Prof Dr Taha Ünal 2012
Ege Üniv. Dişhekiml. Fak. Patoloji Birimi

İLTİHAP

İltihap (inflamasyon), canlı dokuların çeşitli zedelenmelere karşı gösterdiği bir reaksiyondur. İltihap, koruyucu bir yanıttır ve temel amacı, organizmayı hem hücre zedelenmesinin baş etkeni olan mikrop ve toksinlerden korumak ve hem de, zedelenmenin sonuçları olarak ortaya çıkan nekrotik hücre ve doku artıklarından temizlemektir. İnsanlar koruyucu yanıtları olmaksızın, zedelenmelere karşı korunamaz ve hayatiyetlerini devam ettiremezler. Enfeksiyonlar ağırlaşır, mevcut yaralar kapanamaz açık kalır, hatta ağrılı ve irinli olur. AIDS deki ölüm de, savunma sistemindeki defekt nedeniyledir.

Başlangıçtaki iltihabi stimulus, plasmadan ve hücrelerden, "kimyasal medyatör" ler olarak adlandırılan bazı maddelerin açığa çıkmasına neden olur. Bu medyatörler beraber veya sırayla etki yaparak vasküler ve hücresel yanıtların ortaya çıkmasına neden olur. İltihabi yanıtı başlatan medyatörlerin çıkışına bakteriler neden olduğu kadar, nekrotik hücre ve dokuların kendileri de, neden olabilir. Myokard enfarktüsü sonrası, akut iltihabın meydana gelmesi, buna bir örnektir. İltihap, rejenerasyon proçesi ile iç- içedir. İltihap tahrip etmeye, sulandırmaya veya zedeleyici etkeni izole etmeye çalışırken, iltihap aynı zamanda sırayla bir dizi olayları da başlatarak hasar gören dokuyu onarmaya çalışır. Bu onarım sırasında zedelenen doku parankimal hücre rejenerasyonu ile yenilenir veya fibroblastik skar dokusu (nedbeleşme) ile defekt alanı doldurulur.

İltihabi yanıt; kan plasmasını, kanda dolanan hücreleri, kan damarlarını, bağ dokusu ve bunun sellüler ve ekstrasellüler elemanlarının tümünü içerir. İki tip iltihap bilinmektedir: **Akut iltihap;** kısa süreli (birkaç dakikadan- birkaç gün) olup, asıl özelliği plasma protein ve sıvısının eksüdasyonu, başlıca nötrofiller olmak üzere, lökositlerin emigrasyonudur**. Kronik iltihap;** daha uzun süreli (günlerce ve hatta yıllarca) ve histolojik olarak mononükleer hücrelerin (lenfosit, plasmosit ve makrofaj) bulunuşu, kan damarı proliferasyonu ve bağ dokusunun varlığı (fibrozis) ile beraberdir.

Her ne kadar iltihapda ve reperasyon (onarım) olayında savunma mekanizmaları şart ve faydalı ise de bu savunma mekanizmaları, bazı durumlarda zararlı da olabilir. Örneğin; arı sokmasına ve penisilin gibi, bazı ilaçlara karşı gelişen şiddetli reaktif iltihabi yanıt (aşırı duyarlık- hipersensitivite tip I, anaflaktik) ölüme neden olabilir. Benzer şekilde perikart kesesinde bakteri ile oluşan iltihabi reaksiyonlardan sonra, bazen oluşan skarlaşma, kalbi yoğun fibröz doku içine hapsederek (örneğin fibrinöz perikardit), devamlı şekilde kalb fonksiyonunu engeller. Bu yersiz olası sonuçlara rağmen, iltihaptaki reparatif yanıtlar, organizmanın yararınadır ve yaşam için de elzemdir.

AKUT İLTİHAP

Akut iltihap zedeleyici ajana karşı ani gelişen erken bir yanıttır. İltihap temelde, konağın bir savunma reaksiyonudur. Mikroplara karşı iki ana savunma komponentini oluşturan antikor (immünoglobulin) ve lökosit, normalde kanda bulunduklarından, vasküler olaylar akut iltihap için, sürpriz değildir. Zedelenen alana dağılmış olan lökositlerin özel görevi, bakteri ve bunun gibi ajanları, ayrıca oluşmuş olan nekrotik doku artıklarının ortadan kaldırılmasında yardımcı olmaktır. Bunun yanısıra lökositler, maalesef iltihabi olayı uzatırlar. Lökositler bu işlemi, açığa çıkardıkları enzimlerle, kimyasal medyatörlerle ve toksik oksijen radikalleriyle (serbest radikal) doku hasarını arttırarak yapar.

Akut iltihapta iki temel olay vardır: (**1)Vasküler Değişiklikler:** Önce hızlı bir akımla beraber damar çapında genişleme (vasodilatasyon) ve bunu takiben akım yavaşlamasıyla plasma proteinlerinin dolaşımdan çıkmasına neden olan, vasküler yapıdaki değişikliklerdir (vasküler permeabilitedeki artım). **(2)Hücresel Olaylar:** Mikrosirkülasyondan lökositlerin emigrasyonu ve bunların zedelenme odağında birikimi (lökositik eksüdasyon) hücresel olaydır. Bu temel iki olay (vasküler ve hücresel), akut iltihabın klasik lokal belirtilerine yol açar. Bu belirtiler, *iltihabın kardinal belirtileri* olarak bilinir.

İltihabın tarihçesine bir göz atalım. Bu kardinal belirtiler, Celsus tarafından MS I. yüzyılda saptanmıştır: (1)Kalor (ısı), (2)rubor (kızarıklık), (3)tumor (şişlik) ve (4)dolor (ağrı) dur. Beşinci bir klinik belirti olarak, fonksiyon kaybı (işlev yitimi); daha sonra 19. asırda Virchow (1821-1902) tarafından eklenmiştir (1858). Asırlar sonra Cohnheim (1839-1884), Celsus'un saptamalarını, kurbağa dilinde yaptığı mikroskopik incelemeyle (1867); vasodilatasyon, emigrasyon ve ödem gibi, bu temel kavramları aydınlatmıştır. Kan akım hızının artması; ısı artımına- sıcaklığa **(kalor)** neden olur. Vasodilatasyon; kırmızılığa **(rubor)** neden olur. Sıvı eksüdasyonu; damar dışına sıvının çıkması ödeme neden olur, şişlik **(tumor)** meydana gelir. Bu deneyde, yazar zarif bir mizahla, "kurbağa konuşamadığı için, ağrı **(dolor)** ispat edilemedi" demiştir. Ağrının nedeni; damar dışına çıkmış sıvı ve hücrelerin oluşturduğu birikimin, sinir uçlarına yaptığı basıya bağlanır. Ayrıca zedelenmiş hücreler tarafından salınan araşidonik asid metabolitlerinden prostaglandinler ve vasoaktif aminler olan histamin ve serotonin veya aktive edilen kinin sisteminden oluşan bradikinin gibi, faktörlerle ağrı olur.

Rus biyolog Metchnikoff (1845-1916), 1887 yılında fagositozu tanımladı. Hasarın bulunduğu bölgeye fagositik hücrelerin toplanması olayını, iltihabın bir özelliği olduğunu ileri sürdü.

Vasküler Değişiklikler

Vasküler Çap ve Akışda Değişiklikler: Akut iltihabın kardinal belirtilerinden olan sıcaklık ve kızarıklığın (eritem) nedeni, gelen kandaki artım ve vasodilatasyondur. Kısa bir zaman sonra, akımın yavaşlamasıyla damarlardaki geçirgenliğin artımı ile proteinden zengin sıvı, ekstravasküler dokulara geçer. Böylelikle damarlarda eritrosit konsantrasyonu meydana gelir, kanın viskositesi artar ve dolaşım oldukça yavaşlar. Bu olaya "staz" denir. Staz devam ettiği müddetçe, lökositlerin vasküler endotele yönlenmesi olayı meydana gelir. Bu olaya "marginasyon" adı verilir. Bunu yapışma (adezyon) olayı izler. Daha sonra, interstisyel dokuya doğru hareket başlar. Bu olaya "emigrasyon" (göç) denir. Lökosit emigrasyonu, "diapedesis" olarak bilinir.

Vasküler Geçirgenliğin Artması: İltihabın erken fazında bu bölgede kan akışı artar ve vasodilatasyonu oluşturur. Bu durum intravasküler hidrostatik basıncı arttırır, damar dışına sıvı atımı artar. Bu sıvı az protein içerir, "transüda" olarak adlandırılır. İltihapta damar duvarı geçirgenliğinin artması ile proteinden zengin sıvı (albumin, globulin ve fibrinojen) ve lökosit kaçışı ile "eksuda" adını alır. Plasmada proteinden zengin sıvının kaybı, intravasküler osmotik basıncı düşürür. Bu sefer interstisyel dokudaki osmotik basınç artar. Sıvının belirgin bir şekilde damar dışına kaçışına neden olur. Ekstravasküler sıvının bu şekilde artışı, "ödem" olarak adlandırılır.

Hücresel Olaylar

İltihapta önemli olaylardan birisi de, zedelenme sahasına lökositlerin toplanmasıdır. Lökositlerin vasküler lümenden ekstravasküler alana çıkmaları, "lökosit ekstravazasyonu" olarak adlandırılır. Lökosit seyahatindeki birbirini takip eden olaylar, şöyle sıralanabilir.

Yuvarlanma ve Marginasyon: Normalde kan akımında eritrositler ile lökositler ortada (merkez) ve endotele yakın olan bölgede de (perifer) plasma bulunur. İltihapta kan akımı yavaşlayınca, bu düzen bozulur. Lökositler endotele doğru "yuvarlanır" ve endotel yüzeye döşenir. Bu başlangıç proçesi, "marginasyon" olarak adlandırılır.

Adezyon ve Transmigrasyon: Sonuçta lökositler sıkıça endotelyal yüzeye yapışırlar (adezyon). Bu adezyonu takiben lökositler, psödopotlarını (yalancı ayak) endotel hücre aralıklarına uzatırlar ve bazal membranı geçerek ekstravasküler boşluğa giderler (diapedesis). Lökosit, monosit ve lenfositlerin hepsi, aynı yolu kullanır. Akut iltihapta önce lökositler daha sonra, monositler göç eder. İlk 6- 24 saatte lökositlerden zengindir. 24- 48 saatten sonra, sahneye monositler hakim olur; çünki 1)lökositler kısa yaşamlıdır, 48 saat içinde parçalanır, kaybolur. 2)Monosit emigrasyonu, lökosit emigrasyonu kesildikten sonra devam eder.

Kemotaksis ve Aktivasyon: Ekstravazasyondan sonra, zedelenen bölgeye doğru lökosit emigrasyonu başlar. Bu olay, kemotaksis (hedefe yönelme) olarak adlandırılır. Hem ekzojen ve hem de endojen maddeler lökositler için, kemotaktik ajan olabilir. Özellikle bunlar; *bakteriyel ürünler* ve (kompleman sistem komponentleri (C5a), bazı araşidonik asit metabolizma ürünleri (prostaglandin, lökotrien) ve sitokinler (interlökin- 8) gibi, *bazı kimyasal medya- törlerdir*.

Fagositozis ve Degranulasyon: Fagositozis üç farklı, fakat birbiriyle ilişkili basamaklar şeklinde incelenebilir. *Birincisi*; partikülün lökositler tarafından bilinmesi, "tanınması" gerekir ki lökosit partikül yüzeyine yapışabilsin. *İkinci basamak* "yutulma olayı"dır. Lökositte fagositik vaküol oluşur. *Üçüncü olay*, sindirelecek materyalin öldürülmesi ve parçalanmasıdır.

a)Tanıma ve Yapışma: Fagositlerin çoğu mikroorganizmaları tanıyıp, kolaylıkla yapışabilmeleri için, "opsonin" ler olarak adlandırılan ve dolaşımda doğal olarak bulunan serum proteinlerine gereksinim vardır. Fagositin kolaylaştırılması için, bu opsoninler; bakteri veya partikül yüzeyine yapışır, sıralanır, partikülü sarmalar. Oluşan bu özel kaplamaya opsonizasyon denir. İki önemli opsonin komponenti vardır. IgG molekülü (antikor) ve kompleman sisteminin C3b fragmanıdır (üçüncü kompleman komponenti). Bu C3b, immün veya nonimmün mekanizmalarla kompleman aktivasyonunun başlatılmasında rol oynar. Opsonize olmuş partiküller (bakteriler), fagositlerin (lökosit ve makrofaj) yüzeylerinde bulunan spesifik reseptörler (alıcı, almaç) tarafından kolaylıkla tanınır ve tutulur.

b)Yutma: Sitoplazmanın uzantıları (psödopotlar) objenin etrafını çevirip, partikülün çevresini tamamen kapatır. Sonuçta içinde bir partikül bulunan fagositik vakuol ortaya çıkar (fagosom). Bu olaya "yutma" denir. Bu fagositik vakuol, nötrofil sitoplazmik granülleri bulunduran vakuol (lisosom) ile kaynaşır. Meydana gelen vakuole *fagolisosom* denir. Bu sırada lisosomdaki granüller fagolisosom içine dağılır. Bu olay "degranulasyon" olarak adlandırılır. İçerdikleri pekçok faktörle (çeşitli enzimler), bakteri ve diğer enfeksiyöz ajanları öldürebilir.

c)Öldürme ve Parçalama: Bakteri fagositozundaki en son basamak, yutulan materyelin öldürülmesi ve parçalanmasıdır. Bakteriyel öldürme olayı iki temel mikrop öldürücü sistem kanalıyla gerçekleşir: (1)*Oksijene bağımlı öldürme* şeklinde, "oksidatif patlama" sonucu ortaya çıkan, oksijen türevi ürünleri (serbest radikaller), bakterileri öldürür. (2)*Oksijenden bağımsız öldürme* ise, biraz evvel değindiğimiz gibi, lisosomal granül içeriğinin açığa çıkmasıyla oluşan ölümdür. Şu önemli notu da belirtelim ki, oksidatif patlama olmaksızın da lökosit intrasellüler granülleri (lisosomlar) içerdikleri çeşitli aktif enzimler vasıtasıyla bakterileri ve diğer enfeksiyöz ajanları öldürebilir (mikrobiyal öldürme gerçekleşebilir).

Oksijene Bağımlı Öldürme:

Oksijenin varlığında, fagositteki oksijen tüketiminin hızlı ve ani artışı, "oksidatif patlama" ya neden olur. Bu olay, reaktif oksijen ürünlerini (metabolitleri) ortaya çıkarır. Bu oksijen metabolitlerinden süperoksit ve hidroksil iyonu gibi bazıları, serbest radikallerdir; bunlar oksidan moleküller olarak da isimlendirilir. Oksijen burada bakteri öldürülmesinde kullanılır. Oksijen tek başına toksik etkiye sahip değildir. Ancak hücrede metabolize edilirken bu toksik ara ürünlere dönüşür. Oksidatif patlama, NADPH oksidaz tarafından tetiklenir. NADPH (**n**icotinamide **a**denine **d**inucleotide **p**hosp**h**ate) oksidaz, fagositoz vakuol membranı üzerinde bulunan bir enzimdir. Bu enzim, oksijeni tutar ve bakterileri öldüren oksijen metabolitine, süperoksid radikaline (O_2^-) dönüştürür.

$$2O_2 + NADPH \xrightarrow{\text{NADPH oksidaz}} 2O_2^{-\cdot} + NADP^+ + H^+$$

Bu süperoksit anyonu[x], fagosit tarafından üretilen önemli bir serbest radikaldir. Süperoksit anyonu'nun iki molekülü, bir başka toksik oksijen molekülü olan hidrojen peroksit'in üretilmesi için, spontan (kendiliğinden) etkileşime girer. İki elektron eklenen oksijenin redüksiyonu ile hidrojen peroksit (H_2O_2) oluşur. Süperoksit dismutazın katalitik etkisi söz konusu olduğunda, reaksiyon süratle hızlanır. Hidrojen peroksit'in kendisi serbest radikal değildir, bir reaktif oksijen türevidir. Hidrojen peroksit çok reaktif değildir; fakat demir –bakır gibi, bazı metal iyonlarının varlığında çok reaktif türevler oluşturmaktadır.

$$2O_2^{-\cdot} + 2H^+ \text{—} H_2O_2 + O_2$$

Oksijen ve hidrojen peroksitin zayıf bakteriosidal (bakteri öldürücü) bir etkisi olduğundan nötrofil granüllerinde –fagolisosomlarda bulunan lisosomal bir enzim olan, myeloperoksidaz (MPO) ın varlığında hidrojen peroksit, klor (Cl^-) iyonu ile okside olarak hipokloröz asid (HOCl) şeklini alır. Hipokloröz asid, bakterileri öldüren ileri derecede güçlü bir oksidandır.

$$H_2O_2 + H^+ \xrightarrow[\text{klorit iyonu}]{\text{myeloperoksidaz}} HOCl + H_2O$$

Hidrojen peroksit de, hidroksil iyonuna -radikaline (OH) dönüşmektedir. Hidrojen peroksitten hidroksil radikalinin oluşumu, ortamda süperoksit iyonunun -radikalinin varlığı ile hızlanmaktadır.

$$H_2O_2 + O_2 + H^+ \text{ ----- } OH + H_2O + O_2$$

Oksijenden Bağımsız Öldürme:

Lisosomlarla olan öldürme: Nötrofil granüller, şu aşağıda sıralanmış olan pekçok antibakteriyel faktörü içerir. Bunların farklı etkileriyle mikrobiyal ölümlere neden olur. Bunlardan bir kısmı şu aşağıdakilerdir.

Bakteriyel permeabiliteyi arttıran protein; fosfolipasları aktive ederek, fosfolipid parçalanmasına neden olup, bakteriyel membran geçirgenliğini bozarak bakteriyi öldürür.

Lisosim; bakteri hücre duvarına etki eder, hidrolize neden olur.

Asid ve nötral proteaslar; nötral proteaslar elastas, kollagenas ve jelatinas gibi, enzimleri içerir. Bu enzimler; elastin ve kollageni, fagositik vakuol içindeki debrileri ve bakterileri parçalar.

[x]Anyon: Negatif yüklü iyon.
İyon: Elektrik yüklü molekül

Gerçi çoğu mikroorganizmalar, çöpçü hücreler (lökosit ve makrofaj) tarafından öldürülürse de bunun tersi de görülür. Bazı (1) virulan mikroorganizmalar, bu fagositleri parçalayabilir. Diğer taraftan (2) tüberküloz ve lepra'ya yol açan, aside dirençli basiller gibi, bazı mikroorganizmalar fagositler içinde yaşayabilir. Bu tür saklanma, bunları antibakteriyel ilaçlara ve organizmadaki diğer savunma mekanizmalarına karşı korur. Diğer bir şekil olarak da (3) ekzostosis adı verilen olayda, fagosit içine alınmış olan mikroorganizma, belli bir zaman sonra, hücre dışına atılır. Bu da fagositik hücrelerin lenfatik yollara göç etmesiyle enfeksiyonun yayılmasına neden olur.

Akut İltihabın Sonuçları: Akut iltihap şu sonuçdan birisiyle sonlanabilir.

1- Rezolüsyon: Rezolüsyonun sözlük anlamı çözünme, kaybolma ve tamamen iyileşmedir. Zedelenme sınırlı, kısa süreli, doku hasarı minimal düzeyde ve doku, rejenerasyon kapasitesine sahip ise, olay hemen daima tam restorasyonla sonlanır. Doku, histolojik ve fonksiyonel olarak normale döner. Doku eski halini almış olur.

Akut iltihabi yanıtın sonlanmasında; çeşitli kimyasal medyatörlerin nötralizasyonu, etkisizleşmesi veya enzimatik indirgenmesi yanısıra vasküler geçirgenliğin normale dönmesi, damar dışı olmuş (ekstravaze) nötrofillerin ölümü (apoptozis yoluyla) ve lökosit emigrasyonunun durması izlenir. Daha sonra mevcut lökositler iltihabı durduran ve böylece reaksiyonu sınırlayan medyatörler salgılamaya başlar. En sonunda lenfatik drenaj ve nekrotik debrilerin makrofajlarca sindirilmesi gibi etkilerle ödem sıvısı, iltihap hücreleri ve birikintiler bu bölgeden (savaş alanından) temizlenir.

2- Skarlaşma veya fibrozis: Rezolüsyonun alternatifi, fibröz onarımdır (fibrozis). Rejenere olmayan dokularda iltihap oluşursa veya önemli miktarda doku destrüksiyonu (kaybı) varsa, fibrozis (skar dokusu, nedbe) ortaya çıkar. Bunun dışında, vasküler geçirgenliğin aşırı artımı sonucu oluşan yoğun fibrinöz eksudanın tamamen yok edilememesi durumunda, bağ dokusu elemanlarının buralara doğru ilerleyerek organize olması, fibröz doku kitlesi artımıyla (fibrozis) sonuçlanır. Abse oluşumu, yoğun nötrofilik birikim ile ortaya çıkar. Pyojenik mikroorganizmalar denilen bazı bakteriler (özellikle stafilokoklar) ve fungal enfeksiyonlar sonucu abse oluşur. Özelliği doku destrüksiyonu olan bir absenin nihai sonucu, skarlaşmadır.

3- Kronik iltihaba ilerleme: Akut iltihabın devamı olarak ortaya çıkabilir veya aşağıda açıklanacağı durumlarda meydana gelebilir.

Viral Enfeksiyonlar: Lezyon başlangıçtan itibaren kronik iltihap olarak başlar. Çevre dokuda lenfositlerden oluşan bir infiltrasyon ve enfekte hücrelerde parçalanmalar izlenir.

Persistan (Kalıcı) Mikrobiyal Enfeksiyonlar: Karakteristik olarak tüberküloz etkeni mikobakterium tüberkülozis (tüberkül basili), Treponema pallidum (sifilizin kozatif ajanı) ve bazı funguslar gibi, belli bazı mikroorganizmaların neden olduğu iltihaptır. Bu mikroorganizmalar düşük patojeniteye sahiptir ve geçikmiş tip hipersensitivite olarak adlandırılan immun yanıta neden olur. Oluşturduğu reaksiyon, granulomatöz tiptir.

Güçlü Toksik Ajanlarla Uzun Süreli Karşılaşma: Parçalanmayan ekzojenös materyel, örneğin silika partikülleri, uzun süre inhalasyondan sonra, akciğerlerde silikozis denilen kronik iltihap yanıtı meydana getirir.

Otoimmün Hastalıklar: Bazı koşullar altında, kişinin kendi antijen ve dokularına karşı immun reaksiyonlar gelişir, antikor oluşturur. Bu da romatoid artritis, multipl sklerozis, Haşhimato tiroidi, liken planus vs. gibi, otoimmun hastalıklara neden olur.

KRONİK İLTİHAP

Kronik iltihap; haftalar, aylar hatta yıllara uzanan bir zamanı tutan aktif iltihap, doku zedelenmesi ve iyileşme olayının beraberce görüldüğü bir iltihap olarak düşünülebilir. Vasküler değişiklikler, ödem ve zengin nötrofilik infiltrasyon ile ayırt edilen **akut iltihaba** tezat, **kronik iltihap**; (1)makrofaj, lenfosit ve bazen plasma hücrelerini içeren, mononükleer infiltrasyon, (2)iltihap hücrelerinin neden olduğu doku destrüksiyonu ve (3)onarımla ilgili yeni damar proliferasyonu (anjiyogenezis) ve fibroblastik artımdan (fibrozis) oluşur.

Kronik iltihap, akut iltihap'dan gelişebilir. Zedeleyici ajanın kalıcılığı veya normal iyileşme proçesinde bazı bozuklukların olması durumunda bu geçiş olur. Örneğin, duodenumdaki peptik ülser, akut iltihap şeklinde başlar, olay iyileşmeden tekrarlayan ataklarla kronik iltihap özelliğini alır. Buna benzer örnekler verebiliriz. Safra kesesinde (kolesistit), böbrekte (pyelonefrit), farenksde (farenjit) ve diş apeksindeki periapikal granulomada (kronik apikal paradontitis) görüldüğü gibi nüks eden enfeksiyonlarda görülür.

Kronik İltihap Hücreleri

Makrofajlar: Makrofaj infiltrasyonu, özellikle kronik iltihapta önemli bir komponenttir. **Mononükleer fagositik sistem (MFS)** in bir komponentidir. Mononükleer fagositler, kemik iliğinin ana hücrelerinden kökenlidir. Kemik iliğinde **monoblast, promonosit** halini alır. Promonositler süratle bölünüp çoğalır ve periferal kan akımına "**monosit**"olarak girer. Kan monositleri bölünmez, kan hücrelerinin % 4-8 ini oluşturur. Monositler dokuya geçtiklerinde **makrofaj (histiyosit)** adını alır. Bu hücreler MFS'in komponentleri olarak karaciğerde Kupffer hücreleri, dalak ve lenf nodüllerinde sinus histiositleri, santral sinir sisteminde mikroglial hücreler, akciğerlerde alveolar makrofajlar**,** seröz kavitelerde plevral ve peritoneal makrofajlar ve kemik dokusunda osteoklastlar adını alır.

Monositler ekstravasküler dokuya ulaştıklarında "makrofaj" diye adlandırılan daha iri fagositik hücrelere dönüşür. Keza bu anda makrofajlar aktive edilmiş olabilir. Hücre hacımları artar, daha çok metabolizma aktivitesi ve yutulan mikroorganizmaları öldürme yeteneği büyük ölçüde artar. Bazı tümör hücrelerini bile öldürebilir. Makrofaj aktivasyonuna neden olan faktörler; sensitize olmuş T lenfositleri tarafından salgılanan sitokinler yanısıra bakteriyel endotoksinler, akut iltihapta salgılanan çeşitli kimyasal medyatörler ve fibronektin gibi, ekstrasellüler matriks proteinleri sayılabilir. Makrofajlar aktive edildikten sonra, pekçok biyolojik olarak aktif ürünler salgılar. Bunlar kronik iltihabın karakteristiği olan doku destrüksiyonuna, anjiyogenezise ve fibrozise neden olur. Makrofajların salgıladığı biyolojik aktif ürünler şunlardır.

<u>Asit ve nötral proteaslar</u>: Akut iltihapta doku hasarına neden olan, elastas ve kollagenas (kollageni parçalayan enzim) gibi, nötral proteaslar (protein parçalayan enzim) vardır. Plasminojen gibi, diğer enzimler de iltihap öncüsü maddelerin oluşmasına neden olur.

<u>Kompleman komponentleri ve koagülasyon faktörleri</u>: Gerçi plasma proteinlerinin başlıca kaynağı hepatositlerdir; fakat ekstrasellüler matriksde bulunan proteinler ise aktive edilmiş makrofajlarca yapılır. Bunlar C1'den C5'e kadar olan kompleman komponentleri, properdin, koagülasyon faktörler V, VIII ve ayrıca doku faktörlerini içerir.

<u>Reaktif oksijen ürünleri (serbest radikal):</u> Süperoksit, hidroksil, hidrojen peroksit ve nitrik oksit

<u>Araşidonik asit metabolitleri (Ökosanoidler</u>): Prostoglandinler ve lökotrienler

<u>Sitokinler</u>: Büyüme faktörleri (GF) olduğu kadar, IL-1 (interlökin-1) ve TNF (tümör nekroz faktör gibi sitokinler, düz kas hücrelerinin, fibroblastların proliferasyonunu ve ekstrasellüler matriks ürünlerini etkiler.

Makrofajlar indüke edilerek birbirleriyle birleşip- kaynaşmaları sonucu daha iri, multinükleer nüveli (çok çekirdekli) hücrelere dönüşür. Bu büyük hücrelere "**dev hücreler**" adı verilir.

Lenfositler: T ve B lenfositleri de iltihap alanına monositlerin toplanmasına benzer bir şekilde göç eder. Lenfositler nonimmün iltihapta (enfarktüs ve doku travmaları) olduğu gibi, herhangi bir immün reaksiyonda (enfeksiyon) da harekete geçerler. Kronik iltihapta T lenfositleriyle makrofajlar arasında karşılıklı bir ilişki vardır. Aktive olmuş T lenfosit ve makrofajlar birbirlerine etki ederek, her iki hücrenin de iltihap medyatörleri açığa çıkarmalarına neden olur. Lenfositler, antijen sunan hücreler tarafından (özellikle makrofajlar ve dendritik hücreler) aktive edilebilir. Aktif lenfositler bu sefer, bir dizi kimyasal medyatör salgılar. Bunlar sitokinlerdir ve makrofajların başlıca stimülatörüdür. Bu sefer, aktive olmuş makrofajlar IL-1 ve TNF içeren sitokinler açığa çıkarır. Bunlar da lenfositleri aktive eder. En son sonuç, antijen yok edilinceye kadar, iltihabi odakta makrofajlar ve T hücreleri devamlı bir şekilde birbirlerini karşılıklı stimüle eder.

Plasma Hücreleri: B hücre aktivasyonunun en son farklılaşma ürünüdür ve B lenfositleri, plasma hücrelerinin prekürsörleridir (öncü). Plasmasitler antikorların primer kaynağıdır. Antikorlar immunoglobulin denilen gammaglobulinlerdir. Plasmasitler iltihabi bölgede antijenlere veya bazen değişen doku komponentlerine karşı direkt antikor üretir. Bir grup B hücresi, plasmasit'e transforme olurken, diğer bir grup ise orijinal benzerliklerini koruyan yeni tipte ve çok sayıda B lenfositleri olusturur.

Eosinofiller: Karakteristik olarak parazitik enfeksiyon odakları çevresinde veya IgE ile oluşturulan immun reaksiyonlarda bulunur. IgE, tipik olarak allerjilerle ilişkilidir.

Mast Hücreleri: Yapı ve fonksiyon olarak bazofillere benzer. Histamin kaynağıdır. Bazofiller periferal kanda bulunur, mast hücreleri bağ dokusu hücreleridir ve küçük damarların çevresinde bulunur.

Fibroblastlar: Kollagen molekülleri üretir ve fibrozisden (skarlaşma) sorumludur. Fibroblastların kemotaktik işleminden sorumlu faktörler fibrin, fibronektin, bazı sitokinler ve doğal kollagen I ve V dir. IL-1, fibroblastları proliferasyon ve kollagen üretmeleri için, stimüle eder.

AKUT ve KRONİK İLTİHAPDAKİ ÖZEL TİPLER

İltihabi yanıtın şiddeti; iltihabı meydana getiren spesifik etken ve etkilenen dokunun özelliği, bütün bunların hepsi, akut ve kronik iltihabın temel morfolojik görünümlerinde değişikliklikler meydana getirebilir. Böyle görünümlerin klinik örneklerine çok sık rastlarız. Akut iltihap tipleri şu şekilde sıralanır.

Seröz İltihap: Kan serumundan veya periton, plevra ve perikard kavitelerini döşeyen mezotel hücrelerinin sekresyonlarıyla oluşan ince yapıda bir sıvının oluşumuyla karakterlidir. Deride yanık sonrası oluşan kesecikler (bül) ve viral enfeksiyonlar (vezikül) derinin epidermisi altında sıvı toplanmasına güzel örneklerdir.

Fibrinöz İltihap: Vasküler geçirgenliğin fazlaca artması sonucu, büyük moleküllü plasma proteinlerinin özellikle fibrinojenin (ve albumin) damar dışına bol miktarda sızması ve fibrin kümelerinin çökelmesi ile karakterlidir. Plevral kavite ve perikardiyal kese gibi, vücut boşluklarının karakteristik iltihabıdır. Histolojik olarak fibrin; eosinofilik ince ipliksi ağ şeklinde veya amorfös bir koagulum (pıhtı) gibi görülür. Fibrinöz eksuda, fibrinolizis ile ve diğer depriler de makrofajlarca giderilebilir; normal doku yapısı yeniden eski halini alır. Buna "rezolüsyon" denir. Eğer oluşan bu fibrin giderilemezse, fibroblast ve kapiller tomurcuklarının fibrin kitlesi içine doğru, gelişmesiyle vaskülerize bağ dokusuna dönüşür. Bu olaya "eksudanın organizasyonu" adı verilir. Zamanla damar dokusu azalır, skar oluşur. Bu durum, organ fonksiyonlarına zarar verir. Bunun örneğine daha çok perikardda rastlarız, "fibrinöz kardit" denir. Fibrinöz iltihap perikardın kalınlaşmasına ve myokard'a yapışmasına neden olur. Bu da kalbin hareketlerini ve görev yapmasını engeller.

Süpüratif (Pürülan) İltihap: Bu tip iltihap, çok fazla miktarda nötrofil, nekrotik hücreler ve ödem sıvısından oluşan, pürülan eksudanın (püy, cerahat, irin) oluşmasıyla karakterizedir. Süpüratif; "cerahat oluşmasına neden olan" anlamındadır. Özellikle stafilokok gibi, belli bazı mikroorganizmalar bu lokalize süpürasyonun nedenidir ve bu nedenle bu tür m.organizmalar, pyojenik (irin oluşturan) bakteriler olarak adlandırılır. Lökosit kümesi doku içinde diffüz veya lokal birikim şeklinde bulunur. İrinli iltihap, eğer diffüz bir şekilde doku içine yayılmışsa "flegmon" adı verilir. Flegmon, iltihapsal tümör anlamındadır ve absede olduğu gibi, flegmonda doku erimesi yoktur.

Lokalize süpüratif iltihaba örnek "abse" verilebilir. Abse, doku içinde süpürasyonun (cerahat oluşması) neden olduğu lokalize püy toplanmasına denir. Pyojenik bakterilerin doku içine derin şekilde yerleşmesiyle oluşur. Nötrofillerin fokal birikimiyle abse oluşumu başlar. Nötrofillerin devamlı birikimi pürülan eksudanın oluşmasına neden olur. Nötrofillerin ve çevre doku hücrelerinin, her ikisinin beraber ölümüyle ortaya çıkan "likefaktif nekroz", bir boşluk (kavite) meydana getirir. Lokalize ve sınırlı bir alanda irin birikimi, absenin asıl özelliğidir. Püy, canlı lökositler, ölü lökositler, nekrotik çevre doku hücre ve artıklarında oluşan, proteinden zengin iltihabi eksudayı belirtir. Bu nekrotik fokusun çevresinde canlı lökositlerden oluşan bir bölge vardır. Bunun hemen dışında dilate damarlardan oluşmuş bir kuşak ve en dışta bunları tamamen çevreleyen, saran ve abseyi sınırlama vazifesi gören fibroblastik proliferasyon görülür.

Ülserasyon: Deri, ağız mukozası, gastrik epitel barsak mukozası ve idrar torbası epiteli gibi, epitelyal yüzeylerin iltihap (akut veya kronik iltihap) nedeniyle nekrotik olması ve yüzeyden dökülmesi ile karakterli bir iltihap türüdür. Epitelyal yüzeylerin toksik veya travmatik zedelenmeleri sonucu da ortaya çıkabilir. Mide ve duodenumdaki "peptik ülserler" örnek verilebilir. Ağız mukozasındaki protez vuruğu sonucu ortaya çıkan, travmatik ülserler ile aftös ülserler de sık rastlanılan örneklerdir. Ayrıca vasküler bozuklukları olan kişilerde (örn. diyabetliler) alt ekstremitelerde ortaya çıkan ülserler, diğer bir örnektir. Akut evrede (dönemde) yoğun lökosit infiltrasyonu ve defektin kenarında vasküler dilatasyon vardır. Olayın kronikleşmesiyle, hücrelerden lenfosit, makrofaj ve plasmosit birikimi dikkati çeker ve ülserin kenar ve tabanında fibroblastik proliferasyon, skarlaşma gelişir.

Granulomatöz İltihap:

Bazı ajanların neden olduğu ve "granulomatöz iltihap" diye, adlandırılan farklı görünümde kronik bir iltihap türüdür. Kronik iltihapta özel bir tiptir. Tüberküloz hastalığı, granülomatöz iltihabın en tipik örneğidir. Sifiliz, lepra, silikozis ve bazı mikotik (fungal) enfeksiyonlar bu grup içindedir. Bunlar enfeksiyöz granulomlar olarak sınıflanır. Bunlar dışında yabancı cisimlere karşı bir reaksiyon şeklinde oluşan, yabancı cisim granulomları da vardır. Bunların oluşturduğu iltihabi dokulara, "yabancı cisim granulasyon dokusu" adı verilir. Bu granulomlar, istenmeyen materyali (yabancı materyal) fagosite etmiş makrofaj topluluğu ve bol miktarda dev hücreleri bulundurur. Yabancı materyal; (1)**bitkisel materyal,** sellüloz gibi, bitkilerin katı kısmını oluşturan madde, (2)**sentetik materyal** cerrahi sütürlerde kullanılan ipek- naylon ve (3)**partiküler materyal** silika olarak adlandırılan cam, toprak, metal parçacıkları ile pudra olarak gruplanabilir. Hatta derideki kıl, keratin, kolesterol (kolestirin) kristalleri ve sökestir bile, yabancı madde gibi reaksiyon verebilir. Fibroblastlar, lenfositler ve plasma hücreler (tüberkülozda görülmez) granulomlarda görülür. Granulomatöz iltihabın tanısı, karakteristik hücrelerin (makrofaj) varlığında konur.

Tuberkülozdaki granulomatöz iltihabın spesifik yapısını oluşturan granulomlar, "epiteloid hücreler" olarak adlandırılan modifiye olmuş (spesialize) makrofaj kümelerinden oluşmuştur. Bu kümeler, kuşak şeklinde yapı oluşturan fibroblastlar ve T- lenfosit hücre topluluğuyla çevrelenmiştir ve bu T- hücrelerinin salgıladığı sitokinler, kalıcı aktif makrofaj proliferasyonu ve kümelenmesinin nedenidir. Modifiye makrofajlar soluk pembe geniş sitoplazmalı skuamoz epitele benzer hücrelerdir. Bu hücreler prolifere olarak, yan-yana gelip yoğun bir dizilim yapar ve epitele benzer

bir yapı gösterir. Bu nedenle, epitele benzer (epiteloid) olarak adlandırılır. Bu granulomanın diğer özelliği, Langhans dev hücreleri ve yabancı cisim dev hücrelerinin bulunmasıdır. Bunlar epiteloid hücrelerin birleşmesi, kaynaşması veya çok nadiren de internal nükleer bölünme ile oluşabilir. Tüberküloz hastalığındaki granulom'a, tüberkül adı verilir. Bir tüberkülde, tüberkül basili gibi, belli bazı mikroorganizmalara karşı oluşan hipoksi ve serbest radikal zedelenmesi, merkezde bir nekroz alanı oluşturur. Buna kazeöz nekroz denir.

İLTİHABIN SİSTEMİK ETKİLERİ

Şiddetli boğaz ağrısı veya solunum yolu enfeksiyonundan yakınan her bireyin kişisel deneyimiyle öğrendiği iltihabın sistemik belirtileri vardır. Çok sık görebildiğimiz bir örnek olarak streptokokal tonsillit veya farenjit, ateş yanında boğaz ağrısı, halsizlik ve iştah kaybı şeklinde sistemik bulgular gösterir. IL-1 (interlökin-1), IL-6 ve TNF (tümör nekroz faktör) gibi, sitokinler akut faz reaksiyonlar için, çok önemli medyatörlerdir ve bunlar iltihap yanısıra immun ve toksik zedelenmelere karşı oluşan yanıtlarda da, lökosit ve makrofajlarca salgılanır. IL-6, (hepatosit stimüle eden faktör) karaciğerde protein sentezini arttırır.

Ateş, iltihabın en belirgin sistemik belirtilerinden birisidir. Savunma mekanizması olarak ortaya çıkar. Özellikle mikroorganizmaların kanda yayılımıyla birlikte bulunur. Bakteriyemi genellikle ateşe neden olur. Ilımlı yüksek ateşin pekçok mikroorganizmayı öldürmesi nedeniyle, organizmaya yararı vardır; fakat vücut, yüksek ateşi uzun zaman tolere edemez, öldürücü olabilir. Çoğunlukla ateşli hastalıklarda şiddetli titreme nöbetleri görülmektedir. Beyaz kan hücreleri (lökositler) ve patojenik mikroorganizmalar, pirojenler (ateş oluşturan) olarak bilinir. Vücut ısısının 37° C dan yüksek olması, "ateş" olarak yorumlanır. Ateş patogenezinde rol alan sitokinler; IL-1, IL-6 ve TNF dür. Bu sitokinler, direkt etki ile ve ayrıca prostaglandin yapımını arttırarak, hipotalamusun termoregülatör merkezini uyararak ateş yükselmesine neden olur. Prostaglandinler sempatik sinirleri uyararak da, derideki damarlarda daralma nedeniyle, ısı dağılımının azalması sonucunda ateş meydana gelir.

Ağrı'nın açıklanmasına gelince, eksudasyonun duyu sinir uçlarına bası yapması şeklinde basit olarak düşünülebilir. Her ne kadar bu açıklama geçerli ise de, iltihabi ağrının diğer önemli nedeni de akut iltihapta salınan-açığa çıkan, prostaglandin ve bradikinin gibi, kimyasal medyatörlerdir. İltihaplı bölgede toplanan eksuda, duyu sinir uçlarında basınç yaratır. Tırnak yatağı ve dental pulpa gibi, çevresi kapalı bölgelerde sinir uçlarına olan basınç etkisi, dokularda olduğundan çok daha fazladır.

Lökositozis (**nötrofili**), iltihabi reaksiyonlarda, özellikle bakteriyel enfeksiyonların neden olduğu iltihaplarda olağan bir bulgudur. Dolaşımdaki lökosit sayısının artışını belirtir. Normalde kanda 8000-10000 olan lökosit sayısı $1mm^3$ de 15000 veya 20000 hücreye tırmanır. Bazen olağan dışı durumlarda lökosit sayısı 40000-100000 gibi, çok yüksek seviyelere çıkabilir. Bu tür yükselmelere, lösemilerde karşılaşılan değerlere yaklaşıldığından "lökemoid reaksiyon" olarak adlandırılır. Lökositozis başlangıçta kemik iliğinden postmitotik rezerv havuzdan (IL-1 ve TNF nin sebep olduğu) hücrelerin hızlanmış çıkışıyla meydana gelir. Ayrıca bir grup hastalıkta bronşiyal astım, saman nezesi gibi, allerjik iltihabi reaksiyonlarda ve parazitik enfeksiyonlarda eosinofili sayısında artım vardır (**eosinofili**). Bunun ötesinde belli bazı sistemik hastalıklarda, dolaşımdaki kanda lökosit sayısı düşer. Tifoda, virusların neden olduğu enfeksiyonlarda, riketsiyal ve protozoal enfeksiyonlarda "lökopeni" görülür. Lökopeni aynı zamanda, ileri safhada kanser ve tüberküloz hastalarında görülür. Bakteriyel enfeksiyonlar genelde lökositozis'e neden olur; fakat enfeksiyöz mononükleozis, boğmaca, kabakulak ve kızamık gibi, virütik hastalıklarda "lenfositozis" görülür.

İltihapta Lenfatikler ve Lenf Düğümleri

İnsan vücudunda kan damarları dışında endotel ile döşeli ince kanallardan oluşan bir sistem daha vardır. Buna "*lenfatik vasküler sistem*" denir. Bu lenf damar sistemi, hücre dışı sıvının toplanması ve yeniden kan damarlarına verilmesinde yardımcı olur. Toplanan ve taşınan bu sıvıya "lenf sıvısı" adı verilir. Lenf akımı kan akımının tersine, yalnızca kalbe doğru olmak üzere tek yönde hareket eder. Lenfatik kapillerler çeşitli dokularda ince ve kör uçlu damarlar şeklinde başlar. Bunlar yalnız tek tabaka endotelyumdan ve bazal laminadan oluşmuştur. Lenf damarları ile venös kan akımı arasında direkt bağlantılar vardır. Başlıca bağlantı torasik kanal ve sağ lenfatik kanal ile vena subclaviaya geçerek vena cava süperior'dan genel dolaşıma katılır. Genelde inanılır ki, bu başlıca bağlantıdır; fakat tek bağlantı değildir. Lenf damarları; beyin, kıkırdak ve kemik iliği gibi, organlar dışında vücudun her tarafında bulunur.

Lenf yollarına giren bakteriler, en yakın lenf düğümüne gelir ve burada destrüksiyona uğrar. Enfeksiyonun neden olduğu lenf nodüllerindeki iltihap, ağrılı bir şişme ile karakterizedir ve **lenfadenitis** adı verilir. Kan akımı artışı, makrofaj ve lenfosit aktivasyonu ile hücre sayılarında artma sonucu lenf düğümü şişer. **Lenfadenopati**, herhangi bir nedenle (iltihap/tümör) büyümüş ve palpe edilebilen lenf nodüllerine verilen genel bir addır. Yüzeyel lenf düğümleri etkilenmiş ise, bunlar dokunma ile kolaylıkla hissedilebilir (palpe edilebilir). Lezyonlu dişlerin bulunduğu bölgede, çene altı lenf düğümlerinin iltihap nedeniyle şiştiği bilinir. Lenf düğümlerindeki bu büyüme, hem bir kitle şeklinde ele gelmesi, hem de hassas olması ile dikkati çeker. Lenf düğümleri, enfeksiyonlara karşı sağlam bir barajdır. Fagositoz nedeni ile koruyucu bir fonksiyonu vardır. Lenf düğümündeki bu savunma hattı çoğu zaman, enfeksiyona karşı başarılı olmaktadır. Gerçi bazı durumlarda, bu hat aşılır ve enfeksiyon elemanları büyük lenf yollarına, oradan da kan damarlarına yayılır ve bakteriyemi ile sonuçlanabilir. Enfeksiyonun yalnızca lenf yollarına lokalize olanları, **lenfanjitis** olarak adlandırılır. Lenf yolları ayrıca, malign tümörlerin özellikle karsinomaların metastaz yollarıdır. Palpe edilebilen ve ağrısız lenf nodülü büyümelerinde, lenfoid dokunun malign tümörleri yönünden uyanık olmak gerekir.

IMMUN SİSTEM (BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ)

İnsan vücudu, kendi doku ve organlarını hasara uğratacak tüm mikroorganizma ve toksinlere karşı direnç gösterme yeteneğine sahiptir. Bu özelliğe immunite (bağışıklık)denir. Mikroplara karşı vücut savunması, iki tip reaksiyonla oluşur. İmmunitenin bir bölümünü, (1)**doğal** (innate, doğuştan, nonspesifik, natural, tabii) diğer geniş bir bölümünü ise, (2)**adaptif** (kazanılmış, akkiz, spesifik, edinsel), immunite oluşturur. Adaptif immunite çok güçlü korunma sağlar ve bu bölümün konusudur. Vücut, bakteriler veya toksinlerle karşılaşıncaya kadar, adaptif immuniteye sahip değildir.

Doğal (Doğuştan) İmmunite: Bunlar vücudumuzda doğuştan var olan doğal savunma bariyerleridir. Organ ve dokulara özgün olan başlıca komponentleri şu şekilde özetleyebiliriz. İstilacı mikroorganizmalara karşı, deri ve mukozalar (gastrointestinal ve solunum yolu) gibi, anatomik ve fizyolojik bariyerler. Yutulan mikroorganizmaların, midenin asit sekresyonlarıyla ve sindirim enzimleriyle haraplanması. Gözyaşı ve tükrük salgılığında bol miktarda bulunan enzim (lizozim) etkisi. Solunum yollarında silier aktivite söz konusudur. Eğer mikrop bu bariyerleri bir nedenle geçerse, fagositik elemanlar (nötrofil lökositler ve makrofajlar) ve doğal öldürücü hücreler (NK) ve dolaşımdaki pek çok plasma proteinleri ki, en önemlileri kompleman sistem proteinleridir. Ayrıca ateş ve akut faz reaksiyonları sayılabilir.

Doğal immun yanıt, pek çok enfeksiyondan korunmada ve bunların konturolunda etkilidir. Gerçi bir çok patojenik mikrop, bu setleri aşabilir. Bundan sonra bu enfeksiyonlardan korunmak için, daha güçlü mekanizmalar söz konusu olur. Bu da adaptif immunite ile olur.

Adaptif (Kazanılmış) İmmunite: (1)Pasif ve (2)aktif olmak üzere iki tip altında incelenir.

Pasif İmmunite: Bu immunite türü, **doğal** olarak oluşabildiği gibi, sonradan **kazanılmış (akkiz)** olarak da edinilebilir. Bulaşıcı bir hastalığa karşı koruyucu amaçlı, bir başkasının ürettiği antikorların kullanılması pasif immunitedir. Annede üretilen antikorlar, *doğal pasif immunite* ye örnektir. Doğal olarak anneden, plasenta yoluyla gelişmekte olan fetusa antikor geçişiyle olur. Bu antikorlar yeni doğmuş bir bebeği, bağışıklık sistemi olgunlaşıncaya kadar ki zaman içinde korur. *Kazanılmış pasif immunite*: Bu tip immunite, bir mikroorganizmaya karşı daha önceden antikor üretmemiş bir insana, yapay olarak antikor enjeksiyonuyla edinilebilir. Bir mikroorganizmanın oluşturduğu hastalığa karşı acil korunma sağlama amacıyla yapılır. Daha önce aynı mikroorganizmanın yol açtığı hastalığa yakalanıp, bu mikroorganizmalara karşı antikor üreten bireylerden alınan antikorların ilgili kişiye verilmesiyle sağlanır (veya söz konusu antijene karşı aktif olarak immunize edilmiş hayvandan alınan antikorlar da kullanılır). Pasif immunitenin bu tipinde korunma kısa süreli (2-3 hafta), fakat etki çok çabuktur. Bunun kullanılma sebebi hazır olmayan immun sistemin antikor üretinceye kadar ki zamanda, hastalığın gelişebilecek olmasıdır. Bu nedenle acil hazır antikor verilir. Kazanılmış pasif immunite için, hepatitis B immunoglobulin (HBIg) örnek verilir. Riskli grupta olan dişhekimliği personeline, iğne kazaları veya diğer kazalardan sonra, kişinin hepatitis B ye karşı immunitesi yoksa, koruyucu olarak yapılır.

Aktif İmmunite: Aktif immunite de **doğal** olarak oluşabilir veya sonradan yapay olarak edinilebilir **(kazanılmış)**. Bir mikroorganizma hastalığa yol açtığında ortaya çıkan immunite doğal olarak oluşmuştur. Eğer vücut hastalığı atlatırsa, bu mikroorganizmanın ilerideki ataklarına karşı korunma sağlar. Aktif immunite elde etmenin az riskli yolu, kazanılmış yolla (yani yapay) olabilir. Bir kişiye patojenitesi zayıflatılmış; hastalığa neden olamayacak, fakat immuniteyi uyaracak antijen özelliğini koruyan ölü/ canlı mikroorganizmalar veya ürünleri yedirilir veya enjekte edilirse, buna **aşı**, yapılan işleme de **aşılama** denir. Aşılamadan sonra karşılaşılan patojenik mikroorganizmaya karşı immun sistem yanıtı, daha güçlü, daha hızlıdır ve hastalığın ilerlemesini önler. Aktif kazanılmış (akkiz) immunitenin bu şekline, **immunizasyon** (bağışık kılma, bağışıklık kazandırma) denir. Bu bağışıklık geliştirme, antijenlerin hastalık oluşturma riskini düşürür; çünki immun sis-

temi hastalık kaynağı olan, mikroorganizmanın ataklarına karşı koyacak bir biçimde hazırlar. Bazı durumlarda yeterli korunma için, antijenle birden fazla karşılaşılması gerekmektedir. Aşılama yoluyla bağışıklık geliştirme, çocukları ve yetişkinleri pek çok hastalıktan korur. Örneğin dişhekimliği personeli, mesleki risk olarak karşılaşmaları olası olan hepatit B virusuna karşı aşılanmalıdır.

İmmun sistem, bir deyim olan "iki tarafı keskin kılıç" a benzetilir. Bir yandan mutlak intakt (sağlıklı) immuniteye bağımlıyız. İmmun yetmezlik olarak yorumlanan durumlarda, ortaya çıkan immun savunmadaki defektler, vücudu enfeksiyonlara ve tümörlere karşı zayıf duruma getirir. Diğer yandan immun sistem, transplante dokulardaki reddin asıl sorumlusudur. Hiperaktif immunite (allerji) veya kişinin kendi dokularına karşı immunite (otoimmunite) gibi durumlarda, direnç zayıflığına ve hatta fatal (ölümcül) hastalığa neden olabilir.

İmmun Yanıtın Temel Tipleri:

Bir antijene karşı gelişen immun yanıt, iki şekilde ortaya çıkabilir: (1)Humoral (sıvısal) yanıt ve (2)hücresel (hücre bağlantılı, hücrenin yönettiği) yanıt. Humoral yanıt, antikor üretimine dayanır. B lenfositler humoral yanıtın baş aktörüdür. Antikorları üreten plasmasitleri oluşturur. İmmun sistemin diğer ana mekanizmasını oluşturan hücresel immun yanıt ise, T lenfositlerin yalnız çalışması veya makrofajlar tarafından desteklenmesini kapsar. İmmun sistemin hücresel bölümü, her iki ana yanıtı da ayarlar. Bu nedenle humoral ve hücresel yanıtlar birbiriyle ilişkilidir.

Bellek ve İmmunite: Bellek, immun sistemin önemli bir işlevidir. İltihap yanıtında bellek yoktur. İmmunitenin, iltihabi yanıttan farkı budur. Belli lenfositler ilk karşılaşmadan sonra, antijen bilgisini hafızalarında tutar. Bu nedenle, antijenin ikinci defa vücuda girmesinde oluşacak immun yanıt, daha hızlı ve daha güçlü olacaktır. Bellekteki eski bilgiye dayanarak bu antijene karşı verilen bu artmış yanıta, **immunite** denir.

İMMUN REAKSİYONLAR

İltihabi reaksiyonlar; herhangi bir tip iritana, etkilenen dokularda yanıt olarak meydana gelen nonspesifik savunma reaksiyonları veya hastalık oluşturan reaksiyonlardır. Öte yandan, **immun reaksiyonlar**; bir yabancı molekülün antijen olarak dokuya girmesiyle oluşan, spesifik savunma yanıtları veya hastalık oluşturan yanıtlardır. Genelde bu reaksiyonlar, yabancı moleküllerin zararlı etkilerini nötralize etmek üzere, spesifik anti-moleküllerin (antikorlar) oluşumuyla karakterlidir. İmmun yanıt; iltihabi yanıt gibi, vücudu zedelenmelere karşı, özellikle mikroorganizmalar gibi, yabancı maddelere karşı savunur. İmmun yanıt, iltihabi yanıttan farklıdır. Vücuda ikinci kez giren yabancı maddeyi hatırlama kapasitesine sahiptir ve bu özelliğinden dolayı daha hızlı bir şekilde savunmaya geçer. Söz konusu molekülü ve hücrelerin natürü, strüktürü ve karakteristiklerini incelemek, immun reaksiyonlardaki mekanizmaları aydınlatacaktır. Bu nedenle lenfositler, immun sistemle ilgili diğer hücreler, antijenler, antikorlar ve kompleman sistemi açıklamaya çalışalım. İlk önce immun yanıta katılan hücreler olarak lenfositleri, (B ve T lenfositler, doğal öldürücü hücreler), makrofajları ve dendritik hücreleri (antijeni sunan hücreler) görelim.

Lenfositler: İmmun yanıta ilk katılan beyaz kan hücresi, lenfositlerdir (immunosit). Bu hücreler antijeni tanıma ve yanıt verme yeteneğinde olan hücrelerdir. Lenfositler diğer beyaz kan hücreleri gibi, kemik iliğindeki kök hücreleri (stem cells) olarak adlandırılan prekürsörlerinden türer. Lenfositler beyaz kan hücre topluluğunun %20-25 ini oluşturur. Bunlar antijene duyarlı (antijeni tanıyan), uzun yaşam süreleri olan gezici hücrelerdir. Farklı tipte lenfositler, farklı fonksiyonlara sahiptir. Bunlar üç tiptir. B lenfositler (B hücreler) ve T lenfositler (T hücreler) olmak üzere iki ana hücre topluluğu vardır. Üçüncü tip lenfosit, doğal öldürücü (katil) hücre olarak adlandırılır. Bu tip lenfosit, vücudun doğuştan gelen bağışıklığın bir parçasıdır. Doğal öldürücü hücreler, yabancı olarak gördükleri hücreleri spesifik antijenler olmadan da parçalama yeteneğine sahiptir. AIDS gibi, birçok immun defektli hastalıklarda doğal öldürücü hücrelerde fonksiyon bozuklukları vardır,

hücre olağan işlemini yapamaz.

Tüm bu lenfositleri, morfolojik yönden birbirinden ayırma olanağı yoktur. Ancak yüzeylerinde gelişen farklı işaretler (bunlar yüzey molekülleri, reseptörler, markır, belirteç olarak da adlandırılır) yardımıyla ayırt edilir. Bu yüzey molekülleri, immunohistokimyasal yöntemler ile boyanarak, lenfositlerin farklı alt gruplarının tanımlanmasında kullanılır. T hücreler, yüzeylerindeki fonksiyonlarıyla ilişkili moleküllerin özelliklerine göre sınıflanır. Bu, CD harfleriyle simgelenen bir sistemle yapılır ve T CD4+, T CD8+ gibi adlandırmalar yapılır.

Bir grup prekürsör lenfosit, olgunlaşacağı ve prolifere olacağı timus'a göç eder. Buradan sonra yerleşecekleri ana kaynak olan periferal lenfoid organlar[x] (lenf düğümleri, dalak, tonsiller) ve gastrointestinal traktüs gibi nonlenfoid organlara gider, yerleşir ve olgunlaşır. Timus bağımlı olan bu hücrelere **T** hücreler denir. Timus, göğüsün üst bölümünde lokalize bir lenfoid organdır. Çocuklarda oldukça büyüktür, yetişkin bireylerde giderek küçülür. Hücrelerin diğer bir grubu, insanlarda henüz kesinleşmemiş olmakla beraber, olgunlaşma yerine (kemik iliği ve fetus karaciğeri) giden lenfositler **B** hücreleri olarak bilinir. Tavuklarda bu hücrelerin maturasyon yeri, "bursa of Fabricius" (Fabrikus kesesi) olduğundan B hücre adı buradan gelir. Organizmanın bir antijene karşı reaksiyonlarında, bu her iki hücre de rol oynar. Antijenler lenfositleri uyardıklarında, zedelenen bölgeye göç eder.

B Lenfositler: Periferal kandaki lenfosit topluluğunun %10-20 sini B lenfositleri oluşturur. B lenfositerinin bir grubu, antijen uyarısı ile plasma hücrelerine dönüşür. Bu plasma hücreleri gerektiğinde antijenlerle savaşacak spesifik antikorları yapar. İkinci tip B hücresi, **bellek hücresi'** dir. Bu tip B lenfositleri, daha önce karşılaştıkları antijenlerin bilgilerini belleklerinde saklar. Bu hücreler aynı antijenle tekrar karşılaşıncaya kadar sessiz kalır. Aynı antijenin varlığında çok daha hızlı ve daha güçlü bir yanıt verir. Aynı zamanda bu hücre kendini klonlar veya benzerini yapar. Bütün bu yeni oluşan hücreler, eski karşılaştıkları antijenleri tanır. B lenfositler, sıvısal bağışıklık (humoral immunite) yanıtından sorumludur.

T Lenfositler: Periferal kandaki lenfosit topluluğunun % 60-70'ini T lenfositleri oluşturur. T lenfositlerinin farklı tipleri, farklı fonksiyonlara sahiptir. T hücreleri, yüzeyinde bulundurduğu antijene özgü reseptörlerle tanınır. Yüzey CD4 antijenlerle tanımlanan (CD4 molekülü taşıyan T lenfositi) ve CD8 antijenlerle tanımlanan (CD8 molekülü taşıyan T lenfositi) olmak üzere iki ana alt grubu vardır.

CD4+T hücreler, **yardımcı** (helper) **T** hücrelerdir. Bu hücreler Th1 ve Th2 hücreler olmak üzere ikiye ayrılır. Bunlar sitokinler salgılar; immun yanıtın düzenlenmesinde yardımcı olur. B lenfositlerinin işlevini arttırır (plazma hücrelerine dönüştürme ve antikor yanıtını hızlandırma) ve makrofajlara etki ederek, aktivitelerini (öldürme yeteneklerini) arttırır.

CD8+T markır (belirteç) taşıyan hücreler, sitokinler salgılar ve direkt öldürmede daha etkilidir. Özellikle tümör hücrelerini, virusla enfekte hücreleri ve antijen taşıyan hücreleri öldürme yeteneğindedir. **Sitotoksik** (cytotoxic) **T,** hücreler olarak adlandırılır. T hücrelerinin % 60'ı CD4 oluşturur, halbuki CD8 % 30'u oluşturmaktadır. Lenfositlerdeki CD 4+, CD 8+ oranı, sağlıklı bireylerde yaklaşık ikiye/ birdir. Daha önce karşılaştığı antijenle tekrar karşılaştığında süratle ve daha güçlü olarak yanıt vererek sitotoksik T hücrelerinin oluşumuna neden olur. Bu hücrelere, **bellek** (memory) **T** hücresi denir.

[x]Lenfoid organlar; (1) kemik iliği, timus, santral (primer) lenfoid organlar ve (2) dalak, lenf düğümü, lenfoid nodüller, tonsiller, apendiks, ileum Peyer plakları, periferal (sekonder) lenfoid organlar olmak üzere iki gruba ayrılır. Lenfositlerin nodüler birikimiyle oluşan ve lenfoid nodül adı verilen, küçük lenfoid doku birikimleri; sindirim (tonsiller, Peyer plakları, apendiks), solunum, üriner ve üreme sistemleri mukozalarında bulunan "mukoza ilişkili lenfoid dokuyu" (MALT) oluşturur[1].

Doğal Öldürücü Hücreler: Bu hücreler yapısal olarak lenfositlerden bir derece büyük hücrelerdir ve granüllü hücreler olarak adlandırılır. Periferal kan lenfositlerinin % 10-15'ini bunlar oluşturur. Bu hücreler, çeşitli saldırılara karşı savunmanın ilk hattını oluşturan doğuştan mevcut olan immun sistemin bir parçası olarak sınıflanır. Bu hücreler, virusla enfekte hücreler olduğu kadar tümör hücrelerini de öldürme yeteneğine sahiptir. Doğal öldürücü hücre (natural killer cell), antijeni tanımaz ve bu nedenle, hem antijen ürünlerine hem de antijen sunan hücrelere gereksinim duymadan işlevini yapar. Bu nedenle bu hücreler çok çabuk mobilize olurlar.

Makrofajlar: Bir antijene karşı immun yanıtta makrofajlar mutlak gereklidir. Bu hücreler iltihabi durumlarda bağ dokusunda bulunur. İltihap ile immun yanıt arasında bir bağlantı görevi üstlenir. Makrofajlar yabancı cisimlere karşı fagositozda aktif rol oynayan hücrelerdir. Tümör hücrelerini doğrudan öldürme kapasiteleri vardır. Ayrıca bu makrofajlar, lenfositlere etki eden bir madde, interlökin-1 (IL-1) salgılar. Geçikmiş tip hipersensitivite (hücresel bağışıklık) reaksiyonlarında rol oynar ve hatta B ve T lenfositlerin, lenfokin olarak adlandırılan sitokinler salgılamasını sağlar. Farklı sitokinlerin farklı işlevleri vardır. Bunlar makrofajları aktifleştirebilir ve makrofajların yabancı hücreleri yok etme yeteneklerini arttırabilir. Sitokinler aynı zamanda lökositleri, fibroblastları ve endotel hücrelerini etkiler. Keşfedilen ilk sitokinlerden biri, interferondur. T lenfositler ve makrofajlar tarafından (immun sistem dışındaki hücrelerce de) üretilen interferonlar, antiviral özelliklere sahip, protein ailesindendir.

Vücuda giren istilacılar (bakteri), makrofajlar tarafından fagosite edilir, makrofajlar bu süreçte antijenleri işler ve bu antijenleri hücreden- hücreye ilişki ile direkt olarak hem B ve hem de T (CD4+ T) lenfositlerine sunar, tanıtır. Lenfositlere yapılan bu uyarı, bunların lenfoid dokudan zedelenen bölgeye hareketlenmelerini ve interlökin-2 (IL-2) salgılanmasını sağlar. Fagositoza ek olarak makrofajlar, antijen tanıtıcı hücreler olarak da işlev yapar. Aktif hale geldiklerinde, fonksiyonlarını daima güçlendirebilir. Lenfositlerden farklı olarak makrofajlar, daha önce karşılaştığı antijeni tanımaz ve her karşılaşmada yeni aktifleşmeye gerek vardır. Daha fazla bilgi için, s. 6'ya bakınız.

Antijen Sunan Hücreler: İmmun sistemde mikrobiyal antijenleri zaptedip, bunları lenfositlere arz eden özelleşmiş bir çok hücre tipi vardır. Bunların en önde geleni, dendritik hücrelerdir. Hücresel bağışıklığın oluşması için, makrofajlar veya diğer antijen sunan (tanıtan) hücrelerin (epiteldeki Langerhans hücreler, folliküler dendritik hücreler ve B hücreleri içeren heterojen bir hücre popülasyonu oluşturur) varlığı mutlak gereklidir. Bu hücreler, yabancı antijeni işleyerek T hücrelerine sunar. T hücreleri, serbest antijenler tarafından tetiklenemez. Bu yönden B hücreler, T hücrelerden farklıdır.

Dendritik Hücreler: Dendritik (ince ipliksi sitoplazmik uzantılı) bir morfoloji gösteren hücrelere, dendritik hücre denir. Bunlar birbirleriyle anastomozlaşan uzantılara sahiptir. Farklı fonksiyona sahip iki tipi vardır.

1) İnterdijite Dendritik Hücreler: Bunlar nonfagositik hücrelerdir. Yaygın olarak epidermisde bulunur. Bunlara Langerhans hücreleri denir. Dendritik hücrelerin dağılımı ve yüzey moleküler görüntüsü, bu hücreleri antijenleri CD4+ T hücrelerine sunmaları için, en uygun hale getirir. Benzer hücreler lenfoid dokularda ve kalb – akciğer gibi, pekçok nonlenfoid organın interstisyumunda bulunur. Bu hücrelerin antijeni bulundurma, T lenfositlerine sunma ve T lenfositlerinin uyarılmasında çok önemli katkısı vardır.

2) Folliküler Dendritik Hücreler: Folliküler dendritik hücreler isminden de anlaşıldığı gibi, primer olarak dalak ve lenf nodüllerindeki lenfoid folliküllerin germinal merkezlerinde lokalizedir. Bu hücreler IgG için, Fc reseptörleri taşır. Bu reseptörler antijeni, antikora kenetler.

Antijenler: Antijenler, antikor oluşmasına neden olabilen, sonra da bu antikorla reaksiyona giren yabancı veya otojen maddelerdir. Diğer bir tarif olarak, vücut kendi immun sistemiyle yabancı maddelere karşı savunur. Bu yabancı maddeler, antijenler olmaktadır. Antijenler genelde proteinlerdir. Çoğunlukla mikroorganizmalar veya bunların toksinleridir. Tümör hücreleri veya virusla enfekte hücreler gibi, değişmiş insan hücreleri de antijen olabilir. Organ transplantları, doku greftleri veya uyumsuz kan transfüzyonları olarak, insan dokusu, antijen gibi davranır. Otoimmun hastalıklar olarak adlandırılan hastalıklarda, bireyin kendi vücut dokuları antijen olabilmektedir. Antijenler genellikle yüksek molekül ağırlıklı maddelerdir. Düşük molekül ağırlıkta maddeler (haptenler), eğer protein molekülleri taşırsa antijenik olabilir. Antijenler genelde proteinler, polisakkaritler, polipeptidler veya nükleik asitlerdir. En yaygın antijenlere örnek; (1)bakteri yüzeyindeki polisakkaritler, (2)serum proteinleri, (3)lipoproteinler, (4)besin proteinleri, (5)bitki proteinleri (polenler) dir.

Antikorlar: Antikorlar serumda dolaşan kompleks protein molekülleridir. Dalak ve lenf nodüllerinde olduğu kadar, aynı zamanda tükrük, ter, idrar, süt gibi, vücut sıvılarında da bulunur. Antikorlar, immunoglobulinler olarak adlandırılan ve (Ig) ile simgelenen, gamma globulinlerdir. Tüm plazma proteinlerinin %20'sini oluşturur. Bu spesifik proteinler, bir yanıt olarak spesifik antijenlere karşı plasma hücreleri tarafından üretilir. Beş farklı temel tip antikor vardır. IgG, IgM, IgA, IgE, ve IgD. Bunların hepsi aynı temel yapıya sahiptir; fakat farklı şekilde dizelenmiştir. Birbirinin aynı iki ağır ve hafif polipeptid zincirinden oluşan bir Y harfi şeklindedir. Bütün immunoglobulinlerde ağır zincirin bir ucunda parelel olarak hafif bir zincir bulunur. Immunoglobulin molekül tiplerine göre bu tür en az 2 ve en fazla 10 çift bulunur. Bu molekülde sabit ve değişken bölgeler vardır. Hafif ve ağır zincirlerin paralel olduğu bölge, değişken bölge olarak adlandırılır. Burası antijenin bağlandığı bölgedir ve herbir antikora özgü olmak üzere farklıdır. Sabit bölge ise, hücre yüzey reseptörlerine ve komplemana bağlanan bölgedir. Bu bölge bütün antikorlarda aynıdır.

Immunoglobulinler içinde IgG, serumda sayıca en fazla olanıdır, serum immunoglobulinlerin %80'ini oluşturur. Sekonder yanıtta ilk gelişen ve opsonizasyonda söz konusu olan antikor, bu IgG dir. Komplemanı aktifleştiren (klasik yol) antikor, bu IgG'dir, diğeri IgM'dir. IgM, dolaşımdaki immunoglobulinlerin hacim olarak en büyüğüdür. Antikorlar içinde ilk yanıtı veren antikordur, komplemanı aktifleştirir. IgG, IgM ve IgA dolaşımdaki antikorların %95'ini oluşturur. IgA, mukozal immunitenin önemli bir mediyatörüdür, tükrük ve gözyaşı gibi, salgılarda en bol bulunan antikordur. IgE, allerjik reaksiyonların antikorudur. Serumda çok düşük, önemsenmeyecek yoğunluklardadır. IgE nin dokulardaki mast hücreleriyle ve kandaki bazofillerle ilişkilidir. IgD, yakın zamanda bulunan ve serumda en düşük yoğunlukta (%1) olanıdır. B hücrelerinin yüzeylerinde bulunur, salgılanmaz.

Antijenle birleşen antikorlar, antijen- antikor kompleksi olarak da adlandırılan **immun kompleksleri** yapar. Immun komplekslerin oluşumu, genelde antijeni inaktif hale getirir. Bir özel antikorun kandaki seviyesi, antikor titer olarak adlandırılır ve laboratuvar testleriyle ölçülür. Bu ölçüm, bazı enfeksiyöz hastalıkların tanımında yardımcı olur.

Kompleman Komponentleri: Bu bölüm için, s. 20' ye bakınız.

İMMUNOPATOLOJİ

İmmunopatoloji, immun reaksiyonların neden olduğu hastalıkları inceler. "**İmmunopatoloji**" terimi, iki zıt kelimenin birleşmesinden meydana gelmiştir. "**İmmunite**" bir ajan veya mikroorganizmaya karşı, özel koruyucu yanıtı işaret eder. "**Patoloji**" ise, hastalıkları araştırma olarak tanımlanır. Bu nedenle immunupatoloji kelimesi, koruyucu immun yanıtın, doku hasarı ve hastalığa neden olabileceğini akla getirir. İmmun yanıt, hastalık oluşturacak antijenlerden vücudu korur; fakat aynı zamanda işlev bozukluklarında, kendi dokularının hasarlarına neden olabilir. İmmunopatoloji, immun sistemin yanlış işlevinden dolayı ortaya çıkan hastalıkları içerir. Hipersensitivite reaksiyonları ile otoimmun hastalıklar, immun yanıtın neden olduğu doku hasarlarına örneklerdir.

HİPERSENSİTİVİTE HASTALIKLARI (AŞIRI DUYARLIK REAKSİYONLARI)

Bazı antijenlere (endojen-ekzojen) karşı gelişen aşırı immun yanıt, doku hasarlarına neden olur. Bu tür doku hasarları hipersensitivite (aşırı duyarlık) reaksiyonları olarak adlandırılır. Ortaya çıkan immun yanıt, organizmaya yarar yerine zarar verir. Oluşan reaksiyonlarla doku hasarı meydana gelir. Gerçi hipersensitivite reaksiyonları abartılı yanıtlardır ve immun yanıtın sonucu olarak doku destrüksiyonları oluşur. Buradaki immun yanıt, mikroorganizmalarla savaşırken ve hastalığa karşı vücudu kororken ortaya çıkan reaksiyonlardır. Hipersensitivite reaksiyonları, meydana getirdikleri hastalıkların immun mekanizmalarına göre dört tipte incelenir. Bunların ilk üçü, antikorlarla oluşan hasarlardır ve ani yanıt olarak ortaya çıkar. Dördüncü hücreseldir ve geç tip bir yanıttır.

Tip I Hipersensitivite Reaksiyonu (Anafilaktik- Erken Tip Hipersensitivite)

Tip I hipersensitivite, daha önceden karşılaşılmış olan bir antijene (polen, lateks, penisilin gibi) karşı aniden (çok hızlı- dakikalar içinde) ortaya çıkan ve öldürücü olabilen şiddetli bir reaksiyondur. Alerjik reaksiyonlara neden olan antijenlere, "alerjen" ler adı verilir. Bu antijenler organizmaya deri, solunum veya gastrointestinal yoldan girebilir. İlk karşılaşmada plasma hücreleri, antijene bir yanıt olarak IgE üretir. Bu olaya duyarlaşma denir. Bu süre birkaç haftadan birkaç yıla kadar uzayabilir. Bu IgE moleküllerinin, ikinci veya daha sonraki buna uygun spesifik antijenlerle (alerjen) karşılaşmalarında ortaya çıkan etkileşme so-nucu mast hücreleri ve basofillerden histamin ve seratonin içeren granüllerin salınmasına (degra-nulasyon) yol açar. Bu da eosinofil birikimine neden olur. Degranulasyona neden olan faktörler, anafilatoksinlerdir (C3a ve C5a). Bir uçta basit bir saman nezlesini (lokal anafilaksi), diğer uçta ölümlere neden olan anaflaktik şoku (sistemik anafilaksi) görürsünüz.

Bu tip sensitivite, yalnızca keyif kaçırıcı saman nezlesinden (alerjik rinit), daha ciddi olan haraplayıcı bronşiyal astıma ve en son olarak da dokunun şişmesine ve bronşiollerin konstraksiyonuna (bronkospazm) neden olarak, bireyin soluyamaması (larengeal ödem) ile fatal (ölümcül) olabilen sistemik anafilaksiye (alerjik şok) kadar gider. Derideki ürtiker (kurdeşen) ile egzama, ilaç alerjisi ve besin alerjisi bu gruptadır.

Tip II Hipersensitivite Reaksiyonu (Sitotoksik Reaksiyon)

Tip II hipersensitivitede, söz konusu hedef hücreler (eritrosit, farklı hücre ve bazı dokulardaki hedef antijenler), (1)kompleman veya (2)fagositoz aracılığıyla lisize uğratılır.

Doku hücrelerinin membranlarındaki spesifik yüzey antijenlerine karşı antikorlar (IgG ve IgM) gelişir. Bu antikorlar antijene Fab bölümüyle bağlanırken diğer taraftan Fc bölümüyle de komplemana bağlanır. Kompleman sistemi devreye girer, klasik yol ile aktivasyona uğrar (C5- 9 membran atak kompleksi) ve litik etki ortaya çıkar. Bu olay (1)komplemana bağımlı sitolitik etkidir. Diğer yol (2)antikora bağımlı olarak gelişen hücresel sitotoksisitedir. Antikor (IgG) ve kompleman fragmanı (C3b) ile kaplı (opsonize) hücreler kolaylıkla fagosite edilir. Antikorun Fc bölümü ilgili reseptör taşıyan hedef hücreyle direkt reaksiyona girer.

Bu tip reaksiyonlar kan nakli uyuşmazlıklarında, kişinin kendi kan hücrelerine karşı gelişen otoantikorların neden olduğu otoimmun hemolitik anemilerde, Rh (Rhesus) uyuşmazlıklarında görülen (Rh negatif annede, bebek pozitif ise) yenidoğanın hemolitik anemisinde (eritroblastozis fetalis) ortaya çıkar. Eritroblastozis fetalisde, fötal (fetusa ait) eritrosit antijenlerine karşı annede gelişen antikorların (IgG) reaksiyonu söz konusudur. Anne antikorları plasentaya geçer ve bebeğin kırmızı kan hücrelerini (eritrositleri) yok eder (hemolitik anemi). Akciğerde alveollerin ve böbrekte glomerüllerin bazal membranlarını tutan, Goodpasture sendromunda, trombositlerin destrüksiyonu sonucu ortaya çıkan, idiyopatik trombositopenik purpura ve bazı organ nakil retleri (greft reaksiyonları) örnek verilir. Penisilin verilmesinden sonra ortaya çıkan hemoliz, ilaç reaksiyonuna diğer bir örnektir.

Tip III Hipersensitivite (Immun Kompleks Hastalıklar)

Spesifik antijenle birleşen antikorların oluşturduğu antijen-antikor (immun) kompleksleri, belli bölgelerde damar içinde biriktiklerinde kompleman sistem aktivasyonuna ve sonrada bu kompleman fragmanları lökositleri bu bölgeye çekerek, akut iltihaba yol açar. Bu komplekslerdeki antijenler, mikrobiyal proteinler gibi, ekzojen antijenler veya nükleoproteinler gibi, endojen antijenler olabilir. İmmun komplekslerin bir bölgede birikmesi, mutlak hipersensitivite hastalığı anlamında değildir. Bir çok immun yanıtta antijen- antikor kompleksleri üretilir ve bu komplekslerin fagosite edilme olayı, olağan antijen yok etme mekanizmasını anlatır. İmmun kompleks aracılı zedelenmeler, kompleksler dolaşım içinde şekillenirse olay sistemiktir ve pek çok organda birikim yapar veya özellikle böbrekler, eklemler ve deri gibi, belli bazı organlarda lokalize kalabilir.

Sistemik İmmun Kompleks Hastalığı: Sistemik immun kompleks hastalığı patogenezi üç fazda incelenir: (1)Dolaşımda antijen- antikor komplekslerinin oluşması, (2)bu immun komplekslerin değişik dokularda birikimi ve (3)vücutta yerleştiği alanda bir iltihabi reaksiyonu başlatmasıdır.

Dolaşımda oluşan antijen- antikor komplekslerinin böbrek glomerüllerine ulaşıp- ulaşamayacağı söz konusudur. Bu nedenle komplekslerin büyüklükleri önemlidir. Oluşacak olan immun kompleksin büyüklüğü ve serumdaki antijen/ antikor arasındaki orana bağlıdır. Antikorların aşırı bir şekilde fazlalığında, bir çok antikor molekülü tek bir antijen molekülü ile birleşecektir ve hacım olarak çok büyük kompleksler oluşturacaktır (şek1). Bunlar dolaşımda eriyik halinde bulunmazlar, presipite olurlar; yani çökelirler. Ayrıca bunlar komplemanla da birleşebilme özelliğindedir. Bu tür kompleksler böbreğe ulaşamadan mononükleer fagositik sistem hücreleri tarafından süratle fagosite edilerek, dolaşımdan elimine edilir. Diğer taraftan büyük bir antijen fazlalığında çok küçük kompleksler oluşacaktır (şek2). Tek antikor molekülü, tipik olarak yalnızca iki antijen molekülüne yapışır ve hacım olarak büyüyemez. Böbrekte birikemeyecek kadar küçük olan böyle kompleksler, komplemana da fikse olamayacaktır. Gerçek patolojik potansiyel bu iki kompleks büyüklüğü arasında bulunmaktadır. Dolaşımdaki antijen miktarı antikora oranla az miktarda fazla olursa (hafif antijen fazlalığında), oluşacak kompleksler orta büyüklükte olacaktır (şek3). Bunlar presipite olmayarak dolaşımda eriyik (solubl) halde kalır. Kolaylıkla fagosite edilemez. Ayrıca bunlar, komplemana bağlanabilecek yeter büyüklüktedir. İşte bu büyüklükteki kompleksler, sistemik sirkülasyonu geçerken, glomerül bazal membranına takılarak granüler bir şekilde birikir. Kompleman sistemin aktivasyonu ile polimorf nüveli lökositler, immun komplekslerin depolandığı bölgeye doğru hücum eder, buralarda birikir ve iltihabi olayın başlamasına neden olur. Böylelikle o bölge dokusu haraplanır. İmmun komplekslerin neden olduğu bir glomerül hastalığı olan "poststreptokokal glomerulonefrit" (immun kompleks glomerulonefrit) buna bir örnektir.

Lokal İmmun Kompleks Hastalığı: Lokal immun kompleks hastalığının bir örneği, Arthus reaksiyonudur. Akut immun kompleks vaskülitis sonucu ortaya çıkan doku nekroz alanlarıyla karakterizedir. Bu reaksiyon daha önceden verilen antijene karşı oluşmuş antikor bulunduran yani önceden immunize edilmiş hayvanının derisine antijen enjekte edilerek, deneysel olarak ortaya çıkarılır.

Tip IV Hipersensitivite (Geç Tip Hipersensitivite, T- Hücre Aracılı)

Aktivatörler, lenfositler olarak bilinen kan hücreleridir. Humoral (sıvısal) yanıt yerine, hücrenin yönettiği (hücresel, hücre bağımlı, hücre aracılı) geçikmiş bir yanıttır. Hipersensitivite reaksiyonu, antikorlar yerine T hücreleri ile meydana gelir. Daha önce bir antijenle tanıtılan T lenfositler, daha sonraki karşılaşmada sitokin salgılayarak makrofajların birikimine ve makrofaj aktivasyonuna neden olur. Bu şekilde granulomlar ortaya çıkar. Bu reaksiyon için geçen zamanın uzun olması, geç hipersensitivite olarak anılır. Tümör hücreleri ve virusla enfekte olmuş hücreler, sensitize T hücrelerince direkt olarak öldürülür.

Bu tip IV hipersensitiviye klasik örnek, tüberküloz tanısında kullanılan PPD (purified protein derivative= saflaştırılmış protein türevi) olarak adlandırılan tüberkülin deri testi (Mantoux) verilir. Önce-ki bir enfeksiyonla tüberküloz basiliyle karşılaşmış veya daha önce (BCG) aşısı olmuş kişilere bu test uygulanırsa, dakikalar içersinde ani olarak değil, intrakutan enjeksiyondan 24- 72 saat sonra (bunun için geçikmiş denir), belirginleşen lokalize eritem (kızarıklık) ve endu-rasyonla (sertleşme) karakterize bir deri reaksiyonu gözlemlenir. Bu tip hipersensitivite; kontakt dermatitis (metal, ilaç, kozmetik ve sabun alerjileri), otoimmun hastalık (Sjögren sendrom), doku grefti (doku aşılama) ve organ nakillerinde meydana gelen uyumsuzluklardan da sorumludur.

OTOİMMUN HASTALIKLAR

Organizmanın kendinden olmayanı tanıma özelliği, immunolojinin temel taşlarından birini oluşturur. Bu ayırımı yapabilen organizma, kendi öz dokularına zarar vermez. Bu temel özellik yitirildiğinde, otoantikorlar oluşur. Otoantikor, vücudun kendi öz dokularının antijenik yapılarıyla reaksiyona giren antikor anlamındadır. Sonuçta bu otoantikorlar organizmanın kendi öz dokularını harablar, vücuda hasar verir. Vücudun kendi öz dokularının yabancı olarak algılanması, ona karşı otoantikor geliştirek immun yanıt oluşturulması olayına, otoimmun hastalık denir. Otoimmun hastalıklar kişinin kendi antjenlerine karşı gelişen immun reaksiyon nedeniyle meydana gelir. Her otoimmun yanıt sonucu otoimmun hastalık gelişecek değildir.

İmmun sistem, vücudun kendi hücreleri ve dokularıyla yabancı maddeleri ayırt etmeyi erken dönemde öğrenir. Bu tanıma ve immun sistemin vücudun kendi hücreleri ve dokularına yanıt vermemesine, **immunolojik tolerans** adı verilir. Otoimmun hastalıklarda, tanıma mekanizması çökmüş ve bazı vücut hücrelerine tolerans kalkmıştır. İmmun sistem bu hücreleri antijen olarak algılamaya başlar. Otoimmun bir hastalık, tek bir hücre tipine veya tek bir organı tutabileceği gibi, daha geniş kapsamlı olarak aynı anda birçok organı da etkileyebilir. Dokular ve hatta bütün organlar hasar görmüş olabilir. Genetik faktörler bir bireyin otoimmun hastalığa yatkınlığında önemli rol oynayabilir ve viral enfeksiyon da etkin olabilir. Buna örnek, pankreatik hücrelere saldıran T hücrelerinin diyabetes mellitusa neden olması verilebilir. Otoimmun hastalıklardan bazıları şunlardır. Otoimmun hemolitik anemi, sistemik lupus eritematozis, romatoid artritis, poliarteritis, tiroidin Hasimato hastalığı, Graves hastalığı (tirotoksikozis), myastemia gravis, Sjögren sendromu ve pemfigus.

İLTİHABIN KİMYASAL MEDYATÖRLERİ

İltihabi reaksiyon bir yanıttır; kan damarları ve hücreler olmak üzere başlıca iki adet yanıt veren ajan vardır. Zedelenen alandaki damar ve hücreler, ne şekilde bir uyarı (mesaj) alır da, buna karşı bir yanıt verir? Burada anahtar soru bu olabilir. Şimdiye kadar bildiğimiz sadece iki çeşit uyarı olabilir. Sinir yolu ve kimyasal ajanlar. Her ikisi de etkilidir; fakat kimyasal yol çok daha önemlidir. Kimyasal mesaj taşıyıcılar (aracılar), genelde **"iltihabın kimyasal medyatörleri"** olarak adlandırılır. Diğer bir anlatımla, iltihabi yanıt oluşmasına aracılık eden kimyasal maddelere, kimyasal medyatörler denir. İltihabi süreç içinde, hücrelerin birbirleri ile iletişim içinde olmaları, şaşırtıcı olmaması gerekir. Bu iletişim, söz konusu olan bu kimyasal medyatörler aracılığıyla olmaktadır. İltihabın başlangıcından onarım aşamasına kadar geçen her safhada yer alır. Bunlar; ekzogenös medyatörler (vücut dışından gelenler) ve endogenös medyatörler (vücut içinde yapılanlar) olarak ikiye ayrılabilir. **Ekzogenös medyatör**lerden en önde geleni, bakteriyel ürünlerdir. Bunlar vasküler geçirgenlik ve lökosit hareketlerinden direkt sorumludur. Bakteriyel enfeksiyonlarda oluşan yanıtlarda belli rolleri vardır. **Endogenös medyatör**ler, daha çok ilgi uyandırır ve daha çok öneme sahiptir; Kimyasal medyatörler, **a)plasma kaynaklı** ve **b)hücre kaynaklı** olmak üzere iki ana grup içinde incelenir. Kompleman, kinin ve koagülasyon sistemleri (faktörleri), plasma kaynaklı medyatörlerdir, ana kaynağı karaciğer dokusudur. Dolaşımda her zaman inaktif olarak mevcuttur ve iltihabi olayda aktivasyon kazanır. Hücre kökenli medyatörler, intrasellüler granüllerde bulunur ve gerektiğinde salgılanır (mast hücreleri içindeki histamin) veya stimulusa yanıt olarak yapılıp salgılanır (lökositler tarafından salgılanan prostaglandin, lenfosit ve makrofajlarca salgılanan sitokinler). Biz bunların detaylarına girmeden özetlemeye çalışacağız.

-- Pekçok medyatör biyolojik aktivitelerini, hedef hücreler üzerindeki spesifik reseptörlere bağlanarak gösterir. Bazı medyatörler ise, direkt enzimatik ve toksik aktiviteyle etki yapar (lizozomal proteazlar ve serbest radikaller).

-- Medyatörler; tek bir hedefe, birden fazla hedefe ve hatta, geniş bir alana etki gösterebilir. Etki yaptıkları hücrenin tipine göre, farklı sonuçlar da ortaya çıkabilir.

-- Aktive olup hücrelerden salındıktan sonra, çoğu medyatör süratle parçalanarak sayıca azalır (araşidonik asit metabolitleri), enzimlerle inaktivite edilir (bradikinin, kininaz ile inaktivite edilmesi), elimine edilir (toksik oksijen metabolitlerine karşı antioksidanlar) veya inhibe edilir (kompleman inhibitör proteinleri)

-- Kimyasal medyatörlerin zararlı etkileri de vardır. Bu nedenle bunların kontrolü ve dengelenmesi önem taşır.

1- PLASMA KAYNAKLI MEDYATÖRLER

Plasma Proteazları (Proteolitik Enzimler)

İltihabi reaksiyondaki pekçok olay, birbiriyle ilişkili, birbirine etki eden plasma kaynaklı; fakat birbirinden farklı üç enzim sistemi tarafından düzenlenir. Bu sistemler; **kinin, pıhtılaşma/ fibrinolitik ve kompleman sistemleri**dir. Bunların hepsi de, Hageman faktörün (pıhtılaşma döngüsünün XII. faktörü) aktivasyonuyla harekete geçer. Hageman faktör, karaciğerde sentezlenen bir proteindir. Endotel zedelenme bölgesinde kümelenen aktif trombositlerle (kan pulcukları), bazal membranla ve kollagenle temas edinceye kadar, dolaşımdaki Hageman faktör, inaktif şekildedir.

Kinin Sistemi

Kan pıhtılaşma sisteminin anahtar komponenti olan Hageman faktörün (faktör XII) aktivasyonuyla, kinin sistemi kaskadı (ardarda gelen- ardışık- reaksiyonlar zinciri; döngü) harekete geçer ve prekallikreini, kallikreine dönüştürür. Kanda inaktif şekilde bulunan ve bir enzim olan kallikrein,

kininojeni parçalar ve bradikinini oluşturur. En önemli kinin, bradikinindir. Kallikrein, bu yıkım olayına aracılık eden bir proteazdır. Hageman faktörün aktivasyonu kallikrein aracılığıyla olabildiği gibi, kan damarı zedelenmesi yanısıra, bakteriyel lipopolisakkaritler (endotoksin) ile de kinin açığa çıkar. Bradikinin'in etkisi kısa sürer; çünki plasma ve dokularda varolan kininazlar tarafından süratle inaktivite edilir. Bradikinin damar dilatasyonuna, damar geçirgenliğinin artımına, düz kas kontraksiyonuna yolaçar ve ağrıya neden olur.

Pıhtılaşma ve Fibrinolitik (Trombolitik) Sistem

Pıhtılaşma ve iltihap içiçe geçmiş olaylardır. Pıhtılaşma, mikroorganizmalara karşı dirençte önemli bir rol oynar. Enfeksiyon alanında pıhtı oluşumu; mikroorganizmaların tutulup hapsedilmesi ve savunma elemanlarının bu bölgeye gelmesi ve burada çoğalması için, gerekli zemin ve zamanı hazırlar. Pıhtılaşma mekanizmasının, doku onarımında da çok önemi vardır.

Pıhtılaşma sistemi, plasma proteazların oluşturduğu bir reaksiyonlar dizisidir. Bu sistem; aktif Hageman faktörün proteolitik işlemiyle tetiklenir. Pıhtılaşmayı sağlayan Hageman faktör, aynı zamanda fibrinolitik sistemi de aktive eder. Bu mekanizma, fibrin moleküllerini daha ileri düzeyde parçalayıp fibrin pıhtısını eriterek pıhtılaşmaya karşı, hassas bir dengeleme sağlar. Eğer fibrinolizis ve diğer regüle edici mekanizmalar olmasaydı, çok önemsiz bir zedelenmeyle bile, başlayabilecek olan koagülasyon (pıhtılaşma) zinciri, tüm damar sisteminde geri dönüşü olmayan ve durdurulamayan bir yaygın pıhtılaşmaya neden olurdu. Bu nedenle damar içinde pıhtı oluşması kadar, oluşan bu pıhtının ortadan kaldırılması da çok önemlidir; çünki damar içindeki bir trombüs, kan akım hızı ve miktarını azaltarak iskemi'ye neden olur.

İltihabi eksuda damar dışındaki kollagen ile kontakt kurduğunda, Hageman faktör aktive edilir. Pıhtılaşma sisteminde bir dizi proteolitik olayların sonucunda protrombinden, **trombin** oluşur. Trombin, dolaşımda bulunan solubl (çözük) fibrinojeni, insolubl (çözünmeyen) fibrine dönüştürür. Oluşan fibrin üç boyutlu lifsel bir ağ yapar. Bu ağ içinde eritrositler, lökositler ve trombositler birikir. Ortaya çıkan bu kitleye, kan pıhtısı (trombüs) adı verilir. Trombin ayrıca, iltihabi olaya katılır; trombosit kümelenmesini ve trombositlerden iltihabi medyatörlerin salgılanmasını hızlandırır.

Trombüs oluşumundan sonra, bu sefer fibrinolitik sistem harekete geçer, fibrini çözer. Fibrinolitik sistemin başlaması, bir plasma proteini olan plasminojenin aktivasyonuna bağlıdır. Endotelden ve lökositlerden açığa çıkan plasminojen aktivatör ile kallikerin, fibrin pıhtısında bulunan bir plasma proteini olan plasminojeni parçalayıp, plasmini oluşturur. **Plasmin** (fibrinolitik bir enzimdir ve eski adı fibrinolizindir) in kendisi, proteolitik bir enzimdir ve antikoagülan aktiviteye sahiptir. Plasmin multifonksiyonel bir **proteas***dır ve iltihapta pekçok önemli rolü vardır. Temel işlevi, iltihabi reaksiyonda oluşan trombüs ve fibrin pıhtısını eriterek ortadan kaldırmaktır. Fibrinin parçalanması, fibrin yıkım ürünleri (fibrinopeptidler) nin oluşmasına yol açar. Oluşan pıhtıyı hassas bir denge ile yokeden fibrinolizis proçesinin, iltihabın vasküler olaylarında da etkileri vardır. Ayrıca vasodilatasyona, vasküler permeabiliteyi arttırmaya neden olur ve lökositler için kemotaktiktir. Bununla birlikte C3 komponentini parçalayıp, C3a (anaflatoksin) ve C3b (opsonin) fragmanlarına ayırarak, kompleman sistemi aktive edebilir.

Kompleman Sistem

Kompleman, kanda inaktif olarak bulunan 20 plasma proteininden oluşan bir gruba verilen addır. Bu proteinlerden 9 tanesi, kompleman komponenti olarak adlandırılır. C1'den C9'a kadar sıralanır. Kompleman sistemi; hem iltihapda ve hem organizmanın savunmasında (immünite) önemli

*Proteas: Proteolitik enzimler için kullanılan genel bir terimdir. Protein parçalayan enzim.

rol oynayan plasma proteazlardır. Aktive edildiklerinde bir dizi zincirleme reaksiyonlara neden olarak mikropları elimine etmede yardımcı olur. Bu sistemin başlıca fonksiyonları şunlardır.

(a) İltihabi hücre aktivasyonu: C5a; lökosit ve makrofajlar için, güçlü kemotaktik ajandır.

(b)Sitoliz: Mikroplara etkili olan membran atak (saldırı) kompleksler (MAC) oluşturmaktır. MAC, C5- C9'dan ibarettir.

(c)Opsonizasyon ve Fagositozis: Mikrobiyal yüzeye C3b'ler (opsonin) yapışınca, bu hedef hücre veya bakteri, opsonizasyona uğrar. C3b reseptörlerine (alıcı) sahip fagositler (lökosit ve makrofaj) tarafından kolaylıkla fagosite edilir.

(d)Vasküler Etkiler: Vasodilatasyon ve vasküler geçirgenliğe neden olan, anaflatoksinler olarak da adlandırılan bu kompleman ürünleri (C3a, C5a), mast hücreleri ve basofillerden histamin çıkımına neden olarak etkisini gösterir. Vasodilatasyon ve vasküler geçirgenlik artar.

Serum içinde en bol bulunan kompleman komponenti C3 olmasına rağmen, en önemli komponenttir. Bu sistemde en önemli olay, üçüncü komponent olan C3 ün aktivasyonudur. Her iki yolda da en önemli basamak, C3 ün aktive olmasıdır. Bu C3, klasik yol veya alternatif yoldan birisiyle aktive edilir.

***Klasik Yol*:** Antijen- antikor (immün) kompleksinin oluşması gerekir. Bu antikora (IgG veya IgM), C1'in fiksasyonu, bu yolu harekete geçirir. Sırasıyla önce C4, daha sonra C2'nin aktifleşmesiyle, C4-2 enzimi (C3 convertaz olarak adlandırılır) oluşur. Bu yolda C3 konvertaz, C3' ü, iki önemli komponente C3a ve C3b'e böler. Her komponent, bir sonraki komponente etkilidir. Bu klasik yoldaki reaksiyonlara, komplemanın bütün komponentleri katılır. Reaksiyon C8 ve C9'a dek zincirleme biçimde devam eder. Hücrede membran hasarına ve lizise neden olarak sonuçlanır.

***Alternatif Yol*:** Bu yoldaki aktivasyon için C1, C4 ve C2'ye ve hatta spesifik antikorlara gereksinim yoktur. Bu nedenle enfeksiyona karşı savunmada ilk reaksiyonu bu gösterir. Klasik yoldan daha önemli ve daha etkilidir; çünki spesifik antikoru üretmek zaman alır. Alternatif yolda ilk komponentler by- pass edilerek, direkt C3 aktive edilerek başlar. Bu yolda C3ü aktifleştirmek için, belli bazı ajanlara gereksinim vardır. Bunlar bakteriyel polisakkaritler (endotoksin), IgA kümeleri ve plasmin (fibrinolizin) dir. Bu da C3'ü, C3a ve C3b'ye ayıran C3 konvertaz oluşumuna yol açar. C3b, C5 konvertazı oluşturur. Bu kompleks de C5'i bölerek C5a ve C5b yi oluşturur ve son aşamadaki C5- C9 MAC oluşumunu başlatır. Bu reaksiyon C9'a dek zincirleme biçimde devam ederek, antikorla (IgG) kaplı (opsonize) hücrelere (bakteriler, tümör hücreleri vs) fiksasyonuna ve bu hücrelerde erimelere (lizis) neden olur.

2- HÜCRE KAYNAKLI MEDYATÖRLER

Dolaşımdaki kandan iltihabi alana gelip toplanan lökositler yanısıra, bölgede bulunan doku makrofajları, mast hücreleri ile endotel hücreleri, çeşitli iltihabi medyatörler üretme yeteneğindedir.

Vasoaktif Aminler

Histamin ve serotonin, iki vasoaktif amindir. Histamin; mast hücre granüllerinde, basofiller ve trombositlerde hazır moleküller halinde bulunur. Trombositler ayrıca, serotoninin primer kaynağıdır. Çeşitli uyaranlara karşı, yanıt olarak salgılanır. Her ikisi de vasodilatasyon ve vasküler permeabiliteyi arttırıcı etkiler yapar. Histamin genelde ilk aktive olan medyatördür; fakat etkisi geçicidir, çünki çok çabuk (birkaç dk içinde) inaktive olur. Kan damarlarına olan etkisi dışında, üst solunum hava yollarındaki kasların kontraksiyonuna neden olur. Ayrıca mukus salgısını arttırır.

Pekçok etken, mast hücrelerinden aminlerin çıkmasına neden olur: (1)Travma, radyant enerji, ultraviyola radyasyon ve ısı gibi, fiziksel etkenler; (2)allerjik (immünolojik) reaksiyonlar örneğin mast hücre yüzeyine Ig E antikorunun bağlanması; (3)anaflatoksinler olarak adlandırılan komple-

man sistem komponentlerinden C3a ve C5a; (4)nötrofilik lökositlerden salınan temel peptidler; (5) nöropeptidler; (6)bakteriyel toksinler ve (7)İnterlökin-1(IL-1) ve IL-8 gibi, bazı sitokinler.

Nöropeptidler

Nöropeptidler vasoaktif aminler gibi, iltihabi yanıtı başlatabilir. Sinir liflerinin salgıladığı küçük proteinlerdir (substance S); damar tonusunu regüle eder, vasküler geçirgenliği ayarlar ve ağrı belirtilerini iletir. Doku zedelenmesi sonucu oluşan ağrı sinyalleri, duyu sinirlerinin aktivasyonu ile santral sinir sistemine iletilir. Sinyaller sinir dallarına ulaşınca bazı impulslar (uyarılar), antidromik (sinir liflerinde zıt seyir) olarak dokuya geri döner. Sinir uçlarının antidromik stimülasyonu, nöropeptidlerin açığa çıkmasına neden olur. Bu nöropeptidler etkilerini; direkt olarak arteriller ve venüller, indirekt olarak da mast hücrelerinden araşidonik metabolitleri ve histaminin açığa çıkmalarına neden olarak yapar. Böylelikle nötrofil adezyonu ve kemotaksisi hızlandırılır ve yara iyileşmesi çabuklaştırılır.

Lizozomal Komponentler

Nötrofil ve makrofajlardaki lisosomal enzimlerin, akut iltihabın medyatörleri olarak güçlü rolleri vardır. Bu lizozomal içerik, fagositik vakuollerin oluşumu sırasında sızmaları yanısıra hücre ölümünden sonra da açığa çıkar, çevreye yayılır ve iltihap alanındaki ekstrasellüler hasardan sorumludur. Asit proteazlar asidik pH'a sahiptir, yalnızca fagolisosomlar içinde, yani hücre içinde aktiftir. Nötral proteazlar; kollagenaz, elastaz, katepsin ve lizozim gibi enzimleri içerir, ekstrasellüler matriks için (elastin, kollagen, bazal membran, fibrin vs) aktiftir, doku destrüksiyonlarına neden olur.

Araşidonik Asit Metabolitleri

Prostaglandinler ve lökotrienler, araşidonik asitten derive olan metabolizma ürünleridir. Araşidonik asit metabolitleri (ökosanoidler olarak da adlandırılır), iltihabın her basamağında etkilidir. İltihap ve hemostaz gibi, çeşitli biyolojik olaylarda söz sahibidir. Lökosit, mast hücresi, endotel hücresi ve trombosit kaynaklıdır. Bunlar yapıldığı yerde lokal olarak etki eder ve süratle spontan olarak veya enzimatik olarak yok edilir. AA, poliansatüre bir yağ asididir ve vücutta başlıca hücre membran fosfolipitlerin bir komponenti olarak bulunur. Hücresel fosfolipasların aksiyonuyla hücre membran fosfolipidlerinden açığa çıkar. Bu fosfolipaslar mekanik, kimyasal ve fiziksel stimuluslar veya C5a gibi, iltihabi medyatörler vasıtasıyla aktive edilir. Araşidonik asit metabolizmasında iki yol vardır.

1- Siklooksijenaz yol: Bu yolla sentez edilen medyatör (prostaglandin), vasodilatasyon ve vasküler permeabilite artımına, ayrıca ağrı (hiperaljesi) ve ateş patogenezinde rol oynar. Bazı medyatörler, düz kas kontraksiyonu ve bronkokonstrüksiyonla ilişkilidir. Tromboksan, vasokonstrüksiyon ve trombosit agregasyonuna neden olur. Bu bileşikleri pekçok farklı hücre üretir; fakat nötrofil ve makrofajlar en önemli kaynaklardır. Aspirin ve indometasin gibi, nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlar siklooksijenaz aktivitesini inhibe ederek, prostaglandin sentezini baskılar. Böylece ağrı giderici ve ateş düşürücü etki yapar.

2- Lipooksijenaz yol: Bu yolun önemli metabolitleri lökotrienler ve lipoksinlerdir (antienflamatuvar etkilere sahiptir). Lökotrienler; nötrofiller, makrofajlar ve mast hücrelerince salınır. Nötrofiller için güçlü bir kemotaktik ajandır, nötrofil agregasyonuna neden olur. Bunun alt ürünleri vasokonstrüksiyon, bronkospazm ve vasküler permeabilite artımına neden olur. Lipoksinler, nötrofil kemotaksisini ve endotel adezyonunu inhibe eder. Bu nedenle iltihap inhibitörü olarak, lökotrienlerin endojen antagonistleri olarak görev yapar.

Trombosit Aktive Eden Faktör

Trombosit aktive eden faktör (TAF), membran fosfolipidlerinden kökenli diğer bir medyatördür. Mast hücreleri ve bazofil olmak üzere nötrofil, monosit, endotel hücresi ve trombositler gibi, pek çok hücre tipi TAF'ı salgılıyabilir. Zedelenen doku çevresinde trombosit kümelenmesine ve trombositlerin degranulasyona (trombositlerden serotonin açığa çıkması) neden olur. Bunun ötesinde TAF, vasokonstrüksiyon ve bronkokonstrüksiyona neden olur. Ayrıca vasküler geçirgenliğin artmasına, lökosit endotel adezyonuna, kemotaksise ve lökosit degranulasyonuna neden olur. Özetlersek; TAF, iltihabın tüm kardinal belirtilerini ortaya çıkarır.

Nitrik Oksit

Nitrik oksit (NO), çeşitli hücreler (endotel, damar düz kas ve makrofajlar) tarafından üretilen, ve şaşırtıcı sayıda fonksiyonu olan, solubl (çözük) kısa ömürlü bir serbest radikal gazdır. Sitotoksik bir metabolit olarak salınan nitrik oksitin, iltihabi reaksiyonlardaki yeri önemlidir. İltihabi yanıtta çok önemli görevleri vardır: (1)Damar çevresindeki düz kasları gevşetir, vasodilatasyona neden olur, (2)trombosit aktivasyonunun tüm safhalarında (adezyon, agregasyon, degranulasyon) etkilidir, (3)iltihabi bölgedeki lökosit sayısını azaltır ve (4)makrofajları aktive ederek, mikroorganizmaları öldüren ajan işlevi görür. Tümör hücrelerinin zararsız hale getirilmesinde etkilidir ve ayrıca, doku hasarına da neden olur.

Damar endotel hücrelerinde bulunan nitrik oksit sentaz (NOS) adlı enzimin aracılığıyla, L-arginin, oksijen molekülü (O_2) ve NADPH (**n**icotinamide **a**denine **d**inucleotid **p**hosp**h**ate)' dan NO sentez edilir. NO, endotel hücrelerinden damar düz kas hücrelerine diffüze olur. Guanilat siklaz enzimini aktive ederek, siklik guanozin monofosfat (cGMP)'ı oluşturur ve çoğaltır. Bu da damar düz kas gevşemesine –vasodilatasyona- neden olur. Endoteli etkileyen durumlarda (diyapedes mellitus, yağlı beslenme- hiperlipidemi ve sigara içimi), NO sentezi oluşamayacağı için, damarlarda hipertansiyon (kan basıncında artma) gelişecektir. NO'in kan damarları üzerinde oluşturduğu bu etki, anjinli (kalb kasında yetersiz kan dolaşımından dolayı meydana gelen ağrı) hastaların tedavisi için, 100 yılı aşkın zamandır kullanılan nitrogliserinin, etki mekanizmasını da açıklar. Nitrogliserin, NO e dönüştürülerek kalb kasındaki kan akımını arttırır. NO sinir sisteminde çok önemli bir transmiterdir, birçok sinir hücresi tarafından komşu hücrelere sinyal iletmek için kullanılır. Penisdeki otonom sinirlerden salgılanarak, yerel kan damarların genişlemesine yol açar ve ereksiyona neden olur.

Oksijen Kökenli Serbest Radikaller

Oksijen kökenli serbest radikaller (reaktif oksijen ürünleri), NADPH (**n**icotinamide **a**denine **d**inucleotide **p**hosp**h**ate) oksidaz aracılığıyla sentez edilir ve kemotaktik ajanların (bakteriler), immun komplekslerin ve fagositik aktivitelerin stimülasyonuyla, nötrofil ile makrofajlardan salınır. Bu proçesde oksijen, süperoksit iyonuna ($O_2^{-\cdot}$) dönüştürülür. $(2O_2 + NADPH - 2O_2^{-\cdot} + NADP^+ + H^+)$ Süperoksit sonradan kendiliğinden (spontanös dismutasyonla) hidrojen peroksit'e (H_2O_2), hidroksil iyonu'na (OH) ve toksik nitrik oksite (NO) dönüşür. Bu reaktif oksijen örnekleri, çeşitli doku zedelenmelerinden sorumlu tutulmuştur. Trombüs oluşturarak ve permeabiliteyi arttırarak, endotel

hasarı meydana getirir. Proteaz aktivasyonu ve antiproteaz inaktivasyonuyla, ekstrasellüler matriks yıkımını arttırır. Tümör hücreleri, eritrosit ve parankim hücreleri gibi, bazı hücre tiplerinde direkt hasar oluşturur. Buna karşın koruyucu mekanizmalar (katalaz, süperoksit dismutaz ve glutatyon) olarak, antioksidanlar vardır.

Sitokinler

Sitokinler, özellikle aktive olmuş lenfosit ve makrofajlar olmak üzere, pekçok hücreden salgılanan polipeptid yapısında ürünlerdir, immün ve iltihabi yanıt sırasında üretilir. Sitokinler olarak iki tipi önde gelir; **interlökin-1 (IL-1)** ve **tümör nekroz faktör (TNF)**. Bunlar yanında İnterferon ve kemokinler de vardır. Kemokinler (IL-8), lökositlerde adezyonu ve yönlendirilmiş hareketi /kemotaksis stimüle eder. Tümör nekroz faktör, TNF-alfa (kaşektin) ve TNF-beta (lenfotoksin) olmak üzere ikiye ayrılır. Bu sitokinler; endotoksin, immün kompleksler, toksinler, fiziksel incinme ve bazı iltihabi medyatörlerin stimülasyonuyla makrofajlarca salınır. Endoteli aktive ederek; adezyon artımına, nötrofillerin kümelenmesine, kemotaksislerine, fagositik ve sitotoksik aktivitelerinin artmasına, büyüme faktörlerinin salınmasına ve nitrik oksit'in (NO) sentezlenmesine neden olur. Mezanşimal hücrelerden proteolitik enzimlerin salınmasına da neden olarak doku hasarları meydana getirir. Bağ dokusu elemanı fibroblastları aktive eder, proliferasyona ve ESM ürünlerinin artımına neden olur. Zedelenme veya enfeksiyona bağlı olarak ortaya çıkan akut faz reaksiyonlarını da oluşturur. Özellikle bunlar ateş, letarji (halsizlik- bilinç uyuşukluğu), anoreksi (iştahsızlık), metabolik bozukluk (kaşeksi) ve nötrofillerin dolaşıma katılımları (nötrofili) gibi, olaylarda, TNF-alfa ve IL-1, birlikte rol oynar. TNF-alfa, tümör ve ağır kronik enfeksiyonlarda görülen kilo kaybından (kaşeksi) sorumlu olduğu için, "kaşektin" olarak da adlandırılır. Tüberküloz, lepra, AIDS gibi, kilo kaybettiren bazı enfeksiyon hastalıklarında ve malign neoplazmlarda TNF'ün serum düzeyleri yüksek olduğu görülmüştür. TNF, tümör hücrelerinin lizislerine neden olur. Kemokinler; iltihabi hücreler için kemotaksis eğilimli moleküller olduklarından ve hatta özel sitokin etkileri nedeniyle bu şekilde adlandırılmıştır. İlk tanımlanan kemokin, interlökin-8 (IL-8) dir ve özellikle nötrofilleri aktive eder. IL-1 ve TNF'e yanıt olarak aktif makrofajlar, endotel hücreleri ve fibroblastlar tarafından salgılanır.

<u>İltihabın indüke ettiği doku hasarı:</u> İltihabi yanıtta limitli bir doku hasarı, hemen daima eşlik eder. Örneğin, fagositozda lisosomal enzimler yalnızca fagolisosom içine boşalmaz, aynı zamanda ekstrasellüler alana da sızarak, doku hasarı ve matriks parçalanmasına neden olur. İltihabi yanıt, pekçok yönden kontrol altına alınmalar ve dengelemelerle geliştirilir. Bu nedenle lökotrien gibi güçlü medyatörler, eşit güçte lipoksinlerle kontrol altına alınır. Lenfositler (T) ve makrofajlar, konak hücreleri ve bağ dokusunu haraplayabilir. Zedelenmenin mekanizması, iltihap hücrelerince lizozomal enzimlerin salınması ve oksijenden türeyen serbest radikal ürünleri içerir. Serbest radikaller (oksidanlar), antioksidan mekanizmalarla temizlenir.

Kemiği tutan lezyonlarda IL-1 ve TNF gibi, medyatörlerce aktiflenen osteoklastlar kemik rezorbsiyonu oluşmasından sorumlu olur. Fibroblastların aktivasyonu fibrozisle sonuçlanabilir veya bir enzim olan metalloproteinas salgılayan fibroblastlar, bağ dokusu hasarlarına neden olur.

İltihabın Etkileri ve Bunlara Neden Olan Başlıca Medyatörler:

Vasodilatasyon : Prostaglandinler, Nitrik oksit, Histamin, Bradikinin ve Trombosit aktive eden faktör.

Vasküler Permeabilitenin Artması : Vasoaktif aminler (Histamin, Serotonin), Bradikinin, C3a ve C5a (anaflatoksinler), Lökotrienler, Trombosit aktive eden faktör, Nitrik oksit.

Kemotaksis, Lökosit aktivasyonu : Bakteriyel ürünler, C3a ile C5a, Lökotrien, Kemokinler (IL-8), İnterlökin-1, TNF, Trombosit aktive eden faktör.

Ateş : Sitokinler **(**interlökin-1, interlökin-6, TNF) ve Prostaglandinler.

Ağrı : Prostaglandinler, Bradikinin ve Nöropeptidler.

Doku Hasarı : Nötrofil ve Makrofaj lizozomal enzimleri ve yine bu hücrelerin oluşturduğu Serbest radikaller (Reaktif oksijen Ürünleri), Nitrik oksit, İmmun kompleksler, Sitokinler ve T lenfositler.

DOKU ONARIMI : REJENERASYON, İYİLEŞME VE FİBROZİS

Bir organizmanın yaşamını devam ettirebilmesi, toksik zedelenme ve iltihabın meydana getirdiği hasarın ortadan kaldırılıp, onarılabilme yeteneğine bağlıdır. Mikroplara ve zedelenen dokuya karşı oluşan iltihabi yanıt, yalnızca zarar vericileri yok etmekle kalmaz, aynı zamanda onarım olayını da harekete geçirir. Onarım; bir zedelenmeden sonra dokunun arşitektürü (yapı) ve işlevini tekrar kazanmasını (restore edilmesi) anlatır. Bu olaydaki reaksiyonlar iki yönde gelişir. Bazı dokular hasarlanmış komponentlerini yenileyebilme yeteneğindedir ve tamamen normal şeklini alır. Bu olay rejenerasyon (yenilenme) olarak adlandırılır. Rejenerasyon; haraplanmış dokunun yerine, aynı yapıda yeni oluşmuş bir dokunun almasını anlatır. Genelde ileri derecede spesiyalize olmuş dokular, daha az rejenerasyon kapasitesine sahiptir. Düzenli bir rejenerasyonun oluşması için, hücreler mitotik bölünme kapasitelerine sahip olmalıdır. Yıkıma uğrayan parankim hücrelerinin yerini, rezerv hücrelerden proliferasyonla yeni parankim hücrelerinin alması, çoğalma gücü olan hücrelere sahip dokularda görülür. Eğer zedelenen dokunun tam yenilenme yeteneği yoksa veya dokunun destek yapıları ağır hasar görmüş ise, onarım; bağ (fibröz) doku öncülüğünde yapılır. Olay iyileşme olarak adlandırılır ve skar oluşumuyla sonuçlanır. Fibrozis terimi, kollagenin yoğun birikimini tanımlamak için, kullanılır. Onarım, çeşitli hücrelerin proliferasyonu ve hücreler ile ekstrasellüler matriks (ECM) arasındaki yakın etkileşmeyi kapsar. Bu nedenle onarım işleminin anlaşılabilmesi için, hücre proliferasyon kontrolu ve ECM in fonksiyonlarının bilinmesi gerekir.

Hücre Proliferasyonu Kontrolü: Doku onarımı sırasında pekçok hücre tipi prolifere olur. Bunlar, zedelenmiş doku artıklarını (normal yapının sağlanmasına etkilidir), vasküler endotel hücrelerini (onarım olayında gerekli besinlerin sağlanması için, yeni damarların oluşturulması) ve fibroblastları (regenerasyonun düzeltemeyeceği defektleri skar dokusu olarak dolduran, fibröz dokunun kaynağıdır) kapsar. Bu hücre tiplerinin proliferasyonu, büyüme faktörleri olarak adlandırılan proteinler aracılığıyla yönetilir. Bu polipeptid büyüme faktörlerinin üretimi ve buna karşı hücrelerin yanıtı, bu hücrelerin bölünmesi ve sayıca artışı, onarım işleminin yeterliliğini gösteren önemli bulgulardır.

Hücre siklusu: Fizyolojik hücre proliferasyonu (onarım gibi) ve patolojik hücre proliferasyonu (kanser gibi) tüm bunları anlamada, hücre siklusu ve bunun işlevini bilmek gerekir. Burada hücre siklusunun ve onun kontrol mekanizmaları kısaca özetlenecektir. Hücrelerdeki proliferasyonlarda anahtar olay, DNA replikasyonu ve mitozdur. Buradaki olaylar dizisi, hücre siklusu olarak bilinir. Hücre siklusu bir hücre bölünmesinin (mitoz) tamamlanması ile başlayan ve diğer bir bölünmeye kadar ki olan zaman kabul edilir. Hücre bölünmesini izleyen zamanda ilk dinlenme fazı 1 (G_1 faz), sentez öncesi büyüme fazı olarak da adlandırılır. DNA sentezi fazında (S), DNA dublikasyonu oluşur. Premitotik büyüme fazı 2 (G_2) ve mitotik faz (M) evrelerinden oluşmaktadır. İki mitoz arası safha, interfaz olarak adlandırılır. Fizyolojik olarak çoğalmadan duran hücreler (istirahatteki hücreler), (G_0) fazı olarak adlandırılır. Mitoz dört fazdan oluşur. İlk faz **profaz**'dır ve bu safhada kromozomlar belirginleşir, mitoz mekiği oluşur. **Metafaz,** kromozomlar orta kuşakta toplanır. **Anafaz,** kromozomlar simetrik olarak kutuplara çekilir. **Telofaz,** hücrenin ikiye bölündüğü safhadır. Bölünen hücrenin biri G1 fazını seçer, tekrar siklusa döner. Diğer hücre dinlenen hücre (G_0) olabilir.

Dokuların Proliferatif (Çoğalma) Kapasiteleri: Dokuların kendilerini onarma yetenekleri, bu dokulardaki intrensek (içsel) çoğalma kapasiteleri tarafından hassas bir şekilde sağlanır. Farklı hücre tiplerinin proliferatif potansiyeli, vücuttaki hücrelerin rejenerasyon kapasiteleri ve hücre siklusu ile olan ilişkileri yönünden üç grup altında incelenir. Özetlersek, rejenerasyon güçlerine göre, organizmadaki vücut hücreleri üç gruba ayrılabilir.

1- Devamlı Bölünen (Labil)- Değişken Hücreler: Çoğalmaları (mitotik aktiviteleri) hayat-boyu devam eden hücreler, rejenerasyon için en iyi kapasiteye sahiptir. Yüzey epiteli; deri, oral kavite, vagina ve serviks'in çok katlı yassı epiteli bir örnektir. Tükrük salgılığı, pankreas ve safra kanalı gibi, ekzokrin organların boşaltma kanallarındaki küboidal epitel; gastrointestinal traktüs, uterus ve fallopian tüplerin kolumnar epiteli ve idrar yollarının değişici epitel hücreleri bu tür hücrelerdir. Kemik iliğinin hematopoietik hücreleri keza, devamlı yenilenen ve dolaşıma katılan periferal kan hücre elemanları, diğer bir örnektir. Lenfoid doku hücreleri de bu gruptadır.

2- Dinlenmede Bulunan (Stabil)- Sürekli Hücreler: Normal koşullarda aktif olarak çoğalmayan, ancak gizli rejenerasyon gücü olan hücrelerdir. Uygun stimuluslar, hücre bölünmelerinde süratli bir artıma yol açar ve doku yeniden oluşturulur. Stabil hücrelerde büyüme kapasitesine en iyi örnek hepatektomiden veya viral, toksik ve kimyasal incinmelerden sonra, karaciğer dokusunun rejenerasyon yeteneğidir. Stabil hücre kategorisinde karaciğer, böbrek, tükrük salgılığı ve pankreas paranşimal hücreleri olduğu kadar, damar endotel hücreleri, fibroblastlar, düz kas hücreleri ve osteoblastlar gibi, mezenşimal hücreler de sayılabilir.

3- Bölünmeyen (Permanent)- Kalıcı Hücreler: Doğum sonrası yaşamda, daha ileri mitotik bölünmelere uğrayamazlar. Sinir hücreleri (nöronlar) ve çizgili kas hücreleri (kardiyak myositler- kalb hücreleri) içeren örneklerde irreversibl zedelenmeler, yalnızca skarlaşma -fibrozis ile sonuçlanır.

Hücre proliferasyonunun (çoğalması) kontrolü, ortamda bulunan çoğalmayı harekete geçiren veya engelleyen bir takım kimyasal medyatörlerin denetimi altındadır. Uyaranların fazlalığı veya engelleyicilerin azlığı, kanser gelişiminde olduğu gibi hücrelerin kontrolsüz çoğalmalarına yol açabilir. Pekçok kimyasal medyatör, hücre büyümesini etkiliyor olmasına rağmen, en önemli büyüme faktörü parakrin[x] sinyalleşme biçimde hücreler tarafından yapılan "polipeptid büyüme faktörleri"dir. Çoğu büyüme faktörleri çok alanda etkilidir, hücresel proliferasyonu stimüle etme-

[x]Parakrin sinyal iletimi: Salgı yapan hücrenin salgısı, yakın çevredeki komşu hücrelere etki etmesi şeklindedir.

sine ek olarak hücre migrasyonunu, farklılaşmasını ve doku remodelizasyonuna (yeniden yapılanma) uyarıcı etkiler yapar.

Büyüme Faktörlerinin Yapısı ve Etki Mekanizmaları

Hücre proliferasyonu; büyüme faktörleri, hormonlar ve sitokinler gibi, pekçok kimyasal medyatör tarafından tetiklenebilir. Gerçi hormonlar ve bir çok sitokin, pek çok işlevi yanında hücre büyüme stimülatörü veya inhibitörü olarak da etki eder. Hücre topluluğunun çoğalması; genellikle hücre boyutunun artması (büyüme), hücre bölünmesi (mitoz) ve apoptotik ölümden korunmaya (yaşamı sürdürme) bağlıdır. "Büyüme faktörleri" terimi, hücre boyutunun artışını sağlayan proteinler için kullanılır. Büyüme faktörlerinin çoğu, onarım için zedelenmiş bölgede bulunan lökositler tarafından salgılanır. Diğer bir kısmı, bölgedeki parankimal ve stromal (bağ dokusu) hücreler tarafından salgılanır.

Epitelyal Büyüme Faktörü (EGF): Çeşitli epitel hücreleri ve fibroblastlar için mitojeniktir, granulasyon dokusu oluşumunu uyarır. Bu faktör, hücrelerdeki DNA sentezinin artmasına yol açar. Epitel dokusu genellikle kronik iltihabın varlığında stimüle edilerek prolifere olur. İltihabi hiperplazi olarak adlandırılır. Bu tür olaylar periodontal hastalıklarda, sulkus epitelinin proliferasyonlarında görülür. Periapikal (radiküler) kistlerdeki epitelyal proliferasyon (Malassez epiteli) buna verilen diğer bir örnektir.

Trombositten Derive Olan Büyüme Faktörü (PDGF): Bu faktör, trombositlerdeki granüllerde depo edildiği için, bu adı almıştır. Trombositler aktive edildiği zaman açığa çıkar. Ayrıca aktif makrofajlar, endotel ve düz kas hücreleri ve değişik tümörlerden de salgılanır. Fibroblast, düz kas hücresi ve monositler için kemotaktiktir. Bunlara etki ederek, migrasyon ve proliferasyonlarına neden olur.

Fibroblast Büyüme Faktörleri (FGF): Fibroblast stimülasyonu yanısıra özellikle yeni damar oluşumunda etkili olan faktördür. Fibroblast, endotel hücresi ve aktif makrofajlarca salınır.

Transforme Edici Büyüme Faktörü (TGF): Trombositler, endotel hücreleri, T lenfositleri ve aktive makrofajlarca üretilir. Bunun fonksiyonel şekle geçebilmesi için, plasmin tarafından proteolitik olarak parçalanmış olması gerekir. Fibrogenezisde etkilidir ve kronik iltihaptaki fibrozisi oluşturma eğilimindedir.

Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF): Bu ilk kez tümörlerden izole edilmiştir, tümör anjiyogenezisinde (yeni damar oluşumu) merkezi bir rol oynar. Bunun dışında normal embriyonik damar gelişimde, yara iyileşmesinde ve kronik iltihapta anjiyogenezisi hızlandırır. ESM'de fibrinojen gibi, plasma proteinlerinin depolanmasına neden olarak fibroblastlar ve endotel hücrelerinin gelişmeleri için, stroma oluşmasını sağlar.

Sitokinler: Pekçok durumda sitokinler, büyüme faktörleri olarak davranır. İnterlökin-1 (IL-1) ve tümör nekroz faktör (TNF), örneğin, fibroblast proliferasyonunu harekete geçirir; hatta bunlar fibroblastlar için kemotaktiktir ve bu hücrelerce kollajen ve kollajenas sentezi stimüle edilir. Bu işlemlerin açık sonuçu, fibrojenik olma eğilimidir.

Büyüme İnhibisyonu:

Büyümeyi stimüle ve regüle eden, spesifik faktörlere ilaveten, hücre ve dokularda bir dizi negatif yönde çalışan büyüme inhibitör belirtilerinin varlığı da bilinir. Kontakt inhibisyon, doku kültürlerindeki büyüme, bu türün örneklerden biridir. İn vitro hücre kültüründe çoğalan hücrelerin tek hücre tabakası oluşturacak şekilde yüzeyi kapladıkları zaman, çoğalmalarının durduğu bilinmektedir. Bu olay, yara iyileşmesindeki epitelizasyonda da görülür. Buna "kontakt inhibisyon" adı verilir. Büyümenin baskılandığını gösteren in vivo örnekleri de vardır. Örneğin parsiyel hepatektomi modelinde olduğu gibi, çok belirgin bir şekilde karaciğer normal boyutlarına ulaşınca, hepatositlerin proliferasyonu durur. Bu özellik, bir durdurucu işaretin varlığını düşündürür niteliktedir. Bir buluş da "tümör supresör genlerin" keşfi olmuştur. Bu tür genlerin ba-

zı kanser türlerinde bulunmadığı tespit edilmiştir. TP53 (p53 önceki adı) geni, bir tümör baskılayıcı gendir (antionkogen). Bu antionkogenlerin kaybolması ve inaktive olması gibi durumlarda, hücrelerdeki onkogenlerin (kanser genleri) aktivitelerine izin verilmiş olur. Kontrolsuz hücre büyümelerine neden olur. Bunu da kanserin oluşması izler.

EKSTRASELLÜLER MATRİKS ve HÜCRE – MATRİKS ETKİLEŞİMLERİ

Ekstrasellüler matriks (ESM) –(hücrelerarası temel madde, ara madde), dokunun en önemli bir bölümünü oluşturur. Her dokuda farklı oranlarda bulunur. Kemiğin sert ve katılığını, yumuşak dokuların diri ve gerginliğini sağlama ötesinde; hücrelerin içinde farklılaşabileceği, büyüyüp-gelişebileceği, tutunabileceği ve hareket edebileceği bir ortamı sağlar. Daha da öte, buradaki labil ve stabil hücreler tamamen rejenere olabilme yeteneğindedir; fakat normal strüktürü yeniden oluşturmak için, mutlak intakt (sağlam) bir ESM'e gereksinim vardır. ESM, birbirinden farklı (1) interstisyel matriks ve (2) bazal membran olmak üzere iki temel yapıdan oluşmuştur.

İnterstisyel Matriks: İnterstisyel matriks bağ dokusundaki hücre ve lifler arasındaki boşlukları doldurur. Damar ve düz kas hücreleri arsında bulunur. Mezanşimal hücrelerce (örn. fibroblastlar) sentez edilen ve üç boyutlu amorf bir jel yapısındadır. Hücreleri bağ dokusunun liflerine bağlamada, bu temel madde rol alır. Renksiz, saydam ve homojen olan bu madde visközdür ve kayganlaştırıcı işlevin yanısıra, dokulara yabancı partiküllerin girmesine karşı bir engel oluşturur. İnterstisyel matriks'in başlıca öğeleri, lifsel ve lifsel olmayan kollagenler yanısıra elastin, fibronektin, proteoglikanlar, hyaluronat ve diğer elemanlardan oluşur.

Bazal Membran: Bağ dokusudaki interstisyel matriks düzensiz demetler şeklindeyken, epitel hücreleri, endotel hücreleri ve düz kas hücreleri çevresinde çok iyi organize olarak özelleşmiş şekliyle bazal membranı meydana getirir. Bazal membran, hemen epitel altında ince bir tabaka şeklinde bulunur. Hücre polaritesini düzenler, epitel dokusunun yenilenebilmesi için gereklidir. Sağlam bazal membranın yokluğunda, hücreler düzensiz bir biçimde prolifere olur, morfolojik ve fonksiyonel orijinal dokuya benzemeyen disorganize bir doku ortaya çıkar. Bazal membranın başlıca öğeleri, amorf nonlifsel tip IV kollagen ve adhesif (yapıştırıcı) glikoproteinler özellikle laminindir.

Ekstrasellüler Matriks Komponentleri: Ekstrasellüler matriksin üç temel komponenti vardır: (1)Kollagen ve elastin gibi, fibröz yapı proteinleri. Bunlar kasılma ve gevşeme gücünü sağlar. (2)Kayganlığı ve esnekliği sağlayan proteoglikanlar ve hyaluronandan oluşan su içerikli jeller ve (3)yapıştırıcı (adhesif) glikoproteinler. Matriks elementlerini birbirine ve diğer hücrelere bağlar.

Kollagen: Fibroblastlar tarafından salgılanan, vücutta en fazla ve her dokuda bulunan fibröz yapıda proteindir. Kollagen, kolla =tutkal (yapıştırıcı) ve genin =üretmek, kelime köklerinden meydana gelmektedir. Kollagen gerilme gücünü verir ve dokunun sert- yumuşak yapısını sağlar. Yapı olarak üç ayrı protein zincirinden oluşur. Halatı andırır üçlü sarmal (heliks) şekildedir. Yaklaşık 30 farklı kollagen tipi bilinir. Bunlardan bazıları, hücre ve dokuların özelliğini veren özel yapıdadır. Kollagen tiplerinden bazıları (I, II, III, V ve XI) lifsel özelliktedir. Lifsel (fibriler) kollagenler vitamin C'ye bağımlıdır. Fibroblastlar, C vitamini eksikliğinde hatalı kollagen sentezler ve hatalı lifler yenilenemez. Bu nedenle çocuklarda vitamin C (askorbik asit) eksikliği iskelet deformitelerine, damar duvarındaki bazal membranın zayıf olması nedeniyle, kolay kanamalara ve iyileşmedeki gecikmelere neden olur. Lifsel kollagenler yara iyileşmesinde ve özellikle skar dokusunda, bağ dokusunun başlıca parçasını oluşturur. Diğer bazıları (tip IV) nonlifsel yapıdadır ve ağ oluşturan kollagen bazal membranın asıl komponentidir. Kollagenler moleküler bileşimleri, morfolojik özellikleri, dağılımları, işlevleri ve patolojileri ile birbirinden ayrılır. Kollagen tiplerini şu şekilde özetleyebiliriz.

Tip I: Kollagenin bu tipi, çok geniş alanlara yayılmıştır. Dermisin, tendonun, kemiğin ve dentinin başlıca komponentidir. Gerilmeye karşı dirençlidir.

Tip II: Bu tip kollagen, tip I'den daha ince yapıdadır. Hyalin kıkırdaktaki başlıca kollagen komponenti bu tiptir. Basınça karşı dirençlidir.

Tip III: Kollagenin bu tipi, pekçok paranşimatöz organda bulunur ve retiküler ağ şeklindedir. Deri, kas, kan damarlarında, kalb kapakcıklarında daha çok bu tip kollagen bulunur. Genleşebilen organlarda yapının korunması yönünden önemlidir.

Tip IV: Bu tip kollagen, hematoksilen- eosin kesitlerde homojen görünümdedir. Elektron mikroskopide, herhangi bir lifsel görünüm göstermez, varlığı immunohistokimya ile saptanır. Ağ oluşturan kollagen tipidir. Esasda bazal membranlarda bulunur.

Tip V: Kollagenin bu tipi de çok yaygın olarak her yerde bulunur. Yalnızca elektron mikroskopide görülür. Herhangi bir dokudaki total kollagenin yalnızca küçük bir bölümünü oluşturur.

Elastin: Elastik lifleri, esas olarak elastin proteini oluşturur. Elastikiyeti (esnekliği) sağlayan bir proteindir. Dokulardaki gerilme gücü, fibriler kollagenlerden gelmesine rağmen, elastik doku sayesinde gevşeyerek eski şekline döner. Bu işlev, özellikle büyük damar duvarlarında önemlidir.

Proteoglikalar: Proteoglikanlar, dokuya kayganlığı ve esnekliği veren, sıkıştırılabilir, basınca dayanıklı bir doku özelliğinde aşırı sıvı içeren jeller şeklindedir, (örn. eklemlerdeki kıkırdak). Ayrıca hücre büyümesinde rol oynar. Büyüme faktörlerinin rezervuarı olarak görev yapar, gerektiği hallerde ESM içine büyüme faktörü salgılar. Bu moleküller, glikozaminoglikanlar[x] olarak adlandırılan uzun polisakkarit zincirlerinden oluşan proteinlerdir (dermatan sülfat ve heparan sülfat). Proteoglikanların moleküler yapısı, şişe temizleme fırçasına benzetilebilecek üç boyutlu bir yapıdadır. Bu yapının tel sapını protein kor (öz), buna tutunan fırça tellerini ise, glikozaminoglikanlar oluşturmaktadır. Tekrar edersek, protein çekirdekten uzayan pek çok sayıda glikozaminoglikan zincirlerinin dizilmesiyle şişe temizleme fırçasına benzer şekildedir. Protein çekirdeğine kovalan bağlarla bağlı olmayan (protein kor bulundurmayan) tek glikozaminoglikan, hyaluronandır (hiyaluronik asid) ve aynı zamanda ESM'in önemli bir elemanıdır. Hücreler arası madde normalde bakterilerin ve başka mikroorganizmaların girişine engel oluşturur. Hiyaluronik asid ve diğer glikozaminoglikanları hidrolize edici bir enzim olan hiyaluronidaz'ı üreten bakteriler, bağ dokusunun viskozitesini azaltarak, büyük bir yayılma gücü kazanır.

Adhesif (Yapıştırıcı) Glikoproteinler: Bunların başlıca rolü, ESM komponentlerini birbirine ve hücrelere bağlamaktadır. Bir kaç molekül tipi içerir, fibronektin (interstisyel ESM başlıca komponenti) ve laminin (bazal membranın ana parçasıdır) en önemlileridir.

Fibronektin: Fibronektinler; fibroblastlar, monositler ve özellikle vasküler endotel hücrelerince salgılanan iki zincirden oluşan multifonksiyonel bir glikoproteindir. Kollagen, fibrin, heparin ve proteoglikanlar gibi, ESM komponentlerine bağlayan özel bölgelere sahiptir. Ayrıca fibronektin hücre integrinlerine tripeptid arginin- glisin- aspartik asit motifi aracılığıyla bağlanır. Fibronektinler; plasmada, interstisyel doku sıvılarında, hücrelerin yüzeylerinde, kollagen liflerde ve bazal membranda bulunur. Bunların fonksiyonları pek çoktur ve çeşitlidir. Yara iyileşmesinde, koagülasyonda (fibronektin fibrini bağlar) ve opsonik aksiyondaki fagositozu kolaylaştırma gibi, fonksiyonları vardır. Büyüme faktörlerine yaptığı etkiyle proliferasyonlara neden olur. Granulasyon dokusunun oluşumunda etkilidir. Fibroblast ile endotel hücrelerine etki ederek, bunların yara içine doğru gelişmelerine neden olup, bir yapı iskeleti oluşturmasını sağlar. Bu çatı üzerinde granulasyon dokusu oluşacaktır. Fibronektin normal dokuya göre, iyileşmekte olan yara yerlerinde bol miktarda bulunur. Yara yerinde oluşan başlangıçtaki pıhtı; plasma ve kan hücreleri ile çevrelenmiş fibrin, fibronektin ve trombositlerden ibaret bir jel halindedir.

Laminin: Laminin bazal membranda en fazla bulunan yapıştırıcı bir glikoproteindir; epitel hücrelerini alttaki tip IV kollagen ve heparan gibi, ESM komponentlerine bağlar. Bunun dışında hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu ve motilitesini düzenler.

İntegrinler: Fibronektin ve laminin gibi, ESM komponentlerine bağlayan hücresel özel reseptörlerdir. Hücre membranında bulunan glikoprotein içeren zincirlerdir. Hücre yapışmasında anahtar rolü oynar.

BAĞ DOKUSUYLA ONARIM (FİBROZİS)

Hem paranşimal hücrelerde ve hem de stromal çatıda (destek dokuda), şiddetli ve kalıcı doku zedelenmesiyle oluşan hasar, paranşimal ve epitelyal hücreler kadar, stromal çatı ve eğer bölünmeyen hücreler zedelenmişse, yalnızca paranşimal dokunun rejenerasyonuyla onarılamaz. Böyle durumlarda rejenere olamamış paranşimal hücrelerin yerini, prolifere fibroblastlar ve vasküler endotelyal hücrelerin (bağ dokusu) almasıyla onarım oluşur.

Onarım yara yerinde defekt içine dolan kan ile başlar. Burada kümelenen trombositler ve koagülasyon sistemi etkisiyle pıhtılaşır. Ortaya çıkan bu koagulum kitlesi içinde fibrin liflerinden oluşan bir ağ şekillenir. Zarar gören doku hücreleri ile çevredeki mast hücrelerinden salgılanan histamin ve diğer enzimler, çevredeki kapillerlerde vasodilatasyona neden olur. Serum eksudasyonu, beyaz hücreler ve bunu takiben makrofajlar zedelenen bölgede toplanır. Çevrede toplanan bu hücrelerden salgılanan bazı kimyasal medyatörlerin etkileriyle fibroblastların proliferasyonu ve büyümeleri hızlanır. Mevcut fibrin pıhtısı içine fibroblastlarla birlikte yeni oluşan kapillerler invaze olur. İki- dört gün içinde, iyileşmenin temel işareti olan **"*granulasyon dokusu*"** ortaya çıkar. Bu terim; yumuşak, kolay parçalanabilir ve makroskopik görünümde pembe- kırmızı granüler bir ya-

[x] Glikozaminoglikanlar: Bir zamanlar adı mukopolisakkaritler olarak adlandırılırdı.

pıda olmasından dolayı kullanılmaktadır. Özel bir tip doku olan granulasyon dokusunda her bir granül, ayrı bir grup kapiller yumağı yansıtır. Bunun histolojik görünümü; gevşek dizilimli-ödemli ekstrasellüler matriks içinde, fibroblastların proliferasyonu ve yeni oluşmuş ince duvarlı kapiller yumak ile karakterizedir. Az sayıda iltihabi elemanlar vardır. Kontrollü fibrin birikimi, granulasyon dokusunun oluşumu için, gereklidir ve bu granulasyon dokusu da normal yara iyileşmesi için şarttır. Aşırı miktarlardaki fibrinin, hücre migrasyonu üzerinde inhibitör etkisi vardır ve bu nedenle fazla fibrin, yara iyileşmelerinde geçikmelere neden olur. Fibrinöz iltihaba en güzel örnek, fibrinöz perikardit hatırlayınız.

Granulasyon dokusu; **kronik iltihabi doku** ve **granulomatöz iltihap**la karıştırılmamalıdır. Şunu unutmayınız ki, granulasyon dokusu iyileşmenin bir belirtisidir. Kronik iltihabi dokuda, kozatif ajan elimine edilmediği müddetçe iyileşme olmayacaktır. Granulomatöz iltihap ise, farklı yapıda gerçek bir iltihaptır. Granulasyon dokusunda progresif olarak bağ dokusu matriksi artımı oluşursa, lezyon fibrozisle (skarlaşma) sonuçlanır. Bu proçesde (bağ dokusuyla iyileşmede) ardışık dört safha vardır; granulasyon dokusunu oluşturacak olan yapı iskelesinin (çatının) kurulmasıyla başlar. Bunu, finali (bitimi) bir skar dokusu olan matürasyon izleyecektir.

1)Yeni kan damarlarının oluşumu (anjiogenezis) 2)Fibroblastların migrasyon ve proliferasyonu (fibrozis) 3)Ekstrasellüler matriks (ESM) birikimi 4)Fibröz bağ dokusunun matürasyon ve reorganizasyonu (yeniden düzenlenme).

Anjiogenezis: Kan damarları iki farklı biçimde oluşur: (1)Vaskülogenezis, primitif (ilkel) vasküler ağ, embriyonal gelişim sırasında anjiyoblastlardan (endotel hücre prekürsörleri) oluşur ve (2)anjiyogenezis (neovaskülarizasyon) mevcut damarlardan kapiller tomurcuklanmalar ile yeni damarlar oluşur. Yeni kapiller damar oluşumu için, ilk önce ana damarın bir noktasında bazal membranının parçalanması, buradan endotel hücrelerinin, anjiogenik stimulasa doğru hareketlenmesi

daha sonra, endotel hücre proliferasyonu ve sonunda endotel hücre gruplarının kapiller tüpler şeklinde organizasyon ve maturasyonu izler. Bu yeni damarlarda endoteller arası birleşme yerlerinin henüz kaynaşmadığı için, sızmalar olmaktadır ve hücre geçişleri artmaktadır. Bu sızıntı, granülasyon dokularının neden ödemli olduğunu ve akut iltihabi yanıt çözüldükten uzun zaman sonra bile, varolan ödemi açıklar. Pek çok faktör anjiogenezisi indüke eder. En önemlileri FGF (fibroblast büyüme faktörü) ve VEGF (vasküler endotelyal büyüme faktörü)lerdir. Anjiyogenes, zedelenen alanlardaki iyileşmede (onarım), iskemik alanlarda kollateral dolaşımın gelişmesinde oluşan hassas bir olaydır. Damarlanma tümörlerin boyutunun artması ötesinde, orijinal kan desteği tümörler için, yaşamsal bir öneme sahiptir.

Fibroblastların Göçü ve ESM Depolanması (Skar Dokusu Oluşumu): Skar oluşumu, yeni oluşmuş damarlar ve gevşek yapıda ekstrasellüler matriksden meydana gelen granülasyon doku çatısında oluşur. Bu olay iki basamakla devam eder: (1)Zedelenme bölgesinde fibroblastların emigrasyon, proliferasyonu ve (2)bu hücreler tarafından salınan ekstrasellüler matriksin birikimi. Fibroblastların toplanması ve stimulusu, pekçok büyüme faktörü aracılığıyla olur. Bu büyüme faktörleri; aktive endotelyumdan, belki de daha önemli olarak çeşitli iltihap hücrelerinden salgılanır. Örneğin makrafojlar, granulasyon dokusunun önemli hücresel elemanlarıdır. Zedelenme bölgesindeki ölü doku ve bakterileri yutup-sindiren, fibrin ve diğer yabancı maddelerin temizlenmesinden sorumlu olan büyük mobil hücrelerdir. Eğer makrofajları yok ederseniz, iyileşme durur. Yara iyileşmesinde, “direktör” hücre olarak kabul edilen makrofajlar çok önemli rol oynar. Yeni- yeni makrofajların birikimini sağlar, fibroblast büyüme faktörüyle (FGF) fibroblastların oluşmasını ve bu oluşan fibroblastların multiplikasyonunu stimüle eder. Fibroblastlar kollagen sentez eden hücrelerdir. Kollagen vücutta bulunan en önemli yapısal bir proteindir ve yeni yara yerinde, en erken ikinci günde ortaya çıkar. Makrofajlar istenmeyen artıkları temizlemede olduğu kadar, yeni fibroblastların oluşmasında da çok önemli rolleri vardır.

İyileşme olayı ilerledikçe, fibroblast proliferasyonu ile yeni damar oluşumu durur ve daha sonra giderek azalır. Bu azalma yanısıra **ESM oluşumu** artar. İyileşmekte olan yarada “yara direnci” nin gelişmesi, kollagen sentezinin dönüm noktasını oluşturur. Yara direncinin en fazla olduğu dönemde, kollagen depolanması en yoğun safhadadır. Pekçok büyüme faktörü fibroblast proliferasyonunu, özellikle ESM (örn; kollagen) sentezini stimüle eder. Saf kollagen birikimi yalnızca sentezin artmına bağlı değildir; fakat aynı zamanda kollagen parçalanmasının azalmasına da bağlıdır. Sonuçta granulasyon doku çatısı, bol miktarda inaktif iğ şeklinde fibroblastlar, yoğun kollagen, elastik doku elemanları ve ESM'in diğer komponentlerini bulunduran skar dokusuna dönüşür. Skar matürasyonu ilerledikçe, vasküler yapı geriler. Damardan zengin granulasyon dokusu, soluk görünümlü avasküler **skar dokusuna** dönüşür.

Gördüğümüz bu paranşimal ve stromal onarımdan sonra, hem epitelyal rejenerasyon ve hem de bağ dokusu skar formasyonunu (bağ dokusu onarımı) beraberce gösteren derideki bir yara iyileşmesini kısaca inceleyelim.

YARA İYİLEŞMESİ

Yara iyileşmesi karmaşık, karmaşık olduğu kadar da sistematik bir proçesdir. Büyüme faktörleri; bir yandan ekstrasellüler matriks proteinlerinin parçalanmasında ve sentezinde etkili olduğu kadar, diğer yandan hücrelerin bir düzen içinde migrasyonunu, proliferasyonunu ve diferansiyasyonunu regüle eder. Yara iyileşmesi rezolüsyon, rejenerasyon (yenilenme) ve onarım olaylarını kapsar. İyileşmedeki olaylar iltihabın başlamasından hemen sonra oluşmaya başlar; fakat burada dikkati çeken ve çakışan bir dizi olay vardır. Örneğin, fagositozis bir savunma reaksiyonudur ama, doku onarımında da ilk görülen önemli bir olaydır. Aynı şekilde fibroplazi (fibrozis), hem kronik iltihapta hem de onarımda temel olaydır.

İltihabi proçesin primer fonksiyonlarından birisi, yara dokusunu iyileştirmektir. İyileşme; rezolüsyon veya tamir (onarım) sonucu olarak oluşabilir. Eğer rejenerasyon mümkünse rezolüsyon oluşabilir. Rezolüsyon bir doku veya organdaki iltihabi elemanların yok edilmesiyle gerçekleşir. Doku tekrar eski normal strüktürüne (yapısına) ve fonksiyonuna (işlevine) kavuşur. Rezolüsyon, destrüksiyon fazla değilse ve o bölgede rejenerasyon kapasitesine sahip paranşimal hücreler bulunuyorsa gerçekleşir. Rezolüsyon esnasında makrofajlar, eksuda içinde bulunan ölü doku hücreleri, ölü nötrofilleri ve eritrositleri parçalar ve fagosite eder, hatta fibrini eritir.

Yara; dokuların anatomik yapılarındaki sürekliliğin veya canlı dokuların fonksiyonlarının kesilmesine neden olan, hücrelerin hasar ve ölümüyle sonuçlanan bir zedelenme olayı olarak tanımlanır. Tüm cerrahi işlemler, söz konusu dokulardaki bilinçli yapılan yaralanmaları içerir ve iyileşmedeki başarı, bu dokuların yara iyileşme yanıtına bağlıdır. Bir yara iyileşmesi; yaralanan doku tipine, oluşan yara tipine ve yaranın enfekte olup- olmamasına bağlı olarak farklılıklar gösterir. Bu nedenle cerrah, operasyon yapılan dokuların anatomisini ve fizyolojisini ve bu dokuların, değişik tipteki cerrahi yaralara verdiği cevabı çok iyi bilmek zorundadır. Bu bilgiyle, yara iyileşmesini çabuklaştıracak cerrahi teknikler kullanılabilir. Yara iyileşmesi iki örnek altında incelenir.

Primer Yara İyileşmesi

Yara iyileşmesine verilebilecek en tipik örnek, cerrahi sütürlerle kapatılan temiz, enfekte olmamış cerrahi insizyon (kesi) yerlerinin iyileşmesidir. Burada doku kaybı en alt sınırdadır ve yara kenarları birbirine çok yakındır. Eksuda ve nekrotik debriler minimaldir, **primer kaynaşma** veya **primer yara iyileşmesi** olarak adlandırılır. Bu insizyon, yalnızca epitelyal bazal membran devamlılığının fokal kaybına ve az sayıda epitel ile bağ dokusu hücresinin ölümüne yol açar. Sonuç olarak fibrozisden daha çok, epitelyal rejenerasyon hakimdir. İnsizyon alanı dardır, bu dar defekt alanı süratle fibrin, eritrosit ve lökosit içeren kan pıhtısıyla dolar. Yara yüzeyindeki dehitratasyon, lezyonu örten bir kabuk şeklinde belirir ve bu kabuk (kurut) iyileşmekte olan bölgeyi dış ortamdan korur. Bu nedenle bir yara yerindeki kurut, yerinde tutulmalıdır.

1. Gün: Bu safha, enfeksiyon nedeni ile ortaya çıkan akut iltihabın tüm özelliklerini gösterir. Bu da şaşırtıcı olabilir. Gerçi primer insizyonun hiçbir safhasında enfeksiyon rol oynamadığı halde kızarıklık, şişme, ağrı ve fokal ısı, normal iyileşmenin özelliği olarak ortaya çıkar. Bu safha insizyonun ilk birkaç dakikasında başlar ve en az üç gün sürer. İnsizyon alanında iltihabi olay süratle başlar, ilk önce nötrofiller görülür. Bu devre bölgede ödem sıvısı fazladır. Çevredeki ölü hücrelerden açığa çıkan otolitik enzimler ve nötrofillerin proteolitik enzimleri, çevre dokuda destrüksiyonlara neden olur. Bunun yanısıra nötrofillerin fagositik aktiviteleri, bu bölgedeki nekrotik doku artıklarını fagosite ederek ortadan kaldırır. Eritrositlerin parçalanmasından ortaya çıkan hemoglobin, hemosiderin pigmentine dönüşür. Epidermisin kesik kenarındaki bazal hücrelerde, mitotik aktivitenin arttığı gözlenir. 24- 48 saat içinde, her iki kenardan epitelyal hücreler dermis boyunca migrasyon ve proliferasyona başlar, olay ilerledikçe bazal membran komponentleri depolanır. Epitel hücreleri yalnızca sağlıklı doku üzerinde ilerler. Bu nedenle ölü dokuların (debrilerin) bulunduğu kan pıhtısı ve kurut altında ilerler. Böylelikle, yüzeydeki kabuk altında orta hatta hücreler birbirine kavuşur, ince fakat kesintisiz bir epitel tabakası oluşturur (kontak inhibisyon).

3. Gün: Bu safhada iki önemli hücre tipi insizyon bölgesine ulaşır. Önce PNL, daha sonra makrofajlar belirir. Bunlar, bakterilere karşı savunmada ve ayrıca iyileşme olayında hasarlı dokuların, debrilerin ve kan pıhtısının temizlenmesinde rol oynar. Bu safhada İyileşmenin belirtisi olan granulasyon dokusu belirmeye başlar. Fibroblastlar ve kapiller tomurcuklanmaları görülür. Bu esnada insizyon kenarlarında kollagen liflere ait deliller belirir. Bunlar vertikal pozisyondadır ve insizyon alanında köprü yapmazlar. Epitelyal hücre proliferasyonu devam eder, örtücü epitel tabakası gittikçe kalınlaşır.

5. Gün: İnsizyonel boşluğu granulasyon dokusunun doldurmasıyla, neo-vaskülarizasyon zirveye tırmanır, pik yapar. Kollagen lifler daha yoğun olur ve insizyon alanında köprü oluşturmaya başlar. Yeni kollagen sentezi, primer yara iyileşmesinde yaklaşık 5- 7'nci günlerde en yoğun şeklini alır. Fibroblastların kollagen üretmek için, stimülasyona ihtiyacı vardır. En önemli stimülatör vitamin C ve laktat iyonlarıdır. Bunun için, hafif asitli bir ortam en uygunudur. Böyle bir ortam da düşük oksijen konsantrasyonlu alan, yaranın merkezidir. Fibroblastın kendisi, dayanıklı bir hücredir ve en kötü şartlarda bile yaşamını sürdürebilir. Vitamin C eksikliğinde kollagen sentezi inhibe olur ve böylelikle kötüye gidiş devam eder. Vücut vitamin C depolayamadığı için, yara iyileşme safhasında yeterli beslenme çok önemlidir. Epidermis, yüzey hücrelerin farklılaşmasıyla normal kalınlığına ulaşır, yüzeyi keratinli matür epidermal yapı oluşur.

14. Gün (2. Hafta): Fibroblast proliferasyonuna ve kollagen birikiminin devam ettiği görülür. Lökositik infiltrasyon, ödem ve artmış vaskülarite (damarlanma) de artış giderek azalır. İnsizyonal bölgedeki skar dokusu içinde kollagen depolanmasının artması ve vasküler kanal yapılarının azalmasının eşlik ettiği, uzun bir "beyazlanma" proçesi (süreç) başlar.

30. Gün (4. Hafta): Skar dokusu, normal epidermisle kaplı ve genişçe bir alanda iltihabi hücre lerden yoksun, hücresel bağ dokusundan ibarettir. Gerçi insizyon hattındaki dermal ekler (deri adneksleri) tamamen kaybedilmiştir. Bu nedenle bu bölgelerde kıl follikülleri, ter ve yağ salgılıkları (bezleri) oluşmaz. Zaman içinde yaranın gerilme direnci artar.

Sekonder Yara İyileşmesi

Burada büyük miktarlarda doku kaybı söz konusudur. İnfarktüsde, iltihabi ülserasyonda, abse oluşumunda ve hatta geniş defektli yaralarda, aşırı miktarlarda hücre ve doku kayıplarının olduğu durumlarda, onarım proçesi çok daha karmaşıktır ve paranşimal hücre rejenerasyonu yalnız başına orijinal arşitektürü sağlayacak onarımı başaramaz. Sonuç olarak büyük defekt alanı, büyük granulasyon dokusu ile dolar. Bu granulasyon dokusu içine doğru, çevre dokulardan yoğun büyümeler başlar. Bunu takiben zaman içinde ESM birikimi ve skarlaşma oluşur. İyileşmenin bu türüne, **sekonder kaynaşma** veya **sekonder yara iyileşmesi** adı verilir.

Sekonder iyileşme, primer iyileşmeden pekçok yönden farklıdır: (1)Aslında büyük doku defektleri, bölgeden uzaklaştırılması gereken büyük volümlerde nekrotik doku artıkları (debriler), eksuda ve fibrin bulundurur. Sonuçta iltihabi reaksiyon çok daha yoğundur. (2)Çok daha büyük miktarlarda granulasyon dokusu oluşur. Büyük miktardaki granulasyon dokusu, büyük skar doku kitlesi ile sonuçlanır. (3)Sekonder iyileşme delili, yara kontraksiyonu (büzüşme) olayıdır. Örneğin, 6 hafta içinde büyük deri defektleri, kontraksiyon ile orijinal boyutlarından %5-10 oranında kısalır. Bu büzüşme olayı, **miyofibroblastlar'**ın varlığına bağlanabilir. Myofibroblastlar, ultrastrüktürel ve fonksiyonel özellikleri yönünden kontraktil düz kas hücrelerine ve fibroblastlara benzer, bunlar modifiye fibroblastlardır.

Yara Direnci

Özenle dikilmiş cerrahi yaralar sütürün varlığı nedeniyle, zedelenmemiş normal derinin %70'i kadar dirence sahiptir. Bir hafta sonunda sütürler alındığında, yara direnci normal derideki direncin ortalama %10'una sahip olur. Yani direnç %10'a düşmüştür. Bundan sonraki dört haftada dirençte süratli bir artım olur. Gerilme gücü, ilk iki ayda kollagenin yapısal modifikasyonu sonucu artar (çapraz bağların ve liflerin kalınlığının artması gibi). Yara direnci üç ay sonunda en kuvvetli halini alır ve normal deri direncinin %70-80'ine ulaşır. Bu direnç bu seviyede yaşam boyu devam eder ve hiçbir zaman, derinin orijinal ilk halindeki direncine ulaşamaz.

DOKU ONARIMINA PATOLOJİK BAKIŞ

İyileşmeye Etki Eden Faktörler:

Yara iyileşmesinde normal hücre büyümesi ve fibrozis, çeşitli etkenler tarafından değiştirilebilir. Hemen her zaman reparatif proçesin kalite ve yeterliliğini bozabilir. Bu faktörler ekstrensek (enfeksiyon) veya intrensek (diyabetes mellitus) olabilir.

_ Enfeksiyon: Yara iyileşmesindeki gecikmenin en önemli nedeni, enfeksiyondur.

_ Beslenme: Yara iyileşmesinde çok büyük bir öneme sahiptir. Protein eksiklikleri ve özellikle vitamin C yetersizliği, kollagen sentezini inhibe eder ve yara iyileşmesini geçiktirir. Bazı enzimlerin çalışması için gerekli olan çinko'nun eksikliği de, olumsuz etki yapar. Vitamin D eksikliği, kemik iyileşmesinde olumsuzluklara neden olur.

_ Glukokortikoidler (steroidler): Anti-enflamatuvar (iltihabı yok edici- önleyici) etkileri çok iyi bilinir. Bunların verilmesi kötü yara iyileşmesi ve eksik fibrozisle sonuçlanır.

_ Yetersiz Kanlanma: Arteriosklerozis veya venöz drenajın obstrüksiyonu sonucu meydana gelir. Yetersiz kanlanma, yetersiz iyileşmeye neden olur.

_ Yabancı Cisim: Gereksiz sütürler, talk pudrası ve metal cam gibi, parçalar; hatta kırık yerinde ki ölü kemik parçaları, amalgam tatto yabancı cisimler olarak sayılır.

_ Diyabetes Mellitus: Bu yaygın arteriyel hastalık, özellikle zedelenen bölgede kan akımının azalmasına neden olarak, iltihabi cevabı engelleyen ve yara iyileşmesini geciktiren olumsuz metabolik etkilere neden olur. Yine bu damar bozukluğunun yansıması olarak diyabetikler, enfeksiyonlara karşı artmış bir hassasiyete sahiptir

_ Zedelenen doku tipi de önemli bir faktör olabilir. Tam onarım yalnızca labil ve stabil hücrelerin bulunduğu dokularda oluşur. Permanent hücrelerden oluşan dokularda zedelenme, skar ile sonuçlanır. Myokard enfarktüslerindeki iyileşme bu tiptir.

_ Zedelenmenin lokalizasyonu ve dokunun karakteri önemlidir. Örneğin plevral, peritoneal gibi, doku boşluklarında oluşan iltihap, yoğun bir eksuda geliştirir. Onarım işlemi eksudanın sindirilip- yok edilmesiyle başarılır. Lökositlerin proteolitik enzimleri, likefiye eksudanın rezorpsiyonunu başlatılır. Bu olay rezolüsyon olarak adlandırılır ve hücresel nekrozun olmaması nedeniyle, normal doku arşitektürü restore edilir. Eğer belirgin nekrotik (ölü) doku oluşursa, yaygın iltihabi eksuda veya bir kan pıhtısı mevcutsa; bunların içine doğru gelişen bir granulasyon dokusu, fibröz doku oluşumuyla sonuçlanır. Bu proçes, "**organizasyon**" olarak tanımlanır.

_ Hücre büyümesinde ve ESM ürünlerindeki aşırıya kaçmalar, normal yara iyileşmesinde de oluşabilir. Örneğin, aşırı miktarlardaki kollagen birikimi "keloid" olarak adlandırılan; göze batan, kabarık, tümöre- benzer bir skar dokusu oluşturur. Keloid oluşumunda familyal eğilimli olma düşüncesi vardır ve bu durum, siyah ırkta çok yaygındır.

_ Romatoid artritis, pulmoner fibrozis ve siroz gibi, hastalıklardaki fibrozis mekanizması esasda, normal yara iyileşmesindeki fibrozis ile aynıdır. Gerçi bu hastalıklarda kronik immun / otoimmun reaksiyonlardan gelen kalıcı bir fibrogenezis stimülasyonu vardır ama burada; büyüme faktörleri, fibrojenik sitokinler ve proteazların sentezi ve sekresyonu söz konusudur.