

# İMMUN ZEDELENME

İmmun yanıt konakçıyı dış tehditlere karşı koruyan önemli-kritik bir konakçı savunma mekanizmasıdır. Normal immün cevaplar sağlıklı bir hayatın sürekliliği ile ilişkilidir, oysa normalden sapan immün yanıtlar çok çeşitli hastalıkların kaynağı olabilir. Ekseriya bu hastalıklar üç ana başlık altında toplanırlar.

1- **Hypersensitivity**-aşırı duyarlık, antijenik bir uyarana karşı immün sistemin aşırı bir reaksiyonu olarak ortaya çıkar.

2- **İmmunodeficiency**-immün yetersizlik, immün sistemin bazı taraflarının doğuştan veya sonradan ortaya çıkan hataları neden olur.

3- **Autoimmunity**, immün sistemin kendi ve kendisinden-olmayan atijen ayırımını yapma yeteneğinin ortadan kalkması sonucu şekillenir.

İmmunopatoloji ise, normal olmayan immün cevaplar veya immün sistemin hataları sonucu ortaya çıkan hastalık mekanizmalarını kapsayan bir çalışmadır.

**İmmunopatolojik reaksiyonlar ile ilişkili doku zedelenmeleri genellikle yangılara bağılı olarak ortaya çıkar ve bağışıklık ile ilişkili olmayan yangısal reaksiyonlardaki aynı mediatörler ve yollar ile şekillenir.**

**Aradaki tek fark, immün zedelenmedeki yangısal reaksiyon, mikroorganizmalar veya benzeri uyarılar yerine alerji, otoimmünite, anafilaksi veya immün kompleksler gibi olaylar ile uyarılır.**

## Yangı Hücreleri ve Salgıladıkları Bazı Cytokine'ler

### **Makrofajlardan salınan belli başlı cytokine'ler:**

**IL-1, IL-6, IL-12, IL-18, TNF- $\alpha$**

Bunların üretimi bakteriyel endotoxinler, Leukotrienler, complement komponentleri, immün kompleksler, T hücre sinyalleri, TNF- $\alpha$ , GM-CSF ve IL-1'in kendisi tarafından uyarılır.

---

### **T Hücrelerinden salınan belli başlı cytokine'ler:**

**Th1—IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\beta$**

**Th2—IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-13, IL-17**

---

### **Nötrofil Lökositlerden salınan belli başlı cytokine'ler:**

**TNF- $\alpha$ , IL-1  $\alpha$ , IL-1  $\beta$ , IL-1RA, IL-6, IL-8, IL-10, TGF-  $\beta$**

Çeşitli bakteriyel ürünler, örneğin LPS, nötrofil lökositleri uyarır

İmmun sistem canlının yararına çalışır ve canlıyı yabancı materyale karşı humoral ve hücresele (celluler) olarak korumakla yükümlüdür.

İdeal şartlarda, normal olarak etken vücuda girer, antikor üretimini veya hücresele immune cevabı uyarır, bu cevap sonucunda etken tahrip edilir ve hafıza hücreleri ileriki bir saldırıya karşı savunmayı oluşturur. Tekrar aynı etkenle karşı karşıya gelmede oluşan cevaba anemnestic cevap denir. Amaç ilk reaksiyondan çok daha çabuk bir cevabın oluşumunu sağlamaktır.

Bununla beraber, tekrar aynı etkene maruz kalan organizmanın immun sistemi etkeni yok etmek için reaksiyon gösterirken dokuların da tahribine yol açabilirler. İmmun cevabın bu şekildeki zararlı etkisi “**Aşırı duyarlılık (hypersensitivite)**” olarak isimlenir. Konak gereğinden çok daha fazla veya koruyucu özellikte olmayan antikor yapabilir; antijen-antikor kompleksleri yangıyı doğurabilir yada uzun süren inatçı antijen kalıcılığı zararlı olacak immun cevabın gelişmesini doğurabilir.

Ayrıca konakçı belirli antijenlere karşı aşırı derecede duyarlı olabilir ve farklı hastalıklarda farklı reaksiyon gösterebilir. **Hipersensitivite** hem **humoral**, hem de **hücresele** reaksiyonları kapsar. **Allerjiler** en iyi bilinen örnektir. Allerjiler genellikle eksojen antijen ile respiratuvar , gastrointestinal ve derinin teması sonucu ortaya çıkar.

**İmmunolojik doku harabiyet mekanizmalarının açıklanması 4 mekanizma ile yapılabilir ve bunlar genellikle Tip I, II., III ve IV alerjik veya hipersensitivite reaksiyonları olarak bilinir.**

## Aşırı Duyarlık-Hipersensitivite Reaksiyonlarının Sınıflandırılması

Reaksiyon Tipi	Reaksiyon Zamanı	İmmünolojik Aracı	Mekanizma	Hastalık Örneği
<b>Tip I</b>	Ani (Immediate) 10-20 dakika	IgE	Antijen; IgE ile uyarılmış mast hücrelerinden mediatör salınması/ serbestlenmesi	Anafilaksi
<b>Tip II</b>	Değişken	IgG, IgM	Otoantikörler ± <b>Complement</b> konankçı hücrelerin lizisi Cytotoxic	Otoimmün hemolitik anemi
<b>Tip III</b>	Arada (Intermediate) 6-18 saat	IgG, IgM	Presipite olan antijen-antikör kompleksi (İmmun Kompleksler) ve <b>Complement Arthus</b> reaksiyonu doğurur	Glomerulonefritis
<b>Tip IV</b>	Gecikmiş (Delayed) 48 saat	Duyarlı hale gelmiş T lenfositler	Duyarlı hale gelmiş T lenfositler+Antijen Cytokine'lerin salınmasını veya hücrel toksisiteyi doğurur Gecikmiş tip aşırı duyarlık	Tuberculosis

## Tip I İmmEDIATE Hypersensitivite

Önceden duyarlı halde olan bir organizmaya eriyebilir (soluble) antijenin girmesiyle şekillenir. Lokal veya generalizedir. Reaksiyon anfilaksi (anaphylaxis), allerji veya immediate hypersensitivity olarak bilinir. Başlıca IgE antikoru reaksiyonda yer alır.

Reaksiyonun şekillendiği dokudaki temel değişiklik **ödemdir**.

Besine, salınan antijenlere, internal ve ektoparazitlere karşı gelişen reaksiyonlar örnek olarak verilebilir.

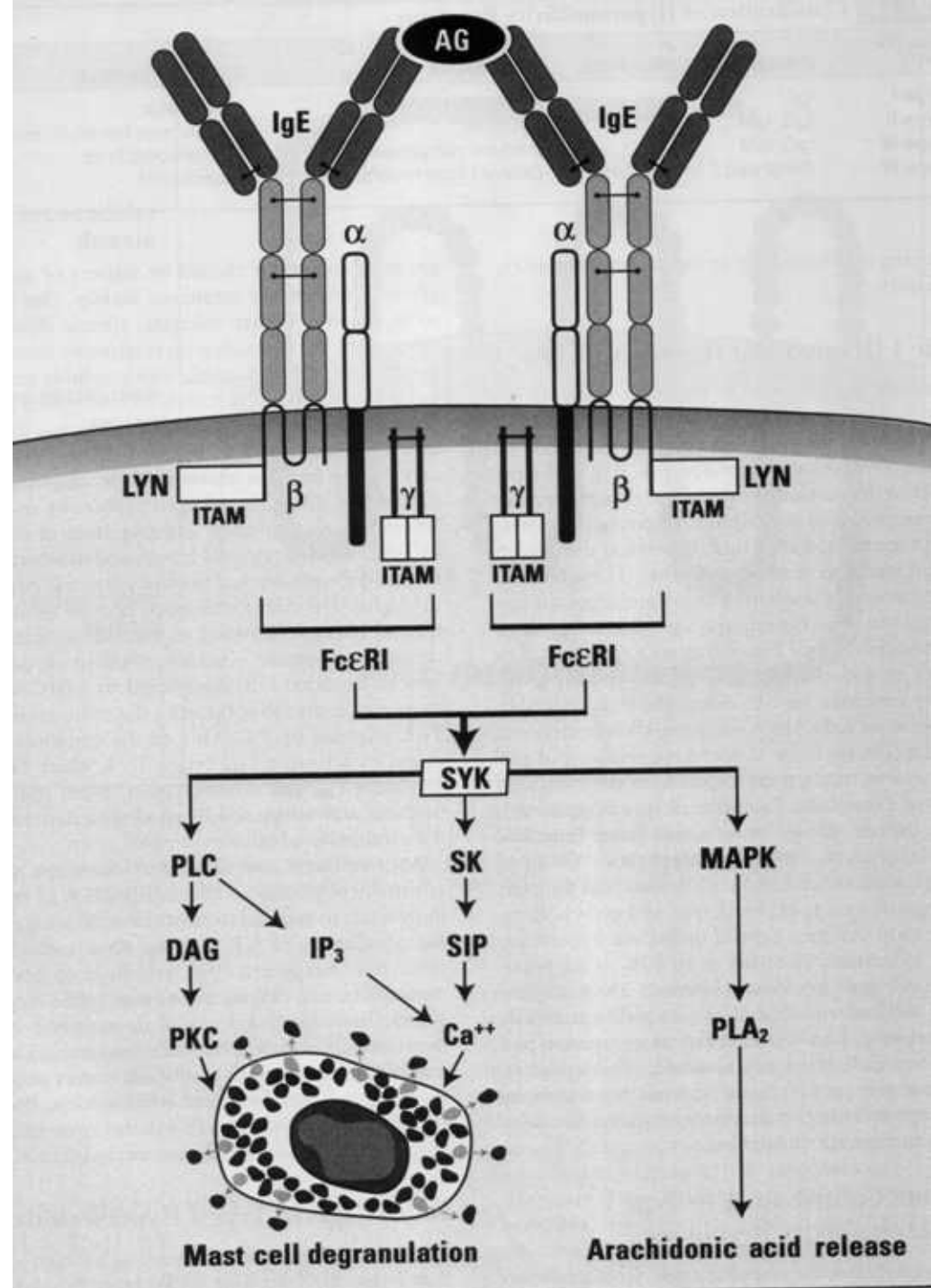
Ana etki mast hücrelerinden bazofillerden, kan küreciklerinden damarların geçirgenliğini arttıracak ve düz kasları kontrakte edecek vazoaktif aminlerin salınmasıdır (**Histamin-serotonin** gibi).

Anafilaksinin gelişimi türlerde farklılıklar gösterir. Sığırlarda olduğu gibi pulmoner ödem kobaylarda ise bronkospazm gelişebilir. Bir ölçüde gelişen reaksiyon doz bağımlıdır.

Hypoderma, Bovine atipik pnömoni



**Mast** (bazofil ve aktif hale gelmiş eozinofillerdeki) **hücre** **FcεRI** reseptörlerine **IgE'nin Fc fragmenti** bağlanır. İki veya daha fazla IgE molekülleri bir antijen ile çapraz bağlandığı zaman, hücre içi sinyal mekanizmaları sonucu mast hücre degranülasyonu – (**Histamin serbestlenmesi**) ve **arachidonic asit** serbestlenmesi meydana gelir.



## Tip II (cytotoxic veya doku—spesifik antikor) hipersensitivite

Bu tipte reaksiyon hücresel ve doku tahribine yol açar.

Ekseriya IgG veya IgM sınıfı bir antikor hücre yüzeyindeki veya doku elementindeki bir antijenik determinant ile reaksiyona girer.

Doku harabiyeti ya **komplementin** aktive edilmesiyle veya Antikor bağımlı - hücresel sitotoksik (cytotoxicity) etki ile olmaktadır.

**Otoimmün hastalıkların** büyük çoğunluğu bu tipte meydana gelmektedir. Burada vücudun kendi antijenlerine karşı reaksiyon gelişmektedir. Gelişen reaksiyon pek çok sistemi etkileyebildiği gibi tek bir doku yada hücre tipini de etkileyebilir.

Bazı örnekler: Köpeklerdeki **otoimmün hemolitik anemide** antikor eritrosit yüzeyine bağlanarak parçalanmaya neden olur. Antikor hücrelerin yüzeysel antijenik yapılarının değişmesinden dolayı şekillenebildiği gibi, yüzeye bağlanan viral proteinler veya ilaçlar nedeni ile de olabilir.

Köpeklerin sistemik **Lupus erythematosus'unda** nükleuslara karşı antikor gelişir. **Rheumatoid arthritis, Allerjik ensefalitis.**

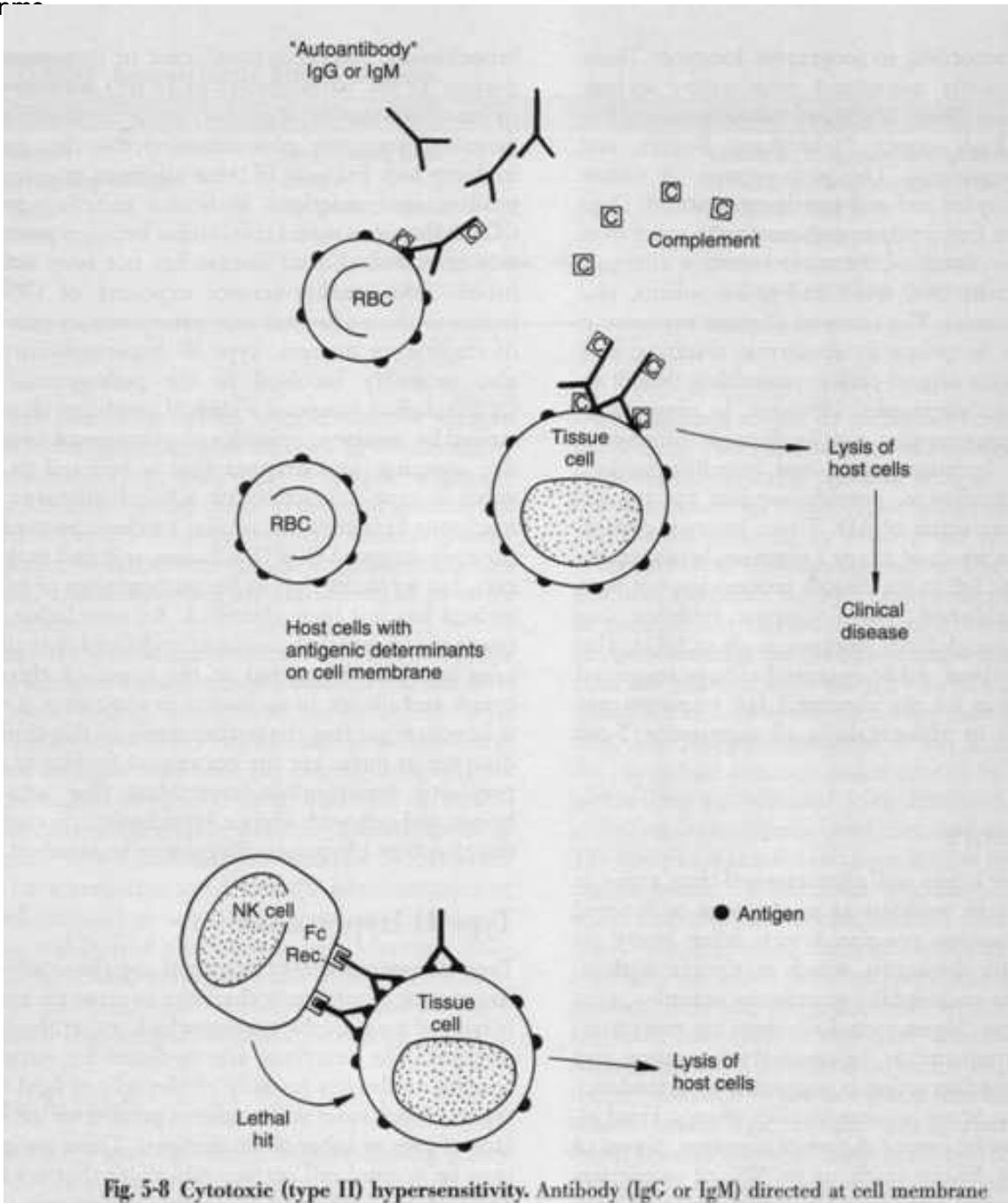


Fig. 5-8 Cytotoxic (type II) hypersensitivity. Antibody (IgG or IgM) directed at cell membrane

## Tip III. İmmun Kompleks Hastalığı

İmmun kompleksler büyük moleküler toplantılardır.

Antijen ve antikorun birbirine bağlanması ve bazen de bunlara komplementin eklenmesiyle şekillenirler.

Normal koşullarda şekillenir ve immün cevabın gelişimi sırasında uzaklaştırılırlar. Eğer **antijen, spesifik antikora oranla az veya çok fazla miktarda ise**, şekillenen kompleksler küçük ve eriyebilir halde kalır, kapillar damarlarda endotel hücreleri altında toplanabilir veya arterlerin internal elastik laminalarına takılabilirler. Buralarda daha sonra komplement aktive edilir.

Damarlarda immün komplekslerin birikimi ve komplementin aktive edilmesi **nötrofillerin bu bölgeye göç etmesine** yol açar. Bunun sonucunda da damar duvarında veya komşu dokularda **yangı** ve/veya **nekroz** gelişir.

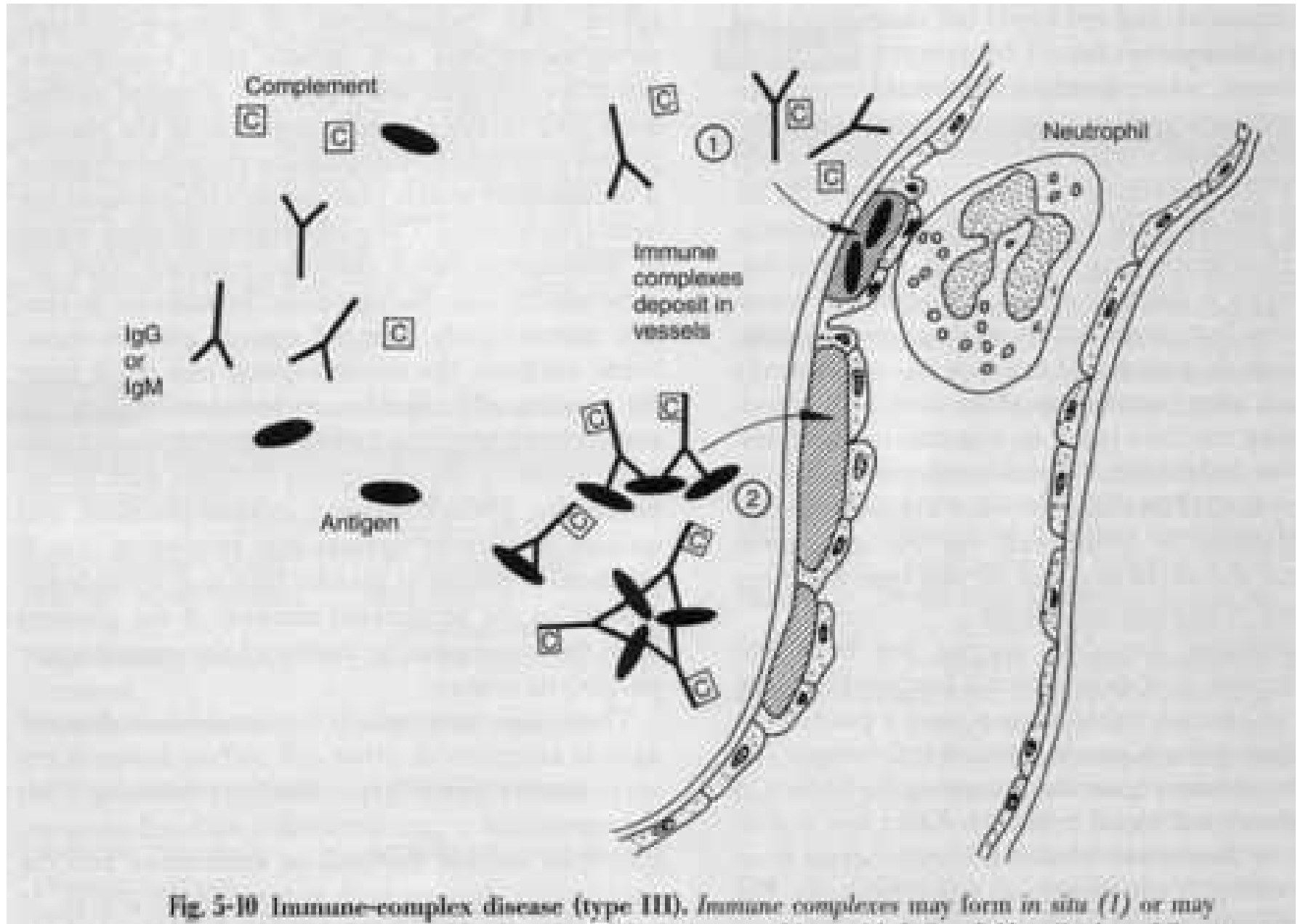


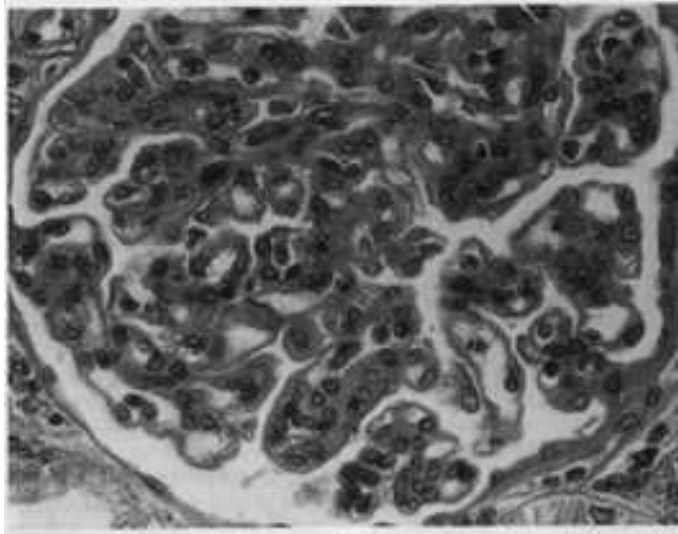
Fig. 5-10 Immune-complex disease (type III). Immune complexes may form *in situ* (1) or may

**Komplement aktivasyonunu** başlatan immün kompleksler mast hücrelerinden histamin serbestlenmesine ve damar permeabilitesinde artışa neden olabilirler. **Komplement veya nötrofillerden bir tanesinin yokluğu reaksiyonun gelişmesini engeller.**

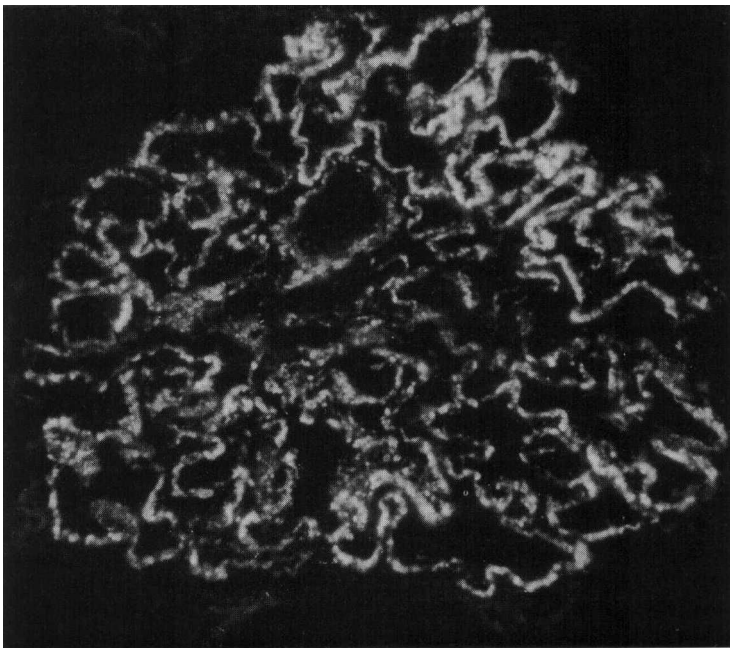
Eğer **antikor şekillenmesi** var olan antijene kıyasla **daha fazla** ise kompleks çökmesi antijenin bulunduğu bölgeye olur (1); Arthus reaksiyonu örnek verilebilir. Bu reaksiyonda lokalize akut nekrotik kutanöz vaskulitis vardır. Reaksiyonun oluşumu için reaksiyonu oluşturan komponentlerden bir tanesinin, Antikor yada Antijen, sirkülasyonda bulunması, diğerinin ise lokal olarak enjekte edilmesi gerekir.

Eğer **antijen çok daha fazla miktarda** ise eriyebilir kompleksler kanda şekillenir ve **sistemik reaksiyonlara** yol açarlar, Tüm vücutta birikim gösterirler. Bu tabloya serum hastalığı adı verilir. Nihai zarar immün kompleksler tarafından oluşturulan doku harabiyetinin şiddetine bağlıdır.

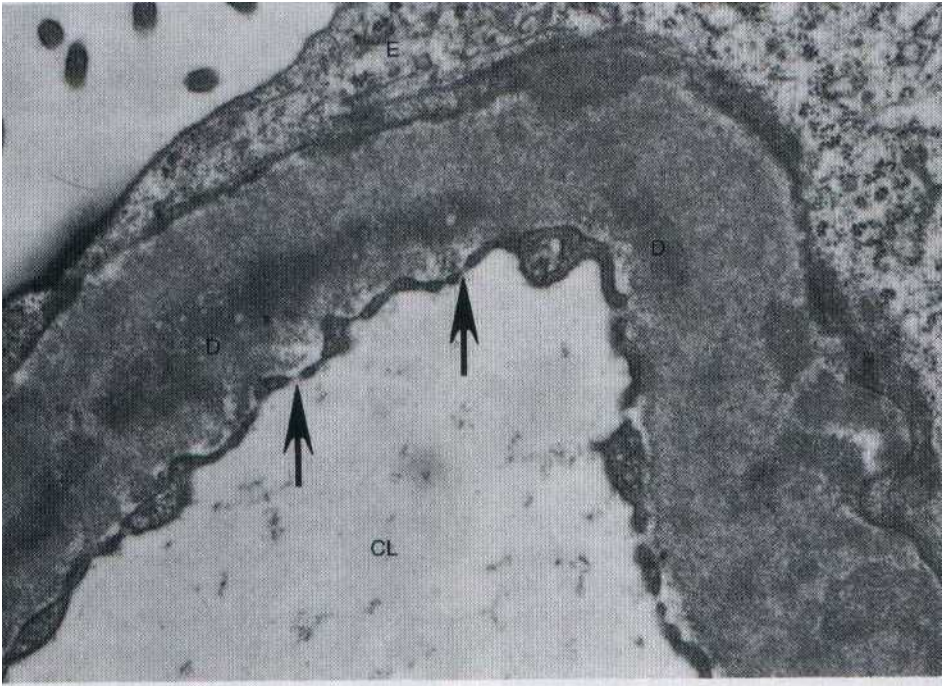




44 Immune-complex glomerulonephritis: histopathology. Glomerular basement



immune-complex glomerulonephritis: immunofluorescence. This glome



ig. 5-16 Glomerulonephritis: electron microscopic findings. In this micrograph, there are ir

## Tip IV. Gecikmiş veya hücre aracılı Hipersensitivite

Reaksiyon duyarlı hale gelmiş lenfositler ve makrofajların aracılığı ile meydana gelir.

**Reaksiyonun oluşumunda ne sirküle eden Antikor, ne de komplement sorumludur.**

Gelişiminde her zaman olmamakla birlikte, sıklıkla enfeksiyöz etkenlerden köken alan antijenler söz konusudur. Bu, antijenler duyarlı hücreler ile iletişime girdiğinde makrofajlar bölgeden uzaklaşamaz hale getirilerek, lokal ödem, **granulamatöz yangı**, **vasküler tromboz** ve nekroza yol açacak enzimleri salmaları için uyarılırlar. Gecikmiş tipte hipersensitivite muhtemelen pek çok viral, bakteriyel, mantar ve parazit enfeksiyonunun gelişimi sırasında şekillenir. Gecikmiş tipteki hipersensitivite reaksiyonlarının karakteristik lezyonları genellikle venüllerin yakınındaki mononükleer hücre reaksiyonudur / aktivasyondur. İnfiltrate olan hücreler, **lenfositler ile mononükleer fagosit** sistem hücreleridir. Bunlardan lenfositler makrofajları bölgeye çekecek çeşitli Cytokinleri (lymphokinleri) salgırlar. Bu sekresyon diğer lenfositleri de etkiler ve hedefi öldürür. Antijen kalıcı olduğunda pek çok granülomlar bu şekilde oluştururlar.



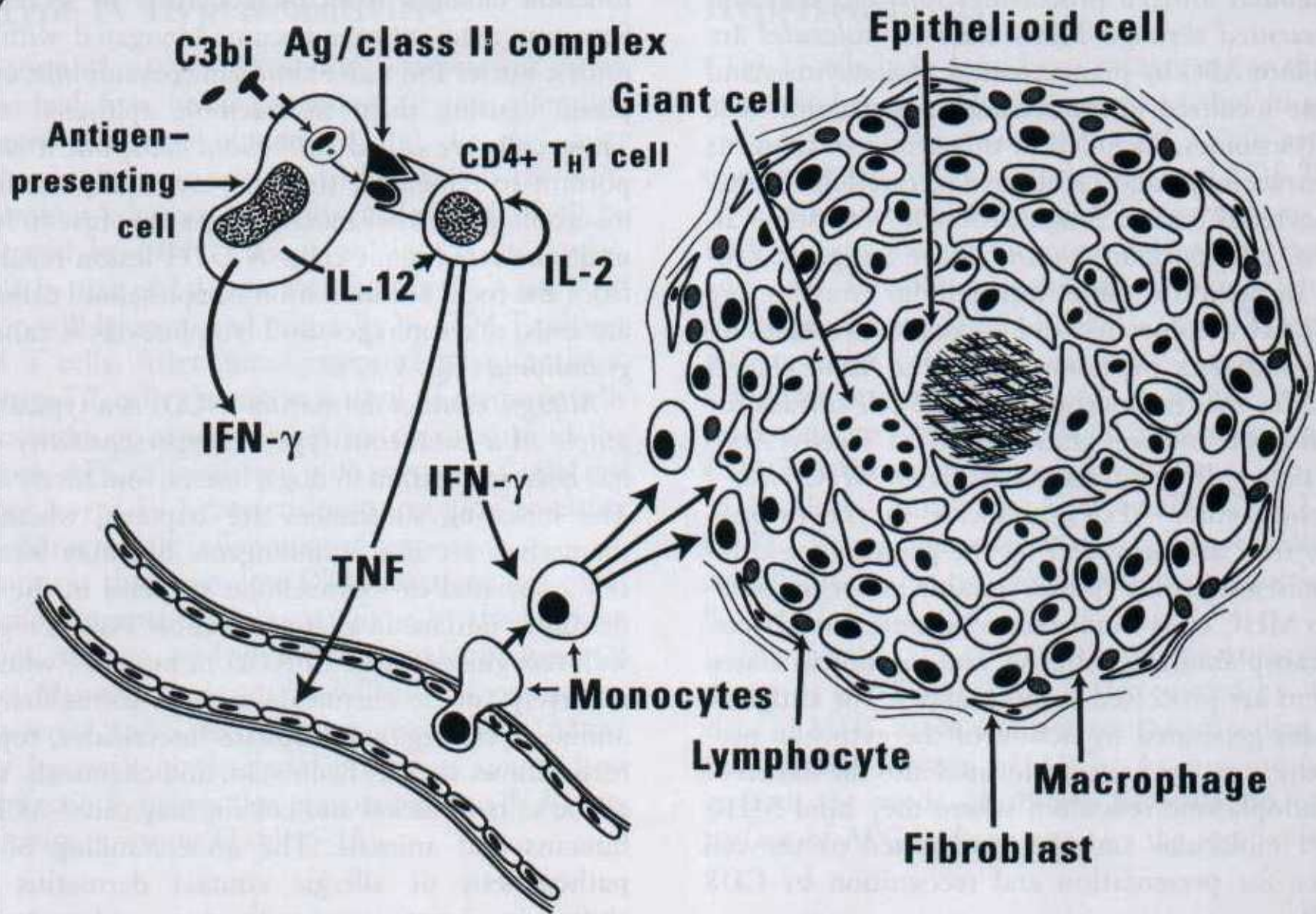
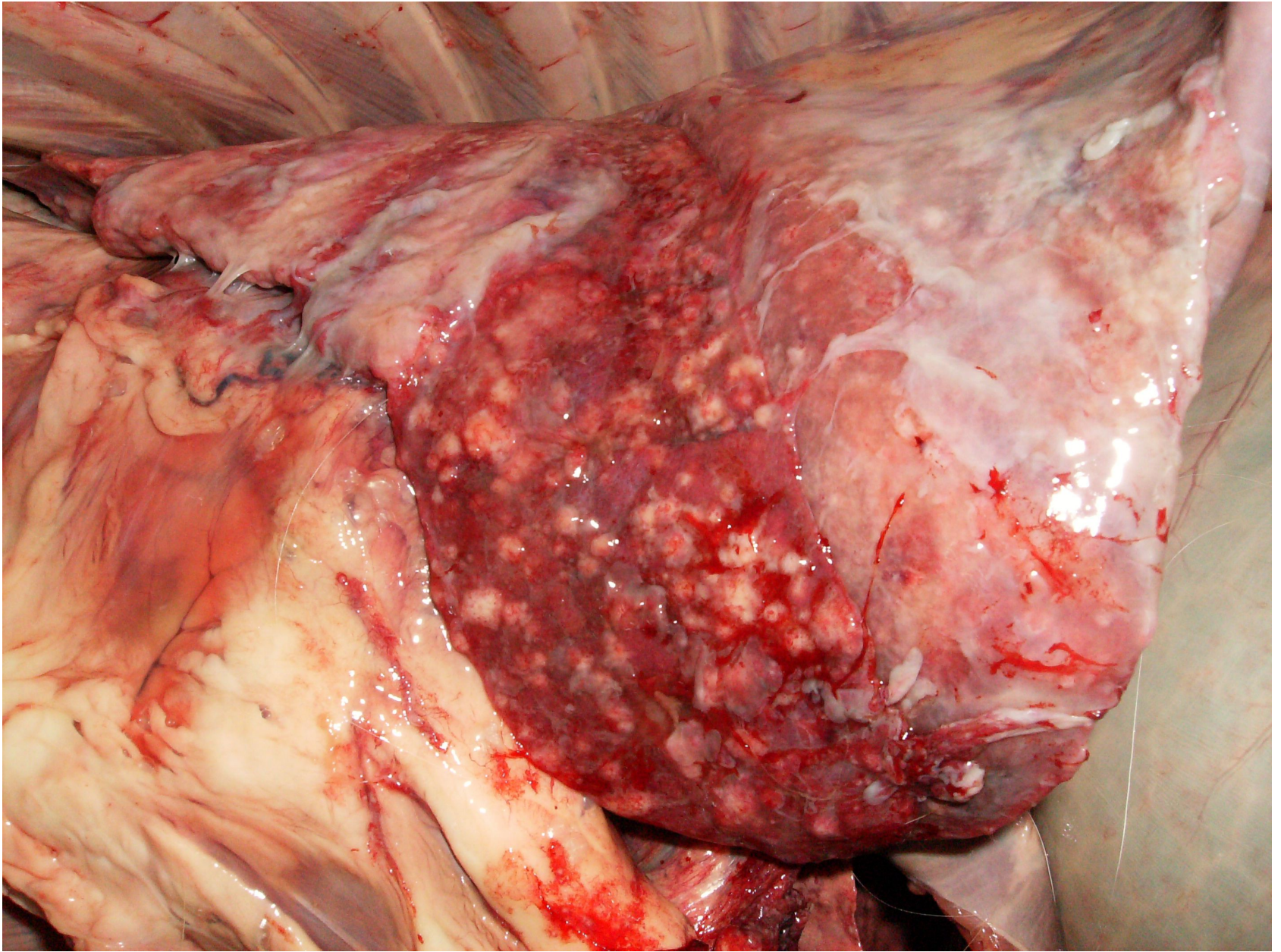


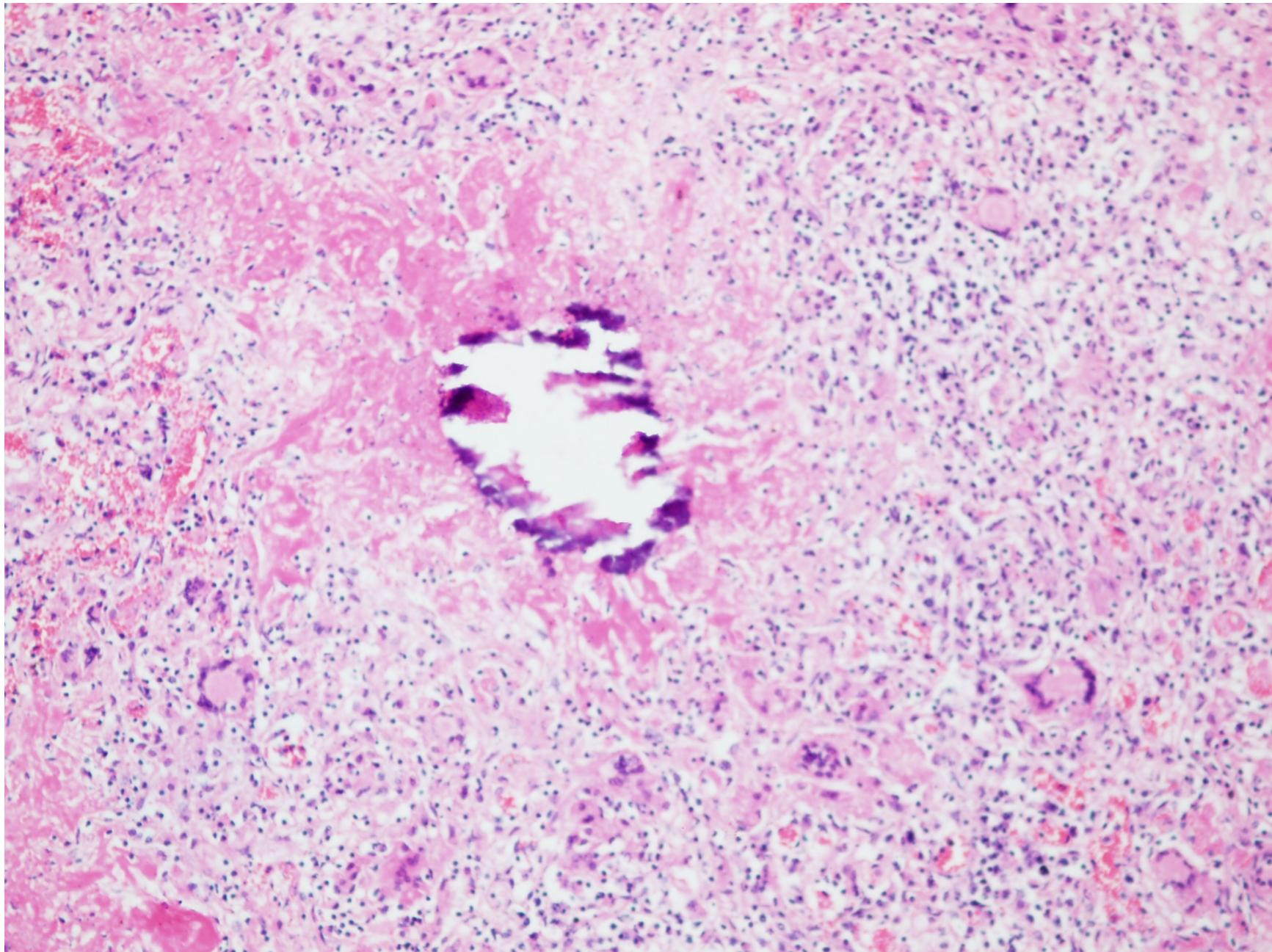
Fig. 5-17 Type IV hypersensitivity reaction resulting in granuloma formation. Mycobacterial

**Mikobakteri veya benzeri bakteriyel antijen, duyarlı hale gelmiş CD4 TH1 hücrelerine MHC class II molekülleri ile sunulur. Antijen sunan hücreler IL-12 ve IFN- $\gamma$  salgırlar. IL-12 TH1 farklılaşmasını uyarırken, IFN- $\gamma$  ise TH2 farklılaşmasını baskılar. CD4 TH1 hücreleri kendi kendilerini teşvik edici IL-12 ve IFN- $\gamma$  salgırlar. İlave olarak CD4 TH1 hücreleri TNF- $\alpha$  ve - $\beta$  salgırlar, bu cytokine'ler ise, IFN- $\gamma$  ile birlikte vasodilatation'u, permeabilite artışını ve lökosit çekilmesini- çıkışını teşvik ederler. Dışarı çıkan lökositler makrofajlara ve epitelioid hücrelere ya da çok çekirdekli dev hücrelerini yapmak üzere kaynaşırlar. Makrofajların, epitelioid hücrelerin, dev hücrelerinin ve eşlik eden lenfositlerin bu lokal-yerel birikimi “granuloma” olarak isimlenir.**

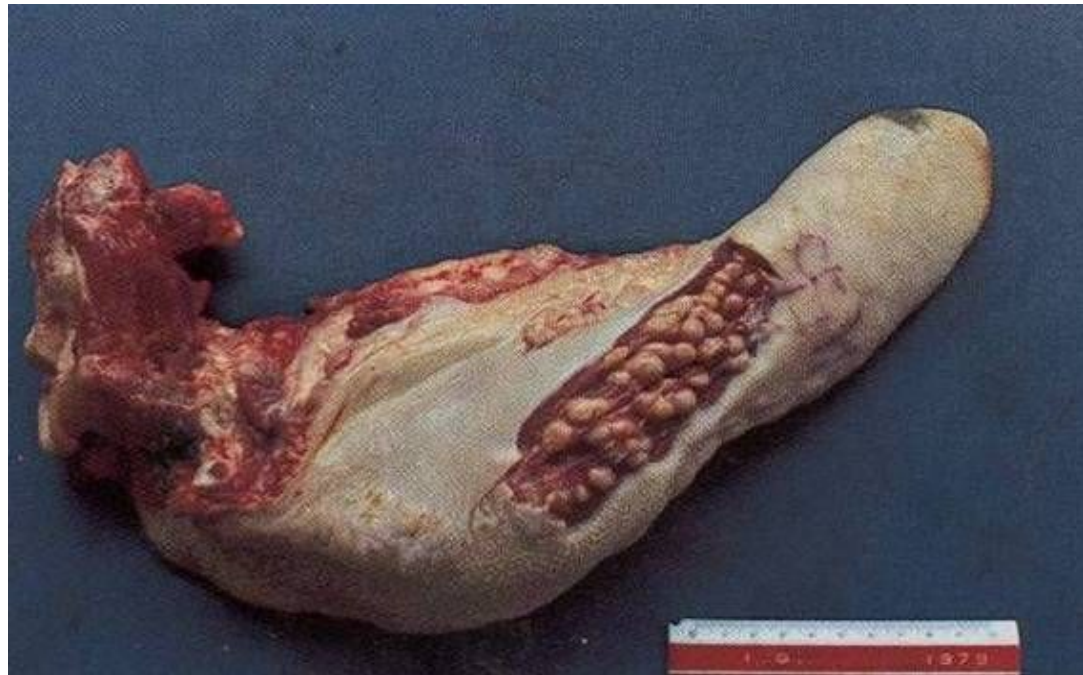
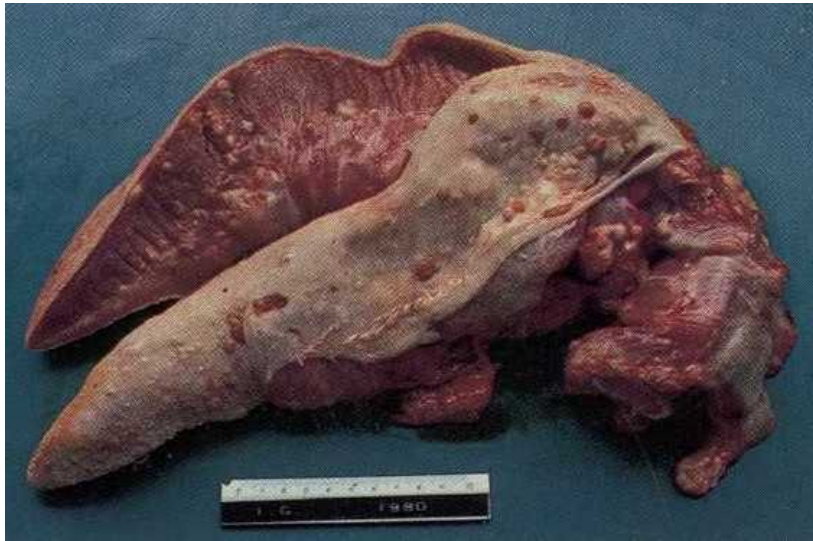


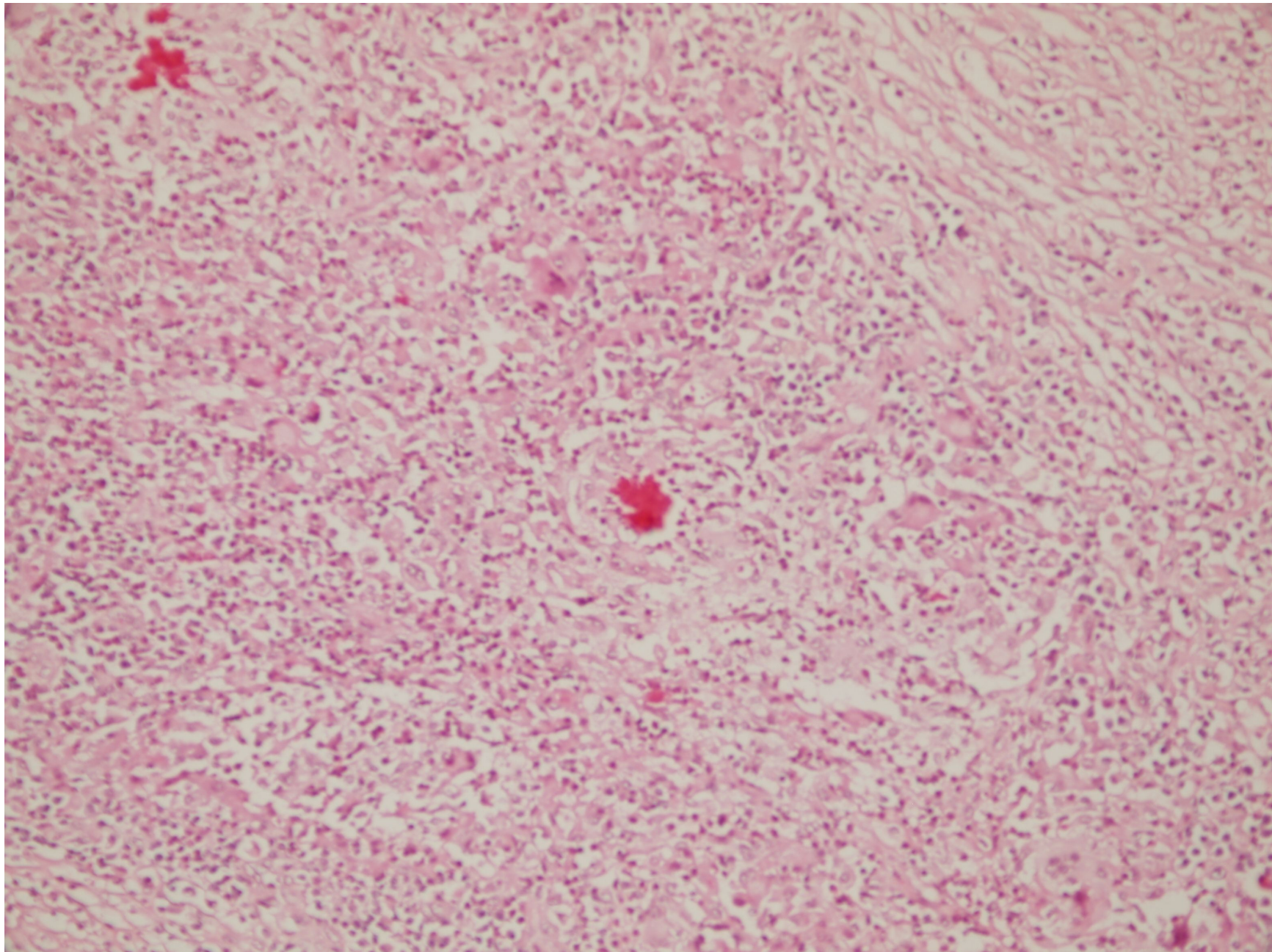














## Primer immün yetersizlikler:

**Chediak Higashi Syndrome-CHS:** Öldürücü, autosomal resesif; Nötrofil lökositlerdeki anormal granül formasyonu; insan, bej fare, kedi, sığır, katil balina

**Leukocyte adhesion deficiency-(LAD):** Autosomal resesif, kalıcı nötrofili, tekrarlayan enfeksiyon, yara iyileşmesinde gecikme; İrlanda steri, holstein sığır

**Severe combined immunodeficiency-(SCID):** Autosomal resesif, antijen spesifik reaksiyon yokluğu; insan, Arap atı, köpek, fare

**X-Linked SCID:** X-linked hastalık; Basset tazıları, büyüme geriliği, hipogammaglobulinemia, timik displazi, T hücre yetersizliği

**Agammaglobulinemia:** Aygırlarda, ergin B hücreleri yok, plazma hücreleri antikor üretmiyor.

**Selective immunoglobulin deficiencies:** Danimarka sığırları, IgG2 yetersizliği

**Thymic hypoplasia ve değişime uğramış lenfosit fonksiyonları:** Autosomal resesif çinko yetersizliği; Frizyan menşeli benekli Danimarka sığırları; lenfosit bozukluğu-timik hipoplazi.

## Edinsel İmmün yetersizlikler:

**AIDS-HIV:** Lentivirus-Reoviridae; infection-CD4 reseptörlü T hücre, monosit/ makrofaj, dendritik hücre

**Feline leukemia virus (FeLV) ve Feline immunodeficiency virus (FIV):** İmmün yetersizlik, anemia, lenfoma, fibrosarkoma

**Otoimmün Hastalıklar:** Kendi doku antijenlerine (oto-antijen) karşı gelişen antijen spesifik reaksiyon ve bunun sonucunda kronik yangı ve şiddetli doku tahribatı ile karakterize olan hastalık – otoimmün hastalık halidir.

Otoimmün hemolitik anemi, O-trombositopeni, Pemphigus vulgaris/foliaceus, Myasthenia gravis-**Tip II** hipersensitivite

Sistemik lupus eritematosus-**Tip III** hipersensitivite

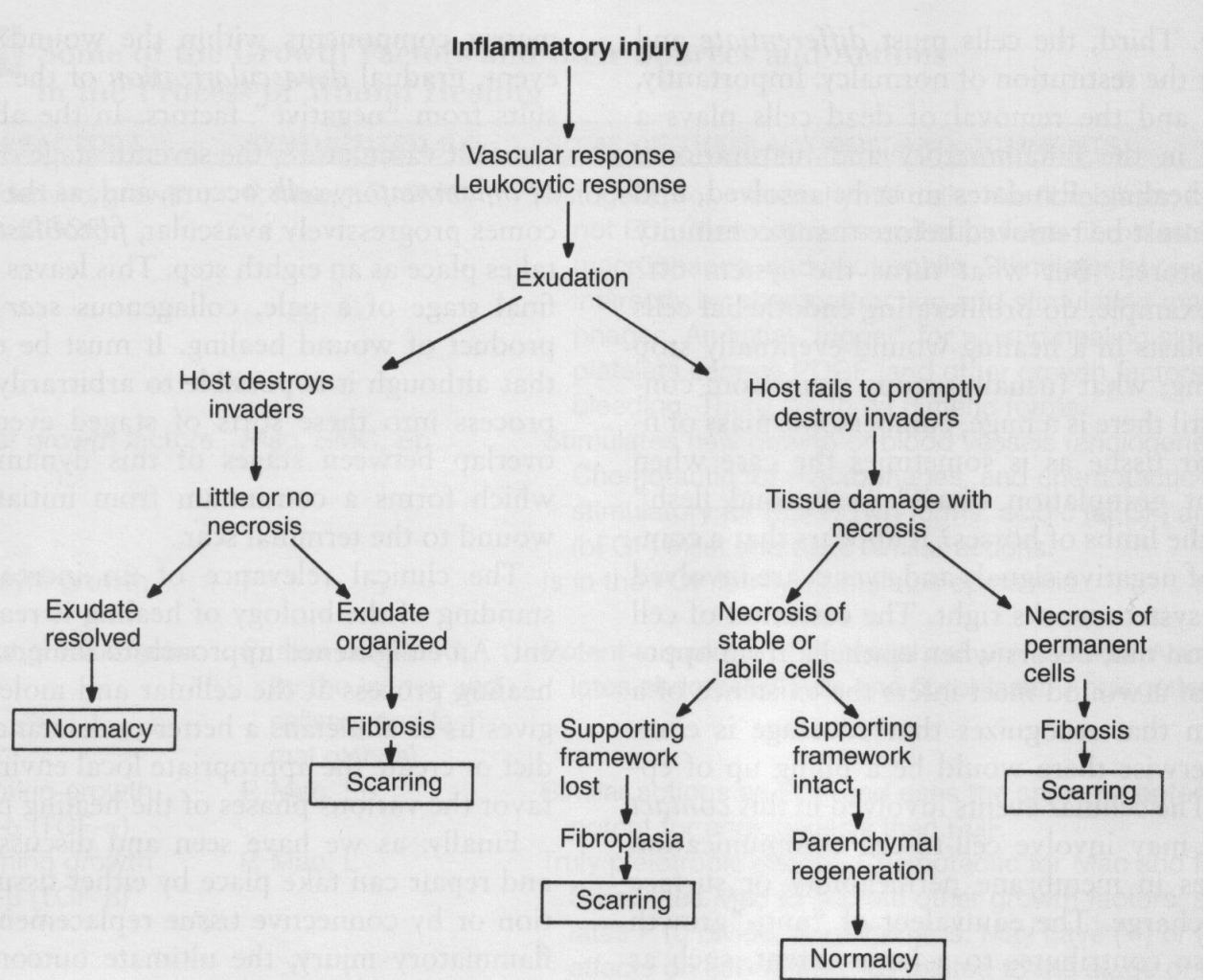
Römatoid artrit, İnsulin bağımlı diabet, MSc-**Tip IV**



Fig. 5-20 Pemphigus vulgaris. Diagnosis using a direct immunofluorescence method. Fluorescein-

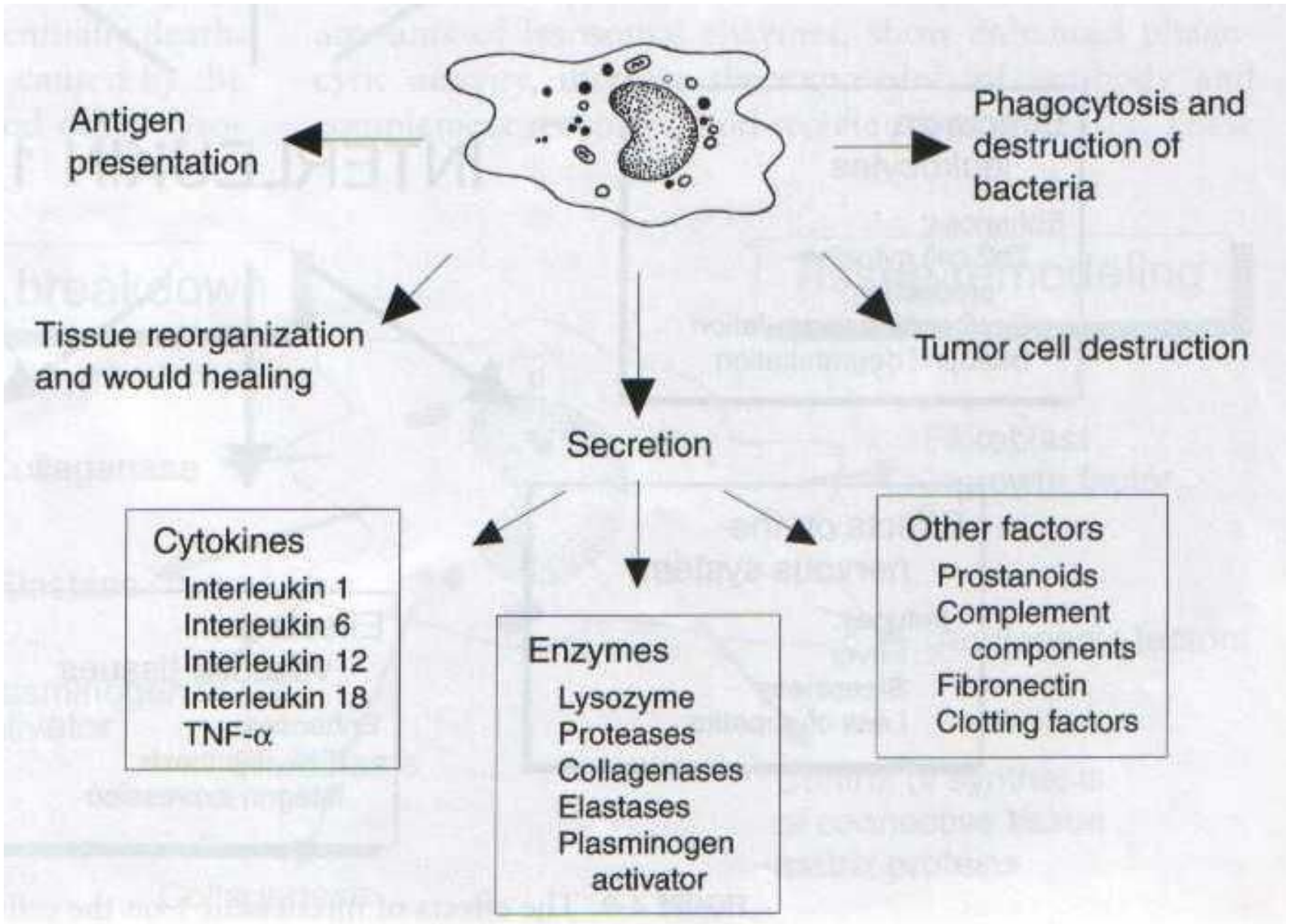


# İyileşme ve Onarım

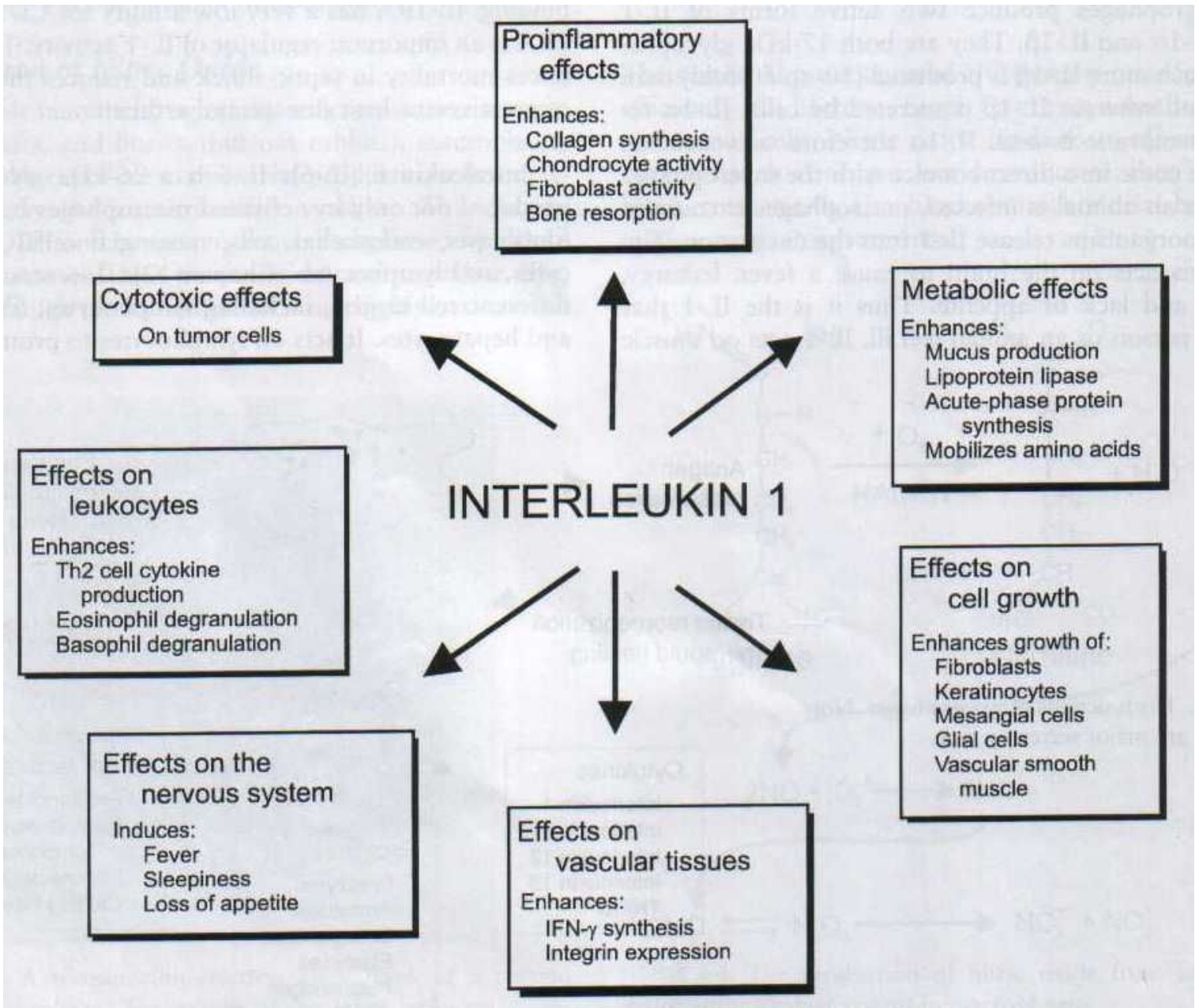


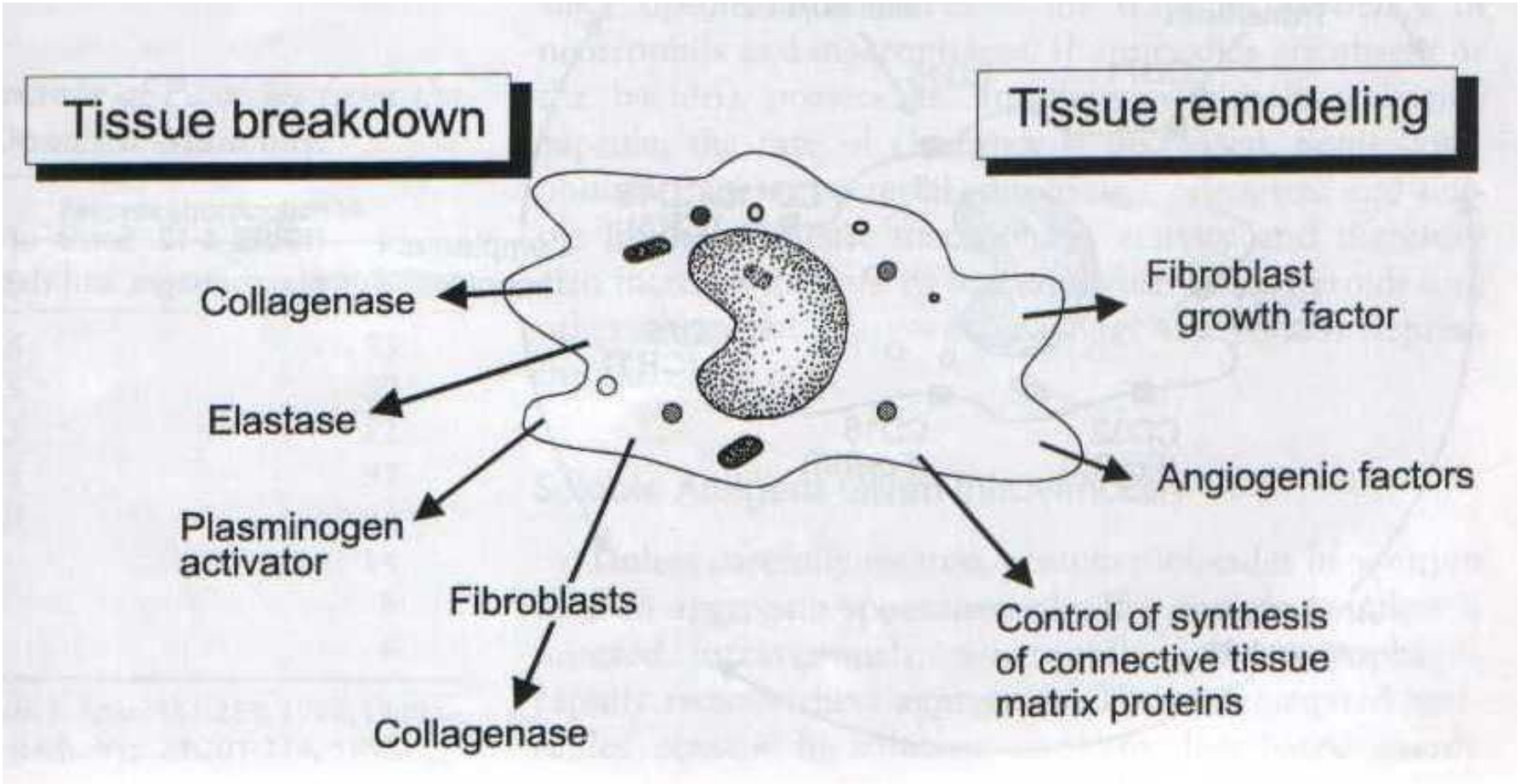
Box score	
Normalcy	2
Scarring	3

**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.









**BOX 4-7****Basic Important Features  
of Parenchymal Regeneration**

Requires an intact connective tissue framework.  
Can only occur in tissues composed of labile or  
stable parenchymal cellular elements.

**Reparasyon**, zedelenme oluştuktan hemen sonra baslar. Tm doku, zedelenmelerinde ve yangıda görülür. Reperasyon genellikle rejenerasyon seklinde ortaya çıkar. Memelilerde ve kanatlılarda doku seviyesinde görülür. Organ seviyesinde olan rejenerasyon ise nadir ve sınırlıdır. Hemen her türlü zedelenmede fibrosit ve fibroblastlar olaya katılırlar, olayın içindedirler. Bu hücreler son derece yüksek çoğalma kabiliyetindedirler.

Tamir işleminin gayesi lezyonu tekrar anatomik ve fonksiyonel bütünlüğüne döndürmektir. Şiddetli parankim tahribi sonucu bunu elde etmek mümkün olmayabilir. Ama, bağ doku artışı ile fonksiyonel olmasa da anatomik bir bütünlük sağlanır.

Nekroz ya da yangıyı takiben zedelenmiş bir dokuda bir iki gün içinde iyileşme fibroblastların ve endotel hücrelerinin çoğalması ile baslar. İyileşme-tamir, nekroz ve yangı olayları birlikte yrr. Bunları birbirinden ayırt etmek çoğu zaman gctr. En iyi olarak cerrahi aseptik-steril Şartlarda yapılmış-yaralarda bu olayları takip etmek mümkündür. Cerrahi, olarak yaraların iyileşmesi iki grupta incelenir. **Primer intention, sekonder intention.**

**Primer intention'da**, ensizyon dudaklarının herhangi bir doku kaybı olmaksızın, karşı karşıya gelmesi söz konusudur.

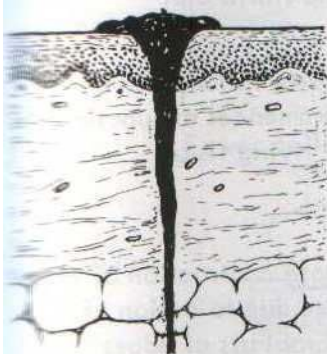
**Sekonder intention'da** ise belirgin derecede, fazla miktarda doku kaybı vardır ve bu nedenle doku kaybının yarattığı boşluk doldurulmak zorundadır. İyileşmede görülen ana olaylar fibroblastların ve endotel hücrelerin prolifersyonu ve bu hücreler tarafından matriks ve filamentlerin üretimidir.



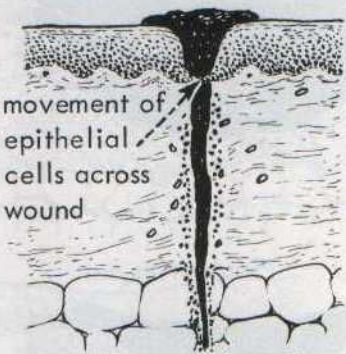
In almost all situations repair is brought about by the formation of 'granulation tissue'.

WOUND HEALING is a good example of this process.

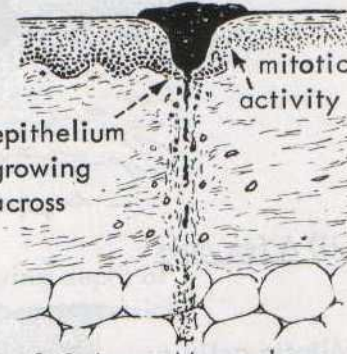
Healing by first intention (primary union) occurs in clean excised wounds with good apposition of the edges - particularly planned surgical incisions.



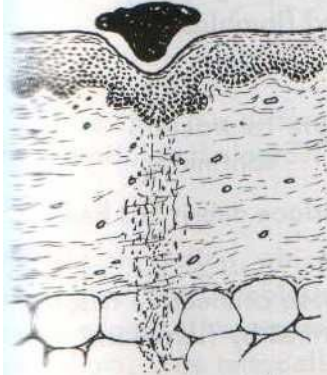
Immediately: Blood clot and debris fill the small cleft.



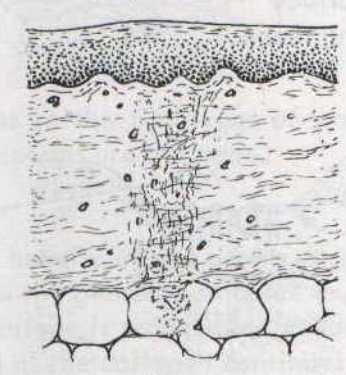
2-3 hours: Early inflammation close to edges: Mild hyperaemia and a few polymorphs.



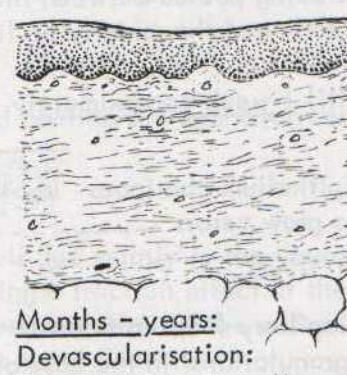
2-3 days: Macrophage activity removing clot: Fibroblastic activity.



10-14 days: Scab loose: Epithelial covering complete: Fibrous union of edges, but wound is still weak.



Weeks: Scar tissue still slightly hyperaemic: Good fibrous union, but not full strength.



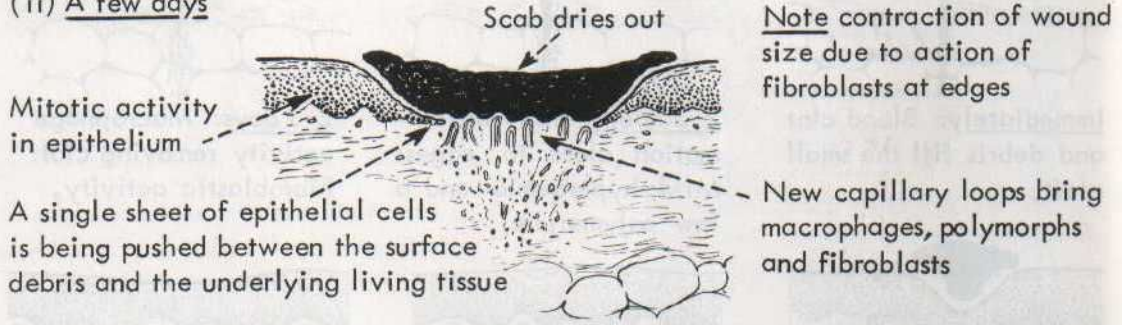
Months - years: Devascularisation: Remodelling of collagen by enzyme action: Scar is now minimal and merges with surrounding tissues.

Healing by second intention (secondary union) occurs in open wounds particularly when there has been significant loss of tissue, necrosis or infection.

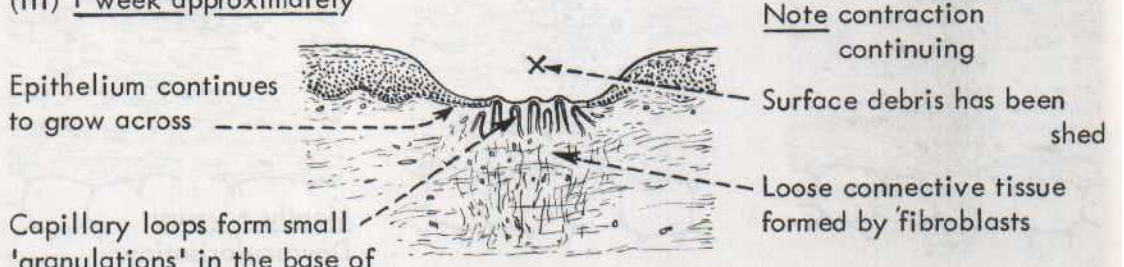
(i) Early



(ii) A few days



(iii) 1 week approximately

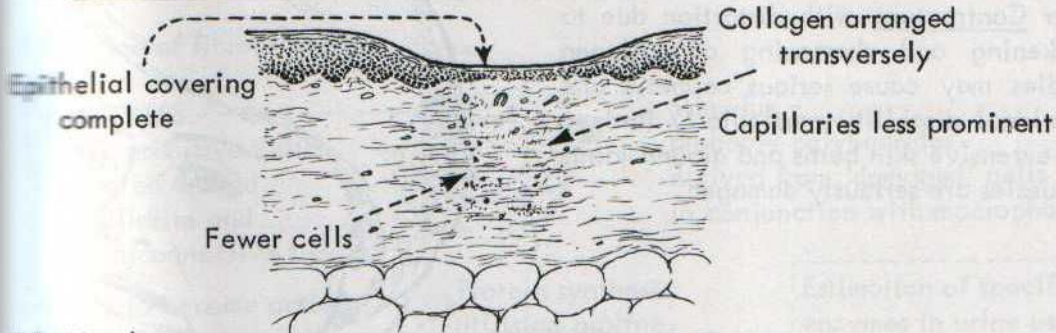


Capillary loops form small 'granulations' in the base of the wound. These can be seen by the naked eye and, historically, are the origin of the term 'granulation tissue'. This term is now used in a wider context to describe tissue consisting of newly formed capillaries with fibroblasts and macrophages and occurring in many circumstances in addition to wounds.

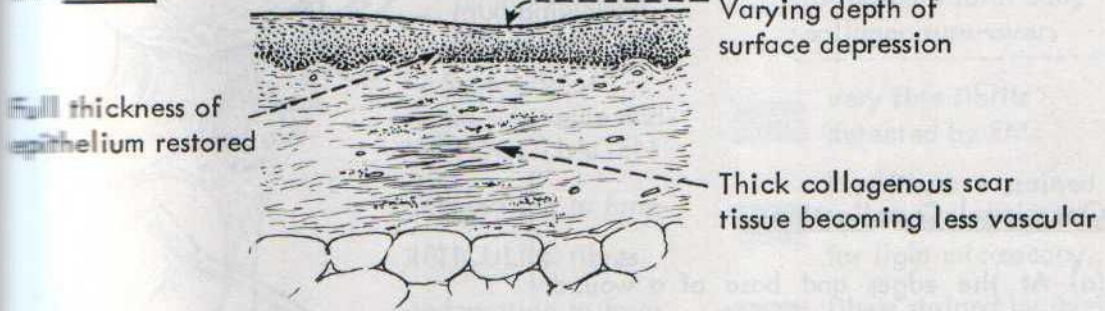


WOUND HEALING by second intention (continued)

(iv) 2 weeks onwards



(v) Months

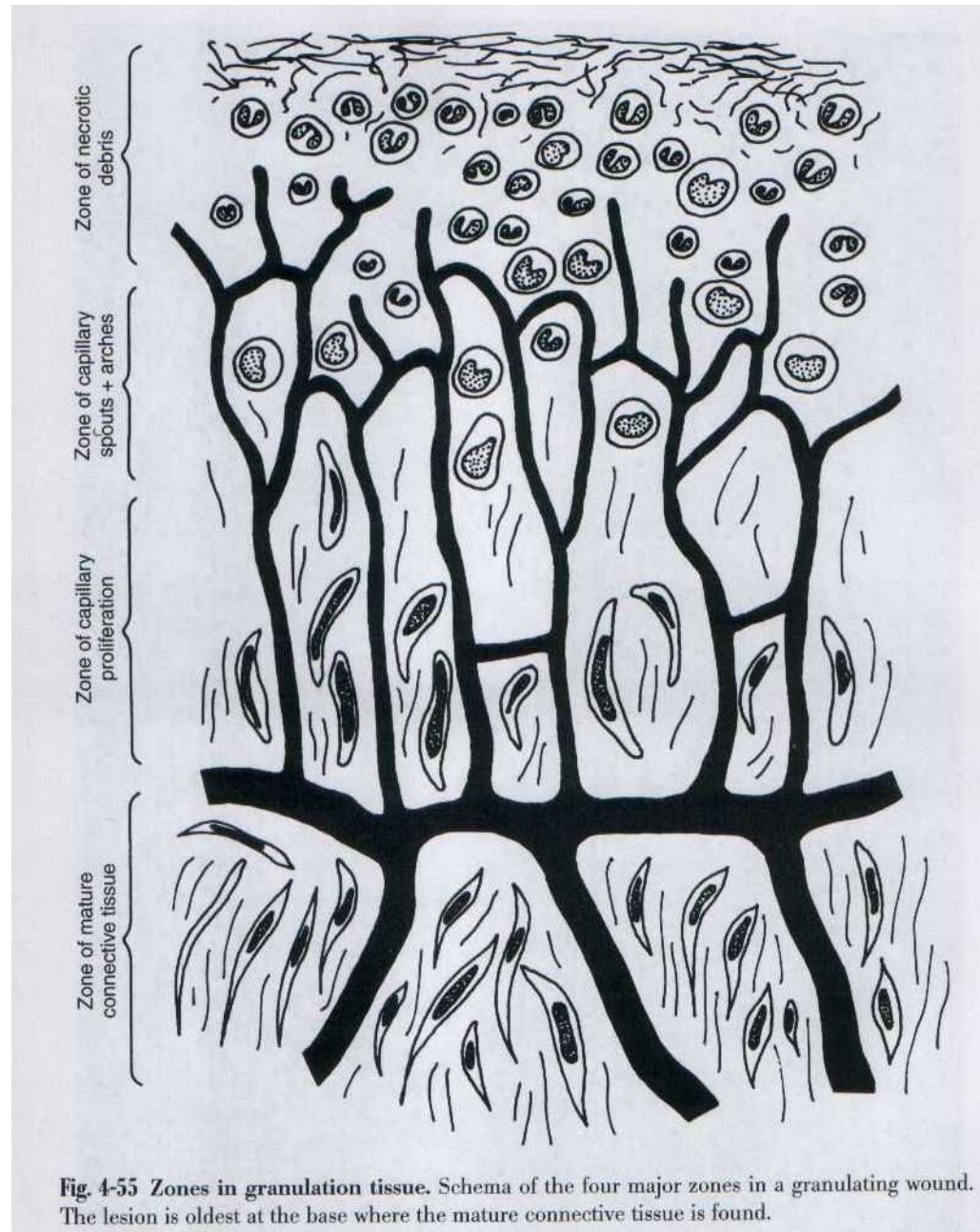


Note that the differences in the two types of wound healing are quantitative: the essential pathological processes are the same.

Wound Contraction, which is beneficial and begins early, is due mainly to the young specialised 'myofibroblasts' in the granulation tissue exerting a traction effect at the wound edges. The exposed surface is reduced by gradual regeneration of the surface epithelium. The remodelling of the collagen continues for many months.

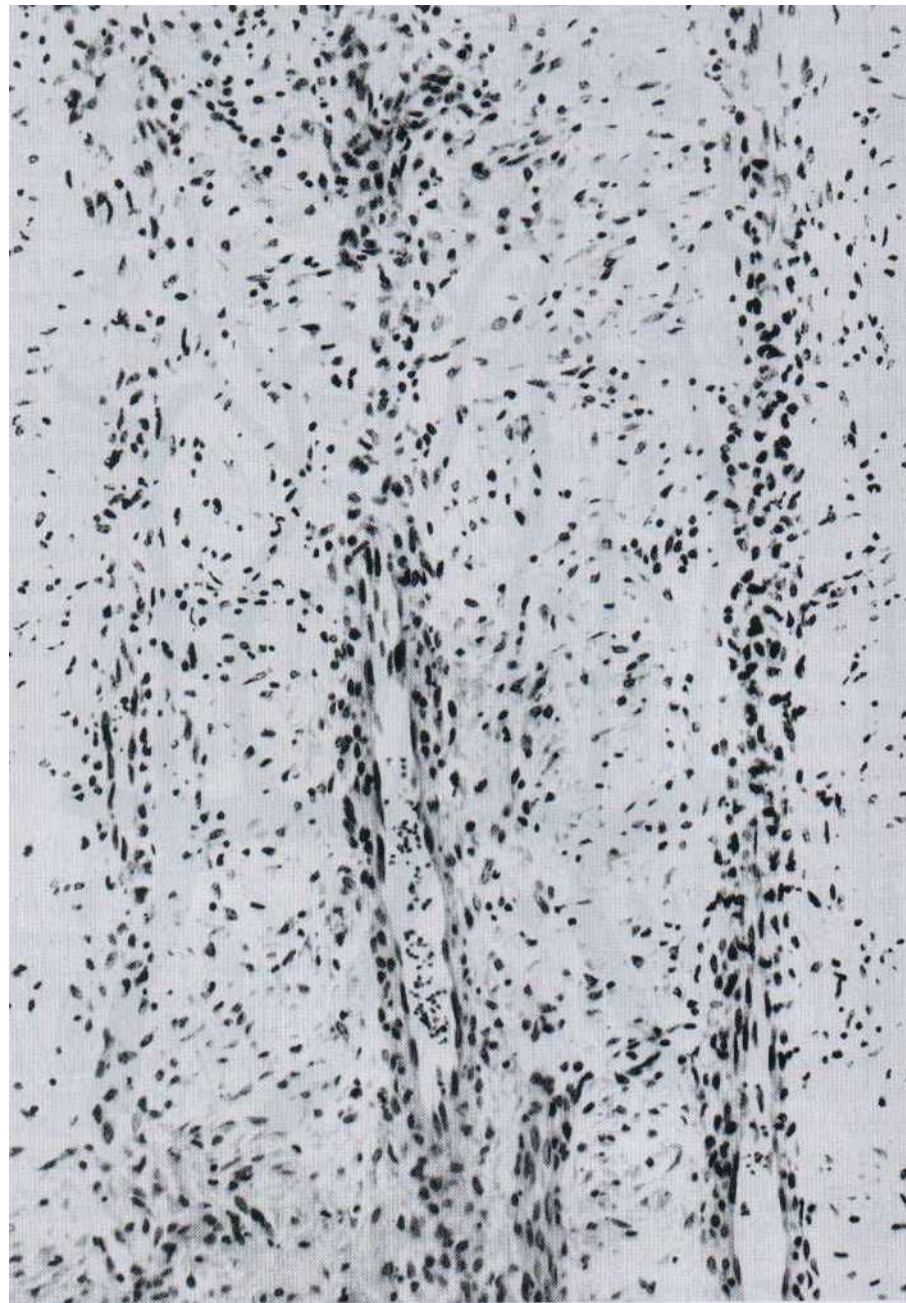
Dokuda şekillenen ensizyonu takiben ani olarak ama yoğun şekilde gelişen yerleşik fibrositlerden. kaynaklanan fibroblast hiperplazisi görülür. Çoğalan bu hücreler çok fazla sayıdadırlar. Çok büyük nükleusları ve küçük sitoplazmaları vardır (Nükleuslar ve sitoplazma düzensiz biçimdedir ve malignant hücre görünümündedirler). Bu hücreler başlıca mukopolisakkarit ve kollajen'den ibaret olan matriks'i şekillendirmeye başlarlar (Kollajen başlangıçta azdır ve soluk olarak boyanır.). Birkaç gün sonra, nükleuslar yavaş yavaş oval lesmeye (uzamaya) başlarlar (mekik şekli) boyutları küçülür, normal ama aktif fibroblast halini alırlar.

Bu hücreler her türlü doku boşluğunu doldurur ve insizyonun iki ucunu birbirine bağlar. Fibroblastlarda belirtilen bu değişiklikler devam ederken, aynı sürede, kapillar damarlar çevresinden ve kesilmiş damarların uçlarından endotel hücreleri, fibroblastlarınkine benzer şekilde hipertrofi ve hiperplazi gösterir ve fibroblastlar ile karışırlar (Proliferasyonun en aktif olduğu dönemde, ışık mikroskobu ile fibroblastları endothelial hücrelerden ayırt etmek zordur). Lezyondaki pek çok büyük ve aktif makrofajlar hücrelerin identifiye edilmelerini daha da güçleştirirler. Zamanla, yaranın her iki kenarındaki endotelial proliferasyon tomurcuklarından kapillar damar halkaları belirginleşir, bunlar karşılıklı büyür veya ensizyon hattının ortasında karşılaşır, fonksiyonel kan damarlarını oluşturacak anostomozlar yaparlar. İki-3 hafta sonra, nükleusların sayısı ve büyüklüğü tedrici olarak azalır, yeni damarlar ve fibroblastlar çevrelerindeki normal dokuya benzerler. Bununla beraber, bunların ensizyon bölgesi içindeki yerleşimi ve (arkitektürel bir araya gelişi) boyanma özellikleri belirli bir süre normal yerleşik dokulardan ayırt edilmelerini sağlar.



**Fig. 4-55** Zones in granulation tissue. Schema of the four major zones in a granulating wound. The lesion is oldest at the base where the mature connective tissue is found.





4-56 Granulation tissue. The vessels are typically parallel to each other and perpendicular to the surface. Between the vessels is active fibroplasia along with a few scattered macrophages.

## Sekonder intention'da

yara iyileşmesinde işlem aynıdır ancak çok daha yoğundur. Bu tip iyileşmede işlem büyük bir boşluğun doldurulması olarak düşünülebilir. Rasgele, karışık olarak fibroblastlar ve endotelial hücreler boşluğa ulaşırlar. Büyüme mitozis yolu ile olur. Kısa süre içinde, fibroblastlar yüzeye paralel endotelial hücreler ise dik konuma gelirler. Başlangıçta endotelial hücreler yukarıya yalnız ulaşırlar, daha sonra kapillar tüpler sekillenir ve bunlar yukarıya çıkar ve yüzeye yakın diğer kapillar tüpler ile anostomozlaşır ve fonksiyonel damarları oluştururlar. Olgunlaşma, hücrelerin boyutunu ve nükleusların sayısını azaltır ve sitoplazmik içeriği arttırır. Burada da şekillenen yeni dokunun önceki doku içindeki görünümü farklılık gösterir. Yüzeyden bakıldığında şekillenen kapillar damar ilmikleri düğümömsü bir görünüş verir. (Bu görünüş muhtemelen **granulasyon dokusu** adının verilmesini açıklar. Bu da açıklandığı üzere yeni fibroblast ve endotelial hücrelerin çoğalmasını ifade eder). Yeni granulasyon dokusu kollajenolitik özelliklere sahiptir ve bu özellik kalıntıların temizlenmesi ve kollajenin yenilenmesi veya yeniden şekillenmesi işlemlerine katkı sağlar.

Bu lezyonlarda 2 tane de, farklı komponent vardır: Epitelial örtü ve kabuk. Primer intention (Birinci derecede) iyileşme'de ensizyondan hemen sonra, epitelial hücreler proliferasyon'a başlar, yara kenarlarından aşağıya doğru üremeye devam eder ve 43 saat içinde içeride karşılaşır. Epitel hücreleri yara yüzeyinde bir örtü gibi kayar (veya) göç ederler. Hücreler fagositik özellikler kadar kollojenolitik özellikler kazanır ve bu özellikler yüzeyin kapanmasına yardım ederler. Yüzey koruma amacı ile kaplanırken, göç eden hücreler mitozis ve farklılaşmaya uğrarlar. Epitel hücreleri daha sonra gerilerken fibroblastlar ve endotelial hücreler yarayı kapatır. Epitel katmanı kan pıhtısı ve yüzeydeki doku kalıntısı altında büyür. Bu materyal kabuk olarak kurur ve zamanla, epitel katmanı sağlam hale gelince düşer. Daha sonra normale dönen epiteliumun proliferasyonu ve hiperplazisi chalone'lar tarafından kontrol edilir (Chalones: olgunlaşmakta olan hücrelerin alt grubu tarafından üretilir. Bu hücreler aynı populasyondaki germinal hücrelerin büyümesini kontrol eder). İyileşen lezyondaki, yeni beyaz doku skar-nedbe olarak isimlendirilir ve bu epitelium altında görülebilen yeni bağ dokudur. Beyaz görünmesinin nedeni fibroblastların konsatrasyonundan dolayıdır (Sekil bozukluğuna sebep olan nedbelerin görüldüğü şiddetli zedelenmelerde de bağ dokudur).



Yara iyileşmesinin oluşumu için nötrofillerin ve komplement' in gerekli olmadığı gösterilmiştir.

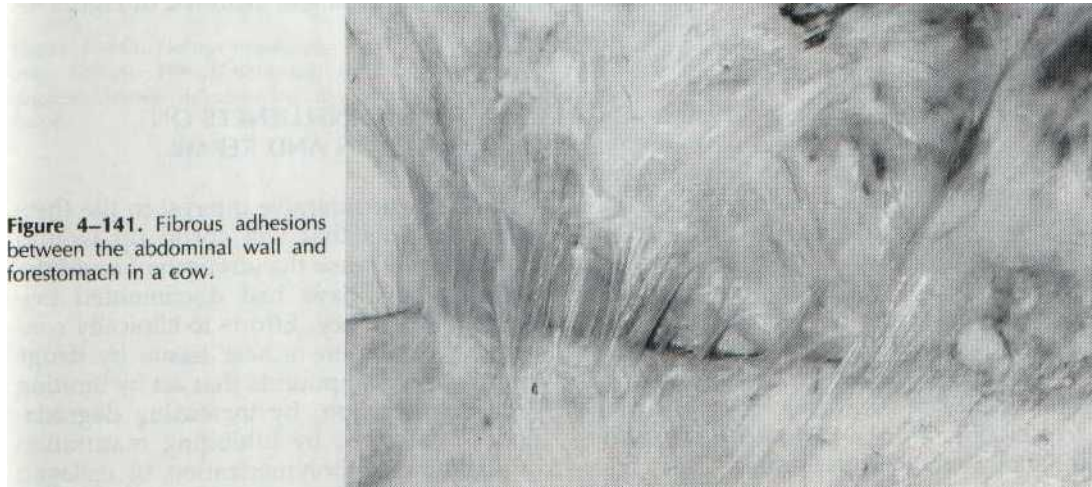
Makrofajlar ise yaradaki kalıntıların temizlenmesi ve fibroblast proliferasyonunun sağlanması için esansiyeldir. Makrofajlar kalıntı temizlenmesi kontrolü ve kollajen sentezinin düzenlenmesini sağlarlar. Makrofajlar in fibroblastlara transforme olduğu da iddia edilmiştir.

Kan pulcukları (plateletler) fibroblastları ve düz kas hücrelerinin proliferasyonunu sağlayan faktörler kapsar. Plazmadaki mitojenik faktör fibroblastların proliferasyonunu stimule eder. Bu faktör hemoraji ve şiddetli ödemin şekillendiği her yarada bulunur. Chalone'ların kontrolünü sağlayan feed-back mekanizması muhtemelen plazma sayesinde engellenir. Endotelial hücreler plazmin salgılar kan pıhtısındaki veya fibrinöz eksudat içindeki fibrini eritir ve fibrinin bağ doku ile organize edildiği izlenimini verir. Yaranın büzülmesi granülasyon dokusu içindeki kısmen fibroblast ve kısmen düz kas hücresi tarafından yapılır. Bu hücreler kollojen yapar ancak kas fibrilleri kapsar. Bunlar miyofibroblastlar'dır. İyileşmenin başlangıcında fibrin ve serum proteinlerinin tutkal ve göç eden epiteliumun adhesive etkisiyle yara bir arada tutulur. Maksimum gerçek kollajen miktarına yaklaşık 14. günde erişilir.

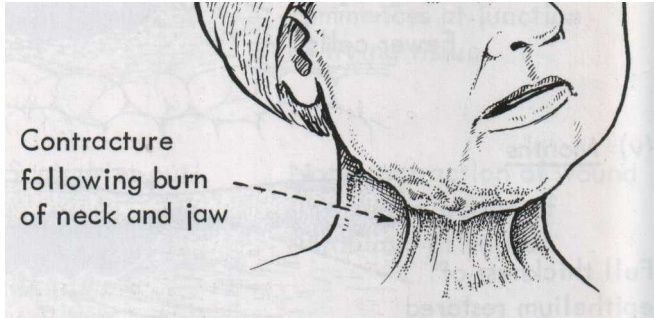
## ÇEŞİTLİ LEZYONLARDA İYİLEŞME TİPLERİ

Konuların anlatımı-aktarımı sırasında fibrosis ve organization kelimeleri, bunların aslında granulation dokusu büyümesi olduklarına işaret edilmeksizin verildi. Trombusların organizasyonu fibroblastlar tarafından ve bazen de damar duvarı boyunca ve trombus içine büyüyen endotel hücreleri ile sağlanır. Trombus granulasyon dokusu ile kaplanır ve uzaklaştırılır, skar dokusu oluşur, ve bu da organize olmuş trombus'tur. İnfarkt etrafında oluşan-şekillenen fibrozis, lezyonun çökük açık(soluk) nedbeye dönüşmesine yol açar. Olgunlaşma sonucu nedbeye dönüşen, bir granulasyon dokusudur. Difterik membranın organizasyonu, fibröz eksudatdan adezyonun şekillenmesinde olduğu üzere, granulasyon dokusu ile yapılır.

Pyojenik membran bir granulasyon dokusudur; bu membran içinde yeni bağ dokusu ve kapillar damarlar oldukça belirgindir. Abse, içeriğinin emilimi, duvarların çöküşü ve skar dokusu ile sonuçlanacak granulasyon dokusu ile doldurularak iyileşir. Granuloma /ve granulatöz yangıdaki bağ doku, bir granulasyon dokusudur. Diffüz interstisyel nefritis veya diffüz hepatitis'te görülen diffüz fibrozis de granulasyon dokusudur. Sık olarak kullanılan fibrozis terimi ile, bir dokunun diffuz veya lokal olarak çoğalan yeni bağ doku ile tedrici ve yavaş seyirli sertleşmesi ifade edilir. Fonksiyonel olmasa da anatomik bir bütünlük sağlanır.

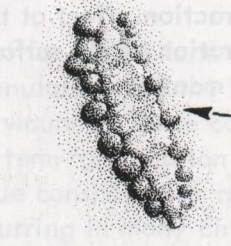
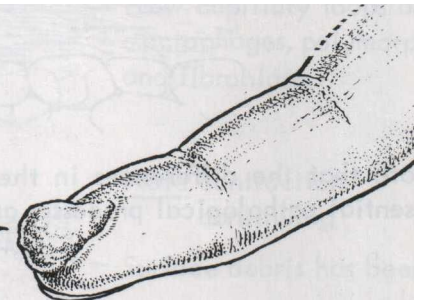


**Figure 4-141.** Fibrous adhesions between the abdominal wall and forestomach in a cow.



Occasional Complications

(a) At the edges and base of a wound granulation tissue may form in excess and prevent proper healing ('exuberant granulations': 'proud flesh').



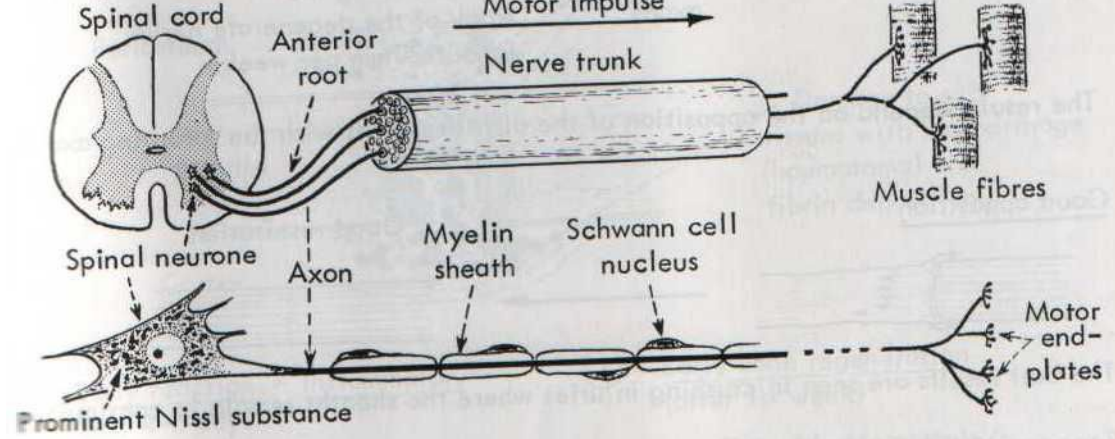
(b) The formation of excess collagen in the form of interlacing bundles which causes marked swelling at the site of the wound is known as a KELOID. The essential cause is unknown but it may be due to a deficiency of polymerisation of fibrin (Factor XIII deficiency): the condition is more common among negroes.

b) Peripheral Nerves

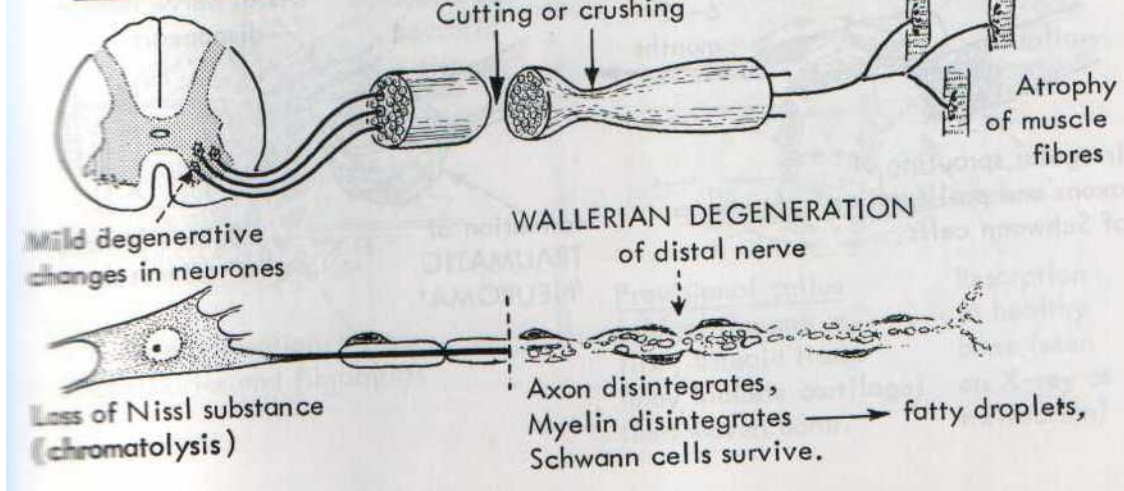
When a peripheral nerve is damaged the axon and its myelin sheath rapidly degenerate distally. The supporting tissues of the nerve (neurilemma) degenerate slowly.

Regeneration can occur because the central neurone of which the axon is a peripheral extension is remote from the site of damage.

A spinal motor nerve is taken as an example :-



Results of damage

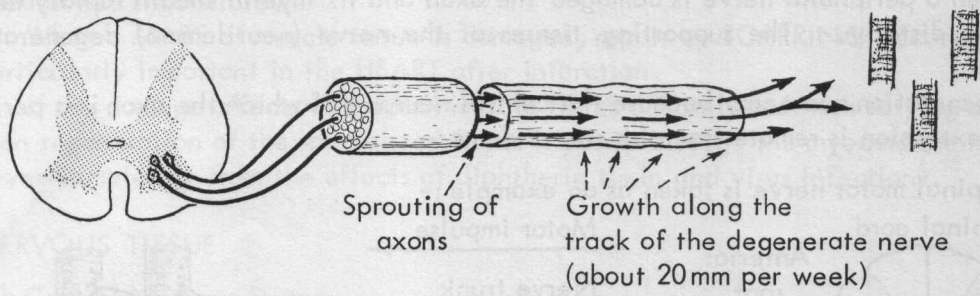




### HEALING – SPECIAL SITUATIONS

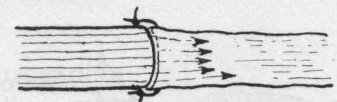
#### Peripheral Nerves (continued)

Regeneration takes the form of a sprouting of the cut ends of the axons.



The results depend on the apposition of the distal remnant with the sprouting axons.

#### Good apposition

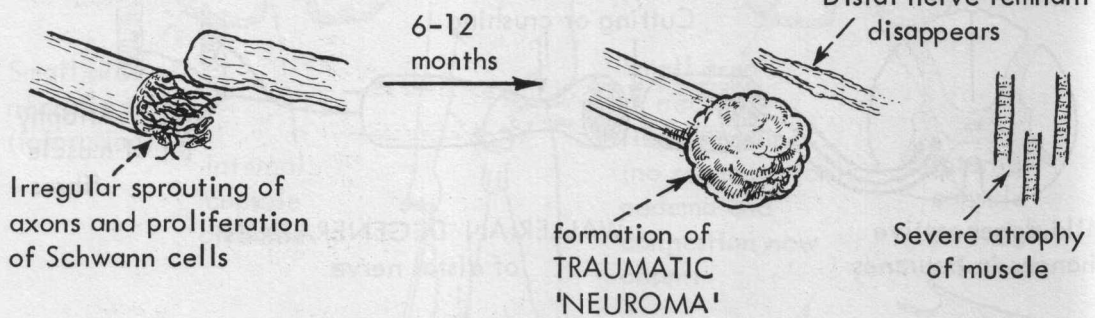


#### Good restoration



The best results are seen in crushing injuries where the sheaths remain in continuity.

#### Poor apposition

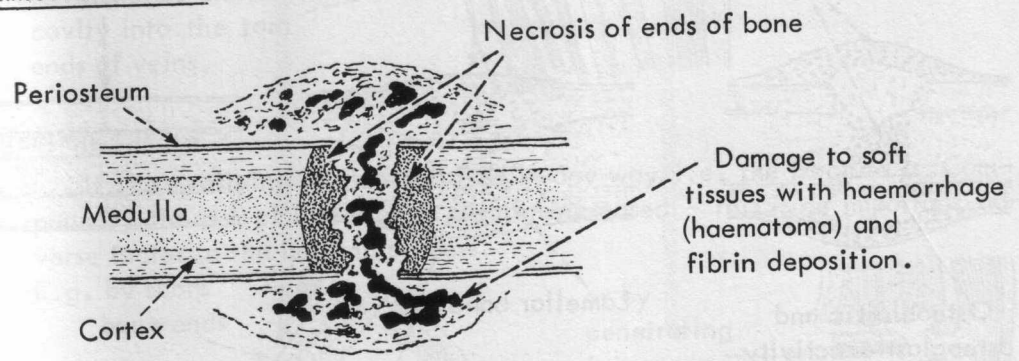


BONE

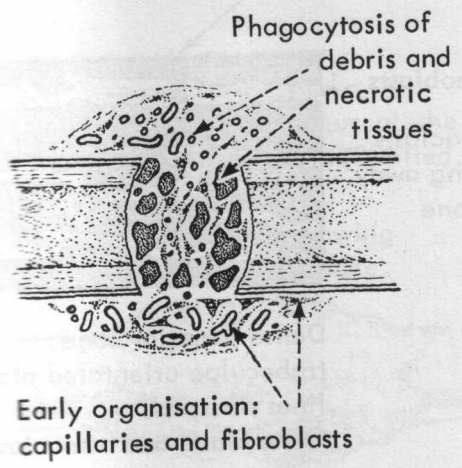
A fracture is usually accompanied by damage to or haemorrhage into adjacent soft tissues which are repaired by the process of organisation already described while the bone fragments are reunited by regeneration.

Events following a fracture :-

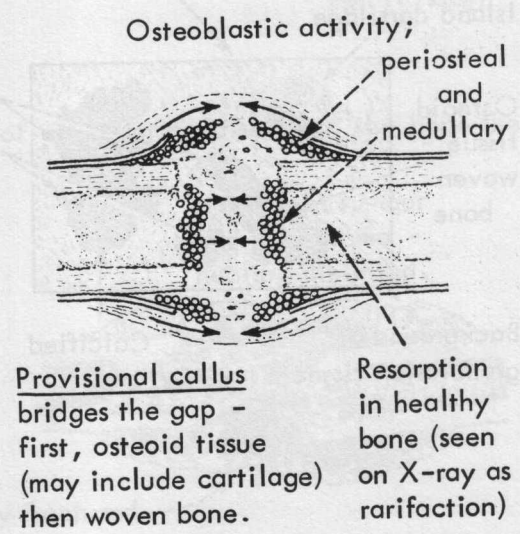
① Immediate effects



② Early reaction - Inflammatory (first 4-5 days)



③ Early bone regeneration (after 1st week)



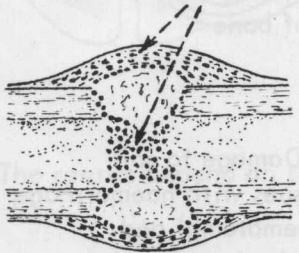


### HEALING – SPECIAL SITUATIONS

Events following a fracture (continued)

④ Well-formed callus  
(from 3 week onwards)

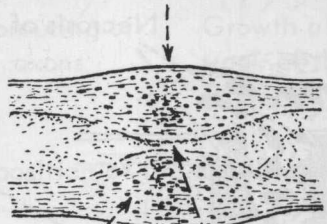
Firm union by callus mineralisation



Osteoblastic and osteoclastic activity proceeding

⑤ Remodelling of callus  
(definitive) - (weeks into months)

Osteoblasts and osteoclasts active

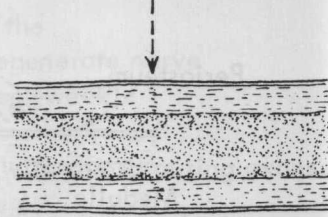


Lamellar bone

Medullary early reopening

⑥ Final reconstruction  
(months later)

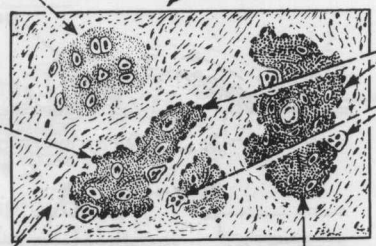
Fracture site may be almost invisible



Island cartilage

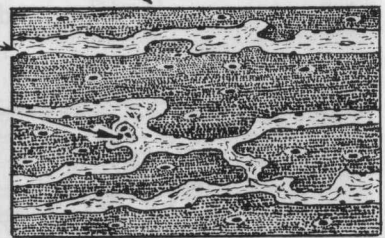
Osteoid tissue - woven bone

Background of granulation tissue



Calcified

Osteoblasts  
Osteoclasts 'eating away' bone



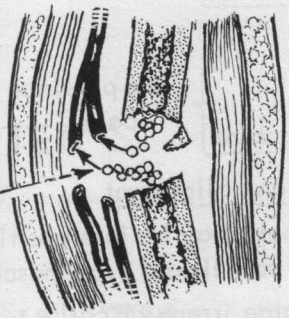
Dense lamellar bone :  
trabeculae orientated along lines of stress.  
Osteoblasts and osteoclasts now scanty.

# HEALING – SPECIAL SITUATIONS

## Events following a fracture (continued)

### Complications :-

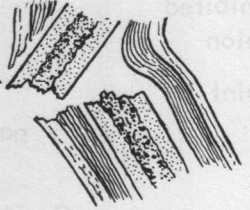
Fat embolism may occur in fracture of long bones due to entry of fat from the marrow cavity into the torn ends of veins.



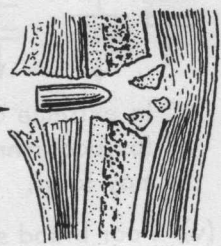
### Infection

If the overlying skin is breached in any way, i.e. the fracture is 'Compound', the risk of infection is greatly increased - this is an important adverse factor in the healing process.

E.g. by sharp bone ends



or by penetrating injury from outside

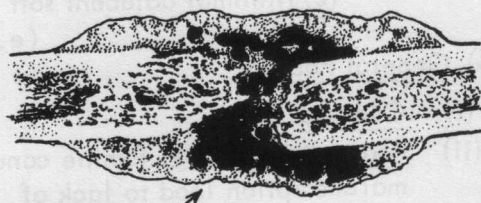
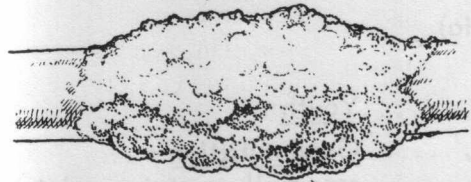


## PATHOLOGICAL FRACTURE

When the break occurs at the site of pre-existing disease of the bone the term 'pathological fracture' is applied.

A common condition is a secondary tumour growing in and destroying the bone.

Mixture of tumour and haematoma - healing inhibited.



Very easily fractured -



FACTORS INFLUENCING HEALING OF FRACTURES


ADVERSE

FAVOURABLE

(A) Local Factors

- (i) Infection
  - (ii) Pathological Fracture
- } see previous page

(iii) Poor apposition and alignment



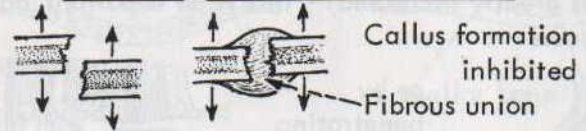
There may be interposition of soft tissue e.g. muscle  
Large irregular callus: slow repair, permanent deformity of bone

Good apposition



Small callus, quick repair.

(iv) Continuing movement of bone ends



In extreme cases a rudimentary joint (pseudoarthrosis) may form.



Good immobilisation



Small callus, good bone formation.

(v) Poor blood supply

This is largely influenced by the anatomical site of the fracture

- e.g. (a) Nutrient artery entering remote from the fracture or damaged by fracture (e.g. scaphoid, femoral head)
- (b) Fracture through area devoid of periosteum (e.g. neck of femur)
- (c) Minimal adjacent soft tissue (e.g. tibia)

Good blood supply

In favourable conditions blood supply is derived from:-

- (a) periosteal arteries
- (b) nutrient artery
- (c) adjacent soft tissues.

(B) General Factors

- (i) Old age
- (ii) Poor nutrition e.g. famine conditions, malabsorption lead to lack of protein, calcium, Vit D and Vit C.

Youth

Good nutrition - especially protein, calcium, Vit D and Vit C.