**IV mövzu. İLTİHAB VƏ QIZDIRMA**

***Mühazirənin planı:***

* İltihab nədir?
* İltihabın etiologiyası və patogenezi;
* İltihabın mərhələləri: alterasiya; ekssudasiya və emiqrasiya; proliferasiya;
* Kəskin iltihab. Xronik iltihab;
* İltihabın yerli və ümumi əlamətləri;
* İltihabın təsnifatı;
* İltihabın orqanizm üçün əhəmiyyəti. Korreksiyasının ümumi prinsipləri.
* Qızdırmanın etiologiyası və patogenezi;
* Qızdırmanın növləri;
* Qızdırma zamanı maddələr mübadiləsinin və
* orqanizmin funksiyasının dəyişməsi;
* Qızdırmanın filogenezdə və ontogenezdə inkişafı;
* Qızdırmayabənzər vəziyyətlər;
* Qızdırmanın orqanizm üçün əhəmiyyəti.
* Piroterapiya. Qızdırmanın korreksiyasının ümumi prinsipləri.

***İltihab*** (yunanca *“phloqos”;* latınca *“inflammation”* – alovlandırmaq) – təkamül prosesində formalaşmış tipik patoloji proses olub, orqanizmin yerli zədələnməyə qarşı kompleksşəkilli cavab reaksiyasıdır. Alterasiya, ekssudasiya və proliferasiya ilə müşayiət olunur. İltihabın bioloji əhəmiyyəti patoloji amilin zədələnmə nahiyəsində tutulub saxlanmasından, onun məhvindən, zədələnmə əlamətlərinin aradan qaldırılmasından və toxumaların tamlığının bərpa olunmasından ibarətdir.

***İltihabın etiologiyası.*** İltihab törədən amillər ***floqogenlər*** adlanır. Floqogenlər ekzogen və endogen mənşəli olmaqla 2 qrupa ayrılır. *Ekzogen* amillərə: mexaniki;fiziki (ionlaşdırıcı şüalar, yüksək və aşağı temperatur və s.);kimyəvi (turşu və qələvilər, zəhərlər və s.);bioloji amillər (viruslar, patogen mikroblar, parazitlər və s.) aiddir. *Endogen* amillər dedikdə isə müxtəlif patologiyalar zamanı orqanizmdə əmələ gələn bəzi maddələr nəzərdə tutulur. Bunlara bədxassəli şişlərin parçalanma məhsullarını, presipitasiya edən immun kompleksləri, öd turşularını (sarılıq zamanı selikli və seroz qişaların zədələnməsi), azotlu birləşmələrin toksik parçalanma məhsullarını (uremik qastrit, perikardit) və s. misal göstərmək olar. İltihabın inkişafı həm də orqanizmin reaktivlik xüsusiyyətləri ilə müəyyən edilir. ***İltihabın patogenezi.*** İltihab üç mərhələdən ibarətdir: *alterasiya; ekssudasiya və emiqrasiya; proliferasiya.*

Hər bir iltihabi proses floqogen amilin növündən asılı olmayaraq, toxuma və hüceyrələrin zədələnməsi – alterasiya ilə başlayır. ***Alterasiya*** (latınca *“alterare”* –dəyişdirmək) toxumaların zədələnməsi, onların trofikasının və maddələr mübadiləsinin, quruluş və funksiyalarının pozulmasıdır. Birincili və ikincili alterasiya ayırd edilir. ***Birincili alterasiya*** patogen amilin toxuma və hüceyrələrə bilavasitə təsiri nəticəsində meydana çıxır, onun təzahürü floqogen amilin intensivliyindən, zədələnmənin lokalizasiyasından, sahəsindən, orqanizmin reaktivliyindən və rezistentliyindən asılıdır. ***İkincili alterasiyanın*** inkişafı üçün artıq floqogenin iştirakı tələb olunmur, çünki ikincili alterasiya I-li alterasiya zamanı yaranan amillərin təsiri nəticəsində meydana çıxan toxuma zədələnməsidir. Belə ki, ilkin alterasiya zamanı qlikoliz, lipoliz və proteoliz prosesləri sürətlənir. Zədələnmiş hüceyrələrdə anaerob qlikolizin sürətlənməsi nəticəsində toxumalarda turş xassəli natamam parçalanma məhsulları (piroüzüm turşusu, süd turşusu və s.) toplanır. Yağların hidrolizi ilə əlaqədar yağ turşularının, zülalların parçalanması nəticəsində toxumalarda polipeptidlərin və aminturşuların miqdarı artır. Bunlar toxumalarda fiziki-kimyəvi dəyişikliklərə – *hiperosmiyaya* (K+, Na+, Ca2+, Cl- ionlarının konsentrasiyasının artması ilə əlaqədar), *hiperonkiyaya* (iri molekullu zülalların kiçik molekullu zülallara parçalanmasının sürətlənməsi nəticəsində), H*+ hiperioniyasına* (turşuların dissosiasiyası zamanı hidrogen ionlarının azad olması) və s. səbəb olur. Prosesə toxumanın bütün komponentləri cəlb olunur və alterasiya geridönməyən xarakter alır.

Alterasiya zamanı zədələnmə nahiyəsində iltihab reaksiyasının sonrakı gedişini müəyyən edən bioloji fəal maddələr – ***iltihab mediatorları*** əmələ gəlir. İltihab mediatorları *hüceyrə* və *humoral* mənşəli olmaqla iki qrupa bölünür. Humoral mənşəli mediatorlara qan plazmasının fəallaşmış proteolitik sistemləri: *komplement, kallikrein-kinin, laxtalanma və fibrinolitik sistemləri* aiddir. ***Komplement sisteminin komponentləri*** iltihabın humoral mənşəli mediatorları arasında ən mühüm yerlərdən birini tutur, xüsusilə də onun C5a, C3a, C3b fraksiyaları və C5b-C9 kompleksi iltihabın gedişində böyük rol oynayır. *C5a* və *C3a* kəskin iltihabın mediatorları və anafilatoksinlərdir, yəni tosqun hüceyrələrdən azad olan histaminin liberatorlarıdır, beləliklə, onlar həm bilavasitə, həm də histamin vasitəsilə vazodilatasiya törədir, kapillyar keçiriciliyini artırır. Komplementin C5a komponenti neytrofillər üçün güclü xemotaksin rolunu oynayır; *C3b* opsonindir; *C5b-C9* kompleksi (membrana həmləedici kompleks) mikroorqanizmlərin, hüceyrələrin lizisini törədir.

Kininlərin nümayəndələri **bradikinin** və **kallidindir**. Onların təsir effektlərinə aşağıdakılar aiddir:arteriolları genişləndirir; endotel hüceyrələrin yığılması (kontraksiyası) yolu ilə venulaların keçiriciliyini artırır;fibroblastların proliferasiyasını və kollagen sintezini sürətləndirir;sinir uclarını qıcıqlandırmaqla qüvvətli ağrı törədir.

Hageman amilinin fəallaşması nəinki kininin əmələ gəlməsinə, həm də qanın laxtalanma və fibrinoliz proseslərinə təsir göstərir. qanın laxtalanma və fibrinolitik sistemlərinin fəallaşması zamanı aşağıdakı mediatorlar əmələ gəlir:

* *fibrinopeptidlər*– damar keçiriciliyini artırır, leykositlərin xemotaksisini fəallaşdırır;
* *fibrinin deqradasiya məhsulları*– damar keçiriciliyini artırır;
* *fəal proteazalar (trombin, plazmin)* – kallikrein-kinin və komplement sistemlərini fəallaşdırır.

**Hüceyrə mənşəli mediatorlar**. Hüceyrə mənşəli mediatorların əsas mənbəyi neytrofillər, makrofaqlar, eozinofillər, tosqun hüceyrələr, bazofillər və trombositlərdir. Bir sıra mediatorlar (prostaqlandinlər, leykotrienlər, trombositlərin fəallaşma amili, oksigenin fəal formaları, azot oksidi, sitokinlər) isə hazır halda olmur, yalnız iltihab zamanı hüceyrə fəallaşdıqdan sonra sintez olunur. Histaminin hüceyrələrə təsiri ixtisaslaşmış reseptorlar vasitəsilə reallaşır. Belə ki, histaminin təsirionunkonsentrasiyasından, birləşdiyi reseptorlardan (bronxiolların saya əzələ hüceyrələrinin, leykositlərin, nosiseptorların membranındakı reseptorlar və s.), reseptorların sıxlığından və afinliyindən asılı olaraq, müxtəlif istiqamətli ola bilər: yüksək konsentrasiyalarda histamin H1 reseptorları vasitəsilə venulaları daraldır, damar divarının keçiriciliyini artırır, nosiseptorları qıcıqlandırır (ağrı törədir), bronxiolların və mədə-bağırsaq traktının saya əzələlərini yığır, prostaqlandinlərin əmələ gəlməsini, leykositlərin emiqrasiyasını və deqranulyasiyasını stimulə edir (iltihablehinə təsir). Kiçik konsentrasiyalarda isə H2 reseptorları vasitəsilə leykositlərin emiqrasiyasını və deqranulyasiyasını zəiflədir (iltihabəleyhinə təsir). Orta dozalarda isə histamin hər iki (H1 və H2) reseptora təsir edir. Serotonin venulaların endotel hüceyrələrinin bilavasitə kontraksiyasını törətmək xüsusiyyətinə malikdir, iltihab ocağında monositləri stimulə edir, eləcə də ağrı mediatoru hesab olunur.

***Eykozanoidlər.* F**osfolipaza A2 fermenti intrasellülar kalsium ionlarının artıq miqdarı ilə fəallaşaraq, hüceyrə membranının fosfolipidlərindən araxidon turşusunu azad edir. Araxidon turşusunun sonrakı çevrilmələri *eykozanoidlərin*  yaranmasına səbəb olur. Araxidon turşusu metabolizminin 2 yolu mövcuddur:

* *Siklooksigenaza yolu. Nümayəndələri:*

*Prostaqlandin E2* vazodilatasiya, ağrı, qızdırma törədir, damar keçiriciliyini artırır, bronxları genişləndirir, tosqun hüceyrələrin deqranulyasiyasını stimulə edir. *Prostaqlandin D2* və prostaqlandin E2 oxşar effektlərə malikdir, ancaq ondan fərqli olaraq, PGD2 bronxların spazmını törədir və xemoattraktantdır. *Prostaqlandin F2α* mikrodamarların və bronxların spazmını törədir, leykositlərin emiqrasiyasını zəiflədir. Müəyyən olunmuşdur ki, siklooksigenazaların iki forması var: siklooksigenaza 1 və siklooksigenaza 2. Mədənin selikli qişasında yalnız siklooksigenaza 1 mövcuddur. Onun iştirakı ilə sintez olunan prostaqlandinlər mədənin selikli qişasını xlorid turşusunun təsirindən qoruyur. Siklooksigenaza 2-nin iştirakı ilə əmələ gələn PGF2g və PGA1 isə iltihab reaksiyalarını zəiflədir və yaraların sağalmasına səbəb olur. *Tromboksan* *A2*(TxA2) arteriolları daraldır, bronxospazm, trombositlərin adheziyasını və aqreqasiyasını törədir. *Prostasiklin* (PGI2)tromboksanın antaqonistidir, yəni arteriolları və bronxları genişləndirir, trombositlərin aqreqasiyasını ləngidir, heparinin antikoaqulyant təsirini gücləndirir.

* *Lipooksigenaza yolu.*

Leykotrienlər əsasən leykositlərdə, eləcə də trombositlərdə və ağciyərlərdə sintez olunur. LTC4, LTD4, LTE4 *ləng təsirli anafilaksiya maddəsi* adı altında da birləşdirilir. LTB4 güclü xemotaksis amilidir və neytrofillərin aqreqasiyasını törədir, LTC4, LTD4, LTE4 isə vazokonstriksiya, bronxospazm və damar divarının keçiriciliyini artırmaq kimi təsirlərə malikdir. Onların bronxospazm effekti histamindən fərqli olaraq ləng inkişaf etsə də, uzun müddət davam edir. *Lipoksinlər (LXA4, LXB4)* də araxidon turşusunun metabolitləridir. Lipoksinlərin funksiyaları: antileykotrien təsir göstərir; neytrofillərin xemotaksisini, adheziyasını inhibə edir; vazodilatatordur (LXA4). Araxidon turşusunun metabolizmini blokada etmək üçün iltihabəleyhinə steroid və qeyri-steroid dərman preparatlarından istifadə olunur. Steroidlər *lipokortinlər* adlanan zülalları kodlaşdıran genin transkripsiyasını törədir. Lipokortinlər fosfolipaza A2-nin endogen hüceyrədaxili inhibitorudur. Qeyri-steroid maddələr (aspirin, indometasin, ibuprofen və s.) isə siklooksigenaza fermentini inhibə etməklə iltihabəleyhinə təsir göstərir. ***Trombositləri fəallaşdıran amil (PAF)*** – fosfolipaza A2 fermentinin təsiri altında membran fosfolipidlərindən əmələ gəlir. Əsas təsir effektlərinə aiddir:

* damarların və bronxların spazmı (vazokonstriksiya, bronxokonstriksiya);
* venulaların keçiriciliyinin artması (histamindən 10000 dəfə güclü);
* trombositləri aktivləşdirməsi, onların aqreqasiyasını sürətləndirməsi;
* leykositlərin endotelə adheziyasını və xemotaksisini gücləndirməsi;
* digər mediatorların, məsələn, leykotrienlərin və prostaqlandinlərin sintezini stimulə etməsi və s.

***Sitokinlər*** əsasən fəallaşmış monositlər və makrofaqlar, eləcə də neytrofillər, limfositlər, endotel və digər hüceyrələr tərəfindən sintez olunan zülal təbiətli bioloji fəal maddələrdir. Sitokinlər iltihablehinə və əleyhinə olmaqla iki qrupa bölünür.

İltihablehinə təsir göstərən sitokinlərə *interleykinlər* (IL-1, 6, 8, 12, 17, 18), *interferon-qamma* (IFN-γ), *şiş nekrozu amili-alfa* (TNF-α),qranulositar-makrofaqalkoloniyastimuləedici amil (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor – GM-CSF), *xemokinlər* aiddir. IL-12, IFN-γ xronik iltihab zamanı xüsusi əhəmiyyət kəsb edir. Sitokinlərin iltihablehinə təsiri onların immun sistem hüceyrələrini fəallaşdırmaq, immunoqlobulin sintezini, faqositlərin adheziyasını və xemotaksisini stimulə etmək kimi xassələri ilə əlaqədardır.

*IL-1ra, IL-10, transformasiyaedici böyümə amili-beta* (transforming growth factor – TGF-β)*, IFN-α,β,Δ* isə iltihabəleyhinə təsirə malikdir. Belə ki, IL-1ra IL-1-in təsirini inhibə edir, TGF-β təbii killerlərin aktivliyini zəiflədir, B- və T-limfositlərin proliferasiyasını azaldır, hüceyrədaxili parazitlərin makrofaqal faqositozunu blokada edir, IFN-α,β,Δ isə IFN-γ-nın əksinə, iltihabəleyhinə təsir göstərir.

*Qeyri-ferment kation zülallar* elektrostatik qarşılıqlı təsir yolu ilə bakterial hüceyrələrin mənfi yüklənmiş membranında toplanır, onların keçiriciliyini pozur, nəticədə mikroorqanizmlər zədələnir; damarlara bilavasitə təsir etmək və ya tosqun hüceyrələrdən histamini azad etməklə damar keçiriciliyini artırır; leykositlərin adheziyasını və xemotaksisini artırır; kiçik konsentrasiyalarda vazodilatasiya törədir.

*Fibronektinlər* faqositoz obyektinin opsonizasiyasını törədir, yüksək xemotaksik fəallığa malikdir.

*Xemokinlərə* əsasən IL-8 aiddir. Güclü xemotaksis amilidir, başlıca olaraq neytrofilləri aktivləşdirir. Digər xemokinlərə *trombosit amili 4* (neytrofillər, monositlər və eozinofillər üçün xemotaksindir), *monosit xemotaksik protein-1* (monositlər üçün xemotaksindir) və *eotaksin* (eozinofillər üçün xemotaksindir) aiddir.

***Oksigenin fəal formaları*** faqositlərin bakterisid xüsusiyyətini gücləndirir, damar keçiriciliyini artırır (endotel hüceyrələrin zədələnməsi nəticəsində), lizosomal proteazaların aktivliyini yüksəldir. Xronik iltihabın patogenezində də oksigenin fəal formaları mühüm rol oynayır.

***Azot oksidi (NO)*** – nun təsir effektləri aşağıdakılardır: vazodilatasiya; trombositlərin adheziyasının və aqreqasiyasının azalması; bakteriyaları bilavasitə məhv etməsi (mikrobisid xassəsi); superoksid radikallarla reaksiyası zamanı daha güclü radikallar (hidroksil radikallar) əmələ gətirməsi.

***Neyropeptidlər*** (P maddəsi, neyrokinin A və B) – əsasən sinir hüceyrələrində sintez olunur. Onlar damar keçiriciliyini artırır, həmçinin neytrofillərin iltihab prosesinə cəlb olunmasını və sitotoksik funksiyasını, onların venulaların endotelinə adheziyasını gücləndirir. Bundan əlavə, neyropeptidlər nosiseptorların prostaqlandin E2 və prostasiklinin təsirinə qarşı həssaslığını artırırmaqla iltihab zamanı ağrının meydana çıxmasında iştirak edir. ***Neyromediatorlar*** (katexolaminlər və asetilxolin). *Noradrenalin və adrenalin* α- və ya β-adrenoreseptorlar vasitəsilə təsir göstərir. Əsas təsir effektəri qlikolizin, lipolizin, lipoperoksidasiyanın fəallaşması; Ca2+-un hüceyrə daxilinə keçməsinin güclənməsi; arteriolların saya əzələ hüceyrələrinin yığılması, arteriolların mənfəzinin daralması və işemiyanın inkişafı; leykositlərin damarlardan iltihab ocağına emiqrasiyasının və faqositar reaksiyanın tənzimi.

*Asetilxolin* parasimpatik sinir liflərinin uclarından ifraz edilir və effektləri xolinoreseptorlar vasitəsilə reallaşır. Əsas təsir xüsusiyyətlərinə: arteriolların saya əzələlərinin tonusunun azalması, onların mənfəzinin genişlənməsi və arterial hiperemiyanın inkişafı; iltihab ocağına leykositlərin emiqrasiyasının tənzimi; hüceyrələrin proliferasiyası və diferensiasiyasının fəallaşması və s. aiddir.

**İLTİHAB OCAĞINDA YERLİ QAN DÖVRANI POZULMALARI. EKSSUDASİYA VƏ EMİQRASİYA**

Kəskin iltihab yerli qan dövranının bir-birini ardıcıllıqla əvəz edən dəyişikliklər ilə səciyyələnir. İltihab ocağında yerli qan dövranının pozulmasının aşağıdakı mərhələləri ayırd edilir:

* *arteriollarıın qısa müddətli spazmı* (10-20 saniyədən bir neçə dəqiqəyə qədər);
* *arterial hiperemiya* (20-30 dəqiqə, maksimum 1 saata qədər);
* *venoz hiperemiya;*
* *staz.*

İltihabın başlanğıcında arteriolların ***qısa müddətli spazmı*** baş verir. Spazm bir neçə saniyədən (yüngül zədələnmələr zamanı) bir neçə dəqiqəyə qədər (ağır zədələnmələr zamanı) davam edir. Arteriolların spazmı damardaraldıcı adrenergik sinirlərin oyanması və katexolaminlərin ifraz olunması ilə əlaqədardır. Arteriolların spazmının qısa müddətli olması isə katexolaminlərin zədələnmiş toxumada fəallaşan monoaminoksidazanın təsirindən parçalanması ilə əlaqədardır.

Bunun ardınca ***arterial hiperemiya*** mərhələsi inkişaf edir. Arterial hiperemiya iltihab ocağında çoxlu miqdarda vazoaktiv maddələrin – iltihab mediatorlarının əmələ gəlməsinin nəticəsidir. Belə ki, iltihab mediatorları kiçik arteriyaların, arteriolların, kapillyarların və venulaların genəlməsinə, arterial qan cərəyanının sürətlənməsinə və fəaliyyətdə olmayan kapillyarların işə düşməsinə səbəb olur. Damar reaksiyalarının bu mərhələsində iltihabın yerli qızartı və temperaturun artması kimi əlamətləri inkişaf edir. İltihab inkişaf etdikcə onun mənzərəsi tədricən dəyişir: arterial hiperemiya ***venoz hiperemiya*** ilə əvəz olunur. Venoz hiperemiya venulaların daha da genişlənməsi, qanın hərəkət sürətinin yavaşıması, leykositlərin yan duruşu və emiqrasiyası, qanın qatılaşması, özlülüyünün artması ilə səciyyələnir. Damarlarda qan cərəyanının xarakteri dəyişir. Arterial hiperemiya mərhələsində damar mənfəzinin mərkəzi ilə əsasən eritrositlər, periferik nahiyədə isə plazma və az miqdarda leykosit hərəkət edir *(laminar axın),* venoz hiperemiya mərhələsində isə laminar axın *turbulent axınla* əvəz olunur – leykositlər damar divarına daha çox yaxınlaşır *(leykositlərin yan duruşu).* Bu mərhələdə qanın reoloji xassələri də dəyişir. Plazma hüceyrəarası sahəyə keçir, nəticədə qan qatı və suvaşqan olur, eritrositlər şişərək (asidoz nəticəsində), bir-birinə yapışır, mikroaqreqatlar əmələ gətirir. Zədələnmiş hüceyrələrdən qana laxtalanma amillərinin ifraz olunması mikrotrombların yaranmasına səbəb olur. Venoz hiperemiya zamanı əmələ gələn aqreqatlar və mikrotromblar iltihab ocağında postkapillyarlar, venulalar və venalarda qan cərəyanına mexaniki maneə yaradır. Nəticədə venulalarda hidrostatik təzyiq artır, bu isə kiçik arteriyalar, kapillyarlar və venalarda qan cərəyanının zəifləməsinə və ürək yığılmaları ritminə sinxron dəyişikliklərin meydana çıxmasına səbəb olur. Belə ki, qan axını ürəyin sistolası zamanı maneəyə doğru istiqamətlənir, diastola fazasında isə dayanır (təkanvari hərəkət). Hidrostatik təzyiqin daha da artması zamanı isə sistola fazasında iltihablaşmış toxuma kapillyarlarında qan arteriyadan venaya doğru hərəkət edir, diastolada isə əksinə, venadan arteriyaya doğru istiqamətlənir (rəqsi hərəkət) və kapillyar nəbz yaranır. Qanın təkanvari və rəqsi hərəkəti ağrının *pulsasiyaedici* xarakteralmasınasəbəb olur. Nəhayət, qanın hərəkəti tamamilə dayanır, ***staz*** inkişaf edir. Staz bir neçə saatdan bir neçə günə qədər davam edə bilər, geridönən və dönməyən xarakterli ola bilər.

**Ekssudasiya.** Arterial hiperemiya mərhələsində arteriolların genişlənməsi və qan cərəyanının artması hesabına damardaxili hidrostatik təzyiq yüksəlir, bu isə mayenin kapillyarlardan toxumalara keçməsinə səbəb olur. *Transsudat* adlanan bu maye qan plazmasının ultrafiltratıdır, tərkibində cüzi miqdarda zülal olur. Qısa müddətdən sonra iltihab mediatorlarının təsiri ilə endotel hüceyrələri arasındakı məsamələrin genişlənməsi hesabına damar keçiriciliyi artır, nəticədəinterstisial sahəyə maye ilə yanaşı, iri molekullu zülallar da keçir *(ekssudasiya),* daha sonra qan hüceyrələri emiqrasiya edir. İltihab ocağında zülallarla və hüceyrələrlə zəngin olan bu maye *ekssudat* adlanır. Ekssudasiya nəticəsində interstisial mayenin onkotik və osmotik təzyiqi daha da artır. Nəticədə maye ekstravaskulyar sahədə toplanır, ödem əmələ gəlir. Ödem mayesi iltihab zamanı əsasən ekssudat, qeyri-iltihabi proseslər zamanı isə transsudat xarakterli olur. *Ekssudat* bir sıra göstəricilərə görə *transsudatdan* fərqlənir. Ekssudatın hüceyrə tərkibi floqogen amilin növündən asılıdır. İltihab irin törədici mikroblar (stafilokokk, streptokokk) tərəfindən baş verirsə, ekssudatda neytrofil qranulositlər, parazitlərin (helmintlər) törətdiyi iltihab zamanı isə eozinofillər üstünlük təşkil edir. Xronik iltihab zamanı (vərəm, sifilis) ekssudatda çoxlu miqdarda mononuklearlar (limfositlər, monositlər) olur.

**Leykositlərin emiqrasiyası.** Leykositlərin damarlardan ekstravaskulyar sahəyə çıxmasında aşağıdakı mərhələlər ayırd edilir:

* *marginasiya;*
* *yuvarlanma (rollinq);*
* *adheziya;*
* *endotel hüceyrələr arasından transmiqrasiya;*
* *leykositlərin zədələnmə zonasına xemotaksisi;*
* *faqositoz.*

***Marginasiya və yuvarlanma.***Normada formalı elementlər qan damarlarının mərkəzi ilə cərəyan edir. İltihab zamanı isə damar divarının keçiriciliyinin artması nəticəsində plazma itirilir, qan cərəyanı yavaşıyır, leykositlər mərkəzi silindrik cərəyan sahəsindən ayrılır və damarın divarına yaxınlaşır, yəni *marginasiya* yaranır. Daha sonra leykositlər qan cərəyanı istiqamətində endotel qatının səthi boyunca *yuvarlanır* *(rollinq)*. Rollinq endotel səthinin, leykositlərin üzərindəki *selektinlər* adlanan adheziya molekullarının və onlara müvafiq liqandların iştirakı ilə yaranır. Endotelin səthi üzərində E-selektin, P-selektin və L-selektinə uyğun liqand (CD 34), leykositlərdə isə müvafiq olaraq L-selektin və endotel üzərindəki selektinlərə uyğun liqand – Sialil-Levis (Sialyl-Lewis) X-qlikoproteini var. P-selektinlər endotel hüceyrələrdə daim sintez olunur və əsasən hüceyrənin daxilində xüsusi sekretor Veibel-Palade cisimciklərində yerləşir. İltihab mediatorlarının – histamin, trombin və ya PAF-ın təsiri altında bu cisimciklər bir neçə dəqiqə ərzində plazmatik membrana doğru yerini dəyişir, P-selektin hüceyrə səthinə ekspressiya olunur və leykositlərin membranı ilə liqandlar vasitəsilə birləşir. E-selektinlər isə zədələnmə zamanı toxumalarda yaranan sitokinlərin – IL-1 və TNF-in təsiri ilə endotel hüceyrələrin fəallaşmasından bir neçə saat sonra sintez olunur və bu hüceyrələrin membran səthinə çıxır.

***Adheziya və transmiqrasiya.*** Leykositlər endotel hüceyrələri və bazal membrandan ekstravaskulyar sahəyə keçməzdən əvvəl endotel səthə sıx yapışır *(adheziya).* Adheziyanın baş verməsi üçün leykosit membranında yerləşən *inteqrinlər* endotel hüceyrə üzərindəki liqandlarla birləşməlidir. İnteqrinlərin normada adheziya xüsusiyyəti zəif olur. Xemokinlərin iltihab zamanı endotel səthindəki proteoqlikanlarla birləşməsi nəticəsində inteqrinlər yüksək adhezivlik xüsusiyyəti əldə edir. Eyni zamanda TNF, IL-1 və digər sitokinlər endotel hüceyrələri fəallaşdıraraq, liqandlarını artırır. Bu liqandlara ICAM-1 (intercellular adhezion molecule – hüceyrəarası adheziya molekulu) və VCAM-1 (vascular cell adhezion molecule– vaskulyar hüceyrə adheziya molekulu) aiddir. Adətən LFA-1 və Mac-1 inteqrinləri ICAM-1, VLA-4 isə ona uyğun liqandla *–* VCAM-1 ilə birləşir. Sonra leykositlər endotel hüceyrələrin arasından keçir. Leykositlərin və endotel hüceyrələrin üzərindəki PECAM-1 (platelet-endothelial cell adhezion molecule – CD31) leykositlərin *transmiqrasiyanı* təmin edir. Bu yolla endotel qatını keçən leykositlər elastaza, kollagenaza, hialuronidaza fermentləri ifraz edərək, bazal membranı lizisə uğradır və damar divarından çıxır. Bazal membranın keçiriciliyinin artması *tiksotropiya* prosesi ilə də izah olunur. Belə ki, leykositlərin bazal membranla kontaktı zamanı kation zülalların təsiri altında onun kolloidləri gel vəziyyətindən zol vəziyyətinə keçir. Nəticədə bazal membranın keçiriciliyi artır, leykositlərin ekstravaskulyar sahəyə keçməsi üçün əlverişli şərait yaranır.

Leykositlər damar divarından iltihab ocağına arterial hiperemiya mərhələsinin sonunda çıxmağa başlayır. Lakin onların emiqrasiyası venoz hiperemiya mərhələsində xüsusilə sürətlənir. Bazal membrandan keçən leykositlərin zədələnmə ocağına doğru istiqamətlənmiş hərəkəti baş verir, bu, ***xemotaksis***adlanır. Bu proses xemotaksis amilləri – *xemotaksinlər* vasitəsilə reallaşır.

Leykositlərin iltihab ocağında emiqrasiyası müəyyən ardıcıllıqla baş verir. İltihab ocağına əvvəlcə *neytrofil qranulositlər* emiqrasiya edir. Neytrofillərin emiqrasiyası alterasiyadan 15-30 dəqiqə sonra başlayır, 4-6 saat ərzində iltihab ocağında onların miqdarı maksimuma çatır, emiqrasiya prosesi 6-24 saat davam edir. Neytrofillər turş mühitdə uzun müddət yaşamır.Neytrofillərin ardınca (alterasiyadan 24-48 saat sonra) iltihab ocağına *monositlər,* daha sonra isə *limfositlər* emiqrasiya edir. Monositlərin daha gec keçməsi onların xemotaksik həssaslığının zəif olması ilə izah olunur. Zədələnmə zonasına emiqrasiya edən monositlər neytrofil leykositlər tərəfindən məhv edilməmiş mikroorqanizmləri, ölmüş neytrofilləri, toxumaların parçalanma məhsullarını faqositoza uğradır, iltihab ocağındakı antigen təbiətli maddələri prosessinqə uğradaraq, immunokompetent hüceyrələrə (limfositlərə) təqdim edir. Leykositlərin emiqrasiyasının belə ardıcıllığı ayrı-ayrı leykositlər üçün spesifik olan adheziya molekullarının və xemotaksis amillərinin müxtəlif vaxtlarda yaranması ilə izah edilir.

***Faqositoz*** – yad hissəciklərin, o cümlədən mikroorqanizmlərin faqositlər tərəfindən fəal şəkildə udulması, lizisə uğradılması və zərərsizləşdirilməsi prosesidir. Faqositozun aşağıdakı mərhələləri ayırd edilir: *xemotaksis, adheziya, udma* və *hüceyrədaxili həzm.*

*Xemotaksis (yaxınlaşma) mərhələsi.* Faqositlərin xemotaksisi *xemotaksinlərin* təsiri altında baş verir. Xemotaksinlər ekzogen və endogen olmaqla iki qrupa bölünür. Ekzogen xemotaksinlərə bakterial lipopolisaxaridlər, bakteriya divarının parçalanma məhsulları (muramil dipeptid, N-formil metionin) aiddir. Endogen xemotaksinlər arasında isə C5a, LTB4, IL-8, PAF böyük əhəmiyyət kəsb edir.

*Adheziya (yapışma) mərhələsi.* Bu mərhələdə faqosit faqositoz obyektinə yapışır. Adheziya *reseptorun iştirakı olmadan* (bu zaman faqositlərin səthi mənfi yüklü olduğuna görə müsbət yüklənmiş faqositoz obyekti ona asanlıqla yapışır) və ya *reseptor vasitəsilə* (bu zaman adheziya faqositlərin səthində bir çox mikroorqanizmlərə və ölmüş hüceyrələrə birləşə bilən səthi reseptorların və ya mikrobların üzərini bürüyərək, onları faqositoz üçün hədəf halına gətirən opsoninlərin iştirakı ilə reallaşır) həyata keçirilir. Opsoninlər arasında *IgG,* komplementin *C3b* komponenti və *kollektinlər* faqositoz üçün daha əhəmiyyətlidir. Bundan əlavə, *C-reaktiv zülal, fibronektin, taftsin* də opsonin xassəsinə malikdir.

*Udma mərhələsi.* Əvvəlcə faqosit psevdopodiləri ilə faqositoz obyektini əhatə edərək, udur və faqosom əmələ gəlir. Faqosit daxilində faqosom lizosomla birləşir və *faqolizosom* formalaşır. Faqolizosomun əmələ gəlməsində sitoskeletin mikrofilamentləri, Ca2+ və proteinkinaza C iştirak edir. Faqositoz obyektinin faqositlər (leykositlər) tərəfindən udulması onlardan iltihab mediatorlarınınn azad olmasına və iltihab ekssudatının tərkibinə keçməsinə səbəb olur.

*Hüceyrədaxili həzm mərhələsi.* Bu mərhələdə faqositlərin bakterisid sisteminin vasitəsilə bakteriyalar məhv edilir, yəni hüceyrədaxili sitoliz həyata keçirilir. Leykositlərdə iki bakterisid mexanizm fəaliyyət göstərir:

* oksigendənasılı;
* oksigendənasılı olmayan.

*Oksigendən asılı bakterisid mexanizm* faqolizosom daxilində oksigenin aktiv formalarının əmələ gəlməsi ilə əlaqədardır. Əmələ gələn hidrogen peroksid bir çox bakteriyaları məhv etmək üçün yetərli olmadıqda neytrofillərin lizosomlarında yerləşən (azurofil qranullarda) *mieloperoksidaza* fermenti xlorun iştirakı ilə H2O2-ni hipoxloridə (OClˉ) çevirir. *Hipoxlorid* güclü oksidləşdirici və antimikrob təsirə malikdir. Məhv edilən bakteriya qalıqları isə lizosomların hidrolitik fermentlərinin köməyi ilə hidroliz olunur. NO da belə effektə malikdir.

Leykositlərin *oksigendən asılı olmayan* bakterisid sisteminə *kation zülallar (*helmintlərə toksik təsir göstərir), *lizosim* (bakteriyaların səthindəki qlikoproteinləri – muramil turşusunu hidroliz edir), *laktoferrin* (bakteriya fermentlərinin fəaliyyəti üçün vacib kofaktor olan dəmirlə birləşərək, onları inaktivləşdirir), *bakterial keçiriciliyi artıran protein* (fosfolipazanı aktivləşdirməklə bakteriya membranındakı fosfolipidləri parçalayır), *defensinlər* (bakteriya membranını perforasiya edərək, onları osmotik lizisə uğradır) və s. aiddir.

Adətən faqositlər tərəfindən udulmuş mikroorqanizmlər parçalanır və məhv edilir. Ancaq möhkəm kapsulası və ya bərk hidrofob hüceyrə membranı olan mikroorqanizmlər faqositlər tərəfindən udulduqdan sonra lizosomal fermentlərin təsirinə qarşı dözümlü olur və ya faqosomla lizosomun birləşməsinə mane olur. Buna görə də belə mikroorqanizmlər faqositin daxilində uzun müddət öz həyat fəaliyyətlərini qoruyub saxlaya bilir. Faqositozun bu forması *natamam* faqositoz adlanır. Faqositoz prosesi müxtəlif səbəblərdən pozula bilər :

*Faqositoz obyektinin xüsusiyyətləri ilə əlaqədar olan pozulmalar.* Bir sıra infeksion xəstəliklərin törədiciləri (vərəm mikobakteriyaları, toksoplazma, brusella, listeriyalar, lepra, ibtidailərin bir çox növləri) faqosomda yerləşərək, xüsusi maddələr ifraz edir. Bu maddələr faqosomun lizosomla birləşməsini, yəni faqolizosomun formalaşmasını çətinləşdirir və ya qeyri-mümkün edir. Bu zaman makrofaqlar daim fəal vəziyyətdə olur, lizosomal möhtəviyyat ətraf toxumaya ifraz edilir və bununla da iltihabın başa çatması ləngiyir, xronik gedişə malik olur.

Bəzən faqositlər qeyri-üzvi birləşmələrin kristallarını və toz hissəciklərini (kvars, asbest, sement və s.) udaraq, onları nə həzm, nə də utilizasiya edə bilir. Bu zaman lizosomlar zədələnir, kristal və toz hissəcikləri məhv olmuş makrofaqlardan yenidən toxumalara keçir, burada onlar yeni makrofaqlar tərəfindən udulur və beləliklə, proses yenidən təkrarlanır. Makrofaqların daim məhv olması və onlardan toxumalara lizosom möhtəviyyatının ifrazı xronik iltihab və skleroz törədir. Ağciyərlərin pnevmokoniozlar (silikoz, antrakoz, asbestoz və s.) adlanan xəstəliklərinin inkişafında bu mexanizm başlıca rol oynayır.

*Opsonizasiyanın pozulması.* Bu proses bir neçə səbəbdən pozula bilər: a) immunodefisitlər (IgG sintezinin pozulması); b) komplement sisteminin fəallaşmasının pozulması (C3b defisiti); c) kollektin defisiti; d) fibronektin çatışmazlığı; e) splenoektomiya (taftsin defisiti).

*Faqositlərin kəmiyyət və keyfiyyət dəyişiklikləri ilə əlaqədar olan pozulmaları.*Bunlara aiddir:

* sümük iliyində qranulositar sələf hüceyrələrin proliferasiyasının və yetişməsinin pozulması. Məsələn, Kostman xəstəliyi, ailəvi diskeratoz və s. zamanı;
* adheziya molekullarının və onların liqandlarının defisiti. Məsələn, selektinlərin, Sialil-Levis X-in və s. defisiti;
* faqositlərdə mikrofilamentlərin pozulmaları.Aktinin polimerləşmə qabiliyyətinin pozulması nəticəsində leykositlərin miqrasiyası və faqositoz obyektinin udulması prosesi pozulur. Məsələn, *“tənbəl” leykositlər sindromu* zamanı;
* faqositlərdə mikroborucuqların pozulmaları. *Çediak-Xiqaşi sindromu* zamanı müşahidə olunur.Xəstəliklizosomal membran nəqlini tənzimləyən zülalı – LYST-proteinini *(LYSosomal Traffiking regulator)* kodlaşdıran genin mutasiyası olub, autosom-resessiv yolla ötürülür.
* leykositlərin bakterisid sisteminin pozulması, məsələn, NADFH-oksidazanın defisiti (*irsi* *xronik qranulematoz xəstəlik* inkişaf edir); qlükoza-6-fosfatdehidrogenazanın defisiti (pentoz sikli və sərbəst radikalların generasiyası pozulur); mieloperoksidaza defisiti (mikrobun hüceyrə membranının halogenizasiyasının pozulması ilə özünü göstərir) və s.;
* lizosomal fermentlərin pozulmaları, nəticədə natamam faqositoz baş verir;
* faqositlərin enerji ilə təchizatının pozulması, bu zaman enerji sərfi ilə gedən proseslər (miqrasiya, xemotaksis, endo- və ekzositoz) pozulur. Məsələn, Alder xəstəliyi (leykositlərdə polisaxarid metabolizminin irsi pozulması) zamanı.

Floqogen amilin zərərsizləşdirilməsindən sonra iltihab zonasının məhdudlaşmasına və onun yeni, sağlam toxuma ilə əvəz olunmasına doğru yönələn proseslər baş verir. Birləşdirici toxuma hüceyrələri – poliblastlar və ya limfoid hüceyrələr, kiçik damarların adventisiya və endotel hüceyrələri, limfatik düyünlərin retikulyar hüceyrələri çoxalmağa başlayır. Bu hüceyrələrin diferensiasiyası zamanı yetkin fibroblastlar, fibrositlər, tosqun, plazmatik hüceyrələr və yeni kapillyarlar əmələ gəlir.

Bunlar ümumi və yerli tənzimləyici amillərin nəzarəti altında reallaşır. Bu amillər proliferasiyanı həm stimulə, həm də ləngidə bilir. Proliferasiya stimulyatorları toxumalara qan plazmasından keçir və ya onlar iltihab ocağında yerləşən hüceyrələrdən azad olur. Bunlara epidermisin böyümə amilini (EGF), fibroblastların böyümə amilini (FGF), şiş nekrozu amilini, insulinəbənzər böyümə amilini (somatomedinlər) və s. göstərmək olar. Bu stimulyatorların təsiri hüceyrədaxili proteinkinazaların (proteinkinaza C və tirozin proteinkinaza) fəallaşması ilə reallaşır. Proliferasiya inhibitorlarına TGF-β, IL-10 və s. aiddir. Əvvəllər proliferasiya inhibitoru olan böyümə amilləri keylonlar adlandırılırdı. İltihab ocağında hüceyrələrin zədələnməsi və məhvi zamanı toxumalarda keylonların qatılığı azalır, nəticədə keylonların kambial hüceyrələrə ləngidici təsiri zəifləyir. Beləliklə, hüceyrələrin bölünməsi, artıb çoxalması üçün əlverişli şərait yaranır.

İltihabın başa çatmasında fibroblastlar və endoteliositlər mühüm rol oynayır. İltihab zonasınıın fibroblastlarla əhatə olunması və neoangiogenez prosesi bu mərhələdə başa çatır. Fibroblastların miqrasiyası kollagenin parçalanma məhsulları, interleykin-1, fibronektin və s. maddələr vasitəsilə baş verir. Fibroblastlar somatomedinin (hepatositlərdə sintez olunur) və PAF-ın təsiri altında çoxalır. Yetkin fibroblastlar hüceyrəarası maddənin komponentlərini – kollagen, elastin, qlikozaminqlikan və s. sintez edir.

İltihab ocağı ətrafındakı zədələnməmiş kapillyarlardan iltihab zonasına miqrasiya edən endoteliositlər isə *angiogenez* prosesinə başlanğıc verir. Belə ki, zədələnməmiş damarın bazal membranı proteolitik deqradasiyaya uğrayır, endotel hüceyrələr buradan angiogen stimulun (makrofaqlardan sintez olunan VEGF, FGF-β) təsiri ilə oksigen qradientinin az olduğu tərəfə miqrasiya edir. Miqrasiya etmiş endoteliositlər proliferasiya və diferensiasiya edərək, damar mənfəzini formalaşdırır. Damarın bazal membranı isə birləşdirici toxuma hüceyrələri tərəfindən sintez olunur.

Beləliklə, toxumaların reparasiyası aşağıdakı proseslər hesabına baş verir:

* parenxima hüceyrələrinin proliferasiyası (məhv olmuş hüceyrələrin eyni tipli hüceyrələrlə əvəz olunması);
* birləşdirici toxuma hüceyrələrinin (fibroblastların, makrofaqların, limfositlərin) miqrasiyası və proliferasiyası;
* hüceyrədənkənar matriks zülallarının sintezi.

Kəskin iltihabın nəticəsi müxtəlif ola bilər:

* *struktur və funksiyanın tam bərpası* Bu zaman toxumaların funksional-morfoloji elementləri bərpa olunur;
* *çapıq toxumanın əmələ gəlməsi.*Zədələnmə geniş nahiyəni əhatə etdikdə birləşdirici toxuma ilə əvəz olunaraq, çapıq əmələ gəlir.
* *kəskin iltihabın xronik hala keçməsi.*

Xronik iltihab uzun müddət (həftələr, aylar, illərlə) davam edərək, mononuklear hüceyrə infiltrasiyası, qranulemanın əmələ gəlməsi, fibroz kapsulun yaranması və iltihab ocağının mərkəzində nekrozun inkişafı ilə səciyyələnir. Xronik iltihab birincili və ikincili ola bilər. Bəzən iltihab başlanğıcdan xronik gedişli olur (birincili xronik iltihab), digər hallarda isə kəskin iltihabın nəticəsi olaraq inkişaf edir (ikincili xronik iltihab). Birincili xronik iltihabın inkişaf səbəblərinə aiddir:

* *bəzi infeksiyalar* (vərəm mikobakteriyaları, lepra, solğun treponema və s.). Bunlar ləng tipli hiperhəssaslıq reaksiyalarına səbəb olmaqla qranulematoz iltihab törədir;
* *zərərli (ekzogen və endogen) amillərin uzun müddət təsiri.* Məsələn, makrofaqlar tərəfindən parçalanmayan silikatla, asbestlə (ekzogen amillər) daima inhalyasiya ağciyərlərdə xronik iltihabın inkişafı ilə nəticələnir; xronik olaraq plazmada lipidlərin artması isə endogen amil rolunu oynayaraq, aterosklerozun inkişafına səbəb olur;
* *autoimmun xəstəliklər.* Autoantigenlər daima immun reaksiyalar törədərək, toxumalarda xronik zədələnməyə və iltihaba səbəb olur (məsələn, revmatoid artrit zamanı).

Xronik iltihabın patogenezinin əsasını natamam faqositoz təşkil edir. Bu zaman floqogen amil orqanizmdən kənarlaşdırıla bilmir. Xronik iltihabın əsas hüceyrələri *makrofaqlar, limfositlər, plazmatik hüceyrələr və eozinofillərdir.* Məlumdur ki, kəskin iltihabın başlanmasından 24-48 saat sonra monositlər adheziya molekullarının və xemokinlərin təsiri altında qandan zədələnmə zonasına miqrasiya edərək, *makrofaqlara* diferensiasiya edir. Xronik iltihabın patogenezində əsas mərhələ makrofaqların fəallaşmasının uzun müddət davam etməsidir. Belə fəallaşma sensibilizə olunmuş T-limfositlərdən ifraz olunan sitokinlər (xüsusilə də *interferon-γ),* bakterial endotoksinlər, kəskin iltihab zamanı yaranan bir sıra mediatorlar və fibronektin kimi ekstrasellülar matriks zülalları vasitəsilə baş verir. Aktivləşmiş makrofaqlar isə bir sıra mediatorlar: turş və neytral proteazalar, komplement komponentləri (C1-C5), laxtalanma amilləri (V, VIII amillər), oksigenin aktiv formaları, NO, eykozanoidlər, sitokinlər (IL-1, TNF), böyümə amilləri (FGF, PDGF, TGF-β) sintez edərək, xronik iltihab üçün səciyyəvi olan toxuma destruksiyasına, angiogenezə, fibroza və s. səbəb olur.

Xronik iltihabın inkişafında *limfositlər, plazmatik hüceyrələr və eozinofillər* dəiştirak edir*. Limfositlər* xemotaksinlərin köməyi ilə iltihab ocağına miqrasiya edir. Xronik iltihab zamanı T-limfositlərlə makrofaqlar daim qarşılıqlı əlaqədə olur *(resiprok əlaqə).* T-limfositlər antigentəqdimedici hüceyrələr (makrofaqlar, dendrit hüceyrələr) tərəfindən ifraz edilən IL-12 vasitəsilə fəallaşır. Bu zaman limfositlərdən azad olan IFN-γ monosit və makrofaqları aktivləşdirir. Makrofaqlar da öz növbəsində IL-1 və TNF-α kimi sitokinlər ifraz edərək, digər hüceyrələri və limfositləri fəallaşdırır. Nəticədə iltihab ocağında zədələnmə törədən floqogen amili zərərsizləşdirmək üçün makrofaq və T-hüceyrələr bir-birini fəallaşdırır. Beləliklə, makrofaqlar nəinki xronik iltihaba başıanğıc verir, eləcə də burada baş verən prosesləri əlaqələndirir, ekssudatın tərkibinə daxil olan bütün hüceyrələrlə kompleks şəkildə fəaliyyət göstərir.

*Plazmatik hüceyrələr* B-limfositlərin aktivləşməsi nəticəsində yaranır, iltihab zonasındakı antigenlərə və ya dəyişən toxuma komponentlərinə qarşı anticisim hazırlayır. *Eozinofillər* isə parazitar infeksiyaların və IgE sintezi ilə müşayiət olunan allergik reaksiyaların gedişində fəal iştirak edir.

*Qranulema* – xronik iltihabın morfoloji əsası olub, fibroz kapsula malik və limfositlərlə əhatə olunmuş makrofaqlar toplusudur. IFN-γ-nın təsiri altında dəyişilmiş makrofaqlar epitel hüceyrələrinə bənzədiyinə görə bəzən epitelioid histiositlər adlanır. Epitelioid hüceyrələr bir-biri ilə birləşərək, multinuklear, at nalına bənzər nəhəng hüceyrələr (Lanqhans hüceyrələri və s.) əmələ gətirir. Bu hüceyrələrdə lizosomlar olmadığı üçün faqositoz prosesi tam axıra qədər gedə bilmir. Qranulema xronik iltihabın gedişində məhv edilə bilməyən hüceyrədaxili mikroorqanizmlərin udulmasına və təcrid edilməsinə xidmət edir. Nəticədə iltihab uzunmüddətli xarakter alaraq, xronik gedişli olur. Qranulematoz iltihaba vərəm, cüzam, sifilis, sarkoidoz və Kron xəstəliyində rast gəlinir.

Iltihabın yerli və ümumi əlamətləri ayırd edilir. İltihabın **yerli əlamətlərinə** qızartı (rubor), şişkinlik (tumor), ağrı (dolor), temperaturun yüksəlməsi (calor), funksiyaların pozulması (functio laese) aiddir.

***Rubor*** – qızartının əmələ gəlmə səbəbləri: arterial hiperemiya; arteriolların və prekapillyarların sayının artması, eləcə də onların genişlənməsi; fəaliyyətdə olan kapillyarların sayının artması; venoz qanın “arterializasiyası”.

***Tumor*** – şişkinliyin əmələ gəlmə səbəbləri: arterial və venoz hiperemiyanın inkişafı nəticəsində toxumaların qanla dolması; limfa dövranı çatışmazlığı; iltihab ocağında ekssudasiya.

***Dolor*** – ağrının yaranma səbəbləri: iltihab mediatorlarının (histamin, serotonin, kininlər) hissi sinir reseptorlarına təsiri; H+ və K+ ionlarının, turş metabolitlərin (laktat, piruvat və s.) yüksək qatılığılının hissi sinir uclarının həssaslığını yüksəltməsi; kapillyar nəbzin yaranması (hissi sinir uclarının mexaniki qıcıqlanmasına və *pulsasiyaedici ağrının* yaranmasına səbəb olur).

***Calor*** – iltihab zonasında temperaturun artmasının səbəbləri: arterial hiperemiya nəticəsində iltihab ocağına gətirilən isti qanın çoxalması; maddələr mübadiləsinin sürətlənməsi nəticəsində ayrılan istilik enerjisinin artması; oksidləşmə və fosforlaşma prosesləri arasında əlaqənin pozulması nəticəsində ayrılan istilik enerjisinin ATF sintezindən üstün olması.

***Functio laese*** – orqan və toxumaların funksiyasının pozulmasının səbəbləri: orqan və ya toxumanın struktur zədələnmələri;ağrı hissinin yaranması; neyroendokrin tənzimlənmənin pozulması.

İltihab üçün xarakterik olan **ümumi əlamətlər** aşağıdakılardır:

***Qızdırma*** neytrofil və makrofaqlar tərəfindən ifraz olunan leykositar pirogenlərin (IL-1,6, TNF-α, və s.) istilik tənzimi mərkəzinə təsiri nəticəsində inkişaf edir.

***Leykositoz.*** Bu reaksiyanın əsasını qırmızı sümük iliyinin ehtiyat sahəsindən qana leykositlərin keçməsi (IL-1 və TNF təsiri), eləcə də koloniyastimuləedici amilin təsiri altında leykopoezin stimulyasiyası təşkil edir. İrinli mikroorqanizmlər tərəfindən törənən kəskin iltihab zamanı leykositoz periferik qanda neytrofillərin miqdarının artması (mütləq neytrofiliya) və leykositar formulun sola meyli ilə xarakterizə olunur.

***Qanda “kəskin faza zülalları”nın qatılığının artması.*** İltihab zamanı qan plazmasında bu zülalların qatılığı 50%-ə qədər artır. Onlar əsasən qaraciyərdə iltihab ocagından qana daxil olan alterasiya məhsullarının; IL-1-in (IL-6-nın sintezini artırmaqla) və TNF-α-nın təsiri altında əmələ gəlir. Kəskin faza zülallarına α-antitripsin, haptoqlobin, seruloplazmin, C-reaktiv zülal, fibrinogen və s. aiddir. Onların hamısı müdafiə əhəmiyyəti daşıyır. Kəskin faza zülalları ilk növbədə antimikrob və antioksidant xassəyə malikdir. Bundan əlavə, bu zülallar sink, dəmir, mis ionlarını özünə birləşdirərək, makrofaqlara ötürür və beləliklə, mikroorqanizmlərin çoxalmasının qarşısını alır. Müəyyən olunmuşdur ki, bu kationlar mikroorqanizmlərin, xüsusilə də qrammənfi bakteriyaların çoxalması üçün zəruri komponentlərdir.

***İntoksikasiya*** alterasiya və pozulmuş mübadilə məhsullarının iltihab ocağından qana keçərək, orqanizmə yayılması ilə əlaqədardır. İntoksikasiyanın ağırlığı zədələyici amilin, əsasən də infeksion amilin xüsusiyyətləri ilə müəyyən olunur. Yuxululuq, ümumi zəiflik, anoreksiya (TNF-α-nın təsirindən yaranır, bəzən onu kaxektin də adlandırırlar) və s. əlamətlərlə özünü göstərir.

***EÇS-in artması.*** İltihab zamanı EÇS-in artması səbəblərinə aiddir: disproteinemiya; qanın fiziki-kimyəvi parametrlərinin dəyişməsi.

Hər bir tipik patoloji prosesdə olduğu kimi, iltihab zamanı da zərərli və faydalı dəyişikliklər vəhdət təşkil edir, yəni zədələnmə ilə yanaşı, orqanizmin mühafizə mexanizmlərinin səfərbərliyi baş verir. Bu baxımdan iltihabın orqanizm üçün müsbət, eləcə də mənfi xüsusiyyətləri ayırd edilir. İltihabın orqanizm üçün əhəmiyyəti ondan ibarətdir ki, bu prosesin inkişafı nəticəsində zədələnmə ocağı məhdudlaşır, yəni bioloji və mexaniki baryer yaranır. Bioloji baryer funksiyası bakteriyaların lizisi, parçalanma məhsullarının deqradasiyası (faqositoz hesabına) yolu ilə həyata keçirilir. Mexaniki baryer iltihab ocağında limfanın laxtalanması, zədələnmiş toxuma ilə normal toxuma arasındakı sərhəddə birləşdirici toxuma hüceyrələrinin çoxalması (demarkasiya) ilə əldə olunur. Bütün bunlar mikrobların, pozulmuş mübadilə məhsullarının qana sorulmasının və orqanizmə yayılmasının qarşısını alır. Eksudasiyanın hesabına iltihab ocağında toksik məhsulların qatılığı azalır. İltihab sahəsi toksik maddələri təkcə tutub saxlamır, həm də onların detoksikasiyasını təmin edir. İltihab immunitetin formalaşmasını stimulə edir. Belə ki, floqogen amil antigen təbiətli olarsa, iltihab immun cavabla davam edir.

İltihab orqanizmdə ağır pozulmalara səbəb ola bilər, bu isə onun lokalizasiyasından, tutduğu sahədən və mənşəyindən asılıdır. Belə ki, iltihabın beyin toxumasında inkişafı orqanizm üçün daha təhlükəlidir, autoimmun mənşəli iltihabın müalicəsi çətin və mürəkkəbdir. İltihab ocağında orqanizmin öz hüceyrələri (spesifik mühafizə funksiyası yerinə yetirən və iltihab ocağında olan parenximatoz hüceyrələr) də məhv olur. Bəzi hallarda alterasiya üstünlük təşkil edir, toxumanın qidalanması pozulur, hipoksiya və intoksikasiya inkişaf edir. Ekssudasiyanın inkişafı da orqanzim üçün zərərli ola bilər. Belə ki, ekssudatın toplanması sinir uclarını sıxmaqla güclü ağrı hissiyyatına, funksional pozulmalara, bəzi hallarda isə müxtəlif orqanların yerdəyişməsinə səbəb ola bilər.

**QIZDIRMA**

**QIZDIRMANIN ETİOLOGİYASI VƏ PATOGENEZİ**

***Qızdırma*** tipik patoloji proses olub, ali homoyoterm orqanizmlərin müxtəlif amillərin təsirinə qarşı daxili mühit temperaturunun yüksəlməsi ilə cavab verdiyi mühafizə-uyğunlaşma reaksiyasıdır. Qızdırma müxtəlif infeksion və qeyri-infeksion amillərin təsirindən yarana bilər. Etiologiyasından asılı olmayaraq bütün qızdırma reaksiyalarının inkişafında eyni mexanizmlər və ümumi qanunauyğunluqlar mövcuddur.

**Qızdırmanın etiologiyası.** Digər tipik patoloji proseslər kimi, qızdırma da polietiolojidir. Qızdırma əmələ gətirən maddələr pirogen (yunanca “*pyr” –* “pyretos”və ya “pyros” – alov, od – istilik daşıyan) adlanır. Pirogen maddələrin təsnifatı müxtəlif prinsiplərə əsaslanır və aşağıdakı formaları ayırd edilir: *infeksion və qeyri-infeksion;* *təbii və süni;* *ekzogen (birincili) və endogen ( ikincili).*

*İnfeksion pirogen amillərə* (bunlar həm birincili, həm də ekzogen sayılır) qram-mənfi bakteriyaların endotoksinləri (lipoid A-toksin fraksiyası pirogen təsirə malikdir), qram-müsbət bakteriyaların (difteriya, tetanus və s.) ekzotoksinləri, patogen göbələklərin həyat fəaliyyəti məhsulları, rikketsiyalar və viruslar aiddir. *Qeyri-infeksion pirogenlər* toxumaların mexaniki zədələnmələri (kəsilmə, əzilmə, təzyiq və dağılma), nekrozu (miokard infarktı), aseptik iltihablar, hemoliz və s. zamanı yaranır. Qeyri-infeksion qızdırmalar həmçinin orqanizmin immunpatoloji və allergik vəziyyətləri, diaqnostik və müalicə məqsədilə zərdabların orqanizmə yeridilməsi, qanköçürmələr və bədxassəli şişlərin metastazları əlaqədar da inkişaf edə bilər. *Təbii pirogen maddələr* ya təbiətdə mövcud olduqları, ya da qeyri-pirogen maddələrdən təbii yolla yarandıqları üçün belə adlanırlar. *Süni pirogen maddələr*isə bakteriya toksinlərindən alınır və müalicə məqsədilə tətbiq olunur (piroterapiya). *Ekzogen (birincili) pirogen maddələr* orqanizmə ətraf mühitdən daxil olur. Bu pirogenlər termostabil maddələrdir və bir çox mikroorqanizmlərin endotoksinlərinin tərkibinə daxildir. Ekzogen pirogen maddələr kimyəvi tərkibinə görə A-lipoidi olan lipopolisaxaridlər qrupuna aiddir. Ekzogen pirogenlər qızdırmanın inkişafında etioloji amil hesab edilsə də, onlar termorequlyasiya mərkəzinə birbaşa təsir göstərə bilmir. Bunu ekzogen pirogen maddəni vena daxilinə yeritdikdən 45-90 dəqiqə sonra bədən temperaturunun yüksəlməsi bir daha təsdiq edir. Belə ki, bu müddətdə ekzogen pirogen maddənin təsirindən endogen pirogenlər sintez olunur. Ona görə də bu maddəni hipotalamusun preoptik sahəsinə (temperatur tənzimi mərkəzinə) yeritdikdə bədən hərarəti dərhal yüksəlmir. Ekzogen pirogenləri orqanizmə təkrar yeridildikdə isə onların təsir effekti zəifləyir və tolerantlıq inkişaf edir.

*Endogen (ikincili) pirogen maddələr* orqanizmin bütün faqositar qabiliyyətə malik olan hüceyrələrində (neytrofil və monositlər, alveolyar və peritoneal makrofaqlar, qaraciyərin və dalağın retikuloendotelial sistem hüceyrələri və s.) əmələ gəlir. Endogen pirogenlər (*IL-1, 6, TNF-alfa*) hüceyrələrdə hazır şəkildə olmur, onlar yalnız müvafiq stimullaşdırıcı amilin (ekzogen pirogenlər) təsirindən yaranmağa başlayır. Endogen pirogenlərin yaranmasında limfositlər də rol oynayır. Belə ki, T-limfositlərdə *IFN-γ, TNF-α* və s. pirogen maddələr sintez olunur. Bu maddələr termolabildir, növ spesifikliyinə malik deyil və orqanizmə təkrarən yeridilən zaman tolerantlıq yaratmır. Endogen pirogenləri vena daxilinə yeritdikdən bir neçə dəqiqə sonra temperatur yüksəlir. Bu maddələri çox az dozada hipotalamusun preoptik sahəsinə yeritdikdə isə dərhal bədən temperaturunun davamlı yüksəlməsi baş verir.

**Qızdırmanın patogenezi.** Ali homoyoterm orqanizmlərdə bədən temperaturunun sabitliyi mərkəzi sinir sistemi ilə tənzimlənir. İstilik tənzimi orqanizmdə istiliyin yaranması və xaricə verilməsi arasındakı tarazlıq hesabına reallaşır. Günün müxtəlif vaxtlarından asılı olaraq bədən temperaturu dəyişir (sirkad ritm). Belə ki, orqanizmdə minimal temperatur gecə saat 3-4 arası, maksimal hərarət isə axşam saat 17-18 radələrində qeydə alınır. Bədən temperaturuna hərəki və fiziki fəallıq, emosiyalar və mensturasiya sikli də təsir göstərir. Uşaqlarda ilk 2 il ərzində sirkad ritm olmur.

Termorequlyasiya mərkəzi hipotalamusun ön (preoptik sahə) və arxa (dorso- və ventromedial nüvələr) nahiyələrində yerləşir. Funksional xüsusiyyətlərinə görə burada 4 qrup neyronlar ayırd edilir:

* *"termostat" neyronları –* termohəssas neyronlar qrupu olub, hipotalamusdan keçən qanın temperaturu haqqında məlumatı qəbul edir. Buraya dəridən və daxili orqanların termoreseptorlarından da məlumat daxil olur;
* *temperaturu "müəyyənləşdirici mərkəz”in neyronları* *–* bu neyronlar qrupu termohəssas deyil, əsas vəzifəsi orqanizmin temperatur homeostazını (proqramlaşdırılmış temperatur səviyyəsi) sabit saxlamaqdır. Dərinin temperatur səviyyəsi haqqında məlumat “termostat”dan “müəyyənləşdirici mərkəz”in neyronlarına ötürülür. Bu məlumat proqramlaşdırılmış səviyyə ilə müqayisə olunur. Əgər termostatdan ötürülən orta temperatur “müəyyənləşdirici mərkəz”in temperatur səviyyəsindən yüksək olarsa, onda istilikyaranma mərkəzi neyronlarının fəaliyyəti ləngiyir, istilikvermə mərkəzi neyronları isə oyanır. Əksinə, “termostat”ın temperaturu “müəyyənləşdirici mərkəz”in hərarətindən aşağı olarsa, istilikyaranma mərkəzinin aktivləşməsi, istilikvermə mərkəzinin isə ləngiməsi baş verir;
* *istilikyaranma mərkəzinin neyronları* *–* hipotalamusun arxa şöbəsində yerləşir. Bu neyronların oyanması istiliyin yaranması proseslərini artırır;
* *istilikvermə mərkəzinin neyronları –* hipotalamusun ön şöbəsində (preoptik sahədə) yerləşir. Bu mərkəzin oyanması istiliyin orqanizmdən verilməsini sürətləndirir.

Qızdırma zamanı orqanizmdə ekzogen pirogenlərin təsirindən endogen pirogen maddələr yaranır. Endogen pirogenlərin yaranması qızdırmanı törədən səbəblərdən asılı olmayaraq, onun inkişafında əsas patogenetik amil sayılır. Müəyyən edilmişdir ki, bu maddələrdən IL-1,6 və TNF çox güclü, interferon, kation zülalları və qranulositar-makrofaqal koloniyastimuləedici amil isə nisbətən zəif pirogen aktivliyə malikdir. IL-1 hipotalamusda temperaturu "müəyyənləşdirici mərkəz”in neyronlarında spesifik membran reseptorları ilə birləşərək, fosfolipaza A2-nin fəallaşmasına səbəb olur. Bu fermentin köməyi ilə membran fosfolipidlərindən araxidon turşusu ayrılır ki, ondan da siklooksigenazanın iştirakı ilə E1 və E2  prostaqlandinləri sintez edilir. Prostaqlandinlərin təsiri altında “termostat”dan gələn impulslara qarşı “müəyyənləşdirici mərkəz”in neyronlarının həsaslığı azalır və qıcıq qapısı yuxarı qalxır. Həmçinin, prostaqlandinlər “müəyyənləşdirici mərkəz”in neyronlarında adenilatsiklaza fermentini fəallaşdırır, fosfodiesterazanı inhibə etməklə s.AMF-in miqdarını artırır. Nəticədə neyronlarda maddələr mübadiləsi sürətlənir. Bu zaman “müəyyənləşdirici mərkəz” öz işini yenidən qurur, yəni termostatdan ötürülən temperatur haqqındakı məlumat “müəyyənləşdirici mərkəz”in neyronları tərəfindən aşağı temperatur kimi qəbul edilir. Bu isə öz növbəsində temperaturun yüksəlməsi üçün standart reaksiyalarla – istilikyaranma mərkəzinin fəallaşması və istilikvermə mərkəzinin ləngiməsi kimi dəyişikliklərlə nəticələnir.

IL-1 pirogen təsirdən başqa bir çox bioloji effektlər: immun cavab reaksiyalarında iştirak edir, leykositoza səbəb olur, "kəskin faza" zülallarının sintezini artırır, mialgiya, yuxululuq, iştahanın azalması və s. bu kimi dəyişikliklər də törədir.

**Qızdırmanın mərhələləri.** Qızdırmanın inkişafında aşağıdakı mərhələlər ayırd edilir :

* *temperaturun yüksəlməsi* *(st. incrementi);*
* *temperaturun yüksək səviyyədə qalması* *(st. fastigi);*
* *temperaturun enməsi* *(st. decrementi).*

***Qızdırmanın yüksəlməsi mərhələsi*** istilikyaranma proseslərinin istilikvermədən üstün olması ilə xarakterizə olunur. Bu zaman istilik hasilatı qaraciyərdə, əzələlərdə və digər orqanlarda oksidləşmə proseslərinin qüvvətlənməsi hesabına kəskin artır (əzələ yığılması ilə əlaqəli olmayan termogenez). Simpatoadrenal sistemin aktivləşməsi nəticəsində periferik damarlarda spazm baş verir, tükləri qaldıran saya əzələlərin yığılması ilə əlaqədar insanlarda "qaz dərisi" əlaməti müşahidə edilir. Bədən səthinin soyuması haqqında məlumatlar termorequlyasiya mərkəzinə, oradan da mərkəzi sinir sisteminin ali şöbəsinə ötürülür. Nəticədə qabıqaltı hərəki mərkəzlərdə oyanıqlıq yaranır, skelet əzələlərinin tonusu kəskin artır və əzələ titrəməsi baş verir (əzələ termogenezi). Bu zaman ayrılan enerji bədən temperaturunun yüksəlməsinə xidmət edir. I mərhələdə temperaturun yüksəlməsi nə qədər kəskin olursa, əzələ titrəməsi də bir o qədər intensiv xarakter daşıyır.

Bəzi xəstəliklərdə temperatur sürətlə yüksəlir, 2-3 saat ərzində ən yüksək səviyyəyə çatır (malyariya, krupoz pnevmoniya, skarlatina və s.). Bir çox xəstəliklərdə isə temperatur tədricən artır.

Müəyyən edilmişdir ki, orqanizm temperaturun həddən artıq yüksəlməsinin qarşısını alan *endogen**antipiretik**sistemə* malikdir. Bu proses *arginin-vazopressin* sistemi vasitəsilə həyata keçirilir. Eksperimental şəraitdə arginin-vazopressin qarışığını beynin ön arakəsməsi nahiyəsinə yeritməklə qızdırma reaksiyasını zəiflətmək olar. Qızdırmanın məhdudlaşdırılmasında arginin-vazopressin sistemindən başqa AKTH, qlükokortikoidlər, melanostimuləedici hormon və angiotenzin-2 də rol oynayır. Steroid hormonların antipiretik xüsusiyyəti lipokortin effekti, yəni fosfolipaza A2 fəallığını azaltmaqla membranstabilləşdirici təsiri ilə əlaqədardır. Bu zaman nəticə etibarilə termorequlyasiyanın əsas mediatoru olan prostaqlandinlərin sintezi pozulur.

***Bədən hərarətinin yüksək səviyyədə qalması mərhələsində*** orqanizmdə istilik hasilatı ilə istiliyin verilməsi arasında dinamik tarazlıq daha yüksək səviyyədə yaranır. Bu zaman periferik damarlar genişləndiyindən dəri qızarır (xüsusən üzün dərisi), isti və quru olur. Tənəffüs tezləşir, üşütmə və “qaz dərisi” əlamətləri aradan qalxır.

***Temperaturun enməsi mərhələsi*** orqanizmdə ikincili pirogenlərin yaranmasının azalması nəticəsində baş verir. Onların temperatur tənzimi mərkəzinə təsiri aradan qalxdığından “müəyyənləşdirici mərkəz”in fəaliyyəti normal səviyyəyə qayıdır. Bu isə istilikvermə mərkəzinin fəallaşmasına, istilikyaranma mərkəzinin isə ləngiməsinə səbəb olur. Orqanizmdə istiliyin verilməsinin güclənməsi periferik damarların genişlənməsi və tər ifrazının artması hesabına mümkün olur. Bu zaman istilikvermə prosesi istilikyaranmadan üstün olur. Nəticədə bədən hərarətinin enməsi baş verir.

Temperaturun enməsinin 2 növü ayırd edilir: *kritik enmə* – bədən hərarətinin bir neçə saat ərzində kəskin enməsinə deyilir; *litik enmə* – temperaturun normal səviyyəyə enməsi tədricən (bir neçə gün ərzində) baş verir. Temperaturun kritik enməsi qocalarda və ürək-damar çatışmazlığı olan xəstələrdə arterial təzyiqin kəskin azalması və kollaps kimi təhlükəli ağırlaşma ilə nəticələnə bilər.

**Qızdırmanın növləri.** Qızdırmanı *etiologiyasına, bədən temperaturunun yüksəlmə dərəcəsinə, davametmə müddətinə və temperaturun gün ərzindəki dinamikasına görə* təsnif etmək olar. *Etiologiyasına görə* qızdırmanın infeksion və qeyri-infeksion olmaqla iki növü ayırd edilir. *Bədən temperaturunun yüksəlmə dərəcəsinə görə* qızdırma aşağıdakı formalarda olur: 1) zəif və ya subfebril qızdırma (37-38ºC); 2) mülayim və ya febril qızdırma (38-39ºC); 3) yüksək və ya piretik qızdırma (39-41ºC); 4) çox yüksək və ya hiperpiretik qızdırma (41ºC və daha yüksək). *Davametmə müddətinə görə* qızdırmanın kəskin (2 həftəyə qədər), yarımkəskin (6 həftəyə qədər) və xronik (6 həftədən çox) formalarını ayırd edirlər.

*Daimi qızdırma* *(febris continua*) – səhər və axşam temperaturları arasındakı fərq 1ºC-dən çox olmur. Qızdırmanın bu forması krupoz pnevmoniya, səpgili yatalaq, qarın yatalağının I mərhələsi və s. xəstəliklərdə müşahidə edilir.

*Zəiflədici qızdırma* *(febris remittens*) – səhər və axşam temperaturları arasındakı fərq 1-2ºC arasında dəyişir. Əsasən bir çox virus və bakterial infeksiyalarda, vərəm, ocaqlı pnevmoniya, ekssudativ plevrit, qarın yatalağının II mərhələsi və s. xəstəliklərdə müşahidə edilir.

*Fasiləli qızdırma* *(febris* *intermittens*) zamanı qızdırma tutmaları qızdırmasız dövrlərlə əvəz olunur, yüksək temperatur isə bir neçə saat davam edir. Bu tip qızdırma əsasən malyariya xəstəliyinə xas olub, törədicinin növündən asılı olaraq 3 gündən bir, günaşırı və ya hər gün qızdırma tutmaları təkrarlana bilər.

*Üzücü və ya hektik qızdırma (febris hectica*) – səhər və axşam temperaturları arasındakı fərq 3-5ºC arasında dəyişir. Qızdırmanın bu növünə ağır gedişli kavernoz vərəm, sepsis, daxili orqanların absesləri və s. patologiyalarda təsadüf edilir.

*Təhrifolunmuş qızdırma* *(febris inversa*) – xəstədə bədən temperaturu gün ərzində bir neçə dəfə dəyişir, temperaturun səviyyəsi səhər saatlarında axşama nisbətən yüksək olur (sepsis, vərəm, brusellyoz və s.).

*Qeyri-müntəzəm qızdırma* *(febris irregularis*) – temperaturun səhər və axşam tərəddüdləri müxtəlif günlərdə bir-birindən fərqlənir (revmatizm, endokardit, vərəm və s.).

*Qayıdan qızdırma* *(febris recurrens*) zamanı bir neçə gün davam edən qızdırmalı və qızdırmasız dövrlərin növbələşməsi baş verir. Bu tip qızdırma əsasən qayıdan yatalaq xəstəliyi üçün xarakterikdir.

*Dalğavari qızdırma* *(febris indulans*) temperaturun dövri olaraq artması və azalması ilə xarakterizə edilir (brusellyoz, limfoqranulematoz və s.).

Bəzən bədən hərarətinin qısamüddətli yüksəlməsi (37,5-38ºC-dən çox olmayaraq) baş verir *(febris* *ephemera*). Belə qızdırma bir çox sinir-endokrin pozulmalar, bəzi xronik infeksiyalar, qanköçürmə və venadaxili inyeksiyalar zamanı müşahidə edilə bilər.

**QIZDIRMA ZAMANI MADDƏLƏR MÜBADİLƏSİNİN VƏ ORQANİZMİN FUNKSİYALARININ DƏYİŞMƏSİ**

Pirogen amillərin təsirindən bədən temperaturunun yüksəlməsi ilə yanaşı, orqanizmdə digər dəyişikliklər də baş verir. Qızdırma zamanı maddələr mübadiləsi mühüm dəyişikliklərə məruz qalır. Orqanizmdə oksidləşmə prosesləri sürətlənir və əsas mübadilə artır. Belə ki, bədən hərarəti 1ºC yüksəldikdə *əsas mübadilə* 10-12% artır. Qızdırmanın gedişində *karbohidrat mübadiləsində*  baş verən dəyişikliklər əsasən simpatik sinir sisteminin oyanması və qaraciyərdə qlikogen parçalanmasının sürətlənməsi ilə əlaqədardır. Bunun nəticəsində hepatositlərdə qlikogenin azalması, qanda isə qlükozanın miqdarının artması (hiperqlikemiya) müşahidə edilir. Qızdırmalı xəstələrdə, xüsusilə karbohidrat ehtiyatı azaldıqda istilik yaranma mənbəyi kimi *yağların* depolardan səfərbər olunması və parçalanmasının sürətlənməsi mühüm əhəmiyyət kəsb edir. Bir çox hallarda qanda yağların aralıq mübadilə məhsullarının – keton cisimciklərinin də miqdarı artır (hiperketonemiya) və ketonuriya müşahidə olunur. Qızdırmalı xəstələrdə *zülal mübadiləsində* baş verən dəyişikliklər mənfi azot balansı ilə xarakterizə edilir. İnfeksion mənşəli qızdırmalar zamanı zülalların toxumadaxili parçalanması xüsusən daha da sürətlənir. İştahanın azalması və zülal həzminin pozulması da zülal mübadiləsinin daha dərin pozulmalarına və mənfi azot balansının yaranmasına səbəb olur. Qızdırma zamanı *su-duz mübadiləsi*də dəyişikliyə məruz qalır. Belə ki, qızdırmanın I mərhələsində böyrəyin qan dövranı sürətləndiyi üçün sidik ifrazı artır (poliuriya). II mərhələdə aldosteron ifrazı artdığı üçün Na+ və Cl- ionlarının orqanizmdə saxlanması baş verir. Hipernatriemiya hiperosmiya törətdiyindən vazopressinin (antidiuretik hormon) də fəaliyyəti artır və diurez azalır (oliquriya). Qızdırmanın III mərhələsində isə tərlə və sidik vasitəsilə Na+, Cl- və suyun orqanizmdən xaric olunması sürətlənir. Qızdırmanın gedişində qan plazmasında sərbəst *dəmirin* miqdarının azalması, *ferritinin* isə artması qeydə alınır. Qızdırma zamanı *turşu-qələvi müvazinəti* də pozulur və metabolik asidoz yaranır. Bəzən mülayim qızdırma zamanı alveolyar ventilyasiyanın sürətlənməsi hesabına qanda karbon qazının azalması və tənəffüs alkalozu yarana bilər.

Qızdırma zamanı *müxtəlif orqan və sistemlərin* fəaliyyətində xarakterik dəyişikliklər baş verir. Qızdırma zamanı (xüsusən hərarətin yüksəlməsi mərhələsində) baş ağrısı, oyanıqlığın artması, qıcolmalar, ağır hallarda isə hallyusinasiyalar, huşun itirilməsi baş verə bilər. Qızdırma orqanizmə stressor amil kimi təsir edir. Nəticədə hipofizdən AKTH-ın, böyrəküstü vəzidən katexolaminlərin və qlükokortikoidlərin qana ifrazı artır. Xüsusən qızdırmanın I və II mərhələlərində adrenalinin qana ifrazı daha çox artır. Qalxanabənzər vəzin funksiyasının pozulması ilə müşayiət olunan xəstəliklərdə, məsələn, hipertireoz zamanı istilik hasilatı artır, əksinə, hipotireozda isə orqanizmdə istilikyaranma prosesləri zəifləyir. Hərarətin 1ºC yüksəlməsi ürək yığılmalarının 8-10 vurğu artması ilə müşayiət olunur. Erkən uşaqlıq dövründə bu dəyişiklik özünü daha kəskin büruzə verir (hərarətin hər 0,5ºC yüksəlməsi ürək yığılmalarını 10 vurğu artırır). Qızdırma zamanı ürək fəaliyyətinin artması simpatik sinir sisteminin fəallaşması və isti qanın sinus düyününün funksional fəallığına təsiri ilə izah edilir. Lakin qarın yatalağı zamanı azan sinir mərkəzinin qıcıqlanması bradikardiya yaradır. Qızdırma adətən tənəffüs tezliyinin artmasına səbəb olur. Tənəffüs tezliyinin artması nəbzin və bədən temperaturunun artması ilə müşayət olunur. Bu, bir tərəfdən isti qanın tənəffüs mərkəzinin funksional fəallığını yüksəltməsi, digər tərəfdən isə qızdırma şəraitində orqanizmdə karbon qazının, toksik maddələrin və mübadilənin aralıq məhsullarının artması ilə izah edilir. Qızdırmanın gedişində həzm traktında sekretor fəaliyyətin zəifləyir. Ağız suyu ifrazının azalması ağızda quruluq yaradır, dodaqlar quruyur və çatlayır, dilin üzərındə ərp əmələ gəlir, ağız boşluğunda patogen mikroorqanizmlərin inkişafı üçün şərait yaranır. Xəstələrdə susuzluq hissi yaranır, iştaha kəskin azalır. Mədə, mədəaltı vəzi və bağırsaqların sekretor funksiyası zəifləyir və həzmin pozulması müşahidə edilir. Mədədə hərəki funksiya zəiflədiyi üçün ürəkbulanma və qusma baş verə bilər. Bağırsaqların funksiyasının azalması nəticəsində isə qəbizlik yaranır. Həzm traktında durğunluq çürümə və qıcqırma proseslərini sürətləndirir, meteorizm və autointoksikasiya inkişaf edir.

**QIZDIRMAYABƏNZƏR VƏZİYYƏTLƏR**

*“Qızdırmayabənzər vəziyyətlər”* dedikdə müəyyən xüsusiyyətlərinə görə qızdırmaya oxşayan, amma inkişafı pirogen amillərlə əlaqədar olmayan hallar nəzərdə tutulur. Bunlara neyrogen və endokrin mənşəli, dərman preparatlarının təsirindən yaranan qızdırmayabənzər vəziyyətlər aid edilir.

***Neyrogen qızdırmayabənzər vəziyyətlərin***mərkəzi, psixogen və refleksogen formaları ayırd edilir. *Mərkəzi qızdırmayabənzər vəziyyətlər*  baş beynin müxtəlif şöbələrinin zədələnmələri (beynə qansızma, şişlər, travmalar, beyin ödemi və s.) ilə əlaqədardır. *Psixogen qızdırmayabənzər vəziyyətlər* mərkəzi sinir sisteminin funksional dəyişiklikləri (nevroz, psixi pozulmalar və s.), emosional gərginlik (məsələn, natiqlərdə, imtahan verən tələbələrdə, artistlərdə və s.), hipnoz və s. fonunda müşahidə edilir. *Refleksogen qızdırmayabənzər vəziyyətlər*  öd kisəsi və böyrək daşlarında, peritonun qıcıqlanması, sidik kisəsinin kateterizasiyası və digər hallarda rast gəlinə bilər. Bütün bu vəziyyətlərdə bir qayda olaraq ağrı sindromu baş verir. Eyni zamanda toxumaların mikrozədələnmələri və birincili qeyri-infeksion pirogenlərin əmələ gəlməsi ehtimalını da nəzərdən qaçırmaq olmaz.

***Endokrin qızdırmayabənzər vəziyyətlər*** bir çox endokrin patologiyalarda, xüsusən tireotoksikoz və feoxromasitomalar fonunda müşahidə edilir.

***Dərman preparatlarının təsirindən yaranan qızdırmayabənzər vəziyyətlər*** bəzi farmakoloji preparatların (kofein, efedrin, metilen abısı, hiperosmolyar məhlullar, α-dinitrofenol, fenamin və s.) enteral və ya parenteral yolla orqanizmə daxil edilməsi zamanı yaranır. Bu preparatlardan bəziləri (adrenalin, kofein, fenamin və s.) simpatik sinirin tonusunu yüksəldərək, temperatur tənzimi mərkəzini oyatmaqla, digərləri isə (α-dinitrofenol, tiroksin və s.) bilavasitə toxumalarda oksidləşmə prosesini sürətləndirərək, istilik hasilatını artırmaqla qızdırmayabənzər vəziyyətlərin yaranmasına səbəb olur.

Bəzi hallarda bir sıra dərman preparatları endogen hipertermiyanın inkişafını stimulə edir. Buna misal olaraq bədxassəli hipertermiyanı göstərmək olar. *Bədxassəli hipertermiya* rianodin reseptorlarını (sarkoplazmatik retikulumun kalsium kanalları) kodlaşdıran genin irsi defekti nəticəsində inkişaf edir (şəkil 11.7). Belə şəxslərdə bəzi inhalyasion anestetiklərin, əzələ relaksantlarının istifadəsi skelet əzələlərinin sarkoplazmatik retikulumundan kalsiumun çoxlu miqdarda xaric olmasına və əzələ titrəməsinə səbəb olur. Nəticədə əzələlərdə ATF ehtiyatı tükənir və hüceyrənin enerjiyə olan tələbatını ödəmək üçün qlikogenoliz sürətlənir. Bu zaman oksigen sərfi, eləcə də istiliyin əmələ gəlməsi artır. Mübadilənin anaerob mexanizmi işə düşür, bu isə hüceyrələrdə çoxlu miqdarda süd turşusunun toplanması, asidoz, əzələ liflərinin məhvi ilə nəticələnir. Qana kalium, mioqlobin və kreatinfosfokinaza azad olur. Hiperkaliemiya ürək ritminin pozulmalarına, mioqlobinuriya isə böyrəklərin zədələnməsinə səbəb olur. Istiliyin həddindən çox əmələ gəlməsi istilik tənzimi mexanizmlərini pozur, nəticədə bədən temperaturu sürətlə yüksəlir və hipertermiya yaranır, qıcolmalar meydana çıxır. Bədxassəli hipertermiya vaxtında aşkarlanarsa, müvəffəqiyyətlə müalicə oluna bilər. Bu zaman verilən narkoz və ya miorelaksantlar dərhal kəsilməli, kalsium blokatorları təyin edilməli və bədənin soyudulması üçün tədbirlər görülməlidir.

Hipertermiya və digər qızdırmayabənzər vəziyyətlər aşağıdakı xüsusiyyətlərinə görə tipik qızdırma reaksiyasından fərqlənir:

* qızdırma zamanı orqanizmin hərarəti ətraf mühitin temperaturundan asılı olmur, hipertemiyada isə ətraf mühitin hərarətindən birbaşa asılılıq mövcuddur;
* qızdırmanın gedişində istilik tənzimi mexanizmlərində dəyişiklik baş verir, lakin orqanizm bu proseslərə nəzarətini itirmir, temperaturun tənzimi prosesləri qızdırmanın gedişində fazalara uyğun dəyişir, hipertermiyada isə istilik tənzimi tamamilə pozulur;
* qızdırma zamanı bədən temperaturunun yüksəlməsi pirogenlərin təsiri ilə əlaqədardır, hipertermiyada isə pirogenlər rol oynamır;
* qızdırma zədələyici amillərə qarşı universal, stereotip cavab reaksiyası olub, hipertermiyadan fərqli olaraq digər tipik patoloji proseslər kimi orqanizmin mühafizə olunmasına xidmət edir;
* antipiretik dərmanlar, xüsusən prostaqlandin sintezini ləngidən aspirin tipli preparatlar qızdırma zamanı effektli olduğu halda, hipertemiyada yüksəlmiş bədən temperaturuna təsir etmir.

**QIZDIRMANIN ORQANİZM ÜÇÜN ƏHƏMİYYƏTİ, PİROTERAPİYA HAQQINDA ANLAYIŞ. QIZDIRMANIN KORREKSİYASININ ÜMUMİ PRİNSİPLƏRİ**

Bütün tipik patoloji proseslər kimi, qızdırmanın da orqanizm üçün həm müsbət, həm də mənfi təsiri var. Belə ki, bədən hərarətinin yüksəlməsi bir sıra patogen mikroorqanizmlərin (məsələn, kokklar, spiroxetlər, viruslar və s.) inkişafını dayandırır. Müəyyən edilmişdir ki, qonokokklar və treponemalar 40-41ºC-də tələf olur, hərarət 38-39ºC-yə qədər yüksəldikdə bəzi virusların replikasiyası pozulur. Yüksək hərarət bəzi bakteriyaların (məsələn, vərəm çöpləri) dərman preparatlarına qarşı dözümlülüyünü azaldır. Qızdırma zamanı hüceyrələrdə maddələr mübadiləsinin sürətlənməsi onların funksional fəaliyyətini artırır, qaraciyərin baryer və detoksikasiya qabiliyyətini gücləndirir, diurezin artması isə toksik məhsulların orqanizmdən xaric olunmasını sürətləndirir. Qızdırma şəraitində orqanizmin immunobioloji müdafiə qabiliyyəti artır. Bədən temperaturu yüksələn zaman leykositlərin və toxuma makrofaqlarının faqositar fəallığı güclənir, anticisimlərin, interferonun sintezi də artır, IL-1-in hüceyrə və humoral immunitetə təsiri güclənir. Qızdırma zamanı şiş hüceyrələrinin artıb-çoxalması, bəzi allergik reaksiyaların inkişafı zəifləyir. Qızdırma bir çox xəstəliklərin ilkin, bəzən də yeganə əlaməti kimi diaqnostik və proqnostik əhəmiyyət kəsb edir.

Qızdırmanın yuxarıda göstərilən müsbət xüsusiyyətləri *"piroterapiya"* adlanan müalicə metodunun tətbiqinə əsas verir. Bədən hərarətini süni surətdə yüksəltməklə aparılan müalicə hələ qədim zamanlardan məlumdur. Təbabət tarixində sifilisli xəstəni malyariyaya yoluxdurmaqla müalicə etməyə cəhd göstərilmişdir. Hazırda süni pirogenlərin köməyi ilə qızdırma yaradılması üsulu – piroterapiya tətbiq edilir. Piroterapiya digər müalicə metodları ilə kompleks şəkildə aparılır. Bu məqsədlə adətən yüksək səviyyədə təmizlənmiş biogen preparatlar məsələn, pirogenal istifadə edilir. Pirogenal qram-mənfi bakteriyaların hüceyrə membranından ayrılan lipopolisaxarid tərkibli maddədir. Bu preparatın müalicə kompleksinə daxil edilməsi orqanizmin ümumi və spesifik rezistentliyini artırmaqla sanogenetik prosesləri stimullaşdırır.

Hal-hazırda piroterapiya müxtəlif oynaq xəstəliklərində, dağınıq skleroz və polimielit zamanı yaranmış süst və spastik ifliclərin reabilitasiyasında, travmalardan və yanıqlardan sonrakı reparativ proseslərin intensivləşdirilməsində, çapıqların sorulmasının sürətləndirilməsində, bəzi sinir və dəri xəstəliklərində (psoriaz, ekzema və s.) tətbiq edilir. Bu metod zöhrəvi xəstəliklərin (məsələn, qonoreya, sifilisin gecikmiş mərhələsi və s.) qeyri-spesifik müalicə üsulu kimi də əhəmiyyətlidir. Sifilisin gecikmiş mərhələlərində piroterapiyanın tətbiqi hematoensefalik baryerin keçiriciliyini artırmaqla dərman preparatlarının baş beyində olan törədicilərə təsirini asanlaşdırır. Bu zaman bədən temperaturunun yüksəlməsi həm də solğun spiroxetlərin dərman maddələrinin təsirinə qarşı həssaslığını yüksəktməklə müalicənin effektini artırır. Piroterapiyadan digər kompleks tədbirlərlə yanaşı, bədxassəli hipertenziyaların müalicəsində də istifadə edilir. Bu zaman pirogenalın təsirindən böyrək qan dövranı yaxşılaşır, renin ifrazı azalır və damarlara pressor təsir zəifləyir.

Yüksək hərarət şiş hüceyrələrinin kimya terapiya və şüa müalicəsinə həssaslığını artırır. Bütün bunlar piroterapiyadan bədxassəli şişlərin müalicəsində də istifadə ediməsinə əsas verir. Bütün tipik patoloji proseslər kimi, qızdırma orqanizmin mühafizə-uyğunlaşma reaksiyası olmaqla yanaşı, mənfi xüsusiyyətlərə də malikdir. Qızdırmanın müsbət cəhətləri əsasən onun mülayim və uzun müddət olmayan gedişi zamanı təzahür edir. Bədən temperaturu yüksəldikcə qızdırmanın mənfi təsiri də artır. Yüksək hərarət xəstəyə əziyət verir, ürək-damar, sinir sisteminə, həzm prosesinə və ümumilikdə metabolizmə mənfi təsir göstərir. Xəstə uzun müddət qızdırma şəratində qaldıqda (məsələn, vərəm, brusellyoz və s.) bütün fizioloji funksiyaları pozulur. Hərarət 39ºC-dən yüksək olarsa, halsızlıq, baş ağrısı, taxikardiya, sayıqlama, hallyusinasiya, 5 yaşa qədər uşaqlarda febril qıcolmalar və epilepsiya tutmaları baş verə bilər. Əgər bədən temperaturu 40ºC-dən yüksəkdirsə, faqositoz zəifləyir, limfositlərin fəallığı pozulur, bəzi ekzotoksinlərin təsirinə qarşı orqanizmin həssaslığı yüksəlir. Hamilə qadınlarda teratogen effekt və dölün inkişafının pozulmaları da mümkündür. Qızdırma ürək çatışmazlığı olan xəstələrdə xəstəliyin gedişini daha da ağırlaşdırır. Temperaturun enmə mərhələsində hərarətin kritik düşməsi kollaps kimi təhlükəli ağırlaşma ilə nəticələnə bilər.