

HÜCRE HASARI

-Cell Injury-

- Hücre ve dokular zararlı etmenlere veya strese karşı 3 önemli şekilde yanıt verir:
 - **Adaptasyonlar** (Madde birikimli veya birikimsiz ya da dejeneratif değişiklikler)
 - Amiloidozis, Glikojen birikimi, Atrofi, hipertrofi, hiperplazi, metaplazi v.s.
 - **Reversibl hasar** (akut hücre şişkinliği, subsellular olabilir)
 - **Ölüm (İrreversibl hasar)**
 - **Onkozis (Onkotik nekroz):** Hipoksi, iskemi ve membran hasarı
 - Koagulasyon nekrozu
 - Kazeöz nekroz
 - Likefaktif nekroz
 - Gangren
 - Yağ nekrozu
 - **Apoptozis (apoptotik nekroz)**

■ İrreverzibl hücre hasarı-ölümünün temel özellikleri;

- Mitokondriyal fonksiyonun düzeltme yeteneğinin kaybı
- Hücresel membran hasarının varlığı

Bu olaylara yol açan mekanizmalar hücre sitozolüne Ca^{++} girişi ile başlatılır. Ca girişi hücrede fosfolipazlar, proteazlar, ATPaz ve endonükleazları aktive eder ve sonuçta membran hasarı ve ölüm olur.

Örn: Örneğin kalp infarktından sonra kalp kası hücre ölümünü azaltmak için Ca-kanal blokörleri verilir.

-İrreverzibl Hücre Hasarı-

NEKROZ (ONKOTİK NEKROZ)

Canlı organizmada doku ve hücrelerin yersel ölümüne **nekroz** denir.

Hücre ölümü programlı ve yavaş yavaş gelişirse buna da **nekrobiyoz** adı verilir.

Otoliz

- Canlının ölümünden sonra nekropsi (otopsi) yapılmaya kadar geçen sürenin uzun olması halinde hücre ve dokuların kendi enzimleri vasıtasıyla eritilmesine **otoliz (autolysis)** adı verilir.

- **Heteroliz:** Bir canlıda vücuttaki bazı hücrelerin (nötrofil lökosit) ürünleriyle diğer hücrelerin ölmesine *heteroliz* adı verilir.

NEKROTİK HÜCRELERDEKİ MORFOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

■ Nekrozda

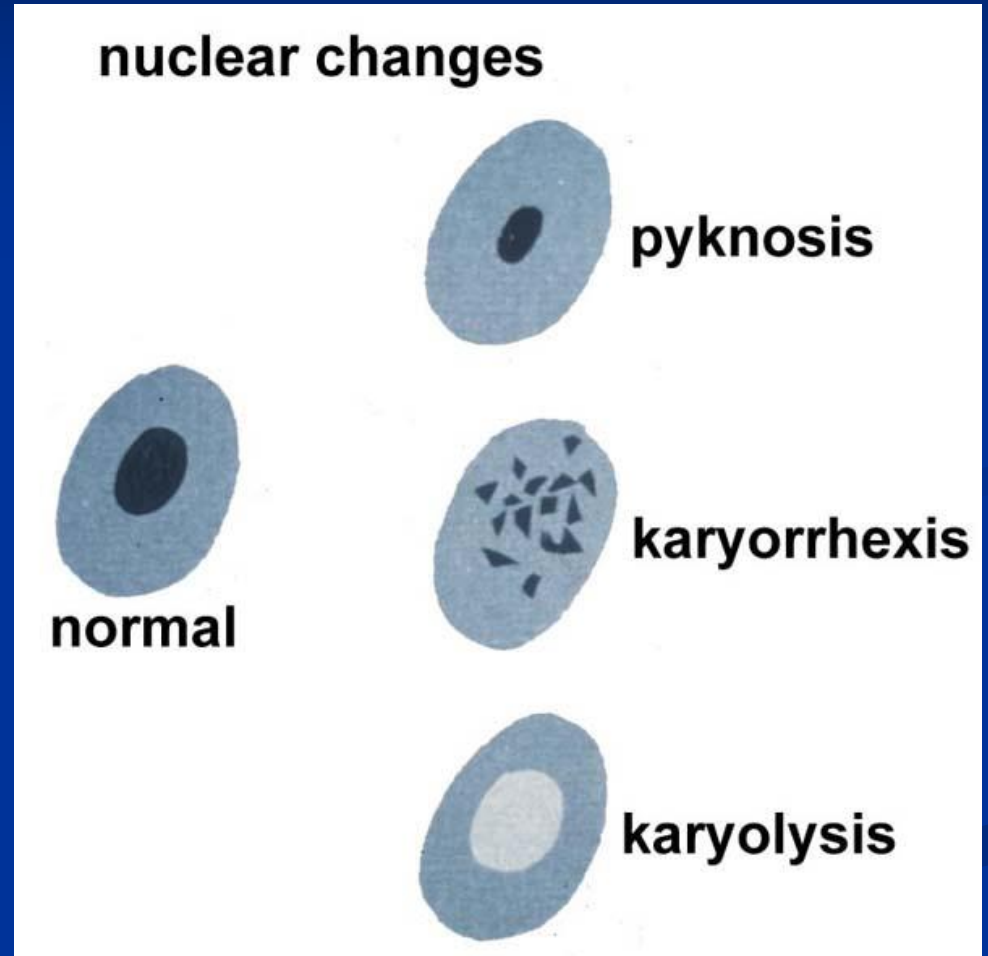
- hücrenin önce **sitoplazma**sında
- sonra **çekirdeği**nde değişiklikler meydana gelir.

Sitoplazmadaki değişiklikler:

- Sitoplazmadaki glikojenin tüketilmesi:
- Sitoplazmanın eozinofilik boyanması:
- Sitoplazmoliz:

Çekirdekteki değişiklikler:

- Piknoz
- Karyoreksis
- Karyolizis



Piknoz:

- Nekroz olayında hücre çekirdeğinde oluşan ilk değişiklik olup çekirdeğin büzüşüp küçülmesi ve hematoksilen ile koyu renkte boyanması ile karakterizedir.
- Bunun sebebi ölüme ilgili yıkım sonucu serbest hale gelen nükleik asitlerin hematoksileni fazla tutmasındandır.
- Nukleolus seçilemez.
- Epitel ve sinir hücrelerinde iyi şekilde görülür.

Karyoreksis:

- Piknozdan sonraki değişiklik olup, **çekirdeğin parçalanmasıdır**.
- Kromatin önce çekirdek membranında toplanır, daha sonra çekirdek membranı parçalanır ve kromatinler sitoplazma içinde tanecikler halinde serpilmiş görünümündedir.
- Karyoreksis en tipik olara **Ruam** hastalığında ve **apseler** ile **purulent eksudatlarda** görülür.

Karyolizis:

- Bu dönemde çekirdek eriyerek gözden silinir.
- Çekirdekte serbest hale gelen nükleik asitler yıkımlandığı için çekirdek bazik boyalarla boyanma yeteneğini kaybetmiştir.

NEKROZUN SEBEPLERİ

- Kimyasal sebepler (Eksojen, Endojen)
- Mekanik ve Fiziksel sebepler (uzun süre basınç, Yüksek ve düşük ısı, Ultraviyole ve röntgen ışınları, radyoaktif maddeler ve elektririk akımı)
- Beslenme (tromboz, emboli, organ vaziyet değişiklikleri)
- Sinirsel sebepler
 - Enfeksiyöz sebepler (Bakteri, virus, mantar, parazit)

NEKROZ ÇEŞİTLERİ

1. Koagülasyon nekrozu
 - Kazeifikasyon nekrozu:
2. Likefaksiyon (kollikuasyon) nekrozu:
3. Yağ Nekrozu
4. Zenker Nekrozu
5. Fibrinoid Nekroz

Koagülasyon nekrozu

- Bu nekroz türünde esas değişiklik sitoplazma proteinlerinin pıhtılaşmasıdır.

Sebepleri;

- **İnfarktüs** gibi lokal iskemi olayları
- **Bakteriyel toksinler** (nekrobasilloz)
- **Lokal etkili zehirler** (civa klorid)
- **Isı, elektirik veya x-ışınları** gibi sebeplere bağlı olarak gelişen orta dereceli yanıklar
- **İskelet kasında zenker nekrozu** olguları
- **Bazı viral hastalıklar**

Makroskobik olarak;

- Nekroza uğrayan dokunun yapısı bozulmaz.
- Nekrotik doku genellikle keskin sınırlı, soluk sarımtırak renkli ve homojen olup, kıvamı normal dokudan farklıdır.
- Fokal nekroz alanları çoğunlukla **yangısal bir kuşakla** çevrilidir
- Nekroz alanında kanamalara sık rastlanır. Bu kanamalar diffüz nekroz olaylarında genellikle yaygın fokal nekroz alanlarının çevresinde ise peteşiyel tarzdadır.

Mikroskopik olarak

- Sitoplazma eozinle koyu pembe renkte boyanır.
- Hücrelerin membranı uzun süre bozulmadan kalır ve hücrenin iç yapısı belirsiz olduğu halde hücre sınırları seçilebilir. Bu nedenle nekroz alanında **doku hayali görünümü** vardır.
- Çekirdekte piknoz karyoreksis ve karyolizis görülebilir.
- Daha sonra hücre membranı erir ve parçalanır.
- Birbirine komşu olan hücrelerin koagüle sitoplazmaları birleşerek pembe, granüler bazende homojen görünümde bir alan belirir.
- Nekrotik alanın erimesi ve ortadan kaldırılması ancak nötrofil lökositler ve histiyositlerle olur.

Kazeifikasyon Nekrozu (Caseous necrosis):

- Koagulasyon nekrozunun özel bir türüdür.
- En sık insan ve sığır **tüberküloz**unda görüldüğünden bu hastalık için karakteristiktir.
- Ayrıca **aspergilloz, bruselloz, tulerami, koyunların pseudotüberkülozu**, insanlarda **sifilis** gibi bazı hastalıklarda da görülür.
- Nekrotik doku, sarımsı renkte, sert, kuru ve kolay ufalanabilen bir yapıdadır.
- Neroze doku, bu görünüm ve yapısı ile süt pıhtısına veya peynire benzediği için **kazeifikasyon (peynirleşme)** nekrozu adını almıştır.

- Kazeifikasyon nekrozunda hücrelerin sınırları ve boyanma yetenekleri tamamen kaybolmuştur.
- Nekrotik doku granüllü bir yapıda ve her tarafı aynı görünümde bir kitle halindedir.
- Koagulasyon nekrozunda olduğu gibi doku hayali görülmez.

Likefaksiyon (kollikuasyon) nekrozu:

- Tam yıkımlanmayla sonuçlanan hızlı, enzimatik hücre ölümlerine likefaksiyon nekrozu denir.
- Genellikle irin oluşumuna (apse) sebep olan bakteriyel hastalıklarda ve merkezi sinir sisteminde görülür.
- Bakteriyel hastalıklarda nötrofil lökositlerden proteolitik enzimler salınır ve bu nedenle irin, likefaksiyon nekrozunun bir bulgusudur.

- Beyin dokusu ve omurilik dokusu, şiddetli anoksik ve toksik zedelenmelere hızlı enzimatik sindirim şeklinde cevap verir ve bu yolla erime alanları oluşur.
- Likefaksiyon nekrozunun bir türü olan bu duruma **malasi** adı verilir.

Makroskopik olarak;

- Genellikle sarı beyaz renkli bir içerikle dolu düzensiz ve yumuşak duvarlı boşluklar görülür.
- Apse olgularında ise irin birikimleri vardır.

Mikroskobik olarak;

- Nekrotik bölge sınırları belirgin olmayan ve düzensiz şekilli boşluklar halindedir.
- Boşluğun içinde pembe renkli, protein yapısında çökeltiler bulunabilir.
- **Apse** olgularında ise irin olarak isimlendirilen erimiş bir materyal vardır.

Yağ Nekrozu (fat necrosis-Steatitis)

Çeşitli nedenlerle yağ dokusunda oluşan nekrozdur. Bazen nekrozla birlikte yangı bulunduğundan **steatitis** olarak da tanımlanabilir.

NEDENLERİ:

- Beslenmeye Bağlı-lipomatosis-sığır
- Pankreatik yağ nekrozu-enzim salınımı.
- Bilateral abdominal yağ nekrozu-atlar-nedeni bilinmiyor.
- Fescue otuna bağlı yağ nekrozu-
- Viral yağ nekrozu-fareler.
- Ketotik yağ nekrozu-yağlı sığırlar ve koyunlar.
- Donmaya bağlı yağ nekrozu- koyun
- Perirenal yağ nekrozu-geyik- muhtemelen bitkisel.
- İskemik yağ nekrozu-saplı lipomalara bağlı.
- Traumatik yağ nekrozu.
- Mikotik yağ nekrozu-inek.
- İdiopatik yağ nekrozu-
- Sklerotik subkutan yağ nekrozu- kedi.
- Spontan yağ nekrozu-rat.
- Vit E eksikliğine bağlı yağ nekrozu

- **Akut pankreas nekrozu** gibi sebeplerle, **lipazlar** çevre dokularında, hatta damarlara girerek uzak bölgelerdeki yağ dokularında nekrozlar oluştururlar. Buna **enzimatik yağ nekrozu** denir.
- Lipazlar, yağ hücrelerindeki trigliseridleri parçalayarak nekroz oluştururlar.
- Bu tip nekrozlar genellikle **omentum**, **periton** ve diğer **karın içi yağ dokularında** görülür.

- **Travmatik yağ nekrozu** ise basınç ve mekanik sebeplerle oluşur.
- Daha çok **karın, sternum ve ekstremitelerdeki derialtı yağ dokusu** ile dişilerde **meme dokusunda** şekillenir.
- Travma nedeniyle yağ hücrelerinin membranı yırtılarak nötral yağlar serbest hale gelir.

Makroskobik olarak;

- Nekroze alanlarda normal yağ dokusunun parlak görünümünü kaybolur ve bu bölgeler **matlaşmış, beyazımsı** kitleler veya hafif granüler bir hal alır.
- **Tebeşir tozu** gibi beyaz çökeltiler meydana gelir.

- **Mikroskopik olarak;**
- **Lipositlerde nekrozun yanı sıra**
 - kolesterin kristalleri,
 - yabancı cisim dev hücreleri ve
 - kalsifikasyona rastlanır.
- **Bu bulgular yağ nekrozunu otolizden ayırır.**

Zenker Nekrozu

- Sadece çizgili kas dokusunda oluşan ve hiyalin dejenerasyonundan sonra meydana gelen bir çeşit koagulasyon nekrozudur.
- Sarkoplazmadaki proteinli maddelerin pıhtılaşması ile şekillenir.

- En tipik olarak **kuzu, buzağı ve oğlaklarda beyaz kas hastalığında** görülür,
- Bazı sistemik ve lokal enfeksiyonlar sırasında **mikroorganizmaların ürettikleri toksinlerin** etkisiyle de oluşabilir.

Makroskopik olarak;

- Çizgili kaslar şişkin ve açık renkli

Mikroskopik olarak;

- Kas lifleri şişkin,
- Homojen pembe renkte
- Sitoplazmik sitriasyon kaybolmuştur.

Fibrinoid Nekroz

- Genellikle aşırı duyarlılık reaksiyonları sonucunda **küçük ve orta çaplı damarların duvarında** görülür.
- Bu tip nekroza özellikler **musküler arterlerde**
 - **koriza gangrenoza bovum,**
 - **viral diyare mukozal hastalık,**
 - **atların viral arteritisi,**
 - **civa zehirlenmesinde,**
 - **periarteritis nodoza** rastlanır.

NEKROZUN SONU

Herhangi bir dokuda meydana gelen nekroz genellikle çeşitli yollarla vücuttan atılır.

- Rezorbsiyon ya da kist oluşumu
- Apse oluşumu
- Sekestrasyon
- Deskuamasyon ve kabuk atma
- Organizasyon
- Kalsifikasyon
- Gangren
- Atrofi
- Rejenerasyon

GANGREN

- Nekroz olayına sekonder faktörlerin işe karışması (**saprofit bakterilerle** kontamine olması) sonucu oluşan yaygın doku nekrozuna **gangren** denir.
- Mikroskobik olarak koagulasyon ve likefaksiyon nekrozları bir arada bulunur.
- Nekrozun bir tipi olarak daha çok **klini**
tanımlama dır

Makroskopik görünümlerine göre gangren üçe ayrılır

- Kuru gangren (mumifikasyon)
- Yaş gangren
- Gazlı gangren

Kuru Gangren

- Gangrende eğer irin yapıcı bakteriler yoksa nekrotik doku suyunu kaybederek kurur. Buna **kuru gangren** adı verilir.
- Donmalarda
- Çavdar mahmuzu zehirlenmelerinde (*Claviceps purpureae*'nin ürettiği ergotaminin vazokonstriktör etkisi) ile bu tip gangren oluşur.

- Bu tip gangren kan veya sıvıdan fakir veya nekrozun yavaş geliştiği dokularda meydana gelir.
- Nekrotik doku büzüşmüş, kuru, soğuk ve koyu kahve siyah renktedir.

Yaş Gangren

- Eğer nekroz olayına **irin yapıcı bakteriler** karışmış **ise** iskemi ve enfeksiyonun birleşmesi sonucu kokuşma (putrefaksiyon) gelişir ki buna yaş gangren denir.
- Bu tip gangrene daha çok **akciğer, barsak** ve **uterus** gibi iç organlarda rastlanmaktadır.
- **Aspirasyon pnömonsı** sonrasında akciğerde yaş gangren oluşabilir.
- Barsaklarda volvulus rotasyon ve invaginasyon gibi **barsak vaziyet değişikliklerinde** hemorajik nekroz şekillenmesi bu gangren için önemli bir örnektir.

Makroskobik olarak;

- Yaş gangren şekillenmiş doku
 - sulu,
 - yumuşak,
 - kokuşma bakterilerinin nekroza katılması nedeniyle şekillenen kükürtlü hidrojeniden dolayı pis kokulu,
 - şekillenen kükürtlü hidrojenin kan pigmentleriyle birleşmesi sonucu kirli yeşil-siyah renktedir ve
 - bu dokular kolayca parçalanabilir.

- Gerek kuru gerekse yaş gangren canlı dokudan daha şişkin kırmızımsı veya mavimsi renkte keskin bir sınırla ayrılır.
- Nekrotik doku ile sağlam doku arasındaki bu sınır hiperemi ve yangısal reaksiyon sonucu oluşur ve **demarkasyon bölgesi** adını alır.
- Demarkasyon bölgesi sistemik enfeksiyon oluşumunu engeller.

Gazlı Gangren:

- Bu tip gangrende nekroz olayına gaz yapan bakteriler (*Clostridium spp.*) karışır ve ortamda gaz kabarcıkları şekillenir.
- Gangrenli bölge çıtırtılı kesilir ve çok pis kokuludur.
- **Malign ödem, yanıkara** ve insanlarda **spesifik olmayan yara enfeksiyonlarında** bu tip bir gangren meydana gelir.

Mikroskobik olarak;

- Hem koagulasyon hem de likefaksiyon nekrozu görülür
- Nekrotik doku içerisinde iri çomak şeklinde bakteriler vardır.
- Gaz kabarcıkları görülür.

Gangrenin Sonuçları;

- Kuru gangrene uğrayan dokular **genellikle yerinden düşer ve geri kalan kısım iyileşir.**
- Akciğer, uterus, barsak gangreni ile yanıkara ve malign ödem hastalıkları çoğunlukla **ölümle** sonuçlanır.
- Gangrenli dokuda proteinli maddelerin yıkımı sonucu toksik atıklar ortaya çıkar ve bu maddelerin kana karışması sonucu **toksemi** meydana gelir
- Saprofit bakterilerin kana karışması sonucu **sapremi** meydana gelir.

Apoptozis

Apo-ayrılma, uzaklaştırma Ptosis=prolapsus

- Apoptozis, hücrenin kendi ölümüne neden olan yıkıcı bir mekanizmanın aktivasyonu sonucu oluşan programlanmış hücre ölümüdür.
- Apoptozis, organizmada istenmeyen hücrelerin ölümüne neden olan ve bir dizi gen ürünü tarafından düzenlenen olaylar serisidir.

Apoptozis ve Nekroz arasındaki farklar

Apoptosis	Necrosis
Fizyolojik ya da patolojiktir	Daima patolojiktir
Tek hücrelerde görülür	Hücre kümelerindedir
Enerjiye bağımlıdır	Enerjiye bağlı değildir
Hücre sel küçülme vardır	Hücre sel şişkinlik vardır
Membran bütünlüğünü korur	Membrane bütünlüğünü kaybeder
Mitochondria and cytochromeC'nin rolü vardır	Mitochondrinin rolü yoktur
Lizozomal enzimler sızmaz	Lizozomal enzimler sızar
Karakteristik çekirdek değişiklikleri olur	Çekirdek kaybı olur
Apoptotic cisimler oluşur	Oluşmaz
DNA ayrılır	DNA ayrılması olmaz
Specific proteazların aktivasyonu vardır	Aktive olmazlar
Kontrol edilebilir bir süreçtir.	Kontrol edilemez
Evrimsel olarak değişikliğe uğramaz	Değişikliğe uğrar
Ölü hücreler makrofajlar veya komşu hücreler tarafından sindirilir	Ölü hücreler nötrofiller ve makrofajlar tarafından sindirilir.

Fizyolojik apoptozis

- Gelişim sürecinde (Embriyogenez sırasında hücrelerin programlı olarak yok edilmesinde, organogenezin bazı evrelerinde önemli yer tutar.)
- Endometrium ya da uterus involusyonu gibi erişkinlerde hormon ilişkili involusyonlar.
- Deri ve barsakta prolifere olan hücre grubundaki bazı hücrelerin yok edilmesi.
- Yangısal ve immun hücrelerin ölümü.
- Kendi kendine aktive olan lenfositlerin eliminasyonu.
- Sitotoksik T lenfositler tarafından şekillenen hücre ölümü (virus tümör ve transplanta karşı savunma mekanizması).

Patolojik apoptozis

- Zararlı etki sonucu şekillenen hücre ölümü.
(Radyasyon, antikanser ilaçları, ısı ve hipoksi gibi).
- Bazı viral hastalıklardaki hücresel hasar.
- Akıtıcı kanal tıkanıklığı sonrası parankimal organlardaki patolojik atrofi.
- Tümörlerdeki hücre ölümü.
- Onkotik nekrozda da görülebilir.

Apoptozise uğrayan hücrelerde meydana gelen morfolojik değişiklikler

- Hücre büzüşmesi
- Kromatin kondensasyonu (Bu olay apoptozisin en karakteristik özelliğidir. Nükleus bölünerek iki ya da daha fazla parçaya bölünebilir.)
- Sitoplazmik çıkıntıların ve **apoptotik cisimlerin** oluşması
- Komşu sağlıklı hücreler tarafından apoptotik hücre ya da cisimciklerin fagositozu

- Mitokondriyal (Intrinsic) Yol
- Ölüm Reseptor (Extrinsic) Yolu

Apoptozis örnekleri

- Büyüme faktörlerinin yetmezliği-Bcl-2 aracılı
- DNA hasarı-p53 aracılı apoptozis
- Hatalı oluşan proteinlerin birikimi-kaspazların aktivasyonu
- Kendi dokusuna reaksiyon gösteren lenfositlerin apoptozisi-Fas (CD95) ölüm reseptörlerinin aktivasyonu
- Sitotoksik T lenfosit aracılı apoptozis-Fas aracılı

Apoptotik hücrelerin temizlenmesi

Fagositozla olur! Fagositoz nasıl uyarılır?

- **Fosfatidilserin-** normal hücrede plazma membranının iç yüzünde olmasına rağmen apoptotik hücrede dış yüze çıkar ve makrofajlarca tanınmasını sağlar.
- **Apoptotik hücreler bazı solubl faktörler salgılar-fagositozu uyarır,**
- **Hücre yüzeyinde adeziv glikoproteinlerin ekspresyonu artar-fagositozu uyarır**