

Yangı (iltihap, inflamasyon) süreçlerinde otakoidler

Autacoids in the inflammation

Serkan KEMER¹ (ID), Sefa METİN¹ (ID), Gökçe SURAL¹ (ID), Emine DEMİREL YILMAZ¹ (ID)

ÖZET

Otakoidler normal fizyolojik yanıtları ortaya çıkarmak için çeşitli uyarılarla hücrelerden lokal olarak salınan ve çok kısa sürede etkinliklerini kaybeden, organizmada birbirine yakın komşu hücreler arasında yerel iletişimi sağlayan maddelerdir. Sentezlerinde, salınmalarında veya iletilmelerinde ortaya çıkabilecek dengesizlikler, yangı, alerji, aşırı duyarlılık ve iskemi reperfüzyon hasarı gibi patolojik durumlara önemli ölçüde katkıda bulunur. Fizyolojik ve patolojik süreçlerin tümünde görev alan bu haberci moleküller, yangıda da çok önemli roller üstlenirler. Yangının farklı aşamalarında ya da türlerinde görev alan otakoidler, hem tetikleyici hem de düzenleyici olarak iş görürler. Bu maddeler, yangıya katılan hücrelerin iletişim ağına aracılık ederek organizmanın hasarlı/yabancı/zararlı etkeni ortadan kaldırmasını sağlarlar. Otakoidler, bağışıklık hücrelerinde depo halinde bulunabileceği gibi; yangı uyarısıyla aktivitesi ve ifadesi artan enzimler aracılığıyla da sentezlenebilmektedir. Kimyasal yapılarına göre, gaz (NO, H₂S, CO); yağ (prostaglandinler, lökotrienler, lipoksinler, PAF); peptid (anjyotensinler, kininler, P maddesi, endotelinler, natriüretik peptidler); amin (histamin, serotonin) ve protein (sitokinler)

ABSTRACT

Autacoids are substances that released locally from cells with various stimuli to elicit normal physiological responses and lose activity in a very short time providing local communication between adjacent cells in the organism. Disproportion in their synthesis, release or transmission contribute significantly to pathological conditions such as inflammation, allergy, hypersensitivity, and ischemia-reperfusion injury. These messenger molecules participate in all physiological and pathological processes, and assume very important roles in inflammation. Autacoids, which take part in different stages or types of inflammation, work both as a trigger and as a regulator. These substances mediate the communication network of the cells involved in the inflammation, enabling the organism to eliminate the damaged/foreign/harmful factor. Either autacoids can be found in immune cells as storage or enzymes whose activity or expression increase with inflammatory stimulus can also synthesize them. According to their chemical structure, autacoids are classified in groups of gaseous (NO, H₂S, CO), lipid (prostaglandins, leukotrienes, lipoxins, PAF), peptide (angiotensins, kinins, Substance P, endothelins, natriuretic peptides), amine (histamine, serotonin) and protein autacoids

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AD., Ankara



İletişim / Corresponding Author : Serkan KEMER

Ankara Üni. Tıp Fakültesi, Hacettepe Mah. Adnan Saygun Cad. Altındağ, Ankara - Türkiye

E-posta / E-mail : kemers@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 07.06.2021

Kabul Tarihi / Accepted : 11.08.2021

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2022.66742

Kemer S, Metin S, Sural G, Demirel Yılmaz E. Yangı (iltihap, inflamasyon) süreçlerinde otakoidler. Turk Hij Den Biol Derg, 2022; 79(4): 784 - 801

olarak ayrılan otakoidler; yangıda bir çok hücreden salgılanabilmektedir. Akut ve kronik yangının hem görev alan otakoid çeşitleri hem de bunları sentezleyen inflamatuvar hücreler bakımından da çeşitli farkları bulunabilmektedir. Ancak bu moleküllerin süreç boyunca, hangi hücreden ne kadar salgılandığı, gerçek zamanlı olarak henüz ortaya konamamıştır. Akut evrede nötrofil ve makrofaj hâkimiyeti altında salgılanırlarken kronik evrede yangı tipine göre lenfositler ve makrofajlar salgı görevini devralmaktadır. Yangı tedavisinde bu maddelerle ilgili olarak enzim inhibitörleri, reseptör antagonistleri agonistleri ya da analogları, birçok ilaç kullanılmakla birlikte daha seçici, etkinliği yüksek ve yan etkileri daha az yeni ilaçların geliştirilmesi için yoğun çalışmalar sürmektedir. Bu derlemede yangıda görev alan otakoidler; hücre kaynakları ve yangı süreçleri bağlamında ele alınmış ve yangıda ilaç hedefi olarak konumları incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Otakoidler, yangı, ilaç etkileri

(cytokines) and they can be secreted from many cells in the inflammation. There are various differences in acute and chronic inflammation in terms of both the types of autoacoids involved and the inflammatory cells that synthesize them. However, how much of these molecules are secreted from each cell during the process has not been revealed in real time yet. While they are secreted under the dominance of neutrophils and macrophages in the acute stage, lymphocytes and macrophages take over the secretory function according to the type of inflammation in the chronic stage. Despite the use of many drugs as enzyme inhibitors, receptor antagonists / agonists or analogues in the treatment of inflammation, intensive studies are underway to develop new drugs, which will be more selective, highly effective and have less side effects. The aim of this review was to discuss autacoids involved in inflammation in the context of participating cells and inflammatory processes and to evaluate their situation as a drug target in inflammation.

Key Words: Autacoids, inflammation, drug effects

GİRİŞ

Otakoidler organizmada hücreler arası uyarı iletiminde yer alan, birinci haberci moleküllerin bir çeşididir. Diğer birinci haberci moleküllerden (hormonlar, nörotransmitterler) farkları; yarı ömürlerinin çok kısa olması ve bu nedenle yalnızca birbirine yakın komşu hücreler arasında, iletişimi sağlamalarıdır. Yerel olarak üretilip, salıverildikleri ve sınırlı bir alanda, kısa süreli etki gösterip, yıkıdıkları için; “yerel hormon” (lokal hormon) olarak da adlandırılmaktadırlar. Otakoidler kimyasal yapılarına göre gaz, yağ, peptid, amin ve protein otakoidler olarak, sınıflandırılmaktadır. Yangı süreçlerinde rol alan birçok otakoid, yangıya katılan hücreler arasındaki eşgüdümlü bütüncül iletişim ağını düzenlemektedir.

Yangı (iltihap, inflamasyon), organizmayı hasarlı/yabancı/zararlı etkenlerden koruyan bağışıklık sisteminin uyarılmasıyla, ortaya çıkmaktadır. Mikroorganizmalar, kimyasal maddeler, fiziksel etkenler ya da bağışıklık sisteminin yabancı saydığı organizmanın kendi yapı taşları; bağışıklık sistemini uyarabilirler. Bağışıklık “doğuştan bağışıklık sistemi” ve “edinilmiş bağışıklık sistemi” olarak ikiye ayrılmaktadır. “Doğuştan bağışıklık sistemi” vücuda giren patojenlere verilen seçici olmayan savunma cevabıdır ve bellek oluşturmaz. “Edinilmiş bağışıklık sistemi” ise patojenlere karşı verilen seçici savunma cevaplarını içerir ve etkene karşı bağışıklık hafızası oluşturur (1).

Hem “doğuştan bağışıklık sistemi”nin hem de “edinilmiş bağışıklık sistemi”nin başlangıcında, “akut yangı” ortaya çıkarken; “iyileşme” (rezolüsyon)

sağlanamaması ya da tekrarlayan akut yangı ataklarının etkeni ortadan kaldıramaması sonucu “kronik yangı” gelişebilmektedir. Genellikle infeksiyonlar ve inflamatuvar hastalıklarda karşımıza çıktığını düşündüğümüz yangı aslında pek çok patolojiye eşlik etmektedir. Hipertansiyonda, aterosklerozda, kalp yetmezliğinde, dejeneratif sinir hastalıklarında, depresyonda, diyabette ve kanserde de yangı söz konusudur. Hatta bu patolojilerde yangının neden mi, yoksa sonuç mu olduğu tartışılmaktadır (2). Öte yandan, akut ve kronik yangıda, katılan hücreler tarafından sentezlenip salıverilen otakoidler; hem yangının tetiklenmesini sağlamakta, hem de süreç boyunca hücrelerin işlevlerini düzenlemektedir.

YANGIDA GÖREV ALAN OTAKOİDLER

Yerel etkili otakoidler aracılığıyla; endotel, trombositler, parankim ve bağışıklık hücreleri birbirleriyle; henüz tam olarak bilemediğimiz bir iletişim ve etkileşim ağı kurarak, hasarlı/yabancı/zararlı etkeni ortadan kaldıracak; yangı cevabını oluştururlar. Yangı bölgesinde bulunan çeşitli hücrelerde; hem otakoidleri sentezleyen enzimlerin, hem de etkiledikleri reseptör ve efektörlerinin aktiviteleri ve ifadeleri, yangı süreci boyunca değişebilmektedir. Bu nedenle yangıda görev alan otakoidlerin kaynaklandığı ya da etkilediği hücreler kesin olarak bilinmemektedir.

NİTRİK OKSİT (NO)

NO; çok çeşitli biyolojik işlevlerde rol oynayan, L-argininden “nitrik oksit sentaz” (NOS) aracılığıyla sentezlenen; gaz yapıda bir otakoiddir. Farklı üç NOS enzimi tarafından (endotelial NOS: eNOS, nöronal NOS: nNOS, indüklenen NOS: iNOS) sentezlenen NO; hücre zarlarını kolayca geçer ve birçok molekülle tepkimeye girdikten sonra, saniyeler içinde biyoetkinliğini kaybeder. Fizyolojik koşullarda yapısal eNOS ve nNOS’un az miktarda ve kısa süreli NO üretimi, hedef hücrelerde nitrozilasyon tepkimesi ile “çözünür (soluble) guanilil siklaz”ı (sGS) uyararak, siklik guanozin monofosfat (cGMP) artışına neden olur ve etkilerden cGMP artışına bağlı aktive olan

Protein kinaz G sorumludur. Patolojik koşullarda ise iNOS aracılı fazla miktarda ve uzun süreli sentezlenen NO “oksidatif stres” (OS) varlığında artmış süperoksit radikali ile tepkimeye girerek, peroksinitrit radikali gibi çok güçlü “reaktif azot bileşikler” (RNS) oluşturur (3). Hedef moleküllerde “nitrozasyon ve nitrasyon” tepkimeleri ile işlev bozukluğuna yol açan bu durum, “nitrozatif stres” (NS) olarak adlandırılır (4).

Kardiyovasküler sistemde endotelden salıverilen NO, hem dinlenim hem de uyarılmış durumunda damar tonusunu, geçirgenliğini, kan akımını ve kan hücrelerinin işlevlerini düzenlenmesine katkıda bulunur (5). Nöronlarda üretilen NO, santral ve periferik sinirlerin işlevlerinde önemli rollere sahiptir (6). Endotel, epitel, monosit, makrofaj, nötrofil, dentritik, mast ve NK hücreleri tarafından sentezlenip salıverilen NO akut ve kronik yangıda rol oynamaktadır. Akut yangıdaki vazodilatasyondan büyük ölçüde endotel kaynaklı NO sorumludur. Kronik yangıda NS nedeniyle, eNOS kaynaklı NO’nun biyoetkinliğinin azalması söz konusudur ve bu durum “endotel işlev bozukluğu”na yol açabilir. Yangıda bağışıklık hücreleri tarafından aşırı miktarda üretilen süperoksit radikali ve NO tarafından oluşturulan RNS, bağışıklık sistemimizin yabancı etkenleri öldürmek için kuşandığı, öldürücü silahlarından biridir. Bağışıklık hücreleri patojenleri, hücre dışında ya da fagosite ederek hücre içinde, RNS aracılığıyla öldürürler. Öte yandan bu güçlü silah, kronik yangıda ya da otoimmün hastalıklarda olduğu gibi, kendi hücrelerimize de yönelebilir (7).

HİDROJEN SÜLFÜR (H₂S)

Organizmanın gaz otakoidlerinden biri olan H₂S, L-sistein’den sentezlenmekte ve hedef hücrede sülfidasyon tepkimeleriyle etkisini göstermektedir. Endotel, eozinofil, makrofaj, trombositler tarafından üretilen H₂S hem doğrudan hem de diğer otakoidleri etkileyerek, yangıya katkıda bulunmaktadır. H₂S’nin antiinflamatuvar, antibakteriyel ve antiviral etkinlikleri tanımlanmıştır. H₂S, granülositlerin hayatta kalmasını sağladığından nötrofillerin aktivitesini uzatmaktadır.

H2S lökosit adezyonunu azaltarak ve nötrofil apoptozunu artırarak yangının iyileşmesine de katkıda bulunmaktadır (8).

KARBONMONOKSİT (CO)

CO, hemoglobin metabolizması sırasında, Hem'in "Hem oksijenaz" (HO) enzimiyle biliverdin'e dönüşümü sırasında üretilen bir gaz otakoiddir. Memelilerde indüklenir HO-1 ve yapısal HO-2 olmak üzere iki tip HO vardır. Üretilen CO, hücre zarlarını kolayca geçebilir ve hedef hücrede sGS uyarıp, hücre içinde cGMP artışıyla işlevleri değiştirir. Eritrosit, monosit, makrofaj, trombosit ve mast hücreleri tarafından sentezlenebilen CO'nun trombosit aktivasyonunu, OS'yi, lökosit adezyonunu azalttığı ve inflamasyonu düzenlediği gösterilmiştir (9). CO'nun yara iyileşmesini hızlandırdığı da bilinmektedir.

ARAKİDONİK ASİD METABOLİTLERİ

Arakidonik asit, zar fosfolipitlerinden Fosfolipaz A2 enzimi aracılığıyla sentezlenen, çoklu doymamış yağ asididir. Yangı mediyatörleri, kimyasal ve fiziksel travmalar Fosfolipaz A2 enzimini aktive ederek, arakidonik asitin sentezlenmesine yol açarlar. Arakidonik asitten farklı enzimlerle [siklooksijenaz (COX), 5-lipoksijenaz (5-LOX), 12-lipoksijenaz (12-LOX), 15-lipoksijenaz (15-LOX), monoksijenaz (MOX), araşidonil etanol aminfosfolipaz D2 (AEA-PLD2), gliserol lipaz (GL)] ve nonenzimatik olarak OS'le çeşitli biyoaktif maddeler sentezlenmektedir (10).

COX ENZİMİ ÜRÜNLERİ

COX enzimleri (COX-1 ve COX-2) aracılığıyla arakidonik asitten prostaglandinler (PG) sentezlenmektedir. COX-1 yapısal, COX-2 ise indüklenir enzimlerdir ancak COX-2 yapısal bulunduğu dokular ve COX-1 indüklediği durumlar olabilir. COX enzimleriyle önce PGG₂ ve PGH₂ oluşmakta ardından hücreye özgü prostaglandin sentezleyen enzimlerle PGD₂, PGE₂, PGF_{2α}, PGI₂ ve TxA₂ ortaya çıkmaktadır. Böylece Prostaglandin (PGI₂) endotelde TxA₂ trombositlerde; PGE₂ ve TxA₂ aktive makrofajlarda daha baskın ürün olarak sentezlenmektedir.

Yangıda indüklenen COX-2, ürünlerin ana kaynağıdır. Bu ürünlerden bazıları yangının başlangıcında proinflamatuvar etkinlik gösterirken, bazıları yangı iyileşmesi (rezolüsyon) sırasında antinflamatuvar etkinlik gösterebilirler. Yangıda rol oynayan en önemli prostanoide PGE₂'dir ve fizyolojik şartlarda üreme, gastrointestinal bütünlük, kan basıncı gibi birçok biyolojik fonksiyonun düzenlenmesinde görev alır. Etkilerini EP1-2-3-4 reseptörleri aracılığıyla gösteren PGE₂, yangıda damarlarda geçirgenlik artışı ve gevşeme yaparak kızarıklık ve ödem oluşumuna yol açar. Ek olarak, PGE₂ lökosit infiltrasyonunu artırır, T lenfosit gelişiminde rol oynar ve B lenfositlerinin antikor salgılayan plazma hücrelerine farklılaşmasını önleyerek immünolojik cevabı bastırır. İyileşme döneminde ise, yangı alanındaki makrofajların M2 makrofaj yönüne farklılaşmalarını tetikler (11).

Kardiyovasküler homeostazisin düzenlenmesinde önemli görevleri olan PGI₂, etkilerini IP reseptörleri aracılığıyla gösterir. Ana kaynağı damar endoteli olan PGI₂, güçlü damar gevşetici etkisinin yanında, trombosit agregasyonu ve lökosit adezyonunu da inhibe eder. PGI₂, dendritik hücre olgunlaşmasına ve bağışıklık hücrelerine sunum için antijen alımına müdahale ederek immün cevabın baskılanmasına katkıda bulunur.

PGD₂ hem santral sinir sistemi hem de periferik dokularda sentezlenir. Sinir sisteminde uyku, ağrı algısı gibi fonksiyonların düzenlenmesinde görev alır. Periferik dokuda esas olarak mast hücreleri tarafından salgılanır. Dendritik hücreler ve Th2 hücreleri de PGD₂ salgılayabilirler. DP1 ve DP2 olmak üzere iki reseptörü bulunan PGD₂, Tip-1 alerjik cevabın oluşmasında görev alır. PGD₂, DP2 reseptörü aktivasyonu ile Th2 lenfositlerin kemotaksisini ve göçünü indükler.

TxA₂ trombositlerde sentezlenen ana metabolitidir ve TP reseptörü aracılı ile etkisini gösterir. Yangıda salgılanan TxA₂ vazokonstriksiyon ve platelet agregasyonuna neden olur.

5-LOX ENZİMİ ÜRÜNLERİ

5-LOX enzimi aracılığıyla Lökotrien A₄ (LTA₄),

B_4 (LTB_4), sisteinil lökotrienler Lökotrien C_4 (LTC_4), D_4 (LTD_4) ve E_4 (LTE_4) oluşur. Reseptörleri BLT1, BLT2, CysLT1, CysLT2, OXE ve FPR2/ALX'dir. LTB_4 , T lenfositleri, nötrofiller, eozinofiller, monositler ve mast hücreleri için güçlü bir kemoatraktandır (12). LTB_4 ayrıca nötrofillerin ve eozinofillerin aktivasyonuna ve monosit-endoel yapışmasına katkıda bulunur. Lökotrienler vazokonstriksiyona, bronkospazma ve artmış damar geçirgenliğine de yol açarlar.

LİPOKSİNLER

Lipoksinler (LX) birkaç enzimin rol aldığı süreçte farklı hücreler arasında üretilirler. Sentezlerinde 15-LOX, 5-LOX, 12-LOX, LXA_4 ve LXB_4 hidrolaz enzimleri rol alabilir. LXA_4 ve 15-epi-LX'ler G proteinine kenetli reseptör olan FP2/ALX, FPR3, GPR32, CYP4F2-3 yoluyla çoklu hücrese cevapları ortaya çıkarırlar. Bu reseptör monositler, T hücreleri, makrofajlar, sinoviyal fibroblastlar ve bağırsak epiteli gibi çeşitli hücrelerde ifade edilmektedir. LX'ler anti-inflamatuar olup nötrofil, eozinofil ve monositlerin yangı bölgesine göçünü engellerler (13). ALX aktivasyonu NADPH oksidazı inhibe ederek, nötrofillerin süperoksit anyon üretimi azaltır. LX'ler yangı iyileşmesi ve doku tamiri için gerekli monositlerin infiltrasyonunu da teşvik ederler. Makrofajlar, yangı bölgesinden apoptotik nötrofillerin temizlenmesi için LX'ler tarafından uyarılır. Bunun yanında, LX'ler fibrotik cevaba karşı koyarlar. Bir dizi faktör tarafından indüklenen fibroblastların ve mesanjyial hücrelerin proliferasyonunu azaltarak dokunun yeniden modellenmesini ve iyileşmesini sağlarlar.

DİĞER YAĞ ASİDLERİ

Arakidonik asitten 12-LOX aracılığıyla sentezlenen Hepoksilin A_3 (HxA_3) ve Hepoksilin B_3 (HxB_3) yangıda nötrofillerden salgılanarak nötrofil kemotaksisini ve damar geçirgenliğini artırmaktadır (14).

İzoprostanlar, arakidonik asidin OS'de nonenzimatik metabolizması sonucunda oluşurlar. Bu nedenle OS biyobelirteci olarak düzeyleri ölçülmektedir. Öte yandan, yağ asitlerinin oksidasyonu sonucu oluşan başka aktif maddeler de tanımlanmıştır.

Bu maddelerin bazıları yangıyı körüklerken bazıları da yangıyı baskırlar (15).

Endojen kanabinoid sisteminde yer alan anandamid ve 2-AG etkilerini kanabinoid CB1 ve CB2 reseptörleri üzerinden gösterirler. Lenfosit, makrofaj, nötrofil ve mast hücrelerinde CB2 reseptörü bulunmaktadır ve yangıdaki etkilerinden sorumlu tutulmaktadır. Anandamid ve 2-AG'ün akut ve kronik yangıyı azaltıcı etkileri vardır. Makrofajlardan IL-6 Th1 hücrelerinden interferon-gama ($IFN-\gamma$) ve interlökin-12 (IL-12) salgılanmasını azaltırken Th2 hücrelerinden IL-4 salgılanmasını arttırlar. B ve T lenfosit proliferasyonunu baskırlar. Yangıda PGE_2 ve NO üretimini azaltırlar (16).

Omega-3 (ω -3) çoklu doymamış yağ asitleri (PUFAs) metabolitleri olan resolvinler, protektinler ve maresinler'in antiinflatuar etkileri vardır. Lenfosit proliferasyonunu, sitokin salgılanmasını, adezyon moleküllerinin ifadesini ve doğal öldürücü hücre aktivitesi baskırlar. Resolvinlerin çeşitli kronik inflammatuar hastalıklarda azalmış veya bozulmuş üretimleri bu maddelerin kronik yangıdaki önemine işaret etmektedir. Resolvin E1 ve E2 nötrofillerin dokuya olan göçünü azaltarak anti-inflamatuar etkinlik gösterir. Ayrıca LTB_4 uyarısını da azaltır. Protektin ailesinin ana üyesi olan Protektin1 (PD1), Th2 hücrelerinde sentezlenir. PD1, T lenfosit göçünü, tümör nekrotizan faktör-alfa (TNF α) ve interferon- γ ($IFN-\gamma$) uyarısını azalttığı halde T lenfosit apoptozunu arttırır (17).

PLATELET AKTİVE EDİCİ FAKTÖR (PAF)

Fosfolipid yapıda olan PAF, nötrofil, eozinofi, bazofil, monosit, endotel, mast hücreleri ve trombositlerden salgılanır. PAF etkilerini G proteinine kenetli PAF reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirir. Nötrofillerin endotel adezyonunu uyarır. Monosit ve makrofajlarda IL-1B, IL-6, IL-8, TNF α gibi sitokinlerin yapımını arttırır. Trombosit agregasyonuna, vazokonstriksiyona ve bronkospazma neden olur. Düşük derişimde ise, vazodilatasyon ve permeabilite artışı yapabilir. Ayrıca kronik yangıda da rol almaktadır (18).

ANJİYOTENSİNLER

Anjiyotensinler, “Renin Anjiyotensin Sistemi”nde (RAS) sentezlenen peptidlerdir. RAS sistemik ve yerel (doku ve hücre) olarak işlemekte ve temel olarak kan basıncını, kan volümünü ve sıvı-elektrolit dengesini düzenlemektedir (19). Sistemik RAS, böbreklerden salgılanan Renin’in Anjiyotensinojen, Anjiyotensin-1 (Ang.I) sentezlemesiyle tetiklenir. Yerel doku ya da hücre RAS’larında ise sistem kendi maddeleri sentezleyebilmektedir. Ang.II, Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) aracılığıyla Ang.I’den oluşur. Ang.1 ve Ang.2’den farklı anjiyotensinler [Ang.3, Ang.4, Ang(3-7), Ang(2-10), Ang(1-9), Ang(1-7), Ang(1-12), Ang A, Alamandin] sentezlenmektedir. Anjiyotensinler ve renin; G proteinine kenetli $AT_{1,2,4}$, Mas, MrgD ve PR reseptörlerini uyararak etki gösterir. RAS aktivasyonu sonucu gözlediğimiz etkilerden baskın olarak bulunan Ang.II ve AT_1 reseptörleri sorumludur. Ang.II, AT_1 uyarısıyla vazokonstriksiyona, kan basıncında artışa ve su-tuz tutulmasına neden olur. ADE2 aracılığıyla sentezlenen Ang(1-7) ile Mas reseptör aktivasyonu ise AT_1 ’in tersi etkiler göstermektedir (20).

RAS yangıda da rol almaktadır. Makrofajlar, dentritik hücreler ve T lenfositler renin, ADE, AT_1 reseptörlerini ifade ederler. Ang.II lökositler, endotel hücreleri ve vasküler düz kas hücreleri üzerinde proinflamatuvar sitokinlerin, adezyon moleküllerinin, kemokinlerin ve matris metaloproteinazların transkripsiyonunu indükleyerek proinflamatuvar etkinlik gösterir. Ang.II lenfositlerin proliferasyonunu ve göçünü lökositlerde “reaktif oksijen bileşenleri” (ROS) üretimini doğrudan uyarabilir. Ayrıca, IFN- γ artışına ve IL-4 azalmasına neden olarak Th1 fenotipine farklılaşmayı indükler (21). Ang.II, dentritik hücrelerin göçünü, olgunlaşmasını ve antijen sunma yeteneğini artırır. AT_1 uyarısı mezengial hücrelerde ve damar düz kasında oksidatif hasarı, apoptozu ve yangıyı tetikleyebilir.

AT_2 reseptörü, fetal dokularda daha yüksek oranda ifade edilir ve doğumdan sonra azalır. Ancak vasküler yaralanma iskemisi gibi stres koşullarında ifadesi

artar. AT_2 reseptörü, genel olarak AT_1 uyarısının tersi etkilere neden olur. İnsan monositlerinde AT_2 uyarısı proinflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltarak, antiinflamatuvar etkinlik göstermiştir (22).

KİNİN PEPTİDLER

Kinin peptidlerden bradikinin plazma kallikreini etkisiyle “yüksek moleküler ağırlıklı kininojen”den sentezlenirken kallidin doku kallikreini etkisiyle “düşük moleküler ağırlıklı kininojen”den sentezlenmektedir. Kinin peptidlerin Kininaz-1 ile metabolizması sonucu, aktif ürünler des-Arg-Bradikinin ve des-Arg-Kallidin açığa çıkmaktadır. Kininaz-2 (ADE) ile yıkımda ise inaktif ürünler oluşmaktadır. Kinin peptidler etkilerini G proteini kenetli B1 ve B2 reseptörleri aracılığıyla gösterirler. Bradikinin endotelden NO ve PGI_2 salgılanmasına yol açarak, arterlerde vazodilatasyona neden olur. Venlerde ise doğrudan veya $PGF_{2\alpha}$ sentezi ile kasıcı etki gösterir. Yangıda ise, bradikinin yangının beş ana bulgusunun oluşmasından sorumlu tutulmaktadır (23). Doku hasarı sonrası gelişen yangı süreçlerinin gelişiminden ve sürdürülmesinde görev almaktadır. Çok güçlü aljezik etkisinin yanında doku tamiri ve iyileşmesinde rol oynamaktadır.

P MADDESİ (SP)

SP etkilerini G proteini kenetli Nörokinin-1-2-3 (NK1, NK2, NK3) reseptörleri üzerinden gösterir. Yangıdaki etkilerinden ise, NK1 reseptörleri sorumludur. Makrofaj, eozinofil, lenfositler tarafından üretilen SP; kemoatraktandır, ayrıca IL-2 ve IFN γ sentezini artırır. Doğal öldürücü hücrelerde IFN γ salgılanmasında artışa neden olur. Mast hücrelerinde histamin salgılanması SP uyarısıyla artar. Eozinofillerde süperoksit radikalinin salgılanmasını artırır. Makrofajlardan IL-1, TNF α , IL-6 ve PGE2 salıverilmesine neden olur. Nötrofillerde degranülasyonu, kemotaksiyi ve fagositozu uyarır süperoksit radikali, IL1B ve TNF α salıverilmesini artırır (24).

ENDOTELİNLER

Endotelinlerin üç farklı tipi bulunmaktadır (ET-1-2-3) ve G proteinine kenetli ETA ve ETB reseptörleri

aracılığıyla etki gösterirler. Endotelinlerin güçlü vazokonstriktör ve proinflamatuvar etkinlikleri vardır. ET-1, esas olarak endotel tarafından salgılanmakla birlikte lökosit ve makrofajlarda da sentezlenebilmekte ve proinflamatuvar özellikler göstermektedir. ET-1 akut yangıda ilk vasküler cevap olan ani vazokonstriksiyondan sorumludur. ET-1 endotelde ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1), VCAM-1(vascular cell adhesion molecule 1) ve E-selektin gibi adezyon moleküllerinin ifadesini de artırarak yangı alanına nötrofillerin infiltrasyonunu kolaylaştırır. ET-1 süperoksit anyon üretimini ve TNF-a, IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını arttırmaktadır. Alveoler makrofajlar, lökositler ve fibroblastlarda yüksek düzeyde sentezlenen ET-1'in sepsiste, viral ve bakteriyel pnömönide rol oynadığı düşünülmektedir (25).

NATRIÜRETİK PEPTİDLER (NP)

NP; atriyal natriüretik peptit (ANP), B (beyin) tipi natriüretik peptit (BNP), C tipi natriüretik peptid (CNP), Ürodilatin, Guanilin, Üroguanilin olmak üzere farklı izoforma sahip peptitlerdir. NP'in ana işlevi, renal sodyum atılımını artırarak, ekstrasellüler sıvı hacmini azaltmaktır. NP'nin NPR-A, NPR-B ve NPR-C reseptörleri katalitik aktivite gösteren reseptör grubundan olup, guanilaz siklaz aktivitesine sahiptir. ANP'nin polimorfonükleer nötrofillerdeki süperoksit radikal üretimini, LTB4 sentezini ve CD11 (cluster of differentiation-11) ifadesini artırdığı gösterilmiştir. Makrofaj fagositozunun uyarılması ve ROS üretimi ile proinflamatuvar etki gösterirken makrofajlarda lipopolisakkarit ile uyarılmış NO, TNF α ve IL-1 salıverilmesini inhibe ederek, antiinflamatuvar etki de gösterir. E-selektin, ICAM ve VCAM gibi adezyon moleküllerinin ve kemotaktik proteinlerin ifadelerini azaltır (26). BNP nötrofillerde ROS oluşumunun baskılayarak, antiinflamatuvar etki gösterir. BNP, LPS ile indüklenen IL-6 ve TNF α 'nın ifadesini azaltırken; IL-10'un ifadesini arttırmaktadır. BNP, sepsis ve septik şoklu hastalarda mortalite artışı ile de ilişkilendirilmiştir. Kan BNP düzeyleri ayrıca kardiyovasküler hastalıklarda biyobelirteç olarak

kullanılmaktadır. CNP'nin insan endotel hücrelerinde IFN γ kaynaklı proinflamatuvar gen ifadesini azalttığı, vasküler inflamasyonu engellediği gösterilmiştir (27).

HİSTAMİN

Histamin L-histidin'den "histidin dekarboksilaz" enzimi aracılığıyla sentezlenir. Histamin mast hücreleri, bazofiller, epidermis, bazı nöronlar ve midede enterokromafine benzeyen hücrelerde yüksek miktarda bulunur. Travma, ısı, IgE aracılı immün reaksiyonlar, anafilatoksinler, SP, IL-1 ve IL-8; histamin salgılanmasını uyarabilirler. Histamin etkilerini, G proteini kenetli dört reseptörü (H1,2,3,4) üzerinden gösterir. H1 reseptör uyarısı damar geçirgenliğini, NO ve prostasiklin sentezini artırır. H1 ayrıca sitokinlerin üretimini düzenlenmesine, Th1 lenfositlerinin aktivasyonuna ve humoral bağışıklığın azalmasına yol açmaktadır. H2, H1'in aracılık ettiği bazı etkileri antagonize eder. Nötrofil ve bazofil kemotaksisini ve aktivasyonunu azaltır ve nötrofillerde lökotrien sentezinin inhibisyonuna neden olur. Dentritik hücrelerde ve monositlerde H2 aktivasyonu, IL-10 sentezinin artışına IL-12 ve TNF α sentezinin inhibisyonuna yol açar. H4 reseptörleri aktivasyonu, mast hücrelerinin ve eozinofillerin kemotaksisine neden olur. H4 dentritik hücreler ve T lenfositlerde IL-6, TNF α , TGF β , IL-8 sekresyonunu ve adezyon moleküllerinin (P-Selectin, E-Selectin, ICAM-1) ifadesini artırır (28).

SEROTONİN

Serotonin, L-triptofandan sentezlenir ve 5-hidroksitriptamin (5-HT) olarak da bilinir. Vücutta gastrointestinal sistemdeki enterokromafin hücrelerde (%95), beyinde ve trombositlerde yüksek miktarda bulunur. Serotonin, yedi grup reseptörlere (5-HT₁₋₇) sahiptir. Bunlardan 5-HT₃ iyon kanalı, diğerleri G proteinine kenetli reseptörlerdir. Trombositler aktive olduklarında, yangı alanına depoladıkları serotoninini salgırlar. Nötrofillerde 5-HT_{1A, 1B, 2} reseptörleri bulunur, ancak serotoninin nötrofillerin ROS salıvermesi, dokuya göçü ve fagositoz yeteneği üzerine olan etkileriyle ilgili olarak, çelişkili sonuçlar

vardır (29). Serotonin makrofajlarda bulunan 5-HT_{1A},^{1E, 2A, 3A, 4, 7} reseptörleri aracılığıyla, düşük IFN γ düzeylerinde fagositozu artırırken, yüksek IFN γ düzeylerinde fagositozu ve TNF α salgılanmasını inhibe etmektedir. T hücrelerinde bulunan 5-HT_{1A, 1B, 2A, 2C, 3A, 7} reseptörleri aktivasyonu, bu hücrelerin sağkalımını ve aktivasyonunu arttırmaktadır (30).

SİTOKİNLER

Sitokinler, başta bağışıklık hücreleri olmak üzere birçok hücre tarafından salgılanabilen, protein yapıda maddelerdir. Fizyolojik ve patolojik durumlarda önemli roller üstlenen sitokinler; otokrin, parakrin, endokrin etki gösterebilirler. Sitokinler İnterferon (IFN), İnterlökin (IL), Kemokin, Tümör nekrozis faktör (TNF), Transforming growth faktör (TGF) ailelerini ve hematopoetinleri kapsamaktadır (31). **IFN ailesi:** IFN α 1, 2, 4-8, 10, 14, 16, 17, 21; IFN β ; IFN γ ; IFN κ ; IFN λ 1-3; IFN ω . **IL ailesi:** IL-1 α , β ; 2-7; 9-11; 12A, B; 13; 15; 17A, B, C, F; 18-25; 27; 31; 33; 34; 36 α , β , γ ; 37. **Kemokin ailesi:** CCL-1-5, 7-9, 11-28; CX3CL; CXCL-1-11, 12 α , β , γ , δ , ϵ , φ ; 13-17; XCL-1-2. **TNF ailesi:** 4-1BB ligand, APRIL, BAFF, CD30 ligand, CD40 ligand, CD70, Ectodysplasin A1, Fas ligand, LIGHT, TNFSF1/lymphotoxin- α /TNFB, TNFSF3/lymphotoxin- β , lymphotoxin B2 α 1 heterotrimer, OX-40 ligand, RANK ligand, TL6, TL1A, TRAIL, TNF membrane form/TNF α , TNF shed form, TWEAK. **TGF ailesi:** TGF α , B1, B2, B3. **Hematopoetinler:** eritropoetin, granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF), granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), makrofaj koloni stimüle edici faktör (M-CSF) (32).

Hem akut, hem de kronik yangı süreçlerinde sitokinler önemli etkiler gösterirler. Sitokinler, yangının tüm aşamalarında ve çeşitlerinde, “yangıyı körükleyen” (**pro-inflamatuar:** IFN α , IFN β , IFN γ , IFN ω , IFN κ , IFN γ , IFN λ 1-3, IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-11, IL-17A-F, IL-18, IL-25, IL-31, IL-33, IL-36 α , IL-36 β , IL-36 γ , IL-37, TNF α , TNFB, BAFF, APRIL) ve “yangıyı söndüren” (**anti-inflamatuar:** IL-10, IL-12, IL-19, IL-20, IL-22, IL-23, IL-24, IL-26, IL-27, IL-28, IL-29, IL-35) işlevler üstlenebilirler (33).

YANGIYA KATILAN HÜCRELER

Endotel Hücreleri: Hem fizyolojik hem de patolojik durumlarda, damar tonusunu (kan akımı, kan basıncı) ve geçirgenliğini, anjiyogenezi, hücre proliferasyonunu, trombosit agregasyonunu, kan pıhtılaşmasını ve fibrin parçalanmasını düzenlerler. Kapladıkları alan ve salgıladıkları aktif maddeler göz önüne alındığında, bu hücreler vücudun en büyük parakrin, otokrin ve endokrin salgı bezi konumundadır. Endotel hücreleri yangıda, salgıladıkları aktif maddelerle (NO, H₂S, PGI₂, PGE₂, PAF, 15-HETE, 13-HODE, Ang.2, Endotelinler, CNP, Histamin, IL-1-6-8-11, G-CSF, GM-CSF, Eritropoetin, Netrin-1, TDGF, E-LAM-1, ICAM-1, ICAD-2, VCAD, Ürokinaz, Protein-C, Fibrinolektin, Heparin, Trombospondin, Antitrombin-III, A-2 Makroglobulin, F-9 Bağlayıcı Protein, F-5,8 Aktivatörü, Plazminojen Aktivatör, Pazminojen Aktivatör İnhibitörü, Tromboplastin Doku Faktörü, Monosit Prokoagülan İnhibitörü) lökosit, trombosit ve damar düz kasi işlevlerini kontrol ederler (34).

Trombositler: Yangıda hızla bölgeye göç ederek, trombosit-lökosit agregatları oluşturup, nötrofil degranülasyonunu ve fagositozunu arttırırlar (35). Aktive trombositler; IgG opsonize bakterilere bağlandığında ROS, antimikrobiyal peptitler, defensinler, kinosidinler ve proteazları serbestleştirerek; bakterileri doğrudan öldürebilirler. Trombosit faktörü 4, NO, H₂S, CO, PGE₂, TxA₂, Lipoksin A₄, Lipoksin B₄, PAF, histamin, serotonin, PDGF, çözünür-CD40L, koagülasyon proteinleri gibi; birçok proinflatuar ve koagülan maddeler salgırlar.

Dentritik Hücreler: Tüm vücut yüzeylerinde, dokularda ve kanda bulunan dentritik hücrelerin, epidermiste bulunan tipine “Langerhans hücreleri” denir. Patojen antijenlerini tarayan dentritik hücreler, antijene temas ettiklerinde, yüzeylerinde bulunan “Toll like” reseptörler (TLR) aktive olur ve MHC-II (major histocompatibility complex-class-II) reseptör sayısını artırarak olgun dentritik hücrelere dönüştürler. Lenf düğümüne göç ederek tanıdığı patojen antijenini MHC-II reseptörleri aracılığı ile T lenfositlere tanıtarak ve salgıladıkları sitokinlerle

(IFN α , IFN β , TNF, IL-6, IL-12) bağışıklık cevabını başlatırlar (36).

Makrofajlar: Bu hücrelerin, doku makrofajları ve kandan göç eden monositlerin farklılaşmasıyla oluşan makrofajlar olmak üzere, iki çeşidi bulunmaktadır. Doku makrofajları buldukları dokuya göre adlandırılırlar; karaciğerde Kupffer hücreleri, akciğerde histiyositler, sinir sisteminde mikroglialar, kemikte osteoklastlar, dalak ve lenf düğümlerinde sinus histiyositleri, böbrekte mezengial hücreler, retinada pigment epiteli gibi. Makrofajlar akut yangıda, doku hasarını algırlar ve yangıyı körükleyen M1 fenotipine dönüşerek, proinflatuar sitokinleri salgırlar. Kronik yangıda ise yangıyı söndüren M2 tipine dönüşerek, salgıladıkları sitokinlerle sürece yön verirler (37). Makrofaj kaynaklı birçok madde ortaya konmuştur: NO, H₂S, CO, PGE₂, TxA₂, LTB₄, LTC₄, LTD₄, PAF, ANP, IL-1-6-8-10-12-17-23, TNF α , TNF β , CCL1-17-22-24, GM-CSF, Arginaz, Prolin poliaminaz.

Nötrofiller: Temel olarak akut yangıda görev alan nötrofiller, yangı tetiklendiğinde dakikalar içinde yangı bölgesine ulaşırlar ve patojenleri hücre içine alarak ya da hücre dışında öldürebilirler. Nötrofiller uyarıldıklarında birçok aktif madde salgırlar (NO, PGE₂, TXA₂, LTB₄, LTC₄, LTD₄, PAF, IL1-6-8-12, IFN α , TNF α , CCL2-3-4-5). Nötrofillerin akut yangıdaki rollerine ek olarak, yangı iyileşmesi ve kronik yangıda da önemli görevleri vardır (38). Bir rezolüsyon mediatörü olan lipoksinlerin sentezini trombositler, nötrofilden aldığı LTA₄'ü 12-LOX enzimiyle lipoksine dönüştürerek gerçekleştirirler.

Eozinofiller: Alerjik reaksiyonlarda IgE aracılı immunitede ve paraziter infeksiyonlara karşı savunmada görev alırlar (39). Eozinofiller yangının akut fazında rol alırlar ve yangı bölgesinde nötrofilden iki üç gün sonra görülürler. IL-5 eozinofiller için kemotaktiktir. Aktive eozinofiller yangıda "major basic protein" (MBP), "eosinophil cationic protein" (ECP), "eosinophil peroxidase" (EPX), "eosinophil-derived neurotoxin" (EDN), IL-2-4-5-6-13, TNF α , CCL5, GM-CSF, H₂S, PGE₂, PGD₂, PGF_{2 α} , TXA₂, LTB₄, LTC₄, LTD₄, PAF gibi; birçok aktif madde salgırlar.

Bazofiller: Bazofiller, ani tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarında ve helmantik infeksiyonlara karşı immün cevapta önemli rol oynarlar. Bazofil granülleri, heparin ve histamin içerir. Bazofil aktivasyonu, IgE spesifik antijenle, lektinlerle, parazitik ve viral antijenlerle tetiklenebilir. Aktivasyonla bir çok aktif madde salgırlar (Histamin, heparin, IL-3-4-13-31, LTC₄, LTD₄, LTE₄, PAF, CCL5, VEGF, eozinofil kemotaktik faktör) (40).

Mast Hücreleri: Kemik iliğinde üretilen mast hücreleri gelişimlerini görev aldıkları dokuda tamamlarlar. Mast hücreleri birçok aktif madde salgırlar (NO, PGD₂, PGE₂, TXA₂, LTD₄, histamin, heparin, IL-3-4-5-6, TNF α , FGF, VEGF, triptaz, kimaz). IL-4, B ve sitotoksik T lenfosit proliferasyonunu uyarır, MHC-II ifadesini ve IgG ve IgE üretimini artırır. FGF hücre proliferasyonu, migrasyonu, anjiyogenez ve yara iyileşmesinde rol oynar. VEGF ise anjiyogenez uyarır, yara iyileşmesi ve hematopoez gibi fizyolojik işlevlerde görev alır (41).

Lenfositler:

T-lenfositler: Timusta olgunlaşmalarının ardından, lenf bezlerinde ve dalakta depolanırlar. Yüzey reseptörleri (TCR), MHC ile etkileşerek, onların sunduğu antijenleri tanırlar ve böylece viral enfeksiyon ya da kanser gibi durumlarda hücre yüzeyi konfigürasyon değişimleri olan hücrelerde, salgıladıkları birçok sitokin ve enzimlerle (IL-2-3-4-5-7-9-10-13-17-21-22-25-26, IFN γ , TNF, TGF β , NO, PGE₂, GM-CSF) kalıcı hasara neden olurlar. T lenfositler; saf CD4+ (T_{helper}: Th), bellek CD4+, saf CD8+ (sitotoksik), bellek CD8+, Gamma delta, Mukozayla ilişkili değişmez (Mucosal associated invariant) ve Düzenleyici T lenfositler; olarak sınıflandırılmıştır. CD4+ T lenfositlerin Th1, 2, 9, 17, 22, T_{FH} ve Treg alt tipleri de tanımlanmıştır (42). CD4+ T lenfositler, antijen sunan hücre yüzeyindeki MHC-II'ye; CD8+ T lenfositler ise, tüm çekirdekli hücre yüzeylerindeki MHC-I'e bağlanırlar.

B-lenfositler: Bağırsağın Peyer plaklarında bulunan GALT'da ve kemik iliğinde olgunlaşırlar. Olgunlaşmış formları, lenf bezlerinin kortikal folliküllerine ve dalakta beyaz pulpaya yerleşirler.

Antijen spesifik B lenfositler; Dendritik hücreler ile CD4+ T lenfositler arasındaki yabancı antijene karşı gelişen ortak etkileşimler sonucu; B lenfositlerden farklılaşırlar ve immünooglobulin üreten plazma hücrelerine dönüşürler (43). B lenfositlerin kanda “saf B hücreleri” ve “bellek B hücreleri” olmak üzere iki tipi bulunabilir ve önemli maddeler salgırlarlar (Ig, IL-1, TGFB, PGE₂).

Doğal Öldürücü Hücreler (NK hücreler: natural killer cell): Virüs ile enfekte olan hücreleri ve kanser hücrelerini, önceden duyarlanmadan öldürebilirler. Zarflarında bulunan KAR (killing activation receptor) ve KIR (killing inhibition receptor) reseptörleriyle sitotoksik etkileri düzenlenmektedir. Aktive oldukları zaman birçok sitokin salgırlarlar (IL-1-3-5-8-10-13, IFN γ , TNF α , GM-CSF, CCL-1-2-3-4-5, CXCL8) (44).

YANGI SÜREÇLERİNDE OTAKOİDLER

Yangı; katılan hücreler, salgılanan otakoidler ve süreç dikkate alındığında, akut ve kronik yangı olarak iki farklı tipe ayrılmaktadır. Akut ve kronik yangı farklı nedenlerle ortaya çıkan ve organizmanın farklı yollardan sonuçlandırabildiği iki farklı mekanizma olarak çalışmaktadır (Tablo-1).

AKUT YANGI

Akut yangı, infeksiyonlar, travma, zararlı fiziksel ve kimyasal etkenlerle tetiklenen ve hasar kaynağını yok etmek için, ortaya konan kısa süreli (dakikalar-günler) bağışıklık sürecidir (45). Akut yangı birbirini izleyen üç süreci kapsamaktadır: etkenin tanınması, etkene cevap verilmesi ve yangının iyileşmesi (rezolüsyon).

A-Etkenin Tanınması: Akut yangı, doku hasarının veya yabancı/zararlı etkenin doku makrofajları veya dendritik hücreler tarafından tanınmasıyla tetiklenmektedir. Bu hücreler, “Desen Tanıma Reseptörleri”nin (pattern recognition receptors: PRR) etken tarafından uyarılmasıyla aktive olurlar. PRR: “Toll like” (TLR: TLR1-11), NOD like” (NLR: NOD1-2, NLRC3-5, NLRX1, CIITA, NLRP1-14) ve “RIG-I like” (RLR: RIG-1, MDA5, LGP2) reseptör ailelerinden oluşmaktadır ve yangıya katılan öteki hücrelerde de ifade edilmektedir (46). PRR, etkende bulunan DAMP (damage associated molecular patterns) ve PAMP (pathogen associated molecular pattern) tarafından uyarılmaktadır. DAMP; hücre hasarını gösteren DNA yıkım ürünü ürik asit, hasarlı mitokondriden salınan ATP, Na⁺-K⁺ pompası işlev bozukluğu nedeniyle azalmış hücre içi potasyum, sitoplazmik DNA olabilir.

Tablo 1. Akut ve Kronik Yangının Genel Özellikleri

| ÖZELLİK | AKUT YANGI | KRONİK YANGI |
|-------------------------------|---|---|
| SÜRE | Kısa (saatler, günler) | Uzun (haftalar, aylar, yıllar) |
| ETKEN | Doku hasarı, vücuda giren patojenler | Patojenin etkisizleştirilememesi, otoimmünite, tekrarlayan akut yangı |
| ETKENE ÖZGÜLÜK | Etkene özgü olmayan genel bir cevap | Etkene özgü ve seçici bir cevap |
| DAMAR CEVAPLARI | Vazodilatasyon, geçirgenlik artışı | Yeni damar oluşumu |
| DOKU CEVAPLARI | Ödem, kızarıklık | Fibrosis, nekroz |
| HÜCRELER | Baskın olarak nötrofil ve makrofajlar | Baskın olarak lenfosit ve makrofajlar |
| GÖREV ALAN BAŞLICA OTAKOİDLER | Histamin, serotonin, bradykinin, arakidonik asid metabolitleri, kemokinler, NO, IL-1-6-8-11-16-17-18, TNF α , eotaxin, GM-CSF, G-CSF | IL-2-3-4-5-7-9-10-12-13-14-15, IFN'lar, TGFB |

PAMP: Patojenler tarafından ifade edilen, moleküler desenlerdir (bakteri lipoproteinleri, flajellum, dsRNA, ssRNA, DNA). Hasarlı/yabancı/zararlı etkenin doku makrofajları ve dentritik hücreler tarafından tanınması ve aktivasyonlarıyla, çevreye yangı uyarısı verilir (yangın varrr!) (45).

B-Etkene Cevap Verilmesi: Damar, doku ve bağışıklık hücrelerinin eşgüdümlü bütüncül cevabından oluşur. İlk olarak endotelinlerin aracılık ettiği ani vazokonstriksiyon gözlenir. Ardından temel olarak histamin, NO, PGE₂ ve PGI₂'nin neden olduğu "aktif hiperemi"ye yol açan, vazodilatasyon ortaya çıkar. Daha sonra damar geçirgenliği artar ve dokuya proteinden zengin sıvı geçişiyle ödem oluşur. Histamin, serotonin, bradikinin, lökotrienler ve SP; damar geçirgenliğinin artışıyla sorumludur.

Kandan lökositler çağrılarak (kemotaksi) yangı bölgesine toplanmalarını sağlayan başlıca kemotaktik ajanlar kemokinlerdir. Monositler, nötrofiller, eozinofiller, bazofiller, doğal öldürücü hücreler, mast hücreleri, lenfositler ve trombositler damardan dokuya geçebilirler. Hücrelerin damardan dokuya göçü, hücreler arasındaki bir dizi etkileşimle oluşmaktadır. Lökositlerde ve endotelde yangı uyarısı nedeniyle artan adezyon molekülleri (E-selektin, P-selektin, L-selektin, CD34, Sialyl Lewis X proteini, ICAM-1, ICAM-2, iC3b, fibrinojen, fibronektin, LFA-1, VLA-4, CD31, Mac1) (47); hücrelerin birbirine tutunmasını sağlar. Lökositler kemotaktik maddelerin derişimini izleyerek, hasar bölgesine ulaşırlar.

Akut yangıda nötrofiller 6-24 saatte yangı bölgesinde toplanırlar ve 48-72 saat sonra yangı bölgesinde nötrofil görülmez. Daha sonra (24-48 saat) kandan göçen monositlerin farklılaşmasıyla oluşan makrofajlar yangı bölgesinde yer alırlar. Makrofajlar ve nötrofiller yangı alanındaki hasarlı/yabancı/zararlı etkeni, fagositoz ile etkisizleştirirler. Fagosite edilen etken, NADPH oksidaz enzimi aracılığıyla sentezlenen "süper oksit radikali" ve başka tepkimelerle oluşan ROS ile etkisizleştirilir. Ek olarak, salgılanan NO ile "süper oksit radikali" tepkimesinden açığa çıkan RNS de katkıda bulunur. Ayrıca, BPI (bakteriyel

geçirgenlik arttırıcı protein), lizozim, MBP (major basic protein), defensin gibi bazı lizozomal maddeler, oksidatif olaylar olmaksızın etki edebilmektedir. Lizozomlarda etkeni parçalayan peptidaz, proteaz, asit ribonükleaz, asit deoksiribonükleaz, asit hidrolaz, fosfataz, galaktosidaz, glukosidaz, hyaluronidaz, fosfolipaz, lipaz ve amilaz gibi birçok atık parçalayıcı enzim de bulunmaktadır. Dokuda tetiklenen proteaz aktivasyonu ve antiproteaz inaktivasyonu ile ekstraselüler matriks de azalabilir (48).

C-Yangının İyileşmesi (rezolüsyonu): Akut yangı tepkisi aktif bir şekilde sonlandırılarak, hasar gelişimi durdurulur ve doku tamiri gerçekleştirilir. Bu çok iyi yönetilen aktif bir süreçtir ve bileşenlerindeki eksiklik, aşırılık ya da düzensizlik; kronik yangıya yol açabilir. Yangının iyileşmesi için; nötrofil doku infiltrasyonunun sonlanması; sitokinlerin sentez ve salgılanmasının düzenlenmesi; dokudaki nötrofillerde apoptozun indüklenmesi; makrofajların proinflamatuvar M1 fonotipinden, antiinflamatuvar M2'ye dönüşmesi; apoptotik olmayan bağışıklık hücrelerinin kan damarlarına veya lenfatiklere geri dönmesi; doku tamirinin başlaması; gerekir. Yangı iyileşmesine aracılık eden çeşitli otakoid maddeler (lipoksinler, resolvinler, protektinler, maresinler, nöroprotektin D1, Annexin-1, Netrin-1, Chemerin15, H₂S, CO ve adenosin) tanımlanmıştır (49).

Ek olarak, Vagus siniri, antiinflamatuvar refleks olarak bilinen nöronal devrenin bir parçasıdır. Efferent yol; dalağın beyaz pulpasında T hücresi alt kümesine bitişik olan sinaps benzeri yapılarda sonlanan; adrenerjik splenik nöronları aktive etmektedir. Uyarıyla salgılanan noradrenalin, T hücrelerindeki alfa-2 reseptörleri uyararak, asetilkolin sentezini indükler ve salıverilen asetilkolin de makrofajlardaki nikotinik reseptörlere bağlanarak, hem Netrin-1 hem de lipid rezolüsyon mediyatörlerinin salgılanmasını düzenler (50).

Yangı iyileşmesine lenfanjiyogenezde eşlik eder ve böylece sıvı ve makromolekül drenajı, immün hücre modülasyonu ve yenilenme gerçekleşir. Düzensiz lenfanjiyogenez, yangı iyileşmesinde bozukluklara yol açmaktadır (51).

KRONİK YANGI

Kronik yangı, konağın bağışıklık cevabına ve etkene göre süresi (haftalar, aylar, yıllar) farklı olabilen bir süreçtir. Akut yangıyı izleyebileceği gibi, akut yangı olmadan da ortaya çıkabilir. Konağa direnç gösteren enfeksiyöz ajanlar (*Mycobacterium tuberculosis*, protozoa, mantarlar ve parazitler) vücutta yok edilemeyen ve uzun süre maruz kalınan yabancı maddeler (silika tozu) ya da organizmanın kendi moleküllerine karşı duyarlı hale geldiği otoimmün hastalıklar (romatoid artrit, lupus eritematozus); kronik yangıya neden olabilirler (52).

Kronik yangıda hem M1 hem de M2 makrofajlar rol alırlar ve salgıladıkları sitokinler, büyüme faktörleri, enzimler, ROS ve RNS ile sürece yön verirler (53). Kronik yangının patogeneğinde, aktive makrofaj ile T lenfositler arasındaki birbirini pekiştiren döngü, rol oynamaktadır. Aktive B lenfositler, plazma hücreleri, eozinofiller ve mast hücreleri de kronik yangıda görev alırlar.

YANGI TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

Kortikosteroidler: Güçlü antiinflamatuvar ve immüsupresör etkilerini, hücre çekirdeğindeki reseptörleri üzerinden gerçekleştirirler. Yangıda indüklenen COX-2, iNOS, sitokinler ve adhezyon moleküllerinin ifadesini engellerler. Kortikosteroidlerle indüklenen antiinflamatuvar Anneksin-1 (lipokortin) PLA₂ enzimini inhibe ederek, arakidonik asit metabolitlerinin üretimini sınırlar. Kortikosteroidler yangı iyileşmesini de hızlandırır. Tedavide kullanılan kortikosteroidlerin antiinflamatuvar ve immüsupresan güçleri farklıdır ve uzun süreli kullanımları çeşitli yan etkilere sebep olmaktadır (54).

COX Yolağı Baskılayıcıları (Non Steroidal Anti İnflamatuvar İlaçlar: NSAID): Antiinflamatuvar, antipiretik, analjezik etkili bu ilaçların, COX-1 ve COX-2 seçiciliği görecelidir; ancak yangı ile indüklenen COX-2 inhibisyonunun asıl etkiden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Ek olarak, bu ilaçların COX inhibisyonu dışında, yangı süreçleri üzerine başkaca

etkileri de tanımlanmıştır (55). Yangıda önemli roller üstlenen, mikrozomal PGE sentaz-1, indüklenebilen bir enzim olarak, umut veren bir antiinflamatuvar ilaç hedefi gibi görünmektedir (56).

5-LOX Yolağı Baskılayıcıları: 5-LOX inhibitörleri: Lökotrienlerin üretiminden sorumlu olan bu enzimin inhibitörleri, lökotrienlerin aşırı üretildiği astmanın kronik tedavisinde kullanılmaktadırlar (57). **sisLT1 reseptör antagonistleri:** Bu ilaçlar, astmanın kronik tedavisinde, hareketle oluşan bronkokonstriksiyonda ve alerjik rinitte kullanılmaktadır (58).

Histamin Reseptör Antagonistleri ve Sentez İnhibitörleri: H1 reseptör antagonistleri alerjik hastalıklar (rinit, ürtiker, konjunktivit), hareket hastalığı, Menier hastalığı, vertigo ve emeziste; histidin dekarboksilaz inhibitörleri mevsimsel alerji profilaksisinde kullanılmaktadır (59). H₄ reseptör antagonistlerinin akciğer, deri, gastrintestinal sistem yangılarında kullanımı araştırılmaktadır (60).

Bağışıklığı Baskılayıcı İlaçlar: kronik yangının sağaltılması ve atak sayısının azaltılmasında kullanılmaktadır (55).

Küçük Molekül İlaçlar: metotreksat, leflunomide, klorokin, hidroksiklorokin, minosiklin, sulfasalazin, azatiyopürin, siklosporin, siklofosamid, penisilamin, auranofin, azatiyopürin ve mikofenolat mofetil.

Biyolojikler (antikorlar): Kullanılan monoklonal antikörlerin [-mab: monoklonal antikor (mAb), -umab: insan mAb, -zumab: humanize mAb, -ximab: kimerik (insan+fare) mAb, -omab: fare mAb, -cept: insan IgG1'in Fc parçasıyla birleşebilen soluble reseptör proteini] pek çok çeşidi bulunmaktadır. B lenfosit inhibitörleri (rituksimab, belimumab), T lenfosit inhibitörleri (abatacept) ve janus kinaz inhibitörü (tofacitinib) antikörlerinin yanında; sitokinlerin kendisine ya da reseptörlerine karşı üretilen antagonist antikörler de geliştirilmiştir. İlaç olarak ruhsatlandırılan TNF (adalimumab, golimumab, etanercept, infliximab, certolizumab), IL-1R (anakinra, rilonacept), IL-1B (canakinumab), IL-2 (basiliximab, daclizumab), IL-4R (dupilumab), IL-5 (mepolizumab, reslizumab), IL-5R (benralizumab),

IL-6R (tocilizumab, satralizumab, sarilumab), IL-6 (siltuximab), IL-12B (ustekinumab), IL-17A (secukinumab, ixekizumab), IL-17RA (brodalumab), IL-23A (guselkumab, risankizumab, tildrakizumab) antikoru; immün hastalıklarda, transplant rejeksiyon inhibisyonunda ve bazı kanserlerin tedavisinde kullanılmaktadır.

mTOR inhibitörleri (Rapamisin analogları): Sirolimus, temsirolimus ve everolimus posttransplant immünyüpresyonda ve koroner arter stentlerinde fibrotik büyümeyi önlemek amacıyla kullanılmaktadır (61).

Bağışıklığı Düzenleyici İlaçlar:

Bağışıklık kontrol noktası inhibitörleri (immune checkpoint inhibitors): T lenfositlerin aktivasyonunu sınırlandıran, reseptör ve ligandların ortaya konması; kanser hücrelerini tanıması ve ortadan kaldırmasını sağlayan etkili monoklonal antikoru geliştirilmesini sağlamıştır. İpilimumab ve tremelimumab CTLA-4'ün (Cytotoxic T Lymphocyte-Associated Protein 4) antijen sunan hücreler üzerindeki B7 ligandları ile etkileşimini bloke ederek, T hücresi aktivasyonunu artırmaktadır. T hücre yüzeyindeki "Programlı Hücre Ölümü-1" (Programmed Cell Death 1: PD-1), kanser hücresince sunulan PD-L1 ve PD-L2 ile bağlanması; T hücre aktivasyonunu inhibe etmektedir. PD-1 ile ligandlarının etkileşimini engelleyen Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolimumab, Durvalumab, Cemiplimab ve Avelumab; çeşitli kanserlerin tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca anti-PD-1 ve anti-CTLA4 antikoru birlikte de uygulanabilmektedir (62).

CAR-T hücreleri: İzole edilip invitro "Chimeric antigen receptors" (CARs) taşıyacak şekilde genetiği değiştirilmiş CAR-T hücreleri; kanser tedavisinde kullanılmaktadır.

Rekombinant-sentetik sitokinler: Rekombinant IL-2 kanser tedavisinde; rekombinant IFN- α ve IFN- γ viral infeksiyonlarda; IFN α 1 ve IFN β otoimmün hastalıklarda kullanılmaktadır. Rekombinant GM-CSF kemik iliği naklinde, kanser tedavisi sırasında, aplastik anemide ve çeşitli nötropenilerde;

miyelopoezi uyarmak amacıyla kullanılmaktadır. Rekombinant G-CSF ise, kök hücre nakillerinde ve kanser kemoterapisi sırasında gelişen nötropeni tedavisinde kullanılmaktadır (61). Rekombinat insan eritropoietinleri olan epoetin alfa, darbepoietin alfa ve reseptörleri üzerine agonist etkili peptidlerden (peginesatide ve cibinetide) anemide, sarkoidozda ve bazı yara tedavilerinde yararlanılmaktadır (63, 64).

OTAKOİDLERLE İLİŞKİLİ YENİ TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

iNOS inhibitörleri: Deneysel olarak kullanılan arginin analogları seçici olmadığından, ağır yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Yangıda görev alan iNOS'a ve sinir doku dejenerasyonlarında rol oynayan nNOS'a seçici inhibitörlerin geliştirilmesi çalışmaları sürmektedir. Preklinik çalışmalarda, iNOS seçici inhibitörlerin bazı inflamatuvar hastalıklarda ve kanserde etkili olabileceğine dair, bulgular ortaya konmuştur (65).

NO Vericileri ve NO-NSAID: Bir grup NSAİ ilaca NO açığa çıkaran bir molekül bağlanmasıyla sentezlenen NO-NSAİ'lerle (NO-asetil-salisilik asit, flurbiprofen, naproksen, ibuprofen...) yapılan hayvan çalışmaları, azalmış yan etki profili ve artmış antiinflamatuvar etkinliği, ortaya koymuştur (66).

H₂S Vericileri ve H₂S-NSAID: H₂S vericileri ve sentez inhibitörleriyle ilgili çalışmalar sürmektedir (67). H₂S-NSAİ ilaçların yangıda artan etkinlikleri ve daha az yan etkileri olabileceği, klinik öncesi deneylerde ortaya konmuştur. H₂S-Naproksen ise, kanserde umut vermektedir.

PAF Antagonistleri: Çeşitli PAF reseptör antagonistlerinin yangıda etkili olduğu preklinik çalışmalarda bildirilmiştir. Rupaadin (alerjide), Apafant (oküler yangıda), leksipafant (akut pankreatitte) ve LAU-0901 (oküler inflamasyon ve inmede) denenmektedir (68).

RAS inhibitörleri: ADE inhibitörleri ve AT₁ reseptör antagonistlerinin yangıyı baskıladığına dair çeşitli bulgular ortaya konmuştur (69).

Endotelin Reseptör Antagonistleri: Pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanılan bu ilaçların kanserde, kalp yetmezliğinde, iskemi-reperfüzyon

hasarında ve LPS ile indüklenen ateşte etkinliği; denenmektedir (70).

Serotonin Reseptör Antagonistleri ve Agonistleri: 5HT_{2A} reseptörlerinin blokajı inflamasyonu azaltmaktadır (71). 5-HT₃ reseptör antagonistleri, sinir dokuda yangıyı baskılamaktadır (72). 5-HT₇ reseptör agonistlerinin ise, antiinflamatuvar, antifibrinolitik ve

antisitokin özellikleri tanımlanmıştır (73).

PDE İnhibitörleri: PDE'lar cAMP ve cGMP'yi parçalayan, 11 enzim ailesinden oluşmaktadır. PDE1 (74); PDE3 ve PDE4 (75, 76); PDE5 (77) inhibitörlerinin çeşitli yangı modellerinde ve hastalıklarda; preklinik ve klinik faz çalışmaları yapılmaktadır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Keppel Hesselink JM. The terms 'autacoid', 'hormone' and 'chalone' and how they have shifted with time. *Auton Autacoid Pharmacol*, 2015;35(4):51-8.
2. Cooke JP. Inflammation and Its Role in Regeneration and Repair. *Circ Res*, 2019;124(8):1166-8.
3. Derici MK, Demirel-Yılmaz E. The effects of nitric oxide on cancer development and metastasis. *Türk Hij ve Deneysel Biyol Derg*, 2017;74:161-74.
4. Porrini C, Ramarao N, Tran S-L. Dr. NO and Mr. Toxic - the versatile role of nitric oxide. *Biol Chem*, 2020;401(5):547-72.
5. Özcan G, Şahin EA, Demirel Yılmaz E. Effect of Nitric oxide on cardiac function: Review. *Türkiye Klin Cardiovasc Sci*, 2016;28(3):99-117.
6. Nomenoglu T, Demirel-Yılmaz E. Gas Mediators in the Nervous System: Nitric Oxide, Hydrogen Sulfide and Carbon Monoxide. *Türkiye Klin J Neurol*, 2017;12(3):71-88.
7. Anavi S, Tirosh O. iNOS as a metabolic enzyme under stress conditions. *Free Radic Biol Med*, 2020;146:16-35.
8. Citi V, Martelli A, Brancaleone V. Anti-inflammatory and antiviral roles of hydrogen sulfide: Rationale for considering H(2) S donors in COVID-19 therapy. *Br J Pharmacol*, 2020;177(21):4931-41.
9. Campbell NK, Fitzgerald HK, Dunne A. Regulation of inflammation by the antioxidant haem oxygenase 1. *Nat Rev Immunol*, 2021;21(7):411-25.
10. Esser-von Bieren J. Eicosanoids in tissue repair. *Immunol Cell Biol*, 2019;97(3):279-88.
11. Tsuge K, Inazumi T, Shimamoto A, Sugimoto Y. Molecular mechanisms underlying prostaglandin E2-exacerbated inflammation and immune diseases. *Int Immunol*, 2019;31(9):597-606.
12. Miyata J, Fukunaga K, Kawashima Y, Ohara O, Arita M. Cysteinyl leukotriene metabolism of human eosinophils in allergic disease. *Allergol Int*, 2020;69(1):28-34.
13. Chiang N, Serhan CN. Specialized pro-resolving mediator network: an update on production and actions. *Essays Biochem*, 2020;64(3):443-62.

14. Pace-Asciak CR. Pathophysiology of the hepxilins. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids*, 2015;1851(4):383-96.
15. Freigang S. The regulation of inflammation by oxidized phospholipids. *Eur J Immunol*, 2016;46(8):1818-25.
16. Donvito G, Nass SR, Wilkerson JL. The Endogenous Cannabinoid System: A Budding Source of Targets for Treating Inflammatory and Neuropathic Pain. *Neuropsychopharmacology*, 2018;43(1):52-79.
17. Recchiuti A, Isopi E, Romano M, Mattoscio D. Roles of Specialized Pro-Resolving Lipid Mediators in Autophagy and Inflammation. *Int J Mol Sci*, 2020;21(18):6637.
18. Lordan R, Tsoupras A, Zabetakis I, Demopoulos CA. Forty Years Since the Structural Elucidation of Platelet-Activating Factor (PAF): Historical, Current, and Future Research Perspectives. *Molecules*. 2019;24(23):4414.
19. Forrester SJ, Booz GW, Sigmund CD. Angiotensin II signal transduction: An update on mechanisms of physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*, 2018;98(3):1627-738.
20. Paz Ocaranza M, Riquelme JA, García L. Counter-regulatory renin-angiotensin system in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*, 2020;17(2):116-29.
21. Chang Y, Wei W. Angiotensin II in inflammation, immunity and rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol*, 2015;179(2):137-45.
22. Patel M, Kurade M, Rajalingam S, Bhavsar R, Mustafa SJ, Ponnoth DS. Role of angiotensin II type 1 (AT1) and type 2 (AT2) receptors in airway reactivity and inflammation in an allergic mouse model of asthma. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2019;41(3):428-37.
23. Marceau F, Bachelard H, Bouthillier J. Bradykinin receptors: Agonists, antagonists, expression, signaling, and adaptation to sustained stimulation. *Int Immunopharmacol*, 2020;82:106305.
24. Suvas S. Role of Substance P Neuropeptide in Inflammation, Wound Healing, and Tissue Homeostasis. *J Immunol*, 2017;199(5):1543-52.
25. Elisa T, Antonio P, Giuseppe P. Endothelin receptors expressed by immune cells are involved in modulation of inflammation and in fibrosis: Relevance to the pathogenesis of systemic sclerosis. *J Immunol Res*, 2015;2015:147616.
26. Friebe A, Sandner P, Schmidtko A. cGMP: a unique 2nd messenger molecule - recent developments in cGMP research and development. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2020;393(2):287-302.
27. Day A, Jameson Z, Hyde C, Simbi B, Fowkes R, Lawson C. C-Type Natriuretic Peptide (CNP) inhibition of Interferon- γ -Mediated gene expression in human endothelial cells in vitro. *Biosensors*, 2018;8(3):14;8(3):86.
28. Branco ACCC, Yoshikawa FSY, Pietrobon AJ, Sato MN. Role of histamine in modulating the immune response and inflammation. *Mediators Inflamm*, 2018;2018:9524075.
29. Wan M, Ding L, Wang D, Han J, Gao P. Serotonin: A Potent Immune Cell Modulator in Autoimmune Diseases. *Front Immunol*, 2020;11:186.
30. Schoenichen C, Bode C, Duerschmied D. Role of platelet serotonin in innate immune cell recruitment. *Front Biosci*, 2019;24:514-26.
31. British Society for Immunology.-Cytokines: Introduction. (erişim tarihi: 21.04.2021) <https://www.immunology.org/public-information/bitesized-immunology/receptors-and-molecules/cytokines-introduction>.
32. IUPHAR - Guide to Pharmacology - Chemokines. (erişim tarihi: 10.10.2020). <https://www.guidetopharmacology.org/GRAC/FamilyDisplayForward?familyId=950>.

33. Turner MD, Nedjai B, Hurst T, Pennington DJ. Cytokines and chemokines: at the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res*, 2014;1843(11), 2563-82.
34. Shao Y, Saredy J, Yang WY. Vascular endothelial cells and innate immunity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020;40(6):e138-e152.
35. Palankar R, Kohler TP, Krauel K, Wesche J, Hammerschmidt S, Greinacher A. Platelets kill bacteria by bridging innate and adaptive immunity via platelet factor 4 and FcγRIIA. *J Thromb Haemost*, 2018;16(6):1187-97.
36. Castell-Rodríguez A, Piñón-Zárate G, Herrera-Enríquez M, Jarquín-Yáñez K, Medina-Solares I. Dendritic cells: location, function, and clinical implications. In: *Biology of Myelomonocytic Cells*, InTech; 2017.
37. Luisa A. DiPietro MES. Cell Mediators of acute inflammation. In: *Frontiers in Inflammation*, vol. 1. ; 2016:11-25.
38. Curi R, Levada-Pires AC, Silva EB da. The critical role of cell metabolism for essential neutrophil functions. *Cell Physiol Biochem*, 2020;54(4):629-47.
39. Aoki A, Hirahara K, Kiuchi M, Nakayama T. Eosinophils: Cells known for over 140 years with broad and new functions. *Allergol Int*, 2021;70(1):3-8.
40. Joshua Boyce, Fanning L. Mast Cells, Basophils, and Mastocytosis. In: Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, Schroeder HW, eds. *Clinical Immunology*, 5th ed. Elsevier; 2019:335-47.
41. Moon TC, Dean Befus A, Kulka M. Mast cell mediators: Their differential release and the secretory pathways involved. *Front Immunol*, 2014;5, 569.
42. Uhlen M, Karlsson MJ, Zhong W. A genome-wide transcriptomic analysis of protein-coding genes in human blood cells. *Science*, 2019;366(6472), eaax9198.
43. Takemori T, Tarlinton D, Hiepe F, Andreas R. B Cell Memory and Plasma Cell Development. In: *Molecular Biology of B Cells: Second Edition*. 2nd ed. Elsevier; 2015.
44. Paul S, Lal G. The molecular mechanism of natural killer cells function and its importance in cancer immunotherapy. *Front Immunol*, 2017;8:1124.
45. Silverstein A. *A History of Immunology*. 2nd ed. (Duke University, ed.). Elsevier; 2009.
46. IUPHAR-Guide to Pharmacology-Catalytic Receptors. (erişim tarihi:12.03.2021). <https://www.guidetopharmacology.org/GRAC/ReceptorFamiliesForward?type=CATALYTICRECEPTOR>.
47. Koh Y, Park J. Cell adhesion molecules and exercise. *J Inflamm Res*, 2018;11:297-306.
48. Muller WA. Getting leukocytes to the site of Inflammation. *Vet Pathol*, 2013;50(1), 7-22.
49. Norling L V., Serhan CN. Profiling in resolving inflammatory exudates identifies novel anti-inflammatory and pro-resolving mediators and signals for termination. *J Intern Med*, 2010;268(1), 15-24.
50. Mirakaj V, Dalli J, Granja T, Rosenberger P, Serhan CN. Vagus nerve controls resolution and pro-resolving mediators of inflammation. *J Exp Med*, 2014;211(6):1037-48.
51. Abouelkheir GR, Upchurch BD, Rutkowski JM. Lymphangiogenesis: fuel, smoke, or extinguisher of inflammation's fire? *Exp Biol Med*, 2017;242(8):884-95.

52. Soehnlein O, Steffens S, Hidalgo A, Weber C. Neutrophils as protagonists and targets in chronic inflammation. *Nat Rev Immunol*, 2017;17(4): 248-61.
53. Yao C, Narumiya S. Prostaglandin-cytokine crosstalk in chronic inflammation. *Br J Pharmacol*, 2019;176(3):337-54.
54. Krensky AM, Azzi JR, Hafler DA. Immunosuppressants and Tolerogens. In: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, eds. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 13e. 13rd ed. McGraw-Hill Education; 2017.
55. Grosser T, Smyth E, FitzGerald G. Pharmacotherapy of Inflammation, Fever, Pain, and Gout. In: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, eds. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 13e. McGraw-Hill Education; 2017.
56. Bergqvist F, Morgenstern R, Jakobsson PJ. A review on mPGES-1 inhibitors: from preclinical studies to clinical applications. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2020;147:106383.
57. Meshram D, Bhardwaj K, Rathod C, Mahady GB, Soni KK. The Role of Leukotrienes Inhibitors in the Management of Chronic Inflammatory Diseases. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*, 2020;14(1):15-31.
58. Barnes PJ. Pulmonary Pharmacology. In: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, eds. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 13e. 13rd ed. McGraw-Hill Education; 2017.
59. Parsons ME, Ganellin CR. Histamine and its receptors. *Br J Pharmacol*, 2006;147:1, S127-S135.
60. Liu WL. Histamine H4 receptor antagonists for the treatment of inflammatory disorders. *Drug Discov Today*, 2014;19(8):1222-5.
61. Wellstein A, Giaccone G, Atkins MB, Sausville EA. Pathway-Targeted Therapies: Monoclonal Antibodies, Protein Kinase Inhibitors, and Various Small Molecules. In: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, eds. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 13e. McGraw-Hill Education; 2017:1207-40.
62. Bagchi S, Yuan R, Engleman EG. Immune Checkpoint Inhibitors for the treatment of cancer: clinical impact and mechanisms of response and resistance. *Annu Rev Pathol*, 2021;16:223-49.
63. Hermanson T, Bennett CL, Macdougall IC. Peginesatide for the treatment of anemia due to chronic kidney disease - an unfulfilled promise. *Expert Opin Drug Saf*, 2016;15(10):1421-6.
64. Bitto A, Irrera N, Pizzino G. Activation of the EPOR-8 common receptor complex by cibinetide ameliorates impaired wound healing in mice with genetic diabetes. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018;1864(2):632-9.
65. Cinelli MA, Do HT, Miley GP, Silverman RB. Inducible nitric oxide synthase: regulation, structure, and inhibition. *Med Res Rev*, 2020;40(1):158-89.
66. Yu H, Cui L-X, Huang N, Yang Z-L. Recent developments in nitric oxide-releasing biomaterials for biomedical applications. *Med Gas Res*, 2019;9(4):184-91.
67. Zhang H, Bai Z, Zhu L. Hydrogen sulfide donors: Therapeutic potential in anti-atherosclerosis. *Eur J Med Chem*, 2020;205:112665.
68. Elison JR, Weinstein JE, Sheets KG. Platelet-Activating Factor (PAF) Receptor Antagonism Modulates Inflammatory Signaling in Experimental Uveitis. *Curr Eye Res*, 2018;43(6):821-7.

69. Ning L, Rong J, Zhang Z, Xu Y. Therapeutic approaches targeting renin-angiotensin system in sepsis and its complications. *Pharmacol Res*, 2021;105409.
70. Enevoldsen FC, Sahana J, Wehland M, Grimm D, Infanger M, Krüger M. Endothelin receptor antagonists: status quo and future perspectives for targeted therapy. *J Clin Med*, 2020;18;9(3):824.
71. Kaur G, Krishan P. Serotonin 5HT_{2A} receptor antagonism mediated anti-inflammatory and anti-fibrotic effect in adriamycin-induced CKD in rats. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2020;393(7):1269-79.
72. Mirshafa A, Mohammadi H, Shokrzadeh M, Mohammadi E, Talebpour Amiri F, Shaki F. Tropisetron protects against brain aging via attenuating oxidative stress, apoptosis and inflammation: The role of SIRT1 signaling. *Life Sci*, 2020;248:117452.
73. Polat B, Halici Z, Cadirci E, et al. Liver 5-HT₇ receptors: A novel regulator target of fibrosis and inflammation-induced chronic liver injury in vivo and in vitro. *Int Immunopharmacol*, 2017;43:227-35.
74. O'Brien JJ, O'Callaghan JP, Miller DB. Inhibition of calcium-calmodulin-dependent phosphodiesterase (PDE1) suppresses inflammatory responses. *Mol Cell Neurosci*, 2020;102:103449.
75. Singh D, Beeh KM, Colgan B. Effect of the inhaled PDE4 inhibitor CHF6001 on biomarkers of inflammation in COPD. *Respir Res*, 2019;20(1):180.
76. Turner MJ, Dauletbaev N, Lands LC, Hanrahan JW. The phosphodiesterase inhibitor ensifentrine reduces production of proinflammatory mediators in well differentiated bronchial epithelial cells by Inhibiting PDE4. *J Pharmacol Exp Ther*, 2020;375(3):414-29.
77. Peixoto CA, Gomes FODS. The role of phosphodiesterase-5 inhibitors in prostatic inflammation: A review. *J Inflamm*, 2015;12, 54.