

**T.C. PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI**  
**ANABİLİM DALI**

**PRENATAL DÖNEMDE KULLANILAN BETAMETAZON VE  
DEKSAMETAZONUN HIPOKSİK YENİDOĞAN RAT  
HIPOKAMPÜSÜNDE APOPTOZİSE VE AKCİĞER  
DOKUSUNDA SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİ ÜZERİNE  
ETKİLERİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DR. EROL DAĞDEVİREN**

**DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ:**  
**PROF. DR. İLKNUR KILIÇ**

**DENİZLİ 2006**

**TEŞEKKÜRLER**

Eğitimim ve tezimin her aşamasında katkılarından dolayı öncelikle tez danışmanım Prof. Dr. İlknur KILIÇ'a, her zaman saygıyla anacağım hocalarım Prof.

Dr. Hacer ERGİN, Prof. Dr. Aziz POLAT, Doç. Dr. Serap SEMİZ, Yrd. Doç. Dr. Mine CİNBIŞ, Dr. Dolunay GÜRSES, Dr. Ahmet AKÇAY'a, ayrıca tez ve tıbbi konularda desteğini gördüğüm Doç. Dr. Ahmet Çevik TUFAN ve Doç. Dr. Süleyman DEMİR'e, tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları çalışanlarına ve gerek asistanlığım döneminde, gerekse tez aşamasında, yardımlarını ve desteğini esirgemeyen her zaman yanımda olan eşime ve son olarak sabır ve destekleriyle hep yanımda olan aileme TEŞEKKÜR EDERİM.

## **İÇİNDEKİLER**

**SAYFA**

## TABLolar ÇİZELGESİ

IV

## ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

V

KISALTMALAR

ÇİZELGESİ

VI

GİRİŞ

VE

AMAÇ

1

GENEL

BİLGİLER

3

HİPOKSİ

VE

İSKEMİ

3

HİPOKSİK VE İSKEMİK DOKU HASARININ ÖZELLİKLERİ

3

PROGRAMLANMIŞ

HÜCRE

ÖLÜMÜ:

APOPTOZİS

5

APOPTOZİSİN MORFOLOJİSİ

6

FAGOSİTOZ

6

APOPTOZİS

VE

NEKROZ

7

APOPTOZİSİN

BAŞLAMASI

9

Hücre

Dışından

Kaynaklanan

Uyarılar

9

Hücre

İçinden

Kaynaklanan

Uyarılar

10

KASPAZLAR

10

BCL-2 PROTEİN AİLESİ

11

PROAPOPTOTİK BCL-2 PROTEİNLER

12

	<b>ANTIAPOPTOTİK</b>	<b>BCL-2</b>	<b>PROTEİNLER</b>	
12	<b>HİPOKSİK-İSKEMİK BEYİN HASARINDA</b>			
	<b>APOPTOZİSİN</b>			<b>ROLÜ</b>
13	<b>APOPTOZİSİN SAPTANMASINDA KULLANILAN</b>			
	<b>YÖNTEMLER</b>			
13				
	<b>Morfolojik Görüntüleme Yöntemleri</b>			
14				
	<b>Histokimyasal Yöntemler</b>			
15				
	<b>Biyokimyasal Yöntemler</b>			
16				
	<b>İmmünolojik Yöntemler</b>			
17				
	<b>SERBEST</b>	<b>OKSİJEN</b>	<b>RADİKALLERİ</b>	
18	<b>REAKTİF</b>	<b>OKSİJEN</b>	<b>TÜREVLERİNİN</b>	<b>OLUŞUM YOLLARI</b>
19	<b>REAKTİF OKSİJEN TÜRLERİNİ TESPİT ETME</b>			
	<b>YÖNTEMLERİ</b>			
22				
	<b>GLUKOKORTİKOİDLER</b>			
23				
	<b>DEKSAMETAZON</b>			
24				
	<b>BETAMETAZON</b>			
25				
	<b>GLUKOKORTİKOİDLERİN BEYİNDE</b>			
	<b>APOPTOZİSE ETKİLERİ</b>			<b>25</b>
	<b>HİPOKSİK-İSKEMİK HASARA</b>			

	<b>GLUKOKORTİKÖİDLERİN</b>	<b>ETKİLERİ</b>
26		
	<b>GEREÇ</b>	<b>VE</b>
28		<b>YÖNTEM</b>
	<b>DENEY</b>	<b>GRUPLARI</b>
28		
	<b>İLAÇ</b>	<b>TEDAVİSİ</b>
29		
	<b>HİPOKSİ</b>	<b>REOKSİJENİZASYON</b>
29		<b>UYGULAMASI</b>
	<b>ANESTEZİ</b>	<b>29</b>
	<b>HİSTOPATOLOJİKİNCELEME</b>	
29		
	<b>KESİT ALMA</b>	<b>29</b>
	<b>TUNEL BOYAMA</b>	<b>PREPARATLARININ HAZIRLANMASI</b>
30		
	<b>APOPTOTİK</b>	<b>HÜCRE</b>
31		<b>SAYIMI</b>
	<b>MALONDİALDEHİT</b>	<b>ÖLÇÜMÜ</b>
31		
	<b>İSTATİSTİKSEL</b>	<b>ANALİZ</b>
32		
	<b>BULGULAR</b>	
33		
	<b>TARTIŞMA</b>	
40		
	<b>SONUÇLAR</b>	
44		
	<b>ÖZET</b>	
45		
	<b>SUMMARY</b>	
47		

## KAYNAKLAR

49

EK

62

## TABLÖLAR

### TABLÖLAR ÇİZELGESİ

- Tablo 1.** Apoptozis ve Nekrozun Özellikleri
- Tablo 2.** Reaktif Oksijen Türevleri (ROS'lar)
- Tablo 3.** Reaktif Ksijen Türlerini Tespit Etme Yöntemleri
- Tablo 4.** Hipoksi Uygulanmayan Gruplarda Birim Alana Düşen TUNEL Pozitif Hücre Sayısı
- Tablo 5.** Hipoksi Uygulanan Gruplarda Birim Alana Düşen TUNEL Pozitif Hücre Sayısı
- Tablo 6.** Hipoksi Uygulanmayan Gruplarda Akciğerde MDA Düzeyleri
- Tablo 7.** Hipoksi Uygulanan Gruplarda Akciğerde MDA Düzeyleri

## ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

- Şekil 1.** Hipoksik-İskemik Hücre Hasarında ATP Ve Ca<sup>++</sup>
- Şekil 2.** Hücrede Nekroz Ve Apoptozis
- Şekil 3.** Kaspaz Aktivasyon Sistemi
- Şekil 4.** TUNEL Metodu Uygulanmış Hipoksik Rat Hipokampüsü
- Şekil 5.** Deksametazonun Kimyasal Yapısı ( 1,4- Pregnadiyen-9-Floro-16-Metil-11,17,21-Triol-3,20-Dion)
- Şekil 6.** Kontrol Grubunda TUNEL Pozitif Apoptotik Hücreler (X400)
- Şekil 7.** Betametazon Grubunda TUNEL Pozitif Apoptotik Hücreler (X400)
- Şekil 8.** Deksametazon Grubunda TUNEL Pozitif Apoptotik Hücreler (X400)
- Şekil 9.** Hipoksi Grubunda TUNEL Pozitif Apoptotik Hücreler (X400)
- Şekil 10.** Betametazon-Hipoksi Grubunda TUNEL Pozitif Apoptotik Hücreler (X400)
- Şekil 11.** Deksametazon-Hipoksi Grubunda TUNEL Pozitif Apoptotik Hücreler (X400)
- Şekil 12.** Hipoksi Uygulanmayan Gruplarda Birim Alana Düşen TUNEL Pozitif Hücre Sayısı
- Şekil 13.** Kontrol Grubunda Ve Hipoksi Uygulanan Gruplarda Birim Alana Düşen TUNEL Pozitif Hücre Sayısı
- Şekil 14.** Hipoksi Uygulanmayan Gruplarda Akciğerde MDA Düzeyleri

**Şekil 15.** Kontrol Grubunda Ve Hipoksi Uygulanan Gruplarda Akciğerde MDA Düzeyleri

### **KISALTMALAR ÇİZELGESİ**

<b>HiE</b>	: Hipoksik iskemik ensefeloPATI
<b>NMDA</b>	: N-metil-D-aspartat
<b>STL</b>	: Sitotoksik T lenfositler
<b>APAF- 1</b>	: Apoptotik proteaz aktive edici faktör -1
<b>NOS</b>	: Nitrik oksid sentetaz
<b>NO</b>	: Nitrik oksid
<b>OH<sup>-</sup></b>	: Hidroksil radikali
<b>O<sub>2</sub><sup>-</sup></b>	: Süperoksid
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	: Hidrojen peroksid
<b>ROS</b>	: Reaktif Oksijen Türevleri
<b>SO</b>	: Süperoksid dismutaz
<b>MDA</b>	: Malondialdehid
<b>MAO</b>	: Monoamino oksidaz
<b>NADPH</b>	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
<b>MPO</b>	: Myeloperoksidaz
<b>HOCL</b>	: Hipoklorik asit



**TUNEL** :Terminal deoxynucleotidyltransferase mediated dUTP nick end labeling

## GİRİŞ VE AMAÇ

Deksametazon ve betametazon gibi sentetik kortikosteroidler, prematür doğum riski olan annelerde fetal akciğer maturasyonunu artırmak için klinikte yaygın olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda prenatal dönemde anneye verilen steroidlerin postnatal dönemde bebekte beyin ve diğer organ ağırlıklarını azalttığı, nörolojik gelişmeyi olumsuz etkilediği, bu etkinin de betametazona göre deksametazonda daha fazla olduğu bulunmuştur (1). Bu durum, mekanizması açık olmamakla beraber, steroidlerin büyüme faktörlerini inhibe etmesine ve apoptozisi kolaylaştırmasına bağlanmaktadır (2).

Hipoksik iskemik ensefelopati (HİE) kalıcı santral sinir sistemi hasarının en önemli sebebidir (3,4). HİE'li bebeklerin %15-20'sinin yenidoğan döneminde kaybedildiği, %25-30'unda ise ilerleyen dönemlerde serebral palsi ve mental retardasyon gibi kalıcı nörogelişimsel hasar olduğu bilinmektedir (5). Neonatal hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda serebral hipoksi-iskemiden sonra nöronal hücre ölümünde apoptozisin rolü olduğu gösterilmiştir (6). Postnatal dönemde verilen steroidlerin hipoksik-iskemi sonrası oluşan apoptozise etkileri tartışmalıdır. Prenatal dönemde verilen deksametazonun postnatal dönemde beyinde apoptozise etkisi ile ilgili literatürde bir çalışma bulunmamaktadır. Ratlarda prenatal betametazon tedavisinin beyin hücrelerinde proliferasyonu azalttığı; ancak apoptozisi etkilemediği rapor edilmiştir (7). Prenatal dönemde verilen steroidlerin, postnatal dönemde HİE' nin patogenezinde rol oynayan apoptozise etkisiyle ilgili literatürde bir çalışma bulunmamaktadır.

Postnatal dönemde deksametazon verilen ratlarda dalak ağırlığının azaldığı ve bu azalmada serbest oksijen radikal hasarının etkisi olduğu saptanmıştır (8). Prenatal dönemde anne farelere deksametazon veya betametazon verildiğinde, yenidoğan farelerin akciğer ağırlığının kontrol grubuna göre düşük olduğu saptanmıştır (9). Glukokortikoidlerin oluşturduğu bu negatif etkide, serbest oksijen radikal hasarının rolü bilinmemektedir.

Günümüzde yardımcı üreme tekniklerinin ilerlemesiyle prematüre doğumlar artmakta ve yenidoğan yoğun bakım şartlarının gelişmesiyle de daha düşük doğum ağırlığı ve doğum haftasına sahip bebekler yaşatılabilmektedir. Steroidler, prematürelde akciğer maturasyonunu arttırarak mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır. Prenatal dönemde verilen steroidlerin, normal veya hipoksik yenidoğanlarda beyin dokusunda apoptozis ve akciğer dokusunda serbest oksijen radikalleri üzerine etkilerini araştırmak amacıyla bu çalışma yapılmıştır.

## GENEL BİLGİLER

### HİPOKSİ VE İSKEMİ

Hipoksi, dokulara ihtiyaç duyduğu oksijenin sağlanmasında yetersizliktir. Kanın oksijen taşıma kapasitesinin düşüklüğü anemik hipoksi; arteriyel kanda parsiyel oksijen basıncının azalması sistemik hipoksi; yeterli kan akımının varlığında mevcut oksijeni dokuların alımında bozukluk histolojik hipoksi; yetersiz kan akımı nedeniyle dokulara oksijen sunumunun azalması iskemik hipoksi olarak tanımlanır (10). İskemi, azalmış kan akımı nedeniyle doku perfüzyonunun geçici veya kalıcı olarak bozulmasıdır. Hipoksik-iskemi, doku düzeyinde iskemi ile birlikte hipoksemi olmasıdır (11).

### HİPOKSİK VE İSKEMİK DOKU HASARININ ÖZELLİKLERİ

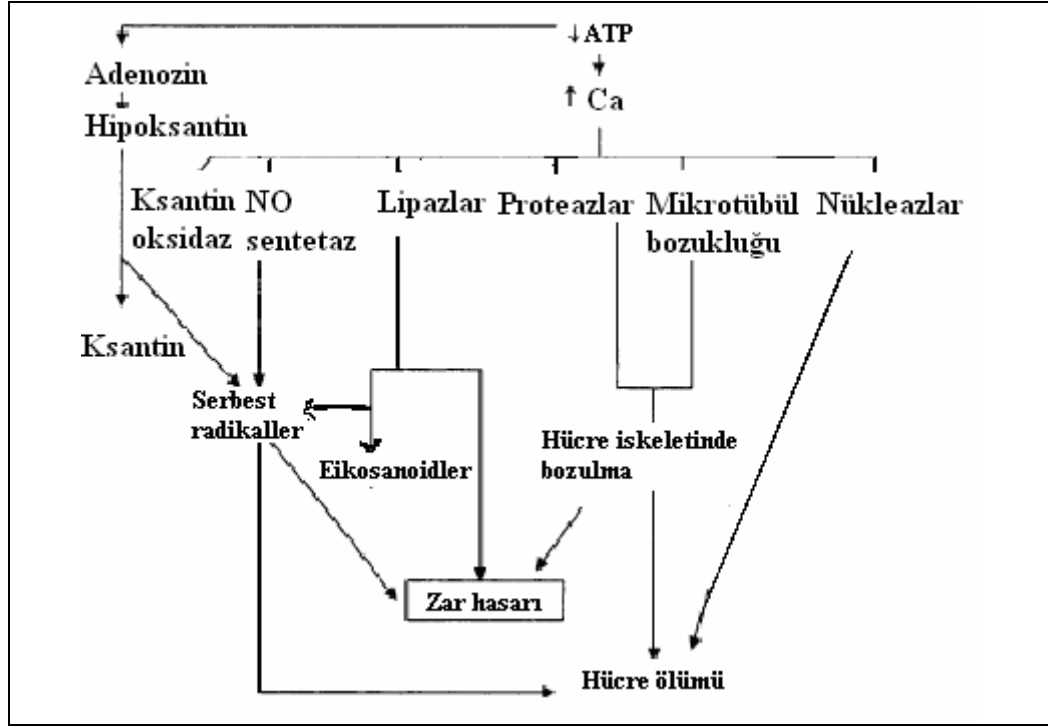
Hipoksik-iskemik, beyin hasarının başlamasında temel mekanizma serebral oksijen ve glukoz dağıtımındaki yetersizliktir. Oksijen ve glukoz dağıtımı hücrenin ihtiyacını karşılayamadığında hücre ölümüyle sonuçlanan biyokimyasal olaylar başlar (12-14). Hipoksik-iskemik hasara katkıda bulunan biyokimyasal nedenler; enerji yetmezliği, membran depolarizasyonu, beyin ödemi, nörotransmitter salınımında artma, hücre içi kalsiyum düzeyinde artma, serbest oksijen radikallerinin oluşumu ve lipid peroksidasyonudur (15-17).

Oksijen, oksidatif fosforilasyon ile ATP üretimi için ana kaynaktır. Hipokside oksidatif fosforilasyon inhibe olduğundan, glukolitik yol devreye girer. Glukolizde daha az ATP üretilir, laktik asit düzeyi artar. Bunun sonucu olarak hücrede pH düşer, ATP düzeyi azalır, serbest oksijen radikalleri üretilir ve enerji bağımlı Na-K pompası aktivitesini kaybettiğinden hücre içi sodyum ve kalsiyum artar. Hipokside salınımı

artan glutamat postsinaptik iyon kanallarındaki N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleri üzerinden etki eder. NMDA reseptörlerinin aktivasyonu nöronal nitrik oksid (NO) yapımına yol açar. NO, oksijen ile reaksiyona girerek DNA hasarı ve membran lipit peroksidasyonuna yol açan süperoksit, peroksit ve peroksinitrit serbest radikallerini oluşturur (18-21). Kılıç ve arkadaşları (22), yenidoğan ratlarda hipoksi sonrası beyin, kalp, karaciğer, akciğerler ve böbreklerde serbest radikal hasarının göstergesi olan lipit peroksidasyonunun arttığını saptamışlardır. Azhar ve ark' nın (23) çalışmasında, ratlar 30, 60 ve 90 dakika hipoksizde bırakılıp 2 saat reoksijenize edildikten sonra beyinde apoptozis bakılmıştır. Otuz dakika hipoksizde bırakılan ratlarda apoptotik hücre sayısında artış görülmezken, 60 ve 90 dakika hipoksizde bırakılan ratlarda apoptotik hücre sayısının arttığı bulunmuştur. Bu çalışmada hipoksinin süresi ile orantılı olarak apoptotik hücre sayısının arttığı tespit edilmiştir.

İskemi, dokuyu perfüze eden kan akımındaki yetersizliğe bağlı olarak gelişen geriye dönüşümlü veya dönüşümsüz hücre hasarına neden olmaktadır (24). İskemi sırasında hücrelerde pek çok metabolik ve yapısal değişiklikler oluşmaktadır. Bunlardan biri; iskeminin hücrede oksidatif fosforilasyonu bozarak hücre içi ATP sentezinde azalmaya yol açmasıdır. Bu durum hücre zarının ATP'ye bağımlı iyonik pompa fonksiyonunu bozarak hücreye daha fazla kalsiyum, sodyum ve su girmesi ile sonuçlanmaktadır. İskemi sırasında adenin nükleotidinin yıkımı da artmaktadır. Bu durum ise serbest oksijen radikallerinin ön maddesi olan hipoksantin hücre içi birikimini artırmaktadır. Hipoksiden farklı olarak iskemide, glikoliz için gerekli maddeler de dokuya ulaşamadığından, glikolizde kullanılan maddeler tükendikten sonra anaerobik enerji üretimi durur. Bu nedenle iskemi, dokularda hipoksiden daha hızlı hücre hasarına yol açar. İskemik hasar, sitokinlerin üretimine ve endotelial hücrelerde adezyon moleküllerinin salınımında artışa yol açar (25,26). Hipoksiden farklı olarak iskemide, dolaşım da bozulduğundan, bu maddeler ortamdan uzaklaştırılmaz ve hücre hasarını artırır. Hücre içi  $Ca^{++}$ 'un artması siklooksijenaz, lipoksijenaz, ksantin oksidaz ve nitrik oksid sentaz aktivasyonu aracılığıyla serbest radikal oluşumuna; proteazlar, lipazlar ve endonükleazlar gibi eksitator yolda görev alan enzimlerin aktivasyonuna ve sonuçta hücre ölümüne neden olur (Şekil 1) (9,27,28).

İskemiye uğramış fakat ölmemiş hücredeki kan akımı düzeltildiğinde; hasar düzeleceğine daha da artar ve dokular iskemik hasar sonucunda geri dönüşsüz olarak kaybolmaya devam eder. Buna iskemi-reperfüzyon hasarı denir (24).



Şekil 1. Hipoksik-İskemik Hücre Hasarında ATP ve Ca<sup>++</sup>

### PROGRAMLANMIŞ HÜCRE ÖLÜMÜ: APOPTOZİS

Hücre ölümünün iki tipi vardır. Bunlar; apoptozis ve nekrozdur (29,30). Nekroz; hücrenin şişmesi ve parçalanması ile karakterize, iskemi ve mekanik travma gibi çevresel değişikliklerin neden olduğu patolojik ve pasif bir süreçtir (31). Programlanmış bir hücre ölümü şekli olan apoptozis, genellikle bir hücrede veya hücre grubunda, plazma zarı bütünlüğü bozulmadan, yapısal ve nükleer proteinlerin parçalanması şeklinde izlenir. Embriyo döneminden başlayarak tüm yaşam boyunca apoptotik mekanizma ve programlı hücre ölümü vardır. Bazı hücreler yıllarca yaşarken bir kısmı sadece birkaç saat yaşar. Deri, gastrointestinal sistem ve immün sistem gibi pek çok dokuda devamlılık apoptozis ve hücre yenilenmesine bağlıdır (32). Apoptozis; hipertermi, radyasyon, hipoksi gibi zedeleyici etkenlere bağlı hücre

ölümü, hormona bağımlı dokularda atrofi ve sitotoksik T lenfositleri ile oluşturulan hücre ölümü gibi patolojik süreçlerde de rol oynamaktadır (33,34).

John Kerr (35) ve Andrew Wylie (36), günümüzde apoptozisi keşfedenler olarak kabul edilmektedirler. Kerr (35), yoğun kromatin parçaları içeren ve organelleri iyi korunmuş çekirdek kümeleri tanımlamıştır. Dokuda tek tek hücrelerin azalması ile karakterize bu hücre ölümüne apoptozis adı verilmiştir (APO:ayrı, PTOZİS:düşmek) (37,38).

Wylie (36), olgunlaşmamış timus hücrelerinin glukokortikoidlere maruz bırakıldığında apoptozise uğradıklarını saptamıştır. Wylie bu çalışmada, apoptotik hücre DNA'sının elektroforetik jel ayrımını yaparak, hücrede DNA bütünlüğünün kalmadığını, apoptotik hücre için karakteristik olan merdiven tarzında DNA bantlarının oluştuğunu göstermiştir. Cohen (37) yüksek dozda kullanılan steroidlerin timus hücreleri üzerine etkilerini incelemiş ve timus hücrelerinin direkt olarak apoptozisi seçmediğini, hücre ölümüne neden olacak genleri oluşturarak hücreleri apoptozise yönlendirdiğini bildirmiştir.

## **APOPTOZİSİN MORFOLOJİSİ**

Apoptozisin temel özelliği, çekirdeğin yoğunlaşması ve daha sonra parçalara ayrılmasıdır. Kromatin, normalde mikst kondens bir yapıda olup daha diffüz görünümündedir. Apoptoziste süperkondens bir hal alarak çekirdek zarı altında kresentik görünüm oluşturur. Çekirdek değişikliklerine, endojen kalsiyum-magnezyum bağımlı nükleazların aktivasyonu neden olur (39-41). Bu nükleazlar bazı hücrelerde sürekli olarak bulunurken bazılarında apoptozisten önce görülürler. Nükleazlar, nükleozomlar arasındaki kromatini bölerek, apoptotik hücre DNA'sının parçalara ayrılmasını sağlarlar. Bu parçalar agaroz jel elektroforezde apoptozise özgü merdiven görünümünü oluştururlar (42). Normalde bir hücrede birbirini takip eden 7 kırılma onarılmaz, apoptoziste yaklaşık 300 000 kırılma meydana gelir ve hücre onarımı yapılamaz. Apoptozisin erken evresinde hücreler birleşme bölgelerinden ayrılır, özelleşmiş yüzey organellerini kaybeder, belirgin şekilde büzülür ve birkaç dakikada hacimlerinin 1/3'ünü kaybederler. Bu durum, muhtemelen plazma zarında

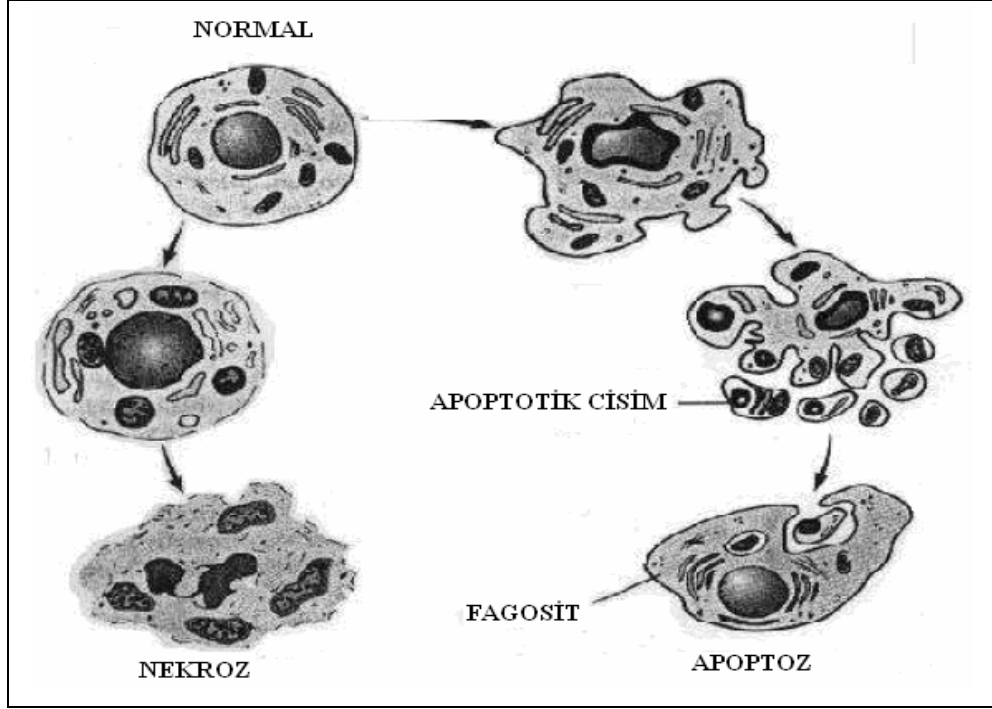
bulunan iyon kanalları ve pompalarında aktivasyonun bozulmasına bağlıdır. Daha sonra plazma zarında tomurcuklanmalar oluşur ve hücre, sitoplazma ile çevrilmiş kromatin parçalarından oluşan apoptotik cisimciklere parçalanır. Apoptotik hücreler komşu hücreler ve makrofajlar tarafından tanınır ve fagosite edilir (43).

### **FAGOSİTOZ**

Ölüm mekanizması ne olursa olsun ölü hücrelerin ortadan kaldırılması gereklidir. Apoptozis sırasındaki hücre zarı değişimleri, komşu hücrelerin ölü hücreyi fagosite etmesi için gerekli tüm uyarıları verecek şekilde düzenlenir. Apoptoziste görülen hücre zarı değişiklikleri, makrofajların apoptotik hücre yüzeyindeki reseptörleri tanınması ve fagositozun gerçekleşmesi ile sonuçlanır (35,44).

### **APOPTOZİS VE NEKROZ**

Nekroz, patolojik bir ölüm şekli iken; apoptozis, hem fizyolojik hem de patolojik şartlar altında meydana gelebilir. Nekrozda hücre içine aşırı sıvı girmesi sonucu hücre şişerken, apoptotik hücre tam tersine büzülür. Nekrozda kromatinin yapısı hemen hemen normal hücredeki görüntüye benzer iken, apoptotik hücrede kromatin yoğunlaşır ve çekirdek zarı çevresinde toplanır. Nekrotik hücrede plazma zarı bütünlüğünü kaybeder ve hücre içinden dışına hücre içi içeriğinin çıkışı gerçekleşir. Oysa apoptotik hücre, zar bütünlüğünü korur ve üzerinde küçük cepçikler oluşur. Nekrotik hücre sonra lizise uğrar, apoptotik hücre küçük cisimciklere (apoptotik cisimcikleri) parçalanır (Şekil 2).



**Şekil 2: Hücrede Nekroz ve Apoptozis**

Apoptotik cisimcikler zarla kaplı değişen miktarlarda çekirdek veya diğer hücre içi yapılar içerirler. Nekrozda, plazma zarının bütünlüğünün bozularak hasarlanması nedeniyle, hücre içeriğinin dış ortama salınması sonucu inflamasyon uyarılır. Oysa, apoptoziste plazma zarı hasarlanmadığından hücre içeriği dış ortama salınmaz ve inflamasyon oluşmaz. Apoptozis ve nekrozun özellikleri Tablo 1’de verilmiştir.

**Tablo 1. Apoptozis ve Nekrozun Özellikleri**

ÖZELLİK	NEKROZ	APOPTOZİS
Yol açan nedenler	<ul style="list-style-type: none"> <li>-İskemi</li> <li>-Hipertermi</li> <li>-Hipoksi</li> <li>-Litik viral enfeksiyon</li> <li>-Toksik maddelerin yüksek konsantrasyonları</li> <li>-Şiddetli oksidatif stres</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Büyüme faktörü eksikliği</li> <li>-Hücre yaşlanması</li> <li>-HIV</li> <li>-Kanser ilaçları</li> <li>-Radyasyon</li> <li>-Yüksek doz glukokortikoid</li> <li>-Fas veya TNFR-1 reseptörlerinin aktivasyonu</li> <li>-Sitotoksik T lenfositler</li> <li>-oksidatif stres</li> <li>-hipoksik-iskemi</li> </ul>
Morfolojik özellikler	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Hücre zarı bütünlüğünün kaybı</li> <li>-Hücre şişmesi</li> <li>-Organellerin bütünlüğünün bozulması</li> <li>-Endoplazmik retikulumun dilatasyonu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Hücre zarı bütünlüğünü korur</li> <li>-Kromatinin çekirdek zarı çevresinde toplanması ve yoğunlaşması</li> <li>-Hücre büzülmesi</li> <li>-Organeller bütünlüğünü korur</li> </ul>



	-Büyük vakuollerin oluşumu -Hücre lizisi	-Hücrenin mitokondri, ribozom, çekirdek parçaları ve diğer organelleri içeren zarla kaplı apoptotik cisimciklere parçalanması
Biyokimyasal özellikler	-Bozulmuş iyon dengesi -ATP gerekmez (pasif süreç) -+4 °C'de gerçekleşebilir -DNA fragmentasyonu geç evrede görülür	-İyi kontrollü, bazı aktivasyonların ve enzimatik basamakların olması -ATP gereklidir (aktif süreç) -+4 °C'de gerçekleşmez -DNA kırılır mono ve oligonükleozomlara ayrılır -DNA fragmentasyonu erken evrede gerçekleşir
Diğer özellikler	-Her zaman patolojik -Hücreler gruplar halinde ölür -Patolojik etkiler sonucu gerçekleşir -Lizozomal enzimler salınır -İnflamasyona neden olur	-Fizyolojik/Patolojik -Hücreler tek tek veya birkaçı bir arada ölür -Fizyolojik şartlarda da gerçekleşebilir -Komşu hücreler veya makrofajlar tarafından fagosite edilirler -İnflamasyon görülmez

---

## APOPTOZİSİN BAŞLAMASI

Hücrenin apoptozise gidebilmesi için ilk önce, ilgili genetik mekanizmayı harekete geçirecek bir uyarıyla karşılaşması gerekir. Bu uyarı hücre içinden veya dışından gelebilir (45,46).

## HÜCRE DIŞINDAN KAYNAKLANAN UYARILAR

### Çevresel Yaşam Uyarılarının ve Büyüme Faktörlerinin Yetersizliği:

Hücreler, çevre hücrelerden ve ekstrasellüler matriksden gelen yaşam uyarılarına ve büyüme faktörlerine ihtiyaç duyarlar. Bu uyarılar düzenli bir şekilde ve yeterli miktarda olmazsa hücreler apoptozise giderler. Çevreden gelen uyarıların kesilmesi ile hücre ölümünün nasıl başladığı tam olarak bilinmemektedir. Büyüme faktörüne bağımlı hücrelerin kültürlerinde, büyüme faktörleri çekildiği zaman, hücrelerin metabolizmalarında ani bozulmalar ve hücre siklusunda duraklama olduğu gözlenmiştir (46).

**Ölüm Reseptörlerinin Aktivasyonu:** Bazı sitokinler hücre zarında bulunan reseptörlere bağlanarak ölüm programını harekete geçiren uyarılar oluşturabilirler (46,47). Apoptoziste rol alan zar reseptörleri içinde en önemli grup tümör nekrozis

faktör reseptör ailesidir. Bu reseptör grubunun en az 19 üyesi vardır. Bu reseptörlerin biyolojik etkileri çeşitlidir ve apoptozis ile sınırlı değildir. Bir bölümü apoptozis oluştururken, bir bölümü proliferasyona neden olur. Bir bölümü ise her ikisini de oluşturur. Bu reseptörler uyarıldıklarında, hücrenin sitoplazmasında bulunan adaptör proteinlere bağlanır. Adaptör proteinlerin ölüm efektör parçaları vardır. Bunlar da apoptozis için başlatıcı enzimler olan kaspazlara (örn: prokaspaz 8) bağlanırlar (46,48).

**Fas-Fas Ligand Aracılı Apoptozis:** Bu tip apoptozis Fas hücre yüzey reseptörü aracılığı ile oluşur. Fas'ın Fas reseptörüne bağlanması ile Fas reseptörünün hücre içinde bulunan parçası, Fas adaptör proteinle birleşerek ölüm başlatan uyarı kompleksini oluşturur. Bu da prokaspaz 8'in aktifleşmesini sağlar (31). Fas zara bağlı veya çözünmüş olabilir. Çözünmüş Fas immun sistem hücreleri tarafından oluşturulur. Çözünmüş Fas'ın T hücre zarında bulunan Fas reseptörüne

**Ek Tablo 7. Akciğer Dokusunda MDA Düzeyleri**

	Rat 1	Rat2	Rat 3	Rat 4	Rat 5	Rat 6
Kontrol grubu	21,98	21,19	24,70	30,51	22,42	27,43
Betametazon grubu	23,56	31,03	28,84	21,89	24,79	33,76
Deksametazon grubu	18,81	22,07	26,29	25,14	19,87	23,38
Hipoksi grubu	24,18	24,79	20,13	23,74	24,18	22,59
Betametazon-H grubu	25,85	28,31	28,48	25,32	29,45	28,04
Deksametazon- H grubu	27,34	23,4	28,84	43,08	39,30	31,56

**Ek Tablo 5. Betametazon-H Grubunda Hipokampal Bölgede Apoptotik Hücre Sayıları**

Rat	Alan 1	Alan 2	Alan 3	Alan 4	Alan 5	Alan 6	Alan 7	Alan 8	Alan 9	Alan 10
Rat 1	5	6	5	5	5	5	6	4	4	5
Rat 2	6	5	5	6	5	5	6	5	4	7
Rat 3	6	6	5	7	5	5	6	6	6	7
Rat 4	4	5	5	7	6	6	4	5	5	4
Rat 5	6	5	6	6	6	5	5	5	6	5
Rat 6	5	5	6	6	5	5	6	5	5	4

**Ek Tablo 6. Deksametazon-H Grubunda Hipokampal Bölgede Apoptotik Hücre Sayıları**

Rat	Alan 1	Alan 2	Alan 3	Alan 4	Alan 5	Alan 6	Alan 7	Alan 8	Alan 9	Alan 10
Rat 1	8	8	7	8	7	7	6	8	8	7
Rat 2	9	7	7	6	7	7	6	8	5	7
Rat 3	8	6	6	8	9	6	8	9	7	7
Rat 4	9	7	9	9	8	7	6	8	8	9
Rat 5	7	9	8	6	7	6	8	8	7	7
Rat 6	7	8	9	7	6	8	9	8	8	9

## EK TABLOLAR

**Ek Tablo 1. Kontrol Grubunda Hipokampal Bölgede Apoptotik Hücre Sayıları**

Rat	Alan 1	Alan 2	Alan 3	Alan 4	Alan 5	Alan 6	Alan 7	Alan 8	Alan 9	Alan 10
Rat 1	6	5	4	3	4	4	5	3	6	4
Rat 2	5	4	3	4	4	4	5	4	4	5
Rat 3	5	4	5	6	4	6	4	6	5	4
Rat 4	4	4	5	4	5	5	4	5	3	4
Rat 5	5	4	4	6	3	4	4	3	5	6
Rat 6	4	5	5	4	4	6	4	4	5	4

**Ek Tablo 2. Betametazon Grubunda Hipokampal Bölgede Apoptotik Hücre Sayıları**

Rat	Alan 1	Alan 2	Alan 3	Alan 4	Alan 5	Alan 6	Alan 7	Alan 8	Alan 9	Alan 10
Rat 1	5	4	3	5	5	4	3	4	5	4
Rat 2	4	6	5	4	4	5	4	4	3	6
Rat 3	5	4	4	5	4	4	5	4	4	4
Rat 4	6	4	4	3	5	5	6	4	4	5
Rat 5	5	5	4	4	5	4	5	5	6	5
Rat 6	5	4	4	5	5	5	5	4	4	4

**Ek Tablo 3. Deksametazon grubunda hipokampal bölgede apoptotik hücre sayıları**

Rat	Alan 1	Alan 2	Alan 3	Alan 4	Alan 5	Alan 6	Alan 7	Alan 8	Alan 9	Alan 10
Rat 1	5	6	6	5	6	6	5	4	6	5
Rat 2	6	7	6	7	7	5	5	6	7	5
Rat 3	5	6	6	5	5	6	7	6	7	6
Rat 4	6	5	6	6	5	6	7	5	6	5
Rat 5	5	6	5	4	6	6	5	7	5	6
Rat 6	5	4	6	5	6	5	4	5	6	5

**Ek Tablo 4. Hipoksi Grubunda Hipokampal Bölgede Apoptotik Hücre Sayıları**

Rat	Alan 1	Alan 2	Alan 3	Alan 4	Alan 5	Alan 6	Alan 7	Alan 8	Alan 9	Alan 10
Rat 1	5	7	6	7	7	8	6	5	7	5
Rat 2	7	6	5	8	7	8	7	7	6	8
Rat 3	7	8	5	5	6	6	6	5	7	8
Rat 4	7	6	7	8	7	7	6	6	8	7
Rat 5	6	7	6	6	6	8	6	5	7	5
Rat 6	6	7	5	6	7	7	7	6	7	5