

# Apoptoz

Feral Öztürk\*

\*İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji AD, Malatya

Apoptoz, organizmanın ihtiyaç duymadığı, biyolojik görevini tamamlamış veya hasarlanmış hücrelerin, zararsız bir biçimde ortadan kaldırılmasını sağlayan ve genetik olarak kontrol edilen programlı hücre ölümüdür. İnsanlarda ve pek çok canlıda normal intrauterin gelişme ve erişkin yaşamı için hayati önem taşımaktadır. Apoptoz hücre içinden veya dışından gelen ölüm sinyalleri ile başlar. Bu sinyaller iki ana apoptotik yolu; hücre dışı/ hücre ölüm reseptörü ve hücre içi/mitokondrial yolu harekete geçirirler. Apoptoz sırasında bir grup proteaz harekete geçerek, DNA kırılmasına, hücre büzülmesine ve hücre yüzeyinde çıkıntılar oluşmasına neden olur. Apoptotik hücreler, apoptotik cisimlere ayrılarak fagositler ve çevre hücreler tarafından dokudan uzaklaştırılırlar. İnsanlarda apoptotik mekanizmanın bozulması kanser, otoimmün ve nörodejeneratif hastalıkların gelişmesine neden olabilir. Bu hastalıklarda apoptozu kontrol eden mekanizmaların anlaşılması yeni tedavi çabalarına kapı açabileceği için önemli görünmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Apoptoz, Ölüm Reseptörleri, Kaspaz, Mitokondri.

## Apoptosis

Apoptosis is the genetically regulated form of cell death (programmed cell death) that permits the safe disposal of cells when they are damaged or fulfilled their intended biological function. It is a vitally important process during normal development and the adult life of humans and many living organisms. Apoptosis starts with death signals coming from outside or inside of the cell. These signals activate two major apoptotic pathways; extrinsic/cell surface death receptor and the intrinsic/mitochondrial pathways. During apoptosis a group of proteases are activated which cause DNA fragmentation, cytoplasmic shrinkage and, membrane blebbing. Apoptotic cells divide into apoptotic bodies and these apoptotic bodies are then removed from tissue by phagocytes and adjacent cells.

In humans, dysregulation of apoptosis can result in malignant, autoimmune, and neurodegenerative diseases. The understanding of the mechanisms controlling apoptosis seems important in these diseases and it may shed light for new therapeutic endeavors.

**Key words:** apoptosis, death receptors, caspase, mitochondria.

Yaşamakta olan hücreler iki farklı mekanizma ile ölürler. Bu mekanizmalar nekroz ve apoptozdur. Nekroz; hipoksi, aşırı ısı değişiklikleri, toksinler gibi hücre dışından gelen çeşitli fiziksel ve kimyasal etkenler sonucunda gelişen travmatik hücre ölümüdür. Apoptoz ise yaşlanmış, fonksiyonunu yitirmiş, fazla üretilmiş, düzensiz gelişmiş veya genetik olarak hasarlı hücrelerin, organizma için güvenli bir şekilde yok edilmelerini sağlayan ve genetik olarak kontrol edilen programlı hücre ölümüdür. Nekroz patolojik bir olaydır. Apoptoz ise fizyolojik veya patolojik uyarımlarla oluşabilir.<sup>1-3</sup>

Fizyolojik olarak oluşan hücre ölümü uzun yıllardır bilinmesine rağmen “*apoptosis*” terimi ilk kez 1972 yılında Kerr, Wyllie ve Currie adındaki patologlar tarafından kullanılmıştır. Yunancada ‘apo’ =ayrı, ‘ptosis’ =düşen anlamındadır. 1983 yılında Duke ve ark, jel elektroforezi ile apoptozda endonükleazların aktive olarak DNA kırıklarına neden olduğunu göstermiştir. Böylece apoptotik hücre ölümünün ilk biyokimyasal kanıtı elde edilmiştir. Bu tarihten sonra apoptoz ile ilgili çalışmalar hızlı bir şekilde artmıştır.<sup>3,4</sup>

Apoptoz rejenerasyon ve tamir olaylarında, hücrel homeostazın sağlanmasında ve organ büyüklüklerinin korunmasında önemlidir. Apoptozun artması nörodejeneratif hastalıklara, AIDS’de görülen lenfosit yetersizliğine; azalması ise malignite ve otoimmün hastalıklara yol açabilir.<sup>1,5-8,10-13</sup>

## İnsan Organizmasında Apoptozun İzlendiği Durumlar

Apoptotik yol çok sayıda fizyolojik, adaptif ve patolojik olayda kullanılır. Bunlar Tablo 1’de başlıklar halinde özetlenmiştir.<sup>14</sup>

Tablo 1

### İnsan organizmasında apoptozun izlendiği durumlar

Embriyonal ve fetal gelişimde,  
Hormon azalmasına bağlı involusyonlarda,  
Dokulardaki hücre homeostazının sağlanmasında,  
İmmün reaksiyonlarda, defansif olarak,  
Hücrelerin herhangi bir nedenle hasarlanmaları durumunda,  
Yaşlılıkta

1) Embriyogenez ve fütogenez sırasında normal gelişimin sağlanabilmesi amacıyla, oluşmuş olan hücrelerin bir kısmı apoptoza gitmektedir. Özellikle sinir sisteminin ve immün sistemin gelişiminde apoptoz önemli rol oynamaktadır. Sinir sistemi gelişirken çok fazla sayıda nöron ve sinaps oluşur. Apoptoz ile nöronal havuz hedef olan miktara indirilmekte, aksonları hedeflerine ulaşmayan nöronlar ortadan kaldırılarak nöronlarla hedef organlar arasında oluşan bağlantı hataları onarılmaktadır.<sup>15</sup> İmmün sistemde ise, oluşan fazla ve otoreaktif hücreler ortadan kaldırılarak, bunların embriyo/fötusa zarar vermesi engellenmektedir.<sup>1,14,5</sup>

İntrauterin gelişim sırasında el ve ayak parmaklarının arası başlangıçta kapalı iken parmaklar arasındaki hücrelerin apoptoz ile yıkılması ile parmaklar birbirlerinden ayrılmaktadır.<sup>15,16</sup> Embriyonun gelişmekte olan epidermisinin en üst sırasındaki bazı hücreler (periderm) de apoptoza giderek amnion sıvısına atılırlar.<sup>15</sup> Apoptoz embriyonal gelişimin erken dönemlerinde de izlenmekte, ayrıca böbrek taslaklarının dejenerasyonunda da önemli rol üstlenmektedir.<sup>17,18</sup>

Yapılan çalışmalar apoptozun, embriyonun maternal desidia tarafından reddinin engellenmesinde de önemli olduğunu göstermektedir.<sup>19</sup>

2) Erişkinlerde hormon yetmezliğine bağlı olarak gelişen organ gerilemelerinde apoptoz rol almaktadır. Örn: menapozda ovaryum folliküllerinin atrezisi, laktasyon sonrasında meme bezi gerilemesi, orşiektomi sonrasında prostat atrofisi gelişmesi gibi.<sup>4,14,20</sup>

3) Proliferasyona uğrayan hücre topluluklarında (örn: barsak kript epiteli) apoptoz sık oluşur.

4) Tümörlerde, özellikle regresyona gittikleri dönemlerde apoptoz görülür.

5) T ve B lenfositler sitokin yetersizliğine bağlı olarak apoptoza gidebilirler.

6) Hücresel immün red ve graft vs host reaksiyonlarında sitotoksik T lenfositler (CTL) aracılığı ile apoptoz oluşur.

7) Pankreas, parotis ve böbrek gibi organlarda kanal obstrüksiyonlarına bağlı olarak gelişen atrofilerde apoptoz izlenir.

8) Çeşitli viral hastalıklarda apoptoz görülür. Örn: Viral hepatitte karaciğerde oluşan apoptotik hücreler (Concilman cisimcikleri) gibi.

9) Hücrelerde hasar oluşturan çeşitli etkenler normalde nekroza neden olurken düşük dozlarda apoptosis oluşturabilmektedir. Örn: Isı, radyasyon, antikanser ilaçlar, hipoksi gibi.<sup>14,20</sup>

## Apoptotik Hücre Ölümünün Aşamaları

Apoptoz hücre içinden veya dışından gelen sinyallerle başlatılan ve birbirini takip eden bir olaylar zinciri olarak seyredir. Sonuçta hücrenin fagositozu ile sona erer. Bu aşamalar;

- I) Apoptozun başlatılması,
- II) Hücre içi proteazların (kaspazların) aktivasyonu,
- III) Hücrede çeşitli morfolojik ve biyokimyasal değişikliklerin oluşması,
- IV) Fagositoz, olarak özetlenebilir.<sup>3</sup>(Şekil 1)

Şekil 1: Apoptoz basamakları. Hücre içinden veya dışından gelen sinyaller, kaspazları aktive eder. Aktive olan kaspazlar hedef proteinlerini yıkarak, hücre içi değişikliklere neden olur. Sonuçta hücre parçalanarak apoptotik cisimlere ayrılır. Apoptotik cisimler fagositoz yoluyla yok edilirler (izim: F.Öztürk).



### I) Apoptozun Başlatılması (Sinyal Üretici Yollar)

Hücresinin apoptoza gidebilmesi için ilk önce, ilgili genetik mekanizmayı harekete geçirecek bir sinyalle karşılaşması gerekir. Bu sinyal hücre içinden veya dışından gelebilir.<sup>1,3,14</sup>

#### Hücre Dışından Kaynaklanan Sinyaller

**Çevresel yaşam sinyallerinin ve büyüme faktörlerinin yetersizliği:** Hücreler çevre hücrelerden ve ekstrasellüler matrisden gelen yaşam sinyallerine, büyüme faktörlerine ihtiyaç duyarlar. Bu sinyaller düzenli bir şekilde ve yeterli miktarda olmazsa hücreler apoptoza giderler.<sup>1</sup> Örn: nöronlar “nerve growth factor (NGF)” yetersizliğinde apoptoz gösterebilirler.<sup>14</sup> Çevreden gelen sinyallerin 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 izlenmiştir.<sup>1</sup>

#### Ölüm reseptörlerinin aktivasyonu (Reseptör-Ligand etkileşmesi):

Bazı sitokinler hücre membranında bulunan reseptörlere bağlanarak ölüm programını harekete geçiren sinyaller üretebilirler.<sup>1,14,15</sup> Apoptozda rol alan membran reseptörleri içinde en önemli grup “tumor necrosis factor receptor (TNFR)” ailesidir. Bu reseptör grubunun en az 19 üyesi vardır. Bu reseptörlerin biyolojik etkileri çeşitlidir ve apoptoz ile sınırlı değildir.<sup>3</sup> Bir kısmı apoptoz oluştururken, bir kısmı proliferasyona neden olur. Bir kısmı ise her ikisini de oluşturur. TNFR içinde apoptoz oluşturan reseptörlerden en önemlileri Fas ve TNFR1’dir. Bu reseptörler uyarıldıklarında, hücrenin sitoplazmasında bulunan parçaları, “adaptör proteinlere” bağlanır. Adaptör proteinlerin ölüm efektör parçaları vardır. Bunlar da apoptoz için başlatıcı olan kaspazlara (örn: prokaspaz 8) bağlanırlar.<sup>14,21</sup>

**Fas-Fas ligand aracılı apoptoz:** Bu tip apoptoz hücre yüzey reseptörü Fas (CD95, APO-1) aracılığı ile oluşur. Fas ligandın Fas reseptörüne bağlanması ile Fas reseptörünün hücre içinde bulunan parçası, Fas adaptör proteinle (FADD- Fas adapter protein with a death domain) birleşerek ölüm başlatan sinyal kompleksini ( death inducing signal complex - DISC) oluşturur. Bu da prokaspaz 8 in aktifleşmesini sağlar.<sup>22</sup>

Fas ligand membrana bağlı veya solubl olabilir. Solubl fas ligand (FasL, CD95L) immun sistem hücreleri tarafından oluşturulur. Bu ligandın T hücreleri membranında bulunan Fas reseptörüne bağlanmasıyla, immün reaksiyonla aktive olmuş ve görevlerini

tamamlamış olan lenfositlerin apoptoz ile yok edilmeleri sağlanmış olur.<sup>1,14,23</sup>

#### “Tumor Necrosis Factor (TNF)” aracılı apoptoz:

Bir sitokin olan TNF’nin TNF reseptörleri ile birleşmesi (örn TNFR1) sonucunda reseptörün hücre içinde bulunan parçası, TNFR adaptör protein (TRADD- TNFR adapter protein with a death domain) ile etkileşir. TRADD daha sonra FADD ile birleşerek prokaspaz 8’i aktifleştirerek apoptoza neden olur.<sup>14</sup>

Fas reseptörünün aksine, TNFR1’in TRADD’la etkileşmesi her zaman apoptoz ile sonuçlanmaz. TRADD, FADD yerine başka adaptör proteinlere bağlanabilir. Bunun sonucunda önemli bir transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör-  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B) harekete geçebilir. Bu durumda hücre canlı kalır. Hücrede hangi yolun, nasıl seçildiği açık değildir. Ancak, hücrede aktif NF $\kappa$ B (bazı tümörlerde bulunur) bulunduğu zaman, hücrenin canlı kaldığı düşünülmektedir.<sup>14</sup>

#### Sitotoksik T lenfosit aracılı apoptoz :

Sitotoksik T lenfositler (CTL) infekte olmuş olan konakçı hücrelerin yüzeyinde bulunan yabancı antijenleri tanırlar. CTL’lerin ana görevi malign ve/veya virus ile infekte olmuş olan hücrelerin öldürülmesidir.<sup>14,24</sup> Yabancı antijenleri tanıdıklarında yüzeylerinde Fas ligand oluşur. Hedef hücrelerin Fas reseptörlerine tutunurlar. CTL ler sitoplazmalarında granzyme B (serin proteaz) ve perforin adı verilen ve apoptoz oluşmasını sağlayan proteinler içeren sitoplazmik granüllere sahiptirler.<sup>24</sup> Perforin, transmembran por oluşturucu bir proteindir. CTL’ler hedef hücrelerin membranlarında perforin ile porlar oluşturarak, sitoplazmalarına granzyme B salgırlar. Granzyme B hedef hücrelere girerek kaspazları aktive eder.<sup>14</sup>

#### Hücrelerin maruz kaldığı dış etkenler:

Hipoksi, ısı, antikanser ilaçlar, radyasyon, gamma ve ultraviyole ışınlar gibi etkenler apoptoza neden olabilirler . Bu etkenler DNA hasarı oluşturarak apoptoz meydana getirirler.<sup>5,14</sup>

#### Hücre İçinden Kaynaklanan Sinyaller :

DNA hasarı, hücre içi Ca<sup>++</sup> seviyesinde artış, hücre içi pH’da düşme, metabolik ve/veya hücre siklus bozuklukları hücreyi apoptoza götüren merkezi hücre ölüm sinyallerini başlatabilmektedir.<sup>1</sup>

#### II)Hücre İçi Proteazların Aktivasyonu

İç ve dış sinyallerle hücre içinde bulunan bir grup proteaz aktive olur. Bu proteazlara **kaspaz** (“caspase”= cysteine –containing aspartate specific

proteases) adı verilmektedir. İnsan hücrelerinde 10'dan fazla kaspaz tespit edilmiştir. Sağlıklı hücrelerde kaspazlar, enzimatik olarak inaktif ve aktif forma göre daha uzun bir polipeptid zincir olarak bulunurlar. Buna zimogen form denir. Kaspazlar başlatıcı ve sonlandırıcı kaspazlar olarak ikiye ayrılırlar. Ölüm reseptörleri adaptör proteinler aracılığı ile, iç sinyaller ise mitokondri aracılığı ile başlatıcı kaspazları aktive ederler. Aktive olan başlatıcı kaspazlar da, zincirleme olarak diğer kaspazları aktive ederler.<sup>14</sup>

Tablo 2

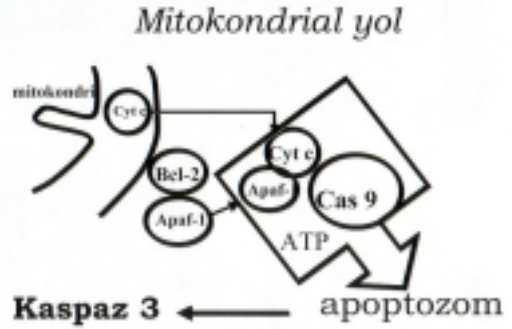
Bcl-2 grubu proteinlerin bazıları <sup>23</sup>	
Antiapoptotik	Proapoptotik
<b>Bcl-2</b>	<b>BAX</b>
<b>Bcl-xL</b>	<b>BAK</b>
Bcl-w	BAD
Mcl-1	Bcl-xS

İç sinyallerle oluşan apoptozda mitokondri önemli rol oynamaktadır. Sinyaller dış mitokondri zarında geçirgenlik artışına neden olurlar. Mitokondri dış zarının geçirgenliğini bazı proteinler ayarlamaktadır. Bunların en önemlisi bcl-2 grubu proteinlerdir. Bu grubu oluşturan proteinlerin bir kısmı antiapoptotik, bir kısmı ise proapoptotiktir.<sup>1,25</sup> (Tablo 2) Bcl-2 proteini antiapoptotiktir. Mitokondri dış membranına ve apoptoz proteaz aktive edici faktör 1 (apaf 1)'e tutunmuştur. Hücrenin içinden kaynaklanan apoptotik sinyaller Apaf 1'in mitokondriden ayrılmasına neden olur. Bu ayrılma dış mitokondri zarının geçirgenliğini artırır. Geçirgenliğin artması, mitokondrinin iki zarı arasında bulunan sitokrom c'nin sitozole çıkmasına neden olur. Sitokrom c sitoplazmada apaf 1, kaspaz 9 ve ATP ile birleşir. Oluşan yapıya apoptozom denir. Apoptozom sonlandırıcı kaspaz olan kaspaz 3'ü aktive ederek apoptozu neden olur.<sup>26,27</sup> (Şekil 2)

Hücrede iç veya dış nedenlerle DNA hasarı oluştuğunda aktive olan bazı genler, hücrenin apoptozuna neden olabilir. Bu genlerden en önemlisi p53 genidir. İnsan tümörlerinin %50'den fazlasında mutasyona uğradığı tespit edilen p53 geninin, kanser oluşumunu önlemede kritik rol oynadığı kabul edilmektedir. Normalde inaktif durumda bulunan p53 geni, DNA hasarı oluştuğunda aktifleşerek p21 genini harekete geçirir. p21 geni hücrenin geç G<sub>1</sub> fazında kalarak, S fazına geçmesini engeller. Böylece hücre siklusu durdurularak oluşmuş olan DNA hasarlı hücrenin çoğalması engellenir. p53 geni DNA tamiri yapan proteinlerin transkripsiyonunu sağlar. Bu proteinler DNA hasarını tamir edebilirse, hücre siklusundaki blok kalkar. Hücre hasarının tamiri başarılı olmazsa p53 geni *bax* proteinini (bcl-2 grubu

proteinlerden, proapoptotik) aktive ederek mitokondri aracılığı ile hücrenin apoptozu giderek ölmesini sağlar. Böylece DNA hasarlı hücre ortadan kaldırılmış olur.<sup>14,28,29</sup>

**Şekil 2:** Apoptoz sırasında hücre içi sinyallerle aktifleşen mitokondriyal yol (izim: F.Öztürk).



### III) Hücrede Oluşan Biyokimyasal Ve Morfolojik Değişiklikler

#### Biyokimyasal Değişiklikler

Sonlandırıcı kaspazlar aktive olduktan sonra sitoplazmada ve çekirdek içinde hedef proteinleri yıkarlar.

**1-DNA kırıklarının oluşması:** Hedef proteinlerden bir tanesi DNA endonükleaz ile bağ yapan bir proteindir. Kaspazlar bu proteini yıkararak endonükleazı serbestleştirirler. Çekirdek içine giren Ca<sup>++</sup>-Mg<sup>++</sup> bağımlı endonükleaz, DNA kırıkları oluşturur. Kırıklar nükleozomların arasından mono veya oligonükleozomal olarak meydana gelir. 180 baz çifti ve katları şeklinde kırılma oluşur.<sup>14,30</sup>

**2-Hücre iskeletinin yıkılması:** Kaspazların aktifleştirdiği bir başka protein ise hücre iskeletinin ana bileşenlerinden olan aktini yıkan bir proteindir. Aktin filamanlarının yıkılması ile hücre normal şeklini kaybeder.<sup>30</sup>

**3-Hücre membran değişiklikleri:** Kaspazların etkisiyle hücre membranının asimetrisi bozulur. Plazmalemmanın iç yüzünde bulunan fosfatidilserin yer değiştirerek membranın dış yüzüne yerleşir. Ayrıca bazı apoptotik hücreler hücre membranlarında thrombospondin denilen adheziv bir glikoprotein ve bazı hücre adhezyon molekülleri (örn: ICAM 3) içerirler. Bütün bu membran değişiklikleri apoptotik

## Apoptoz

hücrelerin çevre fagositler tarafından farkedilmelerini ve fagositozlarını sağlamaktadır.<sup>3,14</sup>

Transglutaminaz aktivasyonu ile membran proteinlerde oluşan çapraz bağlanmalar, membranların parçalanmasını ve apoptotik cisimlerin oluşmasını sağlar.<sup>14</sup>

### Morfolojik Değişiklikler

Hücreler özelleşmiş yüzeysel yapılarını ve diğer hücrelerle olan temas yüzeylerini kaybederler. Su kaybederek küçülürler, büzülürler. Sitoplazmanın yoğunlaştığı, organellerin birbirlerine yakınlaştığı izlenir. Membranlar bütünlüklerini korurlar. Organeller genel olarak sağlamdır. Bazen ribozomlarda çökme izlenebilir. Sitoplazmada yüzeyle paralel yerleşmiş mikrofilaman kümeleşmeleri ve endoplazmik retikulumda geçici genişlemeler görülür. Bu genişlemelerin sitoplazmadaki suyun endoplazmik retikuluma geçmesi ile oluştuğu sanılmaktadır. Dilatasyona uğrayan sisternalar hücrenin yüzeyi ile birleşerek yüzeyde krater manzarası oluşturur. Mitokondriler genellikle normal yapılarını korurlar.<sup>2,14</sup>

En önemli değişiklikler çekirdekte izlenir. Kromatin çekirdek membranına yakın kısımlarda yoğunlaşarak, değişik şekil ve büyüklüklerde çöker. Elektron mikroskop ile bakıldığında kromatinin yoğun granüler yarım ay, hilal veya yüzük şeklinde çekirdek membranının iç yüzünde yerleştiği izlenir. Çekirdek de hücre gibi büzülür. Bazen membranla sarılı olarak birkaç parçaya ayrılabilir. Nükleer porlar kromatinin membrana komşu olmadığı bölgelerde yoğunlaşırlar.<sup>2,14</sup>

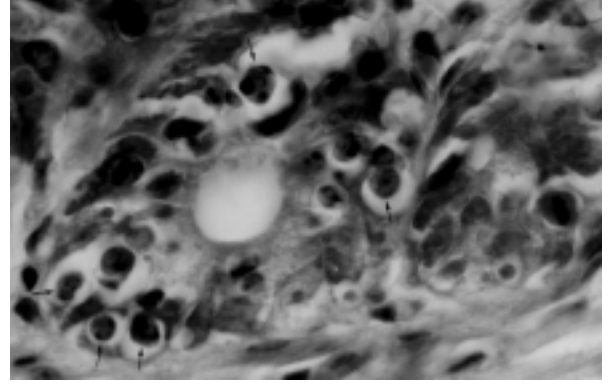
Apoptoz hematoksilen eozinle (H-E) boyanmış kesitlerde ışık mikroskopik seviyede de izlenebilir. Hücreler koyu eozinofilik sitoplazmalı, bir veya birkaç parçalı piknotik çekirdekli olarak görülür (Şekil 3). Çekirdek, kromatinin çekirdek membranının iç yüzüne yerleşmesi nedeniyle hilal veya yarım ay şeklinde izlenebilir.<sup>2,14</sup> (Şekil 4)

Apoptotik süreç ilerledikçe hücrelerde sitoplazmik çıkıntılar oluşur. Hücre daha sonra membranla çevrili küçük parçalara bölünür. Bunlara "apoptotik cisim" adı verilir. İçlerinde sitoplazma ve sıkıca paketlenmiş organeller bulunur. Bazılarında çekirdek parçaları da mevcuttur.

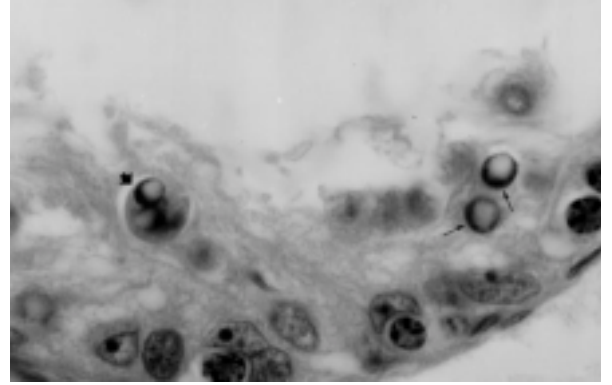
### IV) Fagositoz

Apoptotik cisimler çevredeki parenkim hücreleri ve fagositler tarafından fagosite edilerek dokudan temizlenirler.<sup>2,14</sup>

**Şekil 3:** Fare ileum Liberkühn bezlerinde apoptotik hücreler (ok). H-E, X330.<sup>31</sup>



**Şekil 4:** Sıçan testislerinde apoptotik hücrelerin hilal şeklindeki çekirdekleri (ince ok), koyu eozinofilik sitoplazmalı apoptotik hücreler (kalın ok). H-E, X330.<sup>32</sup>



Kanser, AIDS, otoimmün ve nörodejeneratif hastalıklar gibi önemli hastalıklarda apoptotik mekanizma bozuklukları tespit edilmesi, apoptozla ilgili yapılan araştırmaları hızla artırmıştır. Araştırmalar bu hastalıkların oluşmasının engellenebilmesi ve apoptozun tedavide kullanılabilmesi alanlarında yoğunlaşmaktadır. Apoptozu kontrol eden mekanizmaların daha iyi anlaşılması tıbbın pek çok dalında yeni tedavi çabalarına kapı açabilecektir.

### KAYNAKLAR

- Thompson CB. Apoptosis. In: Paul WE, ed. Fundamental Immunology. Lippincott-Raven Publishers. 1999.
- Wyllie AH, Duvall E. Cell death. In: McGee JO'D, Issacson PG, Wright N, eds. Oxford Textbook of Pathology, vol 1. USA, Oxford University Press 1992: 142-147.
- Afford S, Randhawa S. Demystified...: Apoptosis. Mol Pathol 2000; 53(2):55-63.
- Yılmaz S, Aylı M. Apoptozis. Güncel Gastroenteroloji Aralık 2000:362-368.
- Renchan AG, Booth C, Potten CS. What is apoptosis, and why is it important? BMJ 2001;322:1536-38.
- Sjöström J, Bergh J. How apoptosis regulated, and what goes wrong in cancer? BMJ 2001;322:1538-9.
- Haslett C, Savill J. Why is apoptosis important to clinicians? BMJ 2001;322:1499-500.
- Barinaga M. Is apoptosis key in Alzheimer' disease? Science 1998;281:1303-4.
- Gibson RM. Does apoptosis have a role in neurodegeneration? BMJ 2001;322:1539-40.

## Öztürk

12. Hirose Y, Yoshimi N, Suzui M, et al. Expression of bcl-2, bax, and bcl-X<sub>L</sub> proteins in azoxymethane-induced rat colonic adenocarcinomas. *Mol Carcinog* 1997;19:25-30.
13. Parton M, Dowsett M, Smith I. Studies of apoptosis in breast cancer. *BMJ* 2001;322:1528-32.
14. Mountz JD, Zhou T. Apoptosis and Autoimmunity. In: Koopman WJ ed. *A Textbook of Rheumatology: Arthritis and Allied Conditions*. Lippincott Williams & Wilkins 2001.
15. Fox CK, Furtwaengler A, Nepomuceno RR, et al. Apoptotic pathways in primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis. *Liver* 2001;21(4):272-279.
16. Cotran RS, Kumar V, Collins T. *Cell Injury and Cell Death*. In: Robbins Pathologic Basis of Disease. Philadelphia: WB Saunders 1999: 18-25.
17. Carlson BM. *Human Embryology & Developmental Biology*. 2<sup>nd</sup> ed. St. Louis: Mosby Inc 1999:148, 190, 222.
18. Lodish H, Berk A, Ziporsky SL et al. *The Dynamic Cell*. In: *Molecular Cell Biology*. 4<sup>th</sup> ed. New York, WH Freeman & Co. c2000.
19. Sanders EJ, Torkkeli PH, French AS. Patterns of cell death during gastrulation in chick and mouse embryos. *Anat Embryol* 1997; 195: 147-154.
20. Pole RJ, Qi BQ, Beasley SW. Patterns of apoptosis during degeneration of the pronephros and mesonephros. *J Urol* 2002;167(1):269-71.
21. Jersak M, Bischof P. Apoptosis in the first trimester human placenta: the role in maintaining immun privilege at the maternal-foetal interface and in the trophoblast remodelling. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;100(2):138-42.
22. Aral H. Apoptozis. *Sendrom Ocak* 1996:33-7.
23. Jones BA, Gores GJ. Physiology and pathophysiology of apoptosis in epithelial cells of the liver, pancreas, and intestine. *Am J Physiol* 1997;273 (Gastrointest Liver Physiol 36):G1174-88.
24. Budd RC. Death receptors couple to both cell proliferation and apoptosis. *J Clin Invest* 2002;109:437-42.
25. Gastman BR. Apoptosis and its clinical impact. *Head Neck* 2001;23:409-25.
26. Rodenburg RJT, Raats JMH, Pruijn GJM, van Venrooij WJ. Cell death: a trigger of autoimmunity? *Bioessays* 2000;22:627-36.
27. Gobe G, Zhang XJ, Cuttle I et al. Bcl-2 genes and growth factors in the pathology of ischemic acute renal failure. *Immunol Cell Biol* 1999;77(3): 279-86.
28. Ferri KF, Kroemer G. Mitochondria-the suicide organelles. *BioEssays* 2001;23:111-15.
29. Hatton J. Pharmacological treatment of traumatic brain injury: A review of agents in Development CNS Drugs 2001;15(7):553-81.
30. Sheikh MS, Fornace AJ Jr. Role of p53 family members in apoptosis. *J Cell Physiol* 2000;182:171-81.
31. Passarge E (çev:Lüleci G, Sakızlı M, Alper Ö). *Renkli Genetik Atlası*. İstanbul: Nobel. 2000:274.
32. Griffiths AJF, Gelbart WM, Miller JH, Lewontin RC. Regulation of cell number: Normal and cancer cells. In: *Modern Genetic Analysis*. WH Freeman and Co. 1999.
33. Vardı N, Öztürk F, Öztürk C, Batoğlu K. 7,12 Dimetil Benzantrasenin fare ileum mukozasında neden olduğu histolojik değişiklikler ve bu değişiklikler üzerine E vitamini + selenyum ve melatoninin etkileri. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2001;8(3):111-120.
34. Öztürk F, Gül M, Aşkadir M, Yağmurca M. Deneysel diyabetin sıçan testislerinde meydana getirdiği histolojik değişiklikler. *T Klin Tıp Bilimleri* 2002;22(2):173-78.

### Yazışma Adresi:

Yrd. Doç. Dr. Feral Öztürk  
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Histoloji-Embriyoloji AD,  
44069 Malatya.  
Tel : 422 341 0660-1305  
Fax : 422 341 0036  
e-mail: fozturk@inonu.edu.tr