

Robbins ve Cotran

HASTALIĞIN PATOLOJİK TEMELİ CEP KİTABI

MITCHELL
KUMAR
ABBAS
FAUSTO

Çeviri Editörü

ÖZDAMAR



baskı

POCKET COMPANION TO
Robbins and Cotran

PATHOLOGIC BASIS OF DISEASE



GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ



Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease kitabının 7. (ve en yeni) baskısının yayımlanması, *Cep Kitabının* buna uyumlu olarak güncellenmesini zorunlu kılmıştır. “Büyük Kitap”ta yer alan maddeler üzerinde çok sayıda düzeltme yapılmış olması bu *Cep* sürümünde yeni materyalin kısa ve yoğunlaşmış bir şekilde yazılması için önemli değişikliklerin yapılmasını gerektirmiştir. Bununla birlikte, her zaman olduğu gibi, *Cep Kitabının* güncel bir kılavuz kitap olmasından daha fazlası da tasarlanmış ve üç önemli amaç dikkate alınarak hazırlanmıştır:

- Tanıtıcı kısa açıklamalarla birlikte *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease* kitabının 7. baskısındaki ilişkili sayfa numaralarına gönderme yapılarak ana kitapta daha detaylı olan bölümlerin okunmasını ve anlaşılmasını kolaylaştırmak.
- Öğrencilerin dikkatlerini öncelikle vermeleri gereken esas materyali bulmalarına yardımcı olmak.
- Geniş bir bilgi hazinesinin gözden geçirilmesinde yararlı bir araç olarak hizmet etmek.

Cep Kitabının (bir cebe uymasını sağlamak amacıyla) boyutlarını sınırlamak için çok çalıştık; ana kitaptaki güncellenmiş yazım zenginliği bu durumu özellikle zorlaştırdı. Sonuç olarak, fazla miktardaki ifadeyi sınırlamaya yardımcı olması için mümkün olduğu kadar tablolar ve açıklayıcı şekiller kullanıldı (bir resim en az bin kelimeye bedeldir). Ayrıca, alışlageldiği üzere *Cep Kitabı* her organ sistemi hastalığı bölümünün başlangıcında yer alan normal anatomi ve fizyoloji hakkındaki tartışmaları içermemektedir; ileri bilgiler içeren yeni “kutu”lara—maalesef—kısıtlı derecede yer verilmiştir. Kullanışlı bir ölçüyü sağlamak için, ana kitabı süsleyen birçok makroskopik ve histolojik şekil kopyalanmamıştır. Buna rağmen, *Cep Kitabının* büyük kitabın lezzetini ve heyecanının büyük bölümünü koruduğuna ve gerçekten uygun bir “kılavuz” olduğuna inanıyoruz. Bu, büyük ölçüde ana kitaptaki mükemmel (ve daha ötesi) bilgileri gönüllü olarak özetleyen ve en temel elemanlarına indirgeyen birçok katılımcının çabası ve çalışkanlığı ile mümkün olmuştur. Fazla yazmak her zaman daha kolaydır; kısa yazmak ise gerçekten zor bir iştir.

—Yapacak çok şeyi, fakat çok az zamanı olan—iş başından aşkın tıp öğrencileri veya yoğun olarak çalışanlar bu kitabı patoloji hakkında tek bilgi kaynağı olarak kullanmaya yönelebilir, buna karşı sizi uyarmalıyız. *Cep Kitabı* ana bilgi ve bulguları içerir; daha kapsamlı, sunumları zenginleştiren tartışmaları içer-

mez. Bu nedenle, bu kısaltılmış patoloji özetinin her ikisinin de hazzını ve değerini artıracak şekilde ana kitabın kılavuzu olarak kullanılacağını umuyoruz. *Cep Kitabı*, önceki sürümlerinde olduğu gibi ana kitap ile her bakımdan ve ayrıntılı biçimde çapraz olarak karşılaştırılmıştır; okuyucu istediği konuyu Büyük Kitap içinde kolayca bulabilir.

Rick Mitchell
Vinay Kumar
Abul Abbas
Nelson Fausto

Çeviri Editörü Önsözü



“Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease” Kitabı 7. baskısı için hazırlanmış olan “Cep Kitabı”nın çevirisini sunmaktan gurur duyuyoruz. Ana kitaptaki bilgileri çok başarılı bir biçimde, niteliğinden kayıp vermeden özetleyen bu kitabın çevirisine katılan değerli hocalarıma ve meslektaşlarıma; inceleme ve düzeltilmesinde çok değerli katkıları olan genç meslektaşlarım Yrd. Doç. Dr. Burak Bahadır ve Yrd. Doç. Dr. Banu Doğan Gün’e, bana bu kitabın çeviri editörü olma onurunu veren Güneş Tıp Kitabevleri sahipleri Sayın Ali Aktaş ve Sayın Murat Yılmaz’a, organizasyon için Nuran Karacan’a, dizgi ve düzeltmeler için Olcay Taşdemir’e içtenlikle teşekkür ederim.

Her yönüyle orijinal baskı ile aynı özelliklere sahip olmasına çalışılan ve okudukça bilimsel merakı, heves ve heyecanı uyandıran bu kitapta çeviri metni ayrıntılı olarak incelendi. Çeviride görev alanların engin hoşgörüsü sayesinde kullanılan dil “günümüz Tıp Türkçesi” temel alınarak homojen hale getirilmeye çalışıldı. Bazı ifade ve terimlerin ardına daha iyi anlaşılmalara amacıyla kısa açıklamalar ve notlar (çevirmenin notu, ç.n.; ve çeviri editörünün notu, e.n.) eklendi. Düzeltilmesi ve en az düzeye indirilmesi için yoğun çaba gösterilmesine rağmen gözden kaçan hatalarımız için özür diliyor, hoşgörünüze sığınıyoruz.

Büyük emek verilerek çevirisi yapılan bu kitabı, özveri ile bizi destekleyen ve yetiştiren ailelerimize ve hocalarımıza ithaf ediyor ve Türk Tıp ve Patoloji eğitimine katkıda bulunmasını diliyorum.

Prof. Dr. Şükrü Oğuz ÖZDAMAR
Çeviri Editörü



KISIM I GENEL PATOLOJİ

- BÖLÜM 1** Hücresel Adaptasyonlar, Hücre Zedelenmesi ve Hücre Ölümü 3
- BÖLÜM 2** Akut ve Kronik İnflamasyon 27
- BÖLÜM 3** Doku Yenilenmesi ve Onarım: Rejenerasyon, İyileşme ve Fibrozis 52
- BÖLÜM 4** Hemodinamik Bozukluklar, Tromboembolik Hastalık ve Şok 69
- BÖLÜM 5** Genetik Hastalıklar 89
- BÖLÜM 6** İmmün Sistem Hastalıkları 117
- BÖLÜM 7** Neoplazi 149
- BÖLÜM 8** İnfeksiyöz Hastalıklar 183
- BÖLÜM 9** Çevresel ve Beslenmeye Bağlı Hastalıkların Patolojisi 212
- BÖLÜM 10** Süt Çocukluğu ve Çocukluk Çağı Hastalıkları 248

KISIM II ORGAN SİSTEMLERİNİN HASTALIKLARI

- BÖLÜM 11** Kan Damarları 267
- BÖLÜM 12** Kalp 288
- BÖLÜM 13** Kırmızı Kan Hücresi ve Kanama Bozuklukları 317
- BÖLÜM 14** Beyaz Kan Hücreleri, Lenf Nodları, Dalak ve Timus 339
- BÖLÜM 15** Akciğer 376

BÖLÜM 16	Baş ve Boyun 401
BÖLÜM 17	Gastrointestinal Sistem 410
BÖLÜM 18	Karaciğer ve Safra Yolları 446
BÖLÜM 19	Pankreas 476
BÖLÜM 20	Böbrek 483
BÖLÜM 21	Alt Üriner Sistem ve Erkek Genital Sistemi 510
BÖLÜM 22	Kadın Genital Sistemi 532
BÖLÜM 23	Meme 551
BÖLÜM 24	Endokrin Sistem 561
BÖLÜM 25	Deri 604
BÖLÜM 26	Kemikler, Eklemler ve Yumuşak Doku Tümörleri 630
BÖLÜM 27	Periferik Sinir ve İskelet Kası 659
BÖLÜM 28	Santral Sinir Sistemi 673
BÖLÜM 29	Göz 709
	İndeks 721

KISIM I



GENEL PATOLOJİ



Hücresel Adaptasyonlar, Hücre Zedelenmesi ve Hücre Ölümü

Çeviri: Dr. Gaye Güler Tezel, Dr. Işıl Yıldız

GİRİŞ (s. 4)

Patoloji, insan hastalıklarının yapısal ve fonksiyonel nedenlerinin araştırılmasıdır. Patolojinin özünü oluşturan hastalık sürecinin dört yönü şunlardır:

- Hastalığın nedeni (*etioloji*)
- Hastalık gelişiminin mekanizması (ları) (*patogenez*)
- Hastalık tarafından hücreler veya dokularda oluşturulan yapısal değişiklikler (*morfolojik değişiklik*)
- Morfolojik değişikliklerin fonksiyonel sonuçları (*klinik önem*)

GENEL BAKIŞ (s. 4)

Normal hücre fonksiyonu fizyolojik gereksinimler ile hücre yapısı ve metabolik kapasitesinin sınırlamaları arasında denge gerektirir ki sonuç kararlı durum veya *homeostasis*'dir. Hücreler hafif şiddetteki streslere yanıt olarak kararlı durumlarını korumak için fonksiyonel durumlarını değiştirebilirler. Daha yoğun fizyolojik stresler veya olumsuz patolojik uyarılar (zedelenme), (i) adaptasyon, (ii) geri dönüşlü zedelenme, veya (iii) geri dönüşsüz zedelenme ve hücre ölümü ile sonuçlanır (Tablo 1-1). Bu yanıtlar bir bütün halinde hücre yapı ve fonksiyonunun progresif (ilerleyici) bozukluğu olarak kabul edilebilir.

- *Adaptasyon*, fizyolojik veya patolojik uyarılar, hücreyi değiştiren bununla birlikte ekzojen uyarılara karşı hücrenin canlılığını koruyan, yeni bir durum oluşturduğunda ortaya çıkar. Bu değişiklikler,

Hiperplazi (artmış hücre sayısı, s. 6)

Hipertrofi (artmış hücre kitlesi, s. 7)

Atrofi (azalmış hücre kitlesi, s. 9)

Metaplazı (olgun bir hücre tipinin bir diğerine dönüşümü, s. 10)'yi kapsar.

4 Hücrel Adaptasyonlar, Hücre Zedelenmesi ve Hücre Ölümü

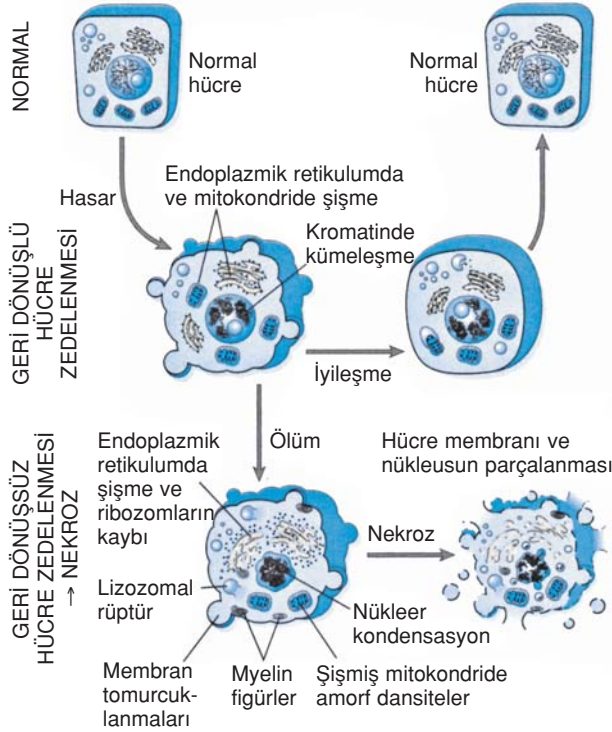
TABLO 1-1 **Zedelenmeye karşı Hücrel Yanıtlar**

Zedelenmeyi Oluşturan Uyarının Özelliği ve Şiddeti	Hücrel Yanıt
Bozulmuş fizyolojik uyarılar - Artmış talep, artmış geliştirici uyarı (örn., büyüme faktörleri, hormonlar) - Azalmış besinler, uyarı - Kronik irritasyon (kimyasal veya fiziksel)	Hücrel adaptasyonlar - Hiperplazi, hipertrofi - Atrofi - Metaplazi
Azalmış oksijen; kimyasal zedelenme; mikrobiyal enfeksiyon - Akut ve kendini sınırlayan - İlerleyici ve şiddetli (DNA zedelenmesi dahil) - Hafif derecede kronik zedelenme	Hücre zedelenmesi: - Akut geri dönüşlü zedelenme - Geri dönüşsüz zedelenme→ hücre ölümü Nekroz Apoptoz - Birçok organelde subselüler değişimler
Genetik veya akkız metabolik değişimler	Hücre içi birikimler; kalsifikasyonlar
Kümülatif subletal zedelenme ile birlikte uzamış yaşam süresi	Hücrel yaşlanma

- Geri dönüşlü zedelenme uyarı ortadan kaldırırsa veya zedelenme nedeni hafif şiddette ise normale dönüştürülebilen patolojik hücre değişimlerini belirtir.
- Geri dönüşsüz zedelenme uyarılar hücrenin adaptasyon kapasitesini aştığında (geri dönüşü olmayan noktanın ötesinde) ortaya çıkar ve hücre ölümüne neden olan kalıcı patolojik değişimleri belirtir. Hücre ölümünün morfolojik ve mekanik iki paterni *nekroz* ve *apoptozdur* (Şekil 1-1 ve Tablo 1-2). Nekroz her zaman patolojik bir süreci gösterirken, apoptoz ayrıca birçok normal fonksiyonun da bir parçası olabilir (örn., embriyogenezde) ve her zaman hücre zedelenmesi ile ilişkili olması şart değildir:

TABLO 1-2 **Nekroz ve Apoptozun Özellikleri**

Özellik	Nekroz	Apoptoz
Hücre büyüklüğü	Genişlemiş (şişmiş)	Azalmış (büzülme)
Nükleus	Piknoz → karyoreksis → karyolizis	Nükleozom boyutunda parçalara ayırılma
Plazma membranı	Parçalanmış	Sağlam; özellikle lipidlerin oryantasyonunda değişmiş yapı
Hücrel içerikler	Enzimatik sindirim; hücre dışına sızabilir	Sağlam, apoptotik cisimlerde salınabilir
Çevrede inflamasyon	Sık	Yok
Fizyolojik veya patolojik rol	Her zaman patolojik (geri dönüşsüz hücre zedelenmesinin doruk noktası)	Sıklıkla fizyolojik (istenmeyen hücrelerin eliminasyon yolu), özellikle DNA zede- lenmesi gibi bazı hücre zedelenme formları son- rasında patolojik olabilir



ŞEKİL 1-1 Normal hücrenin ve geri dönüşlü ve geri dönüşsüz hücre zedelenmesindeki değişimlerin şematik görünümü. Geri dönüşlü zedelenme hücre ve organellerinin yaygın şişmesi, plazma membranının kabarcıklanması, endoplazmik retikulumdan ribozomların ayrılması ve nükleer kromatinde kümeleşme ile karakterizedir. Geri dönüşsüz hücre zedelenmesine geçiş hücrenin şişmesinde artma, lizozomlarda şişme ve yıkım, şişmiş mitokondride büyük amorf birikimlerin varlığı, hücre membranında yıkım ve belirgin nükleer değişiklikler-nükleer kondensasyon (yoğunlaşma, e.n.) (piknoz), daha sonra parçalara ayrılma (karyoreksis) ve nükleusun erimesi (karyolizis)-ile karakterizedir.

- *Nekroz* hücre ölümünün şiddetli hücre şişmesi, proteinlerin denatürasyonu ve koagülasyonu, hücrel organellerin yıkımı ve hücre rüptürünü içeren daha sık görülen tipidir. Genellikle, komşu dokudaki hücrelerin büyük kısmı etkilenir.
- *Apoptoz* hücrel komponentlerin düzenli biçimde dağılmasını kapsayan internal bir “intihar” programının aktivasyonu ile hücre öldüğünde görülür. Çevre dokuda minimal harabiyet vardır. Morfolojik olarak, kromatin yoğunlaşması ve parçalanması görülür.

HÜCRE ZEDELİNMESİNİN NEDENLERİ (s. 11)

- *Oksijen yetersizliği (hipoksi)* aerobik solunumu ve dolayısıyla adenozin trifosfat (ATP) oluşturma yeteneğini etkiler. Hücre zedelenmesi ve ölümünün, çok önemli ve sık görülen bu nedeni aşağıdakilerin sonucudur:

6 Hücre Adaptasyonlar, Hücre Zedelenmesi ve Hücre Ölümü

İskemi (kanlanmanın kaybı)

Yetersiz oksijenizasyon (örn., kardiyorespiratuvar yetmezlik)

Kanın oksijen taşıma kapasitesinde kayıp (örn., anemi, karbon monoksit zehirlenmesi)

- Travma, sıcak, soğuk, radyasyon ve elektrik şokunu içeren *fiziksel ajanlar* (Bölüm 9).
- Terapötik ilaçlar, zehirler, çevresel kirlilik etkenlerini ve “sosyal uyaranları” (alkol ve narkotikler) içeren *kimyasal ajanlar ve ilaçlar*
- Virüsler, bakteriler, mantarlar ve parazitleri içeren *infeksiyöz ajanlar* (Bölüm 8).
- Otoimmün hastalıklar (Bölüm 6) ve enfeksiyona yanıtı izleyen hücre zedelenmesini (Bölüm 2) içeren *immünolojik reaksiyonlar*
- Kromozomal değişiklikler ve spesifik gen mutasyonları gibi *genetik düzensizlikler* (Bölüm 5)
- Protein-kalori yetersizliği veya spesifik vitaminlerin kaybı ve aşırı beslenmeyi içeren *beslenme dengesizlikleri*

HÜCRE ZEDELLENMESİNİN MEKANİZMALARI (s. 14)

Biyokimyasal Mekanizmalar

Hücre zedelenmesinden sorumlu biyokimyasal mekanizmalar komplekstir fakat konuyla ilgili birkaç kural ile toparlanabilir:

- Zedeleyici uyarana karşı hücrenin yanıtı, zedeleyici etkenin tipine, süresine ve şiddetine bağlıdır.
- Zedelenmenin sonuçları, zedelenen hücrenin tipine, durumuna ve adaptasyon yeteneğine bağlıdır.
- Beş temel hücre içi komponentin biri veya daha fazlasındaki anormallikler hücre zedelenmesi ile sonuçlanır:

Mitokondrial oksidatif fosforilasyon ve ATP üretimini kapsayan *aerobik solunum*

Hücre membranının bütünlüğünün korunması, hücre ve organellerde iyonik ve ozmotik homeostaz için kritiktir.

Protein sentezi

Hücre iskeleti

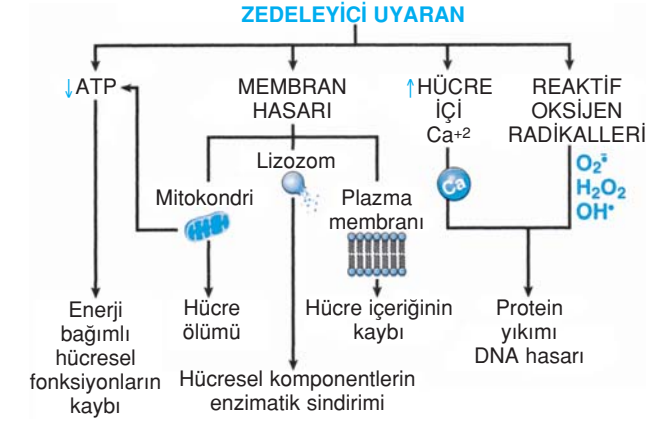
Genetik materyalin bütünlüğü

Hücre içi Mekanizmalar

Hücre zedelenmesi beş genel hücre içi mekanizmanın biriyle gerçekleşir (Şekil 1-2). Hücrenin yapısal ve biyokimyasal elemanlarının birbirleriyle çok yakın karşılıklı ilişki gösterdiğini dolayısıyla zedelenmenin başlangıç bölgesine bakılmaksızın sekonder etkilerin hızla diğer elemanlara yayıldığını vurgulamak önemlidir.

ATP Azalması (s. 14)

Azalmış ATP sentezi ve ATP azalması hem iskemik hem de toksik zedelenmenin sık görülen bir sonucudur. ATP glikoliz (anaerobik, verimsiz) ve oksidatif fosforilasyon ile mitokondride (aerobik, verimli) üretilir. Hipoksi artmış anaerobik glikoliz ile glikojen azalmasına, artmış laktik asit üretimine ve hücre içi asidoza neden olur. ATP aynı zamanda membran transportu, iyonik gradyanın (özellikle



ŞEKİL 1-2 Hücre zedelenmesinde hücrel ve biyokimyasal hasar bölgeleri.

Na^+ , K^+ ve Ca^{2+}) korunması ve protein sentezi için kritik derecede gereklidir; azalmış (verimsiz) ATP sentezi bu yolları dramatik olarak etkiler.

Mitokondrial Hasar (s. 15)

Mitokondrial hasar direkt olarak hipoksi veya toksinlere bağlı olarak görülebileceği gibi artmış sitozolik Ca^{2+} , oksidatif stres veya fosfolipid yıkımı sonucu da görülebilir. Hasar protonları dışarı sızdırır ve oksidatif fosforilasyonu sağlayan elektromotor potansiyelin kaybına yol açan yüksek-iletken kanalların (*mitochondrial permeability transition veya MPT*; mitokondrial geçirgenlik bağlantısı, e.n.) oluşmasıyla sonuçlanır. Hasara uğramış mitokondri ayrıca sitokrom c'yi sızdırır, bu durum apoptozu tetikleyebilir (aşağıya bakınız).

Hücre içi Kalsiyumun Girişi ve Kalsiyum Homeostazının Kaybı (s. 15)

Sitozolik kalsiyum enerji-bağımlı transport ile çok düşük düzeylerde tutulur; iske mi ve toksinler Ca^{2+} 'un plazma membranından geçerek girişine ve mitokondri ile endoplazmik retikulumdan Ca^{2+} salınımına neden olabilir. Artmış sitozolik kalsiyum membran fosfolipidlerini yıkan fosfolipazları; membran ve hücre iskeleti proteinlerini yıkan proteazları; ATP azalmasını hızlandıran ATPazları ve kromatin parçalanmasına neden olan endonükleazları aktive eder.

Oksijen-Kaynaklı Serbest Radikallerin Birikimi (s. 16)

Bu kısmen indirgenmiş, yüksek oranda reaktif, kararsız oksijen molekülleri bir kez oluştuğunda otokatalitik zincir reaksiyonu (buna *yayılma* denir) ile ek olarak serbest radikal oluşmasına neden olur. Serbest radikaller lipidleri (zincir yıkımı ile birlikte çift bağların peroksidasyonu), proteinleri (oksidasyon ve parçalanma) ve nükleik asitleri (tek zincir kırıkları) hasara uğratar. Serbest radikal oluşumu şu yollarla meydana gelir:

- Radyan enerji absorpsiyonu (örn., ultraviyole ışığı, X ışınları); iyonize radyasyon suyu hidroksil ($\text{OH}^\cdot$) ve hidrojen ($\text{H}^\cdot$) serbest radikallerine hidrolize edebilir.

8 Hücre Adaptasyonlar, Hücre Zedelenmesi ve Hücre Ölümü

- Ekzojen kimyasalların veya ilaçların enzimatik metabolizması (örn., karbon tetraklorür).
- Normal metabolik süreçler sırasında gerçekleşen redüksiyon-oksidasyon (indirgenme-yükseltgenme, e.n.) reaksiyonları. Normal solunumda dört elektronun eklenmesiyle oksijenin suya bir dizi redüksiyonu az miktarda reaktif ara ürünler oluşturur: *Süperoksit anyon radikali* (O_2^-), *hidrojen peroksit* (H_2O_2) ve *hidroksil iyonları* (OH^-).
- Geçiş metalleri (örn., demir ve bakır) serbest radikal oluşumunu katalize edebilir.
- Önemli bir kimyasal mediyatör olan *nitrik oksit* (NO) doğrudan serbest radikal gibi hareket edebilir veya diğer yüksek derecede reaktif formlara dönüşebilir.

Neyse ki, serbest radikaller yapıları gereği kararsızdır ve genellikle kendiliğinden yıkılırlar. Ek olarak pek çok sistem serbest radikal inaktivasyonuna katkıda bulunur:

- *Antioksidanlar* ya serbest radikal oluşumunu baskılar veya oluşan serbest radikalleri temizlerler. Bunlar içinde E ve A vitaminleri, askorbik asit ve glutatyon yer alır.
- Geçiş metalleri tarafından oluşturulan reaktif formların etkileri depo ve transport proteinlerine (örn., *transferrin*, *ferritin*, *laktoferrin* ve *seruloplazmin*) bağlanarak en aza indirilir.
- Serbest radikal-temizleyen *enzim* sistemleri hidrojen peroksiti (*katalaz*, *glutatyon peroksidaz*) ve süper-oksit anyonunu (*süperoksit dismütaz*) katabolize eder.

Membran Geçirgenliğinde Defektler (s. 18)

Membranlar toksinler, fiziksel ve kimyasal ajanlar, litik kompleman komponentleri ve perforinler ile direkt veya tanımlanan önceki olaylar ile indirekt olarak hasara uğrayabilir. Artmış plazma membran geçirgenliği hücre içi ozmolariteyi olduğu kadar enzimatik aktiviteyi de etkiler. Değişmiş organel membran aktivitesi organellerin fonksiyonlarını da etkileyecektir.

GERİ DÖNÜŞLÜ VE GERİ DÖNÜŞSÜZ HÜCRE ZEDELENMESİ (s. 19)

Limitler içerisinde yukarıda tanımlanmış tüm hücre zedelenmesi değişiklikleri dengelenebilir ve hücreler zedelenme azaldığında normale dönebilir (*geri dönüşlü zedelenme*). Bununla beraber, devamlı veya aşırı zedelenme hücrelerin yaygın hücre membran hasarı, lizozomal şişme ve ATP sentezinde yetersizlik ile birlikte mitokondrial vakuolizasyonla ilişkili olan *geri dönüşsüz zedelenme* eşliğinden geçmelerine neden olur (bakınız Şekil 1-1). Hücre dışı kalsiyum hücreye girer, hücre içi kalsiyum depoları salınır ve membranların, proteinlerin, ATP ve nükleik asidi katabolize eden enzimlerin aktivasyonuna yol açar. Proteinler, gerekli koenzimler ve ribonükleik asitler geçirgenliği artmış plazma membranından kaybedilir ve hücreler ATP'nin yeniden meydana getirilmesi için yaşamsal önemi olan metabolitleri sızdırır.

Geri dönüşlü zedelenmeden geri dönüşsüz zedelenmeye geçişi saptamak zordur, ancak aşağıdaki iki fenomen daima zedelenmenin geri dönüşsüz olduğunu gösterir:

- Orijinal zedelenmenin ortadan kalkmasından sonra bile *mitokondrial disfonksiyonu tersine çevirme yetersizliği* (ATP üretiminde eksiklik)
- Membran fonksiyonlarında ağır bozukluğun gelişmesi

Hücre içi enzim ve proteinlerin anormal şekilde geçirgen plazma membranından kan dolaşımına sızması hücre ölümünün önemli bir klinik göstergesidir.

Kalp kası kreatin kinaz enziminin ve kontraktıl bir protein olan troponinin spesifik bir izoformunu; hepatositler transaminazları ve hepatik safra duktus epitelinde de alkalin fosfatazın ısıya-dirençli bir izoformunu içerir. Bu dokulardaki geri dönüşsüz zedelenme sonuç olarak kanda bu proteinlerin dolaşım düzeylerinde artış ile kendini gösterir.

HÜCRE ZEDELLENMESİ VE NEKROZUN MORFOLOJİSİ (s. 19)

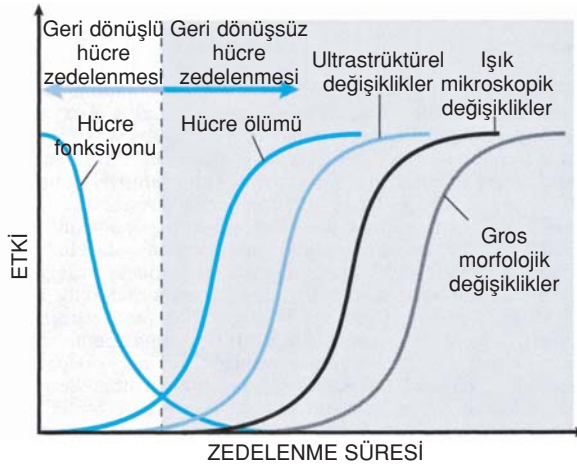
Zedelenme morfolojik olarak görünür olmadan çok önce hücre fonksiyonlarında kayba yol açar. Morfolojik değişiklikler ancak hücredeki kritik biyokimyasal sistem bozulduktan bir süre sonra görünür hale gelir; zedelenme ile morfolojik değişiklik arasındaki süre, bu değişikliği göstermede kullanılan metoda bağlıdır (Şekil 1-3). Bununla beraber, bir kez gelişince geri dönüşlü ve geri dönüşsüz zedelenmenin (*nekroz*) ikisi de karakteristik özelliklere sahiptir.

Geri Dönüşlü Zedelenme (s. 19)

- *Hücre şişmesi* hücre iyon ve sıvı homeostazını koruyamadığı zaman ortaya çıkar (büyük oranda plazma membranındaki enerji-bağımlı iyon pompalarının aktivitesindeki kayba bağlı).
- *Yağlı değişiklik* sitoplazmik lipid vakuollerle kendini gösterir, özellikle yağ metabolizması ile ilişkili veya ona bağımlı olan hücrelerde görülür (örn., hepatositler ve myokardiyal hücreler).

Nekroz (s. 21)

Yaşayan doku veya organlardaki hücre ölümünü izleyen morfolojik değişikliklerin toplamıdır. Temel morfolojik değişikliklerin altında iki süreç yatar:



ŞEKİL 1-3 Hücre zedelenmesinde biyokimyasal ve morfolojik değişikliklerin zamanlaması.

10 Hücresel Adaptasyonlar, Hücre Zedelenmesi ve Hücre Ölümü

- Proteinlerin denatürasyonu
- Organellerin ve diğer sitozolik komponentlerin enzimatik sindirimi

Pek çok ayırıcı özellik vardır: Nekrotik hücreler standart hematoksilen-eozin (H&E) boyamasında yaşayan hücrelerden daha *eozinofilik* (pembe)'dir. Glikojen kaybına bağlı olarak "*glassy*" (*donuk*, e.n.) görünürler, vakuole olabilirler; hücre membranları parçalanmıştır. Nekrotik hücreler kalsiyum tuzlarını çekebilir; bu özellikle nekrotik yağ hücreleri için doğrudur (yağ sabunu oluşumu). Nükleer değişiklikler içinde *piknoz* (küçük, yoğun nükleus), *karyolizis* (soluk, dağılmış nükleus) ve *karyoreksis* (parçalanmış nükleus) yer alır. Nekrozun genel doku paternleri şunlardır:

- Hücre ve doku çatısının korunduğu, protein denatürasyonunun hakim olduğu *koagülasyon nekrozu* (s. 21) en sık görülen paterndir. Bu patern beyin hariç tüm dokularda hipoksik ölümün karakteristiğidir. Nekrotik doku ya heterolize (invaze eden lökositlerin lizozomal enzimleriyle sindirim) veya otolize (hücresinin kendi lizozomal enzimleriyle sindirim) uğrar.
- Otoliz veya heteroliz protein denatürasyonundan daha baskınsa *likefaktif nekroz* (s. 22) görülür. Nekrotik bölge yumuşak ve sıvıyla doludur. Bu tip nekroz en sık lokalize bakteriyel infeksiyonlarda (apseler) ve beyinde izlenir.
- *Kazeöz nekroz* (s. 22) tüberküloz lezyonunun karakteristiğidir; gros olarak yumuşak, kolay parçalanan "peynirimsi" materyal ve mikroskopik olarak hücre kalıntıları içeren amorf eozinofilik materyal olarak görünür.
- *Yağ nekrozu* (s. 22) yağ dokusunda izlenir; lipaz aktivasyonu (hasarlı pankreatik hücreler ve makrofajlardan) trigliseridlerden yağ asiti salar, sonradan kalsiyum ile kompleks yaparak sabun oluşturur. Gros olarak, bunlar beyaz, tebeşirimsi bölgelerdir (*yağ sabunlaşması*); histolojik olarak hücre sınırlarında belirsizlik ve kalsiyum birikimi vardır.

HÜCRE ZEDELLENMESİ VE NEKROZ ÖRNEKLERİ (s. 23)

İskemik ve Hipoksik Zedelenme (s. 23)

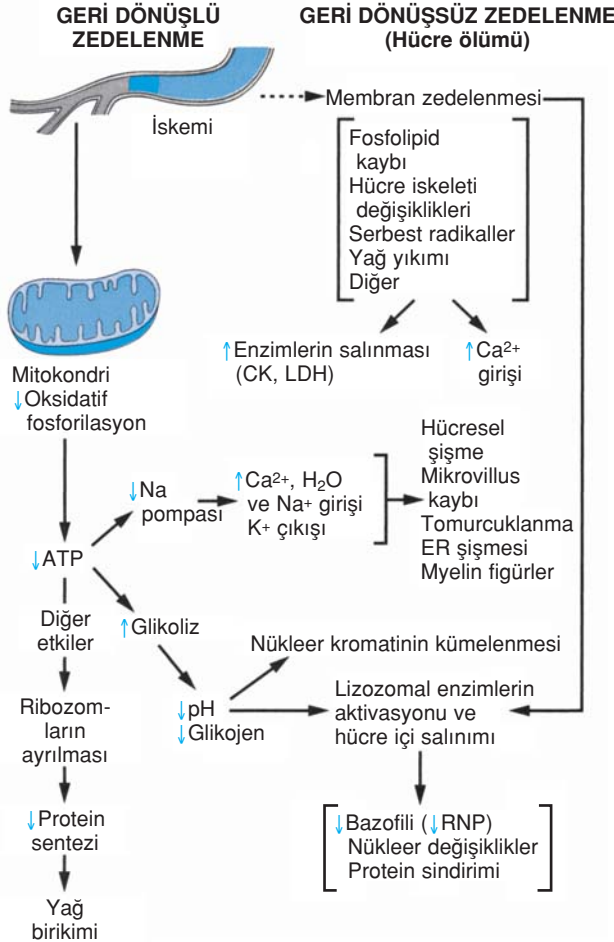
İskemi ve hipoksik zedelenme klinik tıpta en çok karşılaşılan hücre zedelenmesi tipleridir. Hipoksi oksijen taşıma kapasitesinde azalmadır; iskemi (belirgin olarak hipoksiye de yol açar) azalmış kan akımına bağlıdır. Hipoksi tek başına olduğunda dokulara glikoliz için substratların taşınmasına ve biriken artık maddelerin (örn., laktik asit) uzaklaştırılmasına izin verir; İskemi buna izin vermez, dolayısıyla tek başına hipoksiden daha hızlı olarak doku zedelenmesi oluşturur eğilimindedir.

İskemi çok sayıda biyokimyasal yolağın ve yapısal eleman bütünlüğünün ilerleyici bozunumuna yol açar. Belli bir noktaya kadar bu tip bir zedelenme kompanse edilebilir ve kan akımı (ve özellikle oksijen) tekrar sağlanırsa etkilenen hücreler düzelebilir (*geri dönüşlü zedelenme*). "Dönüşü olmayan nokta" aşıldığı zaman hücrelerin enerji üretim mekanizmaları onarılamayacak kadar hasar görür (*geri dönüşsüz zedelenme*). Bu durumda kan akımının tekrar sağlanması zedelenmeyi daha da artırabilir, buna *reperfüzyon zedelenmesi* adı verilir ve myokardiyal infarkt ve inme sonrasında doku zedelenmesine katkıda bulunduğundan klinik olarak önemlidir.

Gerİ Dönüşlü Zedelenme

Hipoksi mitokondrilerin ATP üretiminde kayba yol açar; ATP azalmasının başlangıçta geri dönüşlü olan çok sayıda etkisi vardır (Şekil 1-4):

- Na⁺/K⁺-ATPaz membran transportunun yetersizliği sodyumun hücre içine girmesine ve potasyumun hücre dışına çıkmasına yol açar; ayrıca hücre içine Ca²⁺ geçişinde hızlanma ve hücre içi depolardan Ca²⁺ salınımı da olur. Bu net madde kazancına izootmotik olarak hücre içinde suyun artması, *hücre şişmesi* ve endoplazmik retikulumun dilatasyonu eşlik eder. Hücre şişmesi metabolik yıkım ürünlerinin hücre içinde birikmesine bağlı olarak gelişen *ozmotik yük* ile de artar.



ŞEKİL 1-4 Geri dönüşlü ve geri dönüşsüz iskemik hücre zedelenmesindeki olayların tahmini gelişim süreci. ATP azalması ana rolü oynamakla birlikte iskemi de direkt olarak membran zedelenmesine neden olabilir. CK, kreatin kinaz; ER, endoplazmik retikulum; LDH, laktat dehidrojenaz; RNP, ribonükleoprotein.

12 Hücrel Adaptasyonlar, Hücre Zedelenmesi ve Hücre Ölümü

- *Hücrel enerji metabolizmasında değişiklikler meydana gelir. Hipokside hücreler enerji üretimi için anaerobik glikolizi kullanır (glikojenden elde edilen glukozun metabolize edilmesi). Bunun sonucu olarak laktik asit birikimi ve azalmış hücre içi pH'sı ile birlikte glikojen depoları hızla tüketilir.*
- Protein sentezindeki azalma granüler endoplazmik retikulumdan ribozomların ayrılmasına neden olur.

Geri Dönüşsüz Zedelenme

Bundan önce bahsedilen tüm değişiklikler oksijenlenme tekrar sağlanırsa geri dönüşlüdür. Eğer iskemi devam ederse, geri dönüşsüz zedelenme –büyük ölçüde ATP düzeyindeki azalmanın ve membran disfonksiyonunun (özellikle mitokondrial membranlarda) şiddetine bağlı olarak– meydana gelir.

- ATP azalması mitokondrial membranda MPT değişimini başlatır; por (gözenek, e.n.) oluşumu membran potansiyelinde azalmaya ve çözelti içindeki maddelerin diffüzyonuna neden olur.
- ATP azalması elektron taşıma zincirinin çözünebilen bir elemanı olan ve apoptozun başlatılmasında anahtar rol üstlenen sitokrom c'yi serbestleştirir (aşağıya bakınız).
- Artmış sitozolik kalsiyum membran fosfolipazlarını aktive eder. Bu da fosfolipidlerde ilerleyici kayba ve membran zedelenmesine yol açar. Azalmış ATP aynı zamanda fosfolipid sentezini de azaltır.
- Artmış sitozolik kalsiyum hücre içi proteazları aktive ederek hücre iskeleti ara elemanlarının bozunmasına yol açar. Bu da özellikle hücre şişmesi durumunda hücre membranını gerilme ve yırtılmaya duyarlı hale getirir.
- Serbest yağ asitleri ve lizofosfolipidler fosfolipid yıkımı sonucu iskemik hücrelerde birikir. Bunlar membranlara direkt olarak toksiktir.

İskemi-Reperfüzyon Zedelenmesi (s. 24)

İskemik dokulara kan akımının tekrar sağlanması geri dönüşlü olarak hasarlanan hücrelerin düzelmesine yol açabilir veya geri dönüşsüz hasar gelişmiş ise sonucu etkileyebilir. Ancak, iskemik etkinin şiddetine ve süresine bağlı olarak, kan akımının tekrar sağlanmasından sonra da apoptoz veya nekroz mekanizmaları üzerinden ek olarak hücre ölümü meydana gelebilir. Bu süreç karakteristik olarak nötrofilik infiltratlar ile ilişkilidir. Bu ek hasara reperfüzyon zedelenmesi adı verilir ve myokard infarktüsü, akut böbrek yetmezliği ve inme'de klinik olarak önemlidir. Reperfüzyon zedelenmesinin altında çok sayıda mekanizma yatar:

- Reoksijenasyon sırasında parankimal ve endotelial hücrelerden ve infiltre eden nötrofillerden artmış oksijen kaynaklı serbest radikal üretimine bağlı olarak yeni zedelenmeler meydana gelebilir. Tekrar kanlanan dokuda, hasarlı mitokondrilere eksik oksijen indirgenmesi veya doku hücrelerindeki veya dokuyu infiltre eden inflamatuvar hücrelerdeki normal oksidaz aktivitesi nedeniyle süperoksit anyonları oluşur. Antioksidan savunma mekanizmaları radikal birikimine katkıda bulunacak şekilde azalabilir.
- Reaktif oksijen türevleri mitokondri iyileşmesini engelleyen ve hücre ölümüne neden olan MPT'yi aktive eder.
- İskemik zedelenme inflamasyona ve dolaşımdaki polimorfonükleer lökositlerin toplanmasına neden olur (Bölüm 2). Hipoksik parankimal ve endotel-

yal hücrelerdeki sitokin ve adezyon moleküllü ekspresyonlarındaki artışa bağlı olarak ardından ortaya çıkan inflamasyon daha fazla zedelenmeye neden olur. Kan akımının yeniden sağlanması ile reperfüzyon lokal inflamatuvar hücre infiltrasyonunu *arttırabilir*.

- *Kompleman* aktivasyonu da olaya karışabilir; kompleman sistemi normal olarak konak savunmasında rol alır (Bölüm 6). İskemik dokularda biriken bazı IgM antikorları kan akımının tekrar sağlanması sonrasında ve kompleman proteinleri antikorlara bağlandıktan sonra aktive olarak hücre zedelenmesine ve inflamasyona neden olur.

Kimyasal Zedelenme (s. 25)

Kimyasal zedelenme iki genel mekanizma ile meydana gelir:

- *Direkt olarak* bazı kritik moleküler komponentlere bağlanarak (örn., civa klorür hücre membranı protein sülfidril gruplarına bağlanır, ATPaz-bağımlı transportu inhibe eder ve geçirgenlik artışına neden olur).
- *İndirekt olarak*, reaktif toksik metabolitlere dönüşerek. Toksik metabolitler ya membran protein ve lipidlerine direkt olarak kovalent bağla bağlanarak veya daha sıklıkla reaktif serbest radikallerin oluşması ile sonuçta hücresel zedelenmeye yol açarlar. Karbon tetraklorür ve asetaminofen buna iki örnektir.

APOPTOZ (s. 26)

Programlı hücre ölümü (*apoptoz*) çok sıkı olarak kontrol edilen hücre içi bir intihar programının etkin hale gelmesi sonucunda meydana gelir. Apoptozun fonksiyonu, çevredeki hücrelere ve konağa çok az zarar vererek istenmeyen hücrelerin seçici olarak ortadan kaldırılmasıdır. Hücrenin plazma membranı sağlam kalır, ancak yapısı o kadar değişir ki apoptotik hücre fagositoz için çok kuvvetli bir hedef haline gelir. Ölü hücre, içeriği çevreye sızmadan hızla ortadan kaldırılır. Böylece bu yolak ile hücre ölümü konakta inflamatuvar bir yanıtı ortaya çıkarmaz. Bu nedenle apoptoz membran bütünlüğünde bozulma, hücrelerin enzimatik sindirimi ve sıklıkla konak yanıtı ile karakterli olan nekrozdan temel olarak farklıdır (bakınız Tablo 1-2). Buna karşın apoptoz ve nekroz bazen aynı anda bulunabilir ve bazı ortak özellikleri ve mekanizmaları paylaşabilirler.

Apoptoz Nedenleri (s. 26)

Apoptoz fizyolojik veya patolojik olabilir.

Fizyolojik Nedenler

- Embriyogenez sırasında programlı hücre yıkımı
- Erişkinlerde dokuların (örn., endometrium, prostat) hormona bağımlı involüsyonu
- Prolifere olan hücre popülasyonlarında (örn., intestinal kript epiteli) hücre sayısını sabit tutmak için hücre eksiltilmesi
- Görevini tamamlayan hücrelerin ölümü (örn., akut inflamatuvar yanıt sonrası nötrofiller)
- Potansiyel olarak zararlı “self-reaktif” lenfositlerin ortadan kaldırılması
- Sitotoksik T hücrelerince indüklenen hücre ölümü (virüsle infekte hücrelerin veya neoplastik hücrelerin ortadan kaldırılması için)

Patolojik Nedenler

- Çeşitli zedeleyici uyaranlar tarafından meydana getirilen hücre ölümü. Eğer DNA onarım mekanizmaları gelişen (örn., radyasyon veya sitotoksik ilaçlar nedeni ile) zedelenme ile baş edemez ise hücre malign dönüşüme neden olabilecek mutasyon veya translokasyon riskine girmektense apoptoz ile kendini öldürür. Birçok hafif şiddette zedeleyici uyaran (ısı ve hipoksi dahil) apoptozu başlatabilir; ancak aynı uyaranların daha büyük dozları nekroz ile sonuçlanır. Herhangi bir nedene bağlı olarak artmış MPT düzeyi apoptozu indükler. Katlanmamış proteinlerin birikimi sonucu gelişen endoplazmik retikulum stresi de apoptozu tetikler (aşağıya bakınız).
- Bazı belirli viral enfeksiyonlarda hücre ölümü (örn., hepatit).
- Parankimal organlarda kanal obstrüksiyonu sonrası gelişen patolojik atrofi (örn., pankreas)
- Tümörlerde hücre ölümü

Morfolojik Özellikler (s. 27)

Apoptozun morfolojik özellikleri (bakınız Tablo 1-2) hücre büzülmesi, kromatin yoğunlaşması ve parçalanması, hücre baloncuklaşma (blebbing, ç.n.) ve apoptotik cisimciklere parçalanma ve apoptotik cisimciklerin çevredeki sağlıklı hücreler veya makrofajlar tarafından fagosite edilmesini kapsar. İnflamasyonun bulunmaması apoptozun histolojik olarak saptanmasını zorlaştırır.

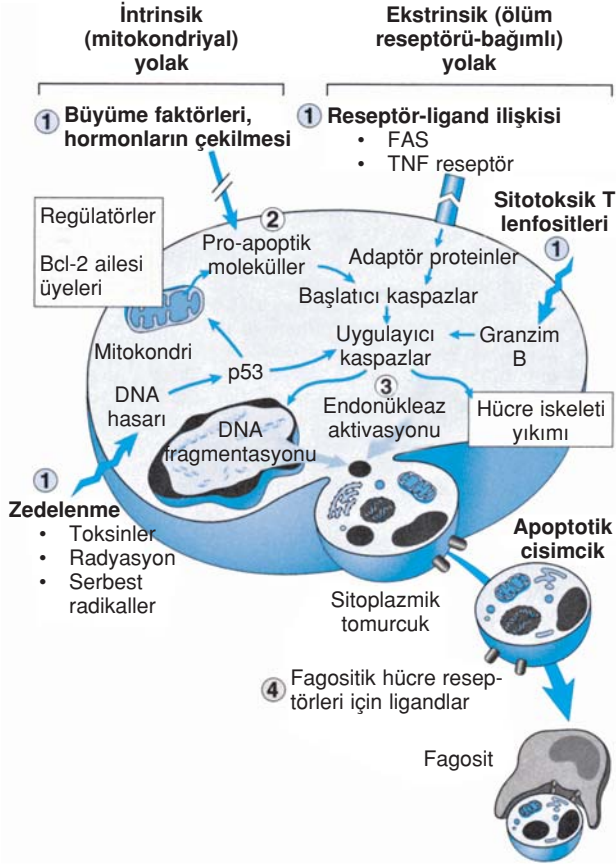
Apoptozun Biyokimyasal Özellikleri (s. 27)

- Proteinlerin bölünmesi *kaspazlar* adı verilen bir proteaz ailesi tarafından gerçekleştirilir. Bu enzimler aynı zamanda DNAazları aktive ederek nükleer DNA yıkımına yol açabilirler.
- DNA'nın internükleozomal olarak yaklaşık 200 baz çiftlik parçalara bölünmesi agaroz jel elektroforezinde karakteristik merdiven görünümüne neden olur.
- Plazma membran değişiklikleri (örn., fosfatidilserin'in plazma membranının iç yaprağından dış yaprağına taşınması) apoptotik hücrelerin fagositoz için tanınmasını sağlar.

Apoptozun Mekanizmaları (Şekil 1-5) (s. 28)

Apoptoz, birbirinden farklı şekillerde başlayıp, hepsi sonunda kaspaz aktivasyonu ile sonuçlanan bir moleküler olay dizgesi ile indüklenir. Apoptoz mekanizmaları filogenetik olarak korunmuştur; apoptoz mekanizmaları hakkında şu anki bilgilerimiz büyük oranda, gelişimi yüksek oranda tekrar edebilen bir hücre çoğalması ve bunu takiben gelişen hücre ölümü paterni ile karakterli bir nematod olan *Caenorhabditis elegans* üzerindeki çalışmalara dayanmaktadır. Mutant solucanlar üzerinde yapılan çalışmalar apoptozu başlatan veya engelleyen spesifik genlerin (*ced* genleri olarak adlandırılır, "*C. elegans* death" in kısaltması; bunların insan homologları da vardır) tanımlanmasını sağlamıştır.

Apoptoz süreci bir *başlangıç fazı* ve enzimlerin hücre ölümüne yol açtığı bir *uygulama fazı*'ndan oluşur. Apoptoz birbirinden farklı, ancak sonuçta kavuşan iki yolağa ayrılır: *Ekstrinsik* veya reseptör ile başlatılan yolağa ve *intrinsik* veya mitokondrial yolağa.



ŞEKİL 1-5 Apoptoz mekanizmaları. Apoptozun bazı majör indükleyicileri (1) Spesifik ölüm ligandları (tümör nekroz faktörü [TNF] ve Fas ligand), büyüme faktörleri veya hormonların çekilmesi ve zedeleyici ajanları (örn., radyasyon) kapsar. Bazı uyarılar (sitotoksik hücreler gibi) uygulayıcı kaspazları direkt olarak aktive ederler (sağ taraf). Diğerleri adaptör proteinler ve başlatıcı kaspazlar veya sitokrom-c'yi ilgilendiren mitokondriyal olaylarla çalışır. Apoptozun kontrol ve düzenlenmesi üzerinde (2) hücrenin ölümünü inhibe edebilen veya uyarabilen Bcl-2 protein ailesinin üyeleri etkilidirler. Uygulayıcı kaspazlar (3) nükleus ve hücre iskeleti proteinlerini degrade eden latent sitoplazmik endonükleaz ve proteazları aktive eder. Bu olay, nükleer kromatin parçalanması ve hücre iskeleti yıkımı gibi bir dizi hücre içi degradasyon dizgesi ile sonuçlanır. Sonuç (4), hücre içi organeller ve diğer sitozolik komponentleri içeren apoptotik cisimciklerin oluşmasıdır; bu cisimcikler ayrıca fagositik hücrelere bağlanma ve fagositoz için yeni ligandlar eksprese eder.

Başlangıç Fazı

Ekstrinsik (Ölüm Reseptörü) Yolağı

Ölüm reseptörleri tümör nekroz faktörü (TNF) ailesinin (örn., tip I TNF reseptörü ve Fas) üyeleridir; protein-protein etkileşimlerine katılan sitoplazmik ölüm bölgeleri bulunur. Dış ligandlarla çapraz bağlanma bu reseptörlerin multi-merize olarak çok sayıda inaktif kaspaz-8 moleküllerini birbirine yaklaştıran

16 Hücre Adaptasyonlar, Hücre Zedelenmesi ve Hücre Ölümü

adaptör proteinler için bağlanma yerleri oluşturmaya yol açar. Bu ön-kaspazların düşük düzeydeki enzimatik aktivasyonu en sonunda toplanan gruptan bir proteinin bölünmesine ve aktivasyonuna daha sonra hızlı bir kaspaz aktivasyon dizgesinin başlamasına yol açar.

İntrinsik (Mitokondrial) Yolak

Mitokondrial geçirgenlik artar ve pro-apoptotik moleküller sitoplazmaya salınır; ölüm reseptörleri görev almaz. Bcl-2 ailesinin 20'den fazla proteini normalde apoptoz düzenlenmesinde fonksiyon görür; Bcl-2 ve Bcl-x iki ana anti-apoptotik proteindir. Hücreler yaşam sinyallerinden yoksun kaldıklarında veya strese maruz kaldıklarında, Bcl-2 ve Bcl-x mitokondrial membrandan kaybedilir ve yerlerini ailenin pro-apoptotik üyeleri alır (örn., Bak, Bax ve Bim). Bcl-2/Bcl-x düzeylerinin azalması ile mitokondrial membran geçirgenliği artar ve kaspazları aktive edebilen birçok protein dışarı sızar. Örneğin, serbest kalan sitokrom-c Apaf-1 proteinine (apoptoz aktive edici faktör-1) bağlanır ve oluşan kompleks kaspaz-9 aktivasyonunu tetikler. *Intrinsik yolağın temelinde mitokondrial geçirgenliği düzenleyen pro-apoptotik ve koruyucu moleküllerin dengesi yatmaktadır.*

Uygulama Yolağı

Uygulama fazını gerçekleştiren proteolitik kaspazlar canlı türleri arasında büyük oranda korunmuştur: *Caspase* (kaspaz, ç.n.) terimindeki "c" harfi bir aktif bölge cysteine (sistein, ç.n.)'i temsil ederken, "aspaz" aspartik asit artıklarından hemen sonra bölümlene yeteneğini tanımlamaktadır. Kaspazlar apoptoz sırasında aktive oldukları sıraya göre iki temel gruba -başlatıcı ve uygulayıcı- ayrılır. Başlatıcı kaspazlar kaspaz-8 ve kaspaz-9'u içerir; aralarında kaspaz-3 ve kaspaz-6'nın da bulunduğu birçok kaspaz uygulayıcı olarak görev alır. Kaspazlar inaktif proenzimler halinde bulunur ve aktive edici bir bölünme işleminden geçmeleri gerekir; bölünme bölgeleri diğer kaspazlar tarafından veya otokatalitik olarak hidrolize edilebilir. Başlatıcı kaspaz bir kez aktive olduktan sonra, diğer kaspazların hızlı ve sıralı aktivasyonu ile ölüm programı harekete geçer. Uygulayıcı kaspazlar pek çok hücre komponenti üzerinde etkilerini gösterir; hücre iskeleti ve nükleer matriks proteinlerini parçalayarak hücre iskeletinin bozulmasına ve nükleus yıkımına yol açarlar. Nükleusta kaspazlar transkripsiyonda, DNA replikasyonunda ve DNA onarımında rol alan proteinleri parçalar; özellikle kaspaz-3 karakteristik internükleozomal DNA bölünmesine yol açan sitoplazmik bir DNAaz enzimini aktive eder.

Apoptoz Örnekleri (s. 31)

Büyüme Faktörü Yoksunluğu

Büyüme faktörü yoksunluğu ilgili hormondan yoksun kalan hormon-duyarlı hücreleri, antijenler veya sitokinler tarafından uyarılmayan lenfositleri ve "sinir büyüme faktörü"nden yoksun kalan nöronları etkiler. Apoptoz, Bcl ailesinin pro-apoptotik üyelerinin anti-apoptotik üyelerine göre relatif fazlalığına bağlı olarak intrinsik (mitokondrial) yolak tarafından tetiklenir.

DNA Hasarı

Radyasyon veya kemoterapötik ajanlar DNA hasarı ile tetiklenen mekanizmalar üzerinden apoptozu uyarır. DNA hasarlandığı zaman p53 tümör baskı-

yıcı geni birikir, bu da onarıma zaman sağlamak için hücre siklusunda duraklamaya (G_1 fazında) yol açar (Bölüm 7). DNA onarımı gerçekleşmiyor ise p53, başta Bax, Bak ve Apaf-1 olmak üzere Bcl-2 ailesinin birçok pro-apoptotik üyesinin transkripsiyonunu artırarak apoptozu tetikler. p53 yokluğunda veya mutasyonunda (örn., bazı kanserlerde) apoptoz meydana gelmez ve bu durum hücrenin sağkalımı lehinedir.

TNF Ailesi Reseptörleri

Yukarıda da tartışıldığı gibi, hücre Fas reseptörü (CD95), immün sistem hücrelerince üretilen Fas ligandı (FasL veya CD95L) ile çapraz bağlandığında apoptozu indükler. Fas-FasL etkileşimleri “self”-antijenlere reaksiyon veren lenfositlerin ortadan kaldırılması sürecinde önemlidir; Fas veya FasL mutasyonları otoimmün hastalıklara yol açar (Bölüm 6).

TNF inflamatuvar reaksiyonun önemli bir uyarandır (Bölüm 2) ve yukarıda özetlendiği gibi aynı zamanda apoptozu da tetikleyebilir. TNF'nin majör inflamatuvar fonksiyonları, transkripsiyon faktörü nükleer faktör- κ B (NF- κ B) aktivasyonu üzerinden gerçekleşir. TNF aracılı sinyaller bunu hücre sağkalımını sürdüren NF- κ B'nin inhibitörünün (I κ B) yıkımını uyarak yapar. TNF sinyalinin hücrenin yaşamasını mı sağlayacağı veya apoptozu mu uyacağı büyük olasılıkla TNF bağlanmasıyla sonra TNF reseptörüne hangi adaptörün bağlandığı ile ilgilidir.

Sitotoksik T Lenfositler

Sitotoksik T lenfositler (CTL'ler) enfekte konak hücreleri üzerindeki yabancı antijenleri tanıır (Bölüm 6) ve CTL kaynaklı bir serin proteaz olan *granzyme B*'nin hücre içine girmesini sağlayan bir transmembran por açıcı molekül olan *perforin*'i salar. Granzyme B aspartat artıklarından proteinleri böler ve böylelikle pek çok kaspazı aktive eder. Böylelikle, CTL'ler bu basamaktan önceki bütün sinyal mekanizmalarını atlayarak apoptozun uygulama fazını direkt olarak başlatırlar. CTL'ler yüzeylerinde FasL de eksprese eder ve Fas reseptörünü bağlayarak hedef hücreleri öldürürler.

Disregüle (Kontrolsüz) Apoptoz

Disregüle (çok az veya çok fazla) apoptoz pek çok hastalığın temelinde yatmaktadır.

- *Defektif apoptoz ve artmış hücre sağkalımı ile giden hastalıklar.* Uyumsuz derecede düşük apoptoz düzeyleri anormal hücrelerin sağkalımını artırabilir veya ortadan kaldırılmalarını azaltabilir. Biriken hücreler (1) özellikle p53 mutasyonu bulunan veya meme, prostat veya over gibi hormon-bağımlı organlarda *kanserlere* (Bölüm 7) ve (2) otoreaktif lenfositler ortadan kaldırılmadığında görülen *otoimmün hastalıklara* yol açar (Bölüm 6).
- *Artmış apoptoz ve aşırı hücre ölümü ile giden hastalıklar.* Normal hücrelerde belirgin kayıp ile karakterize olan bu hastalıklar arasında (1) spesifik nöron gruplarının kaybı ile giden *nörodejeneratif hastalıklar* (örn., spinal müsküler atrofiler, Bölüm 27); (2) *iskemik zedelenme* (örn., myokard infarktüsü, Bölüm 12; ve inme, Bölüm 28); ve (3) *virüsle enfekte hücrelerin ölümü* (Bölüm 8) bulunur.

ZEDELENMEYE SUBSELÜLER (HÜCRE-İÇİ) YANIT (s. 32)

Bazı durumlar hücre organelleri veya hücre iskeletinde belirgin değişiklikler ile ilişkilidir. Bu değişikliklerin bir kısmı adaptif yanıtlar kategorisine girer (homeostazın korunması), diğerleri geri dönüşlü hücre zedelenmesinin daha kronik formlarında görülürken, bir kısmı da geri dönüşsüz zedelenme durumunda izlenir.

Lizozomal Katabolizma (s. 32)

Primer lizozomlar değişik hidrolitik enzimler içeren membran bağlı organellerdir; sindirilmiş materyal içeren membrana-bağlı vakuoller ile *fağolizozom* (veya *sekonder lizozom*) oluşturmak üzere birleşirler. Lizozomal katabolizma iki farklı kaynaktan gelen materyalleri yıkıma uğratar:

- *Heterofaji*, dış ortamdan gelen materyallerin fagositoz ile alımını ve yıkımını içerir. Lökositlerce bakterilerin sindirimi, nekrotik debrilerin makrofajlarca uzaklaştırılması ve proksimal tübüllerin protein reabsorpsiyonu buna örnektir.
- *Otofaji* dejenere olmuş mitokondri ve endoplazmik retikulum gibi *hücre içi* organellerin lizozomal yıkımını kapsar. Otofaji özellikle atrofiye giden hücrelerde belirgindir.

Bazı lipidler parçalanmadan kalsa bile, lizozomal enzimler çoğu protein ve karbohidratı parçalayabilir; tamamen metabolize edilemeyen, sindirilmemiş artıklar veya anormal maddeler hücrelerde *rezidüel (artık) cisimler* olarak kalabilir veya atılabilirler. *Lipofuskin pigment* granülleri hücre içi lipid peroksidasyonundan kaynaklanan sindirilmemiş materyali temsil eder. Atmosferden inhale edilen karbon partikülleri gibi bazı sindirilemeyen pigmentler, makrofajların sekonder lizozomlarında on yıllarca kalabilir. Belli makromolekülleri yıkan bazı enzimlerde eksiklik nedeniyle ortaya çıkan kalıtsal *lizozomal depo hastalıkları* bu bileşiklerin lizozomlarda birikmesiyle sonuçlanır; bu özellikle nöronlarda problem yaratır ve ağır nörolojik anomalilere neden olur (Bölüm 5).

Düz Endoplazmik Retikulumun İndüksiyonu (Hipertrofisi) (s. 33)

Düz endoplazmik retikulum (DER) çeşitli ekzojen ajanların metabolizasyonunun gerçekleştiği, tipik olarak mikst-fonksiyonlu oksidaz (P-450) yolağını kapsayan bir hücre içi bölgesidir. Bu ajanlara uzun süre maruz kalma DER'da adaptif hipertrofiyi indükleyecektir. Dolayısıyla, belirli ilaçların (örn., fenobarbital) kronik alımı DER hacminde artışa neden olur. Bu şekildeki hipertrofi ilacın daha hızlı yıkımı ve ilaca karşı artmış tolerans ile birlikte aynı yöntemle yıkılan diğer ilaçların metabolizasyon kapasitesinde artışla sonuçlanır.

Mitokondrial Değişimler (s. 33)

Mitokondrideki değişiklikler, akut hücre zedelenmesi ve apoptozdaki kritik roller yanı sıra bazı patolojik durumlarda da rol oynar:

- Hücre hipertrofi ve atrofisinde, mitokondri sayısında da orantılı olarak artma veya azalma vardır.
- Mitokondri aşırı büyük ve anormal şekil alabilir (alkolik karaciğer hastalığında veya yetersiz beslenmede hepatositlerde görülen *megamitokondri*).
- *Mitokondrial myopatilerde* (kas hastalığının kalıtsal formu), mitokondrial metabolik defektler morfolojik olarak anormal mitokondri sayısında artış ile ilişkilidir.
- *Onkositomlar* aşırı miktarda genişlemiş mitokondri içeren hücrelerden oluşan benign tümörlerdir.

Hücre İskeleti Anomalileri (s. 34)

Hücre iskeleti mikrotübüller, ince aktin filamanlar, kalın myozin filamanlar ve çeşitli sınıf intermediyer filamanlardan oluşur. Hücre iskeleti anormallikleri hücre hareketi veya hücre içi organellerin taşınması gibi (örn., mikrotübül defektleri immotil silya veya Kartagener sendromuna yol açar) hücre fonksiyonu bozukluklarına neden olabilir. Bundan başka, hücre zedelenmesi hücre iskeleti değişikliklerine yol açabilir, örneğin; alkolik karaciğer hastalığındaki metabolik düzensizlikler intermediyer filamanların hücre içinde anormal birikimine (Malory cismi) neden olur.

HÜCRE İÇİ BİRİKİMLER (s. 34)

Hücreler pek çok maddeyi anormal miktarlarda biriktirebilirler.

- *Normal* endojen maddeler (su, protein, karbohidrat, yağ) normal (hatta artmış) oranda üretilir, fakat metabolik hız bunları uzaklaştırmak için yetersizdir (örn., karaciğer hücrelerinde yağ birikimi).
- *Normal* veya *anormal* endojen maddeler *metabolizma, paketlenme, taşınma veya bu maddelerin sekresyonunda* genetik veya akkiz hatalar sonucu birikir (örn., lizozomal depo hastalıkları veya α_1 -antitripsinin kendisini üreten karaciğer hücrelerinin endoplazmik retikulumunda biriktiği α_1 -antitripsin hastalığı).
- *Anormal ekzojen maddeler* normal hücrelerde birikebilir. Çünkü bu tip maddeleri yıkıma uğratabilecek donanımları eksiktir (örn., çevresel –dış ortamdan alınan, e.n.- karbonla yüklü makrofajlar).

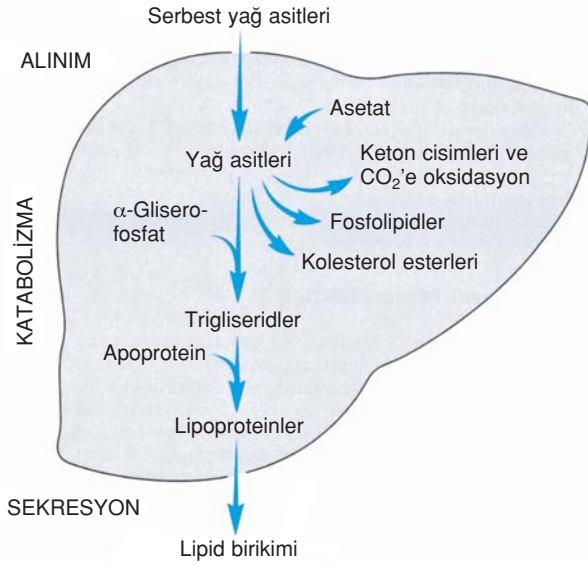
Yağlar (s. 35)

Hücrelerde trigliseridler (en sık), kolesterol ve kolesterol esterleri ve fosfolipidler birikebilir.

Steatoz (Yağlı Değişiklik)

Steatoz hücre içinde normal bir bileşen (trigliserid) biriktiği zaman oluşur, hücre içi lipidlerde mutlak bir artışa yol açar. Hemen her organda bazen ortaya çıkabilir, fakat en sık karaciğerde görülür. Karaciğerde yağlı değişiklik geri dönüşlüdür, fakat aşırı olduğunda siroza yol açabilir.

Karaciğerde nedenler arasında alkol suistimali (Birleşik Devletler’de en sık), protein malnütrisyonu, diyabet, obezite, hepatotoksinler ve anoksi yer alır. Gros olarak, yağlı karaciğerler büyük, sarı ve kaygandır; mikroskopik olarak



ŞEKİL 1-6 Yağlı karaciğerde trigliserid birikimine yol açan muhtemel mekanizmaların şematik görünümü. Karaciğer dokusuna alım, katabolizma veya sekresyon basamaklarından herhangi birindeki defekt lipid birikimi ile sonuçlanabilir.

yağ küçük, intrasitoplazmik damlacıklar veya büyük vakuoller olarak izlenir. Bu durum aşağıdaki mekanizmalardan biri nedeniyle (Şekil 1-6):

- Karaciğere serbest yağ asitlerinin aşırı girişi (örn., açlık, kortikosteroid tedavisi)
- Artmış yağ asidi sentezi
- Azalmış yağ asidi oksidasyonu (anoksi)
- Artmış α-gliserofosfata (örn., alkole sekonder) bağlı yağ asitlerinin trigliseride artmış esterifikasyonu
- Azalmış apoprotein sentezi (örn., karbontetraklorür zehirlenmesi, açlık)
- Karaciğerden bozulmuş lipoprotein sekresyonu (alkol, orotik asit verilmesi)

Kolesterol ve Kolesterol Esterleri

Kolesterol normal olarak hücre membranı sentezi veya lipidde çözünen hormonların sentezi için gereklidir; üretimi sıkı kontrol edilir, fakat çeşitli patolojik durumlarda birikim (hücre içi sitoplazmik vakuol olarak görülür) görülebilir:

- *Ateroskleroz*: Kolesterol ve kolesterol esterleri arteriyel duvardaki düz kas hücrelerinde ve makrofajlarda birikir (Bölüm 11). Hücre dışı birikimler mikroskopik olarak normal histolojik işlemler sırasında kolesterol kristallerinin çözünmesiyle oluşan yarı benzeri kavimler şeklinde görülür.
- *Xsantomalar*: Akkiz ve kalıtsal *hiperlipidemilerde*, lipidler “köpüksü” makrofajlarda ve mezenkimal hücre kümelerinde birikir.

- *İnflamasyon ve nekroz*: Lipid yüklü (köpüksü) makrofajlar zedelenmiş hücrelerden kaynaklanan membran lipidlerinin fagositozu sonucudur.
- *Kolesterolozis*: Safra kesesinin lamina propriasında kolesterol-yüklü makrofajların fokal birikimleri oluşur.
- *Niemann-Pick hastalığı, tip C*: Lizozomal depo hastalığının bu tipi kolesterol katabolizmasında yer alan bir enzimin mutasyonuna bağlıdır.

Proteinler (s. 37)

Hücre içi protein birikimi aşırı sentez, emilim veya hüresel transporttaki defektler yüzünden olabilir. Morfolojik olarak birikimler yuvarlak, eozinofilik sitoplazmik damlacıklar olarak gözükür. *Hücre içi* protein birikiminin klasik örnekleri proteinüride kronik reabsorbsiyona bağlı olarak proksimal kıvrımlı tübüler epitelde protein birikimini ve aşırı sentez nedeniyle plazma hücrelerinin endoplazmik retikulumlarını şişiren immünglobulin birikimini (*Russell cisimi* adı verilen oluşumlar) içerir. Bazı hastalıklarda (örn., amiloidoz, Bölüm 6) anormal protein öncelikle *hücre dışı* boşlukta birikir.

Bazı protein birikimlerinin altında *protein katlanması*ndaki bozukluklar yatar. Sentezden sonra kısmen katlanmış ara ürünler çok sayıda proteini de içinde hapsedebilen hücre içi agregatlar oluşturabilir. Bundan korunmak için, tipik olarak katlanmamış ara ürünler moleküler *şaperonlar* ile ilişkilendirilmek suretiyle dengelenirler; şaperonlar ayrıca proteinlerin organellere transportunda görev alır (Şekil 1-7). Değişmiş protein katlanması hastalıklara şu şekillerde neden olur:

- *Kritik proteinlerin defektif hücre içi transportu ve sekresyonu*. Protein katlanmasını yavaşlatan mutasyonların olduğu α_1 -antitripsin eksikliği buna örnektir; kısmen katlanmış ara ürünler hepatositlerin endoplazmik retikulumunda birikir. α_1 -antitripsin sekresyonundaki kayıp amfizeme yol açar (Bölüm 15). *Kistik fibrozis*de en sık görülen mutasyon klor kanal proteininin kendi şaperonundan ayrılmasını geciktirerek bu proteinin anormal katlanması ve sonrasında da degradasyonu ile sonuçlanır.
- *Anormal katlanmış protein birikimlerinin toksisitesi*. Anormal olarak katlanmış proteinlerin birikimi (örn., genetik mutasyon, yaşlanma veya çevresel faktörlere bağlı) Alzheimer, Huntington ve Parkinson hastalıklarını içeren *nörodegeneratif hastalıkların* yanı sıra amiloidozun da karakteristiğidir.

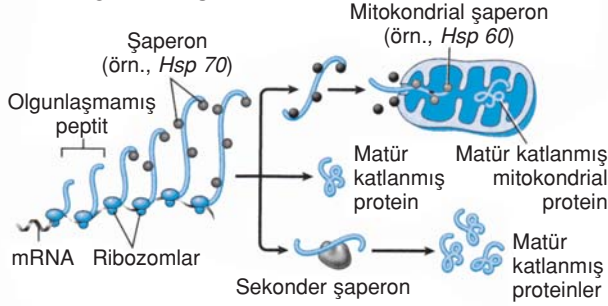
Hyalen Değişiklik (s. 39)

Hyalen değişiklik hücre içinde veya hücre dışı boşluklarda rutin H&E boyalı histolojik kesitlerde homojen, donuk pembe görünümüne neden olan herhangi bir değişikliği tanımlar. *Hücre içi hyalen değişiklik* örnekleri proksimal tübül epitelyal protein damlacıklarını, Russell cisimciğini, viral inklüzyonları ve birikmiş intermediyer filamanları (Mallory cisimciği) içerir. *Hücre dışı hyalen değişiklik*, örneğin hasarlı arteriollerde (örn., kronik hipertansiyona bağlı) muhtemelen protein ekstravazasyonu sonucu meydana gelir.

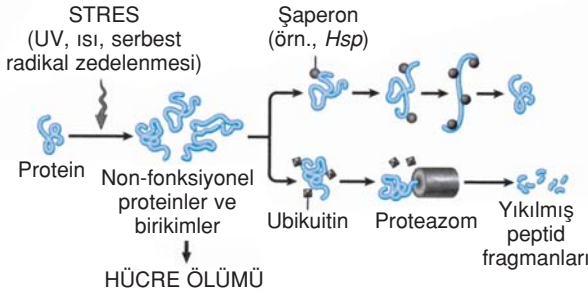
Glikojen (s. 39)

Glikojen kolaylıkla erişilebilen sitoplazmik bir enerji deposudur. Aşırı hücre içi birikimleri (şeffaf vakuoller olarak izlenirler) glikojen depo hastalıklarının

A PROTEİN ÜRETİMİ VE TOPLANMASI



B PROTEİN HASARININ ONARIMI



ŞEKİL 1-7 Protein katlanma mekanizmaları ve şaperonların rolü. A, Isı şok proteinleri ("heat shock protein" [Hsp]) gibi şaperonlar katlanmamış veya kısmen katlanmış proteinleri yıkımdan korur ve proteinleri organellere yöneltir. B, Şaperonlar yanlış katlanmış proteinleri onarır. Bu işlem etkisiz ise proteinler yıkım için proteozoma yönlendirilir. Eğer yanlış katlanmış proteinler birikirse, apoptozu tetikler. UV, ultraviyole.

da (glikojenozlar olarak isimlendirilir, Bölüm 5) ve glukoz metabolizma bozukluklarında (*diabetes mellitus*) izlenir.

Pigmentler (s. 39)

Birikmiş materyaller sıklıkla ekzojen (örn., kömür tozu) veya melanin veya hemosiderin gibi endojen pigmentlerdir.

- Ekzojen pigmentler karbon veya kömür tozunu (en sık) kapsar. Bu birikimler pulmoner makrofajlarda ve lenf nodlarında biriktiğinde *antrakozis* olarak adlandırılır. *Dövmeler* gelen pigmentler makrofajlarca alınır ve hücrenin yaşamı boyunca kalırlar.
- Endojen pigmentler şunları kapsar:

Lipofuskin "yıpranma" pigmenti olarak bilinir, sıklıkla hücre ve doku atrofi-si ile (*kahverengi atrofi*) ilişkilidir. Mikroskopik olarak ince sarı-kahverengi intrasitoplazmik granüller olarak izlenir. Pigment muhtemelen hücre membran lipid peroksidasyonu kökenli lipid, fosfolipid ve protein komplekslerinden oluşur.

Hemosiderin, hemoglobin kökenli, kümelenmiş ferritinden oluşan, altın sarısı-kahverengi granüler hücre içi bir pigmenttir. Birikim lokalize (çürükte olduğu gibi, fokal kanamanın makrofaj-aracılı metabolizmasına bağlı) olabilir. Sistemik birikim; artmış diyet demir absorpsiyonuna (*primer hemokromatoz*), bozulmuş kullanıma (örn., talasemi), hemolize veya kronik transfüzyonlara (Bölüm 18) bağlı olabilir.

Melanin, endojen, hemoglobinden köken almayan, kahverengi-siyah bir pigmenttir, melanositlerde tirozinin dihidroksifenilalanine enzimatik oksidasyonu ile oluşur.

PATOLOJİK KALSİFİKASYON (s. 41)

Patolojik kalsifikasyon iki formda olur ve kalsiyum tuzlarının anormal do-
ku birikimidir. *Distrofik kalsifikasyon* cansız veya ölmekte olan dokularda serum kalsiyum düzeyi normal iken ortaya çıkar. *Metastatik kalsifikasyon* yaşayan nor-
mal dokularda görülür ve hiperkalsemi ile ilişkilidir.

Distrofik Kalsifikasyon (s. 41)

Basitçe daha önceki bir zedelenme bölgesini yansıtabileceği gibi, önemli bir patolojinin kaynağı da olabilir. Distrofik kalsifikasyon aterosklerozda arterler-
de, hasarlı kalp kapaklarında ve nekroz bölgelerinde (koagülatif, kazeöz ve li-
kefaktif) ortaya çıkar. Kalsiyum hücre içi ve hücre dışı olabilir. Birikim sonuçta kemik hidroksiapatitine benzeyen kalsiyum fosfat kristalinin çökmesiyle olur:

- *Başlangıç (inisiyasyon, ç.n.) (nükleasyon; çekirdeklenme, e.n.)* hücre içinde ve-
ya hücre dışında gerçekleşir. *Hücre dışı* başlangıç elektrik yüklü fosfolipitler-
in içeriğinden dolayı kalsiyum konsantre eden ölü veya ölmekte olan hü-
crelerdeki membran-bağlı veziküllerde oluşur; membran-bağlı fosfatazlar
daha sonra kalsiyum-fosfat komplekslerini oluşturacak fosfatları yapar;
kalsiyum ve fosfat bağlanma siklusları tekrarlayıcıdır, sonuçta birikim
meydana gelir. *Hücre içi* kalsifikasyonun başlangıcı ölü veya ölmekte olan
hücrelerin mitokondrilerinde ortaya çıkar.
- Kristal oluşumunun *yayılması (propagasyon, ç.n.)* kalsiyum ve fosfatın kon-
santrasyonuna, inhibitörlerin varlığına ve hücre dışı matriksin yapısal
komponentlerine bağlıdır.

Metastatik Kalsifikasyon (s. 41)

Kalsiyum birikimleri vücudun her yerinde görülebilen amorf (şekilsiz, ç.n.)
bazofilik dansitelerdir. Tipik olarak herhangi bir klinik sekeli olmamasına rağ-
men aşırı birikim böbrek ve akciğer yetmezliğine neden olabilir. Metastatik kal-
sifikasyon hiperkalsemi sonucu görülür (dört temel neden):

- *Paratiroid hormonunun artmış sekresyonu* (örn., paratiroid tümörlerden kay-
naklanan hiperparatiroidizmde veya malign tümörlerden salgılanan ekto-
pik paratiroid hormon sekresyonu)
- *Kemik dokunun harabiyeti*; primer kemik iliği malignitelerinde (örn., multipl
myelom) veya diffüz iskelet metastazlarında (örn., meme kanseri), artmış
kemik yıkım ve yapımında ("turnover") (Paget hastalığı) veya immobili-
zasyonda olduğu gibi.
- D vitamini intoksikasyonu ve sistemik sarkoidozu içine alan *Vitamin D ile
ilişkili hastalıklar*

24 Hücresel Adaptasyonlar, Hücre Zedelenmesi ve Hücre Ölümü

- Fosfat retansiyonuna bağlı sekonder hiperparatiroidizme neden olan *böbrek yetmezliği ile ilişkili olarak*

HÜCRESEL YAŞLANMA (s. 42)

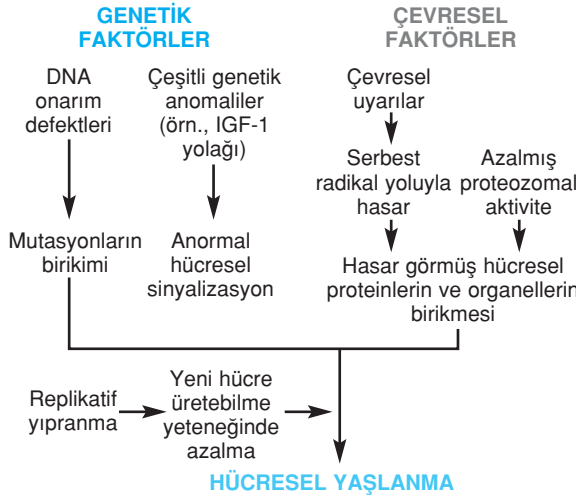
Hemen tüm organ sistemlerinde yaş ile beraber fizyolojik ve yapısal değişiklikler meydana gelir. Bireylerde yaşlanma genetik faktörler; diyet; sosyal koşullar ve ateroskleroz, diyabet ve osteoartrit gibi yaşla ilişkili hastalıkların varlığından etkilenir. Ek olarak, hücrelerde subletal hücresel ve moleküler hasarın birikmiş etkilerini yansıtan yaşla indüklenen değişiklikler organizmanın yaşlanmasında önemlidir (Şekil 1-8).

Fonksiyonel ve Morfolojik Değişiklikler

Yaşlanan hücrelerde bir dizi fonksiyonel ve morfolojik değişiklikler meydana gelir.

Azalmış Metabolik Fonksiyonlar

- Azalmış mitokondrial ATP üretimi
- Yapısal, enzimatik ve regülatör proteinlerin sentezinde azalma
- Besin alım kapasitesinde azalma
- DNA hasarında artma ve onarımında azalma
- Proteinlerde ve lipidlerde oksidatif hasar birikimi (örn., lipofuskin pigmenti)
- Protein çapraz bağlanmasına yol açan ileri glikasyon son ürünlerinin birikmesi



ŞEKİL 1-8 Hücresel yaşlanma mekanizmaları. Genetik faktörler ve çevresel uyarılar yaşlanma için karakteristik hücresel anomalileri yaratmak için bir araya gelirler. IGF-1, insulin-like growth factor-1 (insülin benzeri büyüme faktörü-1, ç.n.).

Morfolojik Değişiklikler

- İrregüler ve anormal loblu nükleuslar
- Pleomorfik ve vakuollü mitokondriler
- Azalmış endoplazmik retikulum
- Biçimi bozulmuş Golgi aparatı

Hücre Yaşlanma Mekanizmaları

Hücre yaşlanmadan sorumlu gibi görünen birbiriyle ilişkili üç süreç mevcuttur: (i) *Replikatif yıpranma* (hücrelerin replikasyon kapasitesinin sınırlanmasıdır); (ii) yaşlanma sürecini etkileyen genler; (iii) devam eden ekzojen etkilere bağlı olarak metabolik ve genetik hasarın ilerleyici birikimi.

Replikatif Yıpranma (s. 42)

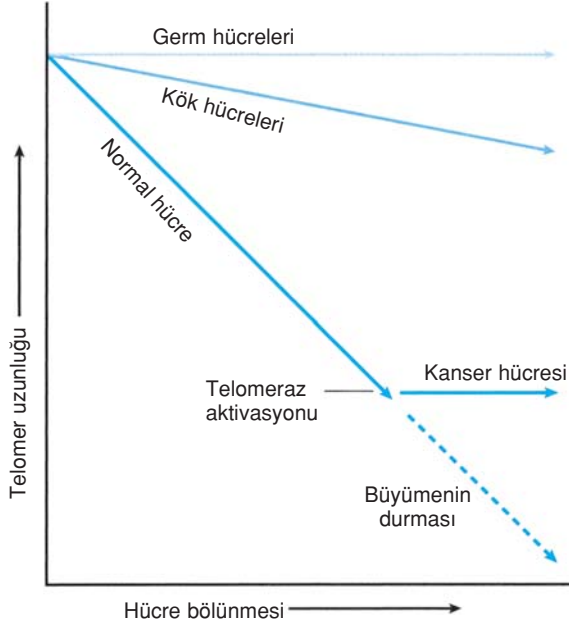
Hücre yaşlanma, kültürde normal insan diploid fibroblastlarının popülasyonlarının iki katına çıkma süresinin yaşa bağımlı olduğu (örn., *saatleri* vardır [Hayflick teorisi]) ve sınırlı bir yaşam süresine sahip olduklarının gösterildiği in vitro çalışmalar ile anlaşılmıştır. Gen ekspresyonundaki birçok değişiklik, hücre siklus progresyonunu inhibe edenler de dahil olmak üzere, hücre yaşlanmaya eşlik eder. *Telomer kısalması* (kromozom uçlarının eksik replikasyonu) da hücre yaşlanmasının altında yatan olası bir mekanizmadır. Telomerler, kromozomların lineer uçlarını oluşturan kısa, tekrarlayan DNA sekanslarıdır; kromozom uçlarının tam replikasyonlarının sağlanmasını güvence altına almada ve kromozomal uçları füzyon ve yıkımdan korumada önemlidirler. Hücreler replike olduğu zaman, telomerin küçük bir kısmı replike olmaz. Hücreler tekrar tekrar bölündükçe, telomerler giderek kısalır ve sonuçta bir büyüme kontrol sinyali verirler ve böylece hücreler yıpranır. Bazı kanser hücrelerinde telomer uzamasının hücre ölümsüzlüğünü desteklemede önemli olabileceğini düşündüren telomerase reaktivasyonu olduğu görülmektedir (Şekil 1-9).

Yaşlanma Sürecini Etkileyen Genler (s. 43)

C. elegans ile yapılan çalışmalar belli bazı genlerin yaşam süresini etkileyebileceğini düşündürmektedir; böylelikle insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) reseptörü aracılığıyla iletilen sinyallerde azalma (mutasyonlar veya azalmış kalori alımı nedeniyle) yaşam süresinde uzama ile sonuçlanabilir; IGF-1 reseptörüne doğru hareket eden sinyaller yaşlanmayı hızlandıran gen okunmamasına ("silencing") neden olabilir.

Metabolik ve Genetik Hasar Birikimi (s. 43)

Hücre yaşlanma, hücre içindeki metabolik olaylara bağlı olarak meydana gelen hasar ile zedelenmeyi onaran karşı dengeleyici moleküler yanıtlar arasındaki dengenin sonucudur. Örneğin, reaktif oksijen metabolitleri (normal oksidatif fosforilasyonun yan ürünleri) proteinlerin, lipidlerin ve nükleik asitlerin kovalent (eş değerli, e.n.) modifikasyonlarına neden olur. Oksidatif hasarın miktarı yaşla artar ve yaşlanmanın önemli bir bileşeni olabilir. Bu reaktif maddelerin artmış üretimi (örn., yüksek kalorili bir diyet veya iyonizan radyasyona maruziyet nedeniyle), yaşam süresinde kısalma ile doğru orantılıdır. Korumaya hücre yanıtı ilerleyici hasarı dengeler. Bu sistemler şunlardır:



ŞEKİL 1-9 Telomer hipotezi ve çoğalma kapasitesi. Telomer uzunluğu belli sayıda hücre bölünmesine göre ayarlanmıştır. Normal somatik hücrelerde telomerez aktivitesi yoktur ve telomerler büyüme duraklaması veya yıpranma görülene kadar artan hücre bölünmeleri ile ilerleyici olarak kısalır. Germ hücreleri ve kök hücrelerin ikisi de telomerez aktivitesi içerirler, fakat sadece germ hücreleri telomer uzunluğunu tam olarak dengelemek için yeterli enzim düzeylerine sahiptir. Kanser hücrelerindeki telomerez aktivasyonu normal somatik hücrelerdeki çoğalma kapasitesini sınırlandıran telomerik saati inaktive eder (Holt SE, et al: Refining the telomere-telomerase hypothesis of aging and cancer. Nat Biotech 14:836-839, 1996'dan modifiye edilmiş ve yeniden çizilmiştir).

- *Antioksidan savunma mekanizmaları.* Antioksidan savunma mekanizmalarında azalma (örn., vitamin E) yaşam süresinde azalma ile doğru orantılıdır.
- *Hasarlı DNA'nın tanınması ve onarımı.* Yaşlanma sürecinde DNA onarımının önemi prematür yaşlanma gösteren *Werner sendromlu* hastalarda gösterilmiştir. *DNA helikazdaki* bir defekt bu sendroma neden olur ve kromozomal hasarda hızlı bir birikimle sonuçlanır; bu durum normalde yaşlanmayla oluşan zedelenmeyi andırır. Genetik instabilite prematür yaşlanma ile ilişkili diğer hastalıkların da karakteristik özelliğidir.