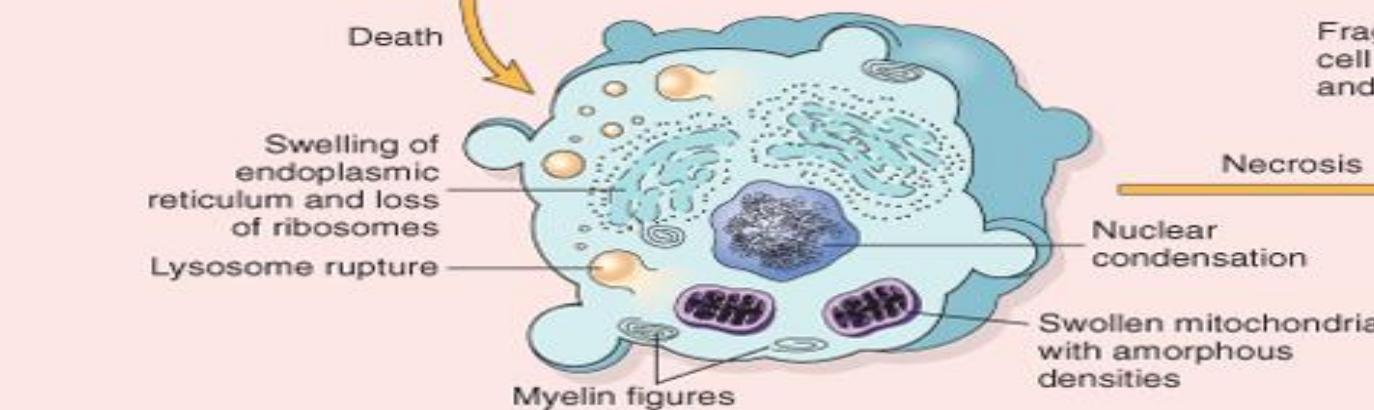
Swelling of
endoplasmic
reticulum and
mitochondria

Membrane blebs

Clumping
of chromatin

Recovery

IRREVERSIBLE CELL
INJURY → NECROSIS



Death
Swelling of
endoplasmic
reticulum and loss
of ribosomes

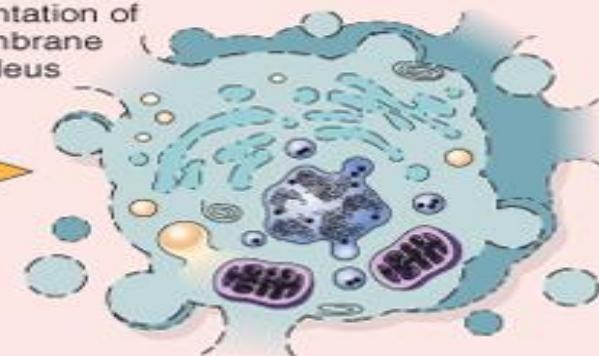
Lysosome rupture

Myelin figures

Nuclear
condensation
Swollen mitochondria
with amorphous
densities

Fragmentation of
cell membrane
and nucleus

Necrosis



NEKROZ

Nekrozda iki temel olay vardır

1- Hücrenin enzimatik sindirim:

- Otoliz
- Heteroliz

2- Proteinlerin özelliklerinin değişmesi (denatürasyonu).

Nekroz Çeşitleri;

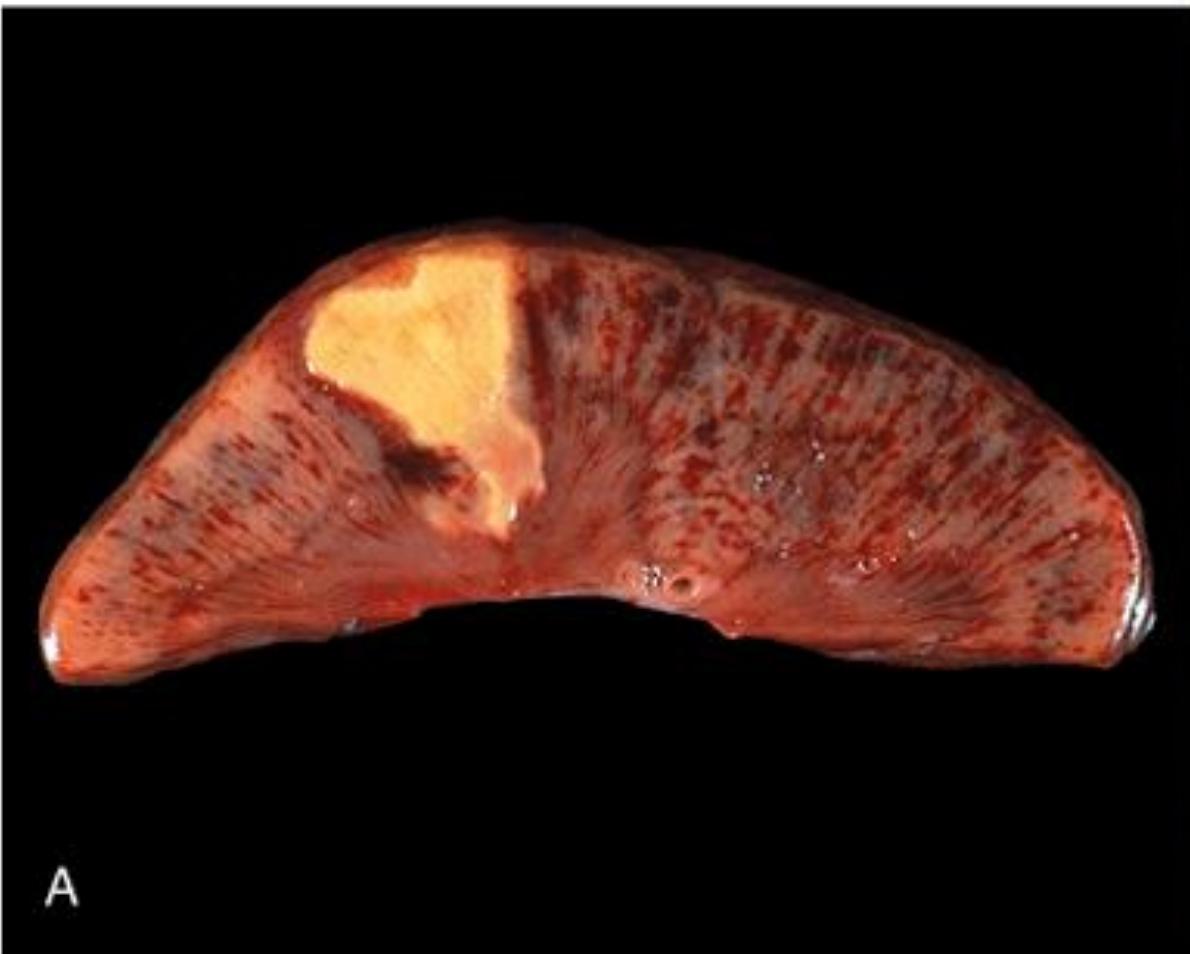
1- Koagülasyon Nekrozu;

- En sık görülen nekroz çeşididir.
- Yapısal ve enzimatik proteinlerin yıkımı ile karakterlidir.
- Enzimatik proteinlerde denatüre olduğu için hücresel proteoliz gecikir.
- Beyin dışındaki tüm solid organlarda infarktüs alanlarının karakteristik nekrozu
- *Makroskopik olarak:*
 - Nekrozun yaşına bağlı olarak görünüm değişir
 - Erken dönemde soluk, sert ve şişkin, ileri dönemde sarımsı ve yumuşak görünümlü

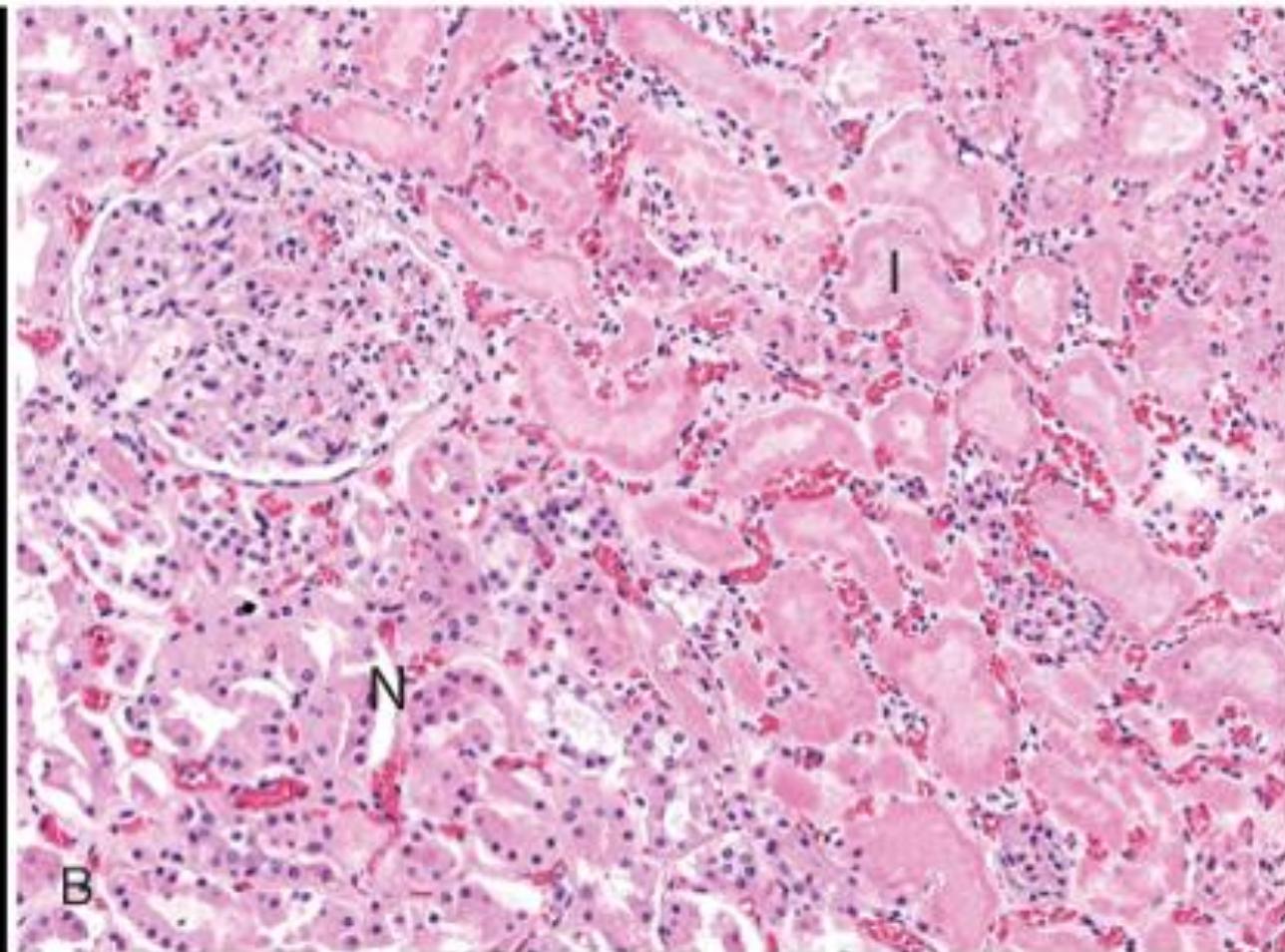
- Mikroskopik olarak;

- Hücre sınırı ve doku yapısının tanınmasına imkan sağlayacak şekilde hücrenin ana şekli korunur (buzlu camın arkasından bakar gibi).
- Ancak nükleus ortadan kalkmış, hücre asidofilik ve opak bir hal almıştır.
- Hücre proteolizi gerçekleşemediği için ölü doku ancak heteroliz ile ortadan kalkar.

Koagülasyon nekrozu



A



B

N

I

Gangrenöz Nekroz:

- Özellikle alt ekstremitelerde görülen, iskemik nedenlerle oluşan koagülasyon nekrozudur.
- **Kuru gangren:** Gangrende koagülatif olaylar baskınsa doku su kaybederek kurur, buruşur, koyu kahve ya da siyah renge dönüşerek mumyaya benzer görünüm alır.
- **Yaş Gangren:** Kuru gangrene bakteriyel enfeksiyon eklendiğinde dokuya likefaksiyon hakim olur.
- **Gazlı Gangren:** Ölü dokuya Clostridium gibi anerobik mikroorganizmaların buluşmasıyla oluşur.



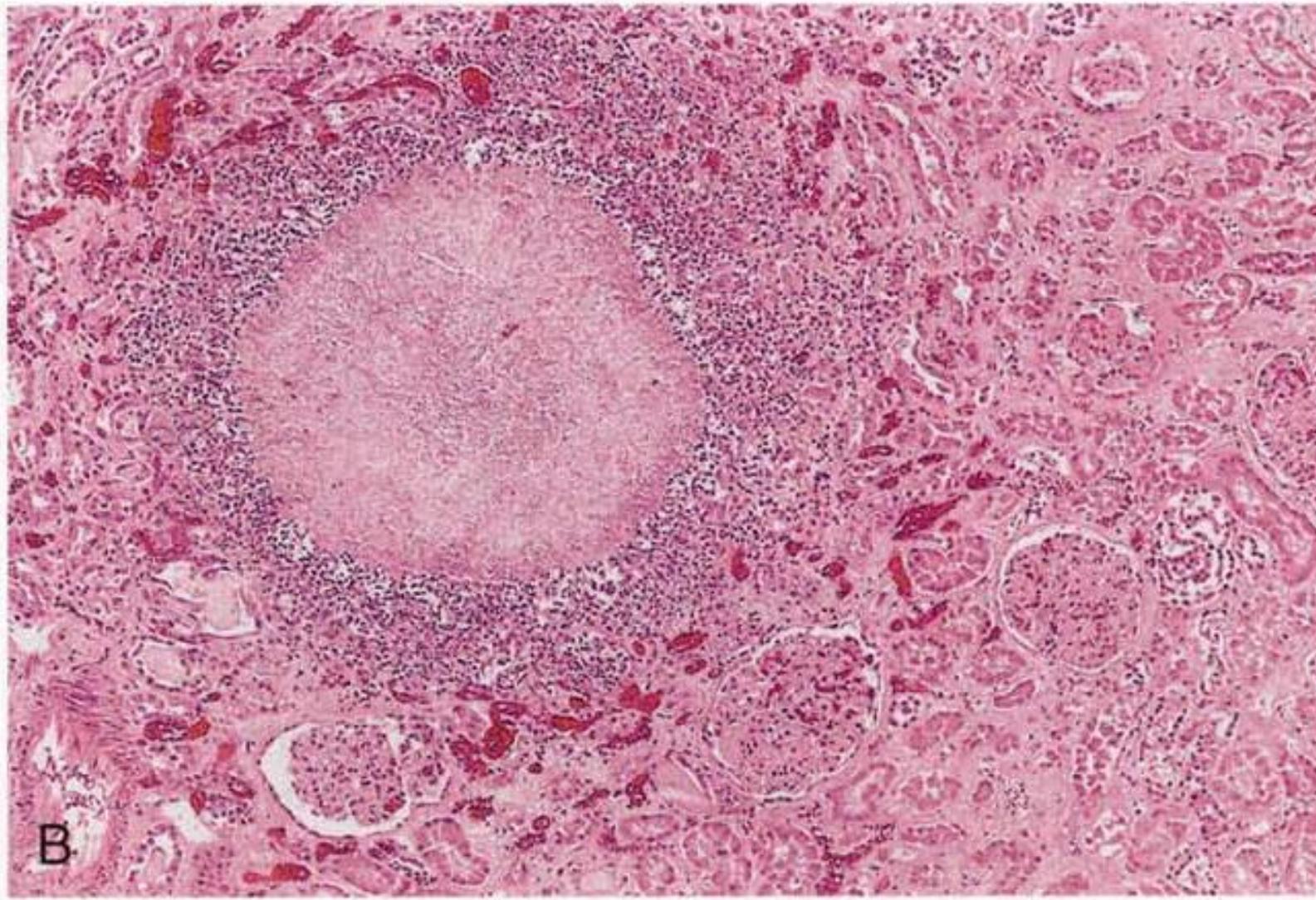
2-Likefaksiyon Nekrozu;

- Proteinlerin denatürasyonundan önce hidrolitik enzimlerin etkisi ile dokuda erimenin ön planda olduğu nekroz çeşididir.
- Ölü hücreler tamamen sindirilir ve doku visköz bir sıvı kitlesi halini alır.
- Nedenleri;

1- SSS'de iskemik zedelenme

2- Piyogenik mikroorganizmaların etkisiyle ortaya çıkan bakteriyal enfeksiyonlar

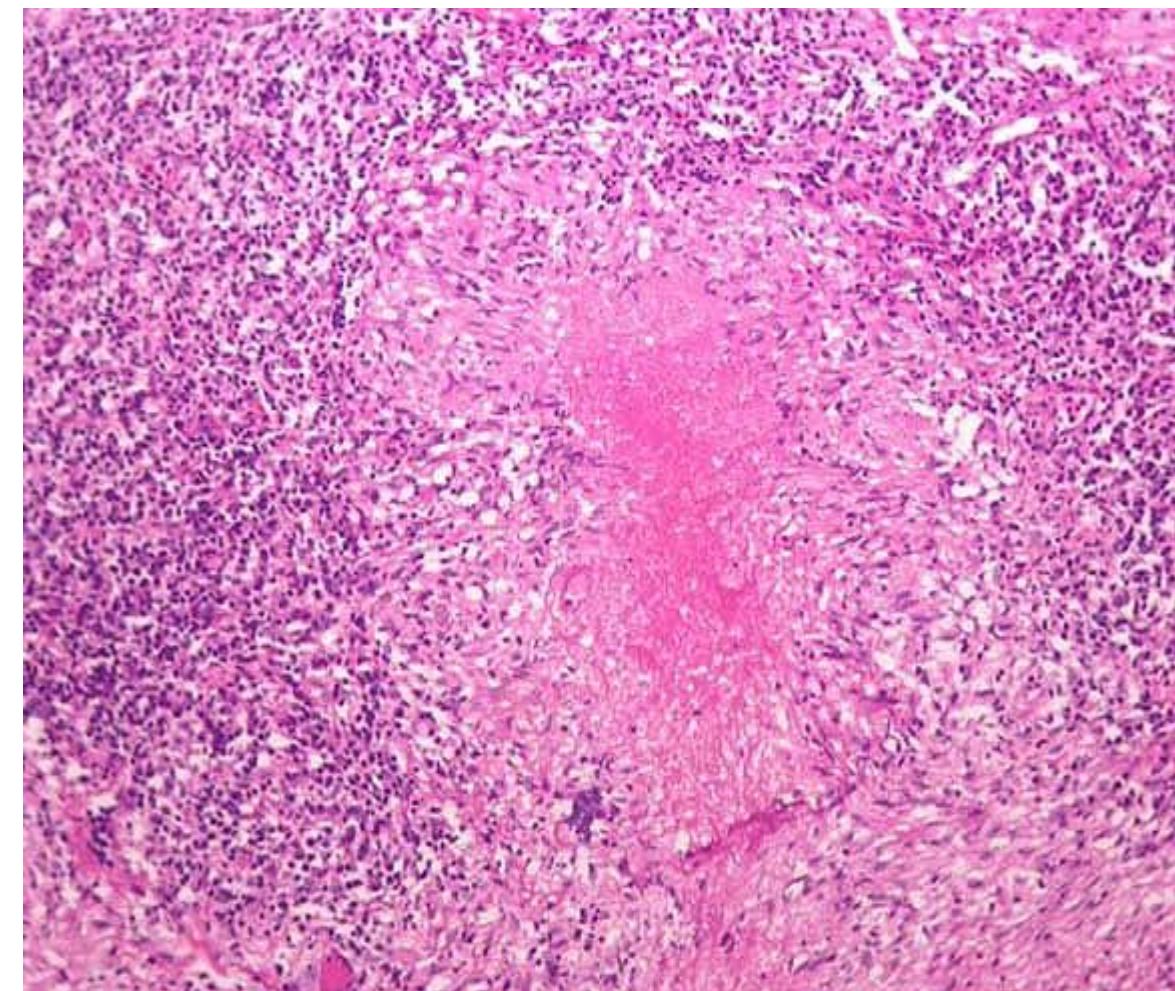
Likefaksiyon nekrozu



3-Kazeifikasyon Nekrozu:

- En çok tüberküloz infeksiyonu odaklarında karşımıza çıkar.
- Kazeifikasyon=peynirimsi
- Mikroskopik olarak;
 - Nekroz odağı H&E ile pembe renge boyanan, şekilsiz, granüler bir görünümü sahip, parçalanmış veya sıvılaşmış hücre topluluğu olarak gözükmür.
 - Doku yapısı tamamen silinmiştir.
 - Nekroz alanı belirgin bir inflamatuar reaksiyon ile sınırlanmıştır (granülom)

Kazeifikasyon nekrozu



4-Yağ Nekrozu;

- İki şekilde oluşur;

1-Enzimatik yağ nekrozu;

- Akut pankreatitte görülür.
- Zedelenen hücreden açığa çıkan lipazın trigliseritleri hidrolize etmesi sonucu yağ asitleri ve gliserol meydana gelir.
- Yağ asitleri kalsiyumun etkisiyle sabunlaşır. Böylece yağ dokusunda tebeşir gibi sert beyaz, küçük nodüller belirir.

2-Travmatik yağ nekrozu;

- Meme dokusunda, karın ve ekstremitelerde deri altı yağ dokusunda görülür.

Yağ nekrozu

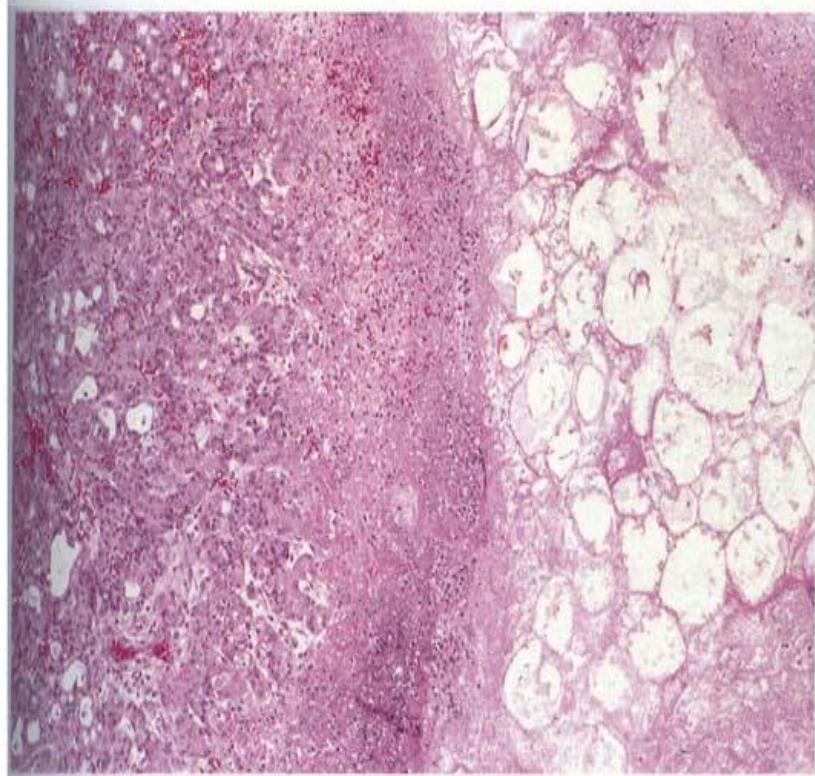
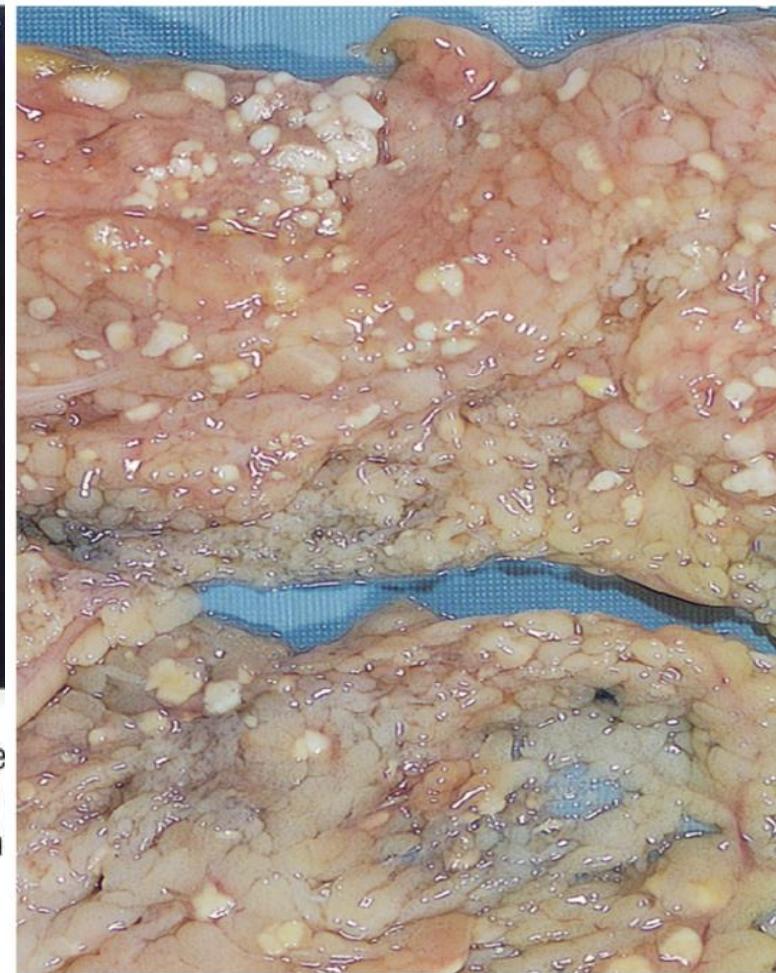


FIGURE 19–4 Acute pancreatitis. The microscopic field shows a region of fat necrosis on the right and focal pancreatic parenchymal necrosis (center).

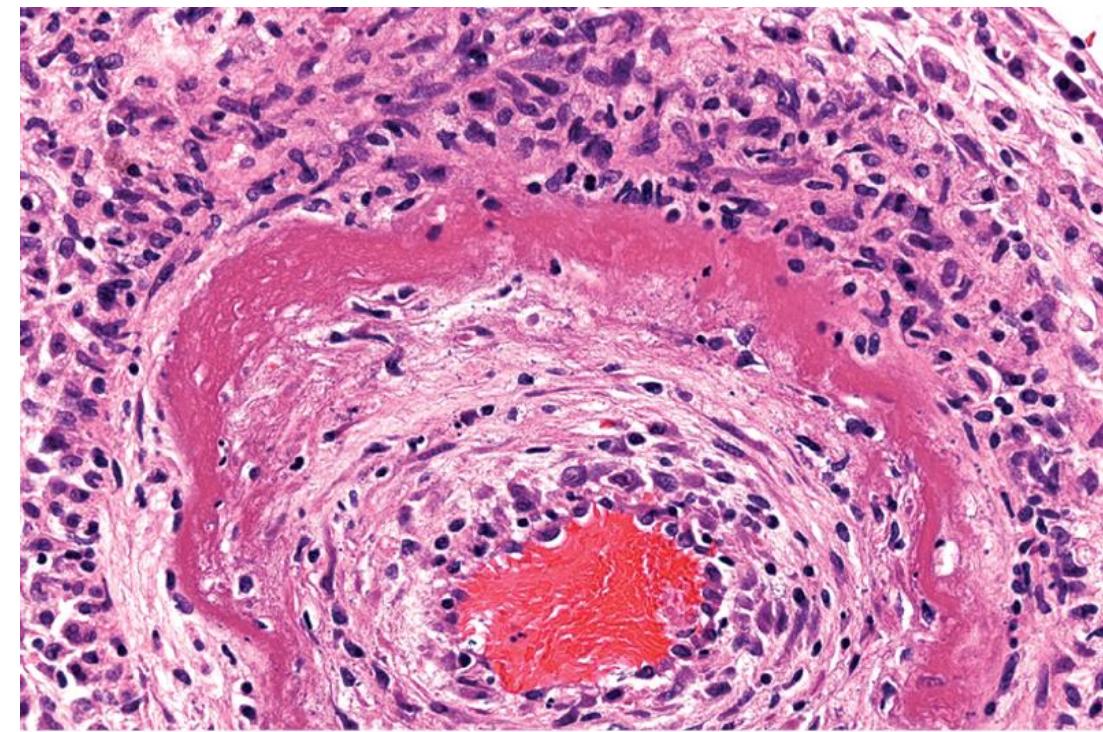


FIGURE 19–5 Acute pancreatitis. The pancreas has been sectioned across to reveal dark areas of hemorrhage in the head of the pancreas and a focal area of pale fat necrosis in the peripancreatic fat (*upper left*).



5-Fibrinoid Nekroz:

- Gerçek anlamda hücre ölümü olmayan ancak nekrotik hücreye ve fibrine benzer madde varlığında kullanılır.
- Özellikle immünolojik olaylar sonucu damar duvarlarında görülür.



Nekrozun Sonuçları;

- Nekrozun geliştiği parankim hücrelerinin rejenerasyon kabiliyetine, nekroz alanının büyüklüğüne ve organizmanın direğine bağlı olarak;
- 1- Tamamen kaybolabilir.
 - 2- Kist ya da ülser gelişebilir.
 - 3- Fibröz doku oluşabilir.
 - 4- Distrofik kalsifikasyonlar oluşabilir.

HÜCRESEL ADAPTASYONLAR

Adaptasyon: Hücrelerde çevrelerindeki değişikliklere yanıt olarak oluşan, geri dönüşlü, sayı, boyut, fenotip, metabolik aktivite ve işlev değişiklikleridir.

1- Fizyolojik adaptasyonlar: Hormon, endojen kimyasal medyatör

2- Patolojik adaptasyonlar: Strese karşı

Başlıca adaptasyonlar:

- 1- Hücre sayısının artması veya hücrenin büyümesi
- 2- Hücre sayısının azalması ve/veya hücrenin küçülmesi
- 3- Hücrenin değişmesi veya farklılaşması

HİPERTROFİ

- Hücrelerin boyutlarında, organ boyutlarının da artması ile sonuçlanan bir artıştır.
- Yapısal protein ve organel sayısı artar.
- Bölünme kapasiteleri sınırlı hücrelerde görülür.

- Hipertrofi fizyolojik veya patolojik olabilir.
 - ✓ Uterusun gebelik sırasında büyümesi (fizyolojik)
 - ✓ Sporcularda kas büyümesi (fizyolojik)
 - ✓ Hipertansiyon veya aort kapak hastalığında kalp büyümesi (patolojik)

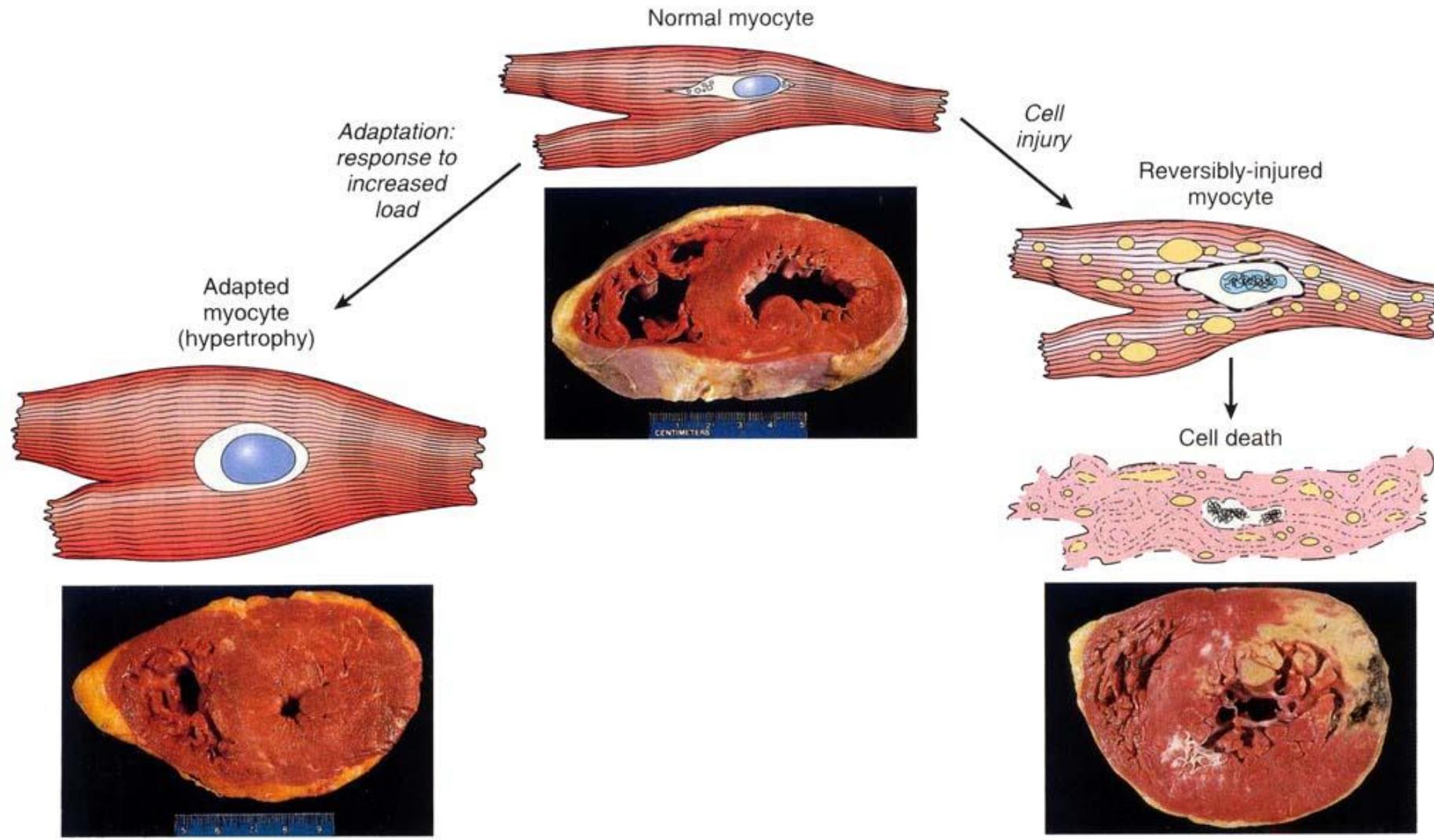


FIGURE 1–2 The relationships between normal, adapted, reversibly injured, and dead myocardial cells. The cellular adaptation depicted here is hypertrophy, and the type of cell death is ischemic necrosis. In reversibly injured myocardium, generally effects are only functional, without any readily apparent gross or even microscopic changes. In the example of myocardial hypertrophy, the left ventricular wall is more than 2 cm in thickness (normal is 1 to 1.5 cm). In the specimen showing necrosis, the transmural light area in the posterolateral left ventricle represents an acute myocardial infarction. All three transverse sections have been stained with triphenyl-tetrazolium chloride, an enzyme substrate that colors viable myocardium magenta. Failure to stain is due to enzyme leakage after cell death.

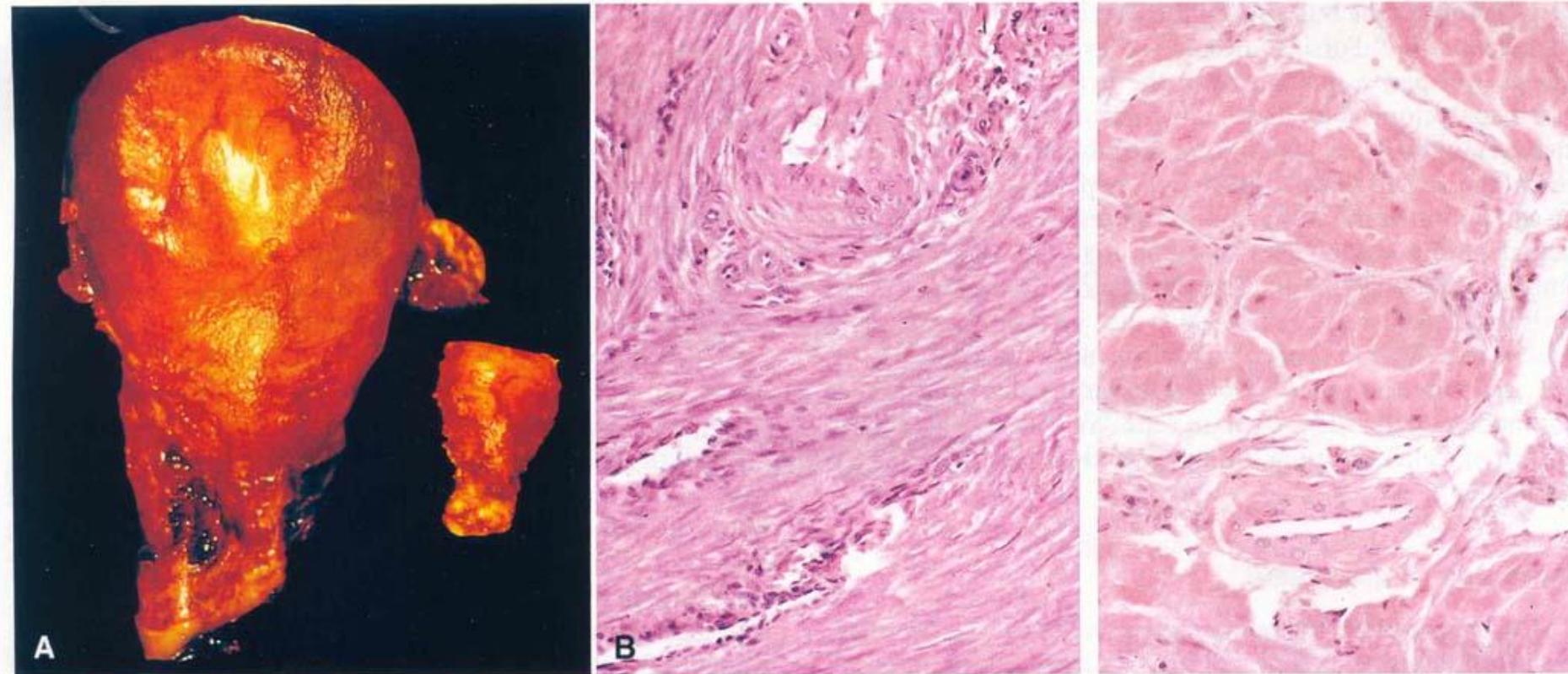


FIGURE 1-3 Physiologic hypertrophy of the uterus during pregnancy. *A*, Gross appearance of a normal uterus (*right*) and a gravid uterus (removed for postpartum bleeding) (*left*). *B*, Small spindle-shaped uterine smooth muscle cells from a normal uterus (*left*) compared with large plump cells in gravid uterus (*right*).

HİPERPLAZİ

- Hücre sayısının, farklılaşmış hücrelerin çoğalması ve yerlerini kök hücrelere bırakması sonucu artmasıyla karakterizedir.
- Çoğalma kapasitesine sahip hücrelerde görülür.

- Hiperplazi fizyolojik veya patolojik olabilir.

*Fizyolojik hiperplazi:

1-Hormonal hiperplazi;

- Pubertede ve gebelikte meme glandüller epitelinin çoğalması

2-Kompensatuar hiperplazi;

- Organ çıkarıldığından veya bir bölümünün kaybında (Örn: karaciğer)

*Patolojik hiperplazi:

- Aşırı hormon veya büyümeye faktörü uyarımı (Endometriyal hiperplazi)

Atrofi

- Hücre içeriğinin kaybı ile hücrenin boyutlarında azalma olması
- Atrofinin nedenleri;
 - İş yükünün azalması
 - Sinirsel uyarı kaybı
 - Arteriyel kanlanması azalması
 - Yetersiz beslenme
 - Endokrin uyarı kaybı
 - Yaşlanma (senil atrofi)
 - Basınç
- Protein sentezinde azalma
- Hücre proteinlerinin yıkımı
(ubikuitin-proteozam yolu)
- Otofaji

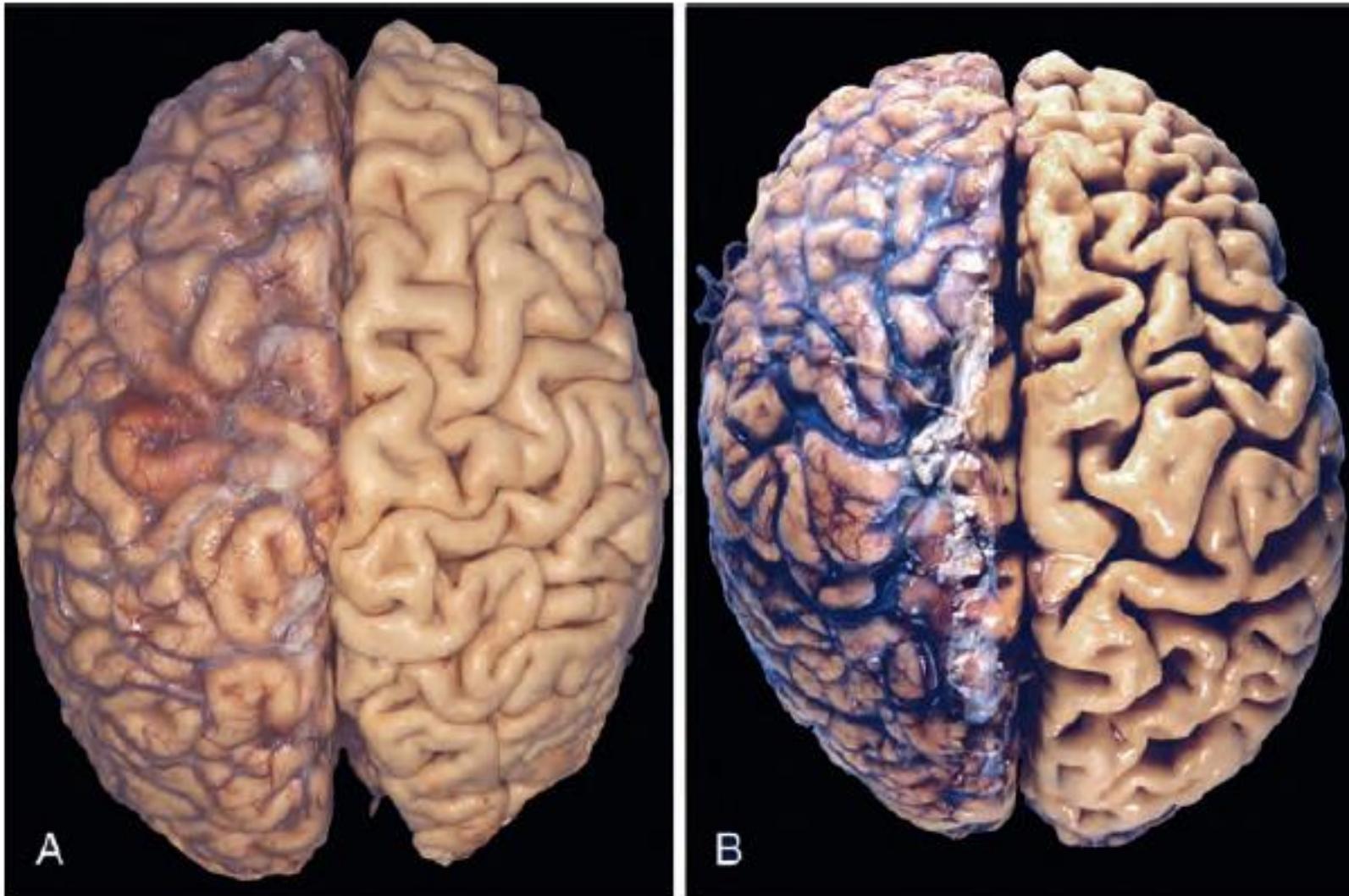


Figure 2-5 Atrophy. **A**, Normal brain of a young adult. **B**, Atrophy of the brain in an 82-year-old man with atherosclerotic cerebrovascular disease, resulting in reduced blood supply. Note that loss of brain substance narrows the gyri and widens the sulci. The meninges have been stripped from the right half of each specimen to reveal the surface of the brain.

Metaplazi

- Erişkin bir hücre tipinin yerini bir başka erişkin hücre tipinin alması
- Olumsuz çevre koşullarına daha dayanıklı hücre tipi
- Kök hücrelerin yeni bir hücre tipine farklılaşmak üzere yeniden programlanması
- Geri dönüşlü bir olay

Epitelyal Metaplazi

En sık rastlanan şekli, silindirik, psöodostratifiye silindirik ve değişici epitelin, dış etkenlere daha dayanıklı çok katlı yassı epitele dönüşmesidir.

- A vitamini eksikliği (ÜSY, bronşlar ve üriner traktta ÇKYE metaplazisi)
- Barret özofajiti (ÇKYE silindirik epitele dönüşür)
- Bronşial astım (bronşial silyalı epitelin goblet hücrelerine değişmesi/müköz metaplazı)

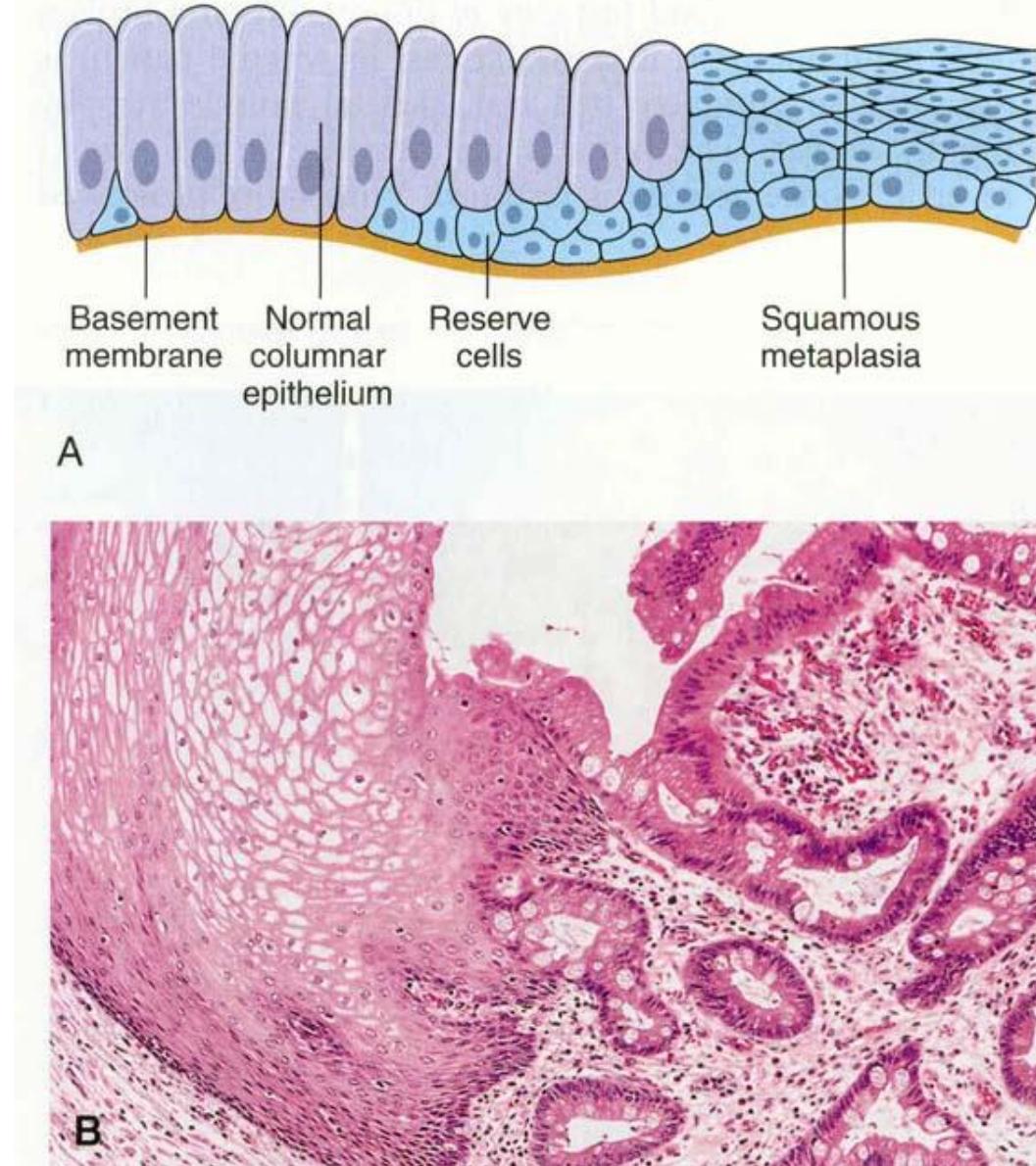


FIGURE 1–6 Metaplasia. *A*, Schematic diagram of columnar to squamous metaplasia. *B*, Metaplastic transformation of esophageal stratified squamous epithelium (*left*) to mature columnar epithelium (*so-called Barrett metaplasia*).

Mezankimal metaplazi

- Fibröz bağ dokusu hücreleri osteoblast veya kondroblastlara dönüşebilir.
- En sık görülen kemik dokusu metaplazisidir.

Myositis ossifikans (irreversibl)

- Kalsifikasiyona uğrayan nekrotik dokularda
- Zedelenen çizgili kasta

