

HİSTOLOJİ VE PATOLOJİDE TEMEL KAVRAMLARA GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Yazar
BUKET BAKIR



BİDGE Yayınları

**HİSTOLOJİ VE PATOLOJİDE TEMEL KAVRAMLARA
GÜNCEL YAKLAŞIMLAR**

Editör: BUKET BAKIR

ISBN: 978-625-372-774-1

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 2025-06-25

BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltpe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya /
Ankara



ÖNSÖZ

"Histoloji ve Patolojide Temel Kavramlara Güncel Yaklaşımlar" kitabımız histoloji ve patoloji alanlarında önem arz eden bilgilere güncel bir yaklaşımla hazırlanmıştır.

Kitabımızda özveriyle hazırlanan bilgileri bizlerle paylaşan yazarlarımıza teşekkürlerimizi sunarız.

PROF.DR BUKET BAKIR

TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ

İÇİNDEKİLER

HÜCRE SİNYAL YOLAKLARI: MEKANİZMALAR VE BİYOLOJİK ÖNEMİ	1
<i>HABİBE GÜNDOĞDU</i>	
SEPSİS TANIMI VE PATOGENEZİ	19
<i>ALİ GÜRASLAN, İSMAİL CAN</i>	
KARACİĞER HİSTOLOJİSİ	37
<i>ŞEHMUS KAPLAN</i>	

BÖLÜM 1

HÜCRE SİNYAL YOLAKLARI: MEKANİZMALAR VE BİYOLOJİK ÖNEMİ

HABİBE GÜNDOĞDU¹

Giriş

Hücre sinyalizasyonu, hücrenin normal büyümesi ve gelişimi için gerekli olan önemli süreçlerden biridir. Hücrelerin çeşitli çevresel uyarılara karşı dayanmasına ve stres koşullarına karşı tolerans geliştirmesine yardımcı olmaktadır (Redhead ve ark.,1996, Tuteja, 2007, Tuteja 2009). Temel hücre sinyal mekanizması, bir reseptör molekülü tarafından algılanan bir sinyal ile başlar. Birincil uyarıcı; ışık, hormon, koku, antijen, nörotransmitter veya başka bir hücrenin yüzeyi gibi çeşitli kaynaklardan gelebilir. Bu sinyal, hücre membranındaki reseptör aracılığıyla alınır ve sinyal iletim üçlüsü olan reseptör- dönüştürücü etkileyici mekanizmasıyla hücre içine iletilir. Bu süreç, hücresel yanıtın başlatılmasını ve düzenlenmesini sağlar (Tuteja 2009).

Araştırmamız, hücresel sinyal yollarının temel bileşenleri ve işlevleri, G-protein bağlı reseptörler, tirozin kinaz reseptörleri ve

¹ Doktora Öğrencisi, Atatürk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji
Orcid: 0000-0002-6151-4078

hücre içi haberci sistemler Jak-STAT, Notch, Hedgehog, Wnt/ β -katenin ve PI3K-Akt-mTOR yolları detaylandırılacaktır. Hücre sinyal yollarının anlaşılması, kanser, diyabet ve nörodejeneratif hastalıklar gibi birçok hastalığın moleküler temellerini çözümlemede önemli rol oynamaktadır.

Hücre Sinyalizasyonu

Hücre sinyalizasyonu, hücrenin normal büyümesi ve gelişimi için gerekli olan önemli süreçlerden biridir. Hücrelerin çevresel faktörlere karşı dayanıklılığını artırır ve stres koşullarına tolerans gelişmesine yardımcı olur. Hücre sinyallemesi, bir protein molekülü tarafından başlatılan temel süreçlerle gerçekleşir. Bu süreci başlatan birincil uyarıcı; ışık, hormon, koku, antijen, nörotransmitter veya başka bir hücreden gelen sinyaller olabilir. Hücre zarındaki reseptörler bu sinyali alır ve reseptör- dönüştürücü-etkileyici üçlüsü aracılığıyla hücre içine iletir.

G-proteine bağlı reseptörler (GPCR'ler)

Hücre sinyalleme yollarının temel bileşenlerinden biridir. Bu reseptörler, hücre dışındaki çeşitli sinyalleri algılayarak heterotrimerik G proteinlerine iletir. Sinyal iletimi, sinyallerin algılanması ve G protein kompleksleri aracılığıyla hücre içine aktarılmasıyla gerçekleşir ve çeşitli hücresel yanıtların düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. GPCR'ler, cAMP (siklik AMP) gibi ikinci haberciler üzerinden sinyalleri iletterek birçok hormon ve nörotransmittere karşı hücrenin tepkisini düzenler. Hücre çoğalması, hayatta kalma ve hareketliliği kontrol eden geniş bir reseptör ailesi oluştururlar. GPCR'ler, insanlarda görülen birçok yaygın hastalığın oluşumunda rol oynar ve mevcut terapötik ajanların büyük bir kısmı bu reseptörleri doğrudan veya dolaylı olarak hedef alır. Bu reseptörlerin çeşitliliği, sinyal iletiminde görev alan dönüştürücü proteinler sayesinde daha da artar ve hücresel fizyolojide kritik işlevler üstlenirler. Sitokin reseptörleri ise

bağıışıklık sistemi için önemli bir iletişim aracı olup, patojenlere karşı konak savunmasında gereklidir. Sitokinler, hücrese metabolizmayı ve gen transkripsiyonunu düzenleyen korunaklı sinyal yolları aracılığıyla işlev görür.

Sinyal Kaynağına Göre Sınıflandırma

Sinyal molekülleri kaynağına göre otokrin, parakrin endokrin ve jukstakrin şeklinde ayrılmaktadır.

Belirli bir hücreden salınan bir maddenin aynı hücre üzerindeki reseptörleri, takip eden aşağı akış sinyallemeyle aktive ettiği bir paradigmayı oluşturmaya otokrin sinyal denilmektedir (Leipzig & Praetorius 2020). Otokrin hücreler hem sinyal molekülleri üretme hem de onlara yanıt verme yeteneğine sahiptir. Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) aracılığıyla yapılan sinyal iletimi otokrin bir sinyale örnek verilebilir. Bir hücre, çevresine EGFR ligandları salar ve salınan ligandın bir kısmı hücre yüzeyindeki reseptörler tarafından yeniden yakalanır (Maly ve ark., 2004).

Parakrin sinyalleme, komşu hücreler veya daha yakın çevredeki hücreler arasındaki hücre-hücre sinyallemesini ifade etmektedir (Leipzig & Praetorius 2020). Endokrin sinyalleme, kan dolaşımı yoluyla endokrin hücre ile reseptör hücreler arasındaki sinyalleşmedir (Al-Suhaimi 2022). Juxtakrin sinyalleme (temas bağımlı sinyalleşme), komşu hücrelerden gelen sinyallerin doğrudan temas eden hücre hücre temasıyla iletilesini sağlamaktadır (Al-Suhaimi 2022). Juxtakrin sinyallemede, sinyal molekülü sıvı fazda hareket etmek yerine sinyal hücresinin plazma membranına bağı kalır. Bu durum, juxtakrin sinyallemeyi endokrin ve parakrin sinyallemeden ayırarak hücreler arası iletişimi sıkı bir mekansal kontrol altında tutar. Juxtakrin sinyalleme, özellikle hassas düzenleme gerektiren fizyolojik süreçlerde önemli rol oynar. Bu

sinyallemenin bozulması ise çeşitli hastalıklara yol açabilir (Zimmerman ve ark., 1993).

Reseptör Türüne Göre Sınıflandırma

G-Protein Bağlı Reseptör Yolakları (GPCR)

Heterotrimerik G proteinleri ($G\alpha$, $G\beta/\gamma$ alt birimleri), hücre sinyalleme yollarının en önemli bileşenlerinden biridir. G protein eşleşmiş reseptörler (GPCR'ler), birçok hücre dışı sinyali algılayarak heterotrimerik G proteinlerine iletir. Bu iletim, arrestin proteinleri ve heterotrimerik G protein kompleksleri aracılığıyla hücre içine aktarılmasını sağlayarak çeşitli sinyal yollarında önemli rol bir rol oynar (Tuteja 2009 Olsen ve ark., 2023). Bu kompleksler, dört ana aileye ait 16 farklı görsel olmayan $G\alpha$ alt birimi ile 4 $G\beta$ ve 12 $G\gamma$ alt biriminden herhangi birinin birleşmesiyle oluşan $G\beta\gamma$ dimerlerinden meydana gelir (Weis ve Kobilka, 2018; Olsen ve ark., 2020). cAMP (siklik AMP) yolakları Siklik adenozin 3',5'-monofosfat (cAMP), olarak tanımlanan ilk ikinci haberci ve birçok hormon ve nörotransmittere karşı hücre sel yanıtlarda temel roller oynamaktadır (Sutherland ve Rall 1958). cAMP'nin hücre içi düzeyleri iki enzimin aktiviteleri arasındaki denge ile sağlanmaktadır. Adenilil siklaz (AC) ve siklik nükleotid fosfodiesteraz (PDE) enzimleri, farklı izoformları ve düzenleme mekanizmaları açısından çeşitlilik gösteren birçok gen tarafından kodlanır. Bu çeşitlilik, hücre tipine ve uyaranlara özgü yanıtların oluşmasını sağlar (McKnight, 1991).

G-protein bağlı reseptörler (GPCR), sinyal iletiminde yer alan en büyük moleküler aileyi temsil eder ve insan genomundaki toplam genlerin %2'sinden fazlasını oluşturur. Bu reseptörler; nörotransmisyon, endokrin ve ekzokrin bezlerden hormon ve enzim salınımı, bağışıklık tepkileri, kalp ve düz kas kasılması, kan basıncı düzenlenmesi gibi birçok fizyolojik işlevi kontrol eder. Ayrıca GPCR'ler, hücre çoğalması, hayatta kalması ve hareketliliği gibi

çeşitli hücrel fonksiyonları düzenleyen geniş bir reseptör ailesini oluşturur. Bu reseptörler, tümör büyümesi, anjiyogenez ve metastazda önemli roller üstlenir. GPCR'lerin işlev bozuklukları, birçok yaygın insan hastalığının oluşumuna neden olur. Bu durum, GPCR'lerin doğrudan veya dolaylı olarak tüm mevcut terapötik ajanların %50-60'ının hedefi olması gerçeğiyle de yansıtılmaktadır (Dorsam ve Gutkind 2007, Pierce ve ark., 2002). GPCR'lerin büyük bir protein süper ailesi olarak sahip olduğu çeşitlilik ve sinyal iletiminde görev alan dönüştürücüler adı verilen ortak proteinlerin çokluğu, bu reseptörleri hücrel fizyolojinin ana düzenleyicileri haline getirir (Olsen 2023).

Peptit hormonları ve nörotransmitterler için reseptörler, hücrelerin plazma zarında bulunan ve dış ortamı hücre içi metabolik düzenleyicilere bağlayan temel bileşenlerdir. Bu reseptörler genellikle yüksek moleküler ağırlıklı glikoproteinlerdir ve birçok durumda hormonu bağlama yeteneğine sahip birden fazla alt birim içerir. Hormon veya nörotransmitterin reseptörüyle etkileşimi hızlı, geri dönüşümlü, yüksek afinite ve özgülüğe sahiptir. Pek çok reseptör, hormon bağlanması ve biyolojik işlevlerde işbirlikçi özellikler gösterir. Hücre zarındaki reseptörlerin konsantrasyonu, sürekli sentez ve bozunma dengesiyle belirlenir ve bu denge, hormonun kendisi de dahil olmak üzere çeşitli faktörler tarafından düzenlenebilir. Zarın akışkan mozaik yapısı, hormon reseptörleri ve efektörlerin zar içinde serbestçe hareket edebilmesine olanak tanır. Hormon-reseptör etkileşiminin daha ayrıntılı araştırılması, hem hormon etkilerinin mekanizmalarını hem de hücre zarı yapısı ve işlevleri hakkında yeni bilgiler sağlayacaktır (Kahn 1976).

Tirozin Kinaz Yolakları

Tirozin kinaz hücre büyüme ve farklılaşmasında etkili bir sinyal iletim yolağı aracıdır. Reseptör tirozin kinaz (RTK) süper ailesinin birçok üyesi, temel gelişimsel roller üstlenir ve kanserle

ilişkilendirilmiştir. Ret geni, benzersiz bir RTK kodlar ve kadherin benzeri motiflerin dört tekrarı ile juxtamembran bölgesinde sistein açısından zengin bir alan içerir. Ret mRNA'sının alternatif eklenmesi, son kodlama ekzonunda farklılık gösteren iki ana izoformun oluşmasına neden olur: Ret 9 ve Ret 51 Bu izoformlar sırasıyla 9 ve 51 spesifik amino asit içerir. Genellikle birlikte eksprese edilmelerine rağmen, farklı biyolojik işlevler üstlenirler (de Graaff ve ark., 2001; Boulay ve ark., 2008).

Ligand aracılı reseptör tirozin kinaz (RTK) aktivasyonu, hem reseptörün katalitik alanının hem de sitoplazmik bölgedeki katalitik olmayan alanların otofosforilasyonunu tetikler. Katalitik alanın fosforilasyonu, reseptör kinaz aktivitesinin başlamasını ve güçlenmesini sağlar. Katalitik olmayan alanların fosforilasyonu, spesifik reseptör fosfotirozin kalıntılarına bağlanan aşağı akıştaki sitoplazmik hedefler için yerleşim bölgeleri oluşturur. Aşağı akış sinyal yolları modüler bir yapıdadır. SH2 ve PTB (fosfotirozin bağlama) alanlarının yanı sıra, aşağı akış sinyal proteinleri, çeşitli protein ve fosfolipit motiflerini tanıyan ek alanlar da içerir. Farklı sinyal proteinlerindeki modüler alan kombinasyonlarının düzenlenmesi ve yeniden düzenlenmesi (kombinasyonel kullanım), karmaşık sinyal ağlarının ve yollarının oluşumunu sağlamıştır. Sinyal proteinleri, katalitik işlevleri yerine getirmenin yanı sıra, çok proteinli sinyal komplekslerinin bir araya getirilmesi için iskeleler, adaptörler, transkripsiyon faktörleri ve sinyal yolu düzenleyicileri olarak görev yapar. Son sonuçlar, Eph reseptörlerinin juxtamembran bölgesinin reseptör otheregülasyonunda önemli olduğunu göstermektedir. Birkaç RTK'nın juxtamembran bölgesindeki mutasyonların onkogeneizde rol oynadığı gösterilmiştir. Sinyal yollarının diğer modüler bileşenlerinin düzensizliğinin de onkojenik dönüşümde rol oynaması muhtemeldir (Pawson 2002).

Mitojenle aktiveleştirilen protein kinaz (MAPK) sinyal iletimi, mayalardan ökaryotlara kadar korunmuş bir protein kinaz dizisi

aracılığıyla gerçekleşir. Mayalarda MAPK yolu, hücresel yanıtları düzenleyerek eşleşme, hücre şekli ve sporlanma süreçlerini kontrol eder. Memelilerde ise MAP kinazlar, hücre proliferasyonu, farklılaşması ve ölümü gibi süreçleri yöneten protein kinaz kaskadları içinde aktif hale gelir (Morrison, 2012 Tuncer ve Kozacı 2022). İlk tanımlanan MAP kinazlardan biri, ekstraselüler sinyal düzenleyici kinaz (ERK) formudur. ERK yolunun işlevi, Ras proteininin keşfiyle aydınlatılmıştır. Bu protein, sıçanlarda sarkomalara neden olan tümör virüsünün onkogenik proteini olarak tanımlanmıştır (Wortzel ve Seger, 2011; Tuncer ve Kozacı 2022). Ras genlerindeki mutasyonların kanserle ilişkisinin anlaşılması, 1982 yılında Ras proteinin yapısı, biyokimyası ve biyolojisi üzerine yoğun araştırmaların başlamasına yol açmıştır (Tuncer ve Kozacı 2022).

İyon Kanalına Bağlı Reseptörler

İyon kanalına bağlı reseptörler, ligand bağlı reseptör kompleksi tarafından oluşturulan bir iyon kanalını geçici olarak açıp kapatarak elektriksel olarak uyarılabilir hücreler arasında hızlı sinaptik sinyallemeyi aracılık eder. Bu tür ligandlar spesifik olarak asetilkolin, 5-HT, glutamat, glisin ve γ -aminobütirik asit gibi nörotransmitterlerdir (Thannickal & Fanburg 2000). Lipid zarlar, hücre içi ve hücreler arası iletişimi sağlamak için iyonların seçici bir şekilde taşınmasını sağlayan iyon kanallarına ihtiyaç duyar. Fosfolipid yapılarından oluşan hücre zarları, genellikle kalıcı olarak yüklü moleküllere karşı geçirilmezdir. Ancak iyon kanalları, bu bariyerleri aşarak iyonların hızlı ve seçici bir şekilde hareket etmesine imkan tanır. Pozitif yüklü iyonların hücreye girmesi veya negatif yüklü iyonların hücreden çıkması depolarizasyona, bu hareketin tersine gerçekleşen durum ise hiperpolarizasyona yol açar. İyon kanalları, hücre uyarılması, kas kasılması ve hücre içi sinyalleme gibi önemli biyolojik süreçlerde rol oynar. Bu kanallar, nörotransmitterler, ilaçlar, sıcaklık değişiklikleri veya mekanik

basınç gibi farklı uyaranlarla açılabilir veya kapanabilir. Ligand kapılı iyon kanalları, büyük glikoprotein alt birimlerinden oluşan çok parçalı proteinlerdir. Bu kanallar, belirli bir bölgesine kimyasal bir bileşiğin (agonist) bağlanmasıyla aktive olur. Çoğu durumda, presinaptik nöronlardan salınan nörotransmitterler birincil agonistler olarak işlev görür ve hızlı nöronal iletişimi sağlamak amacıyla karmaşık bir sürecin parçası olarak çalışır. Nörotransmitterin kanala bağlanması, integral iyon kanalında bir konformasyonel değişiklik meydana getirir ve bu da kanalın açılmasına yol açar. Kanal açıldığında, geçen iyonların yükü ve hareket yönü hücresel işlevi etkileyerek depolarizasyona veya hiperpolarizasyona neden olur.

Hücre İçi İletim Mekanizmasına Göre Sınıflandırma

Hücre İçi Reseptör Yolakları

Hücre içi sinyal moleküllerinin etki mekanizması, reseptörlerin lokalizasyonuna bağlıdır. Steroid hormonlar, reseptörleri hücre içinde bulunan sinyal molekülleridir. Kolesterolden sentezlenen bu hormonlar arasında testosteron, östrojen, progesteron ve kortikosteroidler yer alır. Steroid reseptörleri, transkripsiyon faktörleri gibi işlev görerek gen ekspresyonunu düzenler.

Glukokortikoidler plazma zarını geçerek nükleustaki reseptörüne bağlanır. Ligand yokken, bu reseptör sitoplazmada ısı şok proteine bağlı halde bulunur. Glukokortikoidin reseptöre bağlanmasıyla ısı şok proteinleri ayrılır ve reseptör dimerleri oluşur. Aktive olan reseptör, nükleusa geçerek DNA'ya bağlanır ve histon asetiltransferaz (HAT) aktivitesi olan koaktivatörlerle etkileşime girerek hedef genlerin transkripsiyonunu uyarır (Selçuk ve Şahin Calapoğlu 2022).

Tiroid hormonu reseptörü ve retinoik asit reseptörü, DNA üzerinde birlikte bulunur. Hormon bulunmadığında, tiroid hormon reseptörü, hedef genlerin transkripsiyonunu baskılayan histon

deasetilaz (HDAC) aktivitesine sahip bir korepresöre bağılıdır. Bu korepresör aynı zamanda retinoik asit reseptörü ile etkileşim halindedir. Hormon varlığında ise korepresör reseptörden ayrılır ve reseptör, histon asetiltransferaz (HAT) aktivitesi gösteren bir koaktivatörle (T3 hormonu) etkileşime girerek gen transkripsiyonunu başlatır. Steroid hormonlar gibi nitrik oksit (NO) de hedef hücrelerin plazma zarını pasif difüzyon yoluyla geçerek hücre içine girer. Ancak NO'nun etki mekanizması steroid hormonlardan farklıdır. NO, transkripsiyon düzenleyici bir reseptöre bağlanmak yerine, hücre içindeki hedef enzimlerin aktivitesini değiştirerek biyolojik etkilerini gösterir. Ayrıca, hücre dışına çıkarak komşu hücreler üzerinde parakrin sinyalleme yoluyla etki eder. Ancak, kararsız yapısı ve kısa yarılanma ömrü (birkaç saniye) nedeniyle etkileri yalnızca lokal düzeyde sınırlı kalmaktadır (Cooper ve Hausman 2019; Selçuk ve Şahin Calapoğlu 2022).

Jak-STAT Yolağı

JAK/STAT kaskadı, metazoan sinyalleme yollarının en basit ve evrimsel olarak korunan sistemlerinden biridir. Hücre dışı bir ligandın bağlanması, reseptörlerdeki değişikliklere yol açarak JAK'ların birbirlerini fosforile etmelerini sağlar ve bu durum sinyal yolunun aktivasyonuna neden olur. Fosforile edilmiş JAK'lar, hem reseptörleri hem de STAT proteinlerini fosforile eder. Aktifleşen STAT'lar, çekirdeğe girer ve hedef genlerdeki belirli güçlendirici dizilere dimerler veya daha karmaşık oligomerler şeklinde bağlanarak transkripsiyonu düzenler (Harrison, 2012). Bu hücre sel yanıtlar, Janus kinaz/sinyal transdüktörleri ve transkripsiyon aktivatörleri (JAK/STAT) sinyal yolu aracılığıyla iletilir. Yanıtlar, sinyalin türüne, dokuya ve hücre sel bağlama bağılı olarak çoğalma, farklılaşma, göç, apoptoz ve hücrenin hayatta kalma gibi süreçleri içerir. JAK/STAT sinyalleme, birçok gelişimsel ve homeostatik süreç için kritik bir rol oynar. Bunlar arasında hematopoez, bağışıklık hücresi gelişimi, kök hücre bakımı, organizma büyümesi

ve meme bezi gelişimi yer alır (Ghoreschi ve ark., 2009; Harrison, 2012).

Sitokinler, bağışıklık sistemi için önemli bir iletişim aracı ve patojenlere karşı konak savunması için gereklidir. Bağışıklık hücreleri tarafından salgılanabilen sitokinler, aynı zamanda interferonlar gibi enfeksiyona yanıt olarak birçok farklı hücre tarafından üretilir veya hücre bütünlüğü tehlikeye girdiğinde hücre hasara karşı yanıt olarak salınabilir. Sitokinler, hücre metabolizmayı ve transkripsiyonel programlamayı düzenleyen bir dizi korunan sinyal yolu aracılığıyla hareket eder. Bu sinyaller, hücre büyüme, gelişim ve sağkalım süreçlerinin birçok yönünü kontrol eder. Ayrıca, bağışıklık tepkisi türlerini geliştirmek amacıyla yerel doku ortamındaki hücreleri yeniden programlayabilirler. Birçok birincil immün yetmezlik sendromu, sitokinlerdeki, sitokin reseptörlerindeki veya sinyal iletim araçlarındaki gen mutasyonlarından kaynaklanır. Otoimmün ve inflamatuvar hastalıklar ise aşırı sitokin üretimi veya yanıtından dolayı gelişebilir. Bu hastalıkların temel araçları olarak sitokinler, reseptörleri ve sinyal iletim yolları, terapötik monoklonal antikolar ve küçük moleküller için temel hedefler haline gelmiştir (O'Shea ve ark, 2019).

Ligand bağlanmasına yanıt olarak, CRF2 proteinleri heterodimerler oluşturarak sitokin-spesifik hücre tepkilere yol açar. Bu tepkilerin çeşitli fizyolojik işlevleri henüz tam anlaşılamamıştır (Langer ve ark; 2004).

Wnt/Beta-Katenin Yolağı

Wnt/ β -katenin sinyal yolu, embriyo gelişimi ve yetişkin doku homeostazının evrimsel olarak en çok korunmuş düzenleyicilerinden biridir (Clevers & Nusse, 2012; Cadigan, & van Amerongen, 2012; Huang ve ark., 2019). Wnt geni ilk olarak farelerde *Int1* (entegrasyon 1) olarak tanımlanmıştır (Nusse & Varmus, 1982). Daha sonra, *Drosophila melanogaster*'de kanatsız

fenotipe sahip bir homolog keşfedilmiş ve Int geni, Wnt olarak yeniden adlandırılmıştır (Nusse ve ark., 1991; Rijsewijk ve ark., 1987). Yapılan ileri çalışmalar, Wnt proteinlerinin temel etkili molekülü olan β -katenin aracılığıyla kanonik bir sinyal yolunu kontrol ettiğini göstermiştir. Bu nedenle, bu yol Wnt/ β -katenin sinyal yolu olarak da adlandırılmaktadır (Willert & Nusse, 1998; Huang ve ark., 2019).

Notch Sinyal Yolağı

Notch reseptörleri ve ligandları, epidermal büyüme faktörü benzeri tekrar dizileri içeren transmembran proteinlerdir ve Notch sinyalizasyonunun büyümesi için genellikle reseptör-ligand arasındaki etkileşimini sağlar Notch sinyal yolu, çeşitli kanser türlerinde hem onkojenik hem de tümör baskılayıcı bir rol oynayabilir. Bu yolun düzensizliği, kanser hücrelerinin çoğalması, invazyonu ve metastazıyla yakından ilişkilidir. Notch sinyalinin bozulması, epitel-mezenkimal geçişi ve anjiyogenezi teşvik ederek malignitelerin ilerlemesine katkıda bulunur. Ayrıca, kanser hücrelerinde kök hücre benzeri özelliklerin korunmasına yardımcı olarak tümörün invazivliğini artırır. Notch sinyal yolu, kanser hücrelerinde kök hücre benzeri özelliklerin korunmasına sağlayarak kanser invazivliğini artırır (Shi ve ark., 2024).

Notch sinyal yolunun kanser metabolik yeniden programlamadaki ve tümör mikroçevresindeki düzenleyici rolü, onkojenik ve tümör baskılayıcı etkilerin düzenlenmesinde önemli rol oynadığını göstermektedir. Ayrıca, Notch sinyal yolu tümör hücrelerine kemoterapi direnci kazandırmaktadır. Bu nedenle, bu biyolojik süreçlerin kapsamlı bir şekilde anlaşılması, Notch sinyal yolunu hedef alan yenilikçi terapötik stratejiler geliştirmeye yardımcı olacaktır. Bu inceleme, kanserlerde Notch sinyal yolunun araştırma ilerlemesine odaklanarak, kanser oluşumunda ve ilerlemesinde Notch sinyal düzenlemesinin potansiyel

mekanizmalarına dair derinlemesine içgörüler sunar. Ek olarak, inceleme, insan maligniteleri için terapötik stratejilere dair yeni içgörüler sunmayı amaçlayan kanser tedavisi için Notch sinyal yolunu hedef alan farmasötik klinik denemeleri özetler (Zhou ve ark., 2022; Shi ve ark., 2024).

Notch reseptörleri, hücre kaderi kararlarında önemli rol oynayan ve birçok gelişimsel süreci düzenleyen tek geçişli transmembran proteinlerdir. İnsanlarda dört Notch reseptörü (Notch 1-4) ve beş ligandı bulunur. Notch sinyalizasyonu, hücre farklılaşması, çoğalması ve ölümü gibi temel süreçleri düzenleyerek hematopoez ve anjiyogeneizde görev alır. Ayrıca, Notch genlerinin birçok insan kanserinde düzensizleştiği ve hücreye bağlı olarak onkojenik ya da tümör baskılayıcı roller üstlenebileceği gösterilmiştir. Son araştırmalar, Notch sinyalizasyonunun T ve B hücrelerinde görülen çeşitli bozukluklarla ilişkili olabileceğini ve lenfoid malignitelerin oluşumunda ve sürdürülmesinde aktif rol oynayabileceğini ortaya koymaktadır (Gagnani ve ark., 2020).

Hedgehog (Hh) Sinyal Yolağı

Hedgehog (Hh) sinyal yolu, kök hücre programlarının düzenlenmesi, meme bezi oluşumu, meme kanalı yapısının gelişimi, laktasyon ve meme dokusunun farklılaşmasında önemli bir rol oynar (Ma ve ark., 2002, Lewis ve ark., 2004, Hatsell ve ark.,2007). Bu yoldaki bozulmalar, meme kanserinin oluşumu ve yayılmasına katkıda bulunur (Hatsell ve ark., 2006, Bhateja ve ark., 2019). Ayrıca, meme kanalı yapısındaki düzensizlik, bazal hücreli karsinom gelişimini tetikleyen başlıca faktörlerden biridir. Hh yolunu hedef alan tedaviler, bu kanserin tedavisinde Hh inhibitörü vismodegib'in kullanılmasını sağlamıştır. Hh ailesine ait proteinler, birçok dokunun gelişiminde kritik rol oynar. Hh geni ilk olarak sirke sineği *Drosophila*'da tanımlanmış ve bu sineklerde vücudun ön ve arka bölgelerinde diken benzeri çıkıntıların oluşmasına neden olmuştur.

Bu belirgin görünüm nedeniyle, gene "hedgehog" (kirpi) adı verilmiştir (Bhateja ve ark., 2019).

PI3K-Akt-MTOR Yolağı

Fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K)/protein kinaz B (AKT)/rapamisin memeli hedefi (mTOR), hücre çoğalması, sağ kalımı, invazyonu, göçü, apoptozisi, glikoz metabolizması ve DNA onarımında rol oynayan hücresel süreçleri kapsayan önemli bir sinyal yolağıdır (Miricescu ve ark., 2020). PI3K/AKT/mTOR yolu, çeşitli yukarı akışlı sinyal proteinleri ve özellikle RAF/MEK/ERK yolu gibi farklı sinyal yolları tarafından düzenlenerek birçok aşağı akışlı efektörünü kontrol eder (Ersahin ve ark., 2015). İnsülin veya insülin benzeri büyüme özellikleri gibi bir ligand, hücre zarında bulunan tirozin kinaz reseptörleri veya G-proteine bağlı reseptörlere (GPCR) bağlar. Bu bağlanma, hücre dışı ligand tarafından aktive edilen spesifik reseptör fosfatidilinositol 3-kinaz aracılığıyla olmaktadır (Lim ve ark., 2014, Miricescu ve ark., 2020).

Sonuç

Hücre sinyal yolları bir hücrenin büyüme, gelişme çoğalma gibi birçok hücresel işlevlerin ligand- reseptör aracılığı ile gerçekleştirmektedir. Hücreler arası iletişimi sağlayarak organizmanın bütünlüğünü korur. Her bir yolağın kendine özgü bir mekanizması olup farklı doku ve organları etkilemektedir. Bu yollarındaki bozukluklar, kanser, otoimmün hastalıklar ve nörodegeneratif hastalıklar gibi çeşitli patolojilere yol açabilir.

Kaynaklar

Al-Suhaimi, E. A. (2022). Introduction to Endocrinology. In *Emerging Concepts in Endocrine Structure and Functions* (pp. 1-24). Singapore: Springer Nature Singapore.

Bhateja, P., Cherian, M., Majumder, S., & Ramaswamy, B. (2019). The hedgehog signaling pathway: a viable target in breast cancer?. *Cancers*, 11(8), 1126.

Boulay, A., Breuleux, M., Stephan, C., Fux, C., Briskin, C., Fiche, M., ... & Hynes, N. E. (2008). The Ret receptor tyrosine kinase pathway functionally interacts with the ER α pathway in breast cancer. *Cancer research*, 68(10), 3743-3751.

de Graaff, E., Srinivas, S., Kilkenny, C., D'Agati, V., Mankoo, B. S., Costantini, F., & Pachnis, V. (2001). Differential activities of the RET tyrosine kinase receptor isoforms during mammalian embryogenesis. *Genes & development*, 15(18), 2433-2444.

Dorsam, R. T., & Gutkind, J. S. (2007). G-protein-coupled receptors and cancer. *Nature Reviews Cancer*, 7(2), 79-94.

Emek Cooper G., & Hausman R. (2019). Hücre moleküler yaklaşım (7.Baskı). 601-647.

Ersahin, T., Tuncbag, N., & Cetin-Atalay, R. (2015). The PI3K/AKT/mTOR interactive pathway. *Molecular BioSystems*, 11(7), 1946-1954.

Gragnani, L., Lorini, S., Marri, S., & Zignego, A. L. (2020). Role of notch receptors in hematologic malignancies. *Cells*, 10(1), 16.

Harrison, D. A. (2012). The JAK/STAT pathway. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 4(3), a011205.

Hatsell, S., & Frost, A. R. (2007). Hedgehog signaling in mammary gland development and breast cancer. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia*, 12, 163–173.

Hatsell, S. J., & Cowin, P. (2006). Gli3-mediated repression of Hedgehog targets is required for normal mammary development. *Development*, 133, 3661–3670.

Hilger, D., Masureel, M., & Kobilka, B. K. (2018). Structure and dynamics of GPCR signaling complexes. *Nature Structural & Molecular Biology*, 25, 4–12. <https://doi.org/10.1038/s41594-017-0011-7>

Huang, P., Yan, R., Zhang, X., Wang, L., Ke, X., & Qu, Y. (2019). Activating Wnt/ β -catenin signaling pathway for disease therapy: Challenges and opportunities. *Pharmacology & Therapeutics*, 196, 79-90.

Kahn, C. R. (1976). Membrane receptors for hormones and neurotransmitters. *Journal of Cell Biology*, 70(2), 261-286.

Kenakin, T. (2017). Theoretical aspects of GPCR–ligand complex pharmacology. *Chemical Reviews*, 117, 4–20. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b0056>

Langer, J. A., Cutrone, E. C., & Kotenko, S. (2004). The Class II cytokine receptor (CRF2) family: overview and patterns of receptor–ligand interactions. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 15(1), 33-48.

Leipziger, J., & Praetorius, H. (2020). Renal autocrine and paracrine signaling: a story of self-protection. *Physiological reviews*, 100(3), 1229-1289.

Lewis, M. T., & Veltmaat, J. M. (2004). Next stop, the twilight zone: Hedgehog network regulation of mammary gland development. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia*, 9, 165–181.

Lim, W., Mayer, B., & Pawson, T. (2014). *Cell signaling*. Garland Science.

Maly, I. V., Wiley, H. S., & Lauffenburger, D. A. (2004). Self-organization of polarized cell signaling via autocrine circuits: computational model analysis. *Biophysical Journal*, 86(1), 10-22.

Ma, Y., Erkner, A., Gong, R., Yao, S., Taipale, J., Basler, K., & Beachy, P. A. (2002). Hedgehog-mediated patterning of the mammalian embryo requires transporter-like function of dispatched. *Cell*, 111, 63–75.

Miricescu, D., Totan, A., Stanescu-Spinu, I. I., Badoiu, S. C., Stefani, C., & Greabu, M. (2020). PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in breast cancer: from molecular landscape to clinical aspects. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(1), 173.

O'Shea, J. J., Gadina, M., & Siegel, R. M. (2019). Cytokines and cytokine receptors. In *Clinical Immunology* (pp. 127-155). Elsevier.

Olsen, R. H., & English, J. G. (2023). Advancements in G protein-coupled receptor biosensors to study GPCR-G protein coupling. *British Journal of Pharmacology*, 180(11), 1433-1443.

Olsen, R. H. J., DiBerto, J. F., English, J. G., Glaudin, A. M., Krumm, B. E., Slocum, S. T., Che, T., Gavin, A. C., McCorvy, J. D., Roth, B. L., & Strachan, R. T. (2020). TRUPATH, an open-source biosensor platform for interrogating the GPCR transducerome. *Nature Chemical Biology*, 16, 841–849. <https://doi.org/10.1038/s41589-020-0535-8>

Pawson, T. (2002). Regulation and targets of receptor tyrosine kinases. *European journal of cancer*, 38, S3-S10.

Pierce, K. L., Premont, R. T., & Lefkowitz, R. J. (2002). Seven-transmembrane receptors. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 3(9), 639-650.

Redhead, C. R., Palme, K., & Lomax, T. L. (1996). The genes of plant signal transduction. *Critical Reviews in Plant Sciences*, 15(5-6), 425-454.

Sari, I. N., Phi, L. T. H., Jun, N., Wijaya, Y. T., Lee, S., & Kwon, H. Y. (2018). Hedgehog signaling in cancer: A prospective therapeutic target for eradicating cancer stem cells. *Cells*, 7, 208.

Selçuk, E., & Şahin Calapoğlu, N. (2022). Birinci mesajcılar ve reseptörlerine genel bakış. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 13(3), 559-566.

Shi, Q., Xue, C., Zeng, Y., Yuan, X., Chu, Q., Jiang, S., ... & Li, L. (2024). Notch signaling pathway in cancer: from mechanistic insights to targeted therapies. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9(1), 128.

Thannickal, V. J., & Fanburg, B. L. (2000). Reactive oxygen species in cell signaling. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 279(6), L1005-L1028.

Tuteja, N. (2007). Mechanisms of high salinity tolerance in plants. *Methods in Enzymology*, 428, 419-438.

Tuteja, N. (2009). Signaling through G protein coupled receptors. *Plant Signaling & Behavior*, 4(10), 942-947.

Tuncer, Z., & Kozacı, L. D. (2022). Büyüme faktörleri, reseptörleri ve sinyal iletim yolları. *KTO Karatay Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 3(2).

Zhou, B., Lin, W., Long, Y., Yang, Y., Zhang, H., Wu, K., & Chu, Q. (2022). Notch signaling pathway: architecture, disease, and therapeutics. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1), 95.

Zimmerman, G. A., Lorant, D. E., McIntyre, T. M., & Prescott, S. M. (1993). Juxtacrine intercellular signaling: another

way to do it. *American journal of respiratory cell and molecular biology*, 9(6), 573-577.

BÖLÜM 2

SEPSİS TANIMI ve PATOGENEZİ

ALİ GÜRASLAN¹
İSMAİL CAN²

Giriş

Sepsis, enfeksiyona karşı düzensiz ve kontrolsüz bir bağışıklık yanıtı sonucu gelişen; organ disfonksiyonu ve potansiyel ölümle sonuçlanan ciddi bir klinik sendromdur (Singer & ark., 2016). Sepsis, başlangıçta basit inflamatuvar durum olarak ortaya çıkabilir (Minderhoud, Azijli, & Nanayakkara, 2020). Ancak zamanla hem aşırı inflamatuvar yanıt hem de immünoşüpresif durumları içeren sistemik bağışıklık bozuklukları sürecine dönüşebilir (Hotchkiss, Monneret, & Payen, 2013; Pavlov, Ulloa, & Metz, 2010).

2016 yılında gerçekleştirilen Üçüncü Uluslararası Sepsis ve Septik Şok Tanımları Konsensüsü (Sepsis-3), sepsisi *"enfeksiyona bağlı olarak düzensiz konakçı yanıtı sonucu ortaya çıkan, organ disfonksiyonuyla seyreden ve yaşamı tehdit eden bir durum"* olarak tanımlamıştır (Singer & ark., 2016). Bu tanım, sepsisin

¹ Arş. Gör. Dr., Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Bilimler Bölümü, Kars/Türkiye, Orcid: 0009-0002-0898-7586, grslnali@gmail.com

² Doç. Dr., Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Bilimler Bölümü, Kars/Türkiye, Orcid: 0000-0003-2236-9709, drismailcan@yahoo.com

patofizyolojisindeki kritik belirtecin organ disfonksiyonu olduđuna vurgu yapmaktadır (Huang, Cai, & Su, 2019).

2020 yılında yayımlanan en güncel istatistiklere göre, küresel ölçekte 48,9 milyon sepsis vakası ve 11 milyon sepsis kaynaklı ölüm kayıt altına alınmıştır. Mortalitenin yaklaşık %20'sini oluşturan sepsis, ciddi bir halk sağlığı sorunu olarak öne çıkmaktadır (Rudd & ark., 2020). Bu oran, her bir dakikada 20'den fazla bireyin sepsis nedeniyle yaşamını yitirdiğini göstermektedir.

Özellikle sıtma ve Dang humması gibi vektör kaynaklı enfeksiyonların endemik düzeyde görüldüğü düşük gelirli coğrafyalarda, sepsisle ilişkili mortalite oranları, yetersiz sağlık altyapısı ve tanısız gecikmeler nedeniyle önemli ölçüde yüksektir (Stephen, Montoya, & Aluisio, 2020).

Yaşlı bireyler, yenidoğanlar ve immün sistemi baskılanmış hastalar gibi savunmasız popölasyonlar, komorbidite yükü ve immünolojik yetersizlikler nedeniyle sepsise karşı özellikle duyarlıdır. Coğrafi bölgeler arasındaki altyapı farklılıkları ve sosyo-ekonomik eşitsizlikler de hem hastalığın yaygınlığını hem de mortalite oranlarını belirgin biçimde etkilemektedir (Rudd & ark., 2020).

Gelişmiş ölkelerde dahi, sepsis hâlâ ciddi bir halk sağlığı sorunu olarak varlığını sürdürmektedir. Örneğin, Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl sepsise bağlı 1,3 milyon hastane yatışı gerçekleştiğı ve sağlık sistemine yıllık 23,6 milyar dolarlık ek maliyet getirdiğı bildirilmektedir (Huang & ark., 2019). Sepsisin hastane yatış süresini uzatması, yoğun bakım ünitesi kullanımını artırması ve sağlık sistemine ek maliyet yüklemesi, erken tanı ve etkili tedavi yaklaşımlarının önemini daha da vurgulamaktadır. Bununla birlikte, modern tıbbi uygulamalara rağmen sepsis, hâlen yaygın bir mortalite nedenidir (Kempker & Martin, 2020).

Spesifik olmayan klinik semptomlar tanısall karmaşıklığı ve giderek artan antibiyotik direnci, sepsisin erken tanı ve yönetiminde yenilikçi yaklaşımların geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır (Molnar, Giamarellos-Bourboulis, Kumar, & Nierhaus, 2016).

Enfeksiyon ve Sepsis Arasındaki Farklılıklar

Enfeksiyon ve sepsis, sıklıkla birbiriyle karıştırılan ancak farklı patofizyolojik mekanizmalara ve klinik sonuçlara sahip iki ayrı klinik durumu temsil eder (Liu & ark., 2024).

Enfeksiyon

Tanım: Enfeksiyon, mikroorganizmaların konak organizmaya invazyonu bağışıklık sistemini aktive eder ve bir dizi inflamatuvar süreci tetikler. Bu süreç, bir dizi karmaşık inflamatuvar mekanizmanın tetiklenmesini içerir. Lokalize bir bağışıklık yanıtını tetikler. Ancak enfeksiyonlar hem lokal hem de sistemik olarak gelişebilir (Ashley, Weil, & Nelson, 2012). Ayrıca, her enfeksiyon klinik semptomlarla kendini göstermeyebilir veya kolaylıkla tespit edilemeyebilir (van der Poll, van de Veerdonk, Scicluna, & Netea, 2017).

Patofizyoloji: Enfeksiyon sürecinde, konak immün sistemi öncelikle patojenin moleküler tanınmasını gerçekleştirir. Bu tanıma olayı, bir dizi immünolojik yanıtın başlatılmasını tetikler (Ashley & ark., 2012). Söz konusu yanıt, pro-inflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12 ve IL-18 vb.) ve kemokinlerin salınımını içerir (van der Poll & ark., 2017). Bu mediyatör moleküller, immün hücrelerin aktivasyonunu sağlayarak patojenin eliminasyonuna yönelik bir dizi etkinin ortaya çıkmasını destekler. Fizyolojik koşullar altında, bu yanıt lokalize bir karakter gösterir ve enfeksiyonun çözülmesiyle birlikte sonlanır (Huerta & Rice, 2019; Pavlov & ark., 2010).

Belirtiler: Lokal enfeksiyonlar genellikle inflamasyonun tipik bulguları ile kendini gösterir. Bu bulgular arasında, enfeksiyon bölgesinde ağrı, ödem, eritem, lokal sıcaklık artışı ve fonksiyonel kısıtlılık/kaybı yer alır (Anggraini, Hasni, & Amelia, 2022). Bu belirtiler, enfeksiyonun bulunduğu bölgede bağışıklık hücrelerinin aktivasyonuna ve lokal kan akımının artmasına bağlı olarak gelişir. Sistemik enfeksiyonlar ise daha genel semptomlarla kendini gösterir. Ateş, halsizlik, yorgunluk ve lökositoz (beyaz kan hücrelerinin sayısında artış) gibi belirtiler sık görülür (Ashley & ark., 2012).

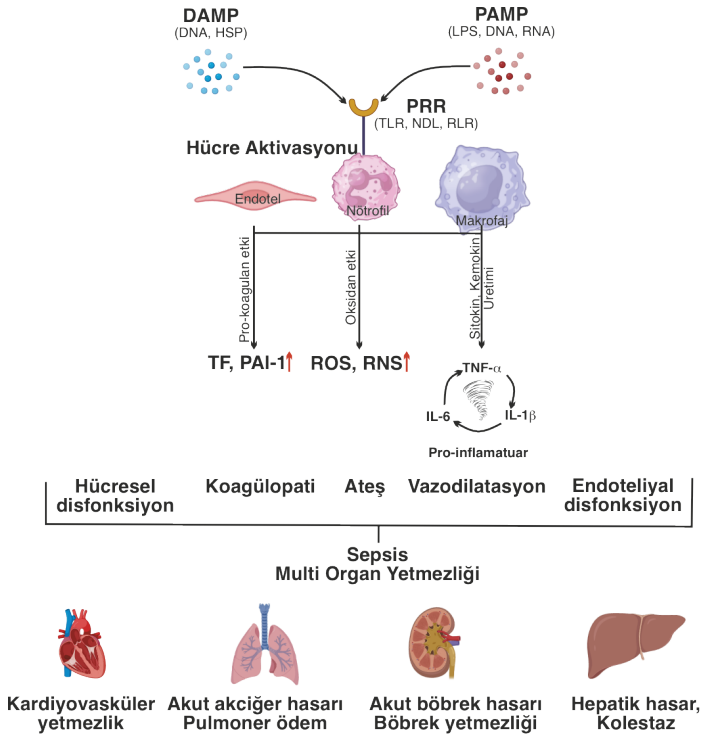
Sepsis

Tanım: Sepsis, enfeksiyona verilen bağışıklık yanıtının kontrolsüz ve sistemik bir şekilde yaygın inflamasyona dönüştüğü, doku hasarı ve çoklu organ disfonksiyonu ile sonuçlanan ciddi klinik durumdur. Sepsis, enfeksiyonun bir komplikasyonu olarak ortaya çıkar (Anggraini & ark., 2022). Her sepsis vakası enfeksiyonla ilişkili olsa da her enfeksiyon sepsise ilerlemez. Bu geçiş, konağın bağışıklık yanıtı, patojenin virülansı ve komorbiditeler gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Sepsisin klinik sonuçlarının morbidite ve mortalite açısından çok daha ağır olması ve acil müdahale gerektirmesi nedeniyle, bu ayırım erken tanı ve yönetim stratejileri açısından hayati öneme sahiptir (Pavlov & ark., 2010).

Patofizyoloji: Sepsis patogenezinde, konak immün sistemi disregüle bir şekilde aşırı aktivasyona uğrar. Bu aşırı aktivasyon, sistemik inflamasyonun yayılmasına, vasküler permeabilitenin artmasına, mikrovasküler disfonksiyona ve çoklu organ yetmezliğine yol açar. Sepsis, pro-inflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12 ve IL-18 gibi) aşırı salınımı ile karakterizedir (Huang et al., 2019). Bu sitokinler, immün hücrelerin aktivasyonunu tetikleyerek inflamatuvar yanıtın tüm vücuda yayılmasına neden olur (Anggraini & ark., 2022). Ancak, aynı zamanda anti-inflamatuvar yanıtlar da eş zamanlı olarak devreye girer. Sepsis sürecinde

genellikle hem pro-inflamatuar hem de anti-inflamatuar mediyatörler eş zamanlı olarak aktif rol oynar. Bu durum, sepsisin kompleks ve homeostatik dengenin bozulduğu bir klinik tablo sergilemesine yol açar (Huerta & Rice, 2019). Sepsisin ilerlemesiyle birlikte, kalp, akciğerler, böbrekler ve karaciğer gibi hayati organlarda fonksiyonel yetersizlik ve/veya işlev kaybı geliştirebilir. Sepsis ile ilişkili kardiyak disfonksiyon, akut hepatik hasar, akut pulmoner hasar, akut solunum sıkıntısı sendromu ve akut renal yetmezlik gibi klinik tablolar sıkça görülen komplikasyonlardır (Şekil 1) (Anggraini & ark., 2022).

Şekil 1: Sepsiste immün aktivasyon ve çoklu organ yetmezliği (Censoplano, Epting, & Coates, 2014; Huang & ark., 2019).



Belirtiler: Sepsis, enfeksiyon semptomlarına ek olarak hipotansiyon (Singer & ark., 2016), hiperlaktatemi (Monti, Landoni, Taddeo, Isella, & Zangrillo, 2015), mental durum değişiklikleri, akut renal yetmezlik ve solunum yetmezliği gibi organ disfonksiyonu bulgularıyla karakterizedir (Giesen & Singer, 2018). Hipotansiyon, sepsisin tipik bir bulgusu olup yetersiz doku perfüzyonunu yansıtır. Akut renal yetmezlik, oligüri (idrar çıkışında azalma) ve böbrek fonksiyonlarında bozulma ile kendini gösterir. Solunum yetmezliği, pulmoner hasar sonucu gelişir ve arteriyel oksijen saturasyonunda düşüşe neden olabilir (Liu & ark., 2024; Ortiz & De Backer, 2018).

Patolojik incelemede, enfeksiyon genellikle lokalize inflamasyon ve doku hasarı ile karakterizedir. Buna karşın, sepsiste ise yaygın inflamatuvar hasar, endotelial disfonksiyon, mikrotrombozis ve organ hasarı ön plana çıkar (Liu & ark., 2024).

Sonuç olarak, enfeksiyon ve sepsis arasındaki temel ayrım, konak immün yanıtının şiddetine ve inflamasyonun yaygınlığına bağlıdır. Enfeksiyon, kontrol edilebilir lokal veya sınırlı bir immün yanıtı yol açarken; sepsis, sistemik ve disregüle bir inflamatuvar yanıt ile karakterizedir (Tablo 1). Bu durum, çoklu organ yetmezliği ve mortalite ile sonuçlanabilir (Huang & ark., 2019).

Tablo 1: Enfeksiyon ve Sepsis arasındaki temel farklılıklar

Özellik	Enfeksiyon	Sepsis
Tanım	Mikroorganizmaların vücuda girmesi ve çoğalması sonucu oluşan durumdur.	Enfeksiyona karşı immün yanıtın disregülasyonu sonucu ortaya çıkan, hayatı tehdit eden organ disfonksiyonudur.
İmmün Yanıt	Genellikle lokalize ve kontrollüdür.	Sistemik, aşırı ve kontrolsüzdür (disregüle). Hem pro-inflamatuvar hem de immünsüpresif mekanizmalar rol oynar.
Sitokin Üretimi	Dengeli ve kontrollü pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokin üretilir.	Aşırı ve kontrolsüz pro-inflamatuvar sitokin üretilir. Sitokin fırtınası vardır. Geç evrede anti-inflamatuvar sitokinler de artabilir, ancak immünsüpresyon gelişebilir.
Endotel Fonksiyonu	Genellikle korunmuştur.	Endotel aktivasyonu ve disfonksiyonu vardır.
Organ Etkisi	Genellikle korunmuş veya minimal etkilenmiştir.	Çoklu organ disfonksiyonu (MODS) ve yetmezliği (MOF) görülür.
Klinik Seyir	Genellikle iyi prognoz, tedaviye yanıt verir.	Tedaviye rağmen yüksek mortalite riski vardır.
Tedavi	Genellikle antimikrobiyal tedavi yeterlidir	Erken ve agresif sıvı resüsitasyonu, antimikrobiyal tedavi, organ destek tedavileri ve bazen immünomodülatör tedaviler gerektirir.

Enfeksiyon Durumunda Başışıklık Yanıtı

Enfeksiyon durumunda immün yanıtın temel amacı, patojeni yok etmek ve doku hasarını onarmaktır (Ertmer & Rehberg, 2016).

Başışıklık Aktivasyonu: Enfeksiyon durumunda, konak immün sistemi, patojene özgü moleküler yapıları (PAMP'ler - Patojen İlişkili Moleküler Kalıplar) ve hasarlı konak hücrelerinden salınan moleküler yapıları (DAMP'ler - Hasar İlişkili Moleküler Kalıplar) tanıyarak aktive olur.

- *Patojen İlişkili Moleküler Paternler (PAMP'ler):* Bakteriler, virüsler ve diğer patojenlerin yüzeyinde bulunan ve konak immün sistemi tarafından tanınan moleküler yapılandıır. Lipopolisakkarit (LPS), endotoksin ve mannan-oligosakkaritler, PAMP'lere örnek olarak verilebilir. PAMP'ler, mutasyonel değişimlere karşı nispeten dirençlidir. Bu durum, onları konak immün sistemi için elverişli hedefler haline getirir (Ertmer & Rehberg, 2016).
- *Hasar İlişkili Moleküler Paternler (DAMP'ler):* Konak hücrelerinin hasar görmesi veya ölümü sonucunda salınan endojen moleküler bileşenlerdir. Isı şok proteinleri, ekstrasellüler RNA ve DNA ve mikropartiküller DAMP'lere örnek teşkil eder. Mikropartiküller, hücre aktivasyonu veya apoptoz sonucu hücre membranından salınan veziküler yapılardır (Ertmer & Rehberg, 2016).

Patern Tanıma Reseptörleri (Pattern Recognition Receptors - PRR'ler), patojenle ilişkili moleküler kalıplar (PAMP'ler) ve hasar ilişkili moleküler kalıplar (DAMP'ler) gibi moleküler sinyalleri algılayarak, konak immün sisteminin hızlı ve adaptif bir yanıt oluşturmasını sağlar. Bu tanıma süreçleri, Toll-benzeri reseptörler (Toll-Like Receptors - TLR'ler), NOD-benzeri reseptörler (NOD-

Like Receptors - NLR'ler) ve RIG-I-benzeri reseptörler (RIG-I-Like Receptors - RLR'ler) gibi farklı PRR aileleri aracılığıyla gerçekleştirilir (Huang & ark., 2019). PRR'ler, immün hücrelerin yüzeyinde veya sitoplazmasında eksprese olarak, patojen veya hasarlı hücrelerden kaynaklanan moleküler sinyalleri tespit eder ve ilgili hücresel yanıtları modüle eder. Bu sayede, inflammatuar süreçlerin başlatılması, düzenlenmesi ve gerektiğinde sonlandırılmasında kritik rol oynarlar.

Sitoplazmada yerleşik olan NLR'ler, özellikle bakteriyel peptidoglikanları tanıyarak inflammatuar sinyal yollarını başlatır. NLR aktivasyonu, inflammasom oluşumunu tetikleyerek IL-1 β ve IL-18 gibi sitokinlerin olgunlaşmasını ve salınımını sağlar. Bu süreç, patojenlerin ortadan kaldırılmasında ve doku hasarının sınırlandırılmasında

- *Toll-benzeri Reseptörler (TLR'ler)*: Hücre yüzeyinde ve endozomlarda yer alan TLR'ler, bakteriler, virüsler ve mantarlar gibi çeşitli patojenlere özgü moleküler yapıların tanınmasında özelleşmişlerdir. Bu reseptörlerin aktivasyonu, MyD88 gibi adaptör proteinlerin etkinleşmesini ve NF- κ B sinyal yolunu aktive ederek proinflammatuar sitokin üretimini tetikler. Böylece immün sistemin aktivasyonu başlar (Ertmer & Rehberg, 2016).
- *NOD-benzeri Reseptörler (NLR'ler)*: Sitoplazmada yerleşik olan NLR'ler, özellikle bakteriyel peptidoglikanları tanıyarak inflammatuar sinyal yollarını başlatır. NLR aktivasyonu, inflammasom oluşumunu tetikleyerek IL-1 β ve IL-18 gibi sitokinlerin olgunlaşmasını ve salınımını sağlar. Bu süreç, patojenlerin ortadan kaldırılmasında ve doku hasarının sınırlandırılmasını düzenler (Huang & ark., 2019).

- *RIG-I-benzeri Reseptörler (RLR'ler)*: Viral RNA'yı tanıyan sitoplazmik reseptörler olarak işlev gören RLR'ler, enfeksiyöz genomik veya alt birim düzeyindeki RNA yapıları aracılığıyla konak hücrede interferon yanıtlarını tetikler. Bu sayede antiviral savunma mekanizmaları devreye girer. Enfekte hücrelerin ortadan kaldırılmasını veya viral replikasyonun inhibisyonunu sağlar (Huang & ark., 2019).
- *C-tipi Lektin Reseptörleri (CLR'ler)*: Hücre yüzeyinde eksprese edilen CLR'ler, mantar ve bakterilerdeki karbonhidrat yapıları gibi özgül motifleri tanıyarak immün hücrelerin hedefe yönelik yanıtlarını düzenler. (Huang & ark., 2019).

Patern tanıma reseptörlerinin (PRR'ler) aktivasyonu, lokal inflamatuvar bir yanıtın uyarılmasına yol açar. Bu süreçte, nötrofiller, makrofajlar ve dendritik hücreler gibi immün hücreler aktive olur. Beraberinde $TNF-\alpha$, IL-1 β , IL-6, IL-12 ve IL-18 gibi pro-inflamatuvar sitokinler ile kemokinlerin salınımı gerçekleşir (Huerta & Rice, 2019).

Kontrol Mekanizmaları: Enfeksiyon sürecinde bağışıklık sistemi, inflamatuvar tepkilerin gereğinden fazla yayılmasını önlemek amacıyla homeostatik bir dengeyi korumak zorundadır (Ashley & ark., 2012). Bu denge, inflamasyonun lokal sınırlarda tutulmasını ve aşırı sistemik yanıtın gelişimini önler. Bu dengenin sürdürülmesi, anti-inflamatuvar mediyatörler ve negatif düzenleyiciler aracılığıyla gerçekleştirilir. Bu süreç, IL-10 ve kortizol gibi anti-inflamatuvar mediyatörler ile TOLLIP, SOCS, SIGIRR, A20 ve IRAK-M gibi negatif düzenleyici moleküller tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilir (Huang & ark., 2019). Örneğin, IL-10, pro-inflamatuvar sitokin üretimini inhibe ederek anti-inflamatuvar etkiler gösterir. Kortizol ise immün hücre fonksiyonlarını modüle ederek inflamatuvar yanıtı

sınırlar (Pavlov & ark., 2010). Ayrıca, TOLLIP, SOCS, SIGIRR, A20 ve IRAK-M gibi negatif düzenleyici moleküller, PRR sinyal yollarını inhibe ederek aşırı inflamasyonu önler. SOCS proteinleri *JAK/STAT sinyal yolunu baskımlarken*; A20, *NF- κ B aktivasyonunu inhibe eder*. Bu kontrol mekanizmaları, immün yanıtın şiddetini ve süresini sınırlayarak şiddetli doku hasarının gelişimini engeller (Ertmer & Rehberg, 2016).

- *TOLLIP (Toll-interacting protein)*: Toll-benzeri reseptörler (TLR) sinyalizasyonunun negatif regülasyonunda kritik bir adaptör proteindir. Özellikle, MyD88 bağımlı sinyal yolunu inhibe ederek pro-inflamatuar sitokin üretimini sınırlar ve immün yanıtın aşırı aktivasyonunu önler. Bu mekanizma, inflammatuar süreçlerin homeostatik dengesinin korunmasında ve immün homeostazın sürdürülmesinde temel bir rol oynar. Ayrıca, TOLLIP'in TLR sinyal iletimini inhibe etme kapasitesi, patojenlere karşı konak immün yanıtının disregüle inflamasyona dönüşümünü engelleyerek doku hasarını minimize eder. (Huang & ark., 2019).
- *SOCS (Suppressor of cytokine signaling) proteinleri*: Sitokin aracılı sinyal iletimini negatif yönde düzenleyerek bağışıklık yanıtlarının kontrolünde rol oynayan protein ailesidir. JAK/STAT sinyal yolağını inhibe etmek suretiyle IL-6 gibi pro-inflamatuar sitokinlerin etkilerini sınırlar ve böylece aşırı inflammatuar yanıtları baskılar. SOCS proteinleri ayrıca Treg hücrelerinin fonksiyonlarını düzenleyerek immün toleransın sürdürülmesine katkıda bulunur. Özellikle SOCS1, T hücre gelişimi, aktivasyonu ve homeostazının sağlanmasında temel bir düzenleyici olarak işlev görmektedir. Bu mekanizmalar, otoimmün hastalıkların

kontrolü ve immün sistemin aşırı aktivasyonunun önler (Liu & ark., 2024).

- *SIGIRR (Single Ig IL-1R-related molecule)*: Toll-benzeri reseptörler (TLR) aracılı pro-inflamatuar sinyal yollarının negatif regülasyonunda rol oynayan reseptör antagonistidir. Bu mekanizma, disregüle inflamasyonun önlenmesi yoluyla doku hasarını ve immünopatolojik süreçleri sınırlandırır (Huang & ark., 2019).
- *A20*: NF-κB sinyal yolunun inhibisyonu aracılığıyla inflamatuvar yanıtların modülasyonunda görev alan ubiquitin düzenleyici proteindir. A20, inflamasyonun aşırı aktivasyonunu baskılayarak immün yanıtın kontrolsüz progresyonunu önler (Huang & ark., 2019).
- *IRAK-M (Interleukin-1 receptor-associated kinase-M)*: TLR aracılı sinyal iletiminin inhibisyonu yoluyla inflamatuvar yanıtların aşırı aktivasyonunu önleyen regülatör proteindir. Özellikle makrofajlar ve diğer immün hücrelerde ekspresyonu artarak, inflamatuvar süreçlerin kronikleşmesini sınırlandırır ve immün sistemin disregüle yanıtlarını önler (Huang & ark., 2019).

Bu kontrol mekanizmaları, bağışıklık yanıtının şiddetini ve süresini sınırlandırarak doku hasarının kontrol altında tutulmasını sağlar.

Sepsis Durumunda Bağışıklık Yanıtı

Sepsis durumunda immün yanıt, konak immün sisteminin eş zamanlı olarak hem hiper inflamatuvar hem de immünosüpresif mekanizmaları tetiklediği dinamik ve kompleks bir immün yanıt ile karakterizedir (van der Poll et al., 2017). Pro-inflamatuar sitokinlerin aşırı üretimi, yaygın doku hasarına ve çoklu organ disfonksiyonuna yol açarken, eş zamanlı olarak gelişen immünosüpresyon, patojen

klirensini sekteye uğratarak sekonder enfeksiyon riskini artırır (Liu et al., 2024). İmmün yanıtın dengesizliği, sepsisin klinik prognozunu ve mortalite oranlarını belirleyen temel faktörlerden biridir.

Bağıışıklık Aktivasyonu: Doğuştan gelen bağıışıklık reseptörleri (PAMP'ler, DAMP'ler ve TLR) sürekli ve yoğun bir şekilde uyarılır (Singer & ark., 2016). Bu aşırı uyarılma, NF-κB transkripsiyon faktörünün kontrolsüz şekilde aktive edilmesine neden olur (van der Poll et al., 2017). Bunun sonucunda pro-inflamatuar sitokinler (TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-12 ve IL-18) ve anti-inflamatuar sitokinler (IL-10) eş zamanlı olarak aşırı miktarda salgılanır (Liu & ark., 2024). PAMP'ler, DAMP'ler ve PRR'lerin kontrolsüz ve aşırı uyarılması, negatif düzenleyici mekanizmaların yetersizliği (SOCS ve IL-10) ve anti-inflamatuar yanıtın gecikmesi veya yetersizliği gibi faktörlerin bir araya gelmesine *sitokin fırtınası* ile sonuçlanır (Liu & ark., 2024). Sitokin fırtınası olarak adlandırılan olay, yaygın endotel hasarına, sistemik inflamasyonun şiddetlenmesine, koagülasyon sisteminin aktivasyonuna ve çoklu organ yetmezliğine neden olur (Pavlov & ark., 2010). Bu tablo, sistemik inflammatuar yanıt sendromu (Systemic Inflammatory Response Syndrome - SIRS) olarak tanımlanır (Stearns-Kurosawa, Osuchowski, Valentine, Kurosawa, & Remick, 2011).

Mikrovasküler disfonksiyon ve Doku hasarı: Sepsiste, endotel hücrelerinin aktivasyonu ve hasarlanması sonucu endotel disfonksiyonu gelişir (Liu & ark., 2024). *Endotel disfonksiyonu*, damar geçirgenliğinin artmasına, vazodilatasyona, mikrotromboz oluşumuna ve sonuç olarak mikrovasküler disfonksiyona ve hipoperfüzyona yol açar (Pavlov & ark., 2010). Bu durum, organlarda O₂ azalmasına ve hücrel hasara neden olur. Ayrıca, reaktif oksijen türleri (Reactive Oxygen Species - ROS) ve nitrik oksit (Nitric Oxide - NO) gibi oksidatif stres belirteçlerinin çok fazla üretilmesine de sebep olur (Ertmer & Rehberg, 2016; Liu & ark., 2024). Bu süreç, endotel hasarı, mikrovasküler disfonksiyon ve doku

hipoksisi arasındaki kısır döngüyü tetikleyerek, sepsis patofizyolojisinin ilerleyişinde merkezi bir rol oynar. Sonuç olarak, ilerleyici endotel disfonksiyonu, çoklu organ yetmezliği riskini artırarak sepsisli hastalarda prognozu önemli ölçüde kötüleştirir.

İmmün Yetmezlik: Sepsisin ilerleyen aşamalarında, başlangıçtaki hiper-inflamatuar yanıtın ardından immünsüpresyon gelişir (van der Poll et al., 2017). Bu durum, konak immün sisteminin patojenlerle mücadele kapasitesinde azalmaya yol açarak sekonder enfeksiyonlara yatkınlığı artırır (Liu & ark., 2024). İmmünoşüpresyonun gelişiminde lenfosit apoptozu, myeloid kaynaklı süpresör hücrelerin (Myeloid-Derived Suppressor Cells - MDSC) sayısında artış, efektör T hücre fonksiyonlarında bozulma ve immün kontrol noktası moleküllerinin (PD-1, PD-L1) ekspresyonunda artış gibi çeşitli mekanizmalar rol oynar (van der Poll & ark., 2017). Bu mekanizmaların bir araya gelmesi, sepsis sonrası immün yetmezlik sendromu olarak adlandırılan durumun gelişmesine neden olur.

Sepsis Patogenezi

Sepsisin patogenezi; *sistemik inflamasyon, mikrovasküler disfonksiyon ve çoklu organ hasarına* yol açan bir bağışıklık aktivasyon kaskadını içerir (Anggraini & ark., 2022).

Sistemik inflamasyonda: Sepsis, vücudun enfeksiyona verdiği disregüle immün yanıt ile başlar. Bu yanıt, patojenlerle ilişkili moleküler kalıpların (PAMP'ler), hasarla ilişkili moleküler kalıpların (DAMP'ler) ve patern tanıma reseptörleri (PRR'ler) aracılığıyla tanınmasıyla tetiklenir (Ertmer & Rehberg, 2016). Toll-like reseptörleri (TLR'ler), bu süreçte önemli bir rol oynar. TLR'ler, PAMP'leri tanıyarak NF- κ B, JNK, ERK1/2 ve p38 MAPK sinyal yollarını aktive eder (Huang & ark., 2019). Ardından, pro-inflamatuar sitokinlerin salınmasına yol açar. Sistemik inflamasyonda özellikle TNF- α , IL-1, IL-1 β , IL-6, IL-12 ve IL-18

gibi pro-inflamatuar sitokinlerin aşırı salgılanması, sepsisin temel özelliklerinden biridir (Chen, Dong, & Zhang, 2023; Giesen & Singer, 2018).

Sepsis'in gelişmesinde, sadece aşırı inflammatuar bir yanıt değil, aynı zamanda anti-inflamatuar yanıt ve immünsüpresyon da rol oynar (Li, Carr, Goyal, & Gaieski, 2011). Vücut, pro-inflamatuar yanıtı dengelemek ve doku hasarını sınırlamak için anti-inflamatuar mekanizmaları devreye sokar (van der Poll & ark., 2017). Ancak, bu mekanizmaların aşırı aktivasyonu veya uzun sürmesi, immünsüpresyona ve sekonder enfeksiyonlara neden olabilir.

IL-10 ve TGF- β gibi anti-inflamatuar sitokinler, yalnızca inflamasyonu baskılamakla kalmayıp immün homeostazın korunmasında da görevlidir (Liu & ark., 2024). Bu süreçte, Suppressor of Cytokine Signaling (SOCS) proteinleri, JAK/STAT sinyal yolunu inhibe ederek pro-inflamatuar sitokinlerin aşırı üretimini sınırlar ve immün yanıtın aşırı aktivasyonunu engeller. Makrofajlar ve T hücreleri tarafından üretilen IL-10 pro-inflamatuar sitokinlerin (TNF- α , IL-1 β , IL-6) üretimini baskılar. Makrofajların aktivasyonunu inhibe eder. Transforme edici büyüme faktörü- β (Transforming Growth Factor-Beta - TGF- β), inflamasyonu baskılar, doku onarımı ve fibrozisi uyarır. Ayrıca sinyal yollarında negatif düzenleyici rol oynayan proteinlerin (SOCS proteinleri vb. gibi) sitokin sinyalini inhibe eder (Sobah, Liongue, & Ward, 2021).

Mikrovasküler disfonksiyon: Sepsis patogenezinde baş rolü oynar. Bu disfonksiyonun temelinde, *damar geçirgenliğini artıran, kan akışını bozan ve mikrotromboz oluşumuna yol açan endotel disfonksiyonu* yer alır (Ertmer & Rehberg, 2016). Sepsis, pro-koagülan (pıhtılaşmayı teşvik eden) ve anti-koagülan (pıhtılaşmayı engelleyen) sistemler arasındaki dengenin bozulmasına yol açar. Bu dengesizlik, koagülasyon sisteminin aşırı aktivasyonuna ve yaygın mikrotromboz oluşumuna neden olur (Liu & ark., 2024). Bu durum dissemine intravasküler koagülasyon

(Disseminated Intravascular Coagulation - DIC) olarak adlandırılır. Diğer bir ifade ile sepsis, koagülasyon sisteminin aktivasyonuna ve mikrovasküler yatakta fibrin trombüslerinin oluşumuna neden olur. Bu mikrotrombozlar, kan akışını daha da bozarak doku iskemisine ve organ hasarına katkıda bulunur. Mikrovasküler disfonksiyon, dokuların O₂ ve besin ihtiyacının karşılanmasını engelleyerek organ hasarını tetikleyen temel mekanizmalardan biridir (Censoplano et al., 2014).

Çoklu organ hasarı: Sepsisin en ciddi ve ölümcül komplikasyonu çoklu organ hasarı (Multiple Organ Dysfunction Syndrome - MODS) veya çoklu organ yetmezliği (Multiple Organ Failure - MOF)'dir. Sistemik inflamasyon ve mikrovasküler disfonksiyonun bir sonucu olarak gelişen MODS, sepsis hastalarında mortalitenin önde gelen nedenidir (Li et al., 2011). MODS, birden fazla organın aynı anda veya art arda işlevini yitirmesiyle karakterizedir (Anggraini & ark., 2022). Sepsis kalp, akciğer, karaciğer ve böbrekler gibi hayati organları etkileyerek mortaliteyi artırır (Monti & ark., 2015).

Sonuç

Sepsis, enfeksiyona karşı verilen kontrolsüz ve disregüle bağışıklık yanıtı sonucu ortaya çıkan, organ disfonksiyonu ve ölümle sonuçlanabilen ciddi bir klinik tablodur. Küresel ölçekte önemli bir halk sağlığı sorunu olan sepsis, özellikle savunmasız popülasyonlarda ve yetersiz sağlık altyapısına sahip bölgelerde yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahiptir. Enfeksiyon, lokalize veya sınırlı bir immün yanıtla karakterizeyken, sepsis sistemik inflamasyon, mikrovasküler disfonksiyon ve çoklu organ yetmezliği ile seyreden karmaşık bir patofizyolojik süreçtir. Sepsis patogeneğinde, pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar mekanizmaların eş zamanlı aktivasyonu, sitokin fırtınası, endotel disfonksiyonu, koagülasyon bozuklukları ve immün yetmezlik gibi faktörler rol

oyunar. Bu süreçlerin bir araya gelmesi, çoklu organ hasarına ve nihayetinde ölüme yol açabilir. Sepsisin erken tanısı ve etkili yönetimi, morbidite ve mortaliteyi azaltmak için kritik öneme sahiptir. Bu nedenle, sepsisin patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması, yeni tanısal ve terapötik stratejilerin geliştirilmesi gerekmektedir.

KAYNAKÇA

Anggraini, D., Hasni, D., & Amelia, R. (2022). Pathogenesis of sepsis. *Scientific Journal*, 1(4), 332-339. doi:10.56260/sciena.v1i4.63

Ashley, N. T., Weil, Z. M., & Nelson, R. J. (2012). Inflammation: mechanisms, costs, and natural variation. *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics*, 43(1), 385-406. doi:10.1146/annurev-ecolsys-040212-092530

Censoplano, N., Epting, C. L., & Coates, B. M. (2014). The role of the innate immune system in sepsis. *Clinical Pediatric Emergency Medicine*, 15(2), 169-176. doi:10.1016/j.cpem.2014.04.007

Chen, Y., Dong, P., & Zhang, X. (2023). [Research advance on the role of pro-inflammatory cytokines in sepsis]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 35(2), 212-216. doi:10.3760/cma.j.cn121430-20220919-00846

Ertmer, C., & Rehberg, S. (2016). Pathophysiologie der Sepsis. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 141(15), 1067-1073. doi:10.1055/s-0042-110742

Giesen, L., & Singer, M. (2018). What Is Sepsis? *Handbook of Sepsis*, 3-14. doi:10.1007/978-3-319-73506-1_1

- Hotchkiss, R. S., Monneret, G., & Payen, D. (2013). Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol*, 13(12), 862-874. doi:10.1038/nri3552
- Huang, M., Cai, S., & Su, J. (2019). The Pathogenesis of Sepsis and Potential Therapeutic Targets. *Int J Mol Sci*, 20(21). doi:10.3390/ijms20215376
- Huerta, L. E., & Rice, T. W. (2019). Pathologic difference between sepsis and bloodstream infections. *The journal of applied laboratory medicine*, 3(4), 654-663. doi:10.1373/jalm.2018.026245
- Kempker, J. A., & Martin, G. S. (2020). A global accounting of sepsis. *The Lancet*, 395(10219), 168-170. doi:10.1016/S0140-6736(19)33065-X
- Li, J., Carr, B., Goyal, M., & Gaieski, D. F. (2011). Sepsis: the inflammatory foundation of pathophysiology and therapy. *Hosp Pract (1995)*, 39(3), 99-112. doi:10.3810/hp.2011.08.585
- Liu, Z., Ting, Y., Li, M., Li, Y., Tan, Y., & Long, Y. (2024). From immune dysregulation to organ dysfunction: understanding the enigma of Sepsis. *Front Microbiol*, 15, 1415274. doi:10.3389/fmicb.2024.1415274
- Minderhoud, T. C., Azijli, K., & Nanayakkara, P. W. B. (2020). Sepsis. *Lancet*, 396(10265), 1804. doi:10.1016/S0140-6736(20)32401-6
- Molnar, Z., Giamarellos-Bourboulis, E. J., Kumar, A., & Nierhaus, A. (2016). Sepsis: Diagnostic and Therapeutic Challenges. *Biomed Res Int*, 2016, 5786182. doi:10.1155/2016/5786182
- Monti, G., Landoni, G., Taddeo, D., Isella, F., & Zangrillo, A. (2015). Clinical aspects of sepsis: an overview. *Methods Mol Biol*, 1237, 17-33. doi:10.1007/978-1-4939-1776-1_3

Ortiz, J. A., & De Backer, D. (2018). Vasopressors in sepsis. *Handbook of Sepsis*, 127-138. doi:10.1007/978-3-319-73506-1_9

Pavlov, V. A., Ulloa, L., & Metz, C. N. (2010). Infection and sepsis. *NeuroImmune Biology*, 9, 309-320. doi:10.1016/S1567-7443(10)70027-2

Rudd, K. E., Johnson, S. C., Agesa, K. M., Shackelford, K. A., Tsoi, D., Kievlan, D. R., . . . Naghavi, M. (2020). Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 395(10219), 200-211. doi:10.1016/S0140-6736(19)32989-7

Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., . . . Angus, D. C. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315(8), 801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287

Sobah, M. L., Liongue, C., & Ward, A. C. (2021). SOCS Proteins in Immunity, Inflammatory Diseases, and Immune-Related Cancer. *Front Med (Lausanne)*, 8, 727987. doi:10.3389/fmed.2021.727987

Stearns-Kurosawa, D. J., Osuchowski, M. F., Valentine, C., Kurosawa, S., & Remick, D. G. (2011). The pathogenesis of sepsis. *Annu Rev Pathol*, 6, 19-48. doi:10.1146/annurev-pathol-011110-130327

Stephen, A. H., Montoya, R. L., & Aluisio, A. R. (2020). Sepsis and Septic Shock in Low- and Middle-Income Countries. *Surg Infect (Larchmt)*, 21(7), 571-578. doi:10.1089/sur.2020.047

van der Poll, T., van de Veerdonk, F. L., Scicluna, B. P., & Netea, M. G. (2017). The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. *Nat Rev Immunol*, 17(7), 407-420. doi:10.1038/nri.2017.36

BÖLÜM 3

KARACİĞER HİSTOLOJİSİ

ŞEHMUS KAPLAN¹

Giriş

Karaciğer, embriyolojik gelişim sürecinde endoderm kökenli olarak şekillenen ve erişkin bireyde vücut ağırlığının yaklaşık %2'sini oluşturan en büyük iç organdır(1). Sağ üst abdominal bölgede diyaframın hemen altında yer alır ve dört ana lobdan oluşur: sağ lob, sol lob, kaudat lob ve kuadrat lob(2). Fonksiyonel olarak segmentlere ayrılan karaciğer, çift kan dolaşım sistemi (hepatik arter ve portal ven) sayesinde zengin kanlanma gösterir(3).

Histolojik açıdan karaciğer, eşsiz organizasyonu sayesinde hem ekzokrin hem endokrin görevleri yerine getirebilir(4). Karaciğerin temel histolojik birimi olan lobül, santral bir vende sonlanan ve çevresinde portal triadlarla çevrili altıgen bir yapıdır(5). Bu organizasyon, kanın periferden merkeze, safranin ise merkezden perifere doğru akışını sağlar(6).

Karaciğerin Genel Anatomik Özellikleri

¹ Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye, e-posta: sehmus.kaplan721@gmail.com | ORCID: 0000-0003-4446-8142

Karaciğer, erişkin bir insanda yaklaşık 1500 gram ağırlığında olup, sağ hipokondrium bölgesinde, diyaframın hemen altında yer alır. Dıştan bakıldığında sağ, sol, kaudat ve kuadrat lob olmak üzere dört ana lobdan oluşur(2). Ancak bu loblar anatomik sınıflamaya dayanır. Fonksiyonel olarak Couinaud sınıflamasına göre sekiz segmente ayrılır ve bu segmentler portal ven, hepatik arter ve safra yolları açısından bağımsız damar yapılarıyla sınırlanır(7).

Karaciğerin Kan Dolaşımı

Karaciğer çift dolaşıma sahip bir organdır:

- Portal ven (%75): Sindirim sisteminden gelen besin açısından zengin, ancak oksijen bakımından fakir kanı taşır.
- Hepatik arter (%25): Oksijen açısından zengin, sistemik dolaşımdan gelen kanı sağlar(8).

Bu iki kaynaktan gelen kan, sinüzoidlerde birleşerek hepatositlere ulaşır ve sonunda santral venden toplanarak vena hepatica yoluyla vena cava inferior'a boşalır(9). Bu benzersiz dual dolaşım sistemi, karaciğere hem metabolik substratlar hem de oksijen sağlamada oldukça avantajlı bir yapı sunar(10).

Karaciğer Lobüllerinin Histolojik Organizasyonu

Karaciğerin histolojik yapısı klasik lobül, portal lobül ve karaciğer asini olarak üç temel modelle açıklanır:

Klasik Karaciğer Lobülü

En sık kullanılan model olan klasik lobül, santral ven etrafında düzenlenmiş altıgen prizmatik yapıdır. Her lobül çevresinde portal triad (portal ven dalı, hepatik arter dalı, safra kanalı) içerir. Hepatositler, santral vene doğru ışınsal olarak dizilmiş kordlar halinde yer alır. Bu yapı kanın periferden merkeze, safranin ise merkezin dışına doğru akışını sağlar(11).

Portal Lobül

Portal lobül, safra akışını esas alarak tanımlanır. Üç klasik lobülün birleşim noktasındaki bir portal triadı merkez olarak kabul eder ve bu yapının etrafındaki üç santral ven arasında üçgen şeklinde düzenlenir. Bu model safra salgılama ve boşaltımı ile ilgili süreçleri anlamada kullanılır(12).

Karaciğer Asini

Karaciğerin fonksiyonel ve oksijenlenmeye dayalı modelidir. Bir asinus, iki komşu klasik lobülün arasındaki portal alan merkezli olarak tanımlanır ve Zone 1, Zone 2 ve Zone 3 olarak üçe ayrılır:

- Zone 1: Portal alanlara en yakın bölgedir. Oksijen ve besin açısından en zengin bölgedir.
- Zone 3: Santral vene en yakın olup oksijenlenme en azdır. İskemiye en duyarlı bölgedir.

Bu model, toksik hasar, hipoksi ve metabolik bozuklukların anlaşılmasında önem taşır(13).

Karaciğerin Hücresel Komponentleri

Karaciğerin histolojik yapısı, birbirinden farklı işlevlere sahip çeşitli hücre tiplerinden oluşur. Bu hücrelerin organizasyonu, karaciğerin metabolik, immünolojik ve detoksifikasyon görevlerini yerine getirmesini sağlar(14).

Hepatositler

Hepatositler, karaciğer parankiminin yaklaşık %80'ini oluşturan çokgen şekilli hücrelerdir. Her bir hepatosit, bir veya iki çekirdek içerir; bu çekirdeklerin yaklaşık %25'i binükleustur(15). Sitoplazmaları granüllüdür ve glikojen, lipid damlacıkları ve

pigmentler açısından zengindir. Organeller açısından son derece zengindir(16):

- Granüllü endoplazmik retikulum (GER): Protein sentezinden sorumludur.
- Düz endoplazmik retikulum (DER): Lipid metabolizması ve ilaç detoksifikasyonu gerçekleşir.
- Mitokondri: Enerji ihtiyacını karşılar.
- Golgi aygıtı: Protein modifikasyonu ve salgı ürünlerinin paketlenmesinde görev alır.
- Hepatositlerin yüzeyleri üçe ayrılır:
- Sinüzoidal yüzey: Sinüzoidlerle temas eder, mikrovilusludur.
- İnterhepatositik yüzey: Komşu hepatositlerle temas noktasıdır.
- Safra kanalicığı yüzeyi: Safra akışının başladığı yüzeydir(17).

Kupffer Hücreleri

Karaciğerin retiküloendotelyal sistemi içinde yer alan Kupffer hücreleri, sinüzoid lümeninde yerleşmiş sabit makrofajlardır. Yıldız şekilli bu hücreler fagositik aktivite göstererek patojenleri, hücre kalıntıları ve yaşlı eritrositleri uzaklaştırır. Aynı zamanda sitokin üretimi, antijen sunumu ve inflamasyon modülasyonunda görev alırlar(17,18).

İto Hücreleri (Hepatik Stellat Hücreler)

Disse aralığında yer alan bu hücreler, normal koşullarda A vitamini depolayan sessiz hücrelerdir. Ancak karaciğerde hasar meydana geldiğinde aktive olarak myofibroblast benzeri fenotipe dönüşür ve kollajen tip I ve III üretirler. Bu durum fibrozis ve siroz gelişiminde anahtar rol oynar(18).

Endotel Hücreleri

Sinüzoidlerin iç yüzeyini döşeyen bu hücreler fenestralı yapıya sahiptir, bazal membranları yoktur. Bu özel yapı sayesinde plazma ile hepatositler arasında hızlı madde alışverişi sağlanır. Endotel hücreleri, selektif geçirgenlik özellikleri sayesinde sinüzoidlerin filtreleme görevini yürütür(19).

Kolanjiyositler

Safra kanallarını döşeyen küboidal veya silindirik epitel hücreleridir. İmmünolojik olarak aktif olabilirler ve safra akışını düzenlemekle birlikte safra içeriğini modifiye ederler. Safra akımının tıkanması veya inflamasyon durumlarında bu hücreler proliferasyona girerek reaktif değişiklikler gösterebilir(20).

Sinüzoid Sistemi ve Disse Aralığı

Karaciğer Sinüzoidleri

Karaciğer sinüzoidleri, klasik kapiller yapılardan farklı olarak fenestralı endotel hücreler ile çevrili, geniş lümenli ve düzensiz hatlara sahip damar yapılarıdır. Sinüzoidlerin temel görevi, hepatositlerle kan arasında etkin bir değişim yüzeyi sunmaktır(21).

Bu yapılar, portal ven ve hepatik arter dallarından gelen kanı birleştirerek santral vene doğru yönlendirir. Bu esnada oksijen, besin maddeleri, ilaçlar ve toksinler, hepatositlerle temas eder. Sinüzoidlerin endoteli bazal lamina içermez, bu sayede plazma Disse aralığına kolaylıkla geçebilir(22).

Sinüzoid duvarı üç ana hücre grubundan oluşur:

- Endotel hücreleri: Fenestralıdır ve makromoleküllere geçirgendir.
- Kupffer hücreleri: Fagositik aktiviteye sahip makrofajlardır.
- İto hücreleri: Disse aralığında bulunur ve normalde A vitamini depolar.

Disse Aralığı

Disse aralığı, sinüzoidal endotel ile hepatositlerin mikroviluslu yüzeyi arasında yer alan dar, potansiyel bir boşluktur. Bu aralıkta:

- Kan plazması serbestçe dolaşabilir.
- Mikroviluslu hepatosit yüzeyleri sayesinde aktif madde alışverişi gerçekleşir.
- İto hücreleri burada yer alır ve ECM(ekstrasellüler matriks) sentezinden sorumludur.

Disse aralığında biriken fibröz matriks, fibrozis gelişiminin erken göstergesidir. Özellikle kronik karaciğer hastalıklarında bu aralıkta kollajen birikimi izlenir(23).

Safra Kanal Sistemi ve Akımı

Karaciğerde safra, hepatositler tarafından üretilir ve safra kanalikülleri aracılığıyla safra yollarına taşınır. Bu sistem aşağıdaki yapılarla organize edilmiştir:

Safra kanalikülleri:

Hepatositlerin apikal yüzeyleri arasında yer alan küçük kanalcıklardır. Mikroviluslu yapılardır ve safra akımı burada başlar.

Hering kanalları (kanalikül-duktül bileşimi):

Hepatositler ile kolanjiyositlerin birlikte oluşturduğu geçiş yapısıdır. Rejeneratif kolanjiyositlerin bulunduğu bölgedir.

İnterlobüler safra kanalları:

Portal triadlar içinde yer alır ve küboidal epitel ile çevrilidir.

İntralobüler safra kanalları, duktuslar ve hepatik duktuslar:

Dışa doğru ilerledikçe bu yapılarda epitel yüksek prizmatik hâle gelir.

Safra akımı yönü:

Kan akımı portal alandan santral vene doğru ilerlerken, safra akımı santral alandan portal triada doğrudur.

Yani, kan ve safra akımları birbirine zıt yöndedir. Bu ters yönlü sistem sayesinde hepatositler hem kanla temas ederken hem de safra üretimini düzenli bir şekilde sürdürebilir(24).

Karaciğerin Rejenerasyon Kapasitesi

Karaciğer, memelilerde rejenerasyon kapasitesi en yüksek olan organlardan biridir. Ciddi doku kaybı durumlarında bile histolojik bütünlüğünü büyük oranda yeniden oluşturabilir(30). Bu olağanüstü kapasite, hem hepatositlerin proliferatif yeteneğine hem de intrahepatik progenitör hücrelerin aktivasyonuna bağlıdır. Rejenerasyon, fizyolojik süreçler kadar cerrahi rezeksiyon, toksik hasar ve viral enfeksiyonlar gibi patolojik durumlarda da gözlenir.

Hepatosit Proliferasyonu

Karaciğerin primer rejeneratif yanıtı, mevcut hepatositlerin proliferasyonu ile sağlanır. Hepatositler normalde düşük proliferatif aktivite gösterse de hasar durumunda G0 fazından G1 fazına geçerek mitotik döngüye girer. Bu süreç, çoğunlukla IL-6 (Interleukin-6) ve TNF- α (Tümör Nekroz Faktörü Alfa) gibi sitokinlerin etkisiyle

başlar, ardından HGF (Hepatosit Büyüme Faktörü) ve TGF- α gibi büyüme faktörleri devreye girer(25).

Progenitör Hücrelerin Rolü

Bazı durumlarda, özellikle hepatositlerin proliferasyon kapasitesi aşıldığında veya engellendiğinde, hepatik progenitör hücreler (oval hücreler) devreye girer. Bu hücreler genellikle Hering kanalları civarında bulunur ve hem hepatositlere hem de kolanjiyositlere(safra kanallarını döşeyen epitel hücreleri) farklılaşabilir. Rejeneratif sürecin yetersiz olduğu kronik karaciğer hastalıklarında bu hücrelerin proliferasyonu daha belirgindir(26).

Sitokinler ve Büyüme Faktörleri

Rejenerasyon süreci, birçok sinyal molekülünün uyumlu etkileşimi ile gerçekleşir:

- IL-6 (Interleukin-6): Kupffer hücrelerinden salınır, hepatositleri mitoz için hazırlar.

- HGF (Hepatosit Büyüme Faktörü / Hepatocyte Growth Factor): Mezankimal hücrelerden salınır, hepatositlerin çoğalmasını doğrudan uyarır.

- TGF- α (Transforming Growth Factor Alfa): Otokrin/parakrin etkili büyüme faktörüdür, hepatosit çoğalmasını destekler.

- TGF- β (Transforming Growth Factor Beta): Geç dönemde proliferasyonu inhibe eder ve matriks birikimini artırır.

Rejenerasyonun Histolojik Göstergeleri

Histolojik olarak, rejenerasyon sürecinde artmış mitotik figürler, nükleer pleomorfizm, binükleer hücre artışı ve disorganize hepatosit dizilimleri görülebilir. Ayrıca sinüzoidlerde genişleme ve kupffer hücre aktivitesinde artış da saptanabilir(27).

Karaciğer Histolojisinde Yaşa ve Cinsiyete Bağlı Değişiklikler

Karaciğer dokusu yaşam boyunca yapısal ve fonksiyonel olarak birçok değişime uğrar. Bu değişimler, fizyolojik yaşlanmanın yanı sıra hormonal etkilerle de şekillenebilir. Histolojik düzeyde incelendiğinde, yaşa ve cinsiyete bağlı farklılıklar hem parankimal hem de non-parankimal hücreleri etkileyebilir(28).

Yaşla Birlikte Histolojik Yapıdaki Değişiklikler

Yaşlanma süreci, karaciğer dokusunda bazı morfolojik ve işlevsel farklılıklarla kendini gösterir:

- Hepatositlerde Büyüme ve Pleomorfizm: Yaşla birlikte hepatositlerde hacim artışı ve çekirdek pleomorfizmi sık gözlenir. Binükleer hücre sayısı artabilir.
- Lipofuksin Birikimi: Yaşlanan hücrelerde sitoplazmik lipofuksin pigmenti birikir; bu, oksidatif stresin ve hücre yaşlanmasının göstergesidir.
- Sinüzoidal Endotel Değişiklikleri: Endotel hücrelerinde fenestraların azalması “capillarization of sinusoids” ile madde geçişi yavaşlar.
- İto Hücre Aktivitesi: ECM birikimi artabilir, fibrozis eğilimi oluşabilir.
- Rejeneratif Kapasite Azalması: Yaşla birlikte hepatositlerin mitotik kapasitesi azalır, bu da doku yenilenmesini sınırlar.

Cinsiyete Bağlı Farklılıklar

Cinsiyet hormonları, karaciğer hücreleri üzerinde doğrudan etkiler oluşturabilir. Östrojen ve testosteron düzeyleri, bazı karaciğer enzimlerinin ekspresyonunu ve hücresel davranışları etkileyebilir.

- Östrojen Etkisi: Östrojenin kolestaz eğilimini artırıcı etkileri olabilir. Safra kanallarında reaktif değişiklikler daha sık gözlenir.
- Testosteron Etkisi: Hepatositlerde glikojen ve lipid metabolizması üzerinde farklı etkiler oluşturur.
- Hormon Reseptörleri: Karaciğer hücrelerinde östrojen ve androjen reseptörlerinin bulunduğu ve bu reseptörlerin metabolik süreçleri düzenlediği gösterilmiştir(29).

Cinsiyete bağlı bu farklılıklar, bazı karaciğer hastalıklarının kadınlarda ya da erkeklerde daha sık görülmesini de açıklayabilir (örneğin otoimmün hepatit kadınlarda daha yaygındır).

Karaciğer Fibrozisi ve Histopatolojik Bulgular

Karaciğer fibrozisi, kronik karaciğer hasarına bağlı olarak ekstrasellüler matriks komponentlerinin anormal birikimi ile karakterizedir. Fibrozis ilerleyici bir süreçtir ve siroza dönüşebilir. Histolojik olarak fibrozis, parankim ve portal alanlar arasında köprüleşmeler, sinüzoid deformasyonu ve rejenerasyon nodülleriyle karakterizedir(30).

Fibrozisin Histolojik Aşamaları

Fibrozis genellikle METAVIR ya da Ishak skorlama sistemleriyle değerlendirilir. METAVIR sistemine göre:

- F0: Fibrozis yok
- F1: Portal fibrozis
- F2: Portal alanlar arası köprüleşme
- F3: İnkomplet septal fibrozis
- F4: Siroz

İto Hücrelerinin Aktivasyonu

Fibrozisin merkezinde yer alan İto hücreleri, karaciğer hasarına yanıt olarak myofibroblast fenotipine dönüşür ve tip I ve III kollajen üretir. Bu hücrelerin kronik uyarılması matriks birikimini artırarak doku mimarisini bozar.

Sirozun Histolojik Özellikleri

Siroz, rejeneratif nodüllerle çevrelenmiş yoğun fibröz septalarla tanımlanır. Sinüzoidlerin kapillarizasyonu, portal-sentral bağlantıların kaybı ve safra kanalı proliferasyonu tipiktir. Bu yapısal değişiklikler, hepatik fonksiyonları ciddi şekilde bozar(31).

Karaciğer Histolojisinde Kullanılan Boyama Teknikleri

Karaciğerin histolojik analizi için çeşitli boyama yöntemleri kullanılır. Her teknik, farklı hücresel ve matriks yapıları ortaya koymak için tasarlanmıştır.

Hematoksilen-Eozin (H&E)

En yaygın kullanılan standart boyamadır. Çekirdekler mor (hematoksilen), sitoplazma ve diğer yapılar pembe (eozin) renkte görünür. Genel hücre morfolojisinin değerlendirilmesinde kullanılır(32,33).

Retikülin ve Trikom Boyaları

- Retikülin Boyası: Karaciğerdeki retiküler lifleri (tip III kollajen) gösterir, özellikle sirozda rejeneratif nodülleri tanımlamak için kullanılır.
- Masson Trikom: Fibrozis alanlarını mavi/yeşil olarak boyar, ECM birikimini görselleştirir.

Özel Boyalar ve İmmünohistokimya

- PAS (Periyodik Asit-Schiff): Glikojen, mukopolisakkaritler ve bazal membranlar için kullanılır.

- IHC (İmmünohistokimya): Spesifik hücre tiplerinin belirlenmesinde kullanılır. Örnekler:
 - CD68 → Kupffer hücreleri
 - α -SMA → Aktif İto hücreleri
 - CK19 → Kolanjiyositler

Bu boyamalar, karaciğerin patolojik durumlarını anlamada vazgeçilmezdir.

Klinik Patolojide Karaciğer Biyopsisi Değerlendirmesi

Karaciğer biyopsisi, karaciğer hastalıklarının tanı, evreleme ve tedaviye yanıt değerlendirmesinde altın standart yöntemdir. Histolojik inceleme, hastalığın aktivite düzeyi ve fibrozis derecesi hakkında bilgi verir(33).

Endikasyonlar

- Kronik hepatit
- Sebebi açıklanamayan karaciğer enzim yüksekliği
- Steatohepatit (NAFLD/NASH)
- Wilson hastalığı
- Autoimmün hepatit
- Greft rejeksiyonu

Histolojik İncelemenin Klinik Önemi

Biyopsi materyaliyle hepatosit dejenerasyonu, inflamasyon, steatoz, kolestaz, fibrozis gibi durumlar saptanabilir. Ayrıca lobüler mimarinin bozulması, safra kanalı hasarı ve sinüzoidal değişiklikler değerlendirilir(34).

Örnek Hastalık Tabloları

- Viral Hepatit: İnterfas inflamasyonu, lobüler nekroz ve portal mononükleer hücre infiltrasyonu
- NAFLD: Makroveziküler steatoz, balonlaşma, Mallory-Denk cisimcikleri
- Kolestatik Hastalıklar: Duktopeni, safra tıkanıklığı, portal ödem

Sonuç ve Değerlendirme

Karaciğer histolojisi, organın fonksiyonel kapasitesini belirleyen temel yapıtaşlarını ortaya koyar. Hepatositlerin düzenlenme biçimi, sinüzoidlerin organizasyonu, portal alanların yapısı ve hücresel bileşenlerin işlevi; hem fizyolojik işleyişin hem de patolojik sürecin anlaşılması açısından büyük önem taşır.

Histolojik yapının bozulması; fibrozis, inflamasyon, steatoz ve siroz gibi çeşitli karaciğer hastalıklarına yol açabilir. Bu nedenle karaciğer dokusunun mikroskopik incelenmesi, yalnızca akademik bilgi üretimi için değil, klinik tanı ve tedavi yönetimi için de kritik önemdedir.

Son yıllarda gelişen teknikler, özellikle immünohistokimyasal analizler ve dijital patoloji uygulamaları, karaciğer dokusunun değerlendirilmesini daha objektif ve detaylı hale getirmiştir. Karaciğer histolojisine dair bilgiler, hepatoloji pratiğinin temel taşlarından biri olmaya devam etmektedir.

Kaynakça

Ross, M. H., & Pawlina, W. (2015). *Histology: A Text and Atlas* (7th ed.). Lippincott Williams & Wilkins.

Junqueira, L. C., & Carneiro, J. (2016). *Basic Histology: Text & Atlas* (14th ed.). McGraw-Hill.

MacSween, R. N. M., & Burt, A. D. (2007). *Pathology of the Liver* (5th ed.). Churchill Livingstone Elsevier.

Lefkowitz, J. H. (2014). *Liver Biopsy Interpretation* (8th ed.). Saunders Elsevier.

Batts, K. P., & Ludwig, J. (1995). Chronic hepatitis: An update on terminology and reporting. *Am J Surg Pathol*, 19(12), 1409–1417.

Ishak, K., Baptista, A., Bianchi, L., Callea, F., De Groote, J., Gudat, F., ... & Scheuer, P. J. (1995). Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol*, 22(6), 696–699.

Brunt, E. M. (2001). Nonalcoholic steatohepatitis: Definition and pathology. *Semin Liver Dis*, 21(1), 3–16.

Goodman, Z. D. (2007). Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *J Hepatol*, 47(4), 598–607.

Friedman, S. L. (2008). Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. *Physiol Rev*, 88(1), 125–172.

European Association for the Study of the Liver (EASL). *Clinical Practice Guidelines*.

Alpers, C. E., & Fogo, A. B. (2017). *Atlas of Liver Pathology* (2nd ed.). Elsevier.

Kanchagar, C., et al. (2013). A longitudinal study of the urinary proteome in liver fibrosis. *Proteomics–Clinical Applications*, 7(9–10), 689–698.

Wanless, I. R., & Nakashima, E. (1990). Micronodular transformation (nodular regenerative hyperplasia) of the liver in non-cirrhotic portal hypertension. *Hepatology*, 12(5), 1025–1030.

Theise, N. D., & Saxena, R. (2003). Role of liver biopsy in evaluation of liver disease. *Gastroenterology Clinics*, 32(1), 79–99.

Anthony, P. P., Ishak, K. G., Nayak, N. C., Poulsen, H. E., Scheuer, P. J., & Sobin, L. H. (1978). The morphology of cirrhosis: Recommendations on definition, nomenclature, and classification. *Bull World Health Organ*, 56(3), 521–540.

Elphick, D. A., & Sharif, A. (2008). Diagnostic approach to abnormal liver function tests. *BMJ*, 337, a2819.

Schuppan, D., & Afdhal, N. H. (2008). Liver cirrhosis. *The Lancet*, 371(9615), 838–851.

Fausto, N. (2000). Liver regeneration. *Journal of Hepatology*, 32, 19–31.

Taub, R. (2004). Liver regeneration: From myth to mechanism. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 5(10), 836–847.

Kisseleva, T., & Brenner, D. A. (2006). Hepatic stellate cells and the reversal of fibrosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 21(S3), S84–S87.

DeLeve, L. D., Wang, X., & Guo, Y. (2008). Sinusoidal endothelial cells prevent rat stellate cell activation and promote reversion to quiescence. *Hepatology*, 48(3), 920–930.

Li, J., Ghaziani, T., & Jiang, H. (2011). Hepatic progenitor cells and oval cell response in liver regeneration. *Stem Cells International*, 2011.

Guicciardi, M. E., & Gores, G. J. (2005). Apoptosis as a mechanism for liver disease progression. *Semin Liver Dis*, 25(2), 141–154.

Leclercq, I. A., Farrell, G. C., Field, J., Bell, D. R., Gonzalez, F. J., & Robertson, G. R. (2000). CYP2E1 and oxidative stress. *Journal of Hepatology*, 33(6), 719–727.

Crawford, J. M. (2002). Liver and biliary tract. In Kumar, V., Abbas, A. K., & Fausto, N. (Eds.), *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease* (7th ed.).

Bissell, D. M., & Wang, S. S. (2004). Hepatic fibrosis as wound healing gone awry. *Laboratory Investigation*, 84(5), 495–505.

Higashi, T., Friedman, S. L., & Hoshida, Y. (2017). Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis. *Advances in Drug Delivery Reviews*, 121, 27–42.

Hellerbrand, C. (2013). Hepatic stellate cells—The pericytes in the liver. *Tissue Fibrosis and Repair*, 11(2), 69–78.

Li, Y., et al. (2022). Deep learning approach to predict embryo viability based on time-lapse imaging: A multi-center study. *Hum Reprod*, 37(4), 885–895.

Wisse, E. (1970). An electron microscopic study of the fenestrated endothelial lining of rat liver sinusoids. *Journal of Ultrastructure Research*, 31(1–2), 125–150.

Gebhardt, R., & Hovhannisyan, A. (2010). Organ patterning in liver development and regeneration. *Developmental Dynamics*, 239(1), 45–55.

Zhao, X., et al. (2020). Histological progression of liver fibrosis in chronic liver disease: A comprehensive review. *Journal of Clinical Pathology*, 73(8), 437–446.

Ermis, F., & Aydın, K. (2012). Karaciğer biyopsisinin tanıdaki rolü. *Türkiye Klinikleri J Gastroentero Hepatol-Special Topics*, 5(2), 55–59.

Akdoğan, M., & Uslu, E. (2019). Karaciğer histolojisi ve klinik korelasyonları. *Türk Patoloji Dergisi*, 35(1), 15–23.

HİSTOLOJİ VE PATOLOJİDE TEMEL KAVRAMLARA GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

