DİŞHEKİMLİĞİ ÖĞRENCİLERİ İÇİN

TEMEL PATOLOJİ

II

HÜCRE ZEDELENMESİ, ADAPTASYON VE ÖLÜM

PROF. DR. Taha ÜNAL

EGE ÜNİVERSİTESİ
DİŞHEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ 2012

HÜCRE ZEDELENMESİ, ADAPTASYON ve HÜCRE ÖLÜMÜ

Prof Dr Taha UNAL, 2012

Hücre Zedelenmesinin Nedenleri

Hücre zedelenmesinde pek çok etken söz konusudur. Trafik dahil pekçok kazanın neden olduğu gözle görülen fiziksel travmalardan, belli bazı hastalıklarda neden olabilen defektli enzimleri oluşturan gen mutasyonlarına kadar sıralanabilir. Zedeleyici etkenler aşağıdaki gibi, sınıflanabilir.

Oksijen Kayıpları: Hipoksi (oksijen azlığı- oksijen yetersizliği), hücre zedelenmesi veya ölümünün en önemli ve en çok görülen nedenidir. Hipoksi pekçok durumda görülür. Bunlar içinde en önemli olanı iskemidir. Hipoksi, iskemiden (kansızlık) farklıdır ve ayrılmalıdır. İskemi, dokulara gelen arteriyel akımın engellenmesi veya venöz dönüşün azalmasıyla ortaya çıkan dolaşımdaki kan kaybıdır. Belli bir bölgede obstrüksiyon sonucu ortaya çıkan kansızlık (lokal anemi), iskemidir. Bir bölgedeki kan akımının durması olarak özetleyebiliriz.

Hipoksik doku zedelenmesi, karşımıza şu durumlarda çıkar.

1- İskemi: Mortalite (kalb hastalığı- miyokard enfarktüsü) ve morbiditenin (serebral ve renal iskemik hastalıklar) başlıca nedenidir.
2- Asfiksi (solunum zorluğu- solunum yetersizliği) nedeniyle, kanın oksijenizasyonundaki azalmaya bağlı olarak hücre zedelenmeleri ortaya çıkabilir. Buna kalb-akciğer hastalıklarında ve pnömonide görülen yetersiz kan oksijenlenmesi örnek verilebilir.
3- Anemide[x] veya karbon monoksit (CO) zehirlenmesinde görülen, kanın oksijen taşıma kapasitesindeki düşme, diğer bir örnek olabilir.

Kimyasal Etkenler ve İlaçlar: Zehir olarak bilinen maddeler, tedavi amaçlı kullanılan bazı ilaçlar (hassas bünyeli kişilerde) ve ilaçların aşırı kullanılma durumlarında, hücre zedelenmeleri meydana gelebilir. Hücrelerin bazı yaşamsal işlevlerini, örneğin membran permeabilitesini, osmotik homeostazı (hücre içi denge) ve enzim entegrasyonunu (sistemi) bozarak, ciddi hücre zedelenmesi ve belki de tüm organizmanın ölümüne neden olabilir. Esasda zararsız olan glukoz ve tuz gibi kimyasallar, konsantre olduğunda osmotik çevreyi bozarak, hücre zedelenmesine ve hatta ölüme yol açabilir.

Fiziksel Etkenler: Travma, sıcak ve soğuk olmak üzere aşırı ısı, ani ve farklı atmosfer basınç değişiklikleri, radyasyon ve elektrik şoku, hücre üzerinde geniş etkiler gösterir.

Enfeksiyöz Etkenler: Bu grupta submikroskopik viruslardan, mikroskopik bakteri, riketsiya, fungus ve parazitlere kadar geniş bir mikroorganizma grubu bulunur. Mikrobiyolojik ajanlar olarak, salgıladıkları toksinler ve enzimlerle hücrenin metabolizmasını inhibe eder ve hücresel yapıları destrüksiyona uğratır.

İmmunolojik Reaksiyonlar: Biyolojik etkenlere karşı vücudu koruyan immün sistem, bazı durumlarda immun reaksiyonlara neden olarak, hücre ve doku zedelenmesi meydana getirebilir. Yabancı proteinlere (antijen) karşı gelişen anaflaktik (allerjik) reaksiyon, önemli bir örnektir. Ayrıca bu grupta endojen antijenlerin sorumlu olduğu immunolojik reaksiyonlar söz konusu olabilir. Bunlar da "otoimmun hastalıklar" olarak sınıflanır.

[x]**Anemi:** Organizmadaki kansızlık, kandaki eritrosit veya hemoglobinin bir şekilde azalmasıdır. Çeşitli nedenleri vardır: (1)Kan üretimindeki bozukluk, (2)kan kaybı ve (3)artmış yıkım (hemoliz) sayılabilir.

Radyasyon: Ultraviyole (noniyonize -güneş ışını) ışınlar hücrelere zarar vererek güneş yanıklarına neden olabilir. İyonize radyasyon hücrelerdeki moleküllere direkt etki yapıp, molekül ve atomların iyonizasyonuna neden olarak veya hücre komponentleri ile etkileşen serbest radikal oluşumuna neden olarak hücrelere zarar verir.

Genetik Defektler: Tek bir genin eksikliği veya yapısal bozukluğu, hastalığa neden olabilir. Doğuştan var olan metabolik depo hastalıkları ve bazı neoplastik hastalıklar gibi, bir çok hastalığın temelinde, genetik defektlerin rol oynadıkları bilinir.

Beslenme Dengesizlikleri: Vücudun bazı aminoasitler, yağ asitleri, vitaminler gibi, organik ve inorganik maddeleri besinlerle alması gerekir. Beslenme yetersizliğinde ortaya çıkan protein ve besin eksikliği, doku hasarlarına neden olabilir. Besinlerin eksikliği gibi, aşırılıklarında, ortaya çıkan şişmanlık ve atheroskleroz da morbidite ve mortaliteye zemin hazırlayarak, zarar verir. Obesite, tip 2 diyabetes mellitus riskini arttırır. Hayvansal yağ yönünden zengin olan gıdalar, atheroskleroz ve kanseri de içeren pekçok hastalığın oluşumundan sorumlu olabilir.

Yaşlanma; hücre zedelenmesine neden olan diğer bir örnekdir. Yıllar geçtikçe hücrelerde çoğalma ve kendini onarma yeteneklerinde meydana gelen azalmalar ve buna bağlı ölümler oluşur.

Hücre Zedelenmesinin Mekanizmaları

Hücre zedelenmesine neden olan pek çok farklı yol vardır; fakat bunların hepsi öldürücü değildir. Bununla birlikte herhangi bir zedelenmeden kaynaklanan, hücre ve doku değişikliklerine yol açan, biyokimyasal mekanizmalar oldukça karmaşıktır ve diğer intrasellüler olaylar ile sıkıca birbiri içine girmiştir. Bu nedenle, sebep ve sonuçları birbirinden ayırdetmek mümkün olmayabilir. Bir hücrenin yapısal ve biyokimyasal komponentleri o kadar yakın ilişkidedir ki, zedelenmenin başlangıç noktası önem taşımayabilir; fakat pek çok sekonder etki süratle oluşur.

Hücre hasarlarına neden olan bazı zedeleyici ajanların patojenik mekanizmalarıyla ilgili bilinen pek çok özellik vardır. Örneğin, aerobik solunumun siyanürle zehirlenmede mitokondriyada oksijen taşıyıcı bir enzimin (sitokrom oksidaz) inaktive edilmesi, ATP'yi tüketerek hipoksi yoluyla hasar meydana getirir, yani intrasellüler asfiksiye yol açar. İntrasellüler osmotik dengenin korunması için elzem olan sodyum, potasyum ve adenozin trifosfat (ATP)[x] aktivitelerinde azalmalara neden olur. Bunlar korunamadığı zaman, hücre içine dış ortamdan sıvı akışı olur, hücre süratle şişer, rüptüre olur ve nekroza gider. Yine aynı şekilde anaerobik bazı bakteriler, fosfolipaz salgılayarak hücre membran fosfolipidlerini parçalayıp, hücre membranında direkt hasar meydana getirir. Hücre zedelenmesinin pekçok şeklinde, hücreyi ölüme götüren moleküler mekanizmalardaki bağlantıları anlamak bu kadar kolay değildir.

[x]**ATP'nin İşlevsel Özellikleri:** ATP, bütün hücrelerde bulunabilen bir kimyasal bileşiktir. Birçok hücre fonksiyonları için, enerji kaynağı oluşturur. Enerji gereken bütün fizyolojik mekanizmalar, bunu doğrudan ATP'den elde edebilir. Hücrelerdeki besin yavaş- yavaş okside olurken, serbestleşen enerji ATP'yi tekrar oluşturmak için kullanılır. Böylelikle bu maddenin sürekli olarak hazır bulunması sağlanır. ATP, hücrenin enerji kaynağı olarak görev yapar. Hücre tarafından kullanılan ATP nin yenilenmesi için, gerekli maddeleri hücrenin alabilmesi şarttır. Hücrenin enerji elde etmek için kullandığı başlıca maddeler; oksijen ve oksijenin reaksiyona girdiği besinler (karbonhidratlar, yağlar ve proteinler) dir. Tüm karbonhidratlar glikoza, proteinler aminoasitlere, yağlar da yağ asitlerine dönüştürülerek hücre içine girer ve enzimler aracılığıyla oksijenle reaksiyona girerek, yüksek enerjili bir bileşik olan, adenozin trifosfatın (ATP) sentezini sağlar. Bu oksidatif reaksiyonların hemen tamamı, mitokondriler içinde gerçekleşir. Bu nedenle mitokondriler, hücrelerin "enerji santralı" olarak bilinir. ATP hücredeki bütün intrasellüler metabolik reaksiyonlar için, gereken enerjiyi sağlar. ATP, hücresel fonksiyonlardan üç işlemi hızlandırmak için kullanılır: (1)Membran transport'u (hücre membranında sodyum taşınması), (2)tüm hücrede kimyasal bileşiklerin sentezi (ribozomlarda protein sentezinin yapılması) ve (3)mekaniksel işlev (kas kasılması sırasında enerji gereksinimin sağlanması).

Reversibl zedelenmenin neden olduğu hücresel bozukluklar onarılabilir ve zedeleyici etki hafifletilebilirse, hücre normale döner. Kalıcı veya şiddetli zedelenme, o bilinmeyen "*dönüşü olmayan nokta*" yı aşarsa irreversibl zedelenme ve hücre ölümü meydana gelir. İrreversibl zedelenme ve hücre ölümüne neden olan dönüşü olmayan nokta, hala yeterince anlaşılamamıştır. Sonuç olarak; hücre ölümüne neden olan bilinen ortak bir son yol yoktur. Bütün bunlara rağmen, hücre ölümünü anlamak ve açıklayabilmek için, bir miktar genelleme yapılabilinir. *İrreversibl* hücre zedelenmesinin patogenezinde başlıca iki önemli olay vardır. Mitokondrial disfonksiyonun düzelmeyişi (oksidatif fosforilasyon ve buna bağlı ATP üretiminin yapılamaması) ve hücre membranındaki ağır hasardır.

Zedelenme İle İlgili Bazı Özellikler:

-- Zedeleyici stimulusa hücresel yanıt, zedeleyicinin tipine, onun süresine ve şiddetine bağlıdır. Bu nedenle düşük dozda toksinler veya iskeminin kısa sürmesi, reversibl (dönüşlü) hücre zedelenmelerine neden olur. Halbuki daha büyük toksin dozları veya daha uzun süreli iskemi, irreversibl (dönüşsüz) zedelenme ile sonuçlanır ve hücre ölüme gider.

-- Zedeleyici stimulusun sonuçları; zedelenen hücre tipine, hücrenin uyum yeteneğine ve genetik yapısına bağlı olarak da farklılıklar gösterir. Örneğin, bacaktaki çizgili iskelet kası, 2- 3 saatlik iskemileri tolere edebilir. Fibroblastlar da dirençli hücrelerdir. Buna karşın kalb kası hücresi (myosit), yalnızca 20-30 dakikalık zaman içinde ölüme dayanabilir. Bu zaman, nöronda 2- 3 dakikadır.

-- Tüm stresler ve zararlı etkenler, hücrede ilk etkilerini moleküler düzeyde yapar. Hücre ölümünden çok önce, hücresel fonksiyonlar kaybolur ve hücre ölümünün morfolojik değişiklikleri, çok daha sonra ortaya çıkar. Histokimyasal veya ultrastrüktürel teknikler, iskemik zedelenmedeki değişiklikleri birkaç dakika ile birkaç saat içinde görülebilir hale getirir. Örneğin, myokardial hücreler iskemiden 1, 2 dk sonra, nonkontraktil (kasılamama) olur. İskeminin 20-30 dk'sına kadar, ölüm meydana gelmez. Ölümden sonraki değişikliklerin, ultrastrüktürel düzeyde değerlendirilmesi için, 2- 3 saat, ışık mikroskobu ile görülebilme düzeyine gelebilmeleri için (örn. nekroz), 6- 12 saat geçmesi gerekir. Morfolojik değişikliklerin çıplak gözle görülebilir hale gelmesi, daha da uzun bir zaman alır.

-- Patolojik açıdan iki ana tipte hücre ölümü vardır. Farklı zedeleyici etkenler, **nekroz** veya **apoptoz** şeklinde hücre ölümüne neden olur. ATP de kayıplar ve hücre zarı hasarları, nekrozla ilişkilidir. Apoptoz; aktif ve düzenli bir olaydır. Proğramlanmış ve kontrol edilen bir hücre ölüm biçimidir. Burada ATP kayıpları yoktur.

-- Hücre zedelenmesi hücre komponenetlerinden bir veya bir kaçında ortaya çıkan biyokimyasal veya fonksiyonel bozukluklardan kaynaklanır. Zedeleyici stimulusun en önemli hedef noktaları şunlardır: (a)Adenozin trifosfat (ATP) üretim yeri olan mitokondriler, (b)hücre ve organellerinin iyonik ve osmotik homeostazı için gerekli olan hücre membranı, (c)protein sentezi, (d)genetik apareyler (DNA iplikciğinin bütünlüğü) ve (e)hücre iskeleti çok önemlidir.

Mitokondriyal Zedelenme: Memeli hücrelerinin tümü, temelde oksidatif metabolizmaya bağlı olduğundan mitokondriyal bütünlük hücre yaşamı için, çok önemlidir. Mitokondri hücrenin "enerji santralı" olarak bilinir. ATP hücredeki bütün intrasellüler metabolik reaksiyonlar için, gereken enerjiyi sağlar. Mitokondrilerde üretilen ATP deki enerji, hücrelerin yaşamı için elzemdir. Yine bu mitokondriler, hücre zedelenmesi ve ölümünde de çok önemli bir rol oynar. Mitokondriler sitozolik (hücre içi) kalsiyumun artmasıyla, serbest radikallerle (aktif oksijen türevleri), oksijen yokluğunda ve toksinlerle zedelenebilir. Mitokondriyal zedelenmenin iki ana sonucu vardır: 1)Oksidatif fosforilasyonun durmasıyla ATP nin progresif olarak düşmesi, hücre ölümüne götürür. 2)Aynı zamanda mitokondriler bir grup protein içerir. Bunlar içinde apoptotik yolu harekete geçiren protein (sitokrom c) de bulunur. Bu protein, mitokondride

enerji üretimi ve hücrenin yaşamı için, önemli bir görev yapar. Eğer mitokondri dışına sitozole sızarsa, apoptozisle ölüme neden olur.

Bazı nonletal patolojik durumlarda mitokondriaların sayılarında, boyutlarında, şekil ve fonksiyonlarında çeşitli değişiklikler olabilir. Örneğin hücresel hipertrofide, hücre içindeki mitokondri sayısında artma vardır. Buna karşın atrofide, mitokondri sayısında azalma görülür.

ATP Tüketimi: Hücrelerin enerji deposu olarak bilinen ATP, adenozin difosfat (ADP) ve 1 fosfat (P_1) ile mitokondride -üretilir- sentezlenir. Bu işlem *oksidatif fosforilasyon* olarak tanımlanır. Ayrıca oksijen yokluğunda glikolitik yol ile glukozu kullanarak ATP üretilebilir (*anaerobik glikolizis*). ATP, hücre içindeki tüm sentez ve parçalama işlemlerinde gereklidir. ATP, hücresel osmolaritenin korunması, membran geçirgenliği, protein sentezi ve temel metabolik işlevler gibi, hemen her olayda çok önemlidir. ATP kayıplarının başlıca nedenleri; iskemiye bağlı oksijen kayıpları ve besin alımında azalma, mitokondri hasarı ve siyanür gibi, bazı toksinlerin etkileri sayılabilir.

Membran Permeabiltesindeki Defektler: Hücre membranı; dış ortamdan iskemi, bazı bakteriyel toksinler, viral proteinler, kompleman komponentleri, sitolitik lenfositler veya birçok fiziksel- kimyasal etkenlerle direkt zarar görebilir. Ayrıca birçok biyokimyasal mekanizma, hücre içindeki olaylarla hücre membran hasarına etken olabilir. Bunları kısaca gözden geçirelim.

- Fosfolipid sentezinde azalma: Oksijendeki düşmeler ATP sentezinde azalmalara, ATP'nin azalması da fosfolipid sentezini düşürür. Fosfolipid kaybına bağlı olarak, membran hasarı meydana gelir.
- Fosfolipid yıkımında artma: Hücre içi (sitozolik) kalsiyum artımı, fosfolipazları aktifleştirir. Bu da membran fosfolipidlerin parçalanmasını- yıkımını arttırır.
- Lipid yıkım ürünlerinde artma: Fosfolipidlerin parçalanması, yıkılması, lipid yıkım ürünlerini arttırır. Bu ürünlerin birikimi, geçirgenliği bozarak zarar verir.
- Reaktif oksijen türevleri (serbest radikaller): Hücre membranında lipid peroksidasyonuna neden olup, zarar verir.
- Hücre iskelet anormallikleri: Hücre iskeleti iplikcikleri, hücre içini hücre zarına bağlayan çapalar olarak görev yapar. Hücre içi kalsiyumun artması, proteazları aktifleştirerek hücre iskeleti proteinlerini parçalar, bu şekilde hücre zarını hasarlar.

Hücre İskeleti (Sitoskeleton): Sitoplazmik matriksde; mikrotübüller, ince aktin flamanlar, kalın flamanlar ve değişik tiplerde ara flamanlardan oluşan, karmaşık bir ağ yapısı "hücre iskeleti" olarak tanımlanır. Bunlara ek olarak hücre iskeletinde, nonflamentös ve nonpolimerize proteinler de vardır. Bu yapısal proteinler sadece hücrenin şekil ve biçimini korumakla kalmaz, aynı zamanda hücre hareketinde de önemli bir rol oynar. Hücre iskelet bozuklukların da; hücre hareketi ve intrasellüler organel hareketleri gibi, hücrelerde fonksiyon defektleri görülür. Ayrıca hücrenin fagositoz yetenekleri de kaybolur. Bunlar lökosit gibi, özel hücreler ise; lökosit göçü ve fagositoz yeteneklerinde kayıplar ortaya çıkar.

Kalsiyum Dengesindeki Değişmeler: İskemi ve belli bazı toksinler, belirgin bir şekilde hücre dışı kalsiyumun plasma membranını geçerek hücre içi akışına yol açar. Bunu, hücre içi depolardan (mitokondri, endoplazmik retikulum) kalsiyumun açığa çıkması izler. Bu hücre içi artan kalsiyum, sitoplazmada bulunana bazı enzimleri aktifleştirir. (1)*Fosfolipazları* aktive ederek, fosfolipid yıkımına neden olur. Fosfolipid azalması ve lipid yıkım ürünlerinin de açığa çıkmasına neden olur. Bu katabolik (yıkım) ürünler, hücre membran zedelenmesine neden olur. (2)*Proteazları*[x] (protein parçalayan enzim) aktive ederek, hem membran hem hücre iske-

[x]Proteaz: Proteolitik enzim için kullanılan genel bir terim.

leti proteinlerinin parçalanmasına neden olur. hücre iskeletinin hücre membranından ayrılmasına ve böylelikle, membranda yırtılmalara neden olur. (3)*Adenozin trifosfatazlara* (ATPas) etki ederek adenozin trifosfat (ATP) azalmasını hızlandırır. (4)*Endonükleazları* aktive eder, DNA ve kromatin parçalanmasından sorumludur. Sonuç olarak intrasellüler kalsiyumun artması, hücrede bir dizi zedeleyici etki yaparak, hücre ölümüne sebebiyet veren en önemli etkendir.

Hücre Zedelenmesinde Serbest Radikallerin Rolü

Hücre zedelenmesinde önemli mekanizmalardan birisi de, aktive edilmiş (reaktif) oksijen ürünlerine (serbest radikaller) bağlı zedelenmedir. Hücre membranına ve hücrenin diğer elemanlarına zarar verir.

Serbest radikallerin sebep olduğu hasarlar; iskemi-reperfüzyon hasarı[x], kimyasal (hava kirliliği, sigara dumanı, bitki ilaçları gibi çevresel faktörler) ve radyasyon zedelenmesi, oksijenin ve diğer gazların toksisitesi, hücresel yaşlanma, savunma sisteminin fagositik hücrelerce mikropların öldürülmesi, iltihabi hücrelerin oluşturduğu hücre hasarı ve makrofajlarca yapılan tümör hücrelerinin destrüksiyonu şeklinde sıralanır. Serbest radikallerin hücrelerde yaptığı hasarlar: a)Lipidlerin peroksidasyonuna neden olarak hücre membran hasarı yapar. b)Protein hasarı yaparak, iyon (Na/ K) pompası dengesini bozar. c)DNA yı haraplayarak, yetersiz protein sentezine neden olur. d)Mitokondrial hasar yaparak, ATP yokluğuna neden olup etkisini gösterir.

Oksijen yaşamsal olarak çok gerekli bir molekül olmasına karşın, oksijenin aşırı miktarlarda bulunduğu durumlar veya çeşitli kimyasal ajanlarla oluşturdukları oksidasyon reaksiyonları ile ortaya çıkan serbest oksijen radikallerinin, hücreye zarar verme riski vardır. Bunlar oksijen zararına örnektir. Paslanmanın bilimsel adı, oksitlenmedir. Vücudumuzdaki hücreler de oksitlenir ve yaşlanır. Serbest radikallerin (bunlar oksidan moleküller, oksitleyiciler olarak da bilinir) yıkımına karşı, hücrelerde harabiyeti önleyen, sınırlayan veya onaran gibi, pek çok koruyucu mekanizma vardır. Bunlara "serbest radikal savaşcıları" (antioksidanlar- oksitlenmeyi önleyiciler) adı verilir. Bunları enzimatik ve nonenzimatik olarak iki ana grupta inceleyebiliriz. Bunların dışında serbest radikallerin, stabil olmadıklarından spontanöz (kendiliğinden) bozulmaları da söz konusudur.

Enzimatik Antioksidanlar: Hücrede oluşan serbest radikallerin yok edilmeleri bir dizi enzimatik olay ile gerçekleşir. Antioksidan enzimlerle yapılan savunmanın önemli bir bölümünü; süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz oluşturur. Süperoksit radikali, süperoksit dismutasyonla; hidrojen peroksit ise, katalaz ve glutatyon peroksidaz enzimleri ile nötralize edilir. Hidrojen peroksitin parçalanmasında katalaz direkt etkilidir.

Nonenzimatik Antioksidanlar: Bu savunma başlıca endogenös ve ekzogenös antioksidanlar tarafından sağlanır. Ekzogenöse örnek; vitamin E (tokoferoller), vitamin C (askorbik asid), beta karoten (A vitaminin yapı taşı) gibi vitaminlerdir. Ekstrasellüler antioksidan olarak serüloplasmin sayılabilir. Vitamin C ve E'nin vücudu serbest radikallerin yıkıcı etkilerinden koruduğu düşünülür. Bu antioksidanlar serbest radikallere kendi elektronlarından birini verip, elektron çalma reaksiyonunu sonlandırmasıyla nötralize eder. Antioksidan besinler elektron vermekle, kendileri serbest radikallere dönüşmez; çünki her iki şekilde de stabildir. Bunlar

[x] Kan akımının kesilmesiyle (iskemi) eğer hücreler reversibl olarak zedelenirse, kan akımının yeniden düzelmesiyle hücrelerde iyileşme görülür; fakat bazı durumlarda iskemiye uğramış bir dokuda, kan akımının yeniden sağlanmasına (reperfüzyon) rağmen, zedelenme giderek daha da kötüleşir. Buna "**iskemi- reperfüzyon hasarı"** (reperfüzyon nekrozu) adı verilir. Klinik olarak çok önemli olan, kalb ve beyin enfarktüslerindeki doku hasarlarında bu şekilde bir zedelenmenin bariz katkısı vardır. Bu olayın nedeni, bölgede serbest radikallerin miktarının artması olabilir; çünki bu toksik oksijen ürünleri, reperfüzyon anında iskemik alana gelen lökositler tarafından bol miktarda ortama salınmıştır. İskemiye uğramış dokuda reperfüzyon oluşmasa bile, sonuçta bu bölgede letal iskemik hücre hasarı yine meydana gelecektir; fakat hasar, bu sefer serbest radikallerle değil, iskemik zedelenme, hipoksi (oksijen yetersizliği) nedeniyle ortaya çıkacaktır.

çöpcüler gibi hareket ederek hastalık oluşmasına neden olacak, hücre ve doku hasarlarını önler. Antioksidan besinlere diğer örnekler; eser miktardaki mineraller bakır, çinko ve selenyumdur. Bu mineraller bazı antioksidan enzimlerin gerekli komponentleri olduğundan, antioksidan görevi görür.

Kimyasal (Toksik) Zedelenme: Kimyasal maddeler iki mekanizmadan birisiyle hücre zedelenmesine neden olur. (1)Bazı kimyasal maddeler, moleküler komponentlerle veya hücresel organellerle direkt birleşerek etki eder. Birçok antineoplastik kemoterapotik ajanlar, doğrudan sitotoksik etkileriyle hücre hasarlarına neden olur. (2)Diğer mekanizmada ise, bazı kimyasal maddeler, biyolojik olarak aktif değilken, toksik metabolitlere dönüştükten sonra, aktif olur ve hedef hücrelerde etkilerini gösterir. Burada indirekt etki söz konusudur. Bu tip değişme genellikle karaciğer hücrelerinde oluşur.

Serbest Radikaller:

Serbest radikaller (oksidan ürünler) ile antioksidan etkileşimini anlamak için, ilk önce hücreler ve moleküller hakkında biraz bilgi sahibi olmak gerekir. İşte bu nedenle burada lise kimyasına kısaca bir göz atalım. İnsan vücudu pekçok farklı tip hücreden oluşmuştur. Hücreler de birçok değişik tip moleküllerden oluşmuştur. Moleküller, bir veya daha fazla atomlardan, bir veya daha fazla elementlerin kimyasal bağlarla birleşmesinden meydana gelmiştir. Atomlar; tek bir nüve (çekirdek), nöronlar, protonlar ve elektronlanlardan oluşur. Atom çekirdeğindeki protonların (pozitif yüklü parçacıklar) sayısı, atomu çevreleyen elektronların (negatif yüklü parçacıklar) sayısını belirler. Elektronlar kimyasal reaksiyonlarla ilgilidir ve molekül oluşturmak için, atomları birbirine bağlayan maddedir. Elektronlar atomu yörünge biçiminde bir veya birkaç kat kabuk şeklinde çevreler. En içteki kabuk iki elektrona sahip olduğunda dolar. İlk kabuk dolduğu zaman, elektronlar ikinci kabuğu doldurmaya başlar. Bir atomun kimyasal davranışını belirleyecek en önemli yapısal özellik, dış kabuktaki elektron sayısıdır. Dış kabuğu tamamen dolu olan bir madde, kimyasal reaksiyonlara girme eğiliminde değildir, stabildir (hareketsiz). Atomlar maksimum stabiliteye ulaşmak için, dış kabuğunu dolu hale getirmeye çalışırlar. Atomlar genellikle diğer atomlarla elektronlarını paylaşarak dış kabuklarını doldurmaya çalışır. Serbest radikaller dış yörüngede eşleşmemiş (çiftlenmemiş) tek bir elektronu bulunan kimyasal moleküllerdir. Bu özellikleri nedeniyle son derece değişken- dengesiz yapıda olduğundan, kolayca inorganik ve organik kimyasallarla reaksiyona girer. Bunlar hem organik hem de inorganik moleküller halinde bulunur. Diğer bileşiklerle süratle reaksiyona girerek, stabilite kazanmak için, gerekli elektronu kazanmaya çalışır. İşte serbest radikaller en yakın stabil moleküle saldırarak o moleküllün elektronunu çalarak zararlı etkisini gösterir. Serbest radikal tarafından saldırılan molekül, elektronunu kaybedip serbest radikale dönüşür. Süreç bir kez başlayınca ardışık zincirleme olaylar, canlı hücrenin yaşamının bozulmasıyla sonuçlanır. Hücrelerde oluştuğu zaman, hücresel proteinler ve lipidler olduğu kadar nükleik asidlerle de süratle etkileşek onları parçalar. Buna ek olarak serbest radikaller otokatalitik reaksiyonları başlatır. Serbest radikallerle reaksiyona giren moleküller, yeni serbest reaksiyonlara dönüşerek zincirleme hasarlara yol açar. Hücre içinde pekçok reaksiyon, serbest radikallerin oluşumundan sorumludur. Çeşitli reaksiyonlar sonucu bunlar ortaya çıkar. Bunlar aşağıda özetlenmiştir.

1- Hücre içi metabolik olaylar sırasında oluşan redüksiyon- oksidasyon (redoks) reaksiyonlarında görülür. Bu olaylarda; süperoksit radikali (O_2^-), hidrojen peroksit[x] (H_2O_2) ve hidroksil radikali (OH) gibi, önemli serbest radikaller oluşur. Hücre içinde oluştuğunda süratle çeşitli membran molekülleri olduğu kadar, proteinleri ve nükleik asidleri (DNA) de parçalayarak hasar verir. Böyle DNA hasarları; hücre ölümünde, yaşlanmada ve maligniteye dönüşümde söz konusudur. Normal koşullarda bu serbest radikaller, antioksidanlarla yok edilebilir. Eğer antioksidanlar yoksa veya serbest radikal üretimi çok artarsa, hücrelerde hasar kaçınılmaz olacaktır.

2- Radyasyon enerjisinin (ultraviyole ışık, X- ışınları) absorbsiyonunda iyonize radyasyonun etkisiyle hücre içindeki su hidrolize olur. Suyun bu radyolizisi sonucu hidroksil (OH) ve hidrojen (H) serbest radikalleri ortaya çıkar.

3- Demir ve bakır gibi değişimli metaller, bazı hücre içi reaksiyonlarda elektron alıp verme özellikleri nedeniyle serbest radikaller ortaya çıkar.

4- Ekzogenös (dış kaynaklı) kimyasal maddelerin enzimatik metabolizması sonucu karbon tetraklorid (CCl_4) den, karbon tetraklorür (CCl_3) serbest radikali oluşur.

5- Nitrik oksit (NO), endotel hücreleri ve makrofaj gibi, bazı tip hücreler tarafından sentez edilen, serbest radikal gibi davranan önemli bir kimyasal medyatördür. Nitrik oksit oksijenle reaksiyona girdiğinde, NO_2 ve NO_3 gibi, diğer serbest radikalleri de oluşturur.

[x] Hidrojen peroksit (H_2O_2), kendisi serbest radikal değildir, bu nedenle reaktif oksijen türevi olarak adlandırılır.

STRESE KARŞI HÜCRESEL ADAPTASYON

Normal bir hücre, değişen çevre şartlarına göre, yapı ve fonksiyonunu (işlevini) belirli ölçülerde değiştirerek yaşamını devam ettiren bir mikro evrendir. Bu oluşum, stresler çok ciddi olmadığı sürece, kendini koruma eğilimindedir. Eğer hücre, aşırı fizyolojik strese veya bazı patolojik stimulasyonlara (uyarılara) maruz kalırsa, stresin devam etmesine rağmen, adaptasyon (uyum) göstererek sağlığını korur. Hücresel adaptasyon, normal hücre ile zedelenmiş hücre arasında kalan bir durumdur. Hücresel adaptasyonlar başlıca *atrofi, hipertrofi, hiperplazi* ve *metaplazi*dir. Hücre adaptif gücü aşıldığında veya hiç adaptif yanıt sağlanamadığında hücre zedelenmesi ortaya çıkar. Hücre zedelenmesi bir noktaya kadar reversibldir (geri dönüşlü); fakat ciddi veya kalıcı streslerle irreversibl (geri dönüşsüz) hale gelir ve hücre sonuçta ölüme gider. İrreversibl zedelenme, hücre ölümüne yol açan, kalıcı patolojik değişiklikleri. ifade eder. Reversibl hasardan, irreversibl hasara ne zaman geçtiği kesin olarak bilinmemektedir.

Bu bölümde özellikle patolojik olaylarda, hücre büyüme ve farklılaşmasıyla (diferansiyasyon) ortaya çıkan adaptif değişikliklere değineceğiz. Bunlar; atrofi (hücre boyutunun küçülmesi), hipertrofi (hücre boyutunun büyümesi), hiperplazi (hücre sayısının artması) ve metaplaziyi (hücre tipindeki değişiklik) içermektedir. Ayrıca displazi (hücrelerde şekil bozukluğu) hipoplazi, atrezi, agenezis ve aplazinin anlamlarını açıklayacağız.

Atrofi: Hücrenin madde kaybına bağlı olarak hacmının küçülmesi "atrofi" olarak bilinir. Atrofi, adaptif yanıtın bir şeklidir. Yeterli sayıda hücre etkilendiğinde, tüm doku veya organ hacmında küçülme olur ve organ atrofik şekle dönüşür. Gerçi atrofik hücrelerde fonksiyon azalmıştır ama bu hücreler ölü değildir. Atrofik hücre daha az mitokondria, myoflament ve endoplazmik retikulum içerir. Birçok durumda atrofiye, artmış bir otofaji (kendini yiyen) eşlik eder. Atrofinin nedenleri şunlardır: (1)İnaktivite atrofisi; iş yükünün azalması söz konusudur. Çalışmayan, fonksiyon görmeyen organ veya doku atrofiye uğrar. Uzun süre alçıda kalan ekstremitelerde kas atrofisi görülebilir. Felçlilerde, felçli taraf kaslarında inaktivite nedeniyle atrofi olur. (2)İnnervasyon (sinir uyarı) kaybı; poliomyelitisde olduğu gibi, innervasyon kaybına bağlı meydana gelen paralizilerde söz konusu kas dokularında atrofiler görülür. Burada da fonksiyon kaybı söz konusudur. (3)Kanlanmanın azalması, (4)yetersiz beslenme, (5)endokrin stimülasyon (uyarı) kaybı; menoposda hormon kayıpları örnek verilebilir ve (6)yaşlanmaya bağlı atrofiler meydana gelir. İleri yaşlardaki kişilerin beyinlerinde görülen atrofilere "senil atrofi" denir. Senil atrofi ve menoposda hormon stimülasyon kayıpları, fizyolojik atrofiye örnektir. Patolojik atrofiye, innervasyon kaybı örnek verilebilir.

Hipertrofi: Hipertrofi, hücrelerin hacımlarının artmasını tarif eder ve böyle bir değişiklikte organın hacmı da büyüyecektir. Bu nedenle hipertrofiye organda yeni hücreler yoktur, yalnızca büyük ve iri hücreler vardır. Hücre hacmının artımı, sıvı alımının artımı ile ilgili değildir. Sıvı alımıyla ilgili olanı, hücre şişmesi veya ödem olarak adlandırılır; fakat hipertrofide daha çok ultrastrüktürel komponentlerin (proteinler ve organeller) sentezinde bir artım söz konusudur. Hipertrofi, fizyolojik veya patolojik olabilir ve organdaki fonksiyonel artım veya spesifik hormonal stimülasyon, bunun oluşmasına neden olabilir. Gebelik anında, uterusun büyümesi, fizyolojik bir olaydır. Uterus düz kas hücrelerinde oluşan artım, hem hipertrofi ve hem de hiperplazi nedeniyledir. Patolojik hücresel hipertrofiye örnek, hipertansiyon veya aortik valvül hastalığı sonucu ortaya çıkan kardiyak büyüme gösterilebilir. Her bir myokard lifi hipertrofiye olarak, hücre büyümesi ve hacım artışı göstererek, bu artan yüke karşı, kalbin daha fazla bir güç ile pompalamasını sağlar. Kas kitlesinin büyümesi, bir sınıra ulaştıktan sonra, artan yükü kompanse edemez ve kalb yetmezliği ortaya çıkar. Bu safhada myokardiyal liflerde bir dizi dejeneratif değişiklikler ve hücre ölümü ortaya çıkar. Kalb ve iskelet kasındaki çizgili kas hücreleri, en fazla hipertrofi gösterebilme yeteneğinde olan hücrelerdir. Belki de bu, hücrelerin artan metabolik gereksinimlere mitotik bölünme ve yeni hücre şekillenmesiyle

yanıt veremediğindendir. Hipertrofinin kesin mekanizması ne olursa olsun, Bunların en önemlisi myofibriler kontraktif elemanlarının erimesi ve kaybıdır.

Hiperplazi: Hiperplazi, bir doku veya organda hücre sayısındaki artışı belirtir ve böylelikle volüm olarak da artış vardır. Hücreler, fonksiyonel gereksinim artmasına bir yanıt olarak nasıl hipertrofiye olursa, aynı şekilde stress altında kalınca veya stimüle edilince, mitotik bölünerek çoğalırlar. Bu şekilde organ veya dokuda hücre sayısının artmasına "hiperplazi" adı verilir. Hücre sayısı artması ile, organ veya dokunun büyümesi söz konusudur. Hiperplazi gösteren hücrelerin fonksiyonlarında artma olur. Özellikle bu, iç salgı gudde hücrelerinde belirgindir. Vücuttaki her hücre tipinin hiperplazik kapasitesi yoktur. Örnek; kalb ve iskelet kası ile sinir hücreleridir. Epidermis, intestinal epitel, hepatositler, fibroblastlar ve kemik iliği hücreleri hiperplaziye uğrar. Hiperplazi; fizyolojik ve patolojik olarak ikiye bölünebilir.

***Fizyolojik Hiperplazi*:** Fizyolojik hiperplazi de ikiye ayrılır. (1)Hormonal hiperplazi; en iyi örnek puberte (ergenlik) ve gebelikte; meme glandüler epitel proliferasyonu ve ayrıca gebelikte uterusda kas hücrelerinde hiperplazi ve hipertrofi görülür. Menstrüel siklusdaki "proliferatif faz" (endometrial proliferasyon) fizyolojik bir hiperplazidir. (2)Kompensatuvar hiperplazi; parsiyel hepatotektomi yaparak, karaciğer dokusunun bir parçasının çıkarılmasından sonra, karaciğerin rejenerasyon kapasitesi ile yeni karaciğer hücreleri yapılır.

***Patolojik Hiperplazi*:** Patolojik hiperplazinin pek çok şeklinde, aşırı hormonal veya büyüme faktörü stimülasyonu vardır. Normal menstrüel perioddan sonra, endometrial doku guddelerinde aşırı proliferasyon görülür. Bu endometrial proliferasyon esasda fizyolojik bir hiperplazidir; fakat hormonal dengelerin bozulduğu bazı durumlarda (östrojen ve progesteron arasındaki balans) östrojenin artması durumunda, endometrium guddelerinde aşırı bir hücre artımı ortaya çıkar. Bu endometrial hiperplazi sonrası, kanser sürpriz olmamalıdır; çünki endometrial hiperplazilerde kanser riski vardır. Ayrıca, endometrial hiperplazi, anormal menstrüel kanamaların başlıca nedenidir.

Prostat kanseri tedavisi için, östrojen hormonu verildiğinde veya karaciğer sirozunda olduğu gibi, östrojenin inaktivite edilemediği durumlarda, hastalarda hiperöstrinizm (östrojen fazlalığı) ortaya çıkar. Bu gibi, erkek hastaların memelerinde büyümeler (jinekomasti) meydana gelir. Kanın kalsiyum düzeyindeki uzun süreli düşmeler, paratiroid salgılıklar üzerine uyarıcı etki yapar, paratiroid hiperplazisi (sekonder hiperparatiroidizm) saptanır. ACTH verilmesi sonucu, sürrenal korteks hiperplazisi gelişir (Cushing sendromu)[x].

Patolojik hiperplaziye örnek olarak iltihabi iritasyon ve enfeksiyon hiperplazisini gösterebiliriz. Kötü yapılmış bir protez, alttaki dokuda epitel ve bağ dokusu olmak üzere hücre proliferasyonlarına neden olur. Bunlara "iltihapsal fibröz hiperplazi" denir. Protez vuruğu hiperplazisi veya epulis fissuratum olarak adlandırılır. Hiperplazi, yara iyileşmesindeki bağ dokusu hücrelerinin verdiği önemli bir yanıt olabilir. Prolifere olan fibroblast ve kan damarı hücreleri bir onarım işlemine yol açarak bir granulasyon dokusunu oluşturur. Bu hücreler, fibroblast ve endotel hücreleri, büyüme faktörlerinin stimülasyonu (uyarısı) ile prolifere olarak hiperplaziye neden olur. Büyüme faktörlerinin stimülasyonu, keza human papilloma virus gibi bazı viral enfeksiyonlarda da hiperplazilere neden olarak karşımıza çıkabilir. Bu tür lezyonlara örnek, deride görülen bildiğimiz deri siğilleridir (verruka vulgaris). Gerçi hipertrofi ve hiperplazi tanımlamada iki farklı olaylarsa da, aynı mekanizma tarafından başlatılır ve pek çok durumda beraber oluşur.

[x] Cushing Sendromu **:** Adrenokortikal hiperfonksiyonu, Cushing sendromuna neden olur. Bu fazlalığın nedenleri (1)adrenal bezinde (salgılığında) hiperplazi, (2)adenoma veya karsinoma gibi, tümörler (3)hastanın ağızdan uzun süre kortizon alması ve (4)hipofiz hiperfonksiyonu (ACTH hipersekresyonu) dur. Bütün bunlar, adrenal salgılığına aşırı salgı yaptırır. Klinik olarak, Buffalo tipi şişmanlık, düşük omuz, kalın boyun, aydede yüz hastalığın özelliğidir. Karın derisinde çizgilenme, akne, osteoporoz, hipertansiyon görülür. Kadınlarda hirsutizm (kıllanma) amenore ve mental bozukluk, diğer özelliklerdir.

Metaplazi: Metaplazi adült (matür= erişkin) bir hücre tipinin (epitelyal veya mezanşimal) yerini, diğer bir adült hücrenin alması şeklinde olan reversibl bir değişikliktir. Olumsuz çevre koşullarına karşı dayanabilmek için, strese duyarlı hücrelerin daha dirençli hücre tipine dönüşerek gösterdiği adaptif cevaptır. Bu tür adaptif metaplaziye en güzel örnek, "skuamoz metaplazi" dir. Sigara (içme gibi, kötü) alışkanlığı olan kişilerde solunum yollarındaki (trakea ve bronş epiteli) silli- silendirik epitel yerini, stratifiye skuamoz epitel hücrelerinin almasıdır. Tükrük salgılığı kanalı ve safra kesesi kanalı taşlarının varlığında olan kronik iritasyon, buralardaki sekretuvar silendrik epitelin yerini nonfonksiyonel stratifiye skuamoz epitel alabilir. A vitamini yetersizliği de, solunum yolu epitelini skuamoz metaplaziye uğratır. "Müköz metaplazi" kronik bronşitte psödostratifiye silli solunum yolu epiteli, mukus salgılayan basit silendirik epitele dönüşebilir. Metaplazi mekanizması, adaptif bir yanıt olarak, mezankim hücrelerinde de oluşur. Fibroblastlar kemik ve kıkırdak yapan osteoblast veya kondroblastlara dönüşebilir. Örneğin; osteoid ve kemik dokusu yumuşak dokuda özellikle zedelenme alanında nadiren oluşur, buna "osseöz metaplazi" denir.

Hipoplazi: Özel yapısı aynı kalmakla beraber, normal boyutuna ulaşamayan organlar için kullanılan bir terimdir. Bu bir eksik gelişmedir. Organın görünümü normal, fakat hacım bakımından küçüktür. Beyinin tam gelişemeyerek küçük kalmasına "mikrosefali" adı verilir, bu hipoplaziye bir örnektir. Gelişmesini tamamlamamış ve küçük kalmış bir diş, hipoplazik diş olarak adlandırılır.

Aplazi: Tam gelişememiş bir organı tarif eder. Bir organın çok küçük ve biçimsiz olması durumudur. Bir taraftaki böbreğin taslak halinde bulunmasıdır.

Agenezi: Bir organ veya dokunun konjenital bir bozukluk nedeniyle taslak halinde bile bulunmamasına "agenezis" denir. Bir organa ait doku kalıntılarının olmaması durumudur. Dental agenez olarak, çok nadir de olsa rastladığımız lateral veya üçüncü molar dişlerdeki hiç gelişememe örnekleri vardır.

Atrezi: Barsak karaciğer ve safra kanalı gibi, duktal veya lümenli organların kanal açıklığının olmamasıdır.

REVERSİBL VE İRREVERSİBL HÜCRE ZEDELENMESİNDE IŞIK MİKROSKOBİK DEĞİŞİKLİKLER

Klasik patolojide öldürücü olmayan (nonletal) zedelenme sonucu ortaya çıkan morfolojik (yapısal- biçimsel) değişikliklere **"dejenerasyon (yozlaşma)"** olarak söz edilirdi; fakat bugün bunlara daha basit olarak, **reversibl (geri dönüşlü) değişiklik** adı verilmektedir. İki ana morfolojik değişiklik şeklinde karşımıza çıkar: (1)Hücresel şişme ve (2)yağlanma.

Hücresel Şişme: Hücre içi sıvı ve iyon dengesinin bozulduğunda görülür. **Hidropik değişme** veya **vakuoler dejenerasyon** olarak da adlandırılan hücresel şişme, hücrede hemen her tip hasarın ilk göstergesi ekstrasellüler suyun, hücre içine geçmesi neticesi olan hücredeki büyüme "hücresel şişme" olarak bilinir. Hücre şişmesi, reversibl bir olaydır ve hafif hasarın (zedelenmenin) işaretidir. Makroskopik olarak hücresel şişmede organlar büyümüştür; sert ve soluk görünümlü olup, ağırlıkları artmıştır. Mikroskopik olarak hücre sitoplasması bulanık, nükleus (nüve= çekirdek) ise soluk görünümlüdür.

Yağlı Değişme (Yağlanma- Steatozis): Yağlı değişme parankimal hücrelerde anormal yağ (trigliseritler, kolesterol ve kolesterol esterleri) birikimini belirtir. Yağlanma ise, daha az görülen bir reaksiyondur. Hücre içindeki küçük ve büyük vakuoller, hücrede lipid artışını gösterir. Yağlı değişme öldürücü olmayan (reversibl) zedelenmenin belirtisidir; fakat etken ortadan kaldırılmazsa, bazen öldürücü olabilir. Yağ metabolizmasının ana organı olması nedeniyle yağlı değişme, en sık karaciğer dokusunda görülür; fakat kalb, böbrek, kas ve diğer organlarda da oluşabilir. Karaciğerdeki yağlı değişmenin en önemli nedeni, alkol bağımlılığıdır. Alkol bir hepatotoksiktir. Yağlı karaciğer daha sonra, siroz olarak adlandırılan ilerleyici karaciğer fibrozisine yol açabilir. Yağlı karaciğere neden olan diğer etkenler; obesite, toksinler, protein malnutrisyonu, diyabetes mellitus ve anoksidir.

İskemik ve Hipoksik Zedelenme

İskemi veya dokudaki kan akımı azalması, klinik tıpta hücre zedelenmesinin en yaygın görülen nedenidir. Hipoksinin ilk etkilediği yer, hücrenin solunum merkezidir (aerobik solunumu) ki burası, mitokondrilerdeki oksidatif fosforilasyonun olduğu yerdir. Oksijen basıncı düştükçe ATP nin hücre içi yapımı, bariz bir şekilde azalır ve durur. ATP kaybı, hücrede genel olarak bir çok sistemi etkiler. Hücre dışı kalsiyumun, hücre içi girişine neden olur. Hipoksi ve ATP azalmasının en erken sonuçlarından birisi, hücresel şişmedir (hücresel ödem). Protein normalde hücre içinde daha fazla olduğu için, hücre içi osmotik kolloidal basınç yüksektir. Diğer taraftan sodyum (Na) ve diğer bazı iyonların konsantrasyonu dış ortama göre, hücre içinde daha düşüktür. İntrasellüler sodyumun azlığı, hücre membranında ATP enerjisine dayanan "sodyum pompası" ile sağlanır. Potasyum (K) konsantrasyonu ise, dış ortama göre hücre içinde daha yüksektir. ATP azalmasıyla bu sistem bozulur. Potasyum dışarı çıkmaya, sodyum hücre içine girmeye başlar. Sodyum ile birlikte hücre içine su girişi olur. Sonuçta iç ve dış ortam dengeye vardığında, hücre içinde normalden çok fazla su bulunacaktır ve hücre şişecektir.

Hücresel Yaşlanma: Bu deyim; hemen daima subletal (reversibl) zedelenmenin progresif (ilerleyici) birikimleri, hücresel fonksiyonla uyum içinde davranır ve hücre ölümüne yol açabilir veya en azından hücrenin bir zedelenmeye karşı verdiği yanıt kapasitesindeki azalmayı anlatır. Yaş ile pekçok hücre fonksiyonu progresif olarak azalır. Mitokondrial oksidatif Fosforilasyon (aerobik solunum), strüktürel, enzimatik ve reseptör proteinlerinin sentezindeki gibi, giderek azalır. Yaşlanan hücrelerde besin alımlarında ve kromozomal hasarların onarımında belirgin azalmalar görülür. Yaşlı hücrelerin ultrastrüktürel yapılarında da morfolojik değişiklikler gözlenir. Şekil bozukluğu gösteren nüveler, pleomorfik vaküollü mitokondriler, endoplazmik retikulumda azalma ve lipofussin pigment birikimi vardır. Hücresel yaşlanmada serbest radikal hasarı, önemli hipotezlerden birisidir. İyonizan radyasyon olarak tekrarlayan çevresel etkilenme, antioksidan savunma mekanizmalarının (örn vitamin E, glutatyon peroksidaz) progresif bir şekilde azalması veya her ikisi birden beraberce etki ederek serbest radikal hasarı oluşturur. Lipofussin birikimi yaşlanmış hücrelerde bu tür hasarın açıklayıcı bir göstergesidir; fakat pigmentin kendisinin hücreye toksik olduğuna dair deliller yoktur. Serbest radikaller mitokondrial ve nükleer DNA hasarını harekete geçirebilir.

Zedelenmeye Karşı Hücre İçi Yanıtlar

Lizozomal Katabolizma (Parçalama): Primer lizozomlar esas fonksiyonu sitoplazma içi sindirim olan, çok sayıda ve çeşitte sindirici (hidrolitik) enzim içeren, membranla çevrili veziküllerdir. Her hücrede bulunursa da özellikle fagositik aktivite gösteren hücrelerde (makrofaj, lökosit) bol miktarda bulunur. Bugüne kadar 50'den fazla hidrolitik (parçalayıcı) enzim tanımlanmıştır. Lizozomal örneklerden bazıları; asid hidrolaz (organik materyale örn. Bakteriye karşı rol oynar), lizozim lökositlerde olduğu kadar makrofajlarda da bulunur. Mikroorganizmaların hidrolizinde rol oynar. Tükrük ve göz yaşı salgılığında yoğun olarak bulunur. proteaz (proteinlerin parçalanmasına neden olur; elastin, kollagen ve bazal membranda bulu-

nan proteini yıkar) ve diğerleri asit fosfataz, glukoronidaz, sülfataz, ribonükleaz, deoksiribonükleaz, elastaz, kollagenaz ve lipaz'dır. Lizozomlar tarafından parçalanma şu iki yoldan birisiyle oluşur.

Otofaji: Hücrenin kendi içeriğinin (komponentler), yine hücrenin kendi lizozomları tarafından sindirilmesidir. Kendini yeme anlamındadır. Pekçok durumda mitokondri ve endoplazmik retikulum gibi, hücre organalleri zedelenmeye maruz kalırsa hücre normal fonksiyonlarını koruyabilmek için, bunları yok edebilmelidir. Zedelenmiş veya yaşlanmış organellerin belli bir düzen içinde yok edilmesi bir hücresel yenilenmedir. Ayrıca besinsiz kalan hücrenin kendi öz içeriğini yemek suretiyle kendi yaşamını sürdürmesi olayıdır. Otofaji, özellikle atrofiye giden hücrelerde belirgindir.

Heterofaji: Bir hücrenin özellikle makrofajın, dış ortamdan hücre içine aldıkları maddeleri sindirmesi olayına, heterofaji denir ve otofajinin karşıtıdır. Bir materyalin dış çevreden alınması olayı, genelde **"**endositozis**"** olarak adlandırılır. Büyükçe partiküler materyal için, "fagositozis" ve küçük solubl (eriyebilir) makromoleküller için de "pinositozis" terimi kullanılır. Dış ortamdan alınan partikül hücre içine girdiğinde, vakuolle çevrilir. Bunlar fagozom (fagositik vakuol) olarak adlandırılır. Bu fagozomlar, primer lizozomlarla kaynaşır, artık sekonder lizozom (fagolizozom) dur. Heterofaji, genelde "profesyonel fagositler" olarak bilinen lökosit (PNL -mikrofaj) ve makrofajlarca (histiosit) yapılır. Lökositler bakterileri, makrofajlar da hücre debrilerini sindirir. Sindirilmiş atıkların hücreden dışarı atılma olayına **"**ekzositozis**"** denir.

N E K R O Z İ S

Canlı organizma içinde (doku ve organ) ışık mikroskopi ile saptanan, hücre ölümü sonucu ortaya çıkan morfolojik değişikliklere "**nekroz"** denir. Nekrozis, Yunan dilinde ölüm anlamındadır. Kan gereksinimi kesintilerinde (iskemik zedelenme) veya belli bazı toksinlerle karşılaşılması durumunda ortaya nekroz çıkar. Nekrozdaki morfolojik görünüm, aslında aynı anda oluşan iki olayın sonucu olabilir: (1)Hücrenin enzimatik yıkımı (organellerin parçalanması) ve (2)makromoleküllerin denaturasyonu (proteinlerde yapı değişiklikleri). Bir hücrenin enzimatik sindirimi, kendi lizozomal enzimlerinden kaynaklanıyorsa **"otoliz"** olarak tanımlanır. Hücre kendi- kendini sindirir. Otosindirimde nekroz meydana gelir. Postmortem otoliz, tüm organizma öldükten sonra oluşur ve bu bir nekroz değildir. Çevreye gelen bakteri ve lökosit lizozomlarından türeyen hidrolitik (katalitik) enzimlerle olan sindirime de **"heteroliz"** adı verilir. Bu şekilde de hücre dıştan gelen enzimatik etki ile nekrotik olur. Biyopsi ve rezeksiyon gibi, cerrahi işlemlerle vücuttan alınıp fiksatife (%10'luk formalin) konulan doku parçasındaki hücreler de ölüdür; fakat nekrotik değildir. Fiksatifler dokuların yapısal bütünlüğünü (morfolojiyi) korur.

Hücre ölümünün temel işaretleri nüvede bulunur. Ölüme giden hücrelerde nüve değişiklikleri şu üç görünümden birisini gösterir. Bunların hepsi kromatin ve DNA nın parçalanmasına bağlıdır. Nüve büzüşür ve küçülür, kromatin yoğunluğu artmıştır. Bazofilik nüve olarak söz edilir, (1)**piknozis** olarak adlandırılır. Piknozis apoptotik hücre ölümünde de görülür. Zaman içersinde piknotik nüvede parçalanma olayı meydana gelir. Nüve küçük düzensiz parçacıklara bölünmüştür (2)**karyorekzis** olarak adlandırılır ve (3)**karyolizis** olarak bilinen nükleer materyallerin çözülme ve erimesi söz konusudur. Kromatinin bazofilliği solabilir. Sonuçta, nekrotik hücrede nüve tümüyle kaybolur. Bu arada sitoplazmik değişiklikler de görülür. Sitoplazmada homojenizasyon ve belirgin eosinofili artışı vardır. Artık bu safhada nekrotik hücre; çekirdeği olmayan asidofilik bir atığa dönmüştür.

Geleneksel olarak birçok farklı tiplerde nekrotik doku görünümleri tarif edilmiştir.

Koagülasyon Nekrozu: En çok görülen nekroz tipi, koagülasyon nekrozudur. Genel olarak doku yapısı korunmuştur. Nekrotik doku içinde, hücre elemanları hayalet hücre şeklinde görüntü verir, hücrelerin dış hatları seçilebilir. Nekrotik alan asidofilik opak görünümlüdür.

Bu nekroz tipi, daha çok kan akımının kesilmesiyle iskemi (hipoksi) sonucu ortaya çıkan enfarktlarda oluşur. Bakteriyel toksinler, viruslar ve iyonize radyasyon gibi, pek çok etken de neden olabilir. Bu tip nekroz iltihabi yanıtı harekete geçirir. Hasarlı doku fagositler tarafından ortadan kaldırılır ve bölge onarım veya rejenerasyona uğrar. Kalb (myokard enfarktüsü) ve böbrek gibi, organlarda daha sık görülür.

Kazeifikasyon Nekrozu: Bu nekroz, farklı- özel bir nekroz tipidir. Başlıca tüberküloz enfeksiyonlarında oluşur. Bu nekroz tipinin karakteristik makroskopik yapısı, bir çeşit peyniri hatırlatan yumuşak, parçalanabilir gri- beyaz görünümde olmasıdır. Bu görünümü nedeniyle "kazeös" terimi kullanılır. Mikroskopik olarak hiçbir hücre detayı görülmez, dokunun yapı özellikleri tamamen silinmiştir. Yerine amorfös, granüler ve eosinofilik bir doku geçmiştir.

Likefaksiyon Nekrozu: Bu tip nekroz, iki durumda karşımıza çıkar. Bunlardan biri enzim sindiriminin baskın olduğu durumlarda söz konusudur. Güçlü hidrolitik enzimlerin aksiyonu sonucu oluşur. Başlıca fokal bakteri (özellikle pyojenik mikroorganizmalar) enfeksiyonlarında görülür. Dokuda belirgin yumuşama ve likefaksiyon vardır; abse buna bir örnektir. Hücre ölümü sonrası bölgede bulunan bakteri ve lökositlerin hidrolitik enzimleri ile çevre doku hücrelerinin otolizi ve heterolizisi sonucu ortaya çıkar. Lökositlerle dolu abse kavitesi oluşturarak doku defekti meydana getirir. Püy'ün oluşmasıyla karakterli süpüratif enfeksiyondur. Diğeri, santral sinir sisteminde iskemi sonucu oluşan hücre ölümü, likefaksiyon nekrozudur.

Hemorajik Nekroz: Venöz drenajda blokaj olduğu dokularda ekstravaze kırmızı kan hücrelerinin çevreyi kaplaması sonucu, dokuların nekroze olmasıdır.

Gangrenöz Nekroz: Çoğunlukla diyabetli kişilerde, özellikle alt ekstremitelerde ayak ve ayak parmaklarında görülür. Dokuda iskemik hücre ölümü ile ortaya çıkan koagülasyon nekrozunun özel bir formudur. Bölgede mevcut bakterilerin ve çevreden gelen lökositlerin likefaktif aksiyonunun oluşur. Koagülasyon nekrozu ön planda olduğu zaman, bu olay gelişir. İskemiye neden olan damar tıkanıklığı, lökosit göçünü engellerse, nekroza uğrayan hücrelerin parçalanması önlenir ve ortadan kaldırılmayan nekrotik hücreler mumyalaşır. Buna "kuru gangren" denir. Salim doku ile sınırı belirgindir. Nekrotik bölgeye bakteri invazyonu ve lökosit göçü olursa, likefaksiyon nekrozu gelişir, "*yaş gangren*" terimi kulanılır. Yaş gangrene, putrefaksiyon (kokuşma) nekrozu da denir.Vincent spiroketleri, fusiform basiller ve daha bazı mikroorganizmaların eklenmeleri söz konusudur. Beslenme defektli direnci düşük çocuklarda orafasiyal dokularda ortaya çıkan "noma" (gangrenöz stomatit) olarak adlandırılan lezyon da bir çeşit yaş gangrendir.

Noma (Gangrenöz Stomatitis- Şankrum Oris): Oral ve fasial dokularda destrüktif yapısı ile karakterize, süratle yayılan daha çok 2- 5 yaşlardaki beslenme defektli veya debilite (yıkıcı) sistemik hastalıklara sahip çocuklarda görülen nadir bir hastalıktır. Kişinin genel sağlığıyla belirgin bir uyum gösteren doku nekrozu, başlangıçta fuziform basiller ve Vincent spiroketleri gibi, anaerobik bakterilerin invazyonu ve sonrasında stafilokokus aureus, streptokokus pyogens gibi, diğer çeşitli mikroorganizmalar tarafından invazyona uğrayan spesifik bir enfeksiyondur. Gerçi pnömoni, sifiliz, tüberküloz, lösemi ve sepsis gibi, zayıf düşürücü sistemik hastalıklar yanısıra malnütrisyon, en sık görülen predispozan faktörlerdir.

Noma çok nadir görülür. Gelişmemiş ülkelerde, özellikle malnütrisyon veya protein defekti gösteren durumlarda ortaya çıkar. Lezyon özellikle gingival mukozada küçük ağrılı bir ülser şeklinde başlar. Çevre dokuya süratle yayılır. Alttaki yumuşak dokuya penetre olan, sonunda yüz derisini perfore eden akut gangrenöz bir hastalıktır. Nekrozlara bağlı olarak meydana gelen doku kayıpları sonucu, kemik dokusu ve dişler açığa çıkar. Etkilenen bölgede dişler dökülür. Noma, çok sınırlı ve daha benign yapıda olan "**akut nekrotizan ülseratif gingivitis**"e **(ANUG)** bir çok özellikleriyle benzemektedir. Her ikisinde de etken aynı mikroorganizmalardır ve olay, doku nekrozu ile sonuçlanır. Ayrıca her iki lezyonda da bağışıklık yönünden düşük (immünosüprese) kişiler söz konusudur. Gerçi nadir de olsa, ANUG'dan noma'ya dönüşen olgular da vardır. Son zamanlarda yapılan araştırmalarda, HIV/AIDS'li hastalarda

noma'nın görülme sıklığının artmış olduğu gözlenmiştir. Mikroskopi; nonspesifik yoğun nekroz ve belirgin yaygın bir iltihabi hücre reaksiyon gösterir.

Tedavi; enfeksiyonun kendisi kadar, hastalığa neden olan predispozan faktörlerin de yok edilmesini içermelidir. Uygulanan antibiyotik tedavisi yanında, hastanın sıvı- elektrolit dengesinin ve beslenmesinin sağlanması gerekir. Eğer çevre dokuda yoğun destrüksiyon varsa, dokudaki nekrotik debrilerin temizlenmesi gerekir. Noma'da mortalite; antibiyotiklerden önce yaklaşık %75 idi. Gerçi bu lezyon hala ciddi bir problemdir.

"Gazlı gangren"; özellikle Clostrdium welchii'nin etken olduğu, sporlu anaerobik Clostridia grubunun yaptığı spesifik bir enfeksiyondur. Klostiridya sporlarının bulaştığı delici yaralanmalarda, güçlü ekzotoksinler ile proteolitik enzimler çevre dokuyu haraplar, hatta fatal (öldürücü) olabilir.

Yağ Nekrozu: Yağ dokusu hasarı iki şekilde oluşur. 1)Travmatik yağ nekrozu; meme gibi yağ içeren dokularda oluşan şiddetli zedelenme sonucu ortaya çıkar. 2)Enzimatik yağ nekrozu (lipolizis); pankreasdaki ağır bir iltihabın sonucu ortaya çıkan, akut hemorajik pankreatitisin komplikasyonudur. Proteolitik ve lipolitik pankreatik enzimlerinin aksiyonu sonucu, yağ dokusunda ortaya çıkan bir tip nekrozdur.

Fibrinoid Nekroz: Bu gerçek bir nekroz özelliği göstermez. Bazı hipersensitivite (aşırı duyarlık) reaksiyonlarında görülür. Genellikle immünolojik olarak zedelenen damar duvarlarında koyu eosinofilik boyanan fibrine- benzer homojen görünümlü bir madde birikimiyle karakterlidir. Bu birikim; fibrin, immünoglobulin ve plasma proteinlerinden oluşur.

A P O P T O Z İ S

Apoptozis, köken olarak **apo** (ayrı), **ptozis** (düşen) kelimelerinden oluşmuştur. Apoptoz (kopma, düşme) sonbaharda yaprak dökümünü tanımlayan bir kelimedir. Önemli ve farklı hüc re ölümü biçimi olan apoptoz, proğramlanmış, kontrol edilen ve seçici bir hücre ölümüdür. Hücre intiharı ile eş anlamlı olarak kullanılmaktadır. Bir grup içindeki belli bazı hücrelerin kendi- kendilerini yok ettikleri proğramlı bu ölüm biçimi, diğer bir hücre ölümü olan nekrozdan farklı olduğu bilinmelidir. Nekroz, yalnızca patolojik durumlarda ortaya çıkar ve iltihabi reaksiyon mevcuttur. Ayrıca ATP kayıpları da nekrozla ilişkilidir. Apoptoz; aktif ve düzenli bir olaydır. Proğramlanmış ve kontrol edilen bir hücre ölüm biçimidir; burada ATP kayıpları yoktur. Apoptoz, hiçbir zaman iltihabi reaksiyona neden olmaz. Organizmanın dengeli yaşamını sağlayan apoptoz, fizyolojik olduğu kadar patolojik olaylarda da rol oynamaktadır. Önemi, biyolojik olaylarda gereksiz ve zararlı hücrelerin yok edilişini sağlamasından, organizmanın kendi iç dengesinin devamlılığına katkıda bulunmasından ileri gelmektedir.

Apoptoz, fizyolojik ve patolojik olmak üzere pek çok durumda karşımıza çıkar.

Fizyolojik Apoptoz :

1-Embriyogenezis sırasında aşırı yapılmış hücrelerin proğramlı olarak ortadan kaldırılması olayında görülür.

2-Erişkinlerde hormon bağımlı dokuların gerilemesinde (involüsyon= organ atrofisi) görülür: Postlaktasyonel (sütten kesilmiş) meme salgı hücrelerinde regresyon, menopozda ovarian follikül atrofisi, menstrüel siklusda endometrium hücrelerindeki ölüm, örnektir.

3-Prolifere hücre topluluklarındaki hücre kayıpları; buna örnek barsak kriptlerindeki epitel hücre sayılarının sabit tutulmaları için, hücre ölümü örnek verilebilir.

4-İltihabi yanıtın sonlandırılması; ekstravazasyondan sonra, iltihabi dokuda görevini tamamlamış lökositlerin ölümü, apoptozis ile olmaktadır.

5-Sitotoksik T lenfositler tarafından oluşturulan hücre ölümü: Virus ve tümör hücrelerine karşı oluşturulan bir savunma mekanizmasıdır. Bunların öldürülerek elimine edilmelerini sağlar.

Patolojik Apoptoz :

1-DNA hasarı: Radyasyon, sitotoksik antikanser ilaçları, aşırı ısı (soğuk, sıcak) ve hipoksi, gibi, nekroz oluşturan bu etkenler, düşük dozlarda uygulandığı zaman hücre intiharını tetikler. DNA, direkt olarak veya serbest radikaller aracılığıyla zedelenebilir. Eğer hasar onarılamazsa, interensek (içsel) mekanizmalar tetiklenerek apoptoz indüke edilir. DNA daki mutasyonların malign değişme riski bulunduğu için, bu durumdaki hücrelerin apoptoz ile yok edilmeleri bir kazançtır. Apoptozda, tümör süpresör (baskılayıcı) gen olan TP53 (p53) ün aracılığı söz konusudur. Bir antionkogen olan bu genin (TP53), apoptozu harekete geçiriçi bir etkisi vardır.

2-Hatalı sarmalanmış proteinlerin birikimi. Gen mutasyonları ve serbest radikaller sonucu ortaya çıkan bu proteinler, endoplasmik retikulumda aşırı birikir ve hücrenin apoptotik ölümüne neden olur.

3-Hücre zedelenmesine neden olan bazı infeksiyonlar, özellikle viruslar, apoptotik ölüme neden olur.

4-Paranşimal organlarda (pankreas, tükrük salgılığı ve böbrek) kanal tıkanmalarından sonra ortaya çıkan patolojik atrofi.

Apoptoz Mekanizması ve Morfolojisi

Bu tip hücre ölümünün morfolojik yapısı, koagülasyon nekrozundan farklıdır. Apoptoz da gözlenen başlıca morfolojik değişiklikler, en iyi biçimde elektronmikroskopi ile gözlenebilir. Hücre, su ve elektrolit kaybı ile birlikte yapısal elementlerinin yoğunlaşması sonucu dansitesinde artma meydana gelir ve volümlerinin yarısını kaybeder ve hacım olarak küçülür. Apoptoz ışık mikroskobunda tanınabilir. Histolojik olarak tek hücre veya hücre gruplarında hematoksilen- eosin ile boyanmış kesitlerde yoğun eosinofilik sitoplazma içinde, yoğun nükleer kromatin parçalarına sahip, yuvarlak veya oval kitleler olarak görülür. Nüve kromatini yoğundur (piknotik) ve sonuçta karyoreksiz oluşur. Bu sırada hücre süratle büzüşür, önce sitoplazmik tomurcuklar sonra, parçacıklar şeklinde beliren "apoptotik cisimcikler" oluşur. Bunlar membranla çevrili nükleer ve sitoplazmik organeller içeren parçacıklardır. Bunlar süratle makrofajlar ve komşu doku hücreleri tarafından fagosite edilir.

HÜCRE İÇİ BİRİKİMLER

Bazı koşullar altında normal hücreler, anormal miktarlarda çeşitli maddeler biriktirebilir. Bu maddelerin birikimi geçiçi veya kalıcı olabilir. Bunlar hücreye zarar vermeyebilir veya bazen toksik olabilir ve hücrede ciddi zedelenme yapabilir. Maddelerin birikim yeri sitoplazma veya nüvedir; sitoplazmada en çok lisosomlardadır. Bu intrasellüler birikimler üç grupta incelenir: **(1)**Normal endogenös madde, normal miktarlarda üretilir; fakat bunu kullanacak metobolizma hızı yeterli değildir (normal bir maddenin çok fazla birikmesi). Buna örnek "karaciğer hücrelerinde görülen yağlı değişme" verilebilir. Ayrıca hücre içinde su, glikojen ve protein birikimleri, örnek verilebilir. **(2)**Anormal endogenös madde birikir; çünki bu endogenös maddeyi metabolize edebilecek enzimlerde defekt söz konusudur. Bunun önemli nedeni doğuştan varolan genetik enzimatik defektir ve bu metabolitin parçalanmasında yetersiz olur. Sonuçta hücre içi birikimler ortaya çıkar. Bunlar, "depo hastalıkları" olarak tanımlanır. Tay-Sacks hastalığında gangliosid, Gaucher hastalığında glukoserebrosid ve Niemann- Pick hastalığında da sfingomyelin birikimleri, örnek verilebilir. **(3)**Hücreye dışarıdan alınan anormal ekzojen madde depolanmasıdır. Bunları parçalayıp yok edecek yeterli metabolizma yoktur ve diğer alanlara da taşınamadığı için, bu birikimler ortaya çıkar. Solunum yoluyla alınan karbon- kömür veya silika partiküllerinin akciğerde birikimi ve tatuaj (döğme) pigmentleri buna verilebilecek en güzel örnekleridir. Bu pigmentler makrofajlardaki fagolisosomlarda dekatlarca kalabilir.

Lipidler: Sayfa 11 de yağlı değişmeyi (yağlanma) tekrar okuyunuz.

Kolesterol: Makrofajlar, iltihabi bir alandaki nekrotik hücrelerin lipid artıklarını fagositik aktiviteleri ile tutarlar. Bu da bir çeşit hücre içi lipid birikimidir. Bu hücrelerin sitoplazmaları, küçük lipid vakuolleri ile dolar ve köpüksü bir görünüm alır. Bunlara "köpük hücreleri" adı verilir. Aterosklerozda düz kas hücreleri ve makrofaj sitoplazmaları, lipid vakuolleri (kolesterol) ile doludur. Bunlara aterosklerotik plak denir.

Proteinler: Lipid birikimine oranla çok daha nadir görülür. Hücreler içindeki protein fazlalığı, morfolojik olarak sitoplazmada görülebilen pembe renkli hyalin damlacıklar şeklindedir. Hücre içindeki protein birikimi; (a)hücrenin aşırı proteine maruz kalıp, hücreye alınması şeklinde olur veya (b)hücrede protein sentezinin aşırı yapılması şeklindedir. Bu birikim şekillerine örnek vermek istersek; böbrek, albumini glomerüllerden filtre ederken, proksimal tüplerden az bir kısmını tekrar geri emer. Aşırı proteinüriye (idrarda fazla protein kaybı) neden olan böbrek hastalıklarında (glomerülonefritler), haliyle protein daha fazla miktarda reabsorbsiyona uğrayacaktır. Bu protein reabsorbsiyonu nedeniyle tüp epitel hücrelerinde aşırı birikme meydana gelir. Plasma hücrelerinde muhtemelen antijen uyarılarına yanıt olarak granüllü endoplasmik retikulumda sentezlenen immünoglobulin birikimi olursa, "Russell cisimciği" olarak adlandırılan homojen eosinofilik inklüzyonlar (cisimcikler) görülür.

Glikojen: Glikoz veya glikojen metabolizma bozukluğu olan hastalıklarda hücre içinde aşırı miktarda glikojen birikimi görülür. Glikojen birikimini, su veya yağ vakuollerinden ayırmak gerekir. Glikojen, sitoplazmada PAS pozitif şeffaf (saydam) vaküoller şeklinde görülür. Diyabetes mellitus (şeker hastalığı), glikoz metabolizma bozukluğunun başlıca örneğidir. Bu hastalıkta glikojen; karaciğer hücreleri, pankreasdaki Langerhans adacıklarındaki beta hücreleri ve kalb kası hücrelerinde (kardiyak myosit) olduğu kadar, böbrek tüp epitellerinde de birikir. Ayrıca "glikojen depo hastalıkları" veya "glikogenoz"lar olarak adlandırılan, birbiriyle yakın ilişkili bir grup genetik hastalıklarda hücre içinde glikojen aşırı birikir. Bu hastalıklarda glikojenin, yapım ve yıkımıyla ilgili enzim defekti nedeniyle metabolize edilemez ve aşırı birikim nedeniyle, sekonder hücre zedelenmesi ve hücre ölümü ortaya çıkar.

Hyalin Değişiklik

Hyalin terimi; hücre içi birikimin veya hücre incinmesinin spesifik işeretinden daha çok, tarif edici bir terim olarak kullanılır. Hücre içinde veya ekstra boşluklarda hyalin olarak tanımlanan değişiklikler hematoksilen- eosin ile boyanan rutin histolojik kesitlerdeki homojenös, camsı, saydamsı pembe görünümde madde birikimleridir. Bunlar intrasellüler birikimler veya ekstrasellüler depositler olarak tarif edilir. İntrasellüler hyalini değişikliklere örnekler şunlardır: (1)Aşırı proteinüri de, böbrek tüp epitel hücrelerinde geri emilen protein, hyalin damlacıklar şeklinde görülür. (2)Plasma hücrelerinde küresel hyalin depositler şeklinde immunoglobulin birikimleri olur (Russell cisimcikleri**).** (3)Bir çok viral enfeksiyonda, nüve veya sitoplazmada hyalin inklüzyonlar görünümünde oluşumlar vardır. Bunların bir kısmı, viral nükleoprotein birikimleridir. "İnklüzyon cisimcikler"i olarak adlandırılır. (4)Alkoliklerin karaciğer hücrelerinde "alkolik hyalin" denilen hyalin inklüzyonlar görülür. Ekstrasellüler hyalini analiz etmek bir dereceye kadar güçtür. Eski skar (nedbe) yerindeki kollagen fibröz doku, hyalinize bir görünüm alır. Uzun süren hipertansiyonda ve diyabetes mellitusda damar duvarları özellikle böbrek, hyalinize bir şekil alır. Ekstrasellüler hyaline diğer bir örnek, kronik haraplanmaya neden olan böbrek glomerüllerindeki hyalindir. Amiloid de Hematoksilen- eosin boyasında, hyalini bir görünüm verir. Görüldüğü gibi, çok sayıda ve birbirinden farklı mekanizmalar bu değişikliğe neden olabilir. Hyalini değişiklik görüldüğünde, etyolojideki farklı patolojik durumlar nedeniyle lezyonun tanımlanması önem arzeder.

Amiloidozis

Amiloid, ekstrasellüler olarak biriken anormal yapıda fibriler bir proteindir. Amiloid maddesinin çeşitli doku ve organlarda depolanması sonucu, doku hasarı ve fonksiyonel bozukluklarla ortaya çıkan hastalığa "amiloidozis" adı verilir. Amiloid, rutin boya olan hematoksilen-eosin ile boyanan kesitlerde amorf eosinofilik bir görüntü verir. Pembe hyalini bir yapıda görülür. Kongo kırmızısı ile boyanan kesitler, polarize ışık altında turuncu renk verir. Amiloid adı 1854 yılında Virchow tarafından nişaştaya benzetildiği için, "nişaşta benzer" anlamına gelen "amiloid" adı verilmiştir.

Amiloidozis Sınıflaması: Amiloid proteinleri çeşitli ve birbirinden farklıdır. Amiloidin oluşturduğu hastalıklar, depolanan fibriler maddenin biyokimyasal yapısına göre tanımlanır. Amiloidozis; sistemik, akkiz (kazanılmış), kalıtsal oluşuna ve klinik özelliklerine göre sınıflandırılır. Amiloid birden fazla organı tutabilir, sistemik (generalize) olarak bahsedilir. Bazen kalb gibi, tek organla sınırlıdır, lokalize denir.

Primer Amiloidozis: Bazı immünosit diskrazileri ile ilişkili olanıdır. Sistemik dağılımdadır. İmmünoglobulin hafif zincirlerinden derive olan amiloid fibrillerinin birikimi sonucu oluşur. Multipl myeloma gibi, plazma hücrelerinin malign neoplazmalarında görülür.

Sekonder Amiloidozis (Reaktif Sistemik Amiloidozis) : Kronik doku destrüksiyonları, serum amiloid- ilişkili proteinin artmasına neden olur. Böbrek, karaciğer, dalak ve pankreas başlıca tuttuğu organlardır. Kronik iltihabi hastalıkların, örneğin tuberküloz, osteomyelitis, sifiliz, lepra ve romatoid artritis komplikasyonu olabilir. Bu tip amiloidozis, bir iltihapla ilişkili olarak sekonder geliştiğinden, sekonder amiloidozis olarak adlandırılmıştır.

Herediter (Ailesel) Amiloidozis: Nadir bir tiptir. Otozomal resesif bir bozukluk olarak karşımıza çıkar. Ailesel Akdeniz ateşinde görülür.

Lokalize Amiloidozis: Tek bir organdaki birikimi anlatır. Nodüler (tümörü andıran) birikimler daha çok, akciğer, larenks, deri ve dil gibi, organlarda görülür. Alzheimer hastalığında ve bazı durunlarda normal yaşlanmalarda sinir sisteminde birikimler söz konusudur.

Endokrin Amiloidozis: Tiroid salgılığının (bezi) medüller karsinomalarında, bazı pankreas tümörlerinde, midenin bazı karsinomalarında ve diyabetes mellituslu (tip2) hastalarda görülür.

Yaşlılık Amiloidozis: Yaşlılığa bağlı kalb, beyin ve bazı organlarda amiloid birikimleri görülür.

Hemodiyaliz Amiloidozis: Kronik böbrek yetmezliği nedeniyle uzun yıllar hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda ortaya çıkar.

PİGMENTLER

Pigmentler renkli maddelerdir, Latince boya- renk anlamına gelir. Melanin gibi, hücrenin normal içeriği olabilir, hücrenin içinde sentez edilir **(endojen pigment).** Diğer bir bölümde ise, bazı durumlarda organizmaya dış çevreden gelen birikimlerdir (**ekzojen pigment**). En sık görülen ekzojen pigment, karbon veya kömür tozudur. Bunlar medeni yaşamın en önemli hava kirliliği etkenleridir. Büyük sanayi şehirlerinde yaşayanlarda görülebildiği gibi, asıl kömür madenlerinde çalışan işçilerde çok belirgindir. Solunumla alındığında alveolar makrofajlar tarafindan tutulup, bölgesel trakeo- bronşial lenfatik kanallardan lenf düğümlerine taşınır. Akciğer dokusunun bu pigment birikimi ile kararması "antrakozis" olarak adlandırılır. Kömür tozu birikimleri, fibroblastik reaksiyona neden olarak anfizem ve hatta ciddi bir akciğer toz hastalığı olan "kömür işçisi pnömokonyozu" adı verilen akciğer patolojilerine neden olur. İnhalasyonla alınan İnorganik tozların cinsine göre; antrakozis dışında asbestozis (amyant) ve silikozis de örnek verilebilir. Bunlar, "pnömokonyoz" lar olarak adlandırılan, çevresel hastalıklardır. Bunların içersinde en zararsızı antrakozisdir. Metal, cam ve taş partiküllerine silika tozları denir. Bu alanlarda çalışan silika tozları etkisi altında kalan işçilerde, silikozis görülür. Asbestozisde, asbest tozlarının inhalasyonu söz konusudur. Diffüz interstisyel fibrozise neden olur ve bronkojenik karsinoma ile malign mezotelyoma gelişme riski vardır.

Tatuaj (Döğme) : Dekoratif amaçla vücudun değişik bölgelerindeki deriye boyalı şimik maddelerle değişik resimler yapılmasıdır. Deriye ekzojenös metalik veya bitkisel pigment verilmesi sonucu oluşur. İnoküle pigmentler, dermal makrofajlar tarafından fagosite edilir. Bu pigment herhangi bir iltihabi yanıt oluşturmaz ve zararsızdır; fakat kullanılan bu maddeye karşı allerjisi olanlarda reaksiyonlar gelişir. Ayrıca kullanılan malzeme aracılığıyla AIDS, hepatit B ve C'ye yakalanma riski olabilir.

Amalgam Tatuaj : Dental dolgu yapımı sırasında amalgam parçacıklarının oral yumuşak doku içine implante olması durumunda, söz konusu olur. Klinik olarak mavi- kahverenkte ve hatta bazen siyah renkte pigmentasyon görülür. Mikroskopik düzeyde, dev hücre oluşumları gösteren bir reaksiyon vardır. Ayırıcı tanı için, hematom ve nevusu düşünmeliyiz.

Endojen Pigmentler : Bu grupta lipofuskin ve melanin pigmentleri ile hemoglobin türevleri olan hemosiderin ve bilirubin gibi, pigmentler vardır.

Lipofuskin : Latince "kahverengi lipid" anlamına gelen sarı- kahverenk'de, ince granüler sitoplazmik bir pigmenttir. Yaşlı kişilerde, ciddi malnütrisyon ve kanser kaşeksisinde, özellikle kalb ve karaciğer hücrelerinde görülür. Bu organlarda hacım küçülmesiyle beraber görüldüğünden "brown atrofi" olarak da bilinen bu yıpranma pigmenti, hücre içi sindirilmemiş materyale örnek verilebilir. Serbest radikal hasarı, lipofuskin birikimine neden olabilir. Antioksidan savunma mekanizmalarının kaybına yol açan çevresel etkenlerle oluşabilir. E vitamini gibi, antioksidanların eksik olduğu durumlarda karşımıza çıkmaktadır. Bu pigmentin hiçbir önemi yoktur. Lipofuskinin kendisi hücre ve fonksiyonlarına bir zarar vermez. Sadece fizyolojik ve patolojik atrofi veya kronik zedelenme gibi, regresif değişiklikleri işaret eder.

Melanin : Melanin, tirozinin enzimatik oksidasyonu ile üretilen bir pigmenttir. Melanin sentezi, epidermisin bazal tabakasında bulunan melanositlerde yapılır. Kahverengi-siyah renkte olan bu pigmentin adı Yunanca siyah anlamına gelen "melas" kelimesinden türemiştir. Melanositlerin prekürsörleri (öncüleri) olan melanoblastların, embriyonik gelişim devresinde nöral kristadan göç ederek son bulundukları yer olan bölgeye geldikleri düşünülür. Bu hücrelerin yuvarlak gövdeleri bu gövdeden uzanan düzensiz uzantıları vardır. Bunlar epidermis içine doğru dallanarak, bazal ve spinal tabakadaki hücreler arasına uzanır. Melanin melanositlerde sentezlenir. Bu işlem tirozinaz enziminin varlığında olur. Tirozinaz aktivitesiyle tirozin önce **d**ihydr**o**xy**p**henyl**a**lanine (DOPA) oluşturur ve daha sonra bir dizi dönüşüm işlemi ile melanin ortaya çıkar. Ultrastrüktürel düzeyde tirozinaz, granüler endoplazmik retikulumda sentezlenir ve Golgi kompleksinin veziküllerinde biriktirilir. Membranla çevrili bu küçük organellere "melanozom" adı verilir. Bunlar ışık mikroskobunda görülebilen pigment granüllerini oluşturur.

Melanositlerin normalde görüldüğü yerler; deri, kıl follikülleri, retina pigment epiteli, leptomeninks ve iç kulak bölgesidir. Derimiz bu pigment sayesinde renk kazanır. Güneş ışınlarının (ultraviyole)[x] etkisiyle derideki melaninin miktarı artar, derinin esmerleşmesi olarak kendini belli eder. Melanin ve melanositler birçok yönden öneme sahiptir. Melaninin fonksiyonu koruyuculuktur. Bu pigment sayesinde deri ve göz, güneş ışığının zararlı etkisine karşı daha iyi korunur. Melanin pigmenti az olan beyaz derili kişiler, güneşin zararlı etkilerine karşı daha hassasdır. Güneş altında uzun süre çalışan beyaz derili çiftçilerde ve gemicilerde deri kanseri görülme oranı, kapalı yerlerde çalışanlara oranla çok daha yüksektir. Fazla güneşte kalan insanda, melanin pigmentasyonu artar. Kişi koyu renk alır, bronzlaşır. Bu bronzlaşma ile vücut kendini güneşin zararlı ışınlarından korumaya çalışır. Bir zaman sonra, pigment artımı deriyi korumak için yeterli olmaz. Vücut derisi kendini korumak için, bu sefer kalınlaşmaya başlar, hiperplazi gelişir. Sayıca artan hücrelerde dejenerasyon ve de mutasyonun oluşumuyla kansere dönüşme riski ortaya çıkar.

[x] Ultraviyole (morötesi); çok kısa, enfraruj (kızılötesi); çok uzun dalga boyuna sahip, güneşin zararlı ışınlarıdır.

Melanogenesisin lokal artması, çoğu kişilerde görülen ve halk arasında "ben" adı verilen, melanositlerin proliferatif lezyonlarını (pigmentli nevusları) ortaya çıkarır. Bunlar deride çok yaygın olarak bulunan siyah- kahverenkte hafif kabarık oluşumlardır. Benign bir lezyon olan nevus'un malign karşıtı, kanserin oldukça öldürücü bir tipi olan, malign melanomadır (melano karsinoma). Dermis, ağız mukozası, retina ve çok nadir olarak da, leptomeninks'den gelişen malign melanoma olguları vardır.

Melanin sentezi, adrenal[x] (sürrenal) ve hipofizin kontrolü altındadır. Hipofizden adrenokortikotropik hormon (ACTH) yanısıra, melanosit stimüle eden hormon (MSH) da salgılanır. Adrenal korteksden salgılanan glikokortikoid (kortizol, kortikosteron, kortizon gibi, bir grup hormonu kapsar) ler ve mineralokortikoidler (aldosteron), feed-back regülasyonu ile hipofiz üzerinde ACTH salgılanmasını kontrol eder. ACTH ve MSH düzeyindeki artmalar, melanin pigmentasyonunda da artmalara neden olur. Addison hastalığında[x] (ki bunda primer adrenokortikal yetmezlik), hipoadrenalizm söz konusudur. buna güzel bir örnektir. Hipoadrenalizmde, adrenal korteksden salgılanan ACTH antagonistleri olan adrenokortikal hormon (örneğin kortizol salgısı baskılandığı zaman) oluşamayacağı için, hipofiz üzerindeki feed-back frenleyi ci etkisi de ortadan kalkar. Adrenal korteksin hipofiz üzerindeki kontrolü yok olduğundan, haliyle kompensatuvar olarak hipofiz daha fazla ACTH ve MSH salgılayacaktır. Bunların aşırı salgılanmaları da, deri ve mukozalarda pigmentasyon artımına neden olur.

-- Pigmentasyon artımı **"hiperpigmentasyon"** olarak adlandırılır. Aşağıdaki şu lezyonlarda melanin artımı söz konusudur.

Multipl Nörofibromalar (Nörofibromatozis): Periferal sinirlerden kökenli değişik büyüklüklerde ve çok sayıda (multipl) nörofibromlar vardır. Bununla beraber, deride ve ağız mukozasında sütlü-kahve lekeleri (cafe-au-lait) halinde melanin pigmentasyonu görülür. Otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. İki tipi vardır. Nörofibromatozis tip1 (von Recklinghausen hastalığı) de, az da olsa malignleşme olasılığı vardır. Nörofibromatozis tip 2, bilateral akustik (vestibüler) schwannoma ve diğer beyin tümörleriyle beraber görülür. Bu her iki hastalık genetik ve klinik olarak birbirinden farklıdır. Olguların % 90 ı tip 1 dir. Tip 2, çok daha nadir görülür.

Peutz- Jeghers Sendromu : İnce barsaklarda multipl polipozis ile beraber ağız mukozasında ve dudakta melanin pigmentli lekeler vardır.

McCune-Albrigt Sendromu : Kemiklerde multipl odaklar halinde fibröz displazi ile beraber, deride ve ağız mukozasında melanin lekeleri vardır. Bunlara "cafe- au- lait (kahve) lekeleri denir.

Addison Hastalığı (Kronik Adrenal Korteks Yetmezliği)[xx]:

[x] Adrenal: ad- ek + renal Surrenal: sur(supra)- üst + renal

[xx] Addison Hastalığı (Kronik Adrenal Korteks Yetmezliği): Adrenal yetmezlik (hipoadrenalizm) primerdir; sürrenalin kendisinde bir lezyon vardır veya hipofizin ACTH salgılanmasında bir yetersizlik söz konusudur ve sekonder hipoadrenalizm olarak adlandırılır. Primer hipoadrenalizm, Addison hastalığı olarak da bilinir. Bunda böbrek üstü bezi hasarlanmıştır. Addison hastalığı, adrenal korteksin progresif destrüksiyonuna bağlı olarak ortaya çıkan, çok nadir rastladığımız bir hastalıktır. Klinik belirtilerin ortaya çıkması için, salgılığın % 90'ının harab olması gerekir. Bu genelde iki şekilde karşımıza çıkar. *Otoimmün adrenalitis*; olguların % 60-70'sini oluşturur. *Enfeksiyonlar*; Tuberküloza bağlı hasar en çok rastlanılan bir nedendir. Özellikle tuberküloz adrenalitis'i iltihabi olguların % 90'ını oluşturur. Klinik olarak, deride ve ağız mukozasında melanin pigmentasyonunda artma, hipotansiyon şiddetli anemi, halsizlik, kas zayıflığı, kilo kaybı, anoreksi (iştahsızlık) ve gastroentestinal semptomlar (kusma, diyare) görülür. Mineralokortikoid (aldosteron) yetmezliği nedeniyle, başta sodyum (Na) iyonları kaybı ve buna bağlı olarak su kaybı meydana gelecektir. Bu durum, kan hacmı azlığını ve hipotansiyon belirtilerini doğuracaktır. Aynı zamanda potasyum (K) iyonları retansiyonu (hiperpotasemi-hiperkalemi) görülür. Önemli tehlike, hipotansiyonun daha sonra, "kardiovasküler şok" tablosunu meydana getirmesidir. Hasta tedavisi, aldosteron ve tuz verilerek yapılır.

McCune-Albrigt Sendromu : Kemiklerde multipl odaklar halinde fibröz displazi ile beraber, deride ve ağız mukozasında melanin lekeleri vardır. Bunlara "cafe- au- lait (kahve) lekeleri denir.

Addison Hastalığı (Kronik Adrenal Korteks Yetmezliği):[xx]

-- Deride melanin pigmentasyonunun azalmasına **"hipopigmentasyon"** denir ve görüldüğü durumlar:

Skatris (Nedbe) Yerleri : Cerrahi işlem veya travmalar sonucu ortaya çıkan skatris yerlerinde, lepra hastalarında lezyonların bulunduğu alanlardaki skatris yerlerinde pigment yoktur.

Hormonal Nedenler : Kastre (hadım) erkeklerde ve ayrıca hipofiz hipofonksiyonunda vücuttaki pigment miktarı azalır.

Albinolar : Bu tip kişilerde kalıtsal tirozinaz enzim defekti vardır. Bu enzim yokluğunda, tirozinin DOPA ya dönüşme yetersizliği söz konusudur. Bu nedenle albinolar, melanin sentez edemez, derileri ve kılları çok açık renktedir. Bu kişiler güneş ışığına ileri derecede duyarlıdır.

Vitiligo : Deride leke tarzında pigmentsiz alanların bulunmasıdır ve bu edinsel (kazanılmış akkiz, sonradan oluşan) bir lezyondur. Lezyonların dağılımı ve boyutları çeşitlilik gösterebilir. Bu hastalığın nedeni son araştırmalara göre, daha çok otoimmün bir bozukluk olduğu yönündedir.

Hemosiderin : Hemoglobinden türeyen hemosiderin, altın sarısından- kahverengine kadar değişen renklerde görülen bir pigmenttir. Demirin hücre içinde birikme şekline örnektir. Kanamanın doğal sonucu hemosiderin pigmenti oluşur. Hücre içinde demir, apoferritin adı verilen proteine bağlı ferritin miçelleri şeklinde depolanır. Hücre ve doku içinde biriken demir histokimyasal olarak Berlin Mavisi denilen özel bir boya ile gösterilir.

Makroskopik kanamalar veya yoğun vasküler konjesyonun neden olduğu mikroskopik kanamalar, demirin lokal artımını ve bunu takiben hemosiderini ortaya çıkarır. Buna en iyi örnek, zedelenmeden sonra görülen çürüktür (ekimoz). Çürükler, lokalize hemosiderozisin en iyi örneğidir. Kanama bölgesindeki eritrositlerin yıkımıyla ortaya çıkan kırmızı kan hücre artıkları, makrofajlar tarafından fagoside edilir. Hemoglobin içeriği lisosomlar tarafından katalize edilir ve hemosiderine dönüştürülür. Çürükte görülen renk değişikliği, bu dönüşümdeki aşamaları yansıtır.

Kronik kalb yetmezliğinde uzun süreli staz nedeniyle oluşan konjesyon, akciğerde pigmentasyon görülmesine neden olur. Akciğer alveollerinde kapillerlerin yırtılması ve geçirgenliğinin artması nedeniyle eritrositler dışarı çıkar. Eritrositler alveolar makrofajlar tarafından fagosite edilir. Sonuçta hemosiderin oluşur. Akciğer alveollerinde bulunan hemosiderinle yüklü bu tür makrofajlara "kalb hatası hücreleri" adı verilir. Nedeni ne olursa olsun, demirin sistemik yüklenmesi, çeşitli organ ve dokularda hemosiderin birikimine neden olur. Bu şekle "**hemosiderosis**" adı verilir. Sistemik hemosiderozisin birçok şeklinde, intrasellüler pigment birikimi çoğu durumlarda paranşimal hücrelere zarar vermez veya organ fonksiyonunu bozmaz. Hemosiderozisi meydana getiren pigment birikimi; (1)besinlerle alınan demirin emilimindeki artım ve kontrolsüz kan yapıcı tabletlerin alımı (2)demirin kullanımındaki yetersizlik, (3)hemolitik anemiler ve (4)kan nakillerinde (kırmızı kan hücre transfüzyonları), ekzojenöz demir yüklenmesine neden olur. Demirin normalden çok fazla (yoğun) birikimi "**hemokromatozis**" olarak bilinir. Biriken demir, çeşitli organlarda disfonksiyona ve hücre ölümlerine neden olur. Kalb yetmezliği (kardiyomyopati), siroz (kronik karaciğer hastalığı) ve diyabetes mellitusu (pankreas adacık hücreleri) içeren doku- organ zararları oluşabilir.

Bilirubin : Bilirubin, safrada bulunan ve safranın sarı- yeşil rengini veren başlıca pigmenttir. Kırmızı kan hücrelerinin mononükleer fagositik sistemde parçalanmasıyla (karaciğerdeki kupffer hücrelerinde) serbestleşen hemoglobinden türemiştir; fakat demir içermez. Organizmada normal yaşam sürelerini (100- 120 gün) tamamlayan bu eritrositlerin parçalanma-

sıyla konjuge olmamış (ankonjuge) bilirubin meydana gelir. Bu ankonjuge bilirubin, kan proteinlerine (albumin) bağlanarak karaciğer parankim hücrelerine (hepatosit) taşınır ve burada işlenerek konjuge bilirubine çevrilir. Bu işlem spesifik bir enzim (*bilirubin uridindifosfat glukuronosil transferas*) ile oluşur. Daha sonra safra aracılığıyla bağırsağa dökülür. Bağırsaktaki bakteriyel enzimlerin etkisiyle "urobilinojen"e dönüştürülür. Bu pigmentin bir bölümü (% 20) tekrar barsaktan geri emilerek (reabsorbe olarak), karaciğere döner. Bunun bir bölümü de idrarla atılır. Barsaktaki urobilinojenin geri kalan bölümü, daha ileri bir işlemle "ürobilin" (stercobilin)'e dönüşür. Dışkının bilinen rengini (sarı- kahverengi) veren bu maddedir. Konjuge bilirubin; suda çözünür, nontoksiktir ve idrarla atılır. Ankonjuge bilirubin suda çözünmez, idrar ile atılmaz, toksiktir ve bilirubinin bilinen bütün toksik etkilerinin nedenidir.

Kan plasmasında total bilirubinin normal miktarı 100 ml'de 0.3- 1 mg'dır. Kandaki bilirubin düzeyi (hem konjuge hem de ankonjuge) 2- 3 mg'ın üzerine çıktığında (bazı durumlarda 30- 40 lara çıkabilir), deri ve sklerada sarı bir renk oluşur. Bu renk değişikliği, dokuların safra pigmenti birikimine bağlı olarak, sarıya boyanmasından ileri gelmektedir. Klinik olarak **"sarılık" (ikter)** diye tarif edilir ve meydana geliş biçimlerine göre şöyle incelenebilir. (1)yoğun eritrosit yıkımı (hemoliz artması), (2)hepatosellüler disfonksiyon ve (3)intrahepatik veya ekstrahepatik safra obstrüksiyonu ile safranın tutulması (kolestaz) sonucu sarılık ortaya çıkar.

(1) Hemolitik (Prehepatik) Sarılık: Kırmızı hücre parçalanmasına bağlı bilirubin artımını yansıtır. Eritrosit yıkımının yoğun olduğu durumlarda sarılık görülür. Hemolitik anemilerde, ağır enfeksiyonlarda, yılan zehiri gibi, dolaşımdaki toksik maddelerin neden olduğu eritrosit destrüksiyonlarında ve kan transfüzyon uyuşmazlıklarında bilirubin miktarı aşırı artar. Bu bilirubin, ankonjuge bilirubindir.

Yeni doğanlarda fizyolojik olarak hemoliz fazladır. Ayrıca, karaciğerde bilirubin konjugasyonu ve atılımını sağlayan hepatik mekanizmalar, hayatın ilk iki haftasına kadar tam olarak gelişmediğinden, bütün yenidoğanlarda geçici (2- 4 gün), hafif bir ankonjuge hiperbilirubinemi ortaya çıkar. Buna **yenidoğanın fizyolojik sarılığı (neonatal sarılık)** adı verilir. Bu durum tehlikesizdir. Bebeklerde görülen diğer bir tehlikesiz olan sarılık, maternal (anneye ait) serum sarılığıdır. Anne sütü ile beslenen bazı bebeklerde muhtemelen anne sütündeki beta glukuronidazlar nedeniyle oluşur. Tehlikeli olanı, Rh uyuşmazlığı gibi nedenlerle karşımıza çıkan sarılıkdır. Rh uyuşmazlığında, aşırı hemoliz olduğundan, ankonjuge bilirubin düzeyi çok yükselir ve **"yenidoğanın hemolitik sarılığı" (eritroblastosis fetalis)**[x] gelişir. Bu hasta-

[x]Eritroblastosis Fetalis: Maternal ve fetal kan grubu uyuşmazlığı sonucu annede oluşmuş olan antikorların, fetus'da neden olduğu bir hemolitik anemidir. Rh(-) bir annenin fetusu, babanın ki gibi Rh(+) olursa, anne ve onun bebeği arasında Rhesus (Rh) uyuşmazlığı meydana gelebilir.Anne; Rh antijeninden yoksun (Rh-) ise, fetusda mevcut olan Rh antijenlerine (Rh+) karşı antikorlar üretir. Rh(-) anne eritrositleri, Rh(+) fetus eritrositleri tarafından sensitize edilmiştir. Fetal eritrositler gebelik boyunca plasentadan sızarak annenin dolaşımına katılır. En büyük geçiş, doğum esnasında olur. Oluşan bu antikorlar, sonraki gebeliklerde plasenta yolu ile fetusa geçerek, fetusa ait kırmızı hücrelerin destrüksiyonuna (lizise, hemoliz) neden olur. Ortaya çıkan sendrom, "eritroblastosis fetalis" olarak bilinir. Yenidoğanın bu hemolitik hastalığında meydana gelen anemi, uterus içinde fetal ölüme yol açabilecek kadar şiddetli de olabilir. Anemiye reaksiyon olarak fetal kemik iliği, olgunlaşmamış eritrositleri (eritroblastları) fetusun dolaşımına katar. Eritroblastosis fetalis terimi; oluşan eritrosit destrüksiyonunu kompanse etmek için, fetal dokulardaki kırmızı kan hücre prekürsörlerinin (hematopoesis) aşırı artmasını anlatır.

Rh uyuşmazlığının patogenezindeki sensitizasyonun önemi anlaşıldıktan sonra, bu hastalık belirgin bir şekilde kontrol altına alınmıştır. Rh sisteminin içerdiği pekçok antijenden yalnızca D antijeni, Rh uyuşmazlığının başlıca nedenidir. Rh(-) anneye, Rh(+) bebeğin doğumundan hemen sonra, anti- D globulin uygulanmaktadır. Anti- D antikorlar, doğum sırasında maternal dolaşıma sızan fetal eritrositlerdeki antijenik bölgeleri maskeleyerek, Rh antijenlerine karşı olan duyarlılığı engeller.

Eritroblastosis fetalis; belirtilerine göre üç sendroma ayrılabilir. Şiddetli komplikasyonlar olmadan yaşam mümkün olan, yalnızca hafif anemiyle seyreden "yeni doğanda konjenital anemi" olarak adlandırılır. Şiddetli hemoliz vakalarında anemiye bariz sarılık eşlik eder, "ikterus gravis" sendromu oluşur. Dolaşım bozukluğundan, anazarka denilebilecek kadar şiddetli bir ödemin ortaya çıkışı, buna eşlik eden sarılık, "hidrops fetalis" olarak adlandırılan bir klinik tabloyu da ortaya çıkarabilir.

lık nedeniyle meydana gelen yoğun eritrosit yıkımına bağlı olarak ortaya çıkan bilirubin, yeni doğanların kapiller damarlarının geçirgenliği fazla olduğundan beyin dokusuna geçerek, doğumdan sonra **"kernikterus" (bilirubin ansefalopatisi)** adı verilen ağır nörolojik hasara yol açarak, sekeller bırakabilir veya bebeğin ölümüne yol açar. Adültlerde ankonjuge bilirubin seviyesi yüksek olsa bile, kan- beyin bariyeri nedeniyle kernikterus oluşmaz.

(2) Hepatosellüler (Hepatik) Sarılık: Karaciğer hücre hasarı olan yoğun hepatosellüler nekroz ve siroz gibi, durumlarda görülür. Fazla bilirubin konjuge ve ankonjuge olmak üzere karışıktır. Karaciğer hücresinin fonksiyon bozukluklarında, bilirubinin alımında azalma olabildiği gibi, karaciğer hücresinde yetersiz konjugasyon da söz konusu olabilir. Karaciğer parankim hücrelerinin zedelenmeleri sonucu, bilirubin salgılanmasında intrahepatik blokaj da olabilir. Karaciğer hücresine verilen zarar, enzim sistemini etkilemiş olabilir. Örneğin viral hepatitis, kimyasal veya ilaç toksisitesi yanısıra karaciğerin mikrobiyolojik enfeksiyonları, konjugasyonu ve safra ekskresyonunu (ifrazat) bloke edebilir. Bu şekilde dolaşımdaki bilirubinin miktarı artmış olur. Sarılık ortaya çıkar.

(3) Obstrüktif (Posthepatik) Sarılık: Bu grupta genellikle safra kanalı obstrüksiyonu söz konusudur. Ekstrahepatik tıkanmaların başlıca nedeni; safra kanalı ve pankreas karsinomaları ile safra kanalı taşlarıdır. Bu tıkanmalar uzarsa, hepatositlerde nekrozlar ortaya çıkar ve "bilier siroz" meydana gelebilir. Çok nadiren de yenidoğanlarda bir anomali olarak, intrahepatik ve ekstrahepatik obstruksiyon, hepatositlerdeki primer defekt veya safra duktuslarının atrezisi ve agenezisi şeklinde karşımıza çıkabilir. Karaciğerdeki konjuge bilirubin, safra yollarındaki tıkanma nedeniyle bağırsağa akamaz ise, bağırsakta safra pigmenti olmayacağı için, feçes açık renkte olur. Ayrıca bağırsakta safra eksikliği nedeniyle, K vitamini sentezi yapılamaz (Vitamin K; endojen olarak E. coli varlığında barsakda sentezlenmekteydi). Vitamin K eksikliği veya diffüz karaciğer hastalıklarında, hepatositlerdeki disfonksiyonun etkisiyle, vitamin K'ya bağlı koagülasyon faktörlerin (protrombin ve diğer pıhtılaşma faktörleri) sentezinde meydana gelen azalmayla koagülopati meydana gelir, *hemorajik diatez'*e (anormal kanamalar) neden olur. Bu spontanös kanama sonucu hematomlar, hematüri, melena, ekimozlar ve dişeti kanamaları görülür. Azalmış safra akışının diğer sonuçları; yağda eriyen A, D ve K vitaminlerinin yetersiz absorbsiyonudur.

Hidrops Fetalis**:** Fetusdaki yaygın ödemi anlatmak için kullanılan bir terimdir. İntrauterin gelişim süresinde progresif sıvı birikimi sonucu oluşur, genellikle ölümle sonuçlanır. Geçmişte fetus ile anne arasındaki Rh uyuşmazlığı sonucu ortaya çıkan hemolitik anemi, hidrops fetalisin en büyük nedeniydi. Bu tip, immun hidrops olarak bilinir. Gebelikdeki kan uyuşmazlığı tedavi edilebildiğinden, immun hidrops'un görülme sıklığı, zamanımızda düşmüştür. Non- immun hidrops'un başlıca nedenleri ise; kardiovasküler defektler, kromozomal anomaliler ve fetal anemidir. Rh veya ABO uyuşmazlığı dışında başka nedenlerle de fetal anemi oluşur. Bu da hidrops fetalis ile sonuçlanabilir.

KARACİĞER

Karaciğerin Normal Histolojik Yapısı

Karaciğerin temel mimari yapı birimi, lobdur. Her lobun merkezinde, hepatik ven ağının uzantısı (santral ven) bulunur. Lobun periferinde, portal alan adı verilen bu bölgelerde fibröz doku içinde hepatik arter, portal ven dalları, sinir lifleri, safra kanalları ve lenfatik damarlar gibi, pek çok portal kanal bulunur. İki karaciğer hücresi arasında intralobüler safra kanalikülleri denilen ince tübüler yapılar bulunur. Bunların içindeki safra, kan akımının ters yönünde, yani lobülün merkezinden portal alanlardaki safra kanallarına akar.

Lobüller içindeki hepatositler ışınsal olarak dizilmiş ve bir duvarın tuğlalarına benzer biçimde düzenlenmiştir. Karaciğer hücrelerinin yaptığı bu tabakalar arasındaki boşluklara, karaciğer sinuzoidleri adı verilir. Bunlar labirent şeklinde ve sünger benzeri bir yapı oluşturacak biçimde serbestçe anastomozlaşırlar. Bu sinuzoidal kapillerler, pencereli endotel tabakalarından oluşan damarlardır. Endotel hücreleri ile alttaki hepatositler arasında kalan aralığa, Disse aralığı adı verilir. Endotel hücrelerine ek olarak, sinuzoidler Kupffer hücreleri adı verilen makrofajları da içerir. Bu fagositik hücrelerin başlıca fonksiyonları; yaşlı eritrositleri metabolize etmek, hemoglobini sindirmek, immunolojik olaylarla ilgili proteinleri salgılamak ve kalın barsaktan portal dolaşıma geçen bakterileri ortadan kaldırmaktır.

Karaciğere kan, iki farklı kaynaktan gelir: (a)Kanın %60- 70'i abdominal (pankreas ve dalak) organlardan gelen oksijenden fakir, bağırsaklardan emilen besinleri içeren (besinden zengin) kanı taşıyan **portal ven'**den gelir; (b)%30- 40'ı ise, oksijenden zengin kanı sağlayan **hepatik arter'** den gelir. Portal alana gelen arter ve ven kanı, karaciğer lobülünün çevresinden merkeze doğru sinuzoidler boyunca akar. Sinuzoidlerde karışan bu kan, vena santralis ve daha sonra da hepatik venlerle vena kava inferiyora akar.

Karaciğerin vücudun metabolik dengesini sağlamak için, çok büyük ve önemli işlevleri vardır. Karaciğer dokusu; (1)besinlerle alınan proteinler, karbonhidratlar, yağlar ve vitaminlerin metabolize edilmesi (işlenmesi) ve depolanması, (2)plasma proteinlerin ve enzimlerin sentezi, (3)pek çok endogen atık ürünlerin ve ekzogen toksinlerin detoksifikasyonu ve bunların safra ile atılması gibi, pek çok fizyolojik fonksiyona sahiptir. Çoğu ilaç, karaciğer tarafından metabolize edilir. Anlaşılacağı gibi, karaciğer dokusu; metabolik, toksik, mikrobiyal ve dolaşım bozuklukları olmak üzere çeşitli etkilere açıktır. Bazı durumlarda hastalık, karaciğerin primer olayıdır. Bunun dışında karaciğeri sekonder olarak etkileyen kardiyak dekompansasyon, diyabet ve ekstrahepatik infeksiyonlar gibi, çok sık görülen hastalıklar vardır.

Karaciğer muazzam bir işlevsel kapasiteye sahiptir. hepsi olmasa da çoğu fulminant hepatik hastalıklar dışında rejenerasyon oluşur. Normal bir karaciğerin %60'ının cerrahi olarak çıkarılması durumunda minimal ve geçici bir karaciğer fonksiyon yetersizliği görülür. Karaciğer kitlesinin büyük bir bölümü 4- 6 hafta içinde rejenerasyonla yeniden oluşur. Masif hepatosellüler nekrozlu kişilerde, hepatik retikulin çatı harap edilmemişse, mükemmele yakın bir restorasyon oluşabilir.

Kronik sağ ventriküler kalb yetmezliği, karaciğerde kronik pasif venöz konjesyona neden olur. Hepatik vendeki basıncın artmasına bağlı olarak intralobüler santral vendeki basınç da artar. Ortaya çıkan sinuzoidal dilatasyon ve konjesyon, santral ven çevresindeki hepatositlerde hipoksi ve iskemiye bağlı hasarlar ortaya çıkarır. Buna bağlı olarak bu karaciğer hücrelerinde dejenerasyon, yağlı değişme ve sonuçta nekroz meydana gelirken, buna tezat periferdeki hepatositler (portal alan çevresi) normal kalabilir. Hepatosellüler nekroz sonucu fibrozis meydana gelebilir. Karaciğerin temel yapısındaki bağ dokusu ağı haraplanmışsa, siroz ortaya çıkar.

SİROZ

Siroz, kronik karaciğer hastalıklarının irreversibl bir şeklidir ve "siroz" adı da bu hastalığı tanımlayan bir terimdir. Çeşitli kronik karaciğer hastalıklarının son döneminde ortaya çıkan bir sekeldir. Batı ülkelerinde ilk on içindeki ölüm nedenlerinden birisidir. Alttaki etiyolojiyi belirtmesinden başka, sirozun doyurucu bir sınıflaması yoktur. Sirozun etiyolojisinde pek çok etken rol oynar: (a)Aşırı alkol alımının bir sonucu olarak görülen sirozun diğer nedenleri arasında bazı ilaç ve kimyasal maddelerin uzun süreli alınması, (b)viral hepatitler, bilier obstrüksiyon (safra yolu hastalıkları), hemokromatozis (aşırı demir yüklenmesi), (c)kalb yetmezliğine bağlı, karaciğerde kronik pasif konjesyon (d)Wilson hastalığı[x] ve doğuştan olan bazı metabolik bozukluklar sayılabilir.

Siroz gelişmesi için, uzun zaman periyodunda hücre ölümü, buna eşlik eden bir rejeneratif olay ve fibrozise gerek vardır. Başlıca üç patolojik mekanizma kombinasyonu, sirozu yaratır. (1)Karaciğer hücrelerinin progresif hücre incinmesine bağlı hepatosellüler (paranşimal) ölüm, (2)hepatosellüler hasara ve ölüme bağlı olarak ortaya çıkan rejenerasyon ve (3)buna eşlik eden kronik iltihabın stimüle ettiği progresif (ilerleyen) fibrozis bu hastalığı karekterize eden özelliklerdir. Rejenerasyon, hücre ölümünü kompanse etmek için, normalde verilen bir yanıttır. Normalde hepatositlerin proliferatif kapasitesi sirkülasyondaki büyüme faktörleri ile regüle edilir. Hepatosit nekrozu sonucu açığa çıkan büyüme faktörleri hepatosit proliferasyonunu stimüle eder. Bu progresif olaylar sonucu karaciğerin normal lobüler yapısı ortadan kalkar. Fibrozis bu rejenere karaciğer dokusunu çevreleyerek sirozun karakteristik özelliği olan, değişik boylarda nodül yapılarının oluşmasına neden olur.

Fibrozis, bir yara iyileşme reaksiyonudur. Zedelenme yalnızca paranşimi değil, destek bağ dokusunu da tuttuğu zaman skar oluşumuna neden olur. Normalde interstisyel kollagenler, portal alanlarda ve santral ven çevresinde ince bandlar şeklinde bulunurken, sirozda bu kollagenler, lobülün tüm bölümlerini tutmuştur. Sirozda mikroskopik düzeyde karaciğerin normal arşitektürünün yerini, diffüz olarak kalın kollagen fibröz bandlarla separe edilmiş rejenere karaciğer hücre gruplarından oluşan nodüller yer almıştır. Karaciğerin normal yapısının değişmesi mikrosirkülasyonu bozar ve buna bağlı hastalığın klinik özellikleri ortaya çıkar.

Çoğu sirozlu hastalardaki ölüm; (1)progresif karaciğer yetmezliği, (2)portal hipertansiyona bağlı komplikasyonlar ve (3)hepatosellüler karsinom gelişmesi sonucudur. Tüm siroz çeşitlerinde hepatosellüler gelişme riski fazladır.

Sirozların sınıflandırılmalarında bir konsensus yoktur. Yapılan morfolojik sınıflama ile sirozlar üçe ayrılmıştır: (1)Mikronodüler siroz (nodüllerin çapı 3 mm den daha küçüktür), (2)makronodüler siroz (nodül çapları 3 mm den büyüktür ve 2-3 cm ye ulaşabilir) ve (3)mikst olanda ise, mikro ve makro nodüller birarada bulunur. Etiyolojik nedenlere göre şu şekilde sınıflanabilir. Alkolik karaciğer hastalığı %60- 70; viral hepatitis %10; safra hastalıkları %5-10; herediter hemokromatozis %5 vs.

Siroz tiplerini; oluş biçimleri ve özelliklerine göre şu şekilde sıralayabiliriz.

Alkolik (Beslenmeye Bağlı) Siroz: Alkolle ilgili olan ve çok sık görülen şekildir, Laennec siroz olarak da bilinir. Mikronodüler yapıdadır

Postnekrotik (posthepatik) Siroz: Çoğunlukla viral etiyoloji (Hepatit B Virus ve Hepatit C Virus) etkendir. Makronodüler yapıdadır.

Biliyer Siroz: 1)Primer biliyer siroz; otoimmun kökenli olduğu savunulur. 2)Sekonder biliyer siroz; uzun süreli ekstrahepatik safra kanalı obstrüksiyonu bunun nedenidir ve daha çok karşımıza çıkar.

[x] Wilson Hastalığı: Bakır metabolizmasını otozomal resesif bir bozukluğudur. Bozukluklar karaciğer, böbrek ve beyinde anormal miktarlarda bakır birikimi meydana gelir.

Hemokromatozis: (1)Herediter hemokromatozis; bağırsak mukozasında demir absorbsiyonunda (emiliminde) kalıtımsal bir defekt vardır; aşırı geri emilim görülür. (2)Sekonder hemokromatozis; aşırı demir yüklenmesi durumlarında sekonder olarak meydana gelir.

Sirozda Klinik Özellikler: Fonksiyonel parankim kayıpları, sirozun başlıca şu klinik belirtilerini ortaya çıkarır.

- **Hepatosellüler hasar ve buna bağlı karaciğer yetmezliğiyle ilgili bulgular:**

a)Sarılık: Karaciğerin işlevlerinden birisi de safra üretimidir. Kandaki bilirubin (ankonjuge bilirubin) karaciğer hücrelerinde işlenir (konjuge edilir), safra yolları aracılığıyla barsağa dökülür. Bu işlemin herhangi bir yerindeki aksama sonucu bilirubin kana karışırsa, sarılık (ikter) ortaya çıkar. Çoğunluğu karışık olmak üzere, konjuge ve ankonjuge bilirubin artımı söz konusudur.

b)Hipoalbuminemi: Hepatosit hasarına bağlı albumin ve fibrinojen olmak üzere plasma protein sentezindeki azalma söz konusudur.

c)Koagülasyon faktör eksiklikleri: Karaciğerde oluşan pıhtılaşma faktörlerinin sentezinde azalma ortaya çıkar.

d)Hiperöstrinizm: Testikular atrofi, jinekomasti, palmar eritem (lokal vazodilatasyon) ve vücudun değişik kısımlarında, spider anjiomlar (örümcek şeklinde damarlanma).

- **Portal hipertansiyon:** Portal akımla kan, batından vena kava inferiora döner. Portal kan akımındaki herhangi bir engelleme, portal venlerdeki hidrostatik basıncın artmasına neden olur. Üç farklı bölgedeki obstrüksiyona bağlı olarak ortaya çıkar. 1)*Prehepatik*: Portal vendeki tromboz nedeniyle oluşan obstrüksiyon, karaciğer içinde sinusoidlere dağılmadan öncedir. 2)*İntrahepatik*: Hepatik sinusoidlerdeki blokaj, bunun nedenidir. En önemli neden sirozdur, daha sonra yaygın karaciğer yağlanması gelir. 3)*Posthepatik:* Santral vendeki, hepatik vendeki veya vena kavadaki blokaj nedendir. Bu, sağ kalb yetmezliği ve ağır perikardit gibi durumlarda karşımıza çıkar.

Portal Hipertansiyona Bağlı Değişiklikler (Komplikasyonlar): Portal hipertansiyonun belli başlı bulguları; assit, venöz kollateraller (bazı bölgelerde venöz varisler), splenomegali (dalak büyümesi) ve bazen hepatik ansefalopatidir.

- **Assit (hidroperitoneum), hidrotoraks veya periferal ödem:** Biriken kan geriye doğru basınç yapar. Sirozdaki portal hipertansiyonun en önemli klinik sonuçlarından birisi, periton boşluğunda fazla sıvı birikimi (assit) oluşmasıdır: a)Portal vende hidrostatik basınç artımı, hepatik lenf sıvısı artımına neden olur. Bu sıvı peritona geçer. b)Hipoalbuminemiye bağlı olarak ortaya çıkan plasma onkotik (ödeme neden olan) basıncın düşmesi ve c)sodyum ve su tutulumunun artması; Bu da hepatik hasara bağlı olarak aldosteronun karaciğerdeki yıkımının azalması (hiperaldosteronizm) ve renin- anjiyotensin sistem aktivasyonundaki artma, ödemi ve peritondaki sıvı birikimini açıklar. nedenidir.

- **Hepatik ansefalopati:** Nöropsikiyatrik bir sendromdur. Karaciğer yetmezliklerinde ortaya çıkar. Normalde karaciğerde detoksifiye edilen amonyak ve nörotoksik maddelerin karaciğerdeki siroz gibi, bir defekt nedeniyle detoksifiye edilemeyen bu maddelerin doğrudan dolaşıma girmesi sonucu oluşur. Hafif konfüzyondan (bilinç kaybı) derin komaya kadar giden nörolojik belirtiler gösterir. Ölüm olağandır.

[x] Etil alkol (etanol) - nontoksik
Metil alkol (metanol) – toksik

Alkolik Karaciğer Hastalığı

Bu Karaciğer hastalığının başlıca nedeni, yoğun alkol (etanol)[x] alımıdır. Alkol alışkanlığı, ölüm nedenlerinin beşinci sırasında yer alır. Alkole bağlı siroz, ölümlerin önemli bir bölümünü oluşturur. Ölümlere neden olan diğer önemli bir neden ise, alkole bağlı otomobil kazaları sonucu meydana gelen ölümlerdir. Hastahanelerde yatan karaciğer hastalarının %20- 25 inde, alkol nedeniyle ortaya çıkan problemler vardır. Kronik alkol alımı birbiriyle bağlantılı üç farklı tipte karaciğer hastalıklarına neden olur.

1-Hepatik Steatoz (Yağlı Karaciğer): Hepatositler içinde önce küçük yağ damlacıkları birikir. Bunlar zamanla hücrenin içini tamamen doldurur, nüveyi kenara iter. Tamamen bir yağ hücresine döner. Bu değişme önce vena santralis çevresindedir, sonra perifere doğru yayılarak tüm lobülü tutar. Zamanla bu nekrotik parankimal hücreler yerini fibröz dokuya bırakır. Fibrozis gelişmeden önce alkol alımı kesilirse, yağlı değişmeler gerileyebilir.

2- Alkolik Hepatitis: Hepatositler tek veya gruplar halinde şişer (balonlaşır) ve nekroza uğrar. Nekrotik ve dejenere hepatositlerin çevresinde polimorf nüveli lökositler birikir. Daha sonra lenfositler ve makrofajlar bölgeye gelir. Sonuçta belirgin bir fibrozis ortaya çıkar.

3- Siroz (Alkolik Siroz): Alkolik karaciğer hastalığının finali ve geri dönüşsüz şekli olan siroz, sinsidir ve yavaş gelişir. Karaciğerin makroskopik görünümü sarı- turuncu renktedir, yağlı ve büyümüştür, ağırlığı artmıştır. Oluşan fibröz septalar arasındaki parankimal hepatositlerin rejeneratif aktiviteleri, değişik büyüklükte nodüller oluşturur. İleri zamanlarda fibrozis geliştikçe karaciğer yağ kaybeder, progresif bir seyirle büzüşür, küçülür. Yağsız bir organ haline gelir. Organın ağırlığı düşmüştür ve sirozun karakteristiği olan değişik büyüklüklerde (mikro- makro) nodüller gelişir.

PANKREAS :

Pankreas, iki ayrı organın bir organda bulunma özelliğinde olan bir organımızdır. Yaklaşık %85-90 ekzokrin salgılıktır ve besinlerin sindirimi için, gerekli enzimleri salgılar. Geri kalan %10-15 endokrin salgılıktır ve insülin, glukagon ve diğer hormonları salgılayan Langerhans adacıklarından oluşmuştur.

Endokrin Pankreas : Endokrin pankreas Langerhans adacıkları adı verilen, bir milyon civarında mikroskopik hücre kümesinden oluşmuştur. Bu adacıklardaki hücrelerin tipleri, rutin hematoksilen- eosin boyası ile ayırt edilemez. Ancak bazı özel boyalarla elektron mikroskobunda granüllerin şekillerinin görülmesiyle veya immunohistokimyasal yöntemle hücre tipi belirlenebilir**.**

β (beta) hücreleri : Adacık hücre topluluğunun %70' ini oluşturur**. İnsülin** hormonunu sentez eder ve salgılar. Hipoglisemik etkili hormondur.

α (alfa) hücreleri : Adacık hücrelerinin %5- 20'sini temsil eder ve **glukagon** oluşturur. Karaciğerde glikojenolitik (glikojen parçalayan) etkinliği nedeniyle hiperglisemi oluşturur.

δ (delta) hücreleri: %5-10'luk bir bölümü oluşturur. İnsülin ve glukagon üretimini dengeleyen **somatostatin** hormonunu salgılar.

PP (Pankreatik Polipeptit): %1-2 oranındadır ve yalnızca adacıklarda değil, pankreasın ekzokrin bölümünden de salgılanır. Salgıladıkları polipeptidin, gastrik ve intestinal enzimlerin salgılanmasını uyarmak, intestinal hareketleri inhibe etmek gibi, etkileri bulunmaktadır.

Adacık hücrelerinin önemli patolojik olaylarından birisi "Diyabetes Mellitus" dur. Diğeri "Adacık Hücre Tümörleri" dir.

DİYABETES MELLİTUS

Diyabet; insülinin yetersiz üretimi veya yetersiz işlevi nedeniyle ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize kronik, multisistemik bir hastalıktır. Karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasını etkiler. Vücuttaki bütün hücrelerin glikoza (şeker molekülü- karbonhidrat) enerji kaynağı olarak ihtiyacı vardır. Hücrelerin kandan şekeri alabilmeleri için, insülin hormonu şarttır. İnsülin, glikoz için regülatördür. Normalde kanda glikoz düzeyi yükselince insülin salgılanır. Tolere edilemeyen glikoz, hücre ölümlerine neden olur. Fazla glikoz, gerektiği zaman kan dolaşımına salınmak üzere, karaciğerde glikojen olarak depo edilir. İnsülin salgısının yokluğu (veya eksikliği) sonucu, glikozun kullanımında yetersizlikler meydana gelir. İnsülin salgısı duralarsa, kanda glikoz miktarı artar hiperglisemi[x] durumu ortaya çıkar. Bu nedenle buna, halk arasında "şeker hastalığı" denir.

Diyabetes mellitus hastalığında pankreasda yeteri kadar insülin üretilemiyordur veya vücut hücreleri bu insülinin etkisine karşı direnç geliştirmiştir. Her iki durumda da hücrelerin kandan glikozu almalarında problem vardır. Kan glikoz seviyesi yüksektir ve her ikisin de ortaya çıkan klinik sonuc aynıdır.

Sınıflama ve Görülme Sıklığı

Asıl özelliği hiperglisemi olan diyabetes mellitus, heterojen bir grup hastalıktır. Etyolojisine göre İki grup altında incelenir. Primer tip; en yaygın şeklidir (%95) ve insülin üretimindeki veya işlevindeki bir defektten ortaya çıkar. Sekonder tip; infeksiyonlar (kronik pankreatit), herhangi bir nedenle pankreasın bir bölümünün cerrahi olarak çıkarılması, pankreas adacıklarının destrüksiyonuna neden olan bazı hastalıklar, aşırı demir yüklenmesi (hemokromatozis), bazı genetik bozukluklar ve tümör gibi, pankreasın kendisini tutan lezyonlar yanısıra, insülinin antagonistleri olan hormonların hipersekresyonu söz konusudur. Akromegaliye neden olan aşırı büyüme hormonu (GH), Cushing sendromunda glukokortikoid artımı, feokromasitomada (tümör) adrenalin artımı ve hipertiroidi gibi, bazı endokrin hastalıklar sonucu ortaya çıkan diyabetes mellitusdur. Bu ikinci grup (sekonder tip) çok nadir görülür (%5). Diyabetes mellitusun en yaygın ve en önemli şekli, adacık hücresi insülin sinyali sisteminde primer bozukluğundan ortaya çıkanıdır. Bu **primer diyabet**; kalıtım özelliği, insüline verdiği yanıt ve köken olarak birbirinden farklı iki ana grupta (tip1 ve tip2) incelenir. Diyabetin iki ana tipinin farklı patogenetik mekanizmalara ve metabolik özelliklere sahip olmasına rağmen, kan damarlarında, böbreklerde, gözlerde ve sinirlerde ortaya çıkan komplikasyonlar her iki tipte de mevcuttur. Bu hastalıktan meydana gelen ölümlerin en önemli nedenleridir.

Patogenez : Önce insülin metobolizmasını kısaca gözden geçirelim.

Normal İnsülin Fizyolojisi ve Glukoz Dengesi: Normal glikoz dengesi, birbiriyle ilişkili üç mekanizma ile sıkı bir şekilde denetlenir. Bunlar:(1)Karaciğerde glikoz üretimi, (2)glikozun çevre dokular tarafından (özellikle kas) alınması, kullanılması ve (3)insülin ve bunu dengeleyici karşıt hormonun (glukagon) salınımı. İnsülin salgılanması, glikoz üretimi ve kulanımını kan glikozun normal düzeyde kalacağı şekilde ayarlar. İnsülin pankreatik adacıkların beta hücre granüllerinde sentez edilir ve depolanır. Kan glikoz düzeyindeki yükselme, daha fazla insülin salımına neden olur. İnsülin sentezini ve salgılanmasını başlatan en önemli uyaran glikozdur. İnsülin majör bir anabolik hormondur: İnsülinin en önemli metabolik etkisi, vücuttaki bazı hücre tiplerinde hücre içine glikoz girişini hızlandırmaktır. Bunlar myokordial hücreleri de içine alan çizgili kas, fibroblast ve yağ hücreleridir. Glikoz kas hücrelerinde glikojen olarak depolanır veya adenozin trifosfat (ATP) üretimi için oksitlenir. Glikoz yağ dokusunda öncelikle lipid olarak depolanır. İnsülin, yağ hücrelerinde lipid üretimini (lipogenez) hızlandırırken diğer yandan da lipid parçalanmasını (lipoliz) inhibe eder. Aynı şekilde amino asid alımını ve protein sentezini hızlandırırken, diğer taraftan protein parçalanmasını durdurur. Böylelikle, insülinin etkileri anabolik olarak glikojen, lipid ve proteinin artan üretimi ve azalan parçalanması olarak özetlenebilir.

[x] Yunanca; hiper- yüksek; glyk- şeker; emia- kan kelimelerinden köken alır.

Açlık durumunda glikojen üretimi azaldığından (düşük insülin- yüksek glukagon durumu), karaciğerde glikoneojenezi (glikojen sentezi) ve glikojenolizi (yıkımı) arttırarak, hipoglisemiyi önler. Bu nedenle açlık plasma glikoz düzeyi, karaciğerden salınan glikoz miktarı ile belirlenir. İnsülin salınmasının başlıca tetikleyicisi, glikozun kendisidir. Salgılanan insülin, ilgili çevre dokularda insülin reseptörüne bağlanarak hücreiçi glikoz alımını tetikler. Böylelikle glikoz dengesi kurulur.

Tip1 Diyabetes Mellitus Patogenezi

Tip1 Diyabet (İnsüline Bağımlı Diyabetes Mellitus): Tüm diyabet vakalarının %5-10 nu oluşturur. Çocuklukta gelişir, pubertede belirgin hale gelir ve şiddetlenir. Pankreasın insülin yapma özelliği kaybolmuştur. İnsülin sekresyonunda tam (veya tama yakın) yokluk söz konusudur. Hastaların hayatta kalmaları için, mutlak insüline gereksinim vardır. Bu nedenle "insülin bağımlı diyabet" olarak tanımlanır. Pankreas beta hücre antijenlerine karşı, T hücre lenfositlerin oluşturduğu reaksiyon sonucu beta hücrelerinin destrüksiyona uğradığı otoimmun bir hastalıktır. Dışarıdan insülin alınmadığı takdirde diyabetik ketoasidoz ve koma gibi, ciddi metabolik komplikasyonlar gelişir. Beta hücre destrüksiyonuna iç- içe geçmiş pek çok mekanizma katkıda bulunur: (1)Genetik eğilim, (2)otoimmünite ve (3)çevresel etkenler.

Genetik Eğilim : Diyabetes mellitusun, ailesel özellik gösterdiği uzun zamandan beri bilinmektedir. Genetik eğilimin kesin kalıtsal geçiş şekli tam olarak bilinmemektir. Tek yumurta ikizlerinin (eş ikizler) ikisinde birden görülme oranı yaklaşık %40'dır. Diyabetli ailelerde yaklaşık %6 sının çocuklarında bu hastalık gelişmektedir. Gerçi tip1 diyabet olgularının %80 inde ailevi bir hikaye yoktur.

Otoimmünite : Tip1 diyabetin klinik başlangıcı ani olmasına rağmen, beta hücrelerine karşı olan kronik otoimmun atak, hastalığın başlamasından yıllar önce başlamıştır. Hastalığın klasik belirtileri olan hiperglisemi ve ketoz, beta hücrelerinin % 90 ından fazlası haraplandıktan sonra, ortaya çıkar. Otoimmunitenin diyabet patogenezindeki rolü morfolojik, klinik ve deneysel birçok gözlemle desteklenmiştir: (1)Hastalığın erken dönemlerinde çoğu vakada adacıklarda hücre nekrozu ve lenfositten zengin iltihabi infiltrasyon (insülitis) gözlenir. (2)Diyabetli hastaların %80 inin kanlarında, beta hücre antijenlerine karşı oluşmuş antikorlar (otoantikor) gösterilmiştir. (3)T lenfositler beta hücre antijenlerine karşı reaksiyon gösterir ve hücre hasarlarına neden olur. (4)Sitokinler beta hücrelerini harplar.

Çevresel Etkenler: Çevresel bozukluk beta hücrelere zarar vererek otoimmüniteyi tetiklemiş olabilir. Epidemiyolojik gözlemler, böyle bir tetiklemeyi virusların yaptığını düşündürmüştür.

Tip2 Diyabetes Mellitus Patogenezi

Tip2 Diyabet (İnsüline Bağımlı Olmayan Diyabetes Mellitus): Vakaların büyük bir çoğunluğunu (%90) bu tip diyabet oluşturur. Hastalık olgun yaşlarda başlar ve daha çok 50-60 lı yaşlarda ortaya çıkar. Daha önceleri adult tipi diyabet olarak adlandırılırdı. Pankreas insülin üretir; fakat dokuların bu insülini kullanmasında problem vardır. Dokuların insüline karşı olan duyarlılığında azalma nedeniyle karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarının bozukluğu ortaya çıkar. Dokuların insüline duyarlılığın azalmasına (azalmış duyarlılık) "insülin direnci (rezistansı)" denir. İnsülin direnci; glukoz alımında, metabolik işlevde veya depolanmasında, insülinin etkisine karşı bir direnç olarak tanımlanır. İnsülin direnci, tip2 diyabetli hastalarda görülen karakteristik bir özelliktir ve diyabetli bireylerde görülen obeslik, genel bir bulgudur. Tip2 diyabeti iki metabolik defekt karakterize eder. (1)Çevre doku hücrelerinde, insüline yanıt verme yeteneğinde azalma (insülin direnci) ve (2)bu insülin direnci ve hiperglisemiyi kompanse etmek için, gerekli insülinin pankreas tarafından salgılanamaması. Bu patolojiye beta hücre disfonksiyonu adı verilir. Burada esas olay, insülin dirençidir. Tip2 diyabetli hastaların yaklaşık %80'i şişman kişilerdir. Patogenezde obesite söz konusu olduğundan, kişinin yaşam biçimi ve beslenme alışkanlıkları gibi, çevresel faktörlerin önemli bir rol oynadığı düşünülür.

Bir zamanlar adültlerin bir hastalığı olarak düşünülürdü. Şimdi obes çocuklarda da bu şeklin görülebildiği bilinmektedir. Obesite, insülin direnciyle ve böylelikle tip2 diyabetle, önemli bir ilişkiye sahiptir. Kilo verilmesi ve fizik ekzersiz, bu hastalarda glikoz tolerans bozukluğunu düzeltebilir.

Tip2 diyabet çok daha fazla görülmesine karşın, patogenezi hakkında bilgi azdır. Otoimmün mekanizmaya ait deliller yoktur. Bunun yerine göreceli olarak insülin yetmezliğiyle sonuçlanan, insülin direnci ve β hücre bozukluğu vardır. Hafifd en tam'a kadar değişen bir insülin eksikliği söz konusudur ve tip1 diyabetten daha az şiddettedir. Tip2'de insülin yetmezliğinin kesin sebebi bilinmemektedir. Tip1 diyabette olduğu gibi, beta hücrelerinde viral veya immün sistem kökenli zedelenmeyi gösterecek bir bulgu da yoktur.

Genetik faktörler, Tip1 diyabete göre bu Tip2 de daha önemlidir. Tek yumurta ikizlerin ikisinde de birden görülme oranı %60-90 dır. Bu hastalığın görülme oranı tüm popülasyonda %5-7 iken, birinci derece akrabalarda hastalık gelişme riski %20-40 arasında değişmektedir.

Diyabetes Mellitus Geç Komplikasyonlar ve Patogenezi

İnsülin hormonunun bulunması ve bunun tedavide kullanıma başlanmasından sonra, hastaların ömrü uzamıştır; fakat bu hastalık tedavi edilememiştir Diyabet hastalığında, geç komplikasyonlar olarak adlandırılan hastalığın başlangıcından 10- 15 yıl sonra ortaya çıkan lezyonlar çok önemlidir. Hastalar arasında bu komplikasyonların çıkış zamanı, şiddeti ve tutulan organlar yönünden bariz farklar vardır. Pankreasda patolojik bulgular çok çeşitlidir ve mutlak dramatik değildir. Komplikasyonların hemen tamamı damar lezyonlarına bağlıdır. Bugünün diyabetle ilişkili en önemli komplikasyonları; küçük damarların bazal membranlarında kalınlaşma (mikroanjiyopati), arterlerde (ateroskleroz), böbreklerde (diyabetik nefropati), retinada (retinopati), sinirlerde (nöropati) ve klinik olarak bütün bu organlarda disfonksiyonlar görülür. Yapılan gözlem ve çalışmalar, ortaya çıkan bu komplikasyonların doğrudan hipergliseminin bağlı olduğunu düşündürmektedir. Buna ilaveten, diyabette hipertansiyonun varoluşu, aterosklerozisi hızlandırır. En çok konuşulan bulgu, nondiyabetik donörlerden (verici) diyabetik hastalara yapılan böbrek transplantlarında 3- 5 yıl sonra, bu böbrekte diyabetik nefropatinin gelişmesidir. Buna tezat oluşturacak şekilde diyapatik nefropatili böbreklerin normal alıcılara transplante edildiği zaman, bu böbreklerde düzelmeler olduğu bilinir.

Diyabette hayatı tehdit eden esas olay ateroskleroz ve mikroanjiyopati gibi, generalize vasküler hastalıktır. Ateroskleroz, diyabetin klinik seyrini hızlandırır; kalb, beyin ve böbrekde iskemik lezyonlar gelişir. Myokard infarktüsü, serebral infarktüs, renal yetmezlik ve alt ekstremite gangrenleri diyabetlerde sık görülen lezyonlardır. Diyabetin patognomanik (tanı koydurucu) ağız lezyonları (spesifik ağız yumuşak doku ve dental lezyonları) yoktur.

Diyabette Pankreas Değişiklikleri: Langerhans adacıklarında diyabetin etyolojisini ve patogenezini açıklayacak spesifik bir patolojik lezyon gösterilememiştir. Pankreas lezyonları sabit ve patognomanik değildir. Tip1 deki değişiklikler, tip2 ye göre daha belirgindir. Gerçi diyabete eşlik eden, bazı morfolojik değişiklikler vardır. Adacıklar sayıca azalmıştır, buralarda fibrozis ve lenfosit infiltrasyonu (insülitis) ve amiloid birikimi görülebilir. Amiloid birikimi zamanla hücrelerin atrofisine neden olabilir. Ayrıca beta hücrelerinde granül kayıpları dikkati çeker.

Diyabetik Göz Komplikasyonları: Diyabetik retinopati olarak adlandırılan göz lezyonları, katarakt veya glakom (göz tansiyonu) gelişmesine bağlı olarak, görme bozuklukları ve körlüğe kadar gidebilen ağır lezyonlar gelişir. Retinada, düzensiz damar duvarı kalınlaşmaları ve mikroanevrizmalar sonucu lezyonlar ortaya çıkar.

Diyabetik Nöropati: Geç komplikasyonlar olarak periferal sinirler, beyin ve omurilik hasar görebilir. Refleks bozuklukları, duyu kusurları, gelip- geçici ekstremite ağrılarına neden olur. Schwann hücre hasarı, myelin dejenerasyonu ve akson hasarı ile karakterlidir. Bu hücrelerdeki hasarın primer hasar olduğu düşünülmektedir. Buna, intrasellüler hipergliseminin yol açtı-

ğına inanılır. Hem bu intrasellüler hiperglisemi ve hem de mikroanjiopati sonucu gelişen iskeminin beraberce nöropatiye neden olduğuna inanılır. Pelvik organların innervasyonu bozularak; seksüel impotans (ereksiyon problemi), mesane ve barsak disfonksiyonu ortaya çıkabilir.

Diyabetik Böbrek Değişiklikleri (Diyabetik Nefropati): En ağır lezyon gösteren organlardan birisi böbrektir. Myokard infaktüsünden sonra görülen en sık ölüm nedenidir. Ölüm çoğu kez, mikroanjiopati sonucu gelişen böbrek yetersizliğine bağlıdır.

Vasküler Sistem: Diyabet vasküler sisteme ağır zararlar verir. Her çaptaki damarlar (aort ve küçük damarlar) etkilenir. Koroner arterlerin aterosklerozu nedeniyle ortaya çıkan myokard enfarktüsü, diyabetiklerde görülen en sık ölüm nedenidir. Diyabette ateroskleroz daha erken yaşta ortaya çıkar ve daha ağır seyreder. Ateroskleroz oluşmasına yatkınlık, birden fazla faktöre bağlıdır. Hiperlipidemi ve trombositlerin yapışma özelliğinin artması, şişmanlık ve hipertansiyon gibi, aterosklerozda rol oynayan diğer risk faktörleri de vardır. Damarlarda ülserasyon, kalsifikasyon, ve trombüs gelişimi sıktır. Damarların daralmasına bağlı olarak myokard infarktüsü gibi klinik bulgular ortaya çıkar. Yırtılma riski olan anevrizmalar gelişir. Diyabetlilerde normalden 100 kat fazla olan, alt ekstremite gangrenleri gelişir.

Diyabette Klinik Özellikler

Tip1 diyabet, çoğu hastada 35 yaşın altında poliüri (çok idrara çıkma), polidipsi (çok su içme), polifaji (iştah artışı) ve ciddi olgularda ketoasidozis ile kendini göstererek başlar. Bunların tümü metabolik bozukluklardan meydana gelir; çünki insülin vücuttaki başlıca anabolik hormon olduğundan, İnsülin salgılanmasındaki bir yetersizlik, yalnızca glikoz metabolizmasını etkilemez, yağ ve protein metabolizmasını da etkiler. İnsülin eksikliğinde, glikozun kas ve yağ dokusu tarafından emiliminde, bariz azalma (veya yokluğu) söz konusudur. Karaciğer ve kasdaki glikojen depoları azaldığı gibi, glikojenoliz nedeniyle yedek depolar da tükenir. Şiddetli bir açlık hiperglisemisi izler. Tip1 de iştah artmasına rağmen katabolik etkinin baskın olması, kilo kaybı ve kas zayıflığı ile sonuçlanır. Polifaji ve kilo kaybının beraberliği bir tezat oluşturur. Böyle kişilerde her zaman bir diyabet şüphesi akla gelmelidir.

Kandaki glikoz seviyesi artarsa, glomerüllere fazla glikoz gider, "glikozüri" (idrarda şekerin çıkması) başlar. Glikozüri osmotik diürezi başlatır, poliüriye neden olur. Yoğun bir su ve elektrolit (Na^+, K^+, Mg^{++}, PO_4^-) kaybı ortaya çıkar. Sonuç olarak dolaşımda sodyum, potasyum kayıpları ve kandaki glukoz seviyesinin artmasına bağlı olarak ortaya çıkan serum osmolaritesindeki artma (hiperosmolarite) ile kombine renal su kaybı, hücreler içi ve hücreler arası su kaybına neden olarak beyinde susuzluk merkezi uyarılarak su içme isteği doğar (polidipsi). İnsülin eksikliğinde metabolik dengenin bozulması ve ayrıca yağ katabolizması (yıkımı) aşırı artması, serbest yağ asidi düzeyini yükseltir. Bu serbest yağ asitleri, karaciğerde oksitlenerek keton cisimleri meydana gelir. İdrarla keton atılımı azalırsa, ketoasidoz oluşur.

Tip2 diyabetes mellitus, poliüri ve polidipsi gösterebilir; fakat tip1 den farklı olarak hastalar genellikle 40 yaş üzeridir ve şişmandır.

KALSİYUM METABOLİZMASI VE BOZUKLUKLARI

Kalsiyum ve fosfat (PO_4)[x] metabolizması, birbirleriyle çok yakın bir ilişki içindedir. Hem kalsiyum hem de fosfat dengesinin düzenlenmesinde, büyük ölçüde dolaşımdaki paratiroid hormonu (PTH), vitamin D ve bunlar kadar olmasa da kalsitonin hormonunun etkileri vardır. Kalsiyum; kemik ve dişlerin şekillenmesi, kasların kasılması, kanın pıhtılaşması, sinir uyarılarının iletisi ve hormon salınması gibi, pekçok fizyolojik olayda anahtar rol oynar. Bu nedenle kalsiyum dengesinin korunması kritik önem taşır. Vücuttaki kalsiyum depoları (iskelet sistemi) ve plazma kalsiyum konsantrasyonunun korunması; besinlerle kalsiyum alımına, gastrointestinal kanaldan kalsiyum emilimine ve böbreklerden kalsiyum atılımına bağlıdır. Dengeli bir beslenmeyle günde yaklaşık 1000 mg kalsiyum alınır. Bu da sütün 1 litresindeki miktara eşittir. Kalsiyumun esas atılımı dışkı ve idrar ile olmaktadır. Bunun yanısıra, barsaktan geri emilim de olmaktadır. D vitamini, kalsiyumun barsaklardan emilimini arttırır. Böbreklerde aktif vitamin D sentezi[xx] arttırılarak, barsaktan kalsiyum emilimi arttırılır. Böbreklerde bir hasar mevcutsa, D vitamini etkisinin büyük bir bölümünü kaybeder ve barsak emilimi de azalır.

Paratiroid hormonu; kalsiyum ve fosfat'ın barsaklardan reabsorbsiyonunu, böbreklerden atılmalarını ve ekstrasellüler sıvı ile kemikler arasındaki değişimleri düzenleyen bir hormondur. Paratiroid salgılığı (bezi) aktivitesinin artması, kemikten kalsiyum tuzlarının hızla rezorbsiyonuna yol açarak, ekstrasellüler sıvıda hiperkalsemi oluşturur. Bunu osteoklast aktivasyonu ile kemik rezorbsiyonu yani kalsiyumun mobilizasyonu arttırarak yapar. Bunun aksine, paratiroid salgılıklarının hipofonksiyonu, hipokalsemiye neden olur.

D vitamini, kemik rezobsiyonu (yıkımı) ve kemik depolanması (yapımı) yani remodelasyon üzerinde önemli etkilere sahiptir. Aşırı miktarda vitamin D fazlalığında, kemiklerde rezorbsiyon oluşur. D vitamini eksikliğinde, paratiroid hormonunun kemik rezorbsiyonu üzerine olan etkisi büyük ölçüde azalır.

Hipokalseminin Başlıca Nedenleri:

1-Hipoparatiroidizm: Paratiroid hormonunun eksikliği veya yokluğu nedeniyle, hipoparatiroidizm ortaya çıkar. Başlıca özellikleri hipokalsemi ve hiperfosfatemidir. Özellikle tiroidektomi sırasında paratiroid salgılıklarının kaza sonucu çıkarılması veya hasar görmesiyle hipoparatiroidizm meydana gelir. PTH yeterince salgılanamayınca kemiklerde osteolitik rezorbsiyon azalır. Vücut sıvılarında da kalsiyum düzeyi düşer. Kemiklerden kalsiyum ve fosfat resorbsiyonu olmadığı için, kemikler dayanıklılığını kaybetmez.

Kronik hipokalsemide deride kuruma ve pullanma, tırnaklarda çatlama ve kırılma ile saçlarda sertleşme görülebilir. Kalsiyum konsantrasyonu ileri derecede azaldığında, tetani belirtileri ortaya çıkar. Özellikle larenks kasları tetanik spazma duyarlıdır ve bu kasların spazmı, solunumu engeller. Gerekli tedavi uygulanmazsa, ölüme yol açabilir.

2-Vitamin D Eksikliği: Besinlerle yeterince D vitamini alınamaması (malnutrisyon) yanısıra, hepatobilier hastalık (karaciğer hastalıkları vitamin A, D ve K nın sentezini düşürür), barsaklardaki emilim bozuklukları (intestinal malabsorpsiyon), renal hastalıklar, belli bazı ilaçların alımı ve derinin güneş ışığını yeterince alamaması (İngilteredeki Müslüman kadınlar) gibi durumlar, vitamin D eksikliğinin önemli nedenleridir. Vitamin D, güneş ışını aracılığıyla deride sentez edilir; eksikliği hipokalsemiye neden olur. Eksikliğine bağlı olarak, çocuklarda raşitizm ortaya çıkar. Erişkinlerde diyete bağlı D vitamini veya kalsiyum yetersizliği oldukça seyrektir; çünki kemik büyümesi çocuklardaki gibi, çok miktarda kalsiyum gerektirmez.

[x] Fosfor, insan vücudunda en çok bulunan elementlerden biridir. Vücuttaki fosforun çoğu oksijen ile beraber, fosfat (PO_4) şeklinde bileşik halinde bulunur. Vücuttaki fosfat'ın yaklaşık % 85 i kemiktedir ve burada hidroksiapatit kristalinin önemli bir bileşenini oluşturur[2].

[xx] Böbreklerde 1-α hidroksilaz enzimi tarafından vitamin D'nin en aktif formu olan 1, 25 -dihidroksikolekalsiferol'e [1,25(OH_2) D_3] çevrilir. Bu madde [vitamin D_3 (kolekalsiferol)] barsaklardan kalsiyum emilimini arttırır.

Önemli miktardaki vitamin D eksikliklerinde, erişkinlerde osteomalasi'ye yol açar. Bu, normal gelişimini yapmış kemiklerdeki eksik mineralizasyonu yansıtır. Raşitizm'de ise yetersiz mineralizasyon çocuklarda gelişmekte olan kemikleri tutar.

3- Böbrek Yetersizliği: Böbreklerde vitamin D, aktif şekli olan dihidroksikolekalsiferol'a çevrilir. Böbrek hücrelerinin direkt hasar görmesinden dolayı; (1) aktif vitamin D oluşumunun azalması ve ayrıca (2) lezyonlu böbreklerde meydana gelen anormal kalsiyum kayıpları, hipokalsemiye neden olur. Fosfat'ın böbreklerden atılımının azalmasına bağlı olarak gelişen hiperfosfatemi de, tam anlaşılamamış bazı mekanizmalar yoluyla hipokalsemiye neden olmaktadır.

Hiperkalseminin Başlıca Nedenleri: Hiperkalsemi, kemik rezorbsiyonunun aşırı olmasından kaynaklanır. Nedenleri şöyle sıralanabilir.

1- Primer Hiperparatiroidizm: Popülasyonda en sık rastlanılan hiperkalsemi nedenidir. Paratiroid salgılığındaki (bezi) bir bozukluk nedeniyle aşırı miktarda hormon salgılanması sonucu meydana gelir. Nedeni paratiroid salgılıklarındaki bir hiperplazi veya tümördür. Bu tümör benign (adenoma) veya malign (karsinoma) olabilir. Eksesif paratiroid hormonu yapımında (hiperparatiroidizm) kemiklerde osteoklastik aktivite ileri derecede artmıştır, kemiklerden kalsiyumun açığa çıkmasına neden olur. Bu durum dolaşımda kalsiyum konsantrasyonunu arttırır, serum kalsiyum seviyesi yükselir. Osteoklastik aktivasyon (rezorbsiyon), osteoblastik depolanmadan çok fazla olduğu için, kemik yıkımı fazladır. Bu tür hastalarda patolojik kırıklara çok rastlanır. Osteoklastların yaptığı lakunar rezorbsiyon, kemiklerde defektlere neden olacaktır ve kistik kaviteler şeklinde belirecektir. Bu bulgular da, hormon fazlalığının radyolojik ve histopatolojik göstergesidir. Paratiroid hormonunun kronik artımı, tüm iskelet sisteminde herhangi bir kemiği tutabildiği gibi, çene kemiklerini de tutabilir. Bu hastaların kemiklerinin radyolojik incelemelerinde, aşırı dekalsifikasyon kemik yıkımı nedeniyle multipl kistik alanlar görülür. Bu kistik alanlarda fibröz doku ve osteoklast tipi dev hücreler yoğun bir şekilde bulunur. Bu histolojik özellik, çene kemiklerinin özel bir lezyonu olan, santral dev hücreli granulomanın benzeridir. Hiperparatiroidizme bağlı bu tür kistik kemik hastalığına, "*osteitis fibroza kistika*" adı verilir. Bu lezyon bazen kitleler oluşturarak tümörlerle karışabilir. Bu nedenle bu lezyonlar, "hiperparatiroidizmin brown (kahverengi) tümörü" olarak da bilinir. Osteoblastlar aktive olduğu zaman, bol miktarda *alkalen fosfat* salgılar. Bu nedenle, önemli tanı bulgusu plasma alkalen fosfat düzeyinde artıştır. Bu hastalar böbrek taşı oluşumuna aşırı yatkın olurlar. Bunun nedeni hiperparatiroidizmde barsakdan absorbe edilen ve kemikten mobilize olan kalsiyum ve fosfatın, böbrekler tarafından atılması sırasında idrardaki konsantrasyonlarının çok artmasıdır. Sonuçta, kalsiyum fosfat kristalleri böbreklerde çökmeye başlar ve böylece kalsiyum fosfat taşları oluşur.

2- Sekonder Hiperparatiroidizm: Sekonder hiperparatiroidizmde paratiroid hormon artışı, paratiroid salgılığındaki primer bir bozukluk yerine, önceden var olan hipokalseminin kompansasyonu sonucu ortaya çıkar. Böbrek yetersizliği en önemli nedendir. Barsakda malabsorbsiyon sendromu gibi olaylarda, vitamin D eksikliği ve yetersiz kalsiyum alımları, hipokalseminin nedenleri olabilir. Kronik hipokalsemi sonucu, paratiroid salgılanmasında bir artış belirir. Buna "sekonder hiperparatiroidizm" denir.

3- Vitamin D fazlalığı: Aşırı vitamin D'nin alımı, vitamin D'nin toksik etkisini ortaya çıkarabilir. D vitaminin fazlalığı, çocuklarda gelişim geriliğine neden olabilir; adültlerde hiperkalsiüri, nefrokalsinozis ve böbrek taşına neden olur. Vitamin D fazlalığı; kalsiyumun barsaklardan emilimini arttırdığı gibi, normalin üstünde kemik rezorbsiyonuna (yıkımına) neden olarak kan kalsiyum seviyesini yükselterek, hiperkalsemiye neden olur.

4- Destrüktif Kemik Tümörleri: Destrüktif kemik lezyonlarına neden olan multipl myeloma veya metastatik kemik tümörlerini sayabiliriz. Multipl myeloma, skuamoz hücreli karsinoma, böbrek karsinomu, meme- over kanseri hiperkalsemiye neden olur.

5- Süt- Alkali Sendromu: Genellikle peptik ülser tedavisi sırasında uzun müddet ve aşırı miktarda antiasit olarak, kalsiyum (kalsiyum karbonat) ve emilebilir alkali alınması sonucu, hiperkalsemi ortaya çıkar. Bu olaya "süt- alkali sendromu" denir. Gerçi bu sendrom, büyük miktarlarda süt alan hastalarda da tanımlandı. Bu sendrom hiperkalsemi, hiperkalsüri, metabolik alkaloz (plasma bikarbonat düzeyinin artması), nefrokalsinozis ve böbrek yetmezliğine neden olabilir.

6- Hipertiroidizm 7- Sarkoidozis: Akciğerleri tutan kronik granulomatöz bir iltihaptır.

PATOLOJIK KALSİFİKASYON

Kalsiyum tuzlarının kemik ve dişlerden başka dokularda birikmesine, patolojik kalsifikasyon denir. Normalde kalsifikasyon yalnızca kemik ve dişlerde oluşur. Bunların dışında oluşması, *heterotopik kalsifikasyon* olarak yorumlanır. Heterotopik kalsifikasyon iki farklı tipte tanımlanır. **1)Distrofik Kalsifikasyon:** Serum kalsiyum ve fosfor seviyesinin normal olmasına ve kalsiyum metabolizmasında bir bozukluk olmamasına rağmen görülür. Kalsiyum tuzları ölü ve dejenere hücre ve dokularda (tüberküloz nekrozu) birikir. Ayrıca atherosklerozisde aterom plaklarında ve hasarlı kalb kapakcıklarında oluşur. **2)Metastatik Kalsifikasyon:** Kalsiyum metabolizmasında bir bozukluk söz konusudur. Hiperkalsemi olan her durumda, normal ve canlı dokularda kalsifikasyonun oluşması görülür. Hatta hiperkalsemi, distrofik kalsifikasyonu da arttırır. Metastatik kalsifikasyonda özellikle bazı dokulara nedeni bilinmeyen bir meyil vardır. Böbrek tübulusları, akciğer alveolleri, mide mukozası ve kan damarlarının mediası sıkça etkilenen organlardır. Bu organlarda yetmezlikler nedenidir.

Metastatik kalsifikasyona neden olan hiperkalseminin nedenlerini daha önce de değindiğimiz gibi, şu şekilde sıralayabiliriz; (1)aşırı paratiroid hormonu salgısına neden olan, paratiroid tümörleri ve primer hiperparatiroidizm gibi, endokrin bozukluklar, (2)kemik yıkımını arttıran multipl myeloma, metastatik kanserler ve lösemi gibi tümörler ve (3)vitamin D fazlalığı (intoksikasyonu) ve süt- alkali sendromu ile sarkoidozdur. Hatta hiperkalsemi, (4)ileri safhadaki böbrek yetmezliğinde ortaya çıkan sekonder hiperparatiroidizm'e bağlı olarak da gelişebilir.

Histolojik olarak kalsifikasyon intrasellüler, ekstrasellüler veya her iki lokalizasyonda da depolanabilir. Bu birikim bazofilik, amorfös (şekilsiz) granüler görünümdedir. Kalsifikasyon odağında zaman içinde, kemik gelişebilir, buna "heterotopik kemik" denir.

KEMİK HASTALIKLARI

İnsan iskeleti kompleks bir sistemdir. Yapısal olarak destek oluşturmaya iyi ayarlanmıştır. İskelet kasının aktivitesini harekete dönüştürür ve hassas iç organlar için, koruyucu bir çevre oluşturur. Ayrıca vücudun kan oluşturan (hematopoetik) elemanları için, iskeletten bir yapı oluşturur ve kalsiyum ile diğer birçok hayati minerallerin ana deposu olarak görev yapar. Pek çok beslenme bozukluğu ile endokrin bozukluklar, iskelet sistemini etkiler. Beslenme bozukluklarının neden olduğu kemik hastalıkları; C vitamini eksikliklerinde, skorbüt ve D vitamini eksikliklerinde, raşitizm ile osteomalazi görülen hastalıklardır. Mineralizasyon kaybıyla karakterli bir grup hastalık vardır. Bunlar "**osteopenik hastalıklar**" adı altında incelenir. Osteopeni (kemik kaybı), radyolojik olarak mineralize kemik kitlesindeki kayba verilen genel bir terimdir. Bu kolaylaştırıcı bir kavram olup, bunlardaki radyolojik görüntüler, belirli bir patolojiyi işaret etmez. (1)**Osteoporoz** en sık görülen bir osteopenidir. (2)**Osteomalazi** ileri yaşlarda, (3)**raşitizm** çocuklarda görülen kemik matriksindeki mineralizasyon kaybını anlatır. (4)**Osteitis fibroza kistika**, hiperparatiroidizmde görülen, kemik kayıpları gösteren bir lezyondur. Osteoklastik kemik rezorbsiyonunda artım vardır. Ortaya çıkmış olan kaviteleri dolduran fibröz doku proliferasyonları görülebilir. Fibröz dokunun tam doldurmadığı kaviteler, kistik kaviteler olarak tanımlanır. Bazı (5)**malign kemik lezyonlu** osteopenik hastalarda kemiklerinde bir azalma görülür. Bu artan osteoklastik aktivitenin delilleri olmasına rağmen,

bir kısmında anormal osteoklastik aktivite yoktur. Tümör hücrelerinin kendileri kemik rezorbsiyonundan sorumludur.

Osteoporoz: Osteoporoz, kemik kitlesinin azalmasıyla mikro- yapı bozulmasına bağlı olarak ortaya çıkan kemik inceliği ve zayıflığına bağlı olarak kırık olasılığının arttığı bir kemik hastalığıdır. Burada hem kemik yapımı azalmıştır, hem de kemik yıkımı artmıştır. Kemik inceliği lokalize olabildiği gibi, tüm iskelet sistemini de tutabilir. Osteoporoz terimi nitelendirilmeden kullanılırsa, primer senil ve postmenopozal şekli anlaşılır. Senil osteoporoz, yaşlılarda ve heriki cinsde şiddeti artarak görülür. Postmenopozal osteoporoz, menopoz sonrası kadınlarda görülür. Yaşlı kadınlardaki femur başı kırığın başlıca komplikasyondur. Primer osteoporozis ileri derecede yaygın olarak görülür. Osteoporozisle ilgili kırıklara bağlı ortaya çıkan morbidite ve mortalite analiz edilirse, yıllık maaliyetin çok yüksek olduğu görülür.

Patogenezis: Erişkinlerde kemik oluşumu ve rezorbsiyonu arasında dinamik bir denge vardır. Bu dengenin osteoklastların kemik yıkım tarafına kaydığında olay osteoporoz ile sonuçlanır. Bu dengesizliğin oluşumu bir sırdır. Gerçi kemik gelişimi ve yeniden modelizasyon (yıkım- yapım) kontrol mekanizmalarında heyecan verici önemli kavramlar vardır. Bunların merkezinde, tümör nekroz faktörü (TNF) ailesine ait yeni bir molekülün, keşfi vardır. **Nükleer Faktör kB nin Reseptör Aktivatörü** (**RANK**) olarak adlandırılan bu molekülün, osteoklast fonksiyonunu (işlevini) etkilediği anlaşılmıştır. Bunu, kemik stromal hücreler ile osteoblastların sentezlediği ve hücrenin membranına yerleşik olduğu bugün artık bilinmektedir. Bu liganların reseptörü, makrofajlarda bulunmaktadır. RANK- sunan (tanıtan) hücreler bu makrofajlar (böylelikle osteoklastlar) dır. Makrofajların osteoklastlara dönüşebilmeleri için, stromal hücreler veya osteoblastlarda bulunan bu RANK ligandının, makrofajlardaki RANK reseptörüne bağlanması gereklidir. Aynı zamanda osteoblastlar ve stromal hücreler, **makrofaj koloni stimüle eden faktör (M- CSF)** olarak adlandırılan bir sitokin üretir. Bu uyaran faktör, makrofaj yüzeyinde bulunan farklı bir reseptöre bağlanır. RANK ligandı ve makrofaj koloni –stimüle eden (uyaran) faktör beraberce etki ederek makrofajları, kemik- yiyen osteoklastlara dönüştürür. Bunun dışında stromal hücreler/osteoblastlar tarafından salgılanan ve **osteoprotegerin (OPG)** olarak adlandırılan molekül, tuzağa düşürücü "yem reseptör" dür. RANK ligandını kaplayarak, bunun makrofajdaki RANK reseptörüne bağlanmasını önler ve böylece yeni osteoklastların oluşumu ve kemik yıkımı kesintiye uğramış olur.

Öyle görülüyor ki, osteoporoz tek bir hastalık olmaktan çok, total kemik kitlesinin ve yoğunluğunun azalması gibi, benzer morfolojik görüntüyü veren hastalıklar grubudur. Normal durumlarda bebeklik ve çocukluktan itibaren, kemik kitlesi devamlı artar, genç adült yaşlarında zirveye çıkar. Bunu büyük ölçülerde genetik faktörler belirler. Gerçi fiziksel aktivite, diyet ve hormonal durumlar gibi, eksternal (dış) faktörlerin de büyük rolü vardır.

Yaş Faktörü: Kemik dansitesindeki (yoğunluğu) yaşa bağlı değişiklikler, her bireyde görülebilir. Kemik dinamik bir dokudur ve yaşam boyu devamlı bir yıkım- yapım şeklinde devam eder. Bu remodelizasyon (yıkım- yapım), kemik rezorbsiyonu ve yeni kemik yapımı değişiklikleriyle karakterizedir. Maksimum kemik yoğunluğuna yaşamın üçüncü on yılında ulaşılır. Bundan sonra dansite giderek azalır. En büyük kayıplar, yoğun süngersi (trabeküler) kemiklerin olduğu omurga ve femur boynunda ortaya çıkar. Bu nedenle osteoporozlu kişilerde kırıklar bu bölgelerde çok sık görülür. Yaşlı hanımlarda kalça kırıkları kayda değer sayılardadır. Bu tür kırıklardaki tedavide, yaşlı insanların uzun periyodlarda hareketsiz yatmaları gerektiğinden, hareketsizliğe bağlı olarak pnömoni, akciğer ödemi ve pulmoner tromboembolizm gibi, komplikasyonlar çok sık görülür ve başlıca ölüm nedenidir.

Mekanik Faktör: Özellikle beden ağırlığının taşınması normal yeni kemik yapımında önemli bir stimulusdur. Azalmış bir fiziksel aktivitenin, hızlanmış kemik kayıplarıyla yakın ilişkisi vardır. Bunun kötü örnekleri felçli veya hareketten yoksun ekstremiteler örnek verilir. Sıfır yerçekiminde bir müddet kalmış olan astronotlarda da kemik yoğunluğunda kayıplara

rastlanır. Pekçok yaşlı insandaki yaşam biçimi, hiç şüphesiz osteoporozun ilerlemesinde katkısı olabilir.

Diyet Faktörü: Osteoporozun oluşması, korunması ve tedavisinde, kalsiyum ve vitamin D nin alımını da içeren diyetin rolü, halen daha tam anlaşılamamıştır.

Raşitizm ve Osteomalazi

Raşitizm ve Osteomalazi, her ikisi de vitamin D eksikliğinin birer örneğidir. Başlıca değişiklik kemiğin mineralizasyonundaki eksikliktir ve buna bağlı olarak nonmineralize osteoid kitlesindeki artım ortaya çıkar. Kısaca, osteoid matriks kalsifikasyonundaki defekttir. Osteomalazideki bu özellik, total kemik kitlesindeki azalmaya rağmen, kalan kemik kitlesinde mineralizasyonu normal olan, osteoporozise çelişki oluşturur. Osteoporozisde kemik kaybı vardır, mineralizasyon kaybı yoktur.

Raşitizmde mineralizasyon defekti, çocuklarda gelişmekte olan kemiklerde ortaya çıkar. Osteomalazide ise, tamamen normal gelişimini tamamlamış kemikteki bozuk mineralizasyon tarif edilir.

<<<<<<<<<<<<<< 0 >>>>>>>>>>>>>>