

HÜCRESEL HASAR-ÖLÜM

Hücre hasarı

İç ve dış etkenlerin sonucunda uyum sağlayamayacağı derecede strese maruz kaldığında hücre metabolizması ve fonksiyonlarının bozulması

- Hücre hasarı nedenleri (etyoloji)
- Hücre hasarı mekanizması (patogenez)
- Hücre hasarı morfolojisi

Hücre hasarı nedenleri (etyolojisi):

1. Hipoksi (Oksijen eksikliği):

- İskemi (En sık hipoksi sebebidir. Arteriyel kan akımının kesintiye uğraması veya venöz dönüşün engellenmesi)
- Kanın yetersiz oksijenlenmesi (pnömoni)
- Kanın oksijen taşıma kapasitesinde azalma (CO zehirlenmesi, kan kaybı)
- Kalp yetmezliği

2. Fiziksel ajanlar:

Mekanik travma, ısı değişiklikleri, radyasyon, elektrik şoku, atmosferik basınç değişiklikleri

3. Kimyasal ajan-ilaçlar:

Zehirler, ilaçlar (uygunsuz kullanım, aşırı duyarlılık), çevre kirliliği, tuz-şeker

4. Enfeksiyon ajanları:

Virüs, bakteri, parazit

5. İmmünolojik reaksiyonlar:

Allerjik reaksiyonlar, otoimmün hastalıklar

6. Genetik bozukluklar

7. Nutrisyonel bozukluklar

Protein- kalori yetersizliği, hayvansal yağlardan zengin beslenme, beslenme aşırılıkları)

8. Yaşlanma

Hücreler ve dokuların kendini onarma yetenekleri ↓-
direnç ↓

Hücre hasarı mekanizması (patogenezi)

- Hücrenin zedeleyici etkenlere yanıtı **zedeleyici etkenin tipi, süresi ve şiddetine bağlı**
(İskemi süresi, toksin maruziyetinin dozu, süresi)
Geri dönüşlü (reversibl) → Geri dönüşsüz (irreversibl)
- Zedelenme sonuçları **hücre tipi, durumu ve uyum yeteneğine bağlı**
Hücre ölümü bacaktaki çizgili kasta- 2-3 saat, kalp kasında 20-30 dk sonra olur.

- Hücre hasarı; etkene bağlı olarak, hücre bileşenlerinden biri veya daha fazlasının, biyokimyasal ve fonksiyonel düzeyde bozulmasıyla oluşur.

Hücre hasarı mekanizması (patogenezi)

- **Hedefler:**
 1. ATP sentezi yapan mitokondriler
 2. Membran bütünlüğünün bozulması (hücre membranı, organel membranı)
 3. Enzim ve yapısal proteinlerin sentezinin engellenmesi
 4. Genetik materyal hasarı

Hücre hasarı mekanizması (patogenezi)

- Yol:

1. ATP' nin azalması
2. Mitokondri zedelenmesi
3. Kalsiyum dengesinin bozulması, intrasitoplazmik Ca birikimi
4. Serbest oksijen radikalleri birikimi (lipid peroksidasyonu)
5. Genetik materyal hasarı
6. Membranlarda geçirgenlik artışı (mitokondri, lizozom, hücre membranı)

1. ATP azalması:

- ATP, 2 yolla yapılır.
 - Mitokondrilerde **oksidatif fosforilasyon** ile üretilir
 - **Anaerobik glikojenoliz** (hücre içi glikojen / dolaşımdaki glikojen)
Karaciğer gibi glikojen deposundan zengin hücreler beyin gibi glikoliz kapasitesi düşük organlara göre hipoksiye(oksijen eksikliği) daha dayanıklıdır.
- ATP kaybı nedenleri:
 - Oksijen ve besin alımının azalması
 - Mitokondri zedelenmesi
 - Bazı toksinler (siyanid gibi)

- ATP hücre içinde tüm yapım ve yıkım işlemlerinde gereklidir.
(membran transportu, protein sentezi, lipid yapımı, fosfolipid yıkımı gibi)
- ATP düzeyinin %5-10'un altına inmesi pek çok kritik hücreyel olayı başlatır.
- 1. Sitoplazma membranındaki enerji bağımlı Na pompası aktivitesi bozulur →
Hücre içinde Na birikimi ve dışarı potasyum çıkışına neden olur.
- 2. Anaerobik glikoliz ↑
Glikojen depoları hızla boşalır, laktik asit birikir ve ph↓ (pekçok hücreyel enzimin etkinliği azalır)
- 3. Ca pompası bozulur:
Hücre içine Ca dolar- Organeller zarar görür.
- 4. Ribozomlar düz ER'dan ayrılır
→ Protein sentezi bozulur.
→ **Mitokondri ve lizozom membranlarında
geri dönüşsüz zedelenme meydana gelir.**

2. Mitokondri zedelenmesi:

- Sitoplazmik Ca artışı, reaktif oksijen türevleri → MITOKONDRI ZEDELENMESİNE yol açar
- Oksidatif fosforilasyon durur.
- Mitokondri membran geçirgenliği ↑ → Sitokrom C ve diğer pro-apoptotik proteinler sitoplazmaya geçer → APOPTOZ

3. Sitoplazmik Ca artışı:

- Hücre içinde Ca mitokondri ve düz ER'da yüksek oranda bulunur.
- Normalde sitoplazma içinde Ca miktarı çok düşük oranda (mitokondri, düz ER ve hücre dışına göre) tutulmaya çalışılır.
 - ATP bağımlı Ca taşıyıcıları sağlar
- **Sitoplazmik Ca artışı:**
 1. Çeşitli yıkım enzimlerini aktifleştirir.
 - Fosfolipazlar
 - Proteazlar
 - (Proteinlerin yıkımı)
 - Endonukleazlar → DNA ve kromatin parçalanması
 - Adenozin trifosfatazlar → ATP yıkımı
 2. Apoptozu başlatır (Mitokondri geçirgenliğini arttırarak veya kaspaz denilen apoptozu başlatan enzimleri aktifleştirerek)

Membran (lizozom, mitokondri) hasarı

4. Serbest oksijen radikallerinin birikimi

Dış yörüngelerinde eşlenmemiş tek bir elektronu bulunan kimyasal maddeler

- İnorganik ve organik kimyasallar ile reaksiyona girmek için aşırı derecede reaktif
- Süperoksid (O_2^-), hidrojen peroksid ($H_2O_2^-$), hidroksil (OH^-)
- Normalde mitokondride enerji üretimi sırasında oluşur, ancak ortadan kaldırılır. Bu fonksiyon bozulduğunda birikir- OKSİDATİF STRES.
- *Hasar mekanizması:*
 - DNA'da mutasyonlar, kırılmalar
 - Proteinlerin oksidasyonu ve parçalanması
 - Lipid peroksidasyonu

5. Genetik materyal hasarı:

- Hücrede normalde DNA hasarını onarma mekanizmaları vardır.
- Hasar onarılamayacak kadar ağır olduğunda APOPTOZ uyarılır.

- Hücre Zedelenmesi:

1. Geri Dönürlü (Reversibl)

2. Geri Dönüştüz (İrreversibl)

→ Temel olay: **Membran Hasarı**

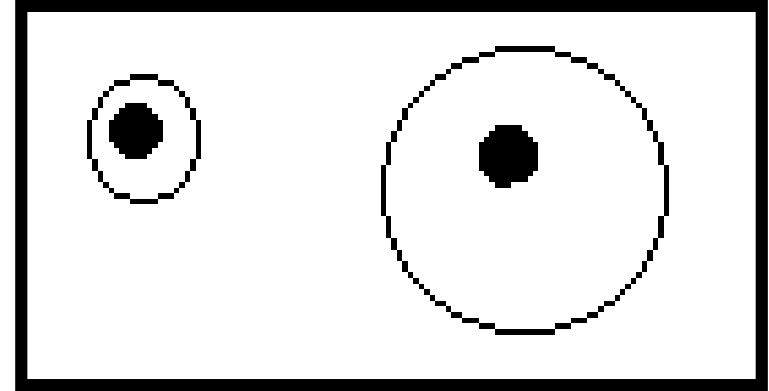
- Önce fonksiyon kaybı, sonra morfolojik değişiklikler
İskemi durumunda kalp kası hücreleri 1-2dk içinde kasılamaz hale gelir, 20-30 dk sonra ölüm olur.

Zedelenmede morfolojik deęişiklikler

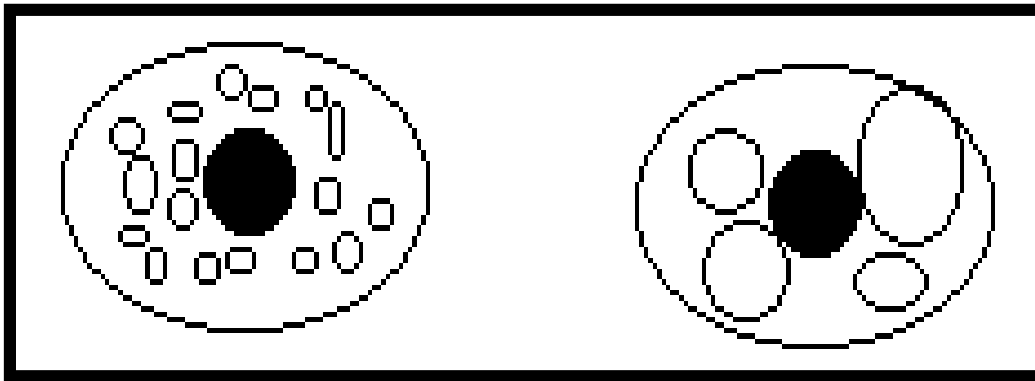
- **Reversibl (geri dönüşlü) hasar**

- hücresel şiřme

- yağlanma (yağ metabolizmasında rol oynayan hücrelerde- karaciğer, kalp)



Robbins ve Cotran, Hastalığın Patolojik Temeli, 7 baskı



mikroveziküler

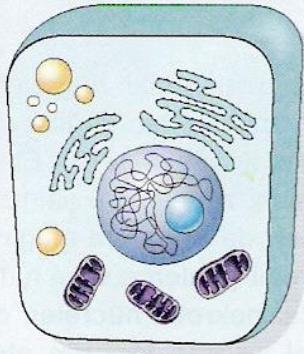
makroveziküler

Reversibl (geri dönüşlü) hasar

- Oksidatif fosforilasyonda azalma (mitokondride ATP sentezinin bozulması)
- Anaerobik glikolizde artma
- Laktik asit artışı
- pH düşmesi

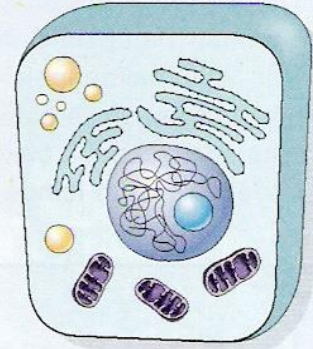
- Hücre şişmesi:Plazma membranındaki ATP bağımlı iyon pompası bozular.
- Mitokondri ve ER başta olmak üzere organeller şişer.
- Ribozomlar granüllü ER'dan ayrılır- protein sentezi bozular.
- Plazma memb.da kabarcıklar ortaya çıkar.
- Çekirdek kromatininde topaklaşma

NORMAL



Normal hücre

Normal hücre



GERİ DÖNÜŞLÜ
HÜCRE ZEDELENMESİ

Zedeleme

Er ve mitokondri şişmesi

Membran kabarcıkları

Kromatinin topaklaşması

İyileşme

GERİ DÖNÜŞSÜZ
HÜCRE ZEDELENMESİ
→ NEKROZ

Ölüm

Endoplazmik retikulumun şişmesi ve ribozomların kaybı

Lizozom parçalanması

Miyelin figürleri

Nekroz

Çekirdek kondensasyonu

Amorf içeren şişmiş mitokondriler

Hücre membranının ve çekirdeğin parçalanması

İskemik ve hipoksik hücre hasarı:

İrreversibl (geri dönüşsüz) hasar:

(Geçiş noktası ?)

- **Kritik olay:**

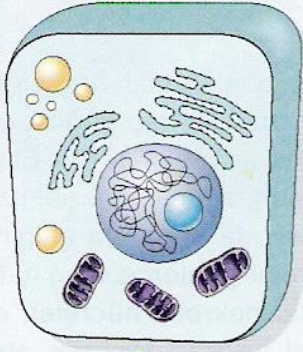
1. Geri dönüşümsüz mitokondri hasar
2. Plazma ve organel membranlarında bozulma

Lizozom parçalanması: Sindirim enzimleri açığa çıkar- organeller parçalanır.

Nükleer büzüşme, parçalanma, erime

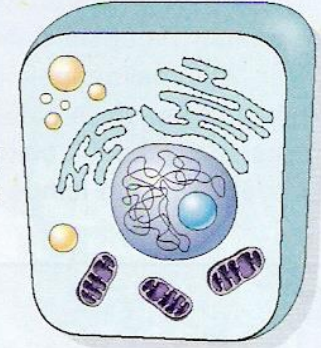
Myelin figürler: Hücre membranından oluşan büyük fosfolipid kitleleri

NORMAL



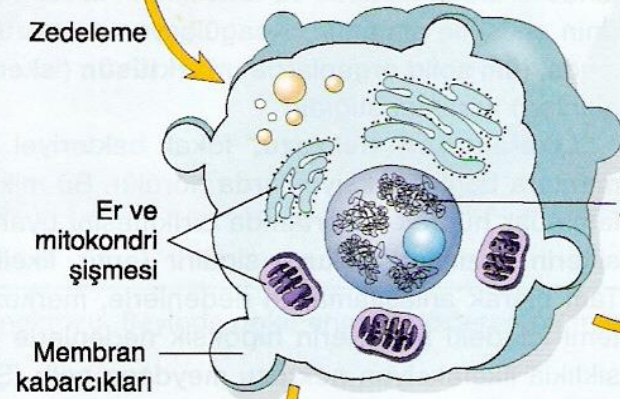
Normal hücre

Normal hücre

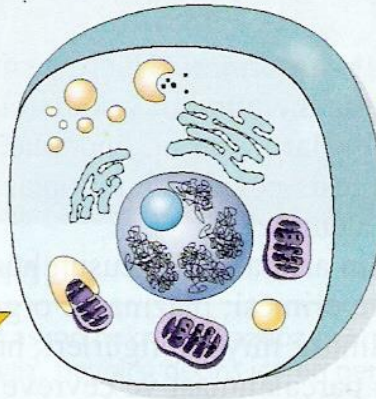


GERİ DÖNÜŞLÜ
HÜCRE ZEDELİNMESİ

Zedeleme



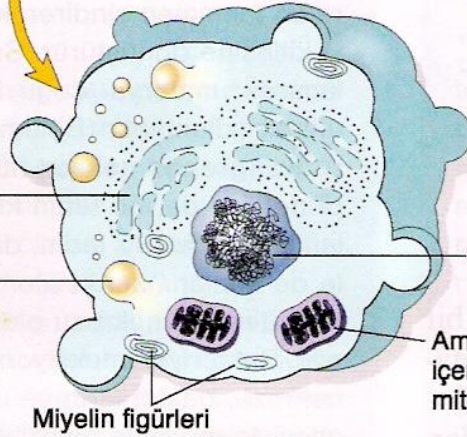
İyileşme



GERİ DÖNÜŞSÜZ
HÜCRE ZEDELİNMESİ
→ NEKROZ

Ölüm

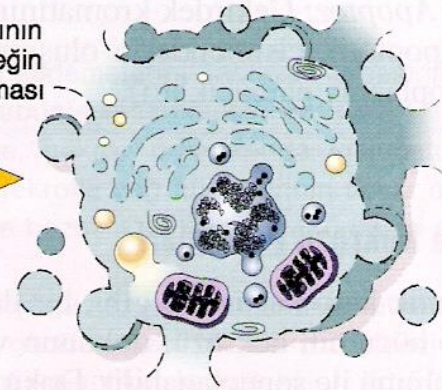
Endoplazmik retikulumun şişmesi ve ribozomların kaybı
Lizozom parçalanması



Nekroz

Hücre membranının ve çekirdeğin parçalanması

Amorf içeren şişmiş mitokondriler



Hücre Ölümü

NEKROZ:

Her zaman **patolojik**

Membran zedelenmesi şiddetli

- Lizozom membran bütünlüğü bozular ve enzimler sitoplazmaya geçer. Organeller sindirilir.
- Plazma membran bütünlüğü bozular. Hücre içeriği dışarı çıkar ve çevrede inflamasyon yanıtı oluşur.

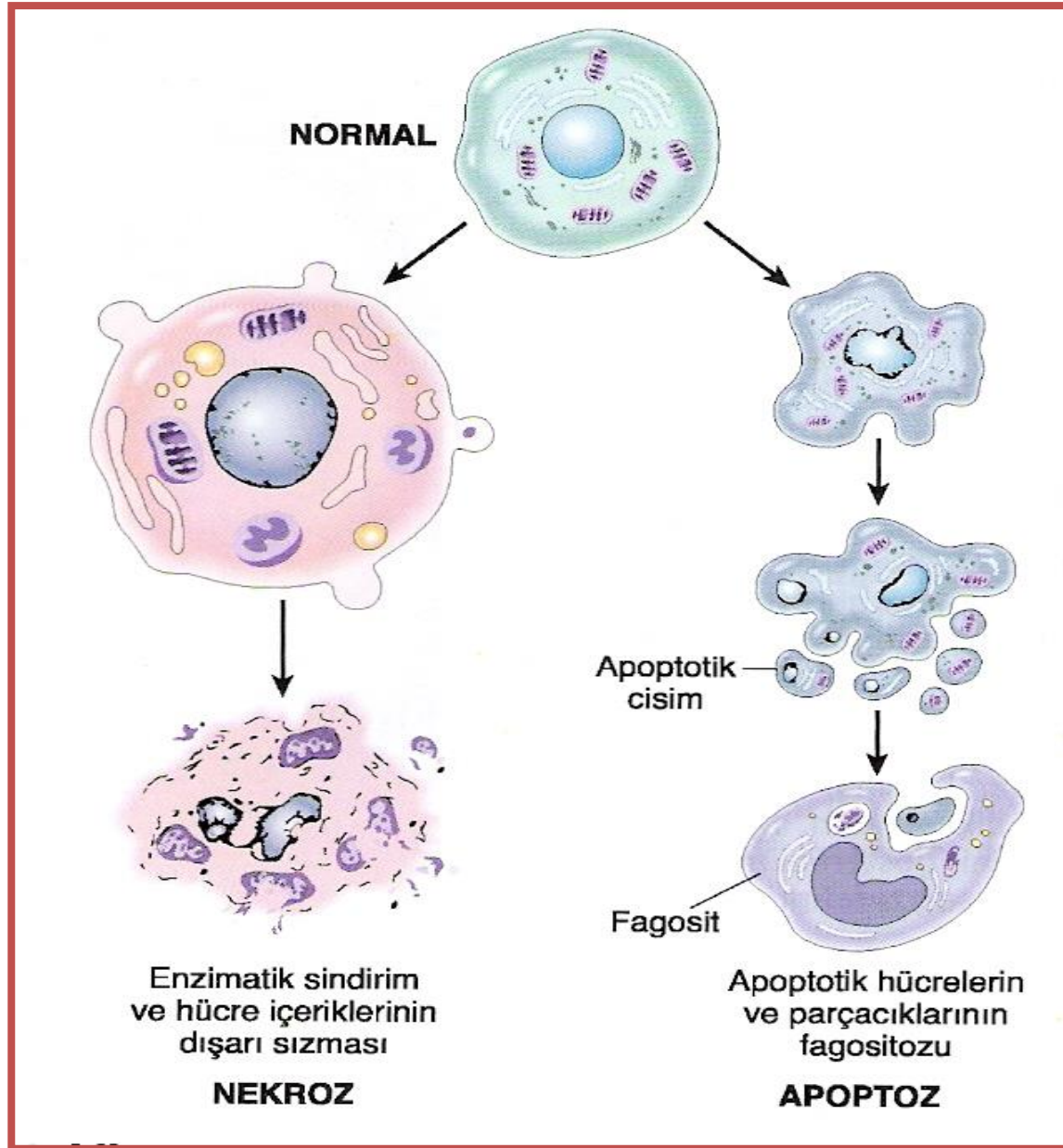
Ana hücre ölüm yolu

APOPTOZ:

Çoğunlukla **fizyolojik** (görevini tamamlamış veya zararlı olabilecek hücrelerin ortadan kaldırılması, dokudaki hücre sayısının sabit tutulmaya çalışılması) nadiren **patolojik** (DNA zedelenmesi)

Programlı hücre ölümü (sıkı kontrol, aktif enerji)

Membran bütünlüğü tam olarak bozulmaz. İnflamatuar reaksiyon gelişmez.



Nekroz tipleri:

- **Koagülasyon nekrozu**

(Beyin dışı dokularda, hipoksiye bağlı hücre ölümünün karakteristik görüntüsüdür.)

Doku çatısı bir süre de olsa korunur.

- **Likefaksiyon nekrozu**

(Beyinde hipoksiye bağlı hücre ölümünün karakteristik görüntüsüdür + Enfeksiyöz durumlarda)

- **Kazeifikasyon nekrozu**

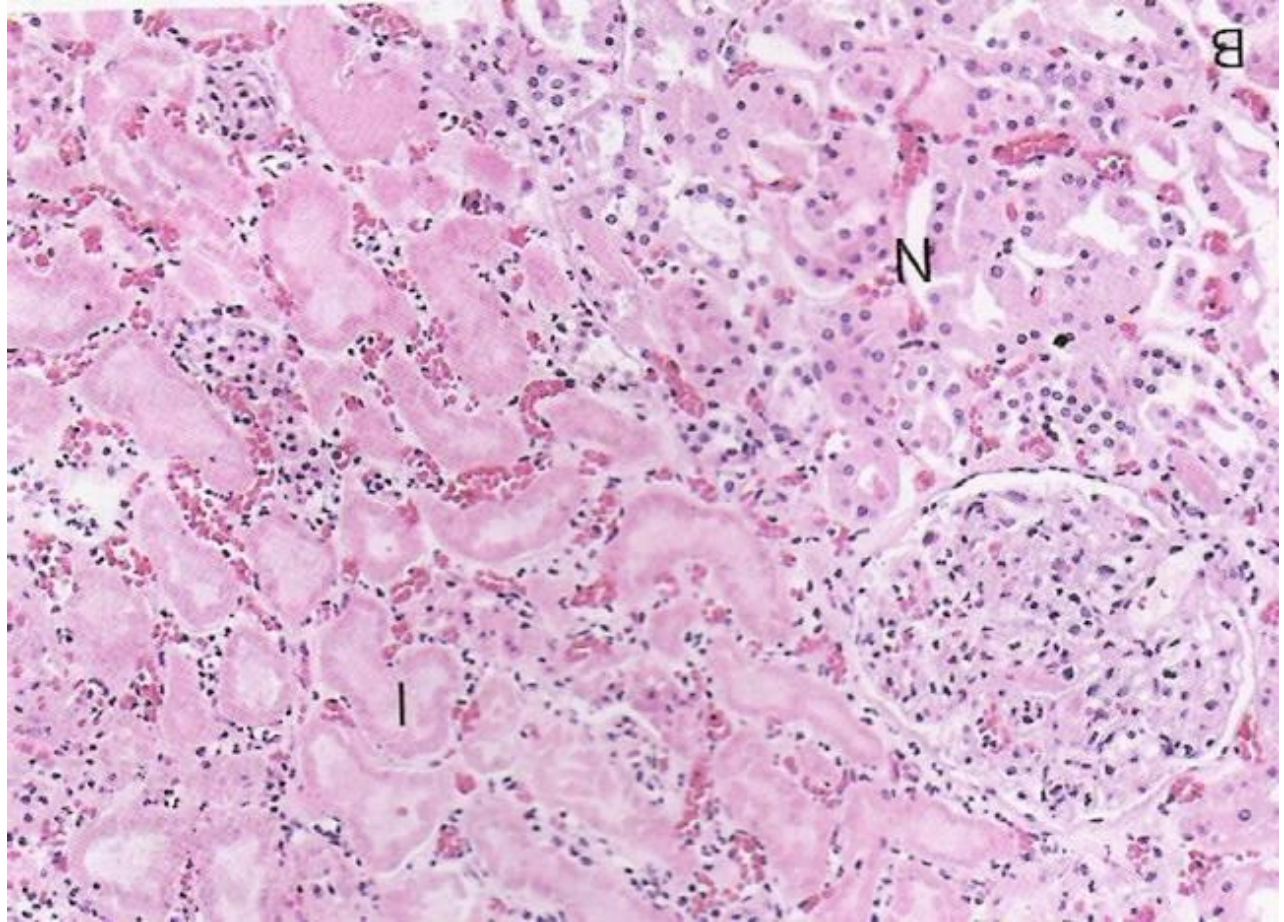
(Ör: tüberküloz)

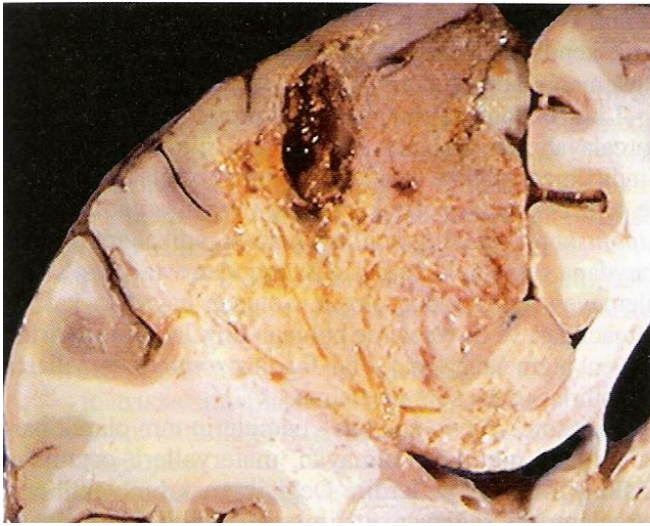
- **Yağ nekrozu**

(yağ dokusunu oluşturan hücrelerin ölümündeki görüntüdür.)



Koagulasyon Nekrozu

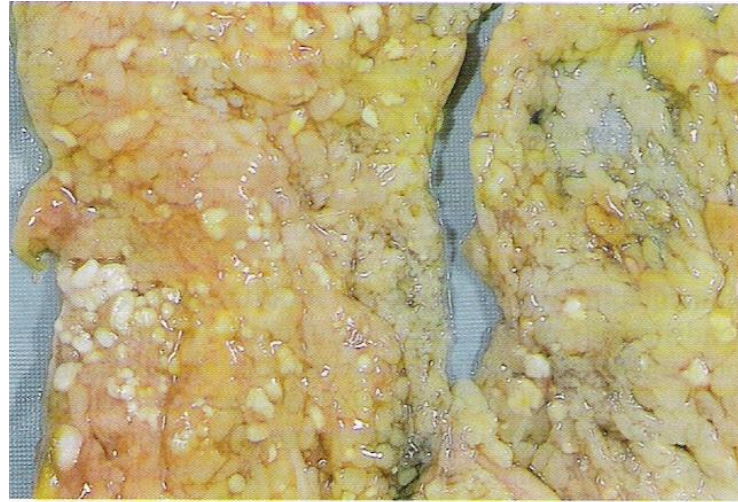




Likefaksiyon Nekrozu



Kazeifikasyon Nekrozu



Yağ Nekrozu