

İNFLAMASYON

DR. YASEMIN SEZGIN

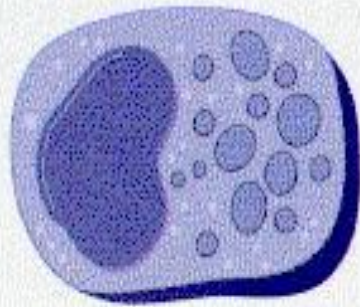
yasemin sezgin

Inflamasyon

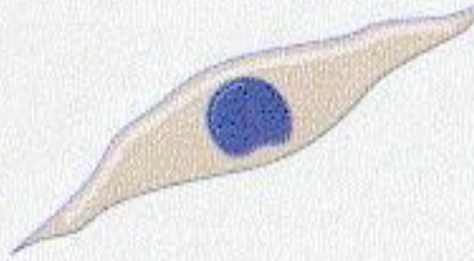
- ▶ Hasara karşı vaskülarize dokunun dinamik yanıtıdır
- ▶ Koruyucu bir yanıtıdır
- ▶ Hasar bölgesine koruma ve iyileştirme mekanizmalarını getirir

CONNECTIVE
TISSUE
CELLS

Mast cell



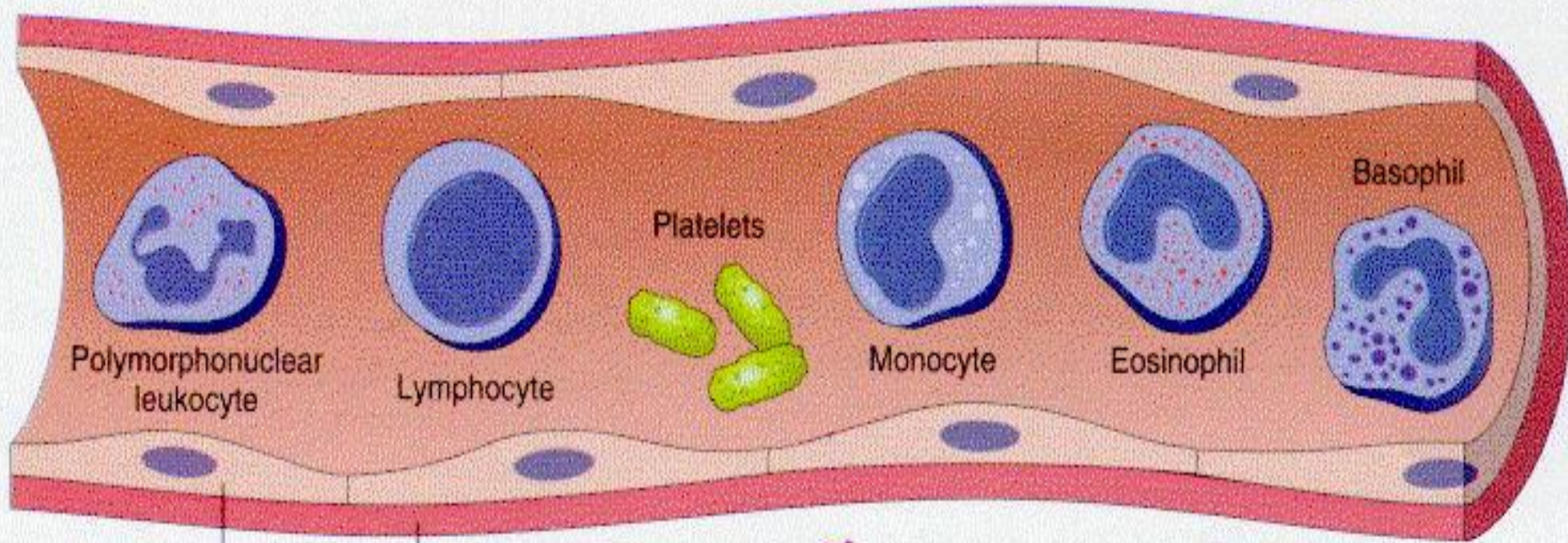
Fibroblast



Macrophage



VESSELS



Polymorphonuclear
leukocyte

Lymphocyte

Platelets

Monocyte

Eosinophil

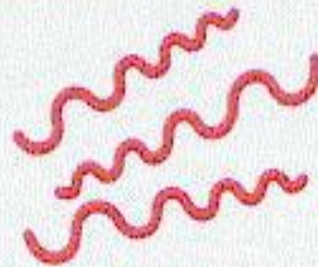
Basophil

Endothelium

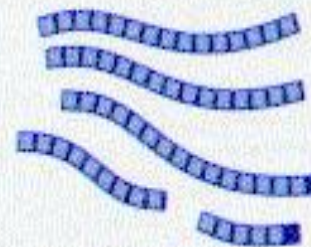
Basement membrane:

Collagen type IV
Laminin
Fibronectin
Proteoglycans
Others

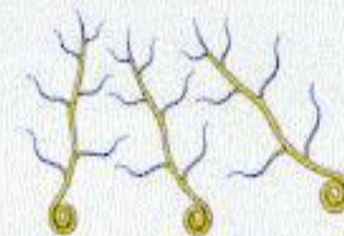
CONNECTIVE
TISSUE
MATRIX



Elastic fibers



Collagen fibers



Proteoglycans

İnflamasyonun komponentleri

BAŞLANGIÇ

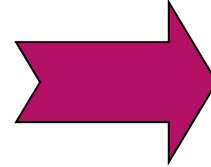
Enfeksiyonlar
Kontamine yara
Pnömoni
Akut hepatit

Zedelenmeler

Steril **yara**
İnfarkt
Asbestoz/silika
Sütürler/implantlar
Toksik nekroz
Yabancı cisim



Doku yanıtı



SONUÇ

Uyaranların temizlenmesi
Hastalığın durması

Ya da
Hastalığın progresyonu

İnflamasyonun komponentleri

- ▶ **Bağ doku hücreleri:** Mast hücreleri, makrofajlar, fibroblastlar
- ▶ **Bağ doku matriksi:** Elastik lifler, kollagen lifler, proteoglikanlar
- ▶ **Damarlar:** Bazal membrana oturmuş endotel hücreleri ve içindeki nötrofil, bazofil, eozinofil, trombosit, monosit ve lenfositler
- ▶ **Çözünebilir proteinler:** Kompleman, pıhtılaşma zinciri, kinin sistemi

İnflamasyon nedir ?

▶ İnflamasyon

- ▶ Ölü hücre ve dokuları hasarlı ortamdan uzaklaştırmak ve hasar verici etkeni ortadan kaldırmaya yarayan koruyucu bir yanıttır

▶ İnflamasyon

- ▶ parankim hücre rejenerasyonu

- ▶ skar dokusu gelişimi

ile karakterli tamir süreçleri ile yakından ilişkilidir

İnflamasyon

- ▶ Akut

- ▶ Dakika -günler

- ▶ Sıvı ve protein çıkışı ile karakterli

- ▶ *Nötrofiller* (Poliimorf nüveli lökositler)

↘
→ *EKSUDA*

- ▶ Kronik – haftalar- yıllar

- ▶ *Lenfosit ve makrofajlar- Mononükleer hücreler*

Akut inflamasyon

- ▶ Hasara karşı ani ve erken yanıttır
- ▶ Amaç? **Nötrofilleri** hasarlı bölgeye en erken şekilde göndermektir
- ▶ Üç önemli komponenti vardır:

1) Kan akımında lokal artışa neden olan vasküler çap değişiklikleri
(Vazodilatasyon)

2) Mikrovasküler yapılarda plazma proteinlerinin dolaşımdan ayrılmalarına olanak veren yapısal değişiklikler
(Endoteliyal permeabilite artışı)

3) Lökositlerin mikrosirkülasyondan göç etmesi ve incinme bölgesinde toplanması
(Nötrofillerin ekstravazasyonu)

İnflamatuvar yanıtın komponentleri

Fizyoloji:

- ▶ Solubl mediyatörlerin salınımı
- ▶ Vazodilatasyon
- ▶ Artmış kan akımı
- ▶ Sıvının ekstravazasyonu
- ▶ Hücre göçü (kemotaksis)
- ▶ Hücre metabolizmasında artış

Semptomlar:

- ▶ Calor (ısı)
- ▶ Rubor (kızarıklık)
- ▶ Tumor (şişlik)
- ▶ Dolor (ağrı)

Akut inflamasyonun 5 klasik lokal işareti

- ▶ Sıcaklık artışı
 - ▶ Kızarıklık
 - ▶ Şişlik
 - ▶ Ağrı
 - ▶ Fonksiyon kaybı
 - ▶ Color
 - ▶ Rubor
 - ▶ Tumor
 - ▶ Dolor
 - ▶ Functio laesa
-

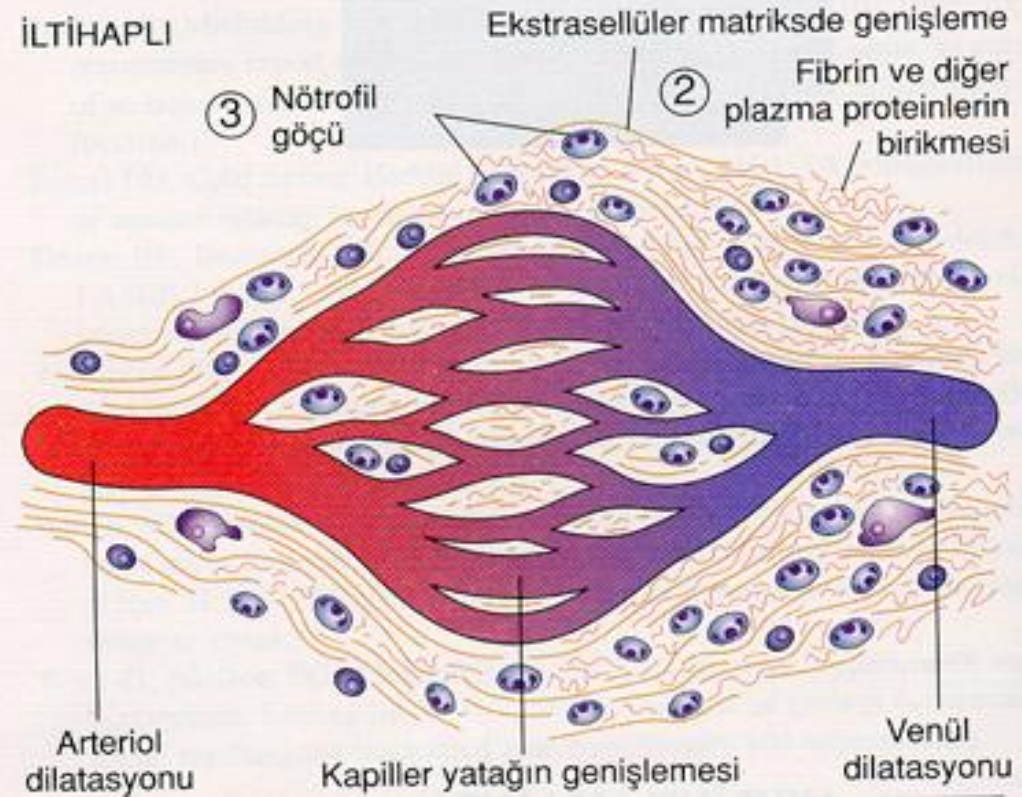
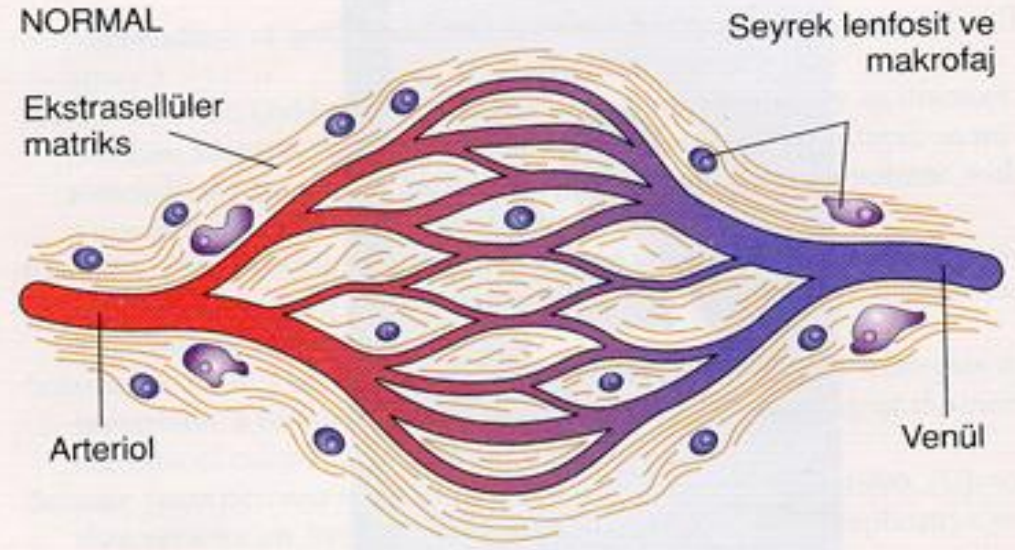
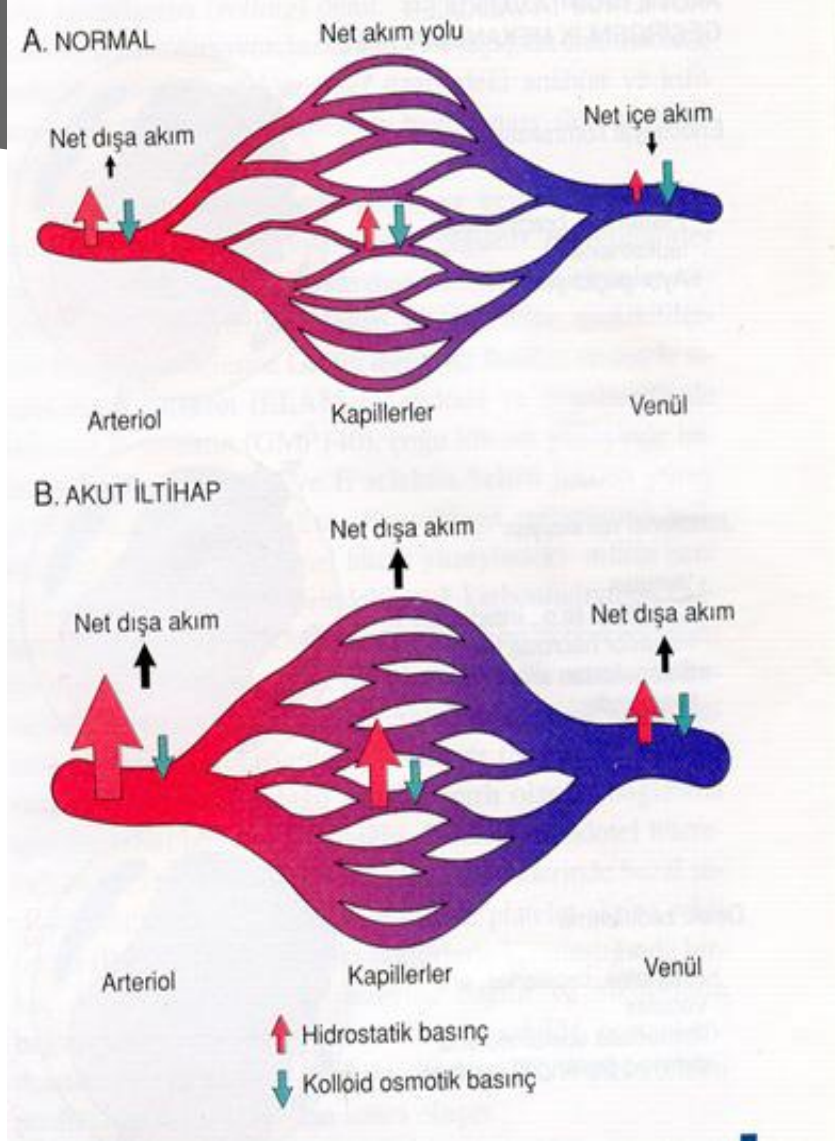
Akut inflamasyonun 5 klasik lokal işareti

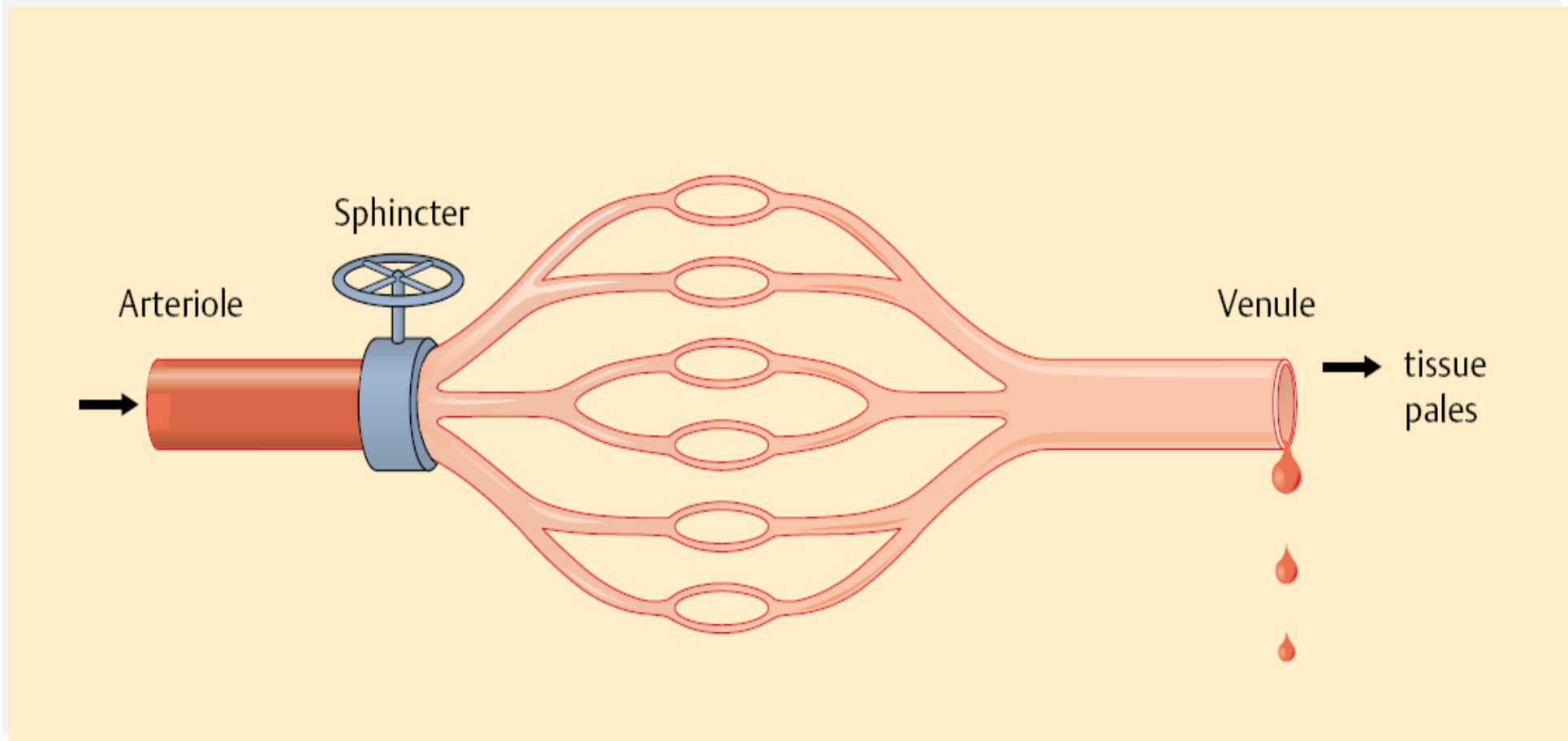
- ▶ Lokal bulgulardan sorumlu olan komponentler
 - ▶ Sıcaklık artışı - vazodilatasyon
 - ▶ Kızarıklık - vazodilatasyon
 - ▶ Şişlik – vasküler geçirgenlik
 - ▶ Ağrı – mediatörlerin salınımı/PNL'ler
 - ▶ Fonksiyon kaybı - mediatörlerin salınımı/PNL'ler

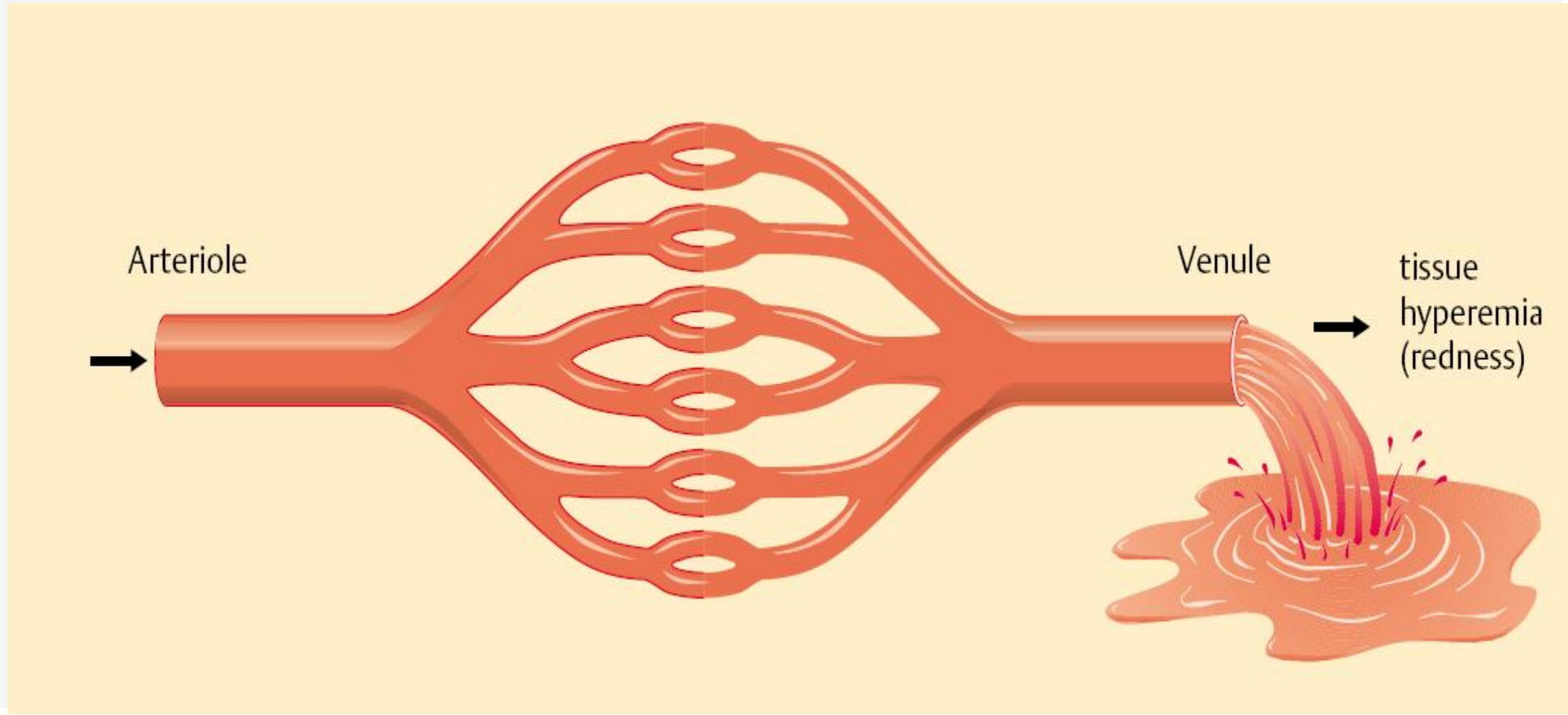
Vasküler değişiklikler ***Bilinmeli***

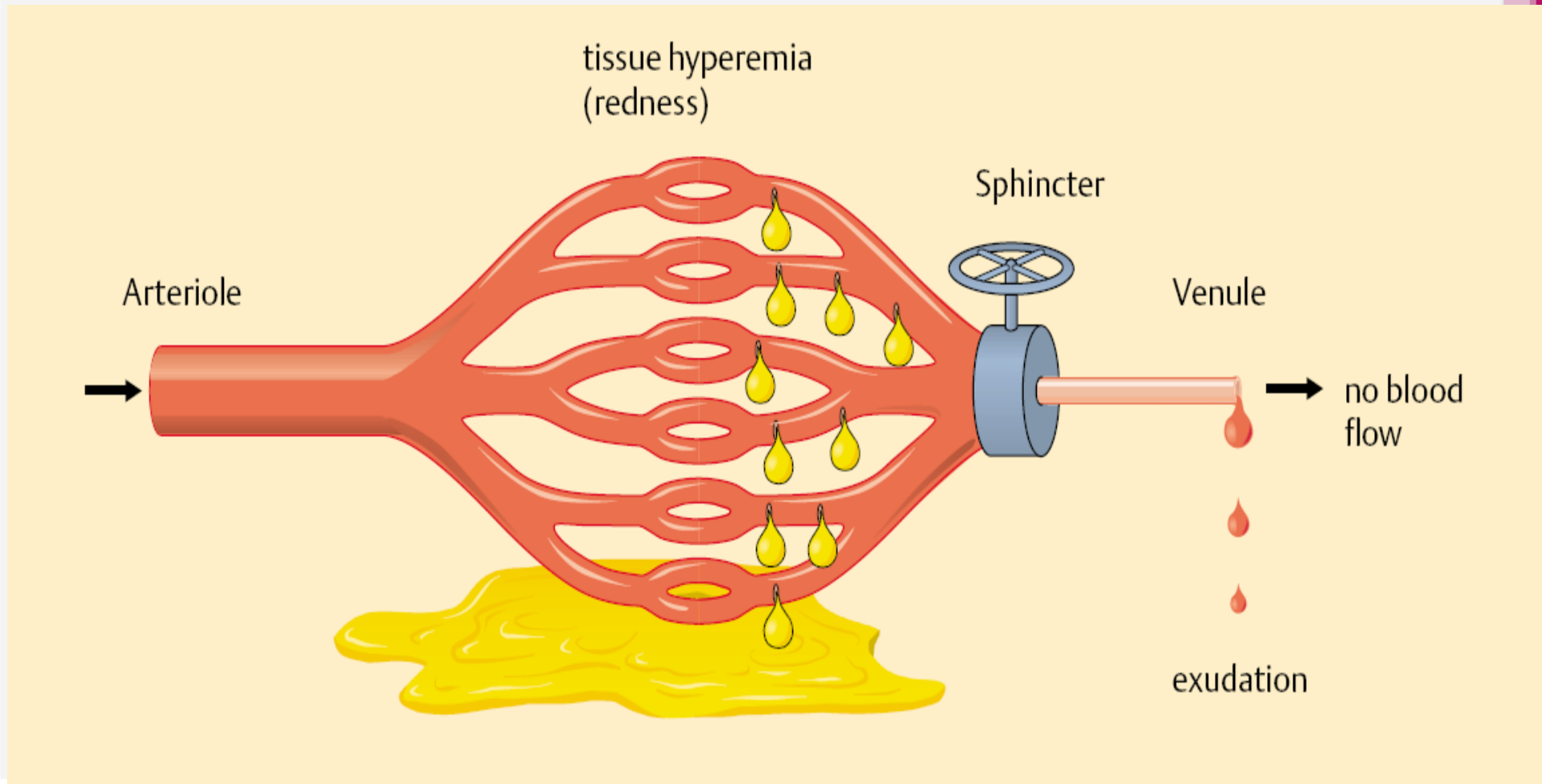
- ▶ Vazodilatasyon (kısa süreli vazokonstrüksiyon)
- ▶ Proteinden zengin sıvının eksüdasyonu
- ▶ Kan akımında staz
- ▶ Marginasyon
- ▶ Emigrasyon/Transmigrasyon

Akut İnflamasyon









Vasküler permeabilite

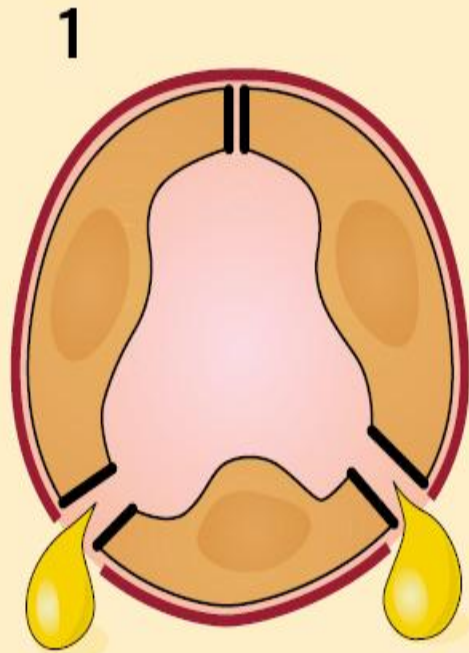
- ▶ Vazodilatasyon, artmış kan akımı
- ▶ Artmış intravasküler hidrostatik basınç
- ▶ *Transüda* – kan plazmasının ultrafiltratı (az protein)
 - ▶ Kısa süreli ve geçicidir
 - ▶ Akut inflamasyon → EKSÜDA
- ▶ Artmış vasküler permeabilite

Vasküler permeabilite

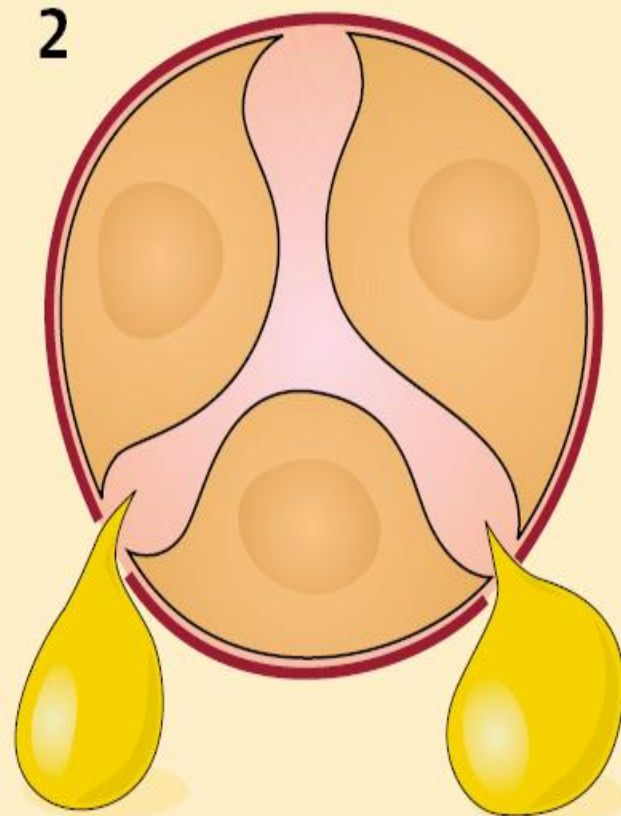
- ▶ *Eksüda* - (bol protein ve nötrofiller)
- ▶ *Eksüda akut inflamasyonun karakteristik sıvısıdır*
- ▶ İntravasküler osmotik basınç azalır
- ▶ İnterstisyel sıvının osmotik basıncı artar
- ▶ Su ve iyonlar damar dışına çıkar → **ÖDEM**

Endotelial hücreler daha geçirgen ?

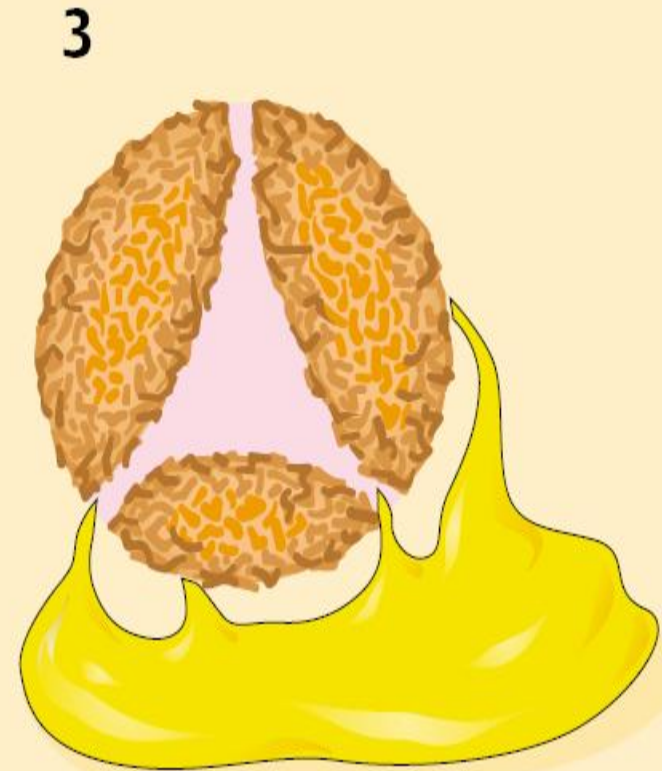
- ▶ Endotelial hücre kontraksiyonu
- ▶ Junctional retraksiyon
- ▶ Direkt endotelial hasar
- ▶ Lökosit bağımlı endotelial hasar
- ▶ Artmış sıvı transitozu



Endothelial contraction



Endothelial swelling

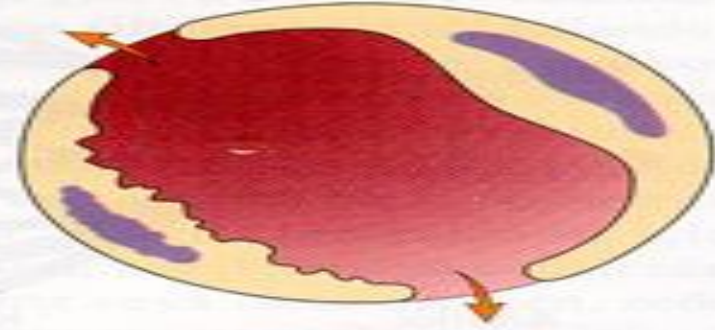


Endothelial necrosis

AKUT İLTİHAFTA VASKÜLER GEÇİRGENLİK MEKANİZMALARI

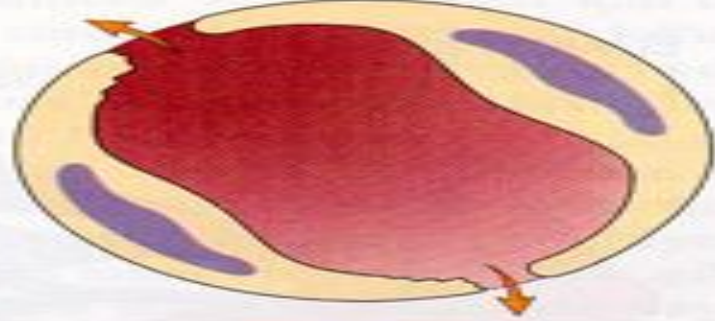
Endotelial kontraksiyon

- Venules
- Histamine, bradykinins, leukotrienes
- Aynı geçici yanıt



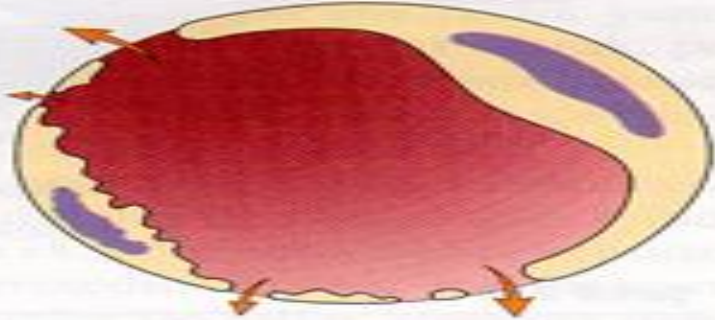
Junctional retraksiyon

- Venules
- Cytokines (e.g., interleukin-1 ve tumor necrosis factor)
- Situmulustan sonra ilk 4-6 saat içinde



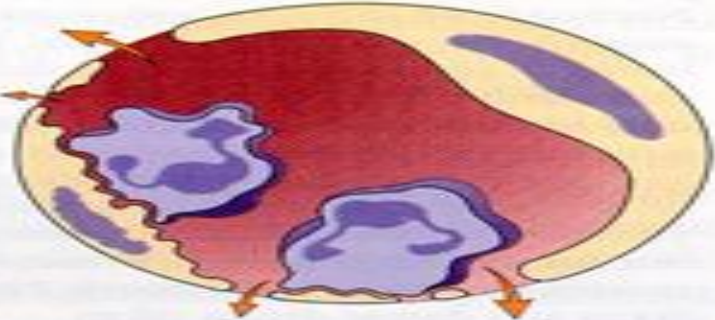
Direkt zedelenme

- Arterioles, capillaries, and venules
- Immediate sustained and delayed prolonged leakage



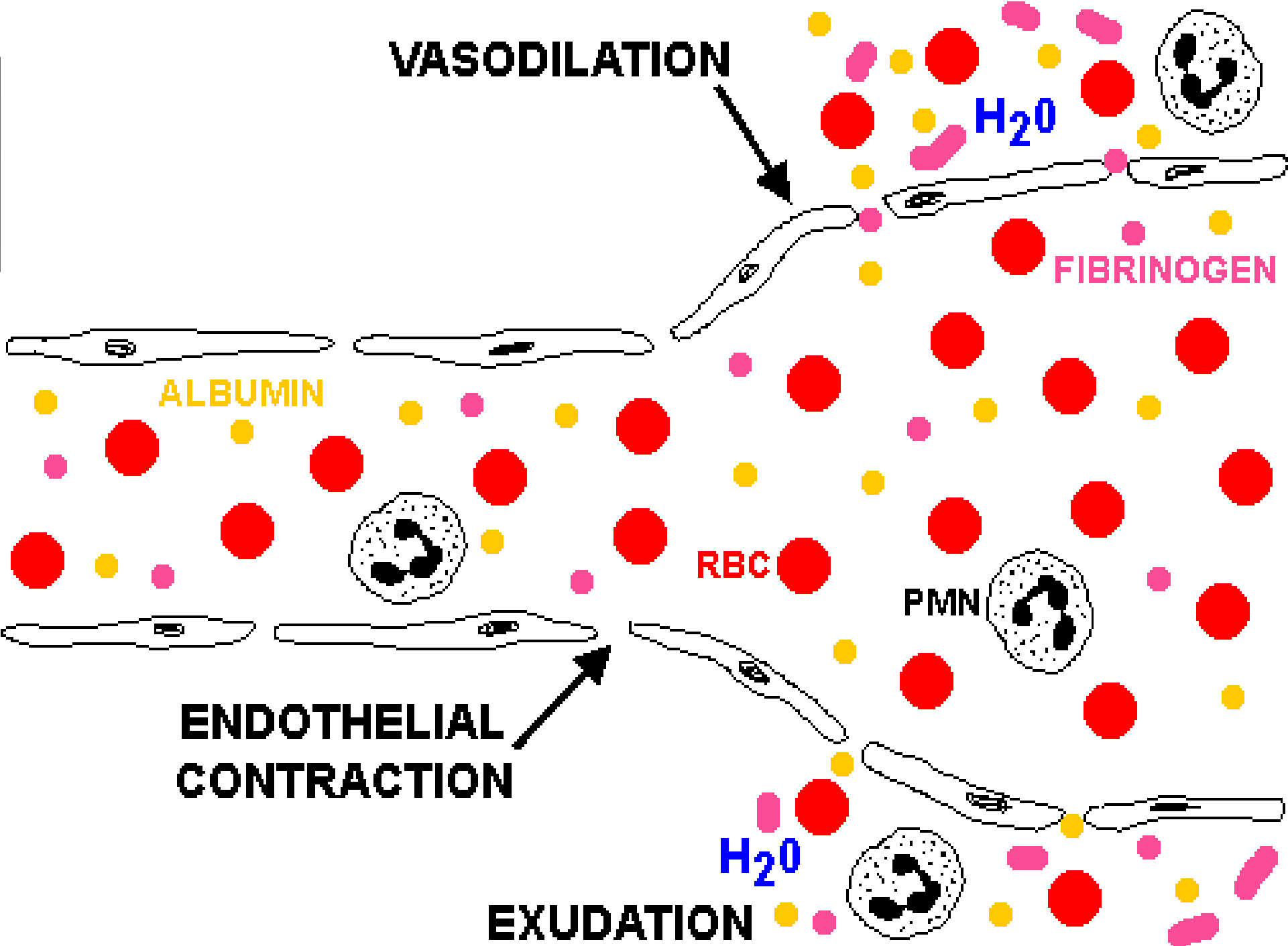
Lökosite bağımlı zedelenme

- Çoğu venül
- Pulmonar kapillerler
- Geç yanıt



Lökosit ekstravazasyonu 3 kademeli bir olaydır:

1. Damar duvarına yaklaşma (**marginasyon**), yuvarlanma (**rolling**), yapışma (**adezyon**)
2. Endotel hücreleri arasından damar dışına çıkış (**transmigrasyon, diapedez**)
3. Reaksiyon alanına göç (**kemotaksis**)



VASODILATION

H₂O

FIBRINOGEN

ALBUMIN

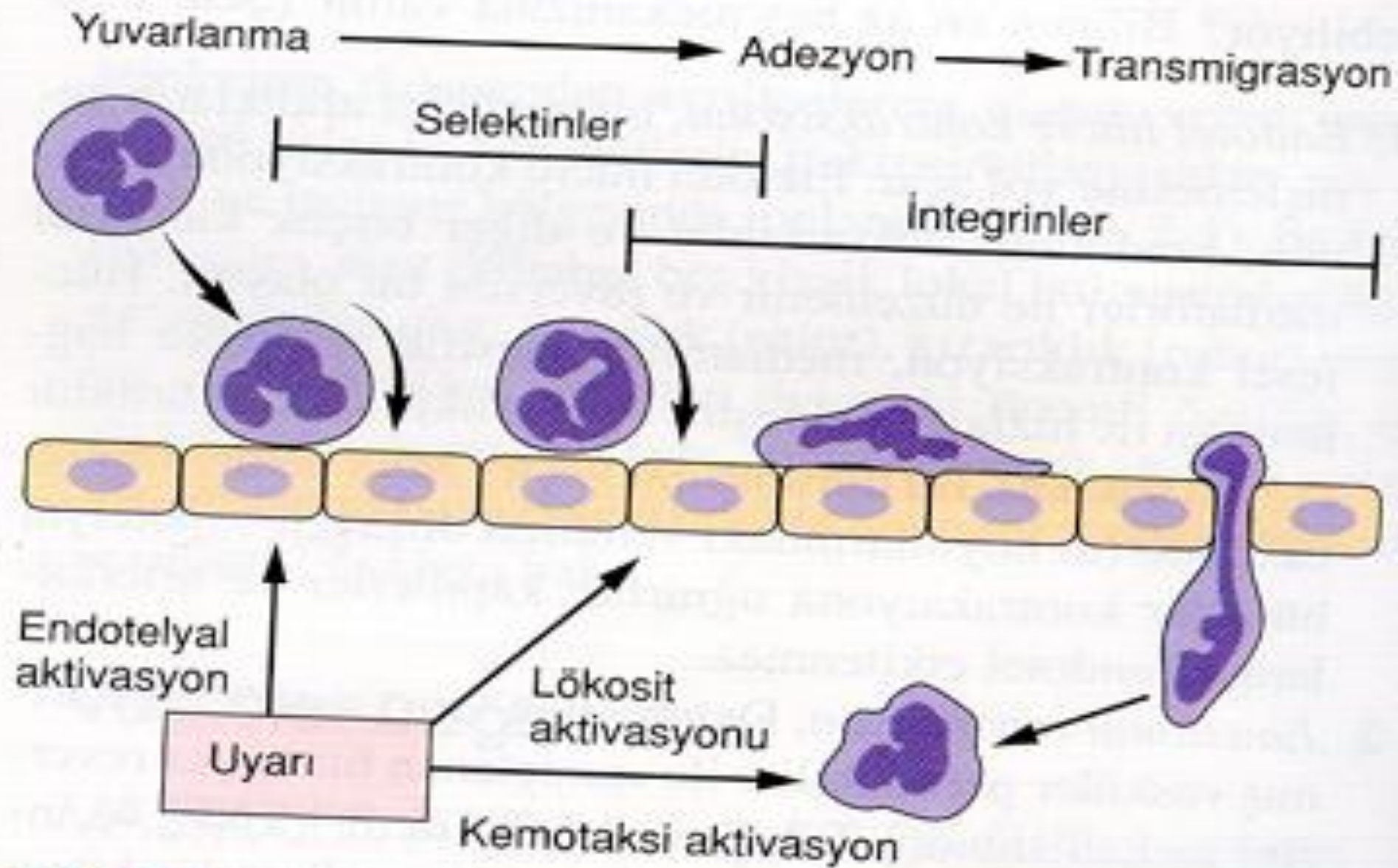
RBC

PMN

**ENDOTHELIAL
CONTRACTION**

H₂O

EXUDATION



Sekil 2-4

marginasyon → yuvarlanma → adezyon → transmigrasyon

selektinler

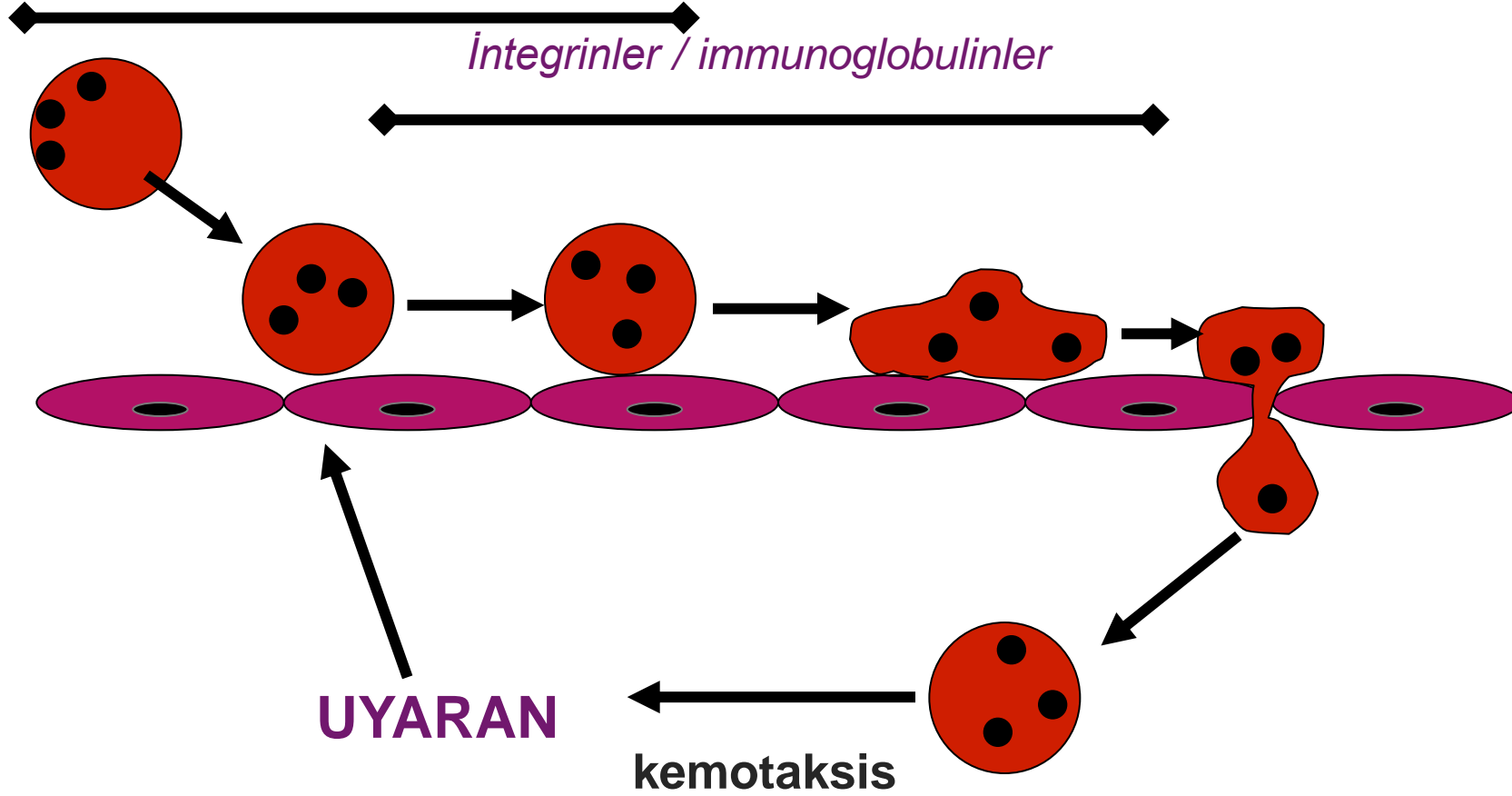
Integrinler / immunoglobulinler



marginasyon → yuvarlanma → adezyon → transmigrasyon

selektinler

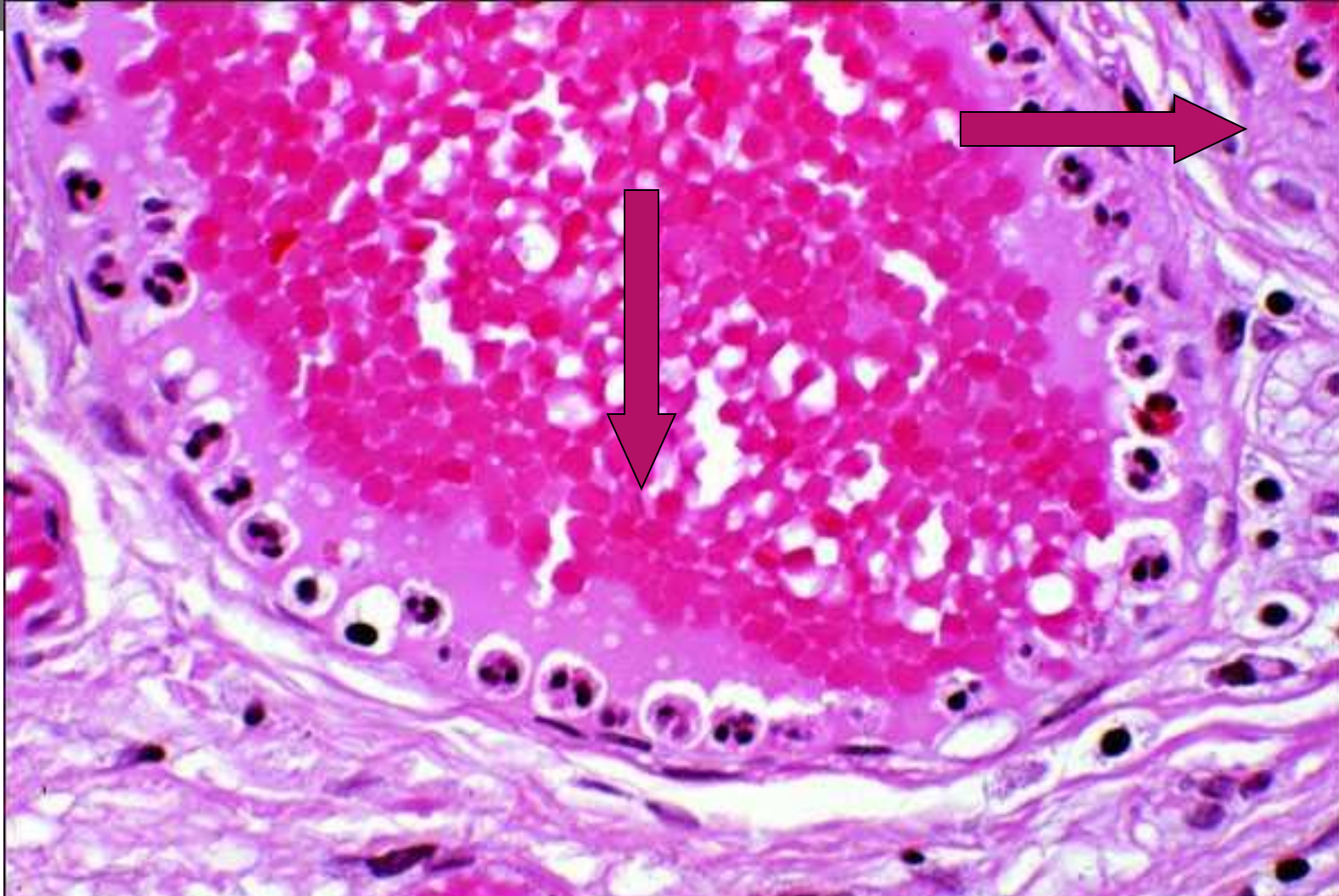
İntegrinler / immunoglobulinler



Marginasyon

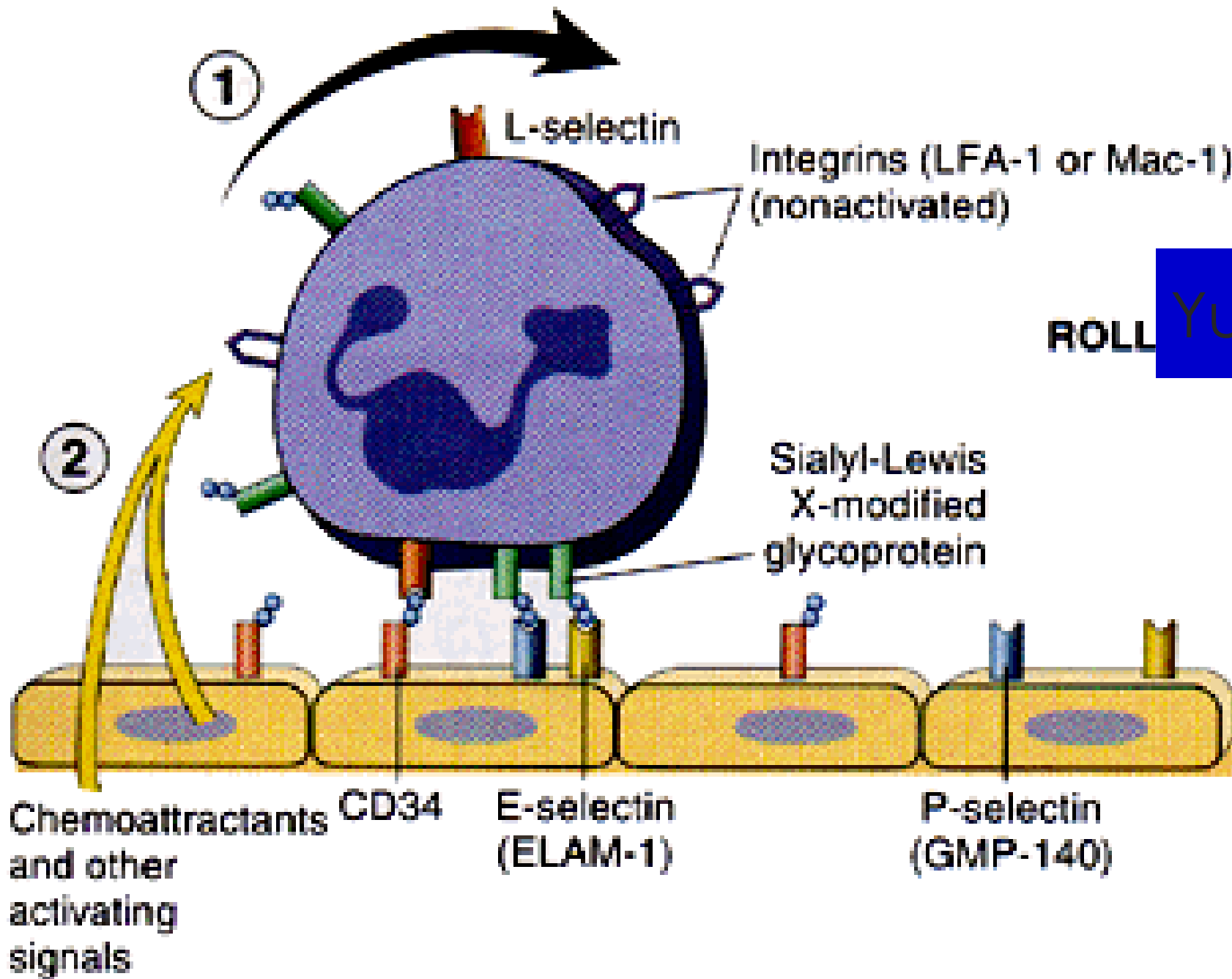
- ▶ Normal kan akımında – kırmızı ve beyaz kan hücreleri damarın ortasında yer alır
- ▶ Hücreden fakir plazma endotele doğru akım gösterir
- ▶ Kan akımı yavaşlayınca, beyaz kan hücreleri endotel boyunca birikir
- ▶ Bu “Marginasyon”

Nötrofil Marginasyon



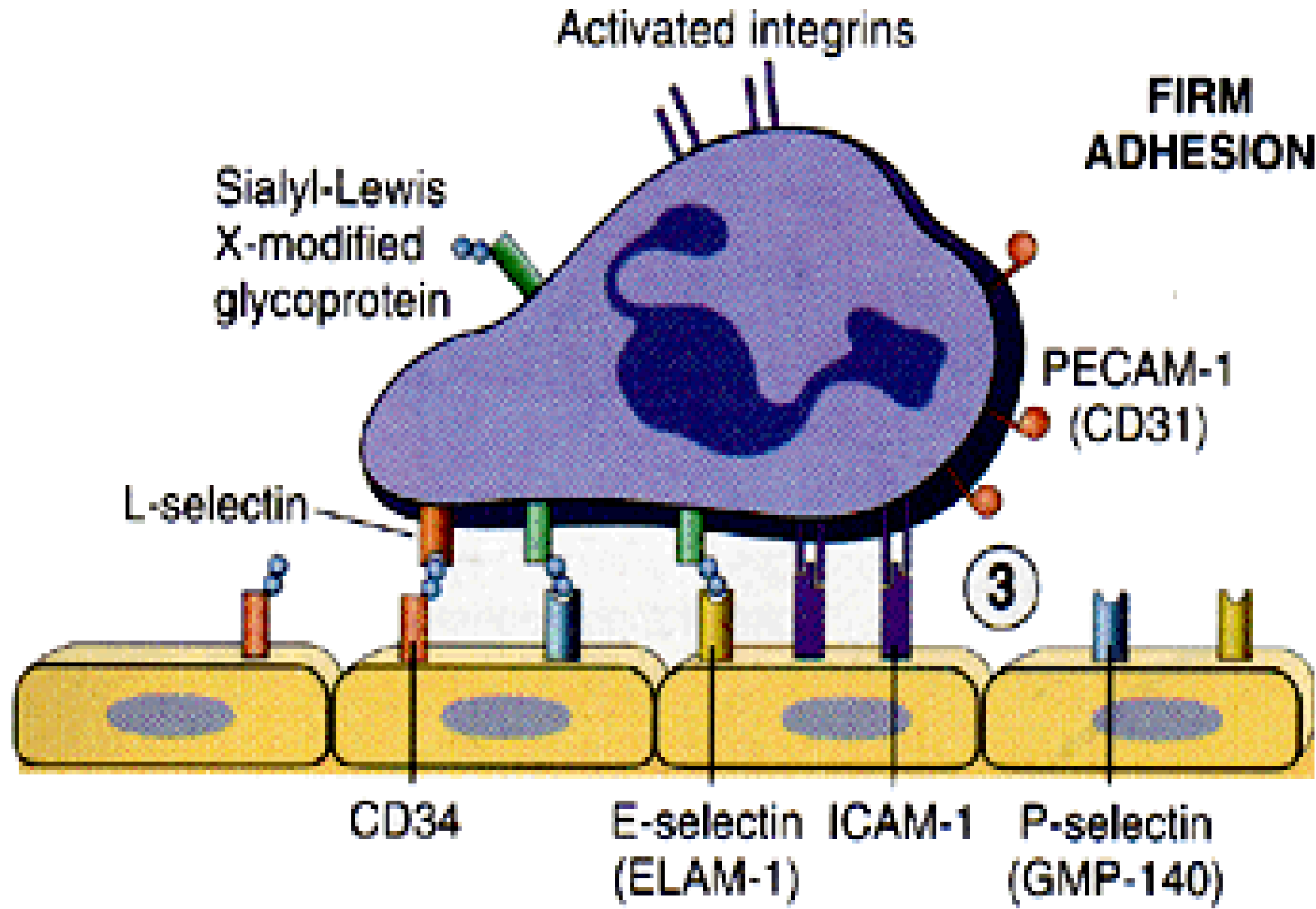
Yuvarlanma

- ▶ Selektinler geçici olarak reseptörlere bağlanır
- ▶ Nötrofiller yapışır ya da yuvarlanırlar



ROLL

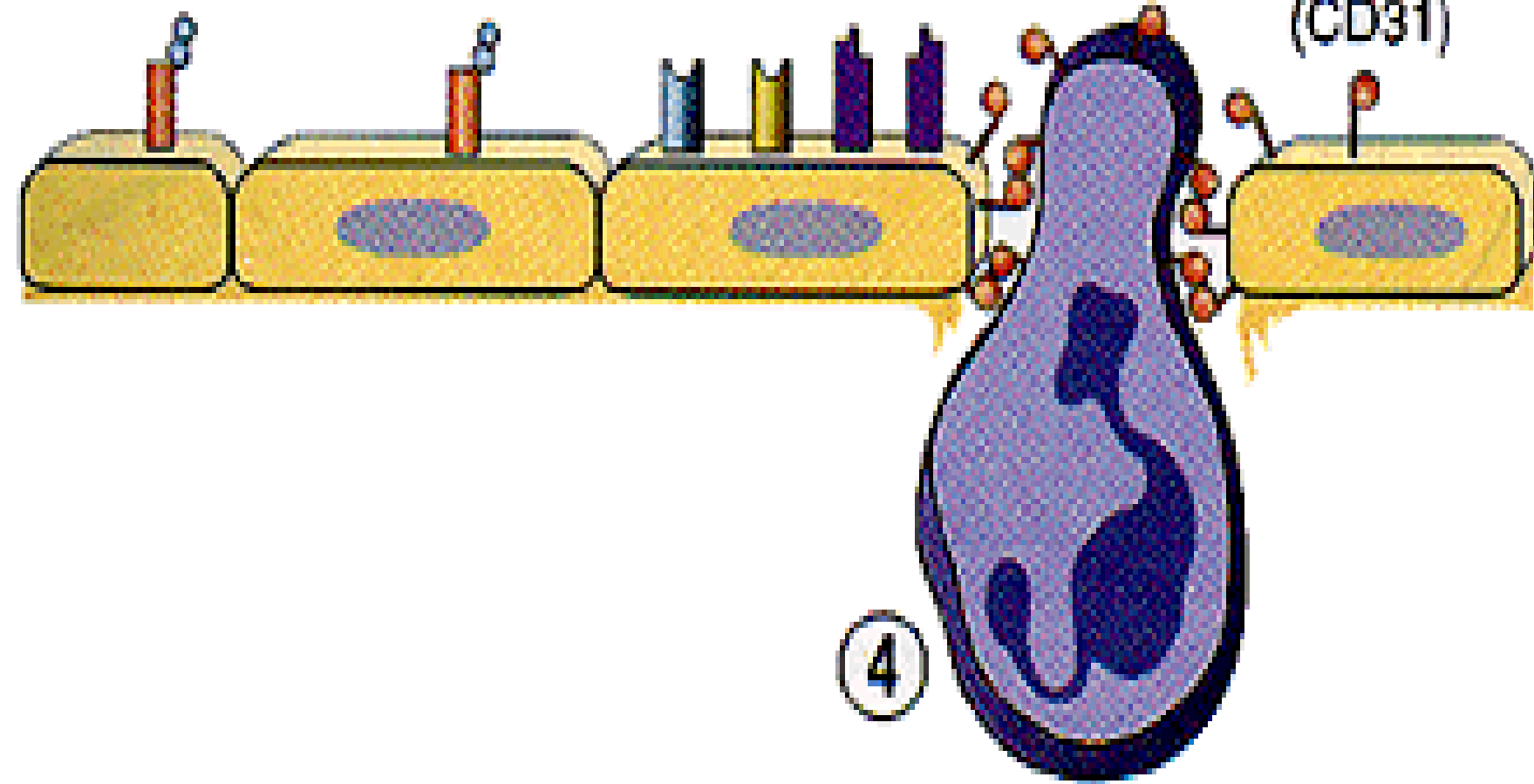
Yuvarlanma

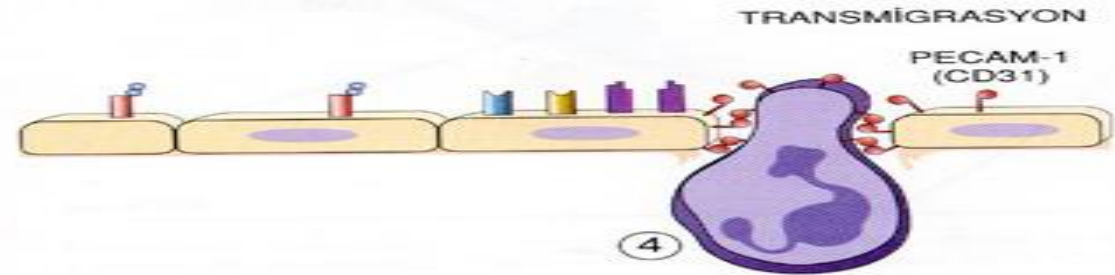
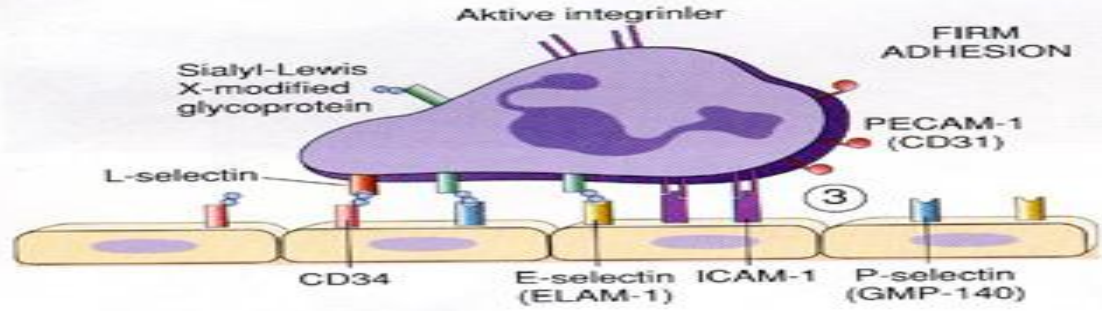
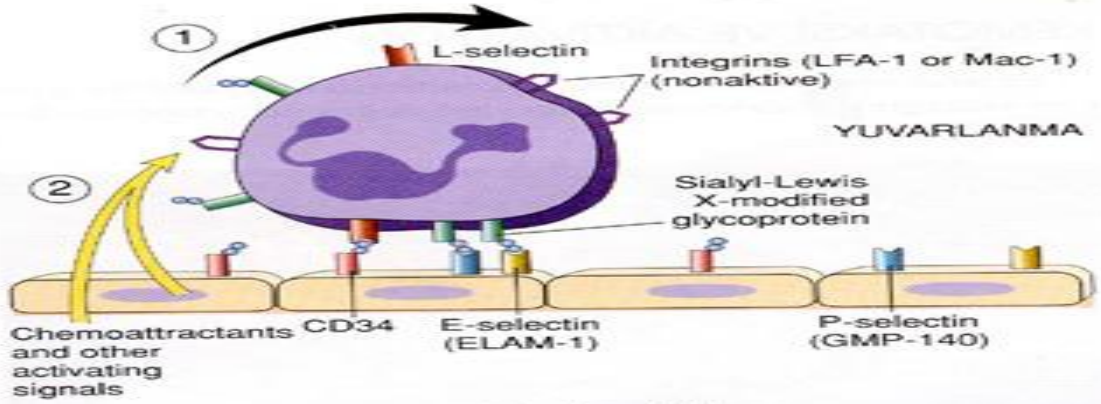
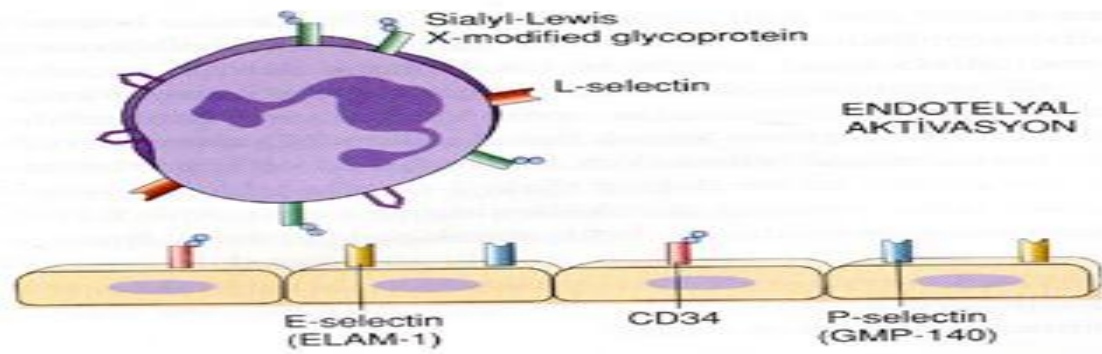


TRANSMIGRATION

Transmigrasıyon

PECAM-1
(CD31)





Kemotaksis

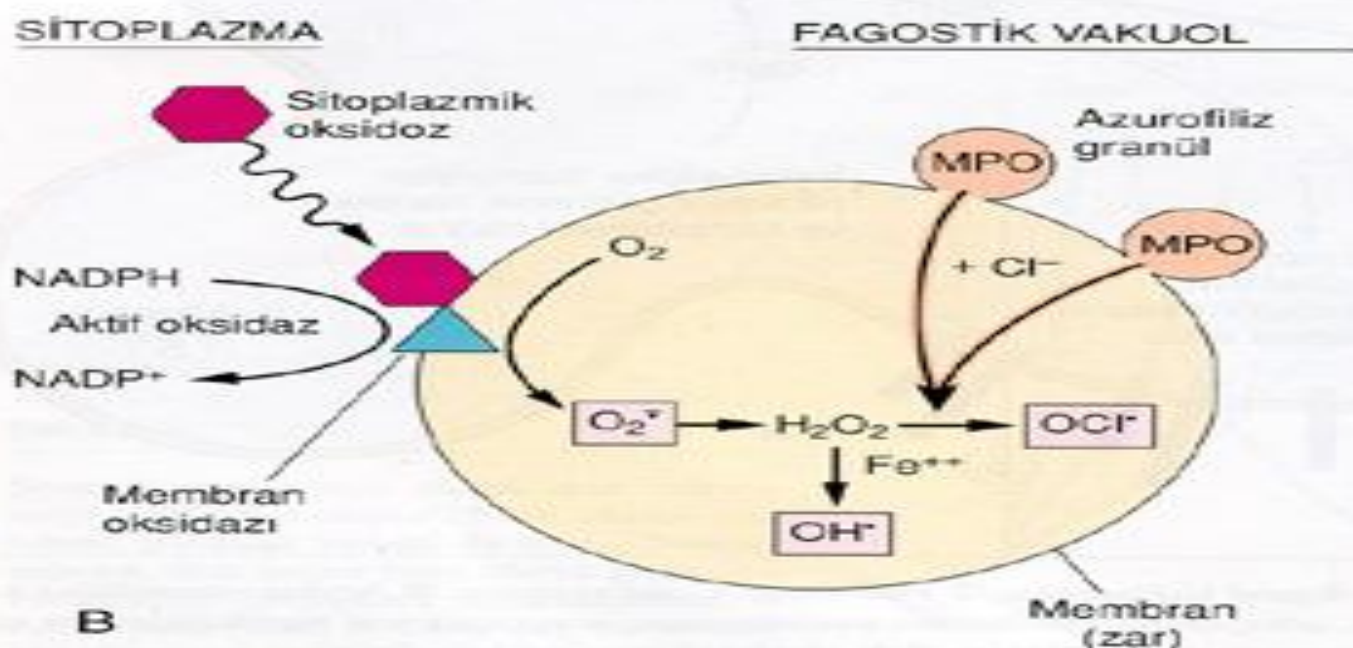
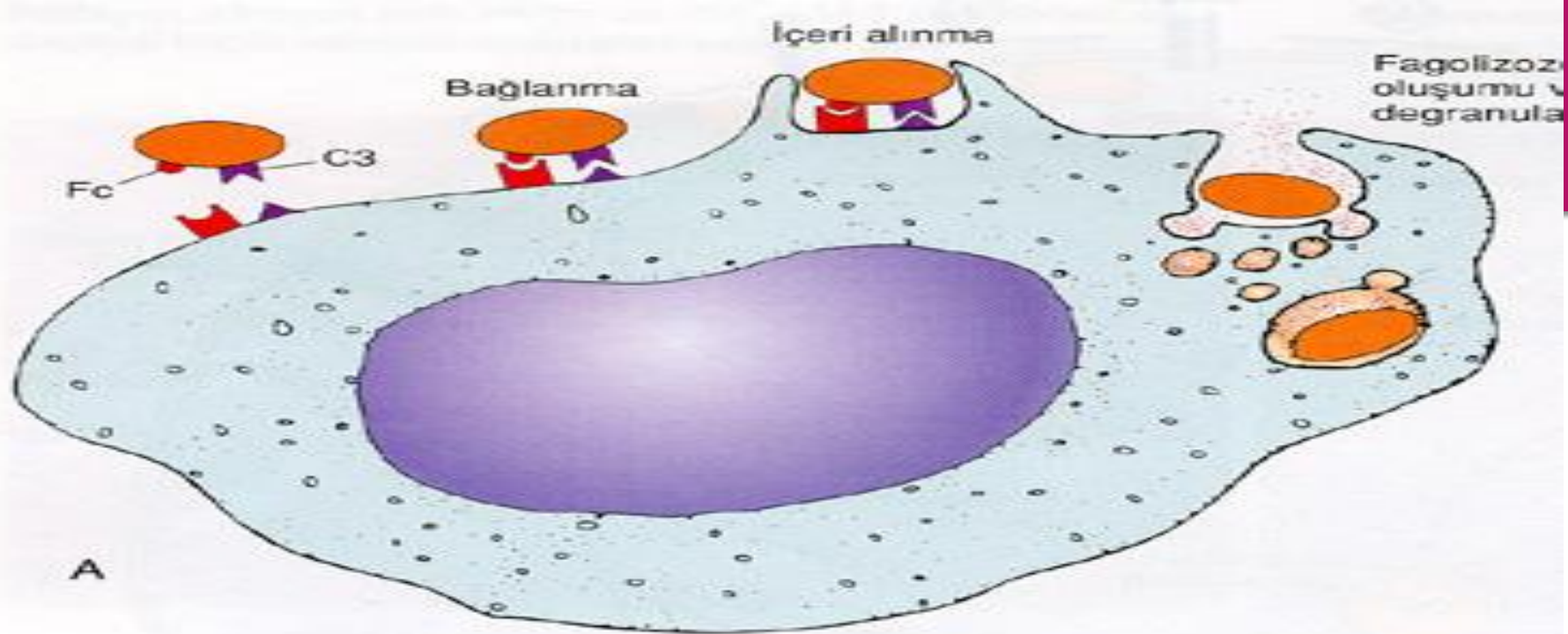
- ▶ Kimyasal bir uyararı takip ederek hasarlı bölgeye hareket etme
- ▶ Kemotaktik faktörler
 - ▶ Kompleman komponentleri
 - ▶ Araşidonik asit metabolitleri (AA)
 - ▶ Solubl bakteriyel ürünler
 - ▶ Kemokinler

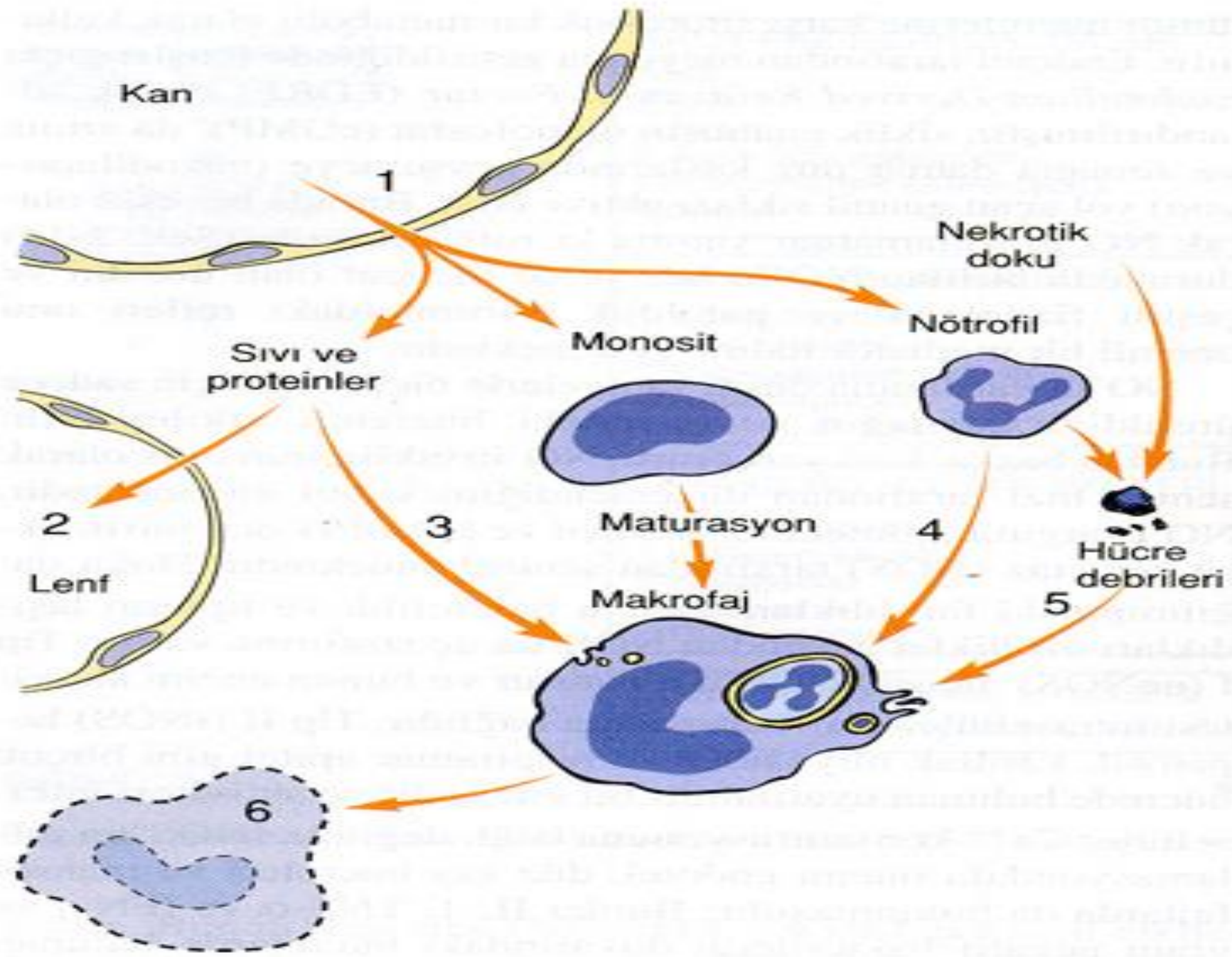
Lökosit Aktivasyonu

- ▶ Kemokinler aynı zamanda nötrofilleri de aktive eder
 - ▶ AA metabolit üretimi
 - ▶ Lizozomal enzimlerin degranulasyonu ve sekresyonu
 - ▶ Oksidatif hasar
 - ▶ Adhezyon moleküllerinin modülasyonu

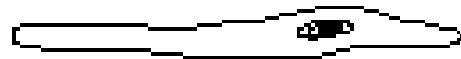
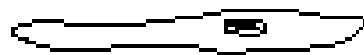
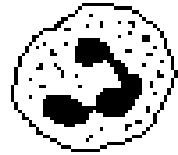
Fagositoz & Degranulasyon

- ▶ Fagositoz (yut ve parçala)
 - ▶ Tutun
 - ▶ İçine al
 - ▶ Öldür
- ▶ Degranulasyon ve oksijen radikalleri ile yutulmuş parça yok edilir.





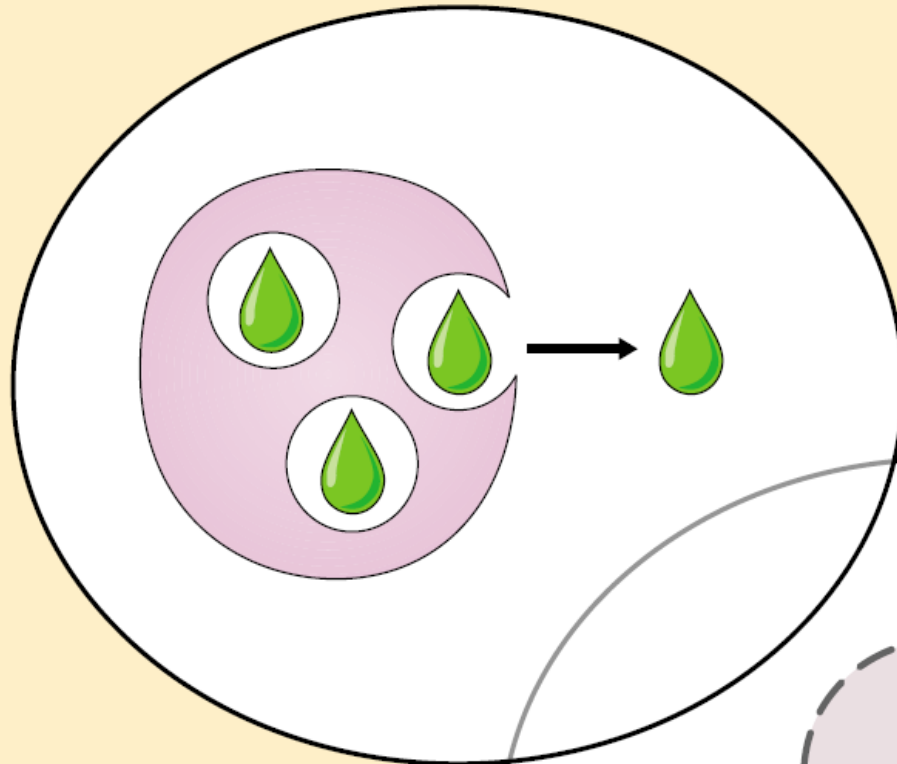
MARGINATION



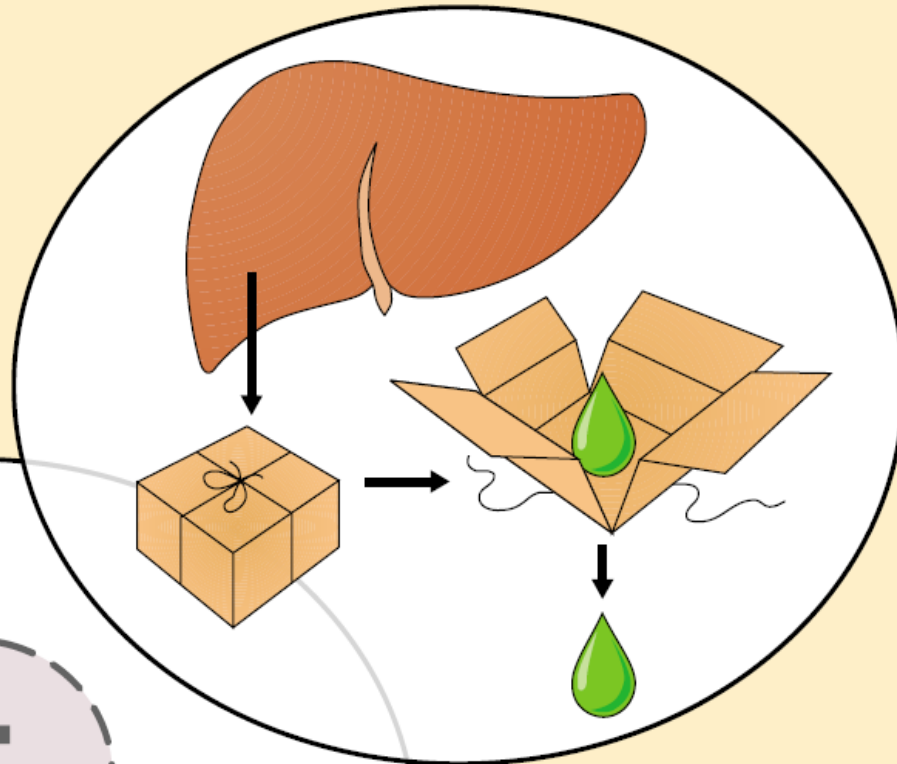
İnflamasyonun Kimyasal Mediatorleri

- ▶ Plazma kökenli
 - ▶ Dolaşımdaki prekürsörler
 - ▶ Aktive edilmesi gerekenler
- ▶ Hücre kökenli
 - ▶ Hücre içinde depolanan
 - ▶ Sentez edilen de novo

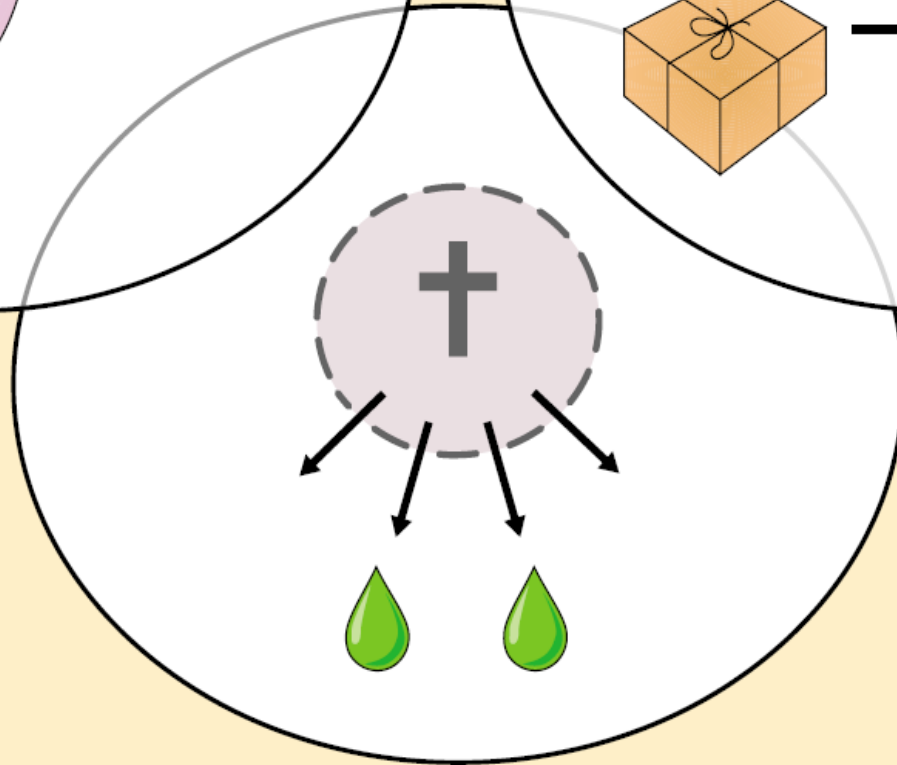
Cell-derived mediators

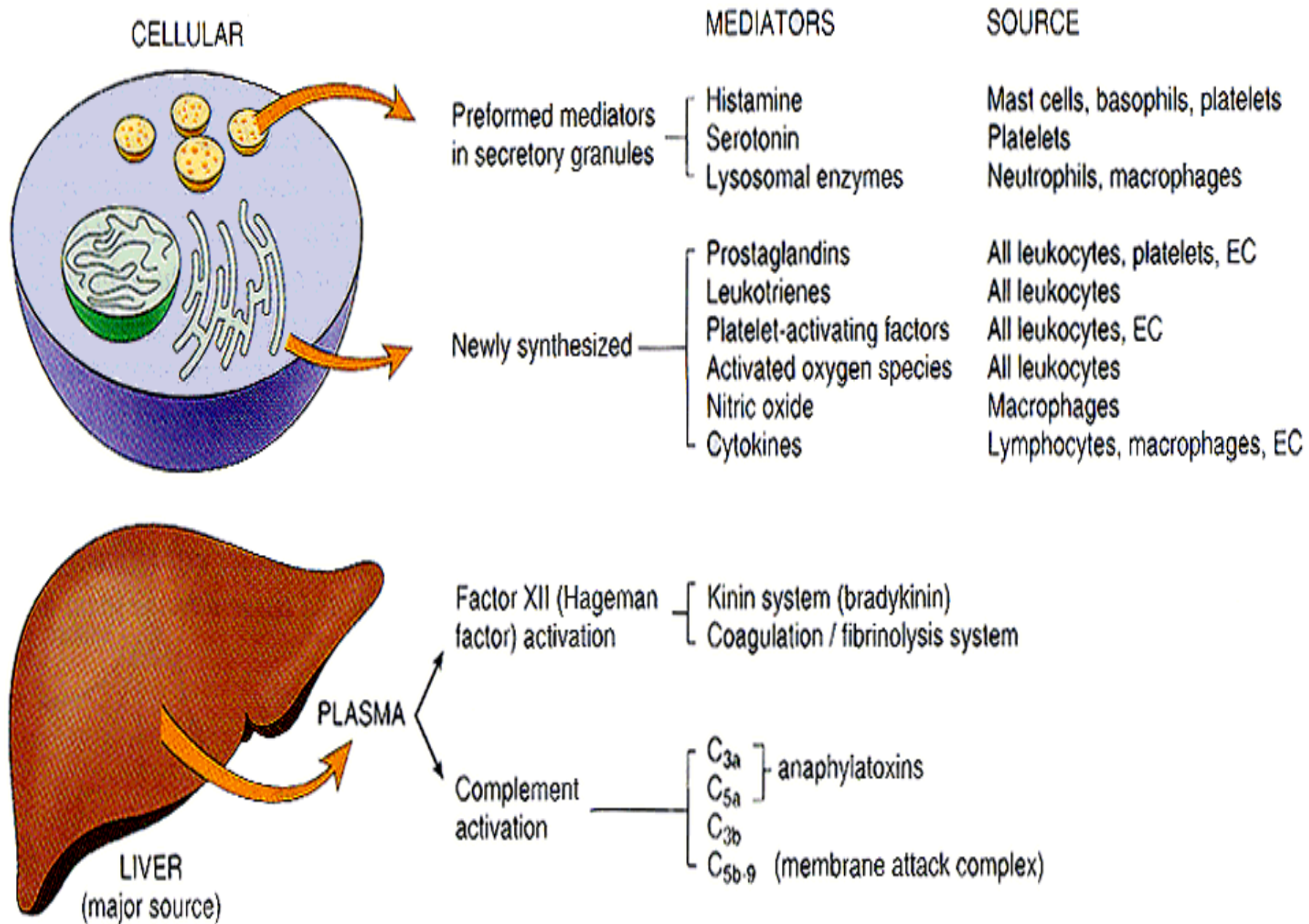


Plasma-derived mediators



Necrosis-derived mediators





Vazoaktif Aminler

▶ **Histamin**

- ▶ Mast hücreleri, bazofiller ve trombositlerde bulunur
- ▶ Bir uyarana yanıt olarak salınır
- ▶ Arterioller dilatasyon ve venüler endotelial kontraksiyon yapar
- ▶ interendotelial hücre bağlantıları genişler ve damar geçirgenliği artmış olur

Vazoaktif Aminler

▶ Serotonin

- ▶ Vazoaktif etkileri histamin ile benzer
- ▶ Trombositlerde bulunur
- ▶ Trombositlerin çökmesi ile salınır

Bakteriyal ürünler,
immün kompleksler,
toksinler, fiziksel hasar,
diğer sitokinler

MAKROFAJ
(VE DİĞER
HÜCRELERİN)
AKTİVASYONU

IL-1/TNF

AKUT-FAZ REAKSİYONLARI

Ateş
↑ Uyku
↓ İştah
↑ Akut-faz proteinleri
Hemodinamik etkiler(şok)
Nötrofili

ENDOTELYAL ETKİLER

↑ Lökosit adhezyonu
↑ PGI sentezi
↑ Prokoagulan aktivitesi
↓ Antikoagulan
↑ IL-1, IL-8, IL-6, PDGF

FİBROBLAST ÜZERİNE ETKİLERİ

↑ Proliferasyon
↑ Kollajen sentezi
↑ Kollajenaz
↑ Proteaz
↑ PGE sentezi

LÖKOSİT ÜZERİNE ETKİLERİ

↑ (Sitokin sekresyonu (IL-1, IL-6))

Çok sayıda
etkileri var

**Tablo 2-1. İNFLAMASYONDAKI
MUHTEMEL MEDIATÖRLER**

Vazodilatasyon

Prostaglandinler

Nitrik oksit

Vasküler permeabilitede artma

Vazoaktif aminler

C3a ve C5a

Bradikinin

Lökotrien C₄, D₄, E₄

Trombosit aktive eden faktör

Kemotaksis,leukosit aktivasyonu

C5a

Lökotrien B₄

Bakteriel ürünler

Kemokinler (örn.IL-8)

Ateş

IL-1, IL-6, TNF- α

Prostaglandinler

Ağrı

Prostaglandinler

Bradikininler

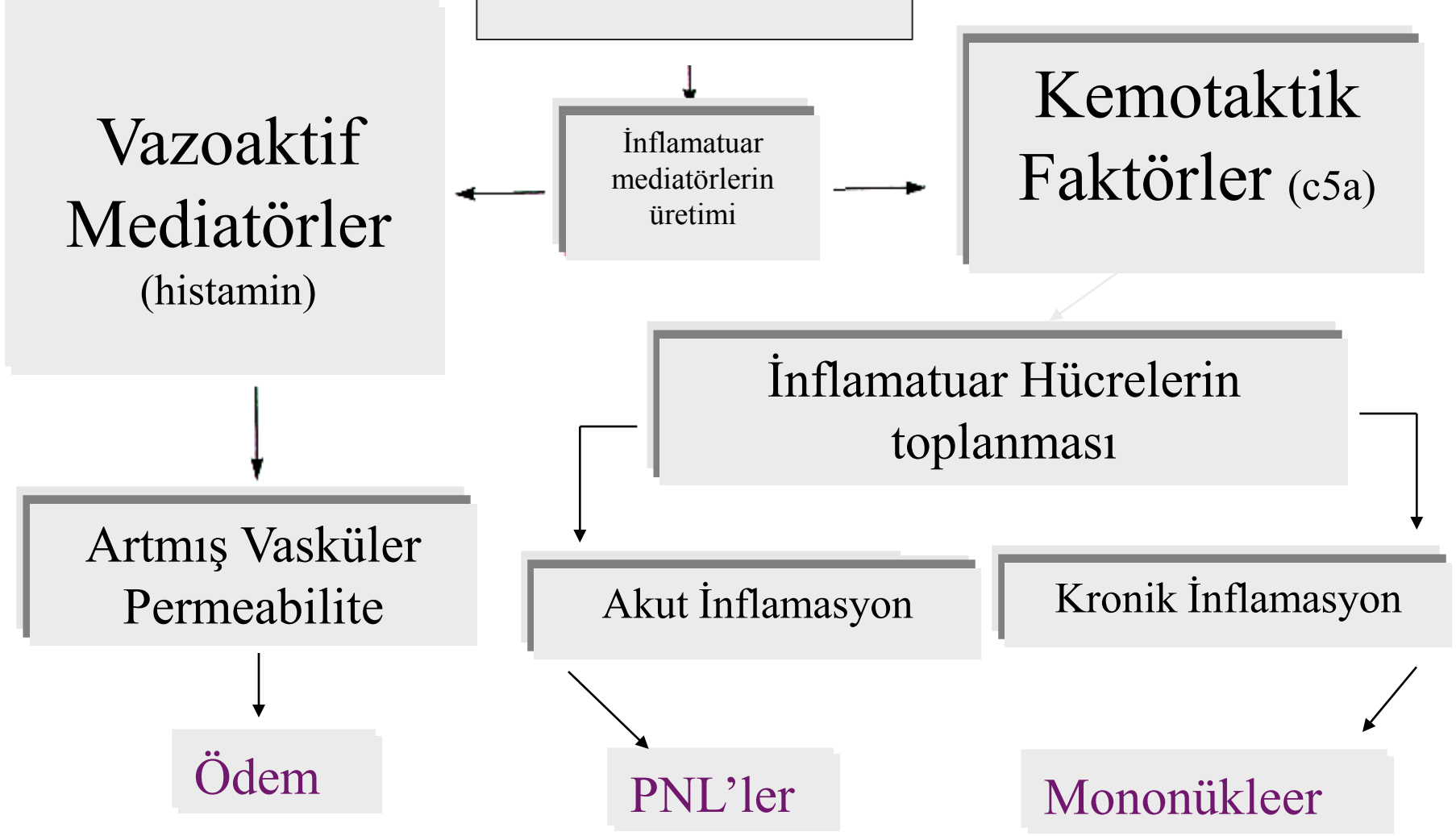
Doku Hasarı

Neutrofil ve makrofaj lizozomal enzimler

Oksijen metabolitleri

Nitrik oksit

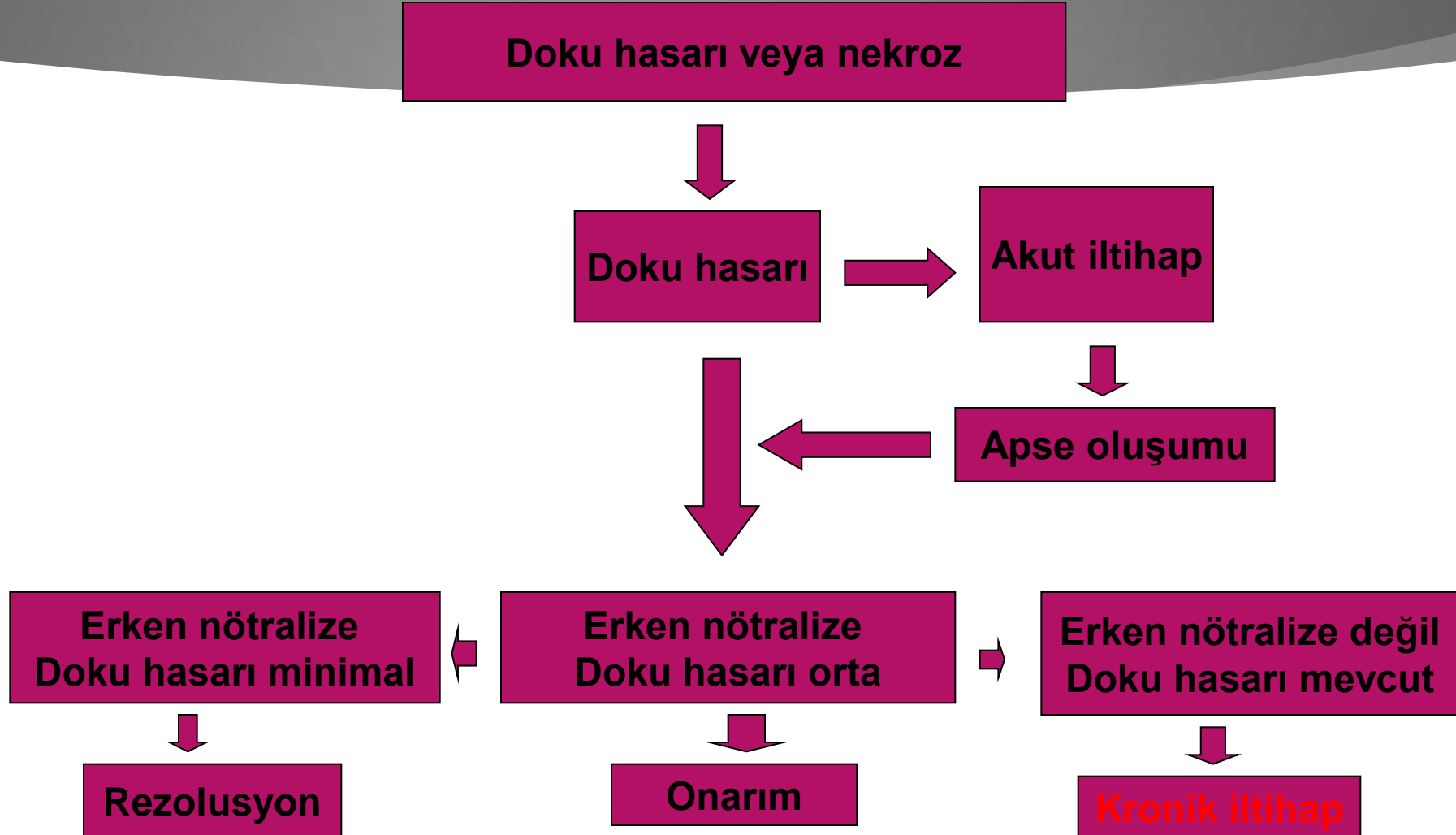
Doku Hasarı

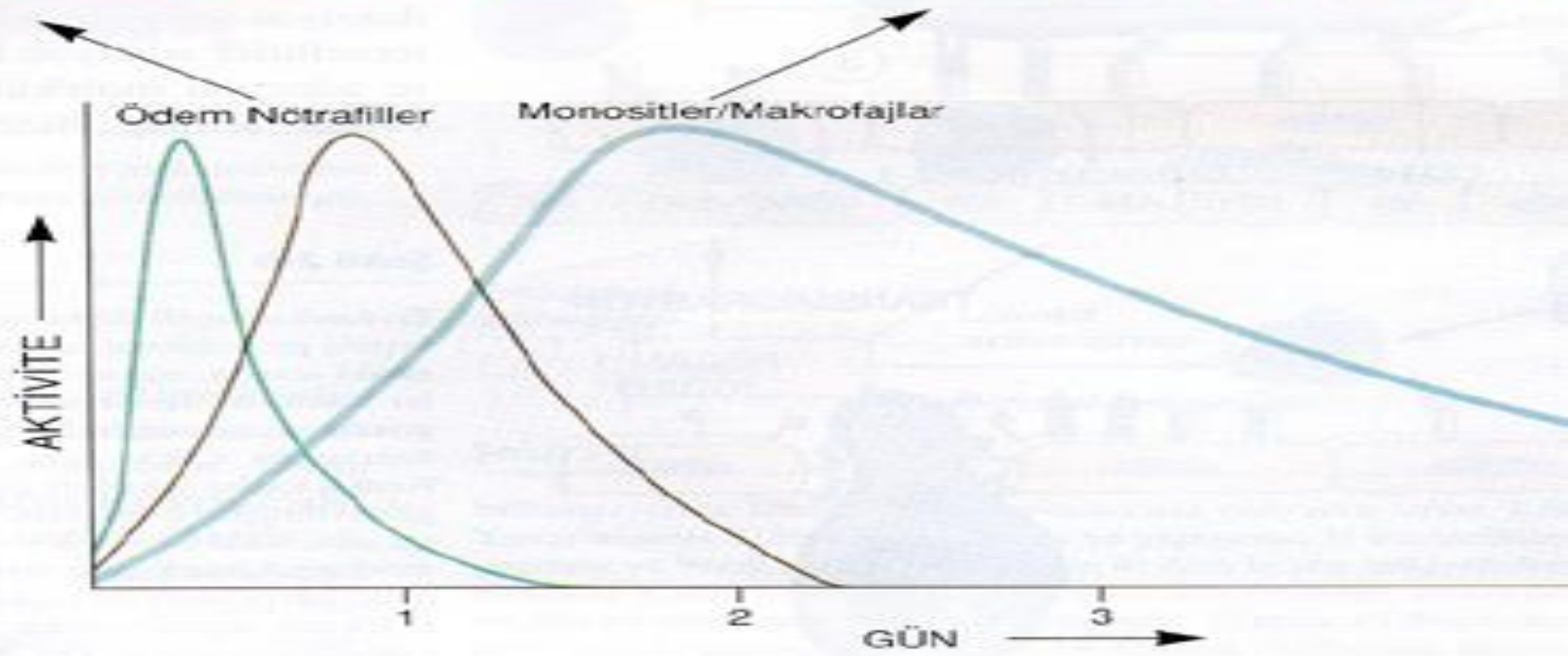
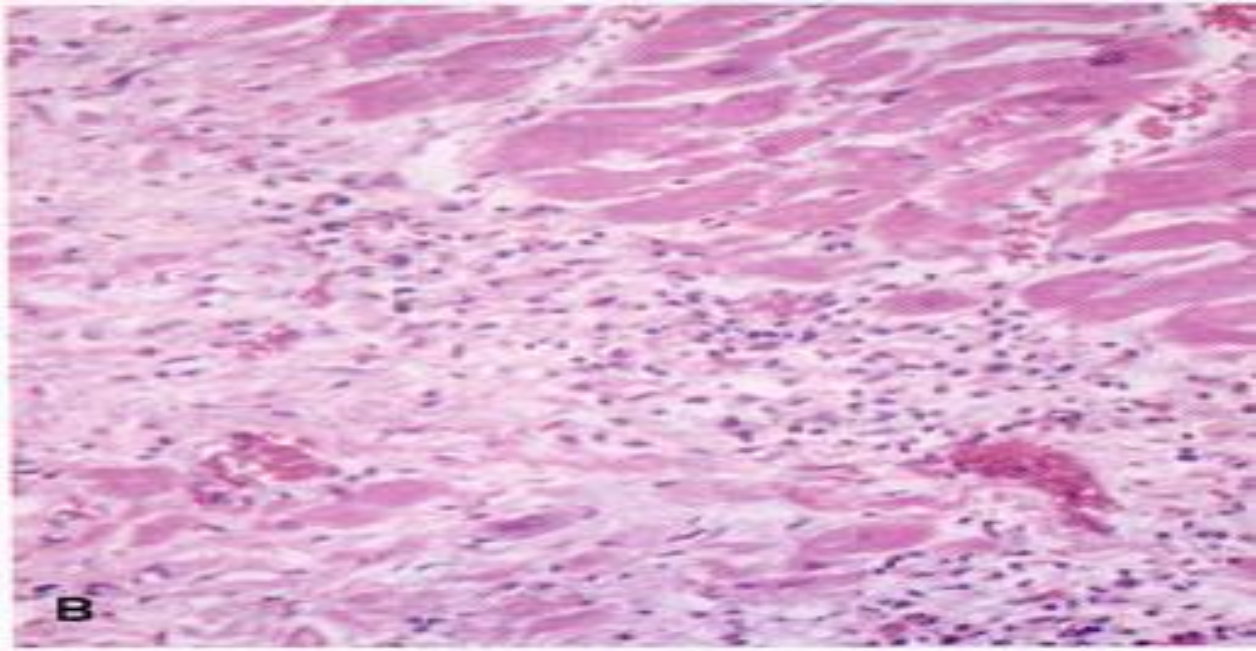
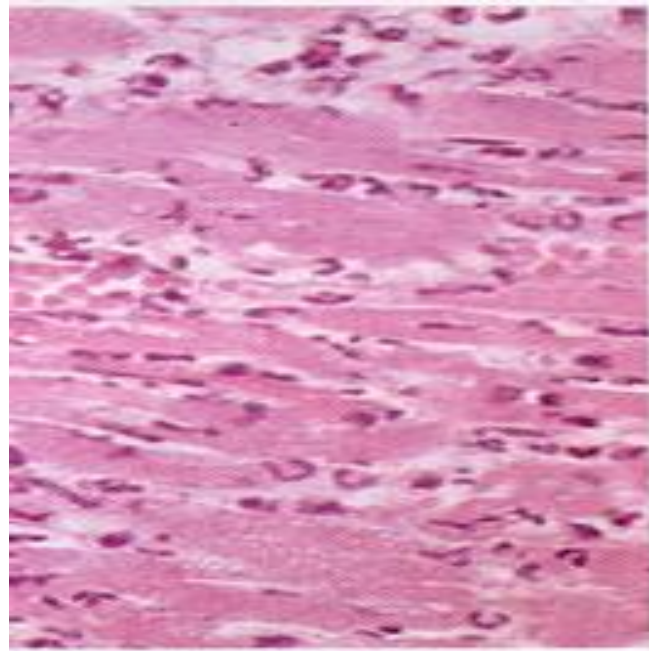


Akut İnflamasyonun Sonrası

- ▶ İyileşme
- ▶ Fibrozis (Skar)
- ▶ Abse Formasyonu
 - ▶ Abse = 'duvarla çevrili püy birikimi'
- ▶ Kronik inflamasyon ilerleme

AKUT İNFLAMASYON NASIL SONLANIR?

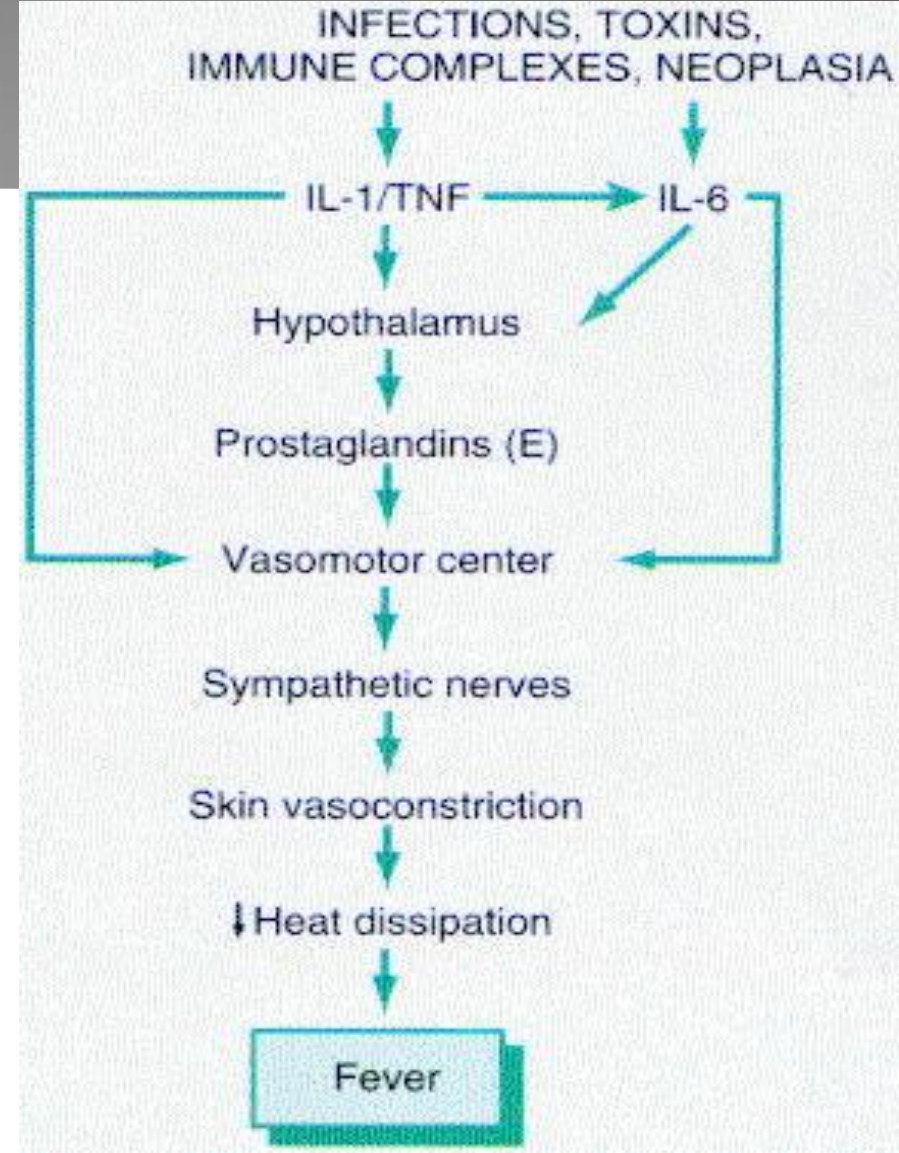




Yangının sistemik etkileri

► Ateş

- Vücut ısısı 1-4° C artar
- Vücut ısısının artışı lökositlerin bakterileri yok edişini artırır
- Ateş oluşumu
 - Endokrin ve metabolik
 - C-reaktif protein
 - Serum amiloid A
 - Serum amiloid P
 - Otonom sistem



Yangının sistemik etkileri

- ▶ **Lökositoz** (15000-20000/ml)
 - ▶ Lökomoid reaksiyon (40000-100000/ml)
 - ▶ Nötrofili (bakteriyel enfeksiyonların çoğu nötrofiliye neden olur)
 - ▶ Lenfositoz (enfeksiyöz mononukleoz, kızamıkçık, kabakulak)
 - ▶ Eozinofili (samandan nezlesi, astım, parazitik enfeksiyonlar)
 - ▶ Lökopeni (virus, rickettsia, protozoa, salmonella, immun sistemi düşkünlerde, ileri evre kanser olgularında)

Kronik İnflamasyon