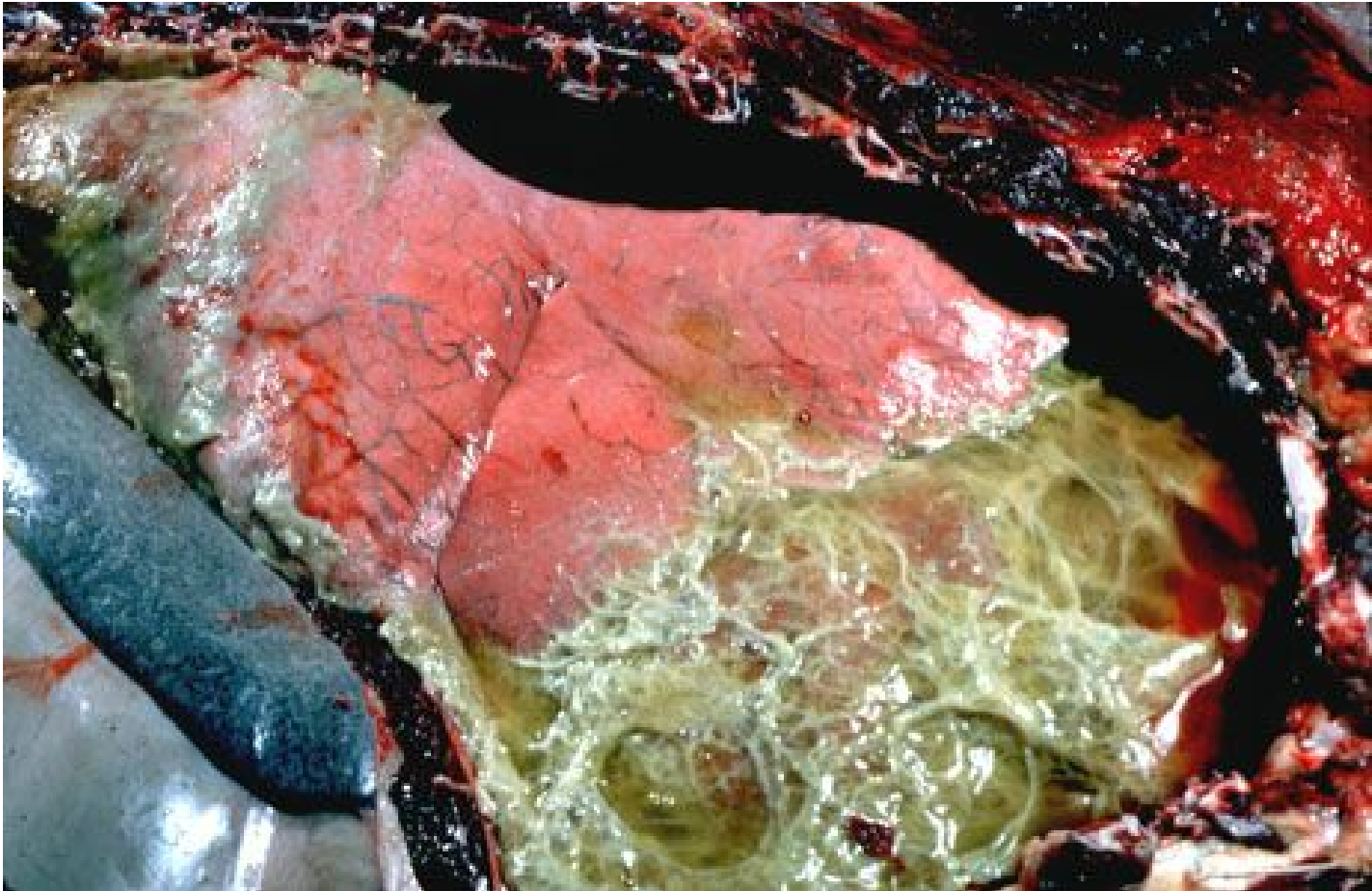
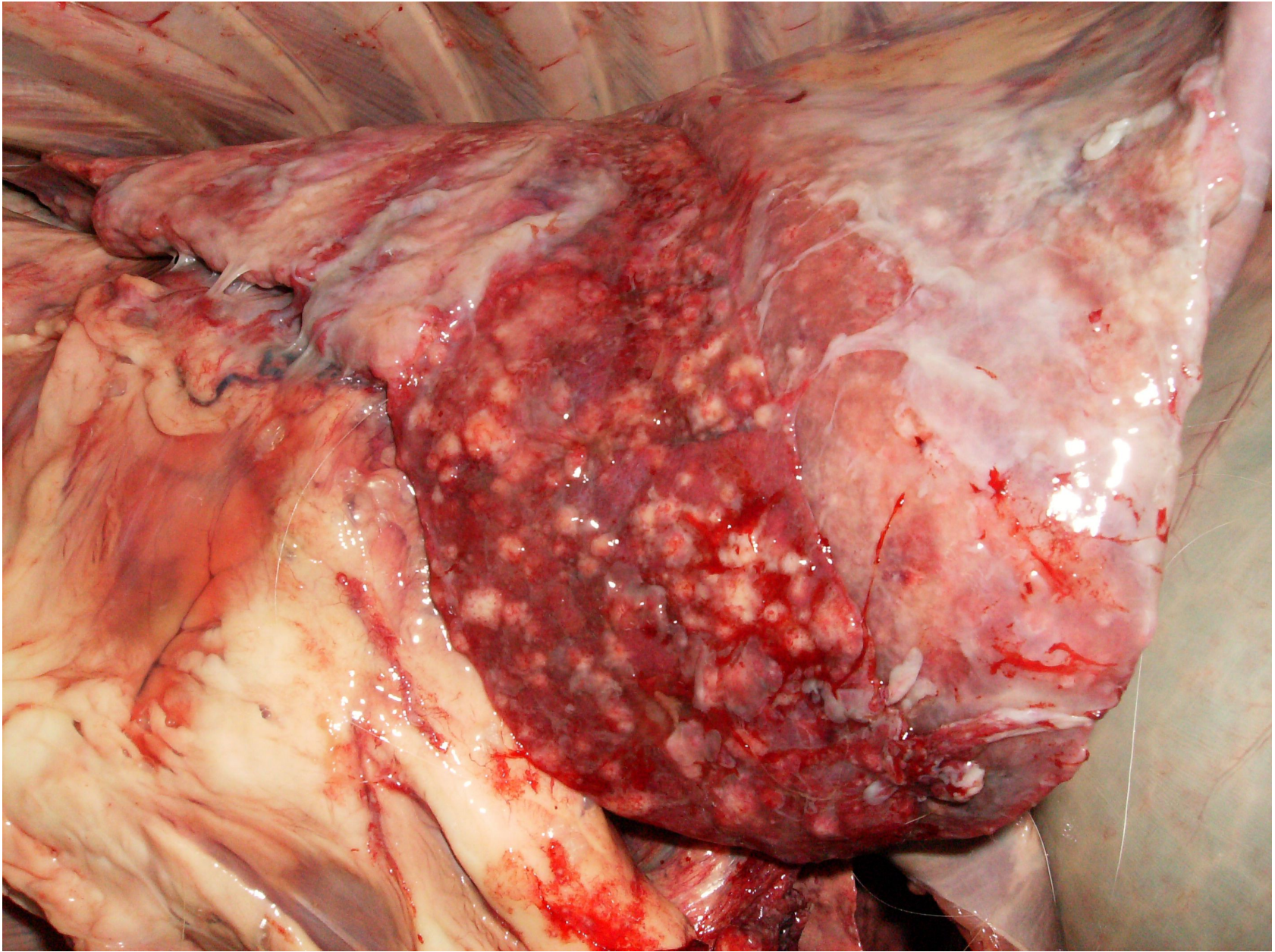


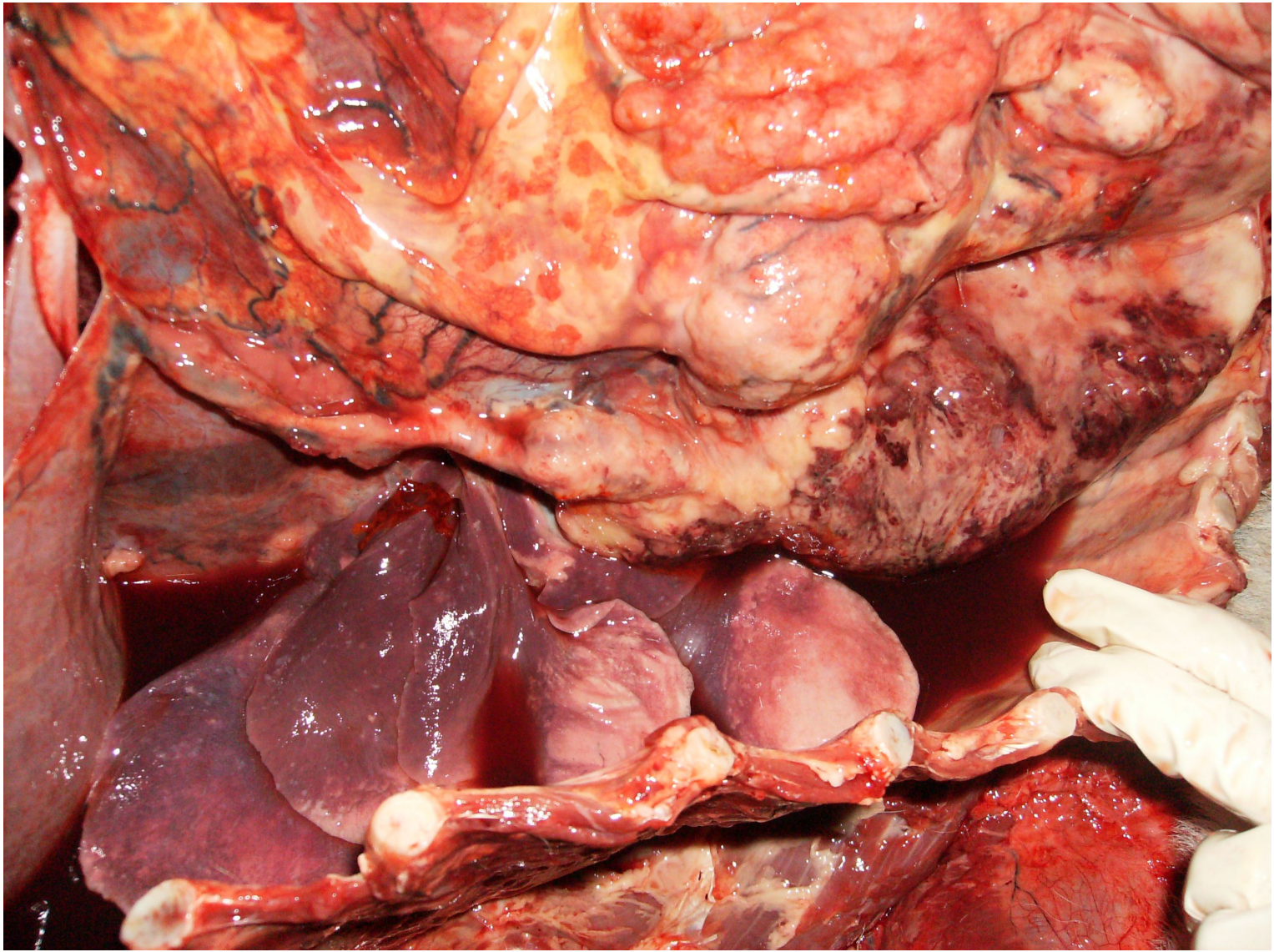
<http://homepage.uludag.edu.tr/~mufitk/>

criyet 04.11.2005











Yangı
canlı bir organizmanın
zararlı etkenlere karşı
gösterdiği
damarsal ve hücresele
bir reaksiyondur.

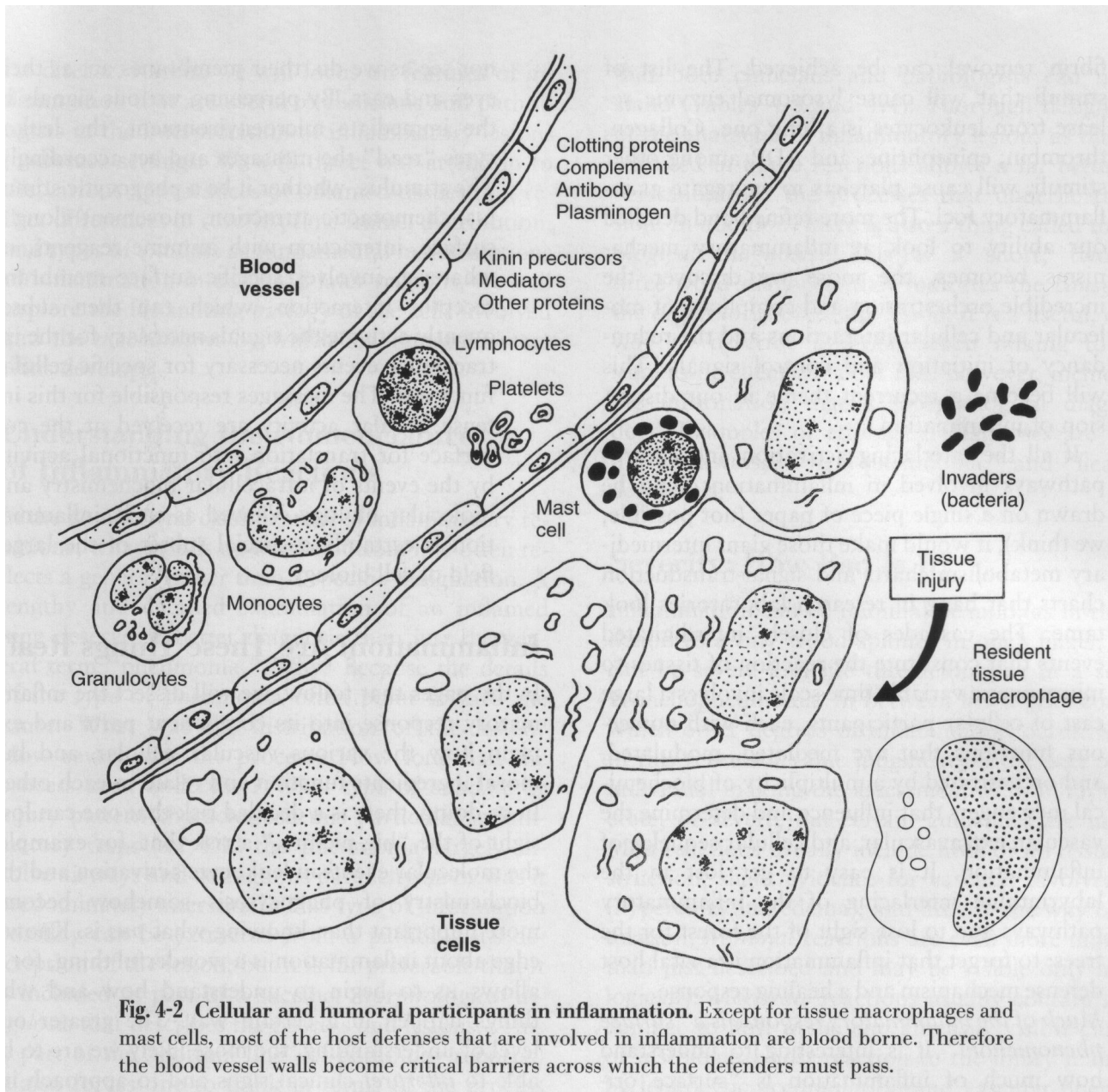
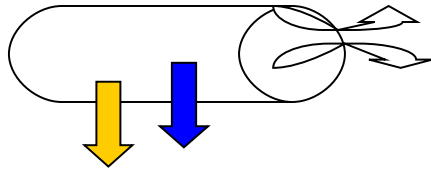


Fig. 4-2 Cellular and humoral participants in inflammation. Except for tissue macrophages and mast cells, most of the host defenses that are involved in inflammation are blood borne. Therefore the blood vessel walls become critical barriers across which the defenders must pass.

YANGI + ONARIM- YENİLENME

(İltihap, Inflammation)

YANGI: Canlı bir dokunun **zedelenmeye** (



VASKÜLER

Fiziksel,
Kimyasal,
Canlı: Virus,
Bakteri, Mantar,
Protozoon,
Helmint,
İmmunoglobulin

) karşı gösterdiği

HÜCRESEL

Geçirgenlik
Boyut-Akışkanlık

CEVAPTIR.

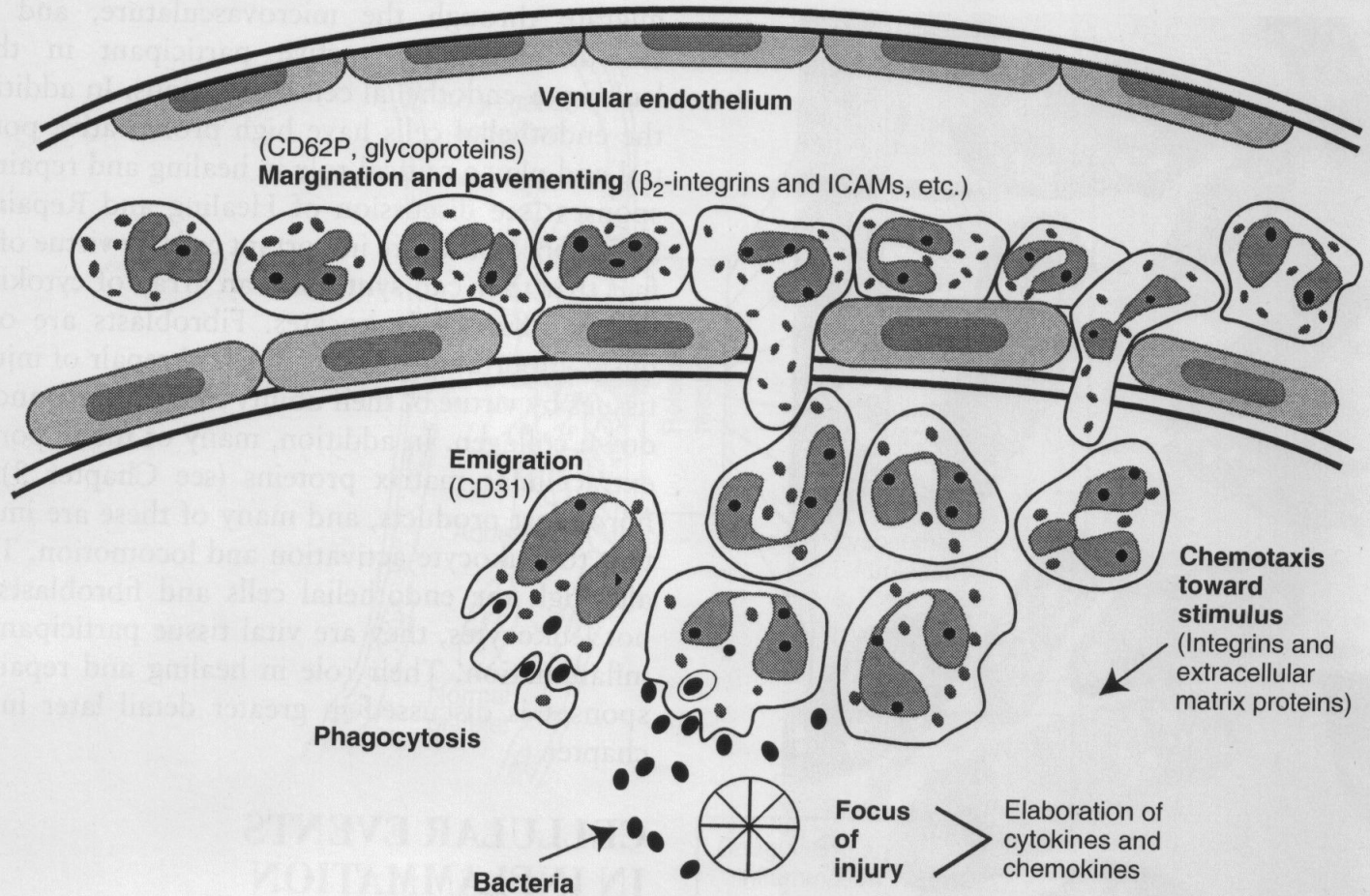


Fig. 4-31 Leukocyte adhesion to vascular endothelium, followed by emigration into the tissue. At the focus of injury or inflammation, cells such as resident tissue macrophages are stimulated to synthesize and secrete chemoattractants and activators of cells, such as cytokines and chemokines. These diffuse from the site, contact small blood vessels, and stimulate leukocyte-endothelial cell adhesion in local venules, resulting in attraction of leukocytes to the tissue. (Copyright © The University of Tennessee College of Veterinary Medicine, 2000.)

Yangısal reaksiyonun iki temel motifi vardır;

Yangı ve Onarım.

Bunlar iç içe geçmiş, devam eden tek bir olayın iki farklı görünümünü yansıtır.

YANGISAL CEVABIN FONKSİYONU:

Zedeleyici etkenin etkisini azaltmak

Sıvı + Hücrelerin zedelenmiş bölgeye çekilmesi

Etkenin/uyarıcının:

- a- Sulandırılması**
- b- Lokalize edilmesi**
- c- Tahrip edilmesi**
- d- Uzaklaştırılması**
- e - O N A R I M**

Yangı ve Kontrol Noktaları

Yangı, zedelenme veya enfeksiyona karşı bir bilgi/ enformasyon akışı sistemidir.

- Eğer doku zedelenmiş ise, konakçının karşı kaşıya kaldığı temel tehdit eşlik eden bir enfeksiyonun olup olmadığıdır.
 - Eğer enfeksiyon başlatıcı olay ise, bu durumda üstünden gelinmesi, çözülmesi gereken dokunun zedelenmiş olup olmadığını anlaşılmasıdır.
 - Zedelenme ve enfeksiyon birlikteyse, hedeflenen amaç mümkün olduğunca en kısa zaman da reaksiyon göstererek, bedeli daha fazla dokunun tahribatı da olsa, enfeksiyonun yayılmasını sonlandırmaktır.
- Her iki durumu, derhal, kendi kendine yaratılan tahribat riskine girmeden, fark etme ihtiyacı ikili veya daha yüksek düzeyde uyarılara bağlı olmayı ve itimat etmeyi zorunlu kılar.
- Yüksek bedelli hızlı hareket etmeye ihtiyaç beraberinde amaca ulaşılır ulaşmaz yavaşlamayı da gerektirir.
 - Tahribatının yangıyı veya yangının tahribini doğurduğu dokunun onarımı bu işlemlerin kesin durmasını gerektirir.

Böyle karmaşık bir sistem kontrol noktalarıyla karakterize edilir

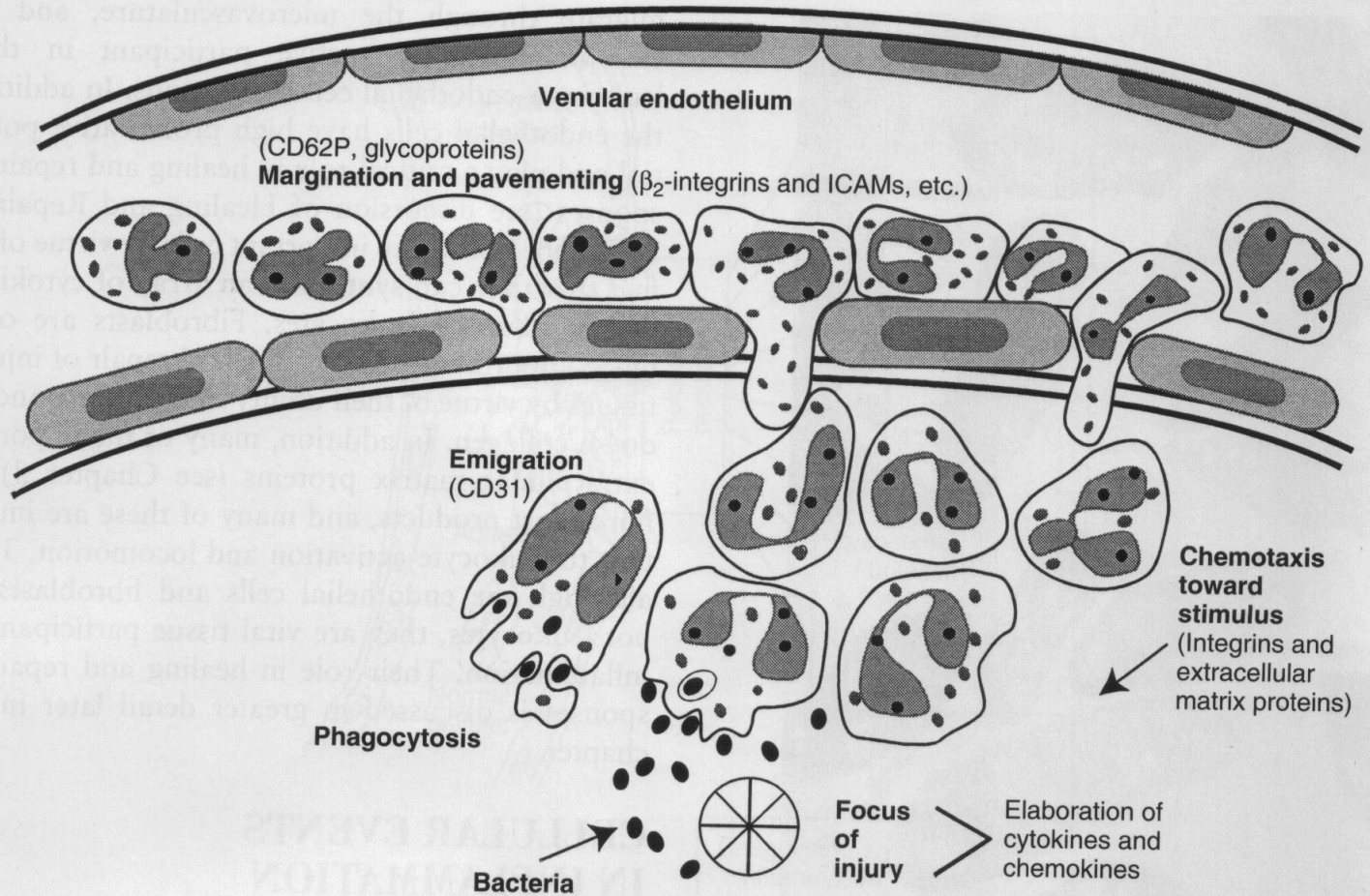
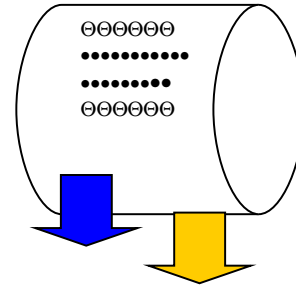
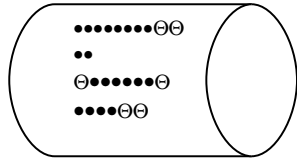
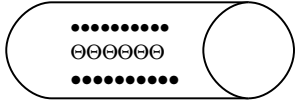


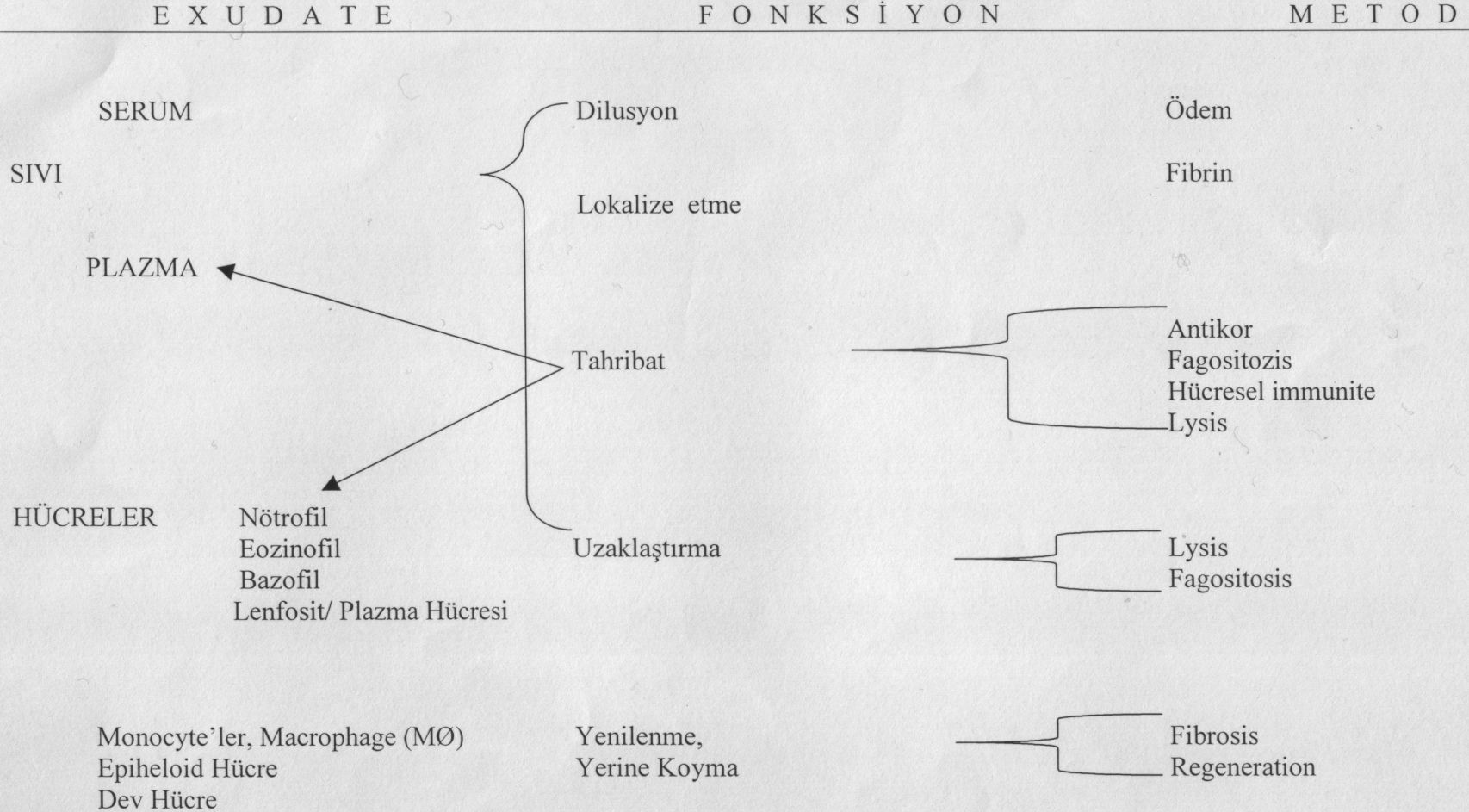
Fig. 4-31 Leukocyte adhesion to vascular endothelium, followed by emigration into the tissue. At the focus of injury or inflammation, cells such as resident tissue macrophages are stimulated to synthesize and secrete chemoattractants and activators of cells, such as cytokines and chemokines. These diffuse from the site, contact small blood vessels, and stimulate leukocyte-endothelial cell adhesion in local venules, resulting in attraction of leukocytes to the tissue. (Copyright © The University of Tennessee College of Veterinary Medicine, 2000.)



ooo SIVI
ooo
oooooo HÜCRE

SIVI + HÜCRE = EXUDATE

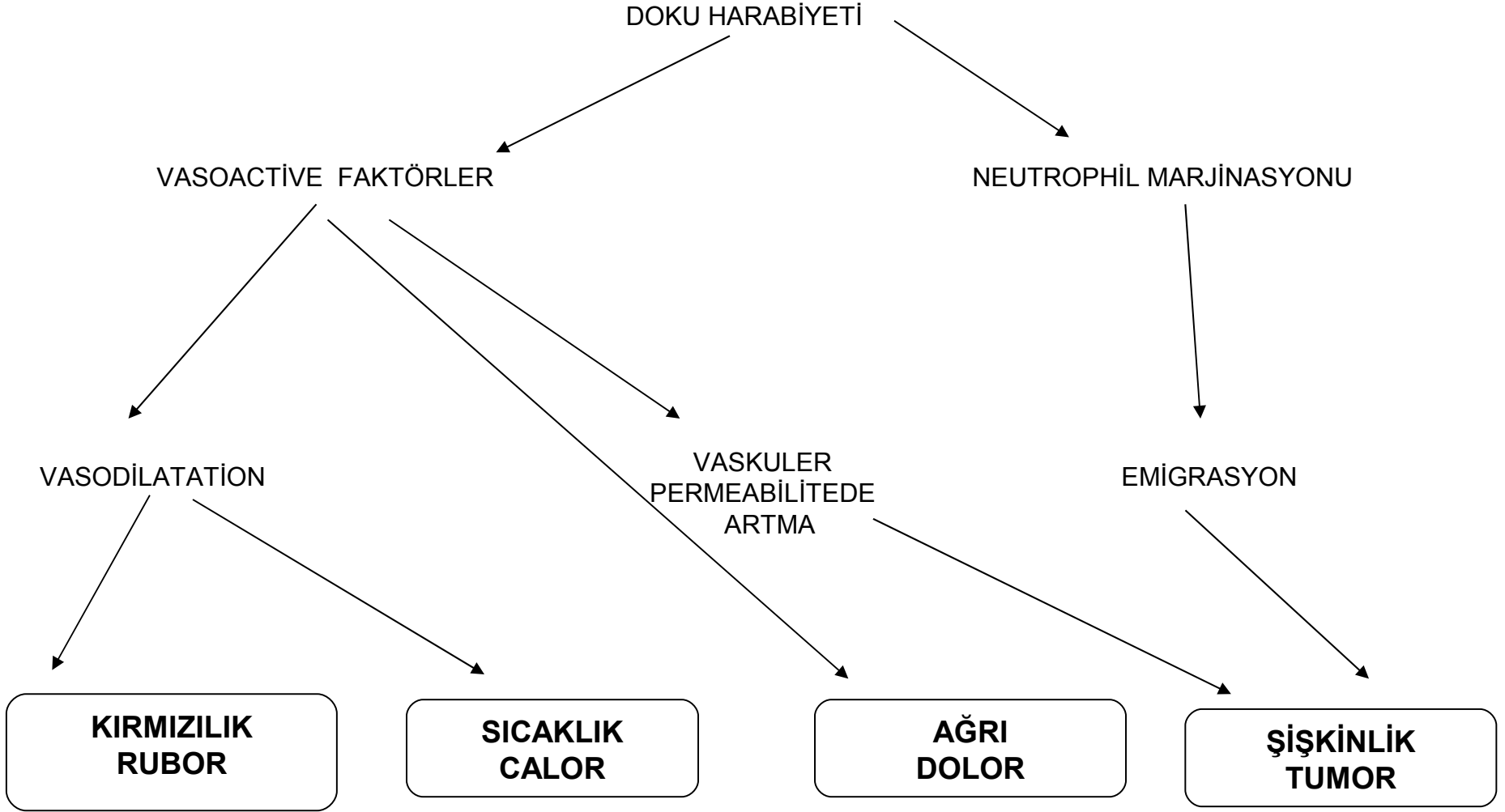
YANGISAL EKSUDATIN FONKSİYONLARI



KIRMIZILIK- Rubor
SICAKLIK- Calor
ŞİŞKİNLİK- Tumor
AĞRI- Dolor

FONKSİYON KAYBI- Functio laesa

YANGININ KARDİNAL BELİRTİLERİ



-----itis

Nephritis

Myocarditis

Myositis

Cystitis

Duodenitis

Enteritis

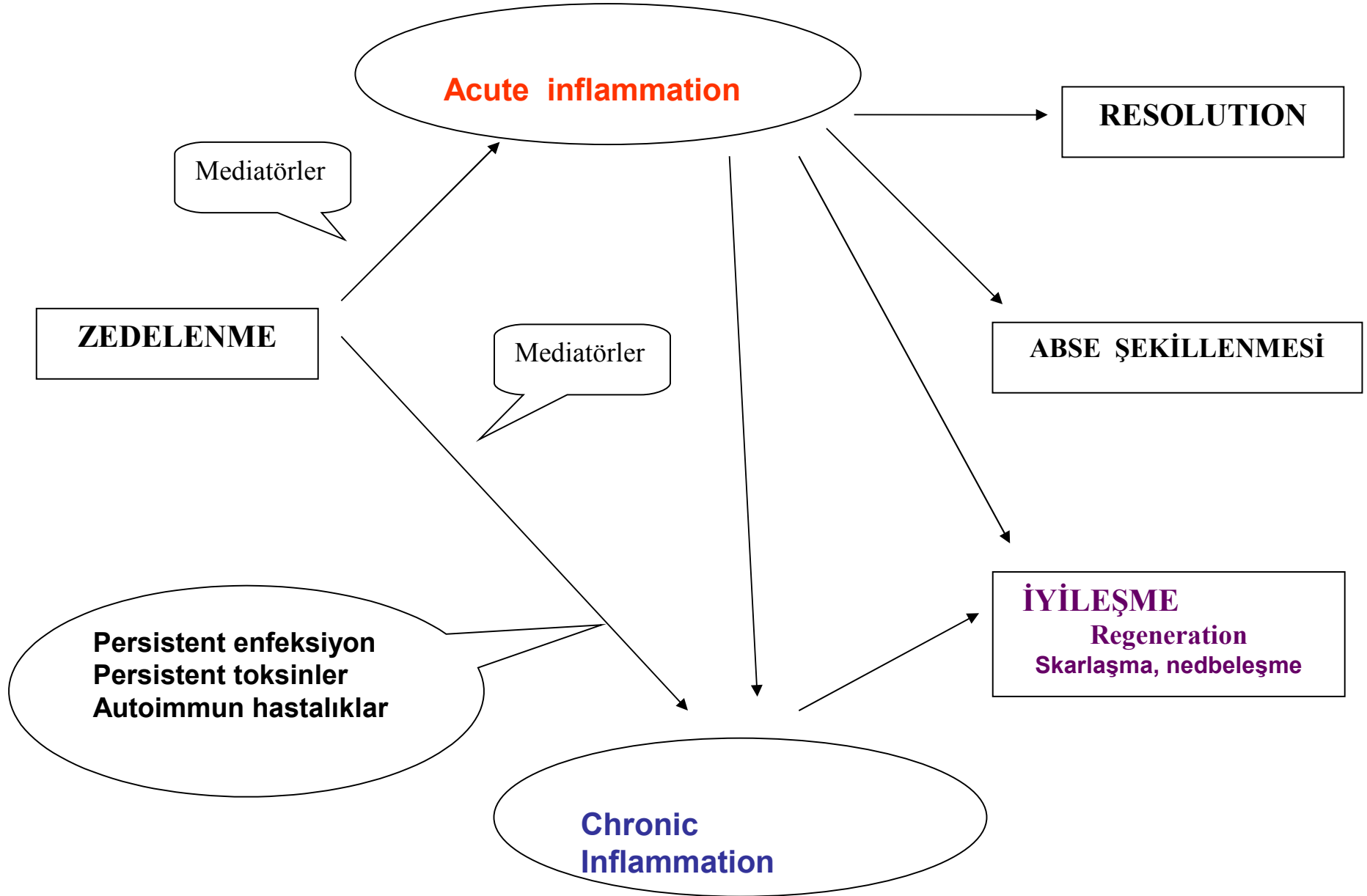
Proctitis

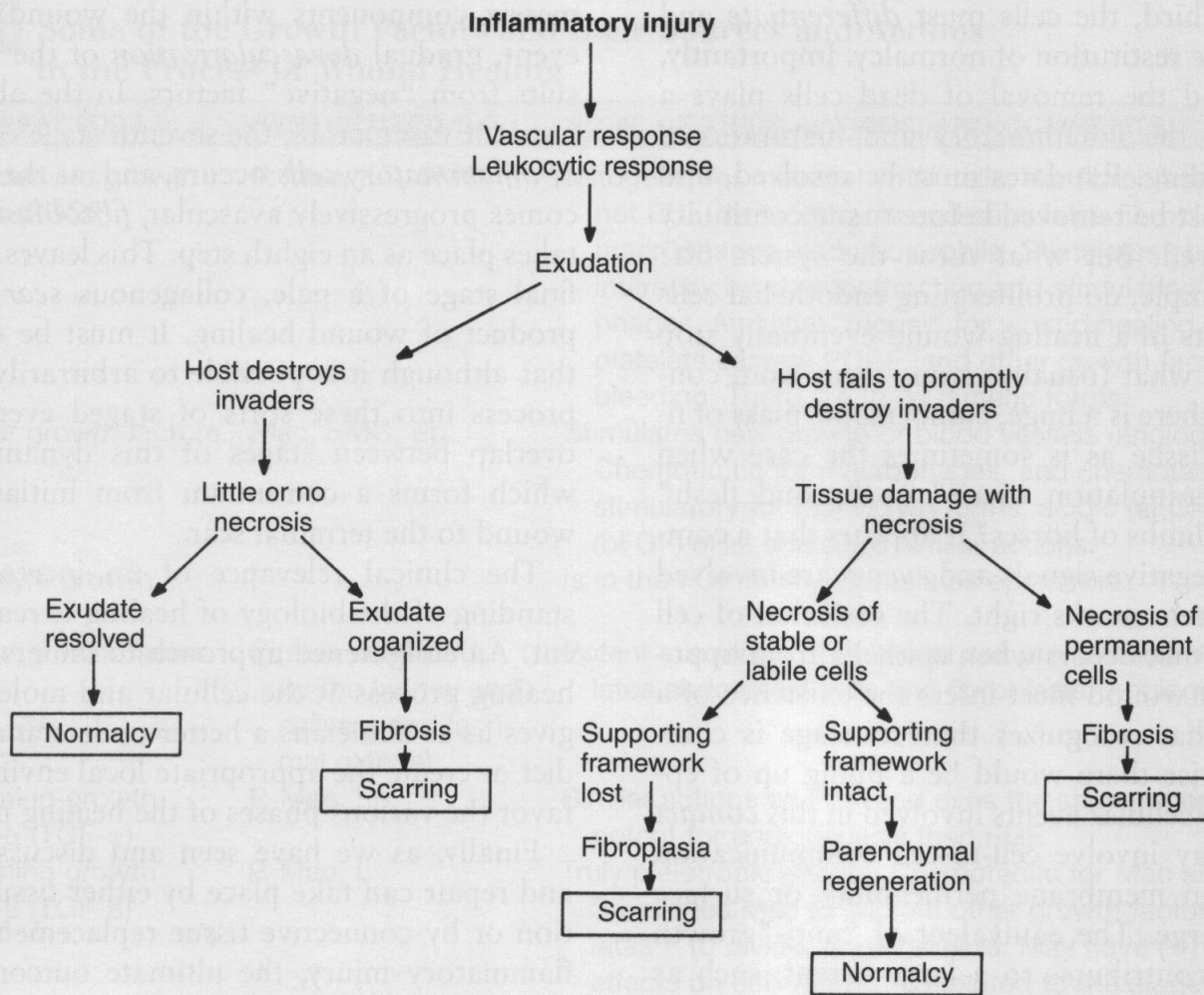
Typhlitis-appendicitis

Meningitis

Hepatitis

YANGININ SONLANMASI





Box score	
Normalcy	2
Scarring	3

Fig. 4-59 Routes to healing: restitution of normalcy versus scarring. The achievement of normalcy at the end of a repair process depends on how well the host handles the invaders, how much necrosis occurs, how much exudate is present and how it is resolved, the nature of the injured tissue cells, and the condition of the supporting connective tissue framework. Scarring is more common than complete restitution of normalcy.

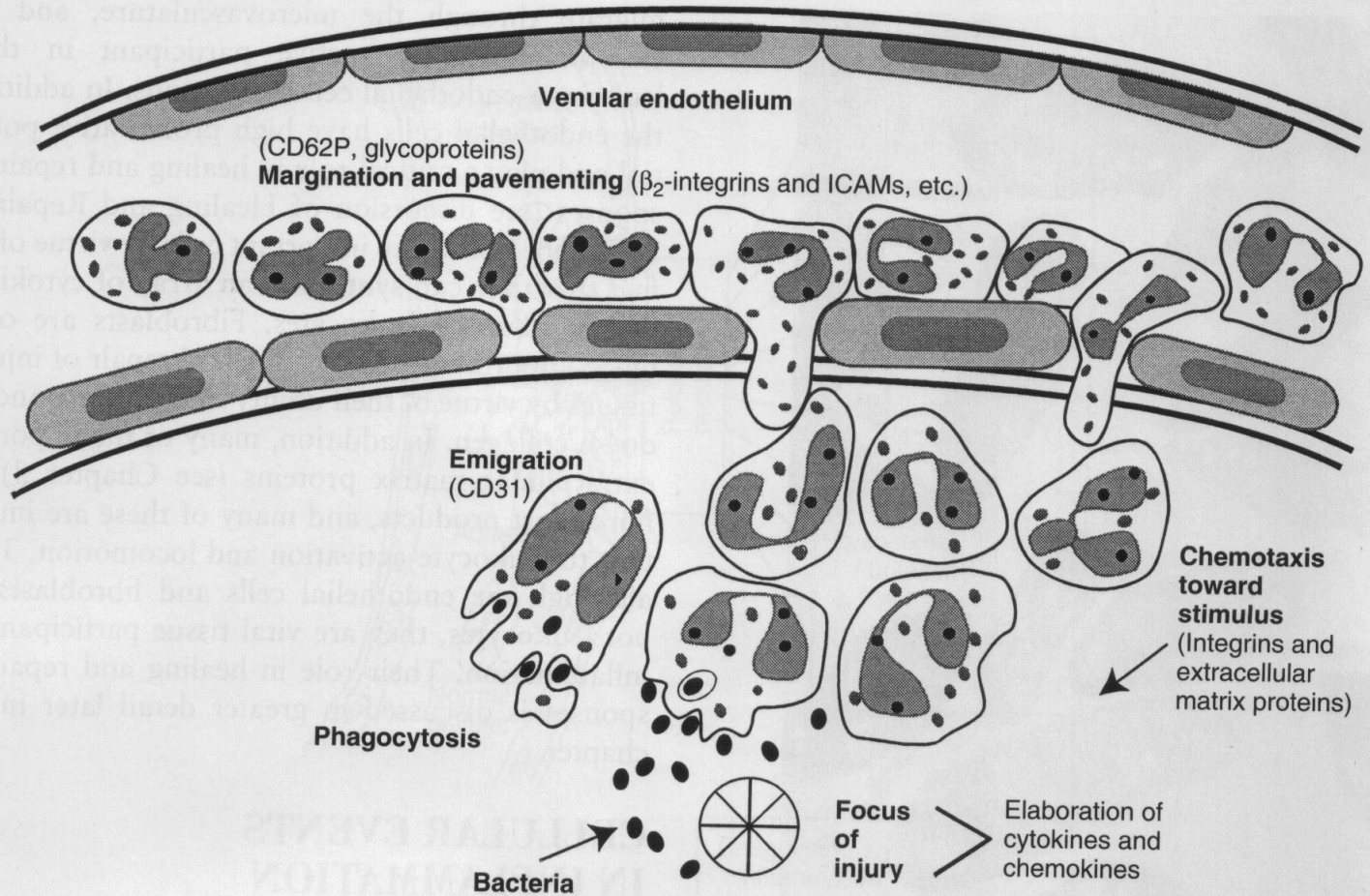


Fig. 4-31 Leukocyte adhesion to vascular endothelium, followed by emigration into the tissue. At the focus of injury or inflammation, cells such as resident tissue macrophages are stimulated to synthesize and secrete chemoattractants and activators of cells, such as cytokines and chemokines. These diffuse from the site, contact small blood vessels, and stimulate leukocyte-endothelial cell adhesion in local venules, resulting in attraction of leukocytes to the tissue. (Copyright © The University of Tennessee College of Veterinary Medicine, 2000.)

YANGIDA TEMEL OLAYLAR DİZİSİ

VASKULER REAKSİYON (Cevap)

1- Hemodinamik değişiklikler

a- Vasoconstriction (Kısa süreli)

b- Vasodilatation

2-Permeabilite Değişiklikleri

Hidrostatik olaylar: Arteriolar dilatasyon

Venöz konjesyon

Kimyasal mediatörler

HÜCRESEL -CELLULAR- REAKSİYON (Cevap)

1- Margination

Pavementing –*kaplama, döşeme*

2- Emigration-Migration

3- Chemotaxis

4- Accumulation

5- Phagocytosis

Yangının lokal / yerel belirtilerinin pek çoğu zedelenme bölgesindeki mikrosirkulatör yatakta ortaya çıkan değişikliklerden kaynaklanır.

Hemodinamik değişiklikler birbirlerine zincirleme bağlı olaylardır, biyokimyasal mediatörler tarafından aktive edilirler. Bazı olaylarda, geçici olarak nörojenik mekanizmalar tarafından da başlatılırlar.

Vasoconstriction

Arteriolar dilatation

Kan akımı artışı

Ek kapillar ve venüler yatakların açılması

Venalarda congestion

Mikrovasküler permeabilite artışı ve ödem şekillenmesi

Yangının boyutu ne kadar büyükse sızıntının boyutu da o kadar fazladır

Kapillar ve venüllerde eritrosit konsantrasyonu artışı

Bu, küçük, damarlarda kan akımının yavaşlaması veya stasisi

Nötrofil lökositlerin kan damarı çeperinde toplanması

Nötrofil lökositlerin, adhesionu, chemotaxis, phagocytosis

Akut Yangıdaki Olaylar Dizisi

Olay	Mekanizma
Geçici vasoconstriction (birkaç dakika)	Nörojenik
Vasodilatasyon (birkaç dakika içinde başlar ve dakikalar, saatler veya daha da uzun sürebilir)	Mast hücrelerinden histamin salgılanması, Nitric oksit ve prostaglandin üretimi (PGD ₂ , PGE ₂)
Kan akımının hızlanması	Vasodilatasyonun bir sonucu
Vasküler permeabilitenin artması	Histamin, lekotriene'ler (C4, D4, E4) Bradykinin, PAF → küçük damarlarda endotel hücrelerinin kontraksiyona uğratarak aralarının açılmasına-“gap”lerin oluşmasına- neden olur. C5a ve C3a gibi komplement elamanları bu olaya, dolaylı olarak, mast hücrelerinden histamin salgılatarak katkıda bulunurlar.
Kan akımı hacmi/hızı azalır	Bölgedeki damar genişlemesi vasodilatasyon nedeniyle olur.
Kan damarları duvarı boyunca lökositlerin marjinalasyonu	Kan akımı hızının azalması, nötrofil lökositler damar duvarı ile temas ederken onlar üzerindeki sıyırma gücünü de azaltır. Sonuç olarak, nötrofil lökositler ve endotel hücreleri üzerindeki adhesion molekülleri bağlanmış olarak kalır. Pek çok olayda, adhesion molekülleri sayıca ve bağlanma gücü bakımından artmış olabilir. Vasküler geçirgenlik belirgin şekilde artmış olduğu zaman, daha fazla protein dokuya sızar.
Exudation	Nötrofil lökositler doku içine göç eder.

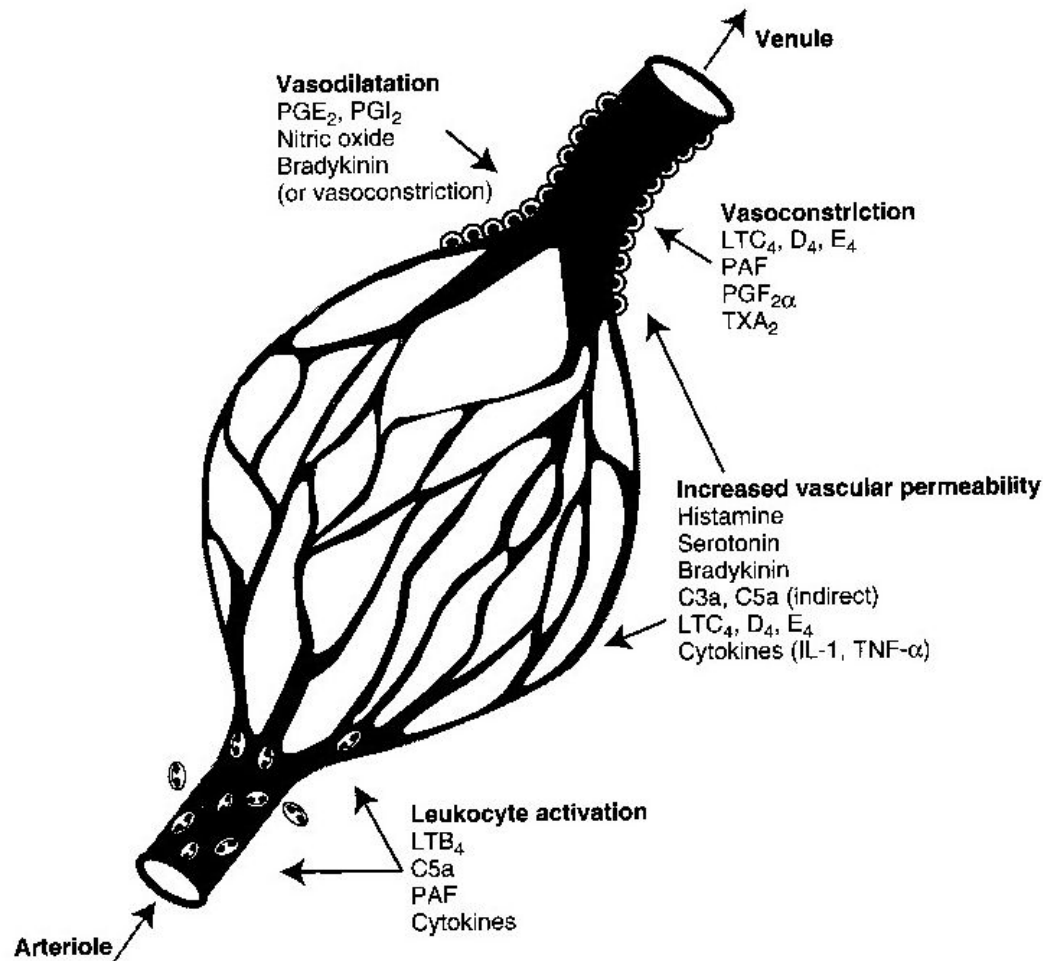


Fig. 4-17 Influence of mediators on the microvascular bed. The various inflammatory mediators work at different levels to influence both vascular dilatation and constriction as well as permeability and may function by means of different mechanisms. PGE₂ can potentiate vascular leakage by causing vasodilatation. The vasoactive amines and others can cause increased permeability directly, whereas some mediators (LTB₄, C5a) promote leukocyte-dependent increased permeability. (Copyright © The University of Tennessee College of Veterinary Medicine, 2000.)

Mikrovasküler permeabilite değişikliklerinden dolayı görülen/gelişen sızıntı acute yangısal reaksiyonların ana-özelliklerindedir.

Acute yangı bölgesinde ödem gelişmesinde iki ana mekanizma işler.

1) Birincisi **tamamıyla hidrostatiktir**

2) İkincisi ise yangının **biyokimyasal mediatörleri** tarafından oluşturulan **vasküler permeabilite artışlarından** dolayıdır.

Arteriolar dilatasyon yangı bölgesine kan akımının artışına yol açar. Bu değişime venöz drenajın konjesyonu ve hidrostatik basınç artışı eşlik eder; bu artış aslında plazmadan nispeten arî bir plazma ultrafiltratı olan sıvıyı, damar dışına çıkartır. Bu arada az miktarda da olsa protein dışarıya çıkarsa da bu birikimi halen exudate olarak nitelendirecek miktarda değildir; başka bir deyişle **Transudate** özelliğindedir. Ancak mikrovaskular sistemdeki permeabilite artıkça **Exudate** gelişir.

TABLE 4-6 Exudates and Transudates

CHARACTERISTIC	EXUDATE	PURE TRANSUDATE
Appearance	Turbid to opaque; variable color	Clear or lightly colored
Etiology	Inflammation, occasionally neoplasia	Hemodynamic imbalances
Protein content	>3 g/dL	<3 g/dL
Clottable	Sometimes	Rarely
Nucleated cells/ μ L	>1500*	<1500
Bacteria	Sometimes	Almost never

*>5000 cells/ μ L are present before an exudate is suspected in horses.

TABLE 4-7 Sequence of Events in Acute Inflammation

EVENT	MECHANISM
Transient vasoconstriction (usually lasts a few seconds)	Neurogenic
Vasodilatation (begins in a few minutes and lasts minutes, hours, or longer)	Release of histamine from mast cells and generation of nitric oxide and prostaglandins (PGD ₂ , PGE ₂).
Increased volume of blood flow in the area	A result of vasodilatation.
Increased vascular permeability	Histamine, leukotrienes C ₄ , D ₄ , E ₄ , bradykinin, and platelet activating factor (PAF) cause "contraction" of endothelial cells resulting in gaps in the small vessels. C5a and C3a indirectly participate by inducing release of histamine by mast cells.
Rate/speed of flow decreases	Caused by vasodilatation in the area.
Margination of leukocytes along vessel walls	The decreased rate of flow results in decreased shear force on WBC as they contact the vessel wall. As a result, adhesion molecules on WBC and endothelial cells are able to remain engaged. Adhesion molecules also are upregulated in numbers or avidity in many cases. When vascular permeability is significantly increased, more protein leaks into tissue.
Exudation	WBCs migrate out into the tissue.

TABLE 4-8 Mediators of Vascular Permeability

TYPE OF MEDIATOR	COMMENTS AND CHARACTERISTICS
Vasoactive amines	Histamine, serotonin; stored in granules of mast cells, basophils, and platelets.
Plasma kinins	Generated from plasma precursors by enzymatic cleavage. The principal vasoactive kinin is bradykinin. Activated by plasma proteinases, including Hageman factor (XIIa).
Complement fragments (anaphylatoxins C5a and C3a)	They work indirectly by inducing mediator release from leukocytes, e.g., mast cells.
Leukotrienes	Some work independent of PMN (LTC ₄ , LTD ₄ , LTE ₄), but LTB ₄ can provoke PMN-dependent permeability changes.
Prostaglandins	PGE ₂ and PGI ₂ cause vasodilatation and potentiate vascular leakage. Thromboxane A ₂ causes vascular leakage.
Some cytokines (IL-1, TNF-α)	Induce the "second phase" of vascular leakage; derived from leukocytes.
Platelet-activating factor	Has actions on endothelium and on leukocytes.

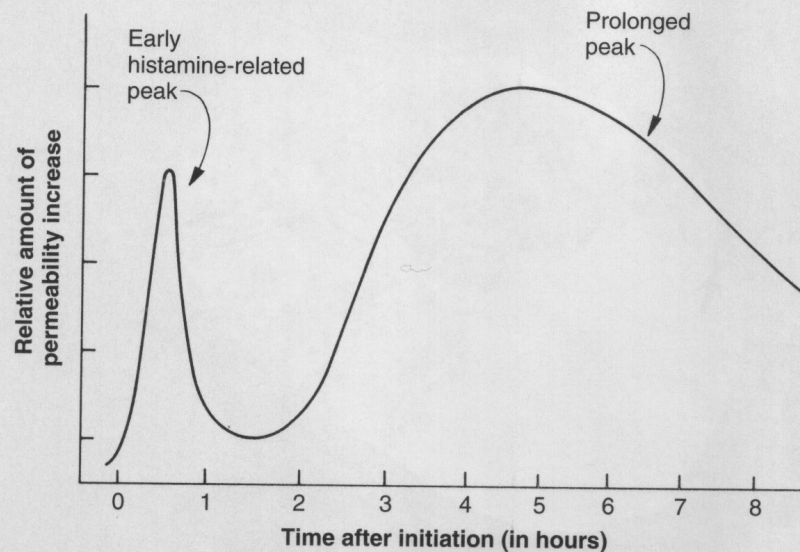


Fig. 4-15 Phases of vascular permeability. Antihistamines can eliminate or diminish the first peak of increased permeability but have little effect on the second, more prolonged, phase of vascular leakage in which cytokines and other mediators play a role.

Damar geçirgenliğinin artması **kısa** ve **uzun** süreli olarak iki evre gösterir.

1- Permeabilite artışının ilk evresinde mast hücreleri tarafından salgılanan histamin önemli bir mediatördür. Bu dönemde Leukoterienlerden C_4 , D_4 , E_4 , serotonin ve PAF'ta görev alır. Bu dönem geçicidir.

2- Yangı yeteri derecede şiddetli ise, 2 ile 4 saat içerisinde daha uzun ve oldukça farklı bir evre başlar. Bu dönem daha uzundur ve takip eden 3–4 saat, hatta daha uzun sürer.

Bu dönem sırasında nötrofil lökositler damar dışına çıkmaya başlarlar. Bu ikinci fazdan çok sayıda kimyasal mediatör sorumludur.

Permeabilite artış işlemine lökositler de, endotel üzerine etkiyen mediatörler salgılayarak ve daha az oranda fiziksel olarak endotel hücrelerinin arasından ve basal membrandan geçerek de katılır ve etkiyi artırır.

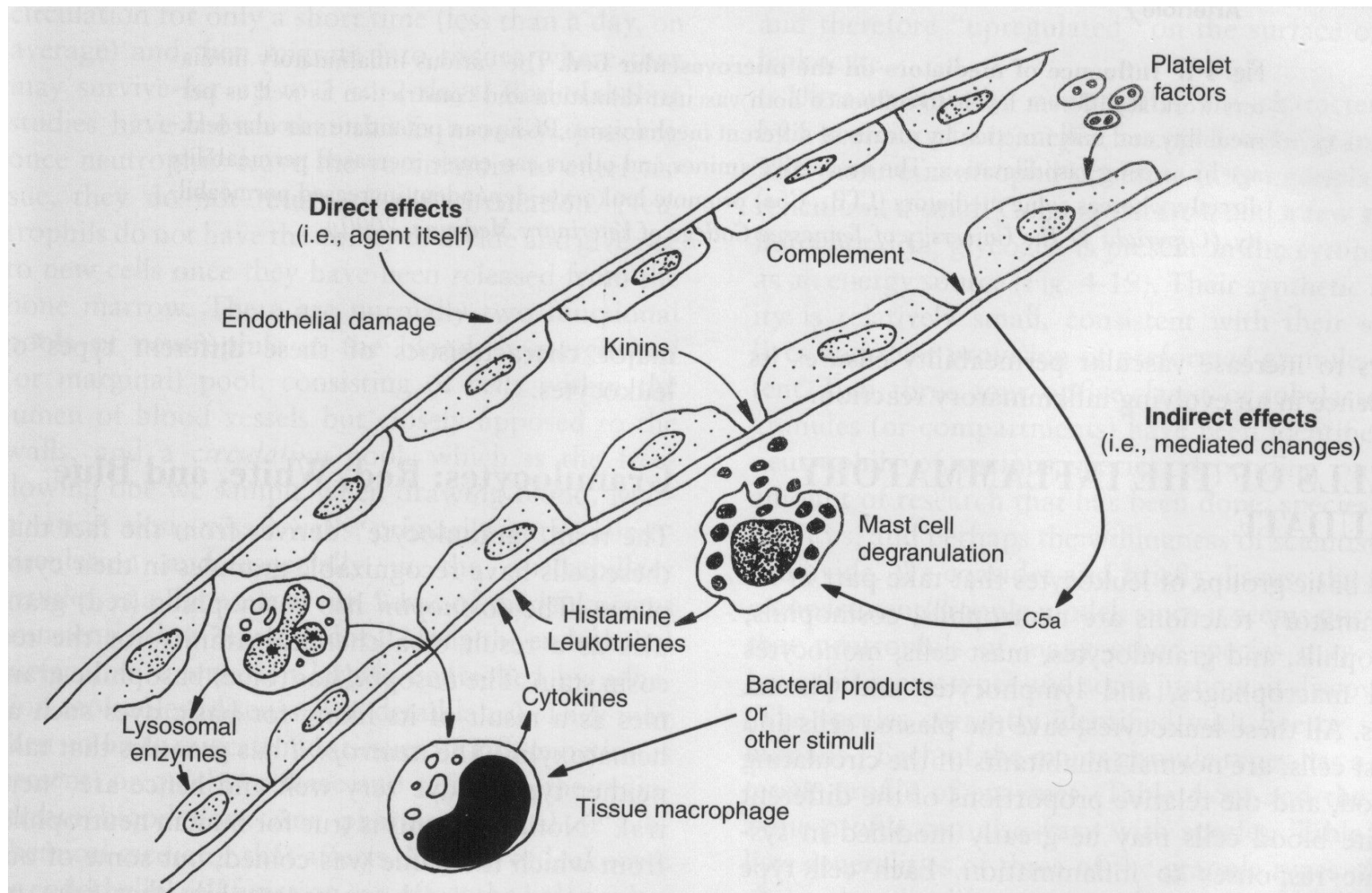


Fig. 4-16 Mediation of vascular permeability. Changes in the microvascular bed can be brought about directly by injury to the endothelium or indirectly by means of mediators generated from both cellular and plasma sources. Some mediators work directly on the endothelium, whereas others employ neutrophils as a cellular intermediary.

Damarlardaki Değişiklikler:

P selectin aracılı
İntegrine aracılı

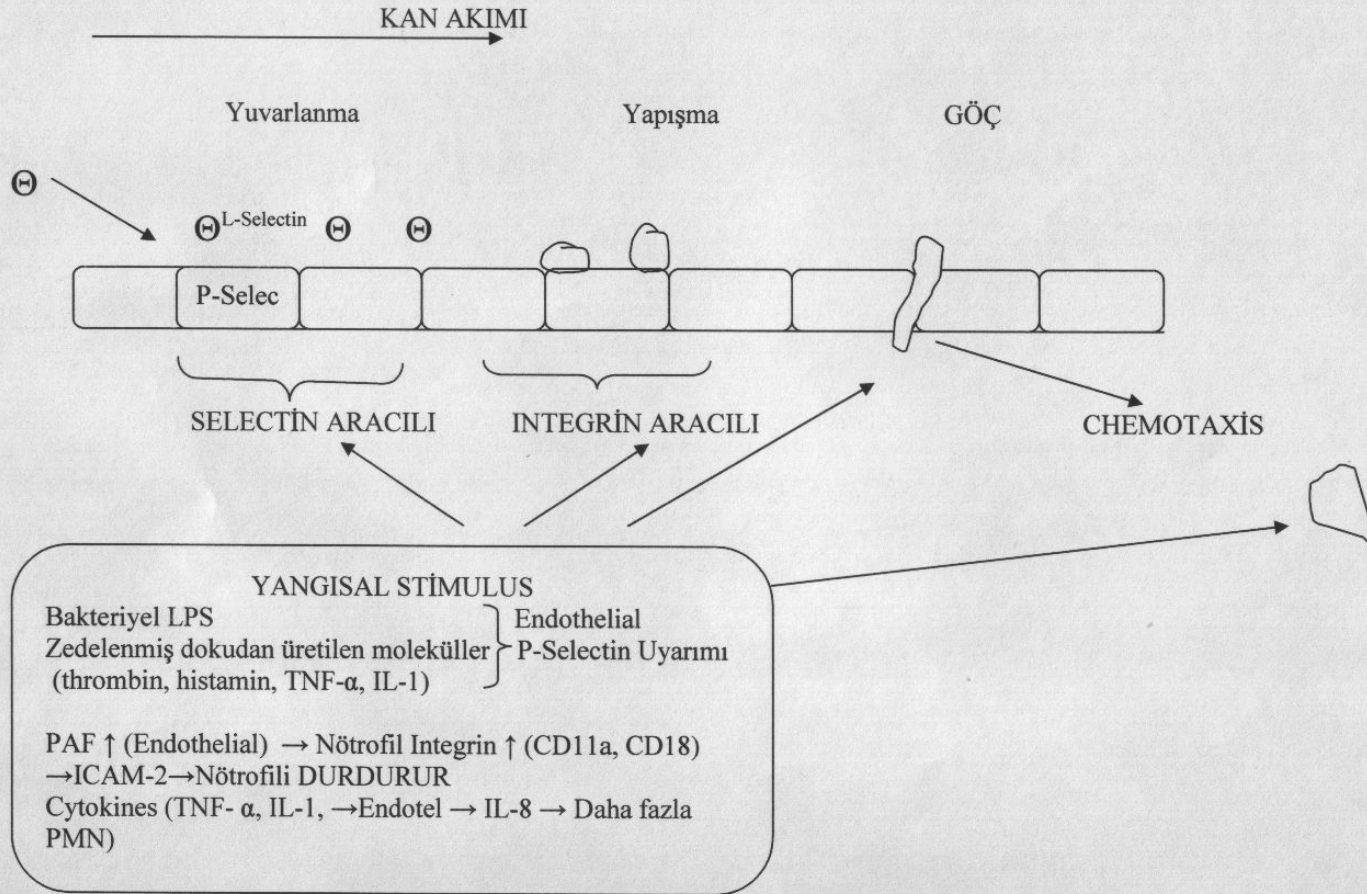
Chemotaxis:

Bakteriyal ürünler ve chemokineler

Phagocytosis:

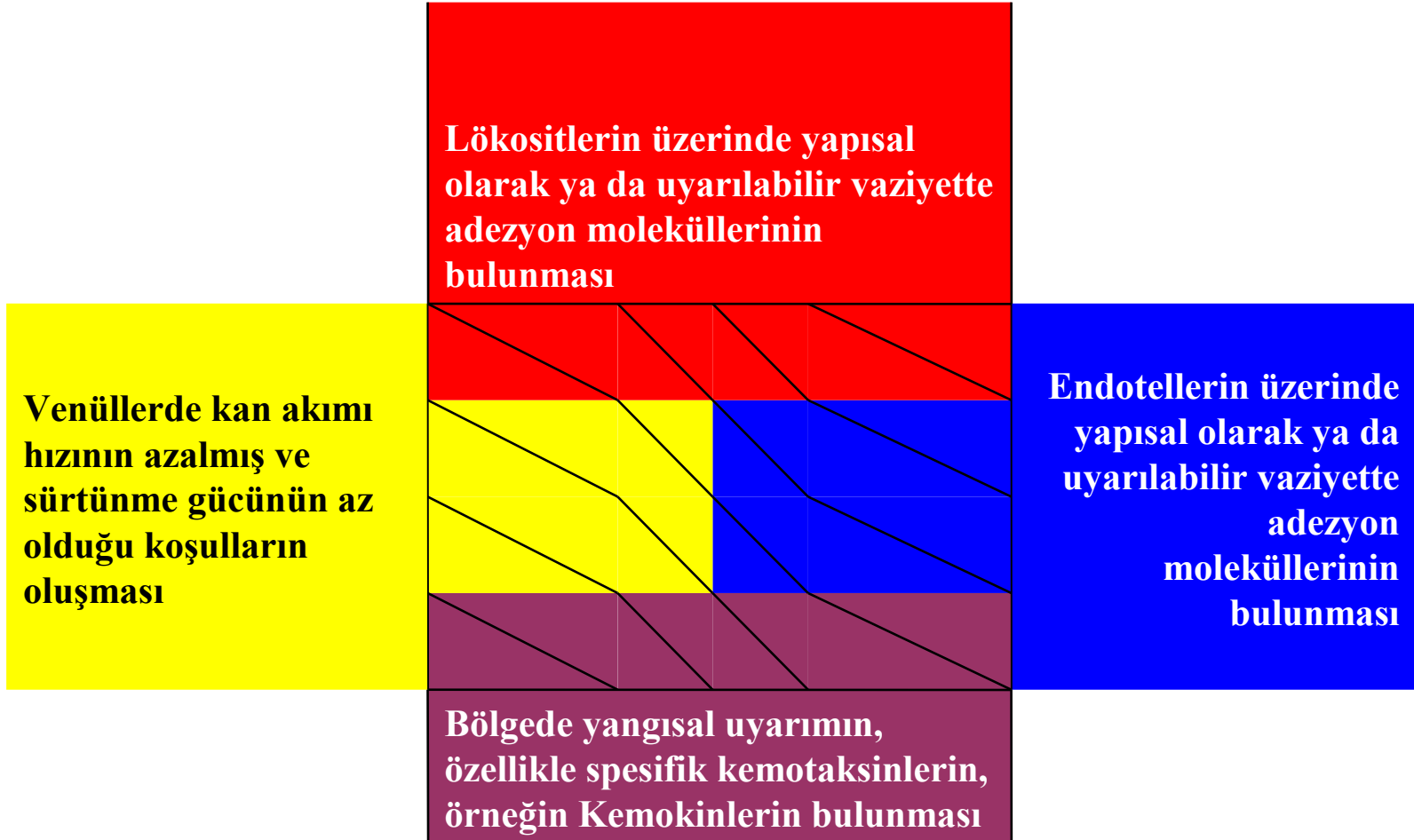
Microbicidal Mekanizma

KAN DAMARLARINDA NEUTROPHİLLERİN ADHESİYON ve EMİGRASYON EVRELERİ: Endotel hücrelerindeki SELECTİN'ler neutrophil leri bağlar ve onları yuvarlanmaları için uyarır. Durma aşamasına geldikleri zaman, İNTEGRİNLER neutrophilleri endotel hücrelerine sıkıca bağlar ve dokuya geç etmeleri için uyarır.



Lökositlerin Damar Endoteline Yapışma Yeteneğine Katkı Yapan Faktörler

Aşağıdaki şekil üzerindeki bütün bu faktörler var ise, gölgelenmiş alanların üst üste geldiği alan, lökositlerin yapışma şansı yüksek olacak, yerleşimleri iyi olacak damar dışına ve doku içine göç edeceklerdir.



Phagocytosis:

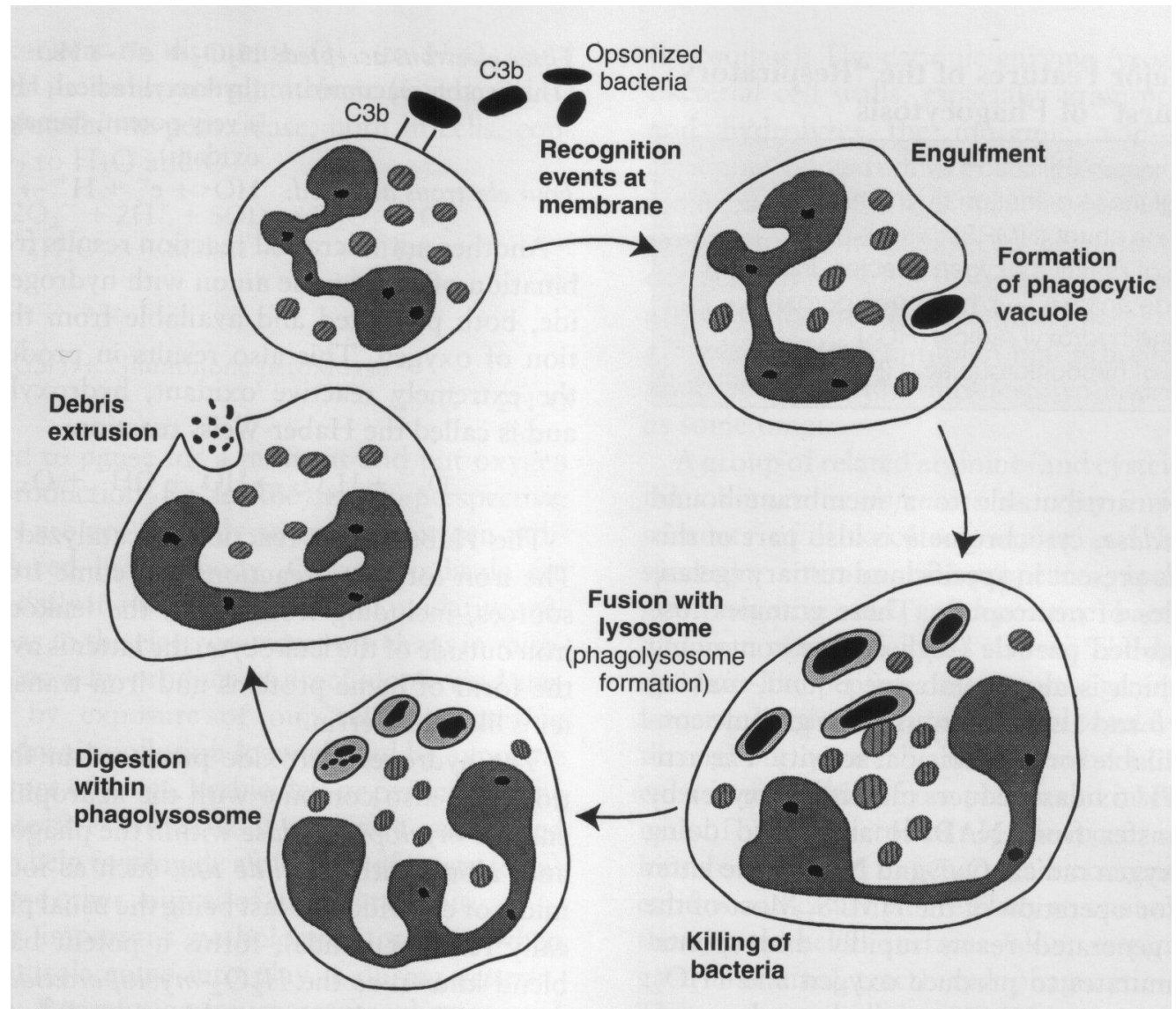


Fig. 4-40 Phagocytosis. The initial event involves membrane receptor-recognition events that trigger the formation of the phagocytic vacuole. Phagolysosome formation exposes the imprisoned object to the hydrolytic enzymes in the lysosome. After digestion, the residual debris often is extruded.

MEDİATÖR

Kan damarları ve /veya yangı hücreleri üzerine etkiyerek yangısal cevaba katkıda bulunan maddedir.

Kan akımını, damar geçirgenliğini artıran veya lökositlerin damar dışına göçünü hızlandıran maddelerdir. Eksojen ve Endojen tabiatta olan maddelerdir.

Bir maddenin mediatör olarak tanımlanabilmesi, sınıflanabilmesi için;

- 1- Düşük konsantrasyonları yangının bazı veya tüm değişikliklerini oluşturabilmeli,**
- 2- Yangılı bölgede ortaya konabilmeli,**
- 3- İnhibe edilebilmeli, dolayısıyla yangı olayının bazı görünümleri veya tümü baskılanmalıdır.**

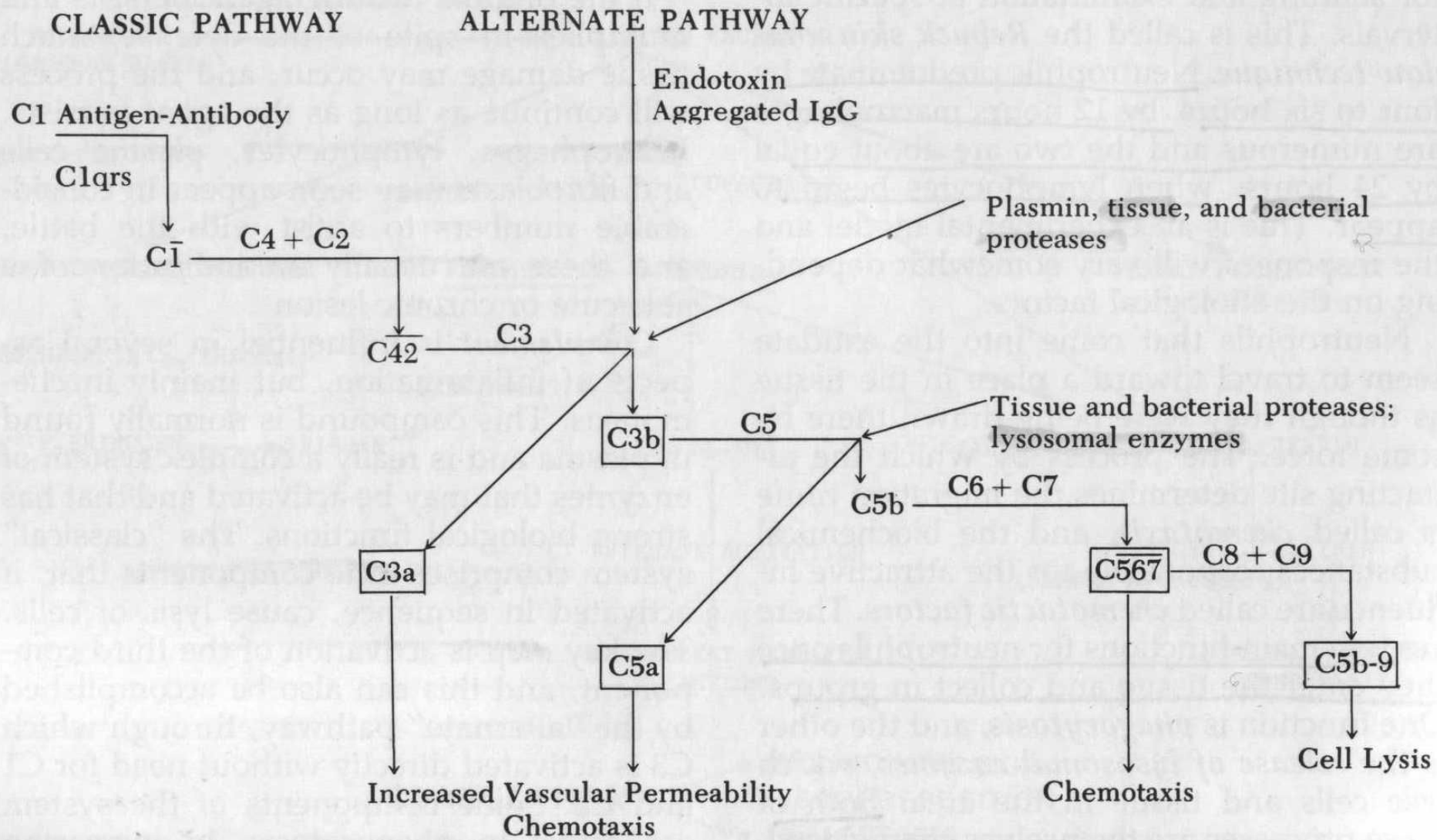


Figure 4-7. The complement system. (From Robbins, S. L., and Cotran, R. S.: Pathologic Basis of Disease. 2nd ed. Philadelphia, W. B. Saunders Co., 1979.)

YANGIDAKİ BELLİ BAŞLI MEDIATÖRLER

VASODİLATATİON	Prostaglandinler, Nitric oxide (NO)
VASKULER PERMEABİLİTE ARTIŞI (↑)	Vasoaktif aminler-Histamin, anaphylatoxinler-C3a ve C5a, kininler-Bradykinin, Leukotriene'ler -C ₄ , D ₄ , E ₄ , PAF
CHEMOTAXİS, LEUKOCYTE AKTİVASYONU	C5a, Lipoxygenase ürünleri- Leukotriene B ₄ (LT B ₄), Bakteriyele ürünler, Cytokinler (IL-8)
ATEŞ	IL-1, IL-6, TNF, Prostaglandinler
AĞRI	Prostaglandinler, Bradykinin
DOKU TAHRİBİ	Nötrofil ve Makrofajların lizozomal enzimleri;Oksijen metabolitleri; Nitric Oxid

BÜYÜME FAKTÖRLERİ (Growth factors) :

Platelet-derived growth factor (PDGF)
Transforming growth factor β (TGF- β)

Leukocyte ve mezenkimal dokular için kemotaktik etkiye sahip; cytokine benzeri etkilere sahip

YANGININ KİMYASAL MEDIATÖRLERİ

			Ana Hücresel Kaynak(lar)
HÜCRELER	ÖNCE DEN ŞEKİLLENMİŞ	Histamin Serotonin Lizozomal enzimler	Mast Hücreleri Platelet, Mast Hücreleri Nötrofiller, Makrofajlar
	YENİ SENTEZLENMİŞ	Prostaglandinler Leukotrienler Platelet Activating Factor (PAF) Cytokine'ler Nitric Oxide	Bütün Lökositler, Plateletler, endotel Bütün Lökositler Bütün Lökositler, endotel Makrofajlar, endotel Makrofajlar, endotel
PLASMA	COMPLEMENT AKTİVASYONU	C3a C5a C5b-9	
	HAGEMAN FAKTÖR AKTİVASYONU	Kinin sistemi (bradykinin) Coagulation/fibrinolysis sistemi	

AKUT YANGI MEDIATÖRLERİ AKSİYON/ETKİ

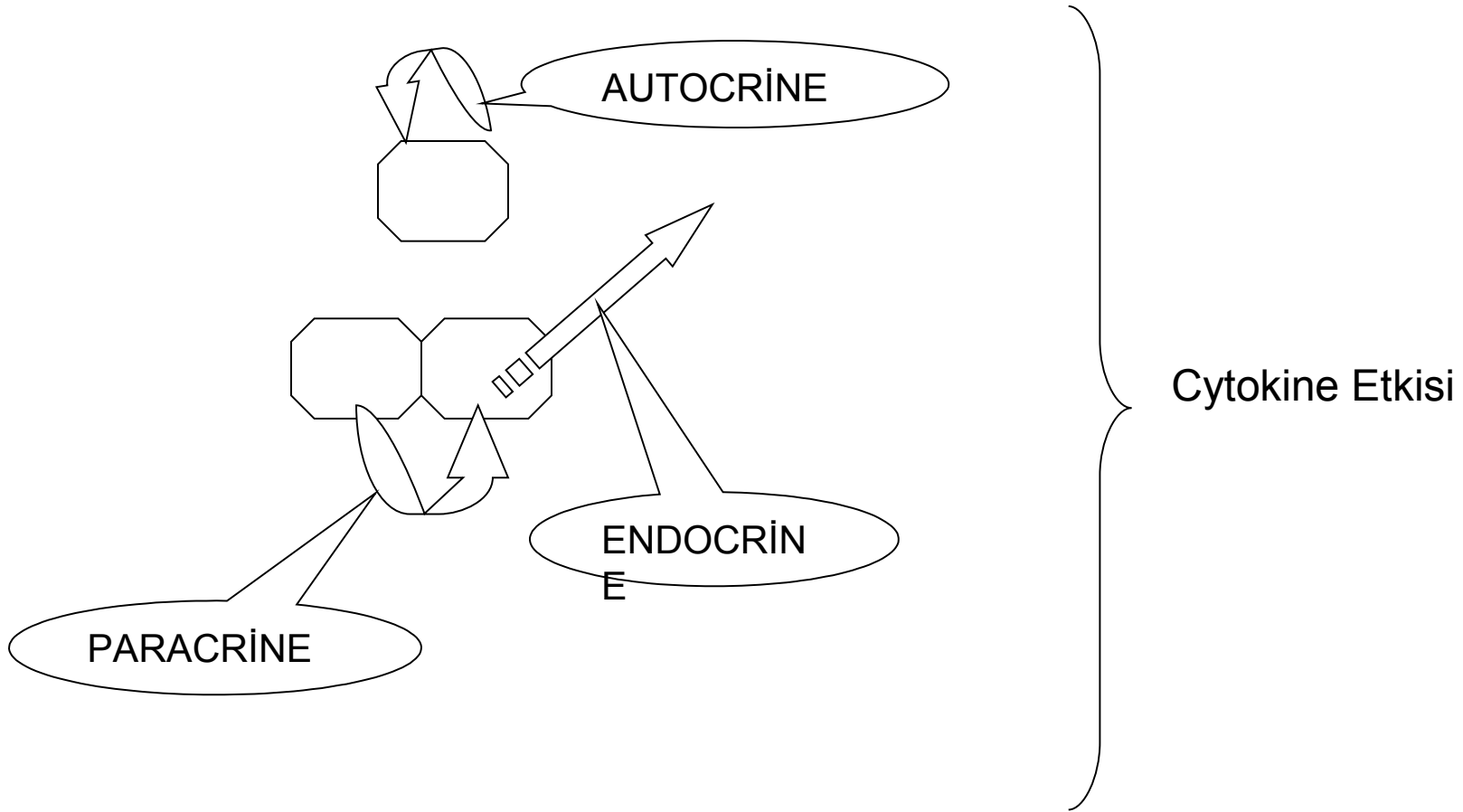
MEDIATÖR	KAYNAK	VASKULER SIZINTI	CHEMOTAXİS	DİĞER ETKİ
Histamin, Serotonin	Mast Hücre, Platelet	+	-	
Bradykinin	Plazma	+	-	Ağrı
C3a C5a	Plazma proteini- karaciğer,Makrofaj	+	-	Opsonic fragment (C3b)
		+	+	Leukocyte adezyonu, aktivasyonu
Prostaglandinler	Mast hücreleri, membran fosfolipidleri	Diğer Mediatörlerin etkisini artırır ↑	-	Vasodilatation, Ağrı, Ateş
Leukotriene B₄ Leukotriene C₄, D₄, E₄	Lekocyte'ler	-	+	Leukocyte adezyonu, aktivasyonu
	Lekocyte'ler, Mast Hücreleri	+	-	Bronchoconstriction, Vasoconstriction
Oksijen Metabolitleri	Lekocyte'ler	+	+	Endotel ve doku tahribatı
			-	
PAF (Platelet activating factor)	Lekocyte, Mast Hücreleri, Endotel	+	+	Bronchoconstriction, Leukocyte hazırlama
IL-1 ve TNF	Makrofajlar ve diğerleri	-	+	Akut faz reaksiyonları Endotel aktivasyonu
IL-8	Makrofajlar Endotel	-	+	Lökosit aktivasyonu
Nitric Oxide (NO)	Makrofajlar Endotel			Vasodilatation Cytotoxicity

CYTOKİNE'ler

Cytokine'ler yangıda düzenleyici rol üstlenen, oldukça fazla sayıda, biyolojik olarak aktif küçük ya da büyük boyuttaki polypeptid, (glyco)protein tabiatında olan maddelerdir. Cytokine'ler adı altında

**INTERLEUKİN'LER,
INTERFERON'LAR,
MONOKİNE'LER
CHEMOKİNE'LER,
BAZI BÜYÜME FAKTÖRLERİ , bulunur.**

- Cytokineler tek bir hücre tarafından sentezlenmezler.
- Cytokineler eriyebilir (glyco)proteinlerdir.
- Nonimmunoglobulin tabiatındadırlar.
- Konakçının, canlı hücreleri tarafından salınırlar; birden fazla hücre tarafından sentezlenirler.
- Görevleri konakçı hücre fonksiyonunu düzenlemek üzere spesifik reseptörler aracılığı ile pico/ nanomolar konsantrasyonlarda, non-enzimatik etki yapmaktır.
 - 1-Tipik hormonal etkilere sahiptirler.
 - 2-Tek bir hücre tarafından salınır, hedef hücre üzerine etkir, geri-besleme mekanizması ile kontrol edilerek salınışı düzenlenir.
 - 3- Paracrine veya autocrine yolla etki gösterirler.



BOX 4-5 Some Factors That are Chemotactic for Leukocytes

PLASMA-DERIVED

C5a, C5a des-Arg
Fibrinopeptides (fibrin degradation products)

INFLAMMATORY CELL-DERIVED

LTB₄ } Arachidonic acid derivatives
HETEs }
Platelet-activating factor
Chemokines (see separate Tables 4-14 and 4-15)

OTHER ORIGINS

Bacterial chemotaxins, including fMLP-like peptides
Dead cells (necrotaxis)

des-Arg, Terminal arginine residue enzymatically cleaved away; *fMLP*, N-Formyl-Met-Leu-Phe; *HETE*, hydroxyeicosatetraenoic acid; *LTB₄*, leukotriene B₄.

ory reaction, there is a veritable chemical soup of potential chemoattractants, and a large number of these different chemotactic factors have been studied (Box 4-5). An important plasma-derived chemotaxin is the complement fragment *C5a*. *Fibrinogen* is another likely source of chemotactic activity, since both fibrinopeptide B and the plasmin-generated degradation products of fibrinogen and fibrin are chemotactic. Many of the other chemotaxins, such as the arachidonic acid metabolite *LTB₄* and *platelet-activating factor*, are cell-derived.

CHEMOKINES

The largest single group or family of chemotactic mediators is also the most recently discovered, and this is arguably the most important group; these are the chemokines (Tables 4-14 and 4-15). Their importance as a group is attributable to their potency in attracting and activating an array of virtually every

TABLE 4-14 Families of Chemokines and their General Selectivity for Leukocytes

FAMILY	SOME EXAMPLES	SELECTIVITY (WBC)
α-Chemokines with ELR (C-X-C)	IL-8, NAP-2, GRO-α, -β, -γ, ENA-78, etc.	Potent attractant and activators of neutrophils
α-Chemokines without ELR (C-X-C)	IP-10, SDF-1, PF4, MIG, etc.	Attract various leukocytes but not neutrophils
β-Chemokines (C-C)	MIP-1α, -β, MCP-1, -2, -3, RANTES, Eotaxin-1, -2, -3, etc.	Attract various leukocytes but not neutrophils
"C" chemokine	Lymphotactin	"Resting" T lymphocytes
C-XXX-C chemokine	Fractalkine	NK cells

ELR, Glutamic acid, leucine, and arginine; *ENA-78*, Epithelial cell-derived neutrophil-activating factor; *GRO*, growth-regulated oncogene; *IL-8*, interleukin-8; *IP-10*, interferon-inducible protein-10; *MCP*, monocyte chemoattractant protein; *MIG*, monokine induced by interferon-γ; *MIP*, macrophage inflammatory protein; *NAP-2*, neutrophil-activating peptide 2; *PF4*, platelet factor 4; *RANTES*, regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted; *SDF-1*, stromal cell-derived factor-1.