



در این جلسه می‌خوایم در مورد التهاب (inflammation) بحرفیم. توجهمون بیشتر روی acute inflammation هستش. مطالب این جلسه از کتاب Basic pathology ROBBIN می‌باشد. برای امتحان مطالب ارائه شده در وویس کافیه..... سه تا وویس بوده که محدوده هر وویسو مشخص کردیم.... استاد تاکید کردن که مطالبی از پاورو میگن که بیشتر مهم هست جداولم تاکید ویژه کردن که بخونیم..... علی ای حال هر جا ک احساس کردیم نیاز هست فراتر از وویس گفتیم و ضمنا نوشتیم که خارج از وویس هست....

بسیاری از افراد التهاب را یک پاسخ ایمنی در نظر می‌گیرند. التهاب پاسخی غیر اختصاصی (non specific) و موضعی (localized) است. (در پاور immune reaction نیز در تعریف التهاب گفته شده است). به‌طور کلی التهاب یک پدیده محافظتی است که البته هم می‌تواند مفید و هم می‌تواند مضر باشد. در بیماری‌های خود ایمنی و آلرژی، التهاب مضر می‌باشد. به جز این موارد با توجه به اینکه پدیده محافظتی می‌باشد و قصد از بین بردن عامل بیگانه را دارد یک پدیده نرمال و مفید محسوب می‌شود شرط وقوع التهاب، یک سری تغییرات سلولی، عروقی و متابولیک می‌باشد که در ادامه بحث به آنها می‌پردازیم.

عوامل ایجاد کننده التهاب:

۱. عفونت ها ۲. عوامل فیزیکی ۳. عوامل شیمیایی ۴. بافت های نکروتیک ۵. واکنش های ایمنی ۶. اجسام خارجی (foreign bodies)

مثالهایی از این محرک ها (stimulation):

۱. عفونت ها: مهمترین عامل التهاب می باشند و شامل انواع عفونت های باکتریایی، ویروسی و قارچی (bacterial, viral and fungal) می‌شود

۲. تروما: شامل آسیب های فیزیکی و شیمیایی و سوختگی ها (آفتاب سوختگی ها) و یا عوامل شیمیایی محیطی می باشد

۳. نکروز بافتی: هر بیماری یا عاملی که باعث ایجاد بافت نکروز در بدن شود مثل ischemia

انواع التهاب و مقایسه آنها:

۱. حاد (acute) ۲. مزمن (chronic)

(بسیاری از رفرنس ها علاوه بر این دو، دسته ی subacute هم در نظر می گیرند)

به جدول و نکات ذکر شده توجه اساسی باشید.....

Feature	Acute	Chronic
Onset	Fast: minutes or hours	Slow: days
Cellular infiltrate	Mainly neutrophils	Monocytes/macrophages and lymphocytes
Tissue injury, fibrosis	Usually mild and self-limited	Often severe and progressive
Local and systemic signs	Prominent	Less prominent; may be subtle

نکات:

- ✓ التهاب حاد از نظر شروع التهاب (onset) خیلی سریع در عرض چند دقیقه تا چند ساعت اتفاق می افتد، اما التهاب مزمن معمولا در عرض چند روز اتفاق می افتد
- ✓ در التهاب حاد، بیشتر نوتروفیلها و در التهاب مزمن، عموما لنفوسیتها و ماکروفاژها درگیر می شوند
- ✓ میزان صدمه بافتی acute inflammation خفیف (mild) بوده و این نوع التهاب معمولا خود محدودشونده (self-limited) می باشد ولی التهاب مزمن نیاز به درمان داشته، پیش رونده و شدیدتر (severe and progressive) است
- ✓ از لحاظ sign and symptom التهاب حاد درگیری های سیستمی شدیدی ایجاد می کند اما التهاب مزمن درگیریهایی کمتر ایجاد می کند.

در تکمیل و جمع بندی این نکات می توان گفت: التهاب حاد مدت زمان (duration) کوتاهی دارد، معمولا تا چند روز بیشتر ادامه

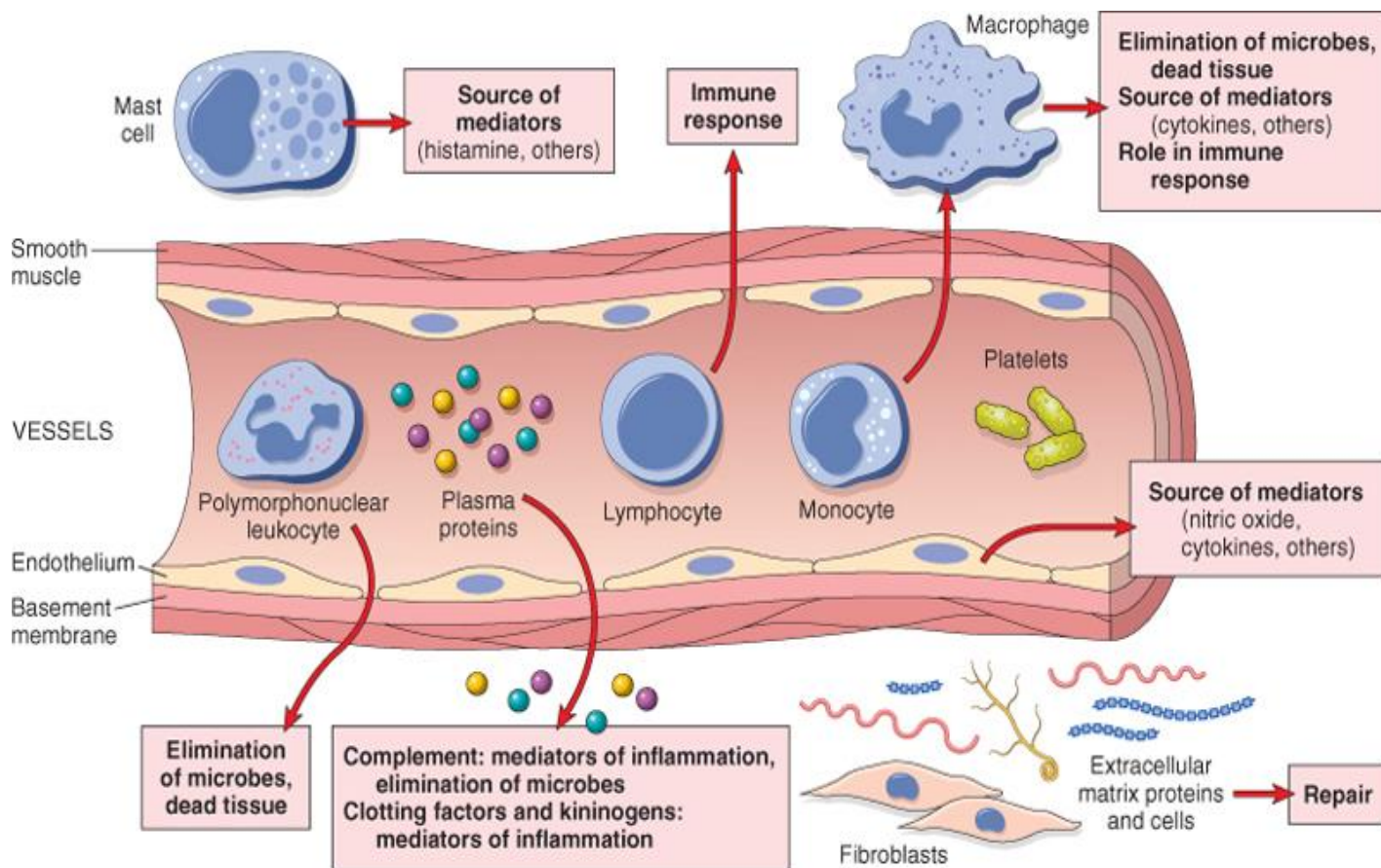
ندارد، onset آن بسیار شدید است و در نهایت exudation (ترشح پلاسما و پروتئین به خارج عروق) به خارج از عروق صورت می گیرد (جلوتر در اینباره بیشتر توضیح می دهیم) و به دنبال این نوع التهاب خروج نوتروفیلها از عروق می دهد در حالیکه التهاب مزمن مدت آن طولانی تر است، ماکروفاژها و لنفوسیتها در این نوع التهاب تجمع پیدا می کنند و در نهایت منجر به تکثیر (proliferation) عروق و connective tissue می شود.

اجزای التهاب (components of inflammation):

1- blood cells (سلولهای خونی) 2- connective tissue cells (سلولهای بافت همبند) 3- extracellular connective tissue (بافت همبند خارج سلولی)

آن چیزی که در التهاب رخ می دهد و ما می خواهیم در مورد آن صحبت کنیم واکنش های فیزیولوژیکی می باشد که منجر به این می شود که لکوسیت ها یا سلول های التهابی از عروق خارج شوند و به کمک پروتئین هایی که در connective tissue وجود دارد خود را به

extracellular connective tissue و از آنجا خود را به عامل بیگانه برسانند. در واقع کل التهاب در همین مطلب خلاصه می شود که یک لکوسیت بتواند از رگ خارج شده و خود را به عامل بیگانه برساند. به همین دلیل اجزای التهاب شامل رگ های خونی، سلول های خونی، بافت همبند، پروتئین های موجود در بافت همبند و بافت های خارج سلولی می شود.



© Elsevier. Kumar et al: Robbins Basic Pathology 8e - www.studentconsult.com

در اینجا یک شکل شماتیک از رگ خونی را می بینید. سلولهای موجود در رگ که شامل لنفوسیت ها، مونوسیت ها، پلاکت ها و PMN ها می باشند نیز قابل مشاهده است. برای خارج شدن یک سلول از رگ، در جدار این رگ بین سلول های اندوتلیال که سلولهای کشیده ای هستند فاصله یا gap ایجاد می شود در نتیجه سلولهای خونی می توانند خارج شوند و همچنین پلازما پروتئین ها (دانه های رنگی شکل) در حال خروج از رگ هستند. در نهایت این سلول ها خود را به عوامل بیگانه می رسانند. از این به بعد بحث ما روی همین شکل و فرایند های مختلف آن است که چطور یک سلول فعال و از رگ خارج می شود. درباره عواملی که باعث کموتاکسی و رسیدن این سلولها به عوامل بیگانه و در نهایت فاگوسیتوز این عوامل می شود نیز صحبت می کنیم.

علائم کلینیکی التهاب:

۱. گرما (heat یا warm یا calor)

۲. قرمزی (rubor یا redness)

که دلیل این دو نشانه پرخونی یا hyperemia می باشد

۳. تورم (tumor یا swelling) در نتیجه exudation ایجاد می شود (جلوتر بیشتر توضیح می دهیم)

۴. درد (Dolor یا pain) در نتیجه آزادسازی chemical mediator ها و مشکلات عصبی ایجاد می‌شود.

۵. و همه این 4 عامل در نهایت منجر به کاهش عملکرد (loss of function) در ارگان مربوطه می‌شوند

مراحل inflammation :

1. Recognition of injurious agent (شناسایی عامل بیگانه)

2. Recruitment of leukocytes (بازخوانی یا فراخوانی لکوسیت ها)

3. Removal of agent (از بین بردن عامل بیگانه)

4. Regulation (control) of response (تنظیم پاسخ های التهابی)

5. Resolution (بهبودی و از بین رفتن عامل بیگانه)

همانگونه که می‌بینید ابتدای هر 5 مرحله با R شروع می‌شود و بنابراین به FIVE R یا 5 R معروفند.

2. جزء مهم درگیر در التهاب حاد (2 major components of acute inflammation):

1. **vascular changes:** اتفاقاتی که در عروق خونی رخ می‌دهد تا بستری را فراهم می‌کند که سلولهای التهابی وارد بافت های اطراف عروق شوند که این اتفاقات شامل دو قسمت می‌شود:

Vasodilation: گشاد شدن عروق و در نتیجه افزایش جریان خون

Vascular permeability: افزایش نفوذ پذیری عروق

2. **cellular changes:** پس از فراخوانی سلولها و خروج سلول های خونی (که عمدتاً PMN ها هستند) فرآیندهایی اتفاق می‌افتد که باعث می‌شود خود را به عامل بیگانه برسانند و آن را از بین ببرند. به طور کلی تغییرات سلولی شامل دو بخش می‌باشد:

Recruitment: بازخوانی سلول ها

Activation: فعال شدن سلولها

ابتدا وقایع عروقی توضیح می‌دهیم سپس وقایع سلولی....

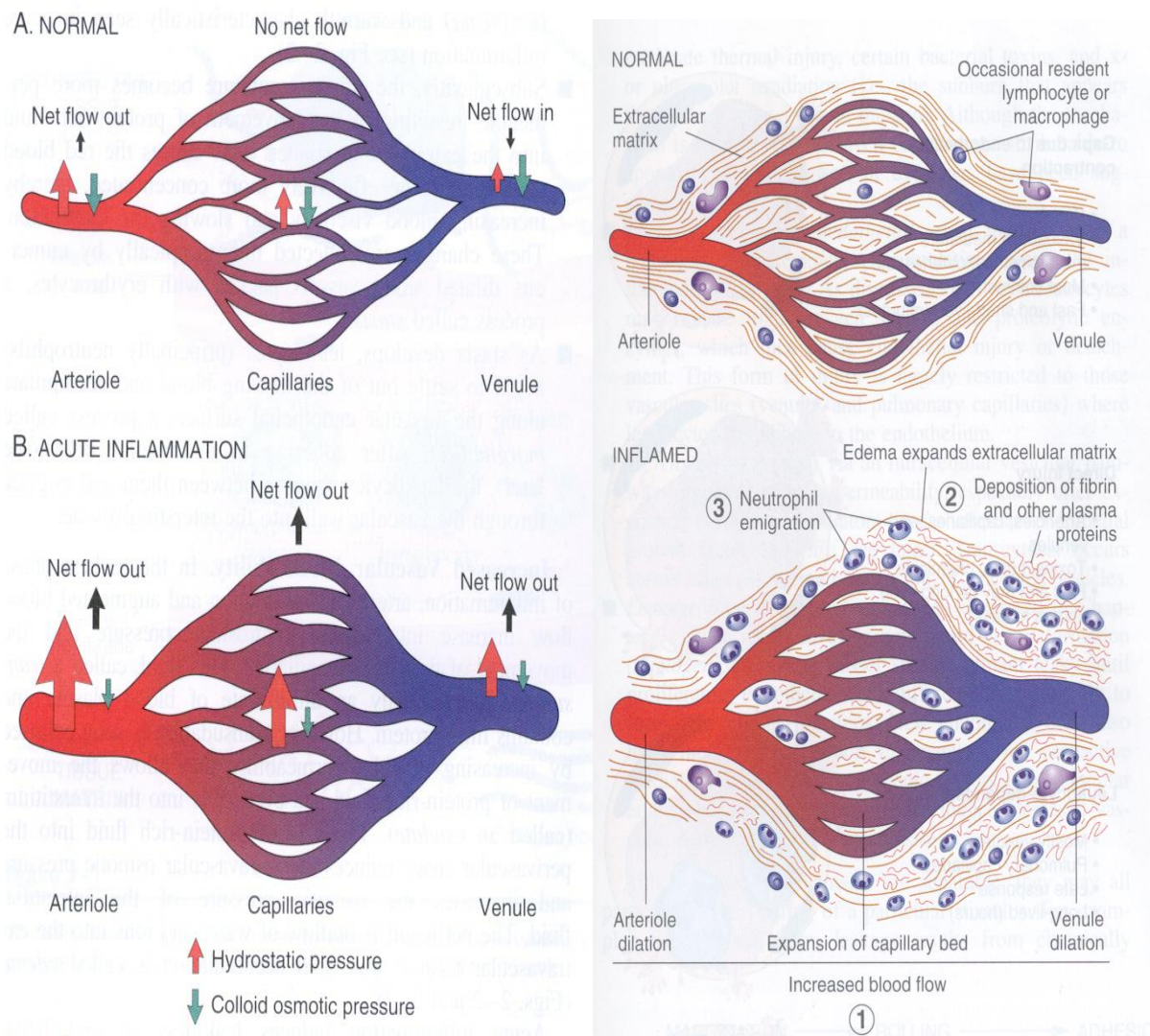
در توضیح vasodilation که یکی از دو تغییر عروقی می‌باشد می‌توان گفت ابتدا تنگی موقتی عروق

(transient vasoconstriction) اتفاق می‌افتد که در حدود چند ثانیه تا یکی دو دقیقه می‌باشد و بیشتر طول نمی‌کشد (در آرتریول ها این

تنگی صورت می‌گیرد). سپس گشاد شدن رگ (vasodilation) اتفاق می‌افتد که خود باعث گسترده شدن بستر عروقی (expansion of

capillary bed)، افزایش جریان خون (increase in blood flow) و همچنین افزایش فشار هیدرواستاتیک می‌شود.

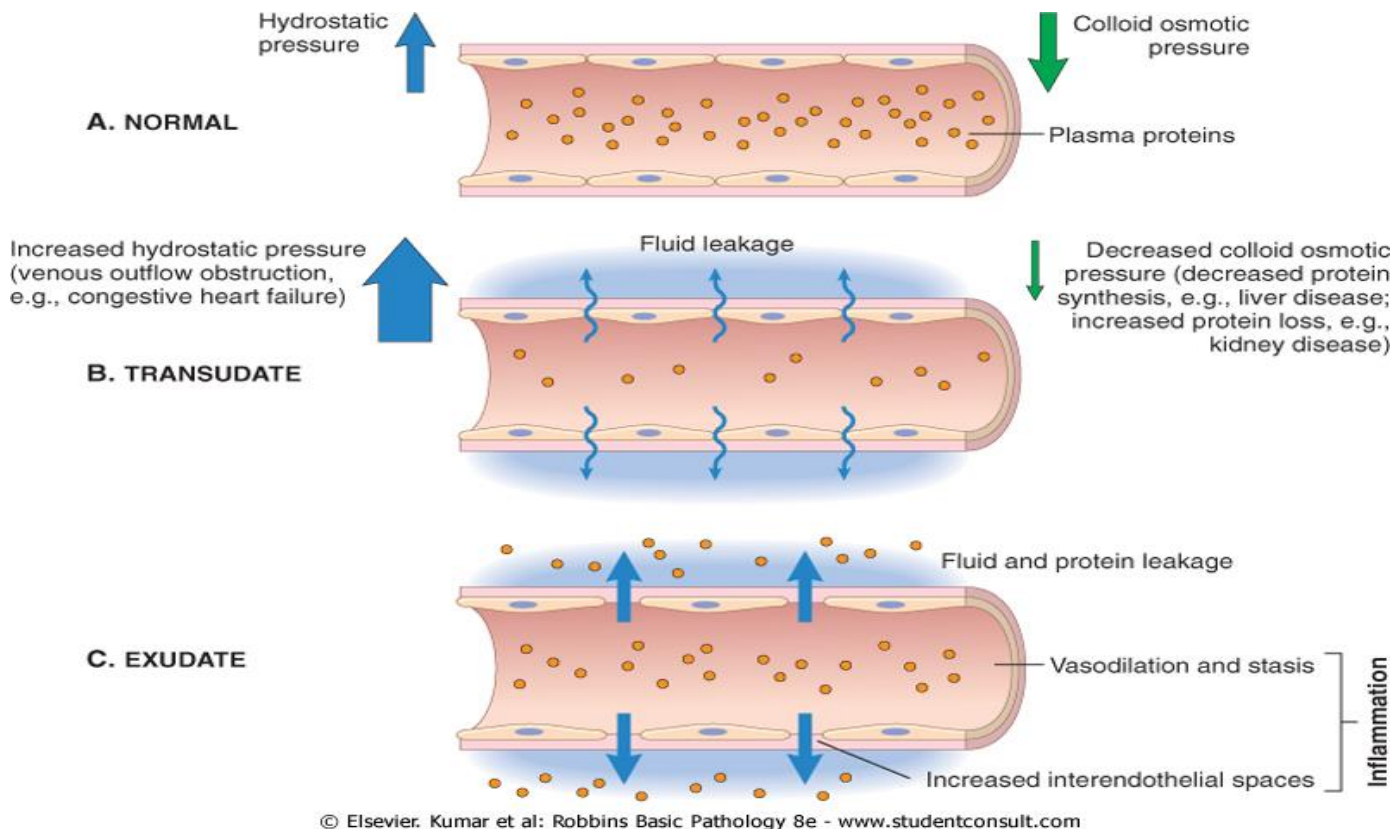
افزایش جریان خون در نتیجه گشاد شدن رگ به نوبه خود باعث پدیدار شدن redness and heat می‌شود.



توضیح شکل:

این شکل تفاوت‌های بستر عروقی در حالت نرمال و غیرنرمال یا ملتهب (inflamed) را نشان می‌دهد. دو شکل بالا حالت نرمال و دو شکل پایین حالت التهاب را نشان می‌دهد. قسمت سمت چپ (قرمز) آرتریول و قسمت سمت راست (آبی) ونول می‌باشد. فلش بالا ↑ (قرمز رنگ) منظور فشار هیدرواستاتیک و فلش پایین ↓ (آبی رنگ) منظور فشار اسمزی می‌باشد. در شکل مشاهده می‌شود که فشار هیدرواستاتیک در سمت آرتریولی بیشتر از فشار اسمزی می‌باشد (فلش به سمت بالا بزرگتر از فلش به سمت پایین می‌باشد) که این باعث خروج پلاسما، پروتئین‌ها و مواد دیگر از رگ می‌شود در حالیکه در سمت ونولی مشاهده می‌شود فلشهای آبی رنگ بزرگتر از فلشهای قرمز رنگ می‌باشد و بیانگر برگشت مواد خارج شده از رگ به سمت داخل رگ است. در شکل سمت چپ پایین که حالت التهابی را نشان می‌دهد مشاهده می‌شود که فلشهای قرمز رنگ بزرگتر از حالت نرمال می‌باشند که نشان می‌دهد یکی از اثرات vasodilation که خود نتیجه التهاب است افزایش فشار هیدرواستاتیک می‌باشد. در نتیجه افزایش فشار هیدرواستاتیک مواد و پروتئین‌های بیشتری از رگ خارج می‌شود. در شکل‌های سمت راست خروج پروتئین‌های پلاسمایی و سلول‌ها را مشاهده می‌کنیم. همانگونه که مشخص است در حالت التهاب، flow زیاد شده

در نتیجه فشار هیدرواستاتیک افزایش می‌یابد و این باعث می‌شود پروتئین‌های پلاسمایی و سلول‌های بیشتری به فضای اطراف عروق خونی منتقل شوند.



توضیح شکل‌ها:

شکل اول از بالا حالت نرمال را نشان می‌دهد. سمت چپ که قسمت سرخچه ای می‌باشد فشار هیدروستاتیک و سمت راست که قسمت سیاهرگچه ای می‌باشد فشار اسموتیک داریم که باعث ورود مواد به درون رگ می‌شود. دو شکل دیگر حالت التهابی را نشان می‌دهند. شکل وسط نشان می‌دهد که فشار هیدرواستاتیک افزایش می‌یابد (فلش آبی رنگ در شکل دوم بزرگتر شده) و باعث خروج مایع از منافذ موجود در بین سلولهای اندوتلیال می‌شود که به مایع خارج شده از رگ **Transudate** گفته می‌شود. در شکل سوم علاوه بر پلاسمای پروتئین‌های پلاسمایی نیز از خون خارج می‌شود که همانطور که در شکل مشخص است به دلیل ایجاد **gap** بین سلولهای اندوتلیال است. در این حالت به ترشحات خارج شده از رگ **exudate** گفته می‌شود. این شکلها مراحل ابتدایی التهاب را نشان می‌دهد که در حقیقت افزایش فشار هیدروستاتیک در قسمت آرتیولی، خروج **fluid** و سپس خروج پروتئین‌های پلاسمایی می‌باشد. خروج **transudate and exudate** از رگ باعث می‌شود غلظت (ویسکوزیته) در داخل رگ زیاد شود و در نتیجه جریان خون و سرعت حرکت سلول‌های خونی درون رگ کاهش می‌یابد. به این کاهش یا رکود استاسیز (**stasis**) گفته می‌شود. به طور کلی سرعت حرکت **RBC** ها از **WBC** ها بیشتر است و این باعث می‌شود که حرکت این سلولها در مرکز عروق صورت بگیرد. سرعت بالاتر **RBC** در مرکز رگ باعث می‌شود که هنگام عبور از رگ یک فشاری (**pushing**) به **WBC** ها اعمال شود و سلولهای سفید خونی به سمت جداره رگ متمایل شوند. به عبارتی این فشار از طرف سلولهای قرمز خونی باعث **Margination** سلولهای سفید خونی از قبیل لنفوسیت‌ها

می‌شود. به دنبال margination سلولهای سفید خونی Emigration یا خروج سلولهای خونی از رگ رخ می‌دهد.

خب یبار مرور کنیم مراحل ابتدایی التهاب رو.... افزایش فشار هیدرواستاتیک درون رگ ابتدا باعث افزایش خروج مایع از رگ و

سپس باعث افزایش خروج پروتئین‌ها از رگ می‌شود. در نتیجه این مراحل ویسکوزیته افزایش می‌یابد و به دنبال افزایش ویسکوزیته تفاوت فاحشی در حرکت RBC ها و WBC ها مشاهده می‌شود؛ به اینصورت که RBC ها در وسط و WBC ها در جداره عروق حرکت می‌کنند. به این عمل می‌گوییم Margination می‌شود (منظور از Margination نزدیک شدن WBC ها به حاشیه رگ به وسیله RBC ها برای خروج از رگ می‌باشد) و در نهایت Emigration یا خروج لکوسیت‌ها از عروق خونی رخ می‌دهد.

تفاوت‌های Transudate و Exudate: Transudate به ماده اولیه‌ای گفته می‌شود که از رگ خارج می‌شود. بیشتر مایع است و میزان پروتئین‌های آن کم و فاقد سلول می‌باشد همچنین وزن مخصوص آن کمتر از 1.012 می‌باشد. exudate ماده‌ای است که پس از transudate از عروق خارج می‌شود و علاوه بر fluid حاوی پروتئین هم می‌باشد و وزن مخصوص آن بیشتر از 1.012 می‌باشد.

هنگام خروج transudate سلول‌های اندوتلیال نرمال هستند و gap خاصی بین سلول‌های اندوتلیال وجود ندارد اما چون میزان پروتئین exudate بالاست و حاوی سلولهای خونی است به همین دلیل باید permeability عروقی بیشتر شود؛ بنابراین بین سلول‌های اندوتلیال فاصله ایجاد می‌شود. حال تغییرات تعروقی که منجر به افزایش نفوذپذیری در سلولهای اندوتلیال می‌شود را بررسی می‌کنیم. مجموع transudate and exudate **ادم (edema)** را ایجاد می‌کند که در واقع شامل پلاسما و پروتئین‌های آن می‌باشد. endothelial cell changes: (منظور مکانیسم‌هایی است که باعث ایجاد gap یا فاصله بین سلول‌های اندوتلیال می‌شود و نفوذپذیری رگ را افزایش می‌دهد)

1- Contraction: مهم‌ترین مکانیسم، انقباض سلول‌های اندوتلیال در postcapillary venule می‌باشد که این انقباض به وسیله واسطه (mediator) هایی مانند هیستامین، برادی‌کینین و لکوترین‌ان‌ها ایجاد می‌شود. مدت زمان این انقباض بسیار کم و در حدود 15 تا 30 دقیقه می‌باشد که به همین دلیل به آن پاسخ موقت فوری (immediate transient response) می‌گویند.

2- Retraction: در واقع خود نوعی contraction است اما پاسخی آهسته‌تر و طولانی‌تری نسبت به contraction می‌باشد و توسط واسطه‌هایی مثل اینترلوکین 1 و TNF (tumor necrosis factor) ایجاد می‌شود. این پاسخ 4 تا 6 ساعت بعد از عامل تحریک اتفاق می‌افتد و تا 24 ساعت یا بیشتر می‌تواند باقی بماند.

3- Direct endothelial injury: به دنبال آسیب مستقیم سلول‌های اندوتلیال دو پاسخ ایجاد می‌شود:

1. بر اثر سوختگی‌های شدید یا عفونت‌ها پاسخی به نام پاسخ فوری پایدار (immediate sustained response) در ارتریول‌ها، مویرگ‌ها و ونول‌ها ایجاد می‌شود. مدت زمان این پاسخ طولانی (چند ساعت تا چند روز) می‌باشد.

2. پاسخ دیگری نیز در اثر آسیب به سلولهای اندوتلیال ایجاد می‌شود که با تاخیر 2 تا 12 ساعته شروع می‌شود و تا مدت زمان چند ساعت تا چند روز می‌تواند ادامه یابد. به این پاسخ delayed prolonged leakage گفته می‌شود که در اثر اشعه X و UV و آسیب‌های گرمایی خفیف تا متوسط (mild to moderate thermal injuries) در ونول‌ها و مویرگ‌ها بوجود می‌آید.

4- Leukocyte dependent endothelial injury: این پاسخ که یک پاسخ تأخیری می‌باشد در نتیجه‌ی آسیب‌هایی است که در اثر فعالیت لکوسیت‌ها ایجاد می‌شود. لکوسیت‌ها هنگام خروج از رگ به دلیل داشتن آنزیم‌های پروتئولیتیک (در پاور رادیکال‌های سمی اکسیژن نیز ذکر شده است)، باعث آسیب به سلول‌های اندوتلیال می‌شوند که معمولاً این صدمه در ونول‌ها و مویرگ‌های سیستم کلیوی و ریوی ایجاد می‌شود.

5-Transcytosis: این فرآیند به وسیله یک واسطه شیمیایی (mediator) پروتئینی به نام VEGf (vascular endothelial growth factor) با ایجاد فاصله در بین سلول های اندوتلیال باعث افزایش نفوذ پذیری عروق می شود. (ویکی پدیا و پاور استاد و کتاب بر خلاف حرف استاد میگن به این شکل که transcytosis یک مسیر داخل سلولی برای انتقال پروتئین ها هست که از طریق کانال های حاصل از الحاق وزیکول های درون سلولی رخ می دهد)

6-leakage from new blood vessel: VEGF باعث افزایش نفوذ پذیری در بین عروقی که به تازگی تشکیل شده اند می شود. (در پاور و کتاب ذکر شده است که در این عروق تازه تشکیل شده به دلیل عدم بلوغ کامل سلول های اندوتلیال نشتی زیاد بوده و علاوه بر این بیان گیرنده های vasoactive mediator افزایش یافته و نفوذ پذیری داخل عروقی به دلیل اثر فاکتور هایی مثل VEGF در این عروق افزایش می یابد)

خب گفتیم که التهاب دو قسمت عروقی و سلولی هست. قسمت عروقی که permeability و vasodilation بود بررسی شد حالا بریم سراغ وقایع سلولی.....

وقایع سلولی (cellular events): یعنی جریاناتی که باعث میشود یک سلول بتواند از رگ خارج شود و خود را به عامل بیگانه برساند

1-margination (که قبلتر مورد بررسی قرار گرفت)

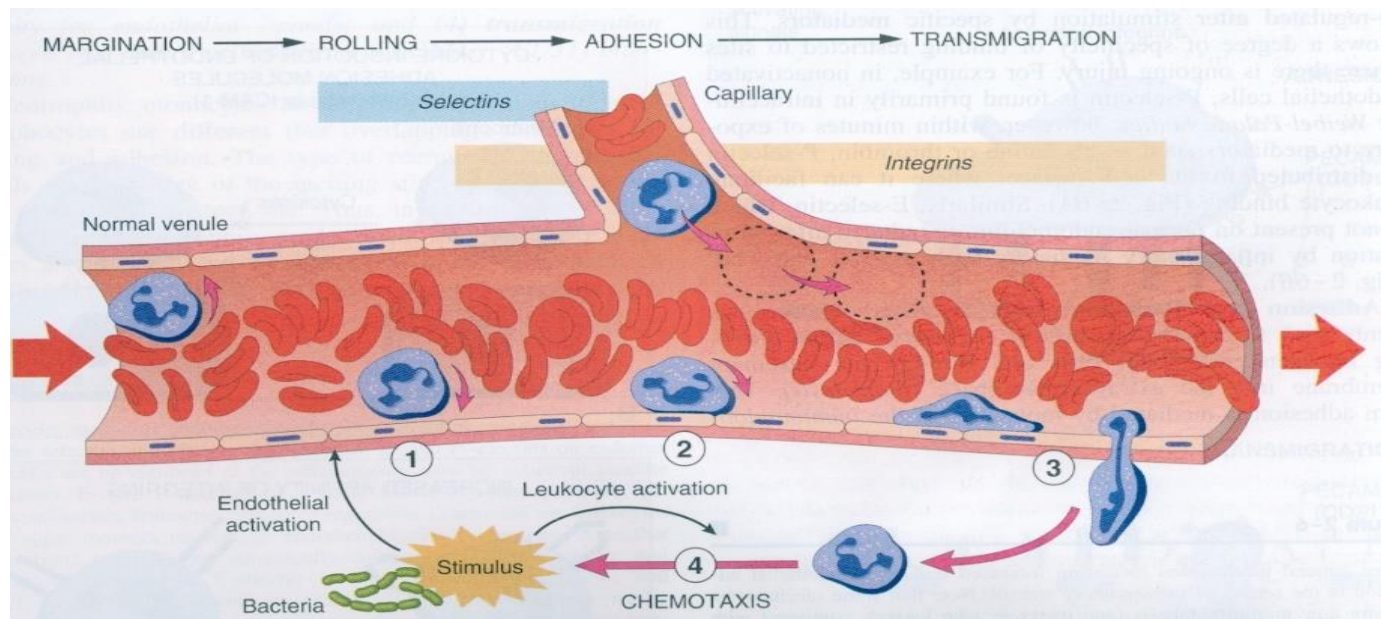
2-rolling

3-adhesion

4-transmigration

5-phagocytosis

6-extracellular release of products



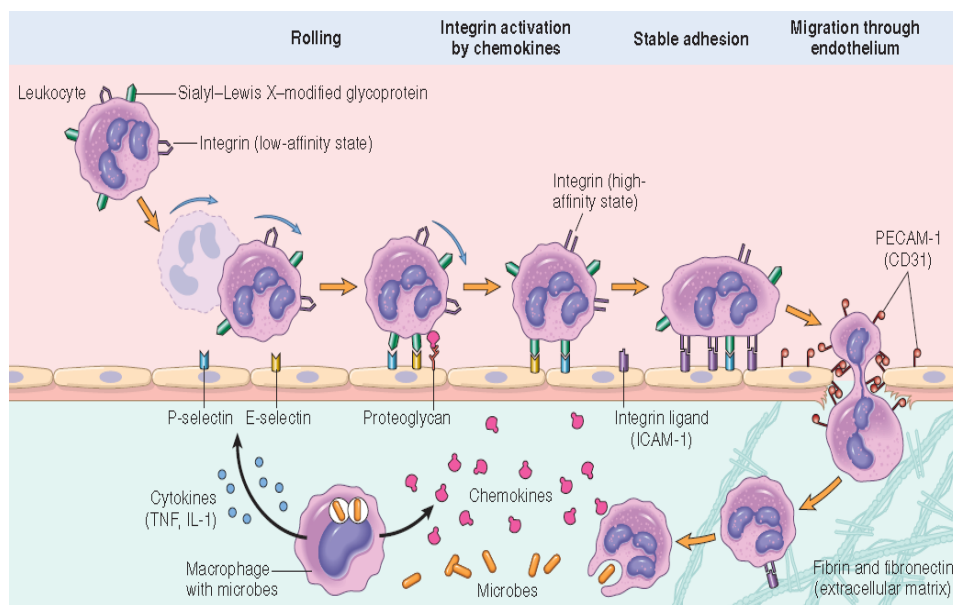
شکل شماتیکی از وقایع سلولی می بینیم که هر عدد بیانگر یک مرحله از مراحل وقایع سلولی است

1. margination

2. Rolling (قبل از اینکه سلول از رگ خارج شود ، مسافتی را در مجاورت سلول های اندوتلیال طی میکند که به این عمل Rolling می گویند)

3. adhesion, transmigration

4. chemotaxis , phagocytosis



این شکل نیز تصویری از وقایع سلولی را نشان می دهد که نشان می دهد آنطور که فکر می کنیم این مراحل به سادگی صورت نمی گیرند.... حتما باید لیگاند هایی (مولکولی که به گیرنده می چسبد لیگاند نام دارد) در سطح سلول وجود داشته باشد تا لکوسیت ها به واسطه رسیپتور هایی به این لیگاند ها متصل شوند و وقایع سلولی اتفاق بیفتد . حال به توضیح دقیقتر مراحل وقایع سلولی می پردازیم.....

مرحله ی rolling: (طبق پاور: در این مرحله سلول ها یک اتصال موقت و سست با سلول های اندوتلیال برقرار میکنند که) تحت تاثیر پروتئین هایی به نام selectin اتفاق می افتد. selectin ها در واقع مولکول هایی هستند که در حالت معمول روی سطح سلول های اندوتلیال قرار دارند و در حالت التهاب این پروتئین ها بیشتر بروز پیدا میکنند.(به زبان پاور up-regulated می شوند)

مثال های از selectin ها:

1. E-selectin با نام اختصاری CD62E در سطح سلول های اندوتلیال ایجاد می شود

2. P-selectin با نام اختصاری CD62P در سطح سلول های اندوتلیال و پلاکت ها ایجاد میشود که بیان آن تحت تاثیر آزادسازی واسطه هایی از جمله هیستامین و ترومبین می باشد

3. L-selectin با نام اختصاری CD62L در سطح لکوسیت ها بروز می کند که بیان آن تحت تاثیر سایتوکین هایی از قبیل IL1 و TNF می باشد

این selectin ها هنگامی که بیان شدند به کمک لیگاند هایی میتوانند به همدیگر متصل شوند و به این ترتیب یک لکوسیت میتواند فرآیند rolling را روی سطح سلول های اندوتلیال انجام دهد.

مرحله ی adhesion: پس از مرحله ی rolling سلول های التهابی به وسیله واسطه هایی به نام اینتگرین (integrin) به سلول های اندوتلیال اتصال پیدا می کند. این مولکول ها نیز مانند selectin ها در شرایط طبیعی به مقدار کم بیان می شوند اما در شرایط التهابی تعدادشان افزایش

می‌یابد. بیان این مولکول‌ها تحت تاثیر مولکول‌هایی به نام کموکاین (chemokine) صورت می‌گیرد. (پاور در تعریف اینتگرین‌ها: مولکول‌های گلیکوپروتئینی هتروداایمر که در حالت نرمال روی لکوسیت‌ها بیان می‌شوند و تمایل کمی به اتصال به لیگاندهای اختصاصی خود دارند تا اینکه توسط کموکاین‌ها فعال شوند.....)

جدول کاملاً حفظیاتی در مورد انواع سلکتین‌ها و اینتگرین‌ها که از قضا بسیار مهم می‌باشد.....اول توضیح زیر جدول بخونید بعد خودشو.....

Table 2-2 Endothelial and Leukocyte Adhesion Molecules

Endothelial Molecule	Leukocyte Molecule	Major Role(s)
Selectins and Selectin Ligands		
P-selectin	Sialyl-Lewis X-modified proteins	Rolling
E-selectin	Sialyl-Lewis X-modified proteins	Rolling and adhesion
GlyCam-1, CD34	L-selectin*	Rolling (neutrophils, monocytes)
Integrins and Integrin Ligands		
ICAM-1 (immunoglobulin family)	CD11/CD18 integrins (LFA-1, Mac-1)	Firm adhesion, arrest, transmigration
VCAM-1 (immunoglobulin family)	VLA-4 integrin	Adhesion
Others		

در جدول انواع مختلف selectin و integrin‌هایی که روی سطح سلول‌ها بروز پیدا میکنند نشان داده شده است. یک مولکول روی سطح سلول‌های اندوتلیال و یک مولکول روی سطح سلول‌های لکوسیت بیان می‌شود و در نهایت rolling و adhesion اتفاق می‌افتد. سمت چپ جدول مولکول‌هایی که در سطح سلول‌های اندوتلیال بیان می‌شود را نشان داده و قسمت وسط مولکول‌هایی که در سطح لکوسیت‌ها بیان میشوند. مثلاً E-selectin می‌تواند به مولکولی در سطح لکوسیت به نام Sialyl-lewis^x بچسبد و در نهایت فرآیند rolling و adhesion به کمک این اتصال اتفاق بیفتد. **دریابید جدول که تو علوم پایه هم خیلی مهمه.....**

مرحله ۱ transmigration: بعد از adhesion، فرایند transmigration یا دیپدز اتفاق می‌افتد که منجر می‌شود یک سلول التهابی یا لکوسیت از بین سلول‌های اندوتلیال عبور کند و به فضای خارج سلولی مهاجرت کند. مهم‌ترین پروتئین یا اصطلاحاً mediator که باعث این خروج می‌شود PECAM-1 یا CD31 می‌باشد. در نهایت هنگامی که این لکوسیت از فضای عروقی خارج شد و خود را به فضای extravascular رساند. به کمک آنزیم‌هایی مثل کلاژناز باید مسیر را برای خود باز کند تا وارد مرحله بعدی یعنی phagocytosis شود. همانطور که گفتیم مهم‌ترین سلولی که در عفونت‌های حاد تکثیر و infiltrate (یجورایی معادل نفوذ کردن یا ترشح شدن در فارسی هست) می‌شود نوتروفیل‌ها هستند. نوتروفیل‌ها سلول‌هایی هستند که در همان ابتدای مراحل التهاب حاد در 6 تا 24 ساعت اولیه شروع به تکثیر میکنند اما چون طول عمر زیادی ندارند بعد از 24 تا 48 ساعت با مونوسیت‌ها جایگزین میشوند؛ اما در این بین یک سری استثنائات نیز وجود دارد:

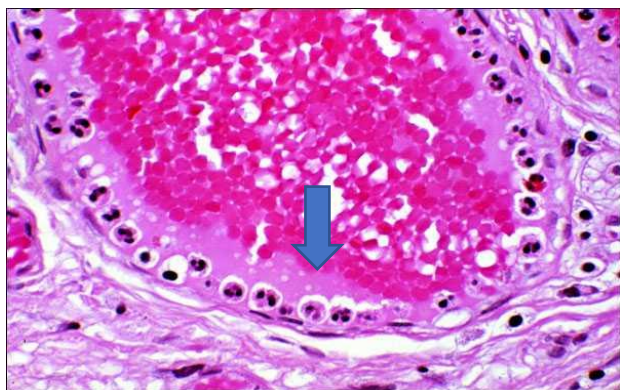
1- عفونت با سودوموناس‌ها: در این عفونت تکثیر و ازدیاد نوتروفیل‌ها (پاور: فراخوانی نوتروفیل‌ها) تا چندین روز ادامه پیدا می‌کند و نوتروفیل‌ها با مونوسیت‌ها جایگزین نمی‌شوند.

2. عفونت های ویروسی (viral infections): در این عفونت ها به جای اینکه نوتروفیل ها تکثیر پیدا کنند اولین سلول هایی که ازدیاد پیدا کرده از رگ خارج می شوند لنفوسیت ها هستند .

3. واکنش های آلرژیک (به زبان پاور in some hypersensitivity reactions): در این واکنش ها اولین و مهمترین سلول هایی که از رگ خارج می شوند ائوزنوفیل ها هستند .

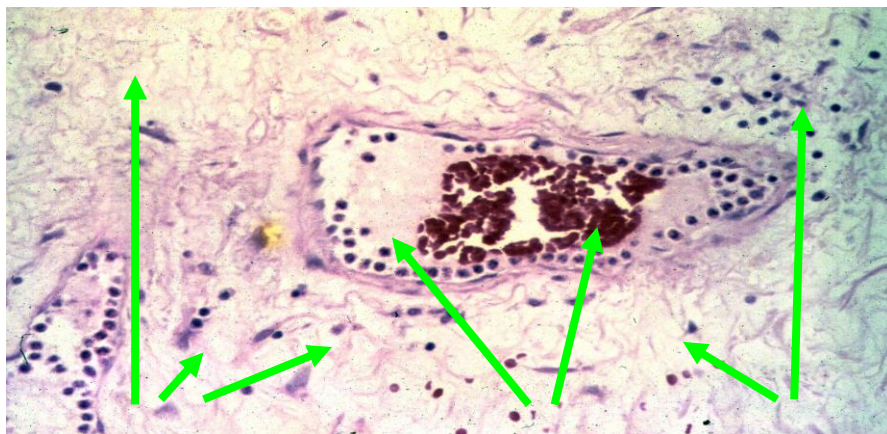
چند تا تصویر هیستوپاتولوژیک و یک نمودارم ببینیم.....

این شکل فرآیند التهاب را بصورت هیستوپاتولوژیک نشان میدهد و در آن margination نوتروفیل ها دیده می شود

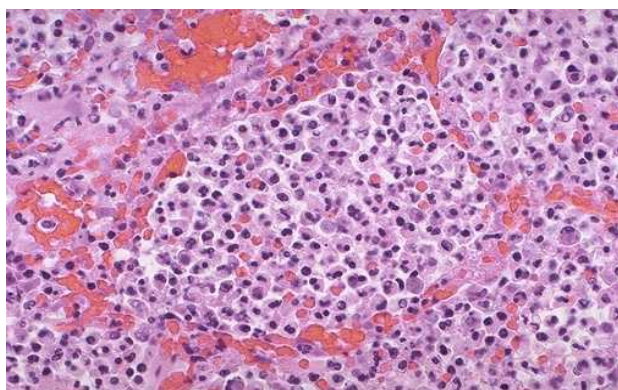


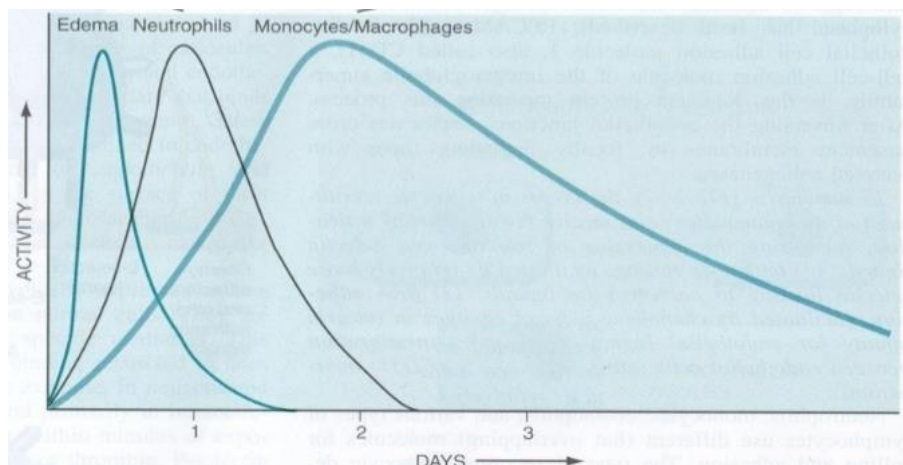
در این شکل edema، vasodilation
margination و emigration دیده می شود

فلشهای سمت چپ ادم بافتی، فشلهای وسط و
margination و emigration سمت راست
نوتروفیل ها را نشان می دهد



در این شکل exudation ، خروج سلول ها از رگ و فاصله بین سلول
های اندوتلیال دیده می شود (شکلی از بیماری ذات الریه است)





قسمت افقی نمودار سه روز اول التهاب را نشان میدهد، قبل از روز اول یعنی در 10-12 ساعت ابتدایی، پیک ادم یا به عبارتی حداکثر ادم اتفاق می افتد؛ تا قبل از 24 ساعت اولیه حداکثر فعالیت نوتروفیل ها را مشاهده می کنیم و بعد از آن پیک مونوسیت ها دیده می شود

از اینجا تا مدياتور های شیمیایی وویس دوم استاده.....

:Chemotaxis

بعد از اینکه سلول های التهابی مثل لنفوسیت ها از رگ خارج شدند باید خودشان را به عامل بیگانه در محل التهاب برسانند. به فرآیندی که به این عمل سرعت می بخشد chemotaxis می گوئیم. کموتاکسی شامل leukocyte movement و leukocyte activation می باشد. فاکتورهای تحریک کننده ی کموتاکسی عبارتند از: باکتری ها و محصولات آن، اجزای سیستم کمپلمان مثل C5a، متابولیت های اسید چربی به نام آراشیدونیک اسید (AA)؛ مثلاً لکوترین B4 (LTB4)، بعضی سایتوکاین ها مثل اینترلوکین 8 (IL8) پس از کموتاکسی فاگوسیتوز رخ می دهد و سلول های ایمنی یا التهابی مثل لکوسیت ها عامل بیگانه را طی 3 مرحله ی زیر از بین می برند:

1. Recognition و attachment

2. Engulfment

3. Killing و degradation

در مرحله ی engulfment (در برگیری عامل

بیگانه) یک سری پاهای کاذب

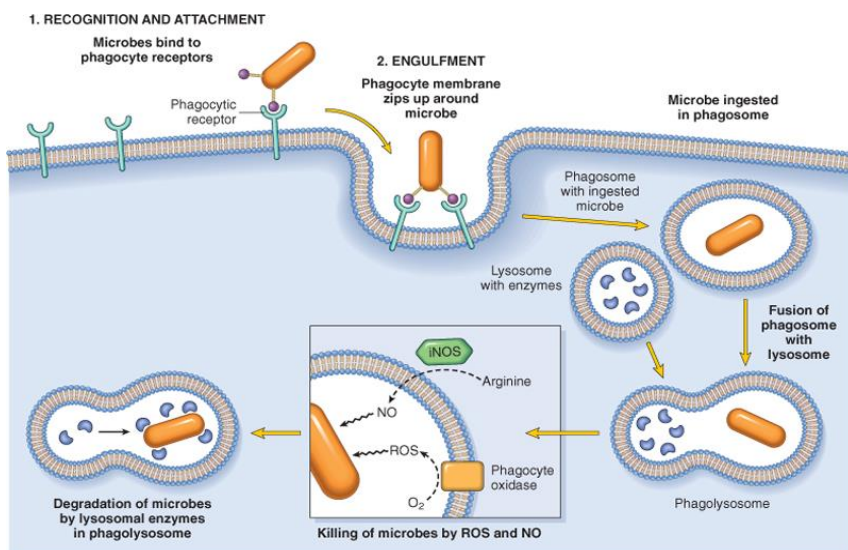
(pseudopod) ایجاد می شود و آن عامل

بیگانه را در بر می گیرد و عامل بیگانه به

صورت phagosome وارد سلول می شود.

سپس فاگوزوم به لیزوزوم می پیوندد و

فاگولیزوزوم را ایجاد می کند.



© Elsevier. Kumar et al: Robbins Basic Pathology 8e - www.studentconsult.com

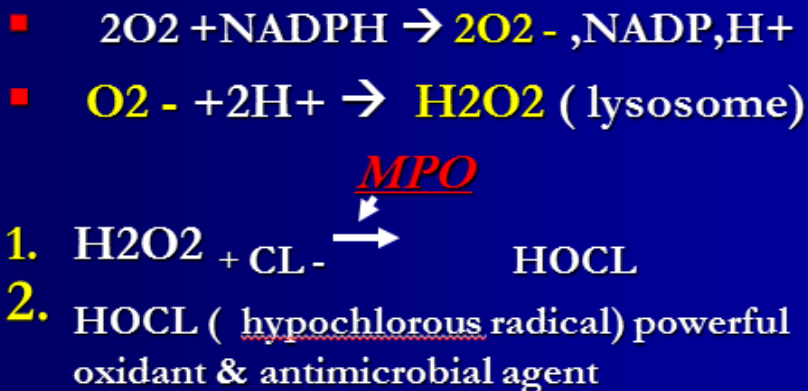
حالا دو مکانیسم bacteriocidal (باکتری کشی) را مورد بررسی قرار می دهیم :

1- وابسته به اکسیژن (oxygen dependent) که دو نوع دارد :

- یک نوع آن به آنزیم myeloperoxidase وابسته نیست.
- نوع دیگر آن وابسته به آنزیم myeloperoxidase می باشد و از ویژگی های آن می توان به تولید H_2O_2 و halide system اشاره کرد.

شکل روبرو فرآیند های وابسته به اکسیژن را نشان

می دهد :



در واکنش بالایی در نهایت H_2O_2 تولید می شود که یک Bacteriocidal قوی است. (بدون آنزیم

(myeloperoxidase).

در واکنش پایینی $HOCl$ تولید می شود. این ماده که یک

bacteriocidal و ضد میکروب قوی است با دخالت

آنزیم MPO یا همان myeloperoxidase صورت

می گیرد.

2- غیر وابسته به اکسیژن :

در این نوع میکروب کشی، پروتئین ها و واسطه هایی را می بینیم که باعث میکروب کشی می شوند ولی هیچ نیازی به اکسیژن ندارند که این پروتئین ها و واسطه ها شامل:

1- آنزیم های لیزوزومی که باعث نابودی میکروب هایی که یک پوشش الیگوساکاریدی دارند می شوند.

2-Major basic protein که یک عامل سایتوتوکسیک برای قارچ هاست. (پاور و کتاب میگویند برای انگل ها)

3-Defensins protein که با ایجاد حفره در غشای باکتری ها باعث نابودی آن ها می شود.

در تمامی مراحل که یک سلول التهابی مثل لکوسیت برای خروج از رگ و رسیدن به محل التهاب طی می کند ممکن است مشکل ایجاد شود. هر عاملی که باعث ایجاد اختلال در تولید سلول های خونی و لکوسیت ها شود، می تواند باعث ایجاد نقص در فرایند التهاب گردد. این مشکلات می توانند ژنتیکی یا اکتسابی (acquired) باشند. مهمترین دلیلی که باعث اختلال در فرایند التهاب می شود bone marrow suppression می باشد که مهمترین علل این نقص دو مورد می باشد:

1-Radiation و chemotherapy (شیمی درمانی و پرتودرمانی) که معمولا در افراد مبتلا به سرطان ایجاد می شود (پاور: و باعث کاهش

شمارش لکوسیت ها می شود)

2-بیماری های متابولیکی مثل دیابت

- حالا چند بیماری و نقص را که در هر کدام یکی از مراحل التهاب دچار مشکل شده است را بررسی می کنیم:
- 1- LAD1 (leukocyte adhesion defect 1) : معمولا در این نوع adhesion دچار مشکل می شود (impaired endothelial adhesion)
- 2- LAD2 : در این فرآیند Rolling دچار اختلال می شود. (پاور و کتاب: اشکال در adhesion بوده ولی تظاهرات بالینی خفیف تری دارد)
- 3- سندروم chediak higashi که در آن تشکیل فاگوزوم ها دچار مشکل می شود. (کتاب: اختلال در حمل و نقل درون سلولی که باعث اختلال در اتصال فاگوزوم و لیزوزم می شود)
- 4- CGD (chronic granulomatous disease) که نقص در فعالیت microbicidal باعث بروز این اختلال می گردد و به دلیل کمبود آنزیم NADPH اکسیداز، H_2O_2 به اندازه ی کافی تولید نمی شود.

Disease	Defect
Acquired	
Bone marrow suppression: tumors (including leukemias), radiation, and chemotherapy	Production of leukocytes
Diabetes, malignancy, sepsis, chronic dialysis	Adhesion and chemotaxis
Anemia, sepsis, diabetes, malnutrition	Phagocytosis and microbicidal activity
Genetic	
Leukocyte adhesion deficiency 1	Defective leukocyte adhesion because of mutations in β chain of CD11/CD18 integrins
Leukocyte adhesion deficiency 2	Defective leukocyte adhesion because of mutations in fucosyl transferase required for synthesis of sialylated oligosaccharide (receptor for selectins)
Chronic granulomatous disease	Decreased oxidative burst
X-linked	Phagocyte oxidase (membrane component)
Autosomal recessive	Phagocyte oxidase (cytoplasmic components)
Myeloperoxidase deficiency	Decreased microbial killing because of defective $MPO-H_2O_2$ system
Chédiak-Higashi syndrome	Decreased leukocyte functions because of mutations affecting protein involved in lysosomal membrane traffic

نتایج التهاب:

1. Resolution (از بین رفتن عامل التهاب): هنگامی که میزان صدمه ی بافتی ما mild (خفیف) باشد، (به طور مثال در سوختگی های سطحی (superficial burn) و آسیب های جزئی بافتی که بافت قدرت ترمیم خود را دارد) عامل التهاب از بین می رود و resolution اتفاق می افتد. در این مواقع proliferation شدید ماکروفاژ ها را داریم و همچنین drainage (زهکشی) لنفاوی هم اتفاق می افتد.
 2. Healing by scar tissue : در مواقع آسیب بافتی شدید که بافت قدرت ترمیم خود را ندارد و 2 لبه ی ترمیم نمی توانند به یکدیگر برسند ، ترمیم همراه با scar رخ خواهد داد. در چنین مواقعی در محل ترمیم exudate های فیبرینی خواهیم داشت.
 3. Abscess formation: اگر ارگانیسم های چرک زا (pyogenic organisms) و یا قارچ های خاصی (certain fungi) عامل التهاب باشند آبسه تشکیل می شود.
- (طبق پاور: آخرین پیامد التهاب progression to chronic inflammation بود ک طبق پاور در 2 صورت رخ خواهد داد:
- 1-healing defect-2 (persistence of inciting agent)

از اینجا به بعد وویس سوم استاده....

chemical mediator:

هر کدام از مراحل و واکنشهایی که هنگام التهاب در عروق (چه تغییرات سلولی و چه تغییرات عروقی) اتفاق می افتد به وسیله ی chemical

mediatorهای خاصی انجام می‌شوند. این chemical mediatorها می‌توانند از سلول بوجود آمده که در این حالت به آنها cell-derived می‌گوییم، بعضی از این مدیاتورها در گرانولهای ترشحی و بعضی از آنها newly synthesized می‌باشند. نوع دیگر مدیاتورها که به آنها plasma-derived (پاور: plasma protein-derived) می‌گوییم در پلاسما تولید می‌شوند. منبع اصلی plasma-derived ها به عبارتی major source آنها کبد می‌باشد.

اکثر این chemical mediatorها از طریق اتصال به رسپتور عمل می‌کنند و تعداد کمی از آنها بصورت directly (مستقیم بدون اتصال به رسپتور) عمل می‌کنند. بعضی از آنها یک target و بعضی از آنها می‌توانند چند target داشته باشند و روی سلول‌های مختلفی اثر کنند. مدیاتورهای شیمیایی مختلف هم می‌توانند فعالیت مشابه و هم می‌توانند فعالیت‌های ضد هم داشته باشند. این مدیاتورها پس از اینکه وظیفه‌شان را انجام دادند، باید غیر فعال یا حذف بشوند که اینکار به چند طریق صورت می‌گیرد: (از مواردی که ذکر می‌شود فقط مورد دوم توسط استاد گفته شد و بقیه در پاور می‌باشند)

1. فروپاشی سریع (quick decay) ← مثل متابولیت‌های آراشیدونیک اسید

2. غیر فعال شدن توسط آنزیم‌ها (inactivation) ← آنزیم کینیناز، برادی کینین را غیر فعال می‌کند

3. elimination (حذف) ← آنتی اکسیدان‌ها، متابولیت‌های سمی اکسیژن را پاک می‌کنند

4. inhibition ← پروتئین‌های تنظیم کننده کمپلمان، فعالیت سیستم کمپلمان را بلاک می‌کنند
فعالیت‌های chemical mediator و مثالهای آنها به صورت topic در ادامه آورده شده است.

■ Fever – IL-1, IL-6, TNF, Prostaglandins ■ Pain – Prostaglandins, <u>Bradykinin</u> ■ Tissue Damage – <u>Neutrophil</u> and Macrophage products – <u>Lysosomal</u> enzymes – Oxygen metabolites – NO	<u>Vasodilation</u> – Prostaglandins, Nitric Oxide <u>Increased Vascular Permeability</u> – <u>Vasoactive amines</u> (histamine, serotonin), C3a and C5a, <u>Bradykinin</u>, <u>Leukotrienes</u>, PAF, <u>Chemotactic Leukocyte Activation</u> – C5a, LTB₄, <u>Chemokines</u>
--	--

استاد این عوامل را ذکر کردند: نیتریک اکساید و پروستاگلندین موثر در vasodilation، لکوتری ان‌ها و برادی کینین موثر در

permeability، C5a، موثر در کموتاکسی، پروستاگلندین و برادی کینین موثر در تب

دسته اول مورد بحث ما vasoactive amines ها می‌باشند که شامل هیستامین، سروتونین و neuropeptideها هستند که دو مورد اول را

کمی بیشتر بررسی می‌کنیم.

histamine:

توسط ماست سل های مجاور عروق، بازوفیل ها و پلاکت های موجود در گردش خون تولید می شوند. چند وظیفه بر عهده دارد: در سیستم ارتریولی باعث vasodilation می شود، در سیستم ونولی از طریق endothelial contraction باعث افزایش vascular permeability می شود و همچنین باعث ایجاد گپ های interendothelial می شود. مدت کوتاهی پس از آزاد شدن توسط آنزیم هیستامیناز تجزیه می شود بنابراین عمر کوتاهی دارد. عوامل مؤثر در آزادسازی هیستامین به شرح زیر می باشند:

- 1- physical injury: هایی مثل تروما و گرما 2- واکنش های ایمنی (پاور: شامل اتصال IgE به Fc receptor موجود در سطح ماست سل ها)
- 3- اجزای C3a و C5a کمپلمان که به آنافیلاتوکسین ها معروفند 4- نوروپپتیدهایی مثل substance p 5- سایتوکاین هایی مانند اینترلوکین 1 و اینترلوکین 8 (پاور: 6- پروتئین های آزادکننده هیستامین مشتق از لکوسیت ها یا leukocyte-derived histamine-releasing proteins)

serotonin:

یک vasoactive mediator می باشد که از گرانول های پلاکت ها آزاد شده و طی تجمع پلاکتی (platelet aggregation) آزاد می شود. در طی فرایند ایجاد لخته (clotting) نیز باعث انقباض عروق (vasoconstriction) می شود (کتاب گفته در اتساع عروق و افزایش نفوذپذیری عروق نقش دارد). همچنین می تواند به عنوان نوروترنسمیتر عمل کرده و در حرکات روده نقش داشته باشد. دسته بعدی مدیاتور های شیمیایی مؤثر در فرایند التهاب متابولیت های آراشیدونیک اسید می باشند که شامل پروستاگلندین ها، لکوتری ان ها و لیپوکسین ها هستند.

محرک های فیزیکی، شیمیایی، مکانیکی و یکی از اجزای کمپلمان به نام C5a باعث فعال شدن آنزیم فسفولیپاز می شوند که این آنزیم باعث ساخته شدن اسیدهای چرب از فسفولیپید های غشایی می گردد. یکی از این اسیدچرب های حاصل نوعی اسید چرب غیر اشباع می باشد که به آن آراشیدونیک اسید می گویند. آراشیدونیک اسید که به dietary linoleic acid نیز معروف است در التهاب و هموستاز (hemostasis) عروقی نقش دارد.

برای متابولیسم آراشیدونیک اسید دو مسیر وجود دارد:

1- مسیر cyclooxygenase (سیکلوآکسیژناز) که طی آن پروستاگلندین ها و ترومبوکسان ها تولید می شوند. پروستاگلندین I2 (PGI2) که سبب مهار تجمع پلاکتی و همچنین وقوع vasodilation می شود و ترومبوکسان A2 (TXA2) که باعث تحریک تجمع پلاکتی (platelet aggregation) و vasoconstriction می شود.

2- مسیر lipoxigenase (لیپوکسیژناز) که طی آن لیپوکسین A4 و B4 و لکوتری ان ها ایجاد می شوند.

شکل صفحه بعد از شکل های مهم در علوم پایه می باشد ولی برای امتحان فقط کادر ها که نقش مواد مورد نظر در آنست مهم می باشند و اینکه چه ماده ای از چه ماده ای تولید می شود مد نظر ما نیست. در شکل صفحه بعد دو ضربدر در سمت چپ بالای صفحه دیده می شود که هر دو نشان دهنده ی داروهای ضد التهابی می باشند: ضربدر بالایی نشان دهنده داروهای استروئیدی می باشد که مانع از انجام فعالیت فسفولیپاز و در نتیجه جلوگیری از تولید آراشیدونیک اسید می شوند. به تبع عدم تولید آراشیدونیک اسید مدیاتور های دیگری مثل پروستاگلندین ها که یک مدیاتور شیمیایی مرتبط با درد هستند نیز تولید نمی شوند و بنابراین باعث می شوند که حس درد نداشته باشیم. (قاعدتا باید حس درد تخفیف شود نه اینکه

نداشته باشیم....) لازم به ذکر است که پروستاگلندین ها در تب و ایجاد لخته نقش دارند ولی مهمترین اثر آنها ایجاد درد می باشد.

مثالی از این دسته داروها کورتون می باشد که با مکانیسم گفته شده باعث کاهش درد می شود.

ضربدر پایینتر cox1 inhibitor و cox2 inhibitor می باشند. (cox مخفف cyclooxygenase می باشد). cox1 inhibitor ها از دسته داروهای غیر استروئیدی ضد التهابی یا NSAID (non steroidal anti inflammatory drugs) بوده که با مهار آنزیم سیکلواکسیژناز مانع تولید پروستاگلندین شده و در نتیجه از بین رفتن حس درد می شوند. این داروها یک سری عوارض جانبی هم دارند از جمله اینکه باعث از بین بردن لایه محافظتی معده می شوند و در نتیجه مصرف زیاد از حد آنها منجر به معده درد می شود. در افراد مبتلا به زخم معده (gastric ulcer) خوردن این داروها contraindication دارد. (ویکی پدیا: زمانی دارویی contraindication دارد که برای شخص مضر باشد) ضمناً این داروها باعث به هم خوردن تعادل متابولیت ها در کلیه نیز می شوند. آسپرین، ژلوفن، بروفن، ایندومتاسین و فنمیک اسید از جمله مثالهای این دسته از داروها می باشند. cox2 inhibitor ها نیز که از دسته داروهای NSAID می باشند روی همان آنزیم سیکلواکسیژناز اثر می گذارند با این تفاوت که اثر حفاظتی معده را از بین نمی برند و مسکن های قویتری محسوب می شوند؛ با این حال یک سری مشکلات قلبی عروقی ایجاد می کنند. از جمله مثالهای این دسته می توان به celecoxib ها و celexib ها می باشد.

پاور: **COX-2 inhibitors affect PGI₂ synthesis more than TXA₂ production**

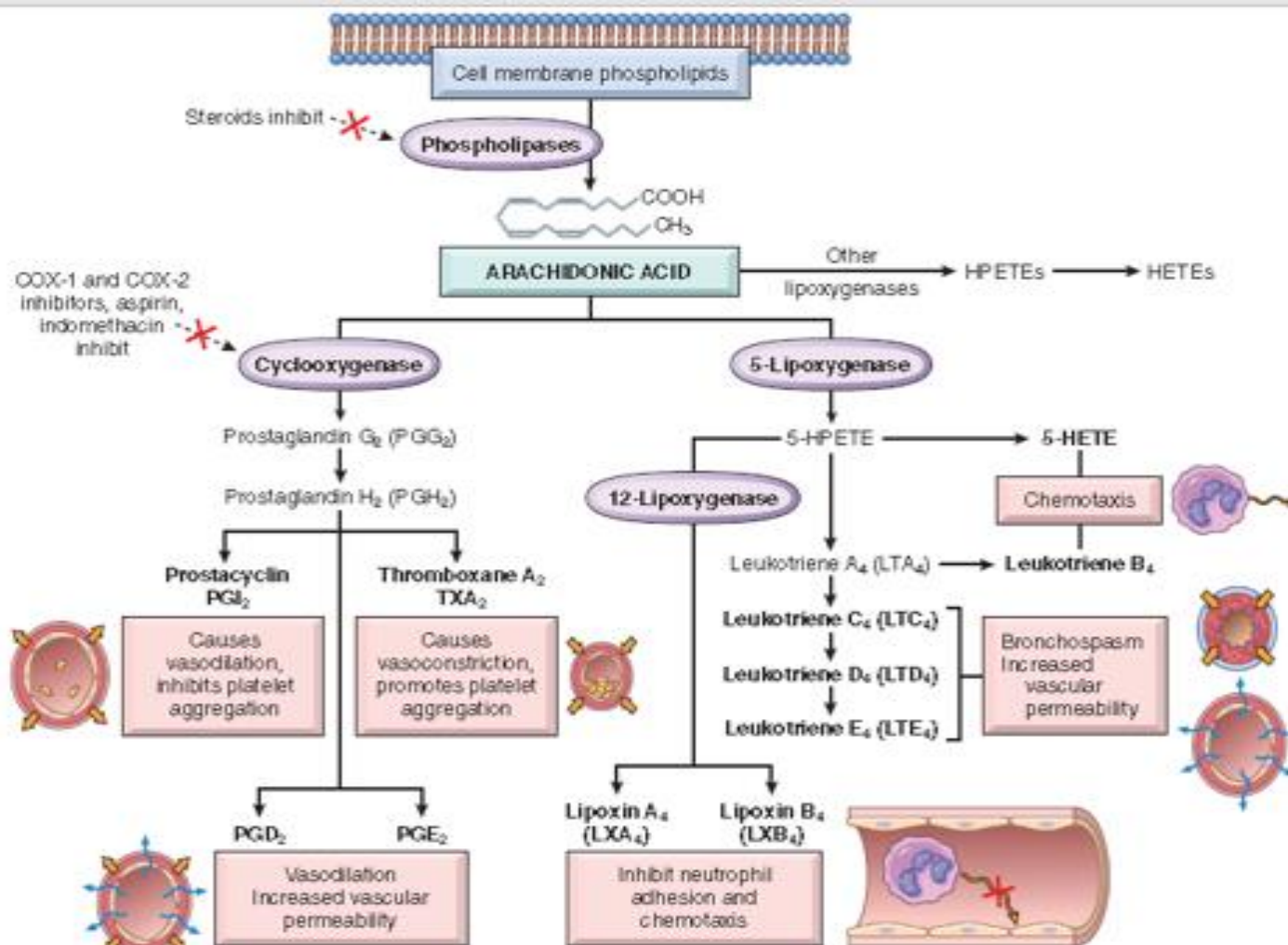


Table 2-6 Principal Inflammatory Actions of Arachidonic Acid Metabolites (Eicosanoids)

Action	Eicosanoid
Vasodilation	Prostaglandins PGI_2 (prostacyclin), PGE_1 , PGE_2 , PGD_2
Vasoconstriction	Thromboxane A_2 , leukotrienes C_4 , D_4 , E_4
Increased vascular permeability	Leukotrienes C_4 , D_4 , E_4
Chemotaxis, leukocyte adhesion	Leukotriene B_4 , HETE

جدول مقابل که متابولیت های آراشیدونیک اسید و اعمال آن ها را نشان می دهد جدول مهمی در علوم پایه می باشد.....استاد فقط ردیف دوم را ذکر کردند.....

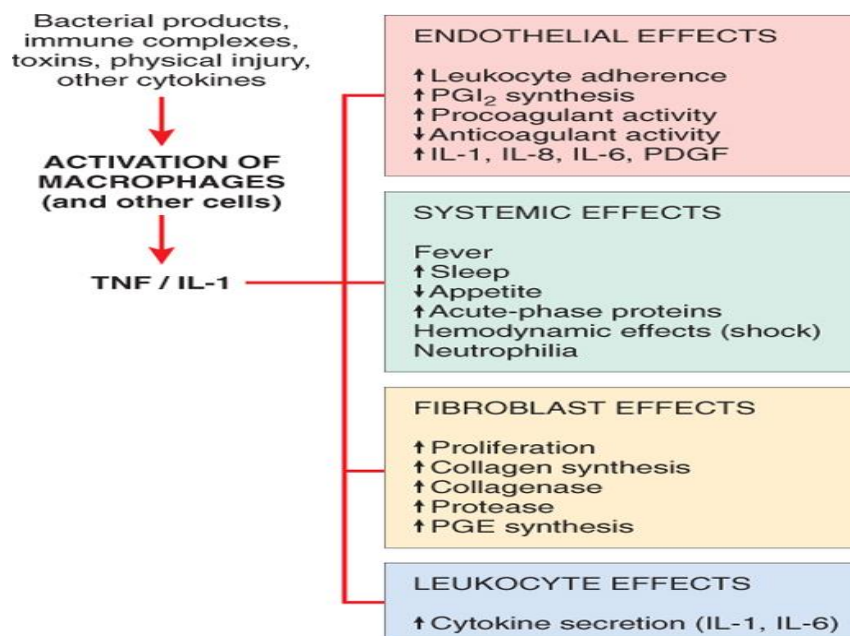
لیپوکسین ها (lipoxins):

منبع اصلی ترشح این ماده پلاکت ها می باشند که باعث مهار کموتاکسی نوتروفیل ها و اتصال آن ها به اندوتلیوم عروق می شوند. همچنین آنتاگونیست درونی مهمی برای لکوتری ان ها می باشند (endogenous antagonist of leukotriens) این توضیحات در مورد آراشیدونیک اسید و متابولیت های آن بود.....

platelet activating factor (PAF):

این مدیاتور که نام دیگر آن acetyl glycerol ether phosphocoline می باشد به وسیله آنزیم فسفولیپاز A_2 از فسفولیپیدهای غشایی ایجاد می شود (مثل آراشیدونیک اسید). پلاکت ها، بازوفیل ها، ماست سل ها، مونوسیت ها، ماکروفاژها، نوتروفیل ها و اندوتلیال سل ها منبع اصلی تولید این سلول می باشند. (پاور: گیرنده آن از نوع G protein coupled receptor بوده و) از مدیاتور های مهم در مراحل التهاب می باشند. PAF در Vascular permeability (نفوذ پذیری عروق)، Vasodilation (گشاد شدن عروق)، Chemotaxis، Leukocyte adhesion، Platelet activation، Leukocyte degranulation نقش داشته و همچنین در سیستم ریوی (branchial system) می تواند باعث vasoconstriction (انقباض عروق)، bronchospasm، و همچنین باعث تحریک تولید مدیاتور های دیگری مثل پروستاگلندین ها و لکوتری ان ها می شود.

دسته بعدی مدیاتور های شیمیایی سایتوکاین ها هستند که TNF (tumor necrosing factor) و IL-1 دو مثال مهم از این دسته می باشند که شرح وظایف آن ها در جدول صفحه بعد آورده شده است. استاد گفتند حفظ این جدول برای مبحث سایتوکاین ها کفایت می کند.



© Elsevier. Kumar et al: Robbins Basic Pathology 8e - www.studentconsult.com

Nitric oxide : فعالیت cytotoxic و microbicidal داشته، توسط ماکروفاژها تولید و در آن‌ها فعال می‌شود و در vasodilation نقش دارد. این مدیاتور برای تمامی مراحل فعال شدن پلاکت‌ها (degranulation و aggregation و adhesion) آنتاگونیست محسوب می‌شود و از انعقاد عروقی جلوگیری می‌کند. همچنین در سیستم فراخوانی لکوسیت‌ها اثر کاهشی دارد. تنظیم‌کننده‌ی جریان خون و همچنین تنظیم‌کننده‌ی ترشح نوروترانسمیترها در سیستم عصبی مرکزی (CNS) می‌باشد. ماکروفاژها از این مدیاتور برای کشتن میکروب‌ها و سلول‌های توموری استفاده می‌کنند. نیتریک اکسید باعث relax شدن ماهیچه‌های صاف دیواره‌ی عروق نیز می‌گردد.

تا اینجا در مورد cell-derived mediator ها صحبت کردیم. از این به بعد به بررسی plasma protein-derived mediator می‌پردازیم که شامل 3 گروه زیر می‌باشند: (استاد فقط اسم سه گروه را ذکر کردند بقیش در پاور بود)

Kinin system-1: highly vasoactive

Complement system-2: vasoactive, chemotactic

Clotting system-3: vasoactive, cleaves 3: (سیستم انعقادی)

این سه گروه می‌توانند مدیاتورهایی را ترشح کنند که در فعل و انفعالات التهابی نقش دارند.

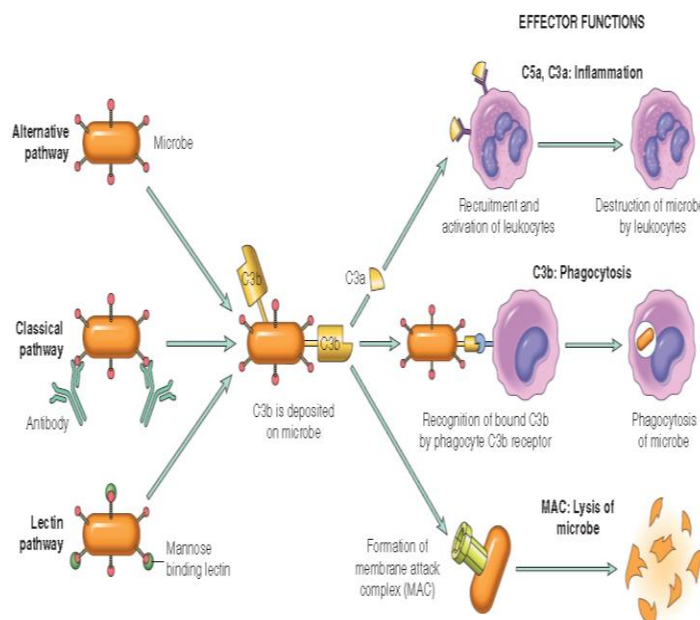
Complement system: یکی از مهمترین سیستم‌ها می‌باشد. سیستمی از پروتئین‌های پلاسمایی بوده که هم در ایمنی و هم در التهاب نقش دارند. از جمله‌های فعالیت‌های این سیستم می‌توان به phagocytosis، تخریب، افزایش نفوذپذیری عروق و کموتاکسی لکوسیت‌ها اشاره کرد.

این سیستم در 3 مسیر نقش خود را در فرایندهای ایمنی و التهابی ایفا می‌کند. این 3 مسیر عبارتند از :

1- (rapidly) classic pathway : در این مسیر آنتی بادی به آنتی ژن‌های سطح میکروب وصل می‌شوند.

2- (slowly) alternative pathway

lectin pathway -3



این 3 مسیر منجر به تولید یک سری پروتئین ها و اجزای کمپلمان می شوند؛ به عنوان مثال:

C5a و C3a (آنافیلاتوکسین ها) که اجزای کمپلمان هستند در التهاب نقش دارند، C3b در بیگانه خواری نقش دارد، کمپلکس MAC (membrane attack complex) هم باعث لایز و تخریب شدن میکروب ها می شود. در واقع بعضی از اجزای سیستم کمپلمان در ایمنی و بعضی از اجزای آن در التهاب نقش دارند.

در شکل پایین مسیر کلاسیک را در بالا و مسیر alternative را در قسمت پایین شکل می بینیم. این شکل به بررسی فعل و انفعالات و اثرات متقابل این محصولات تولیدی کمپلمان می پردازد.

در مسیر کلاسیک آنتی بادی به آنتی ژن متصل می شود و اجزای کمپلمان 1 (C1) فعال می شوند و C1 به مجموعه ای از C2 و C4 می چسبد و منجر به تولید شدن اجزا و محصولات می گردد؛ اما در مسیر Alternative در پایین شکل اجزای دیگری مثل C3b دیده می شوند که هر کدام از اینها فعالیتی دارند و در نهایت باعث ساخته شدن MAC (membrane attack complex) می شوند.

چیزی که برای ما مهم است محصولات کمپلانی موثر در التهاب می باشد. مثلا C3a و C5a که می توانند با اثر بر عروق باعث نفوذپذیری و

گشاد شدن آن ها بشوند. همچنین می توانند با اثر بر mast

cell ها باعث تحریک تولید هیستامین شوند که از این

بابت (پاور: تقلید از ماست سل ها) به آن ها آنافیلاتوکسین می

گفتیم. جز C5a می تواند روی مسیر لیپوکسیژناز (پاور: در

نوتروفیل ها و ماکروفاژها) اثر بگذارد و یک سری مدیاتور ها

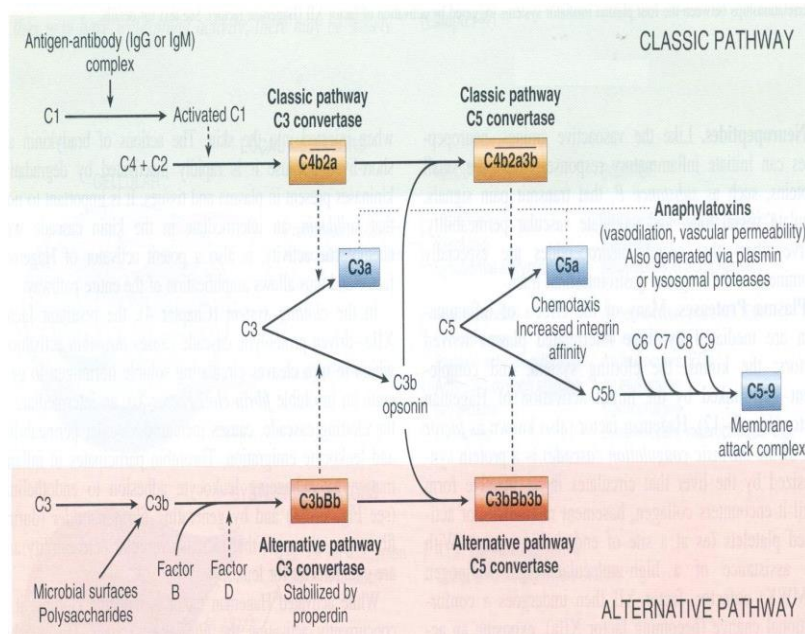
را تولید کند. C5a و به مقدار کمتری C3a و C4a می توانند

روی لکوسیت ها اثر گذاشته و باعث adhesion و

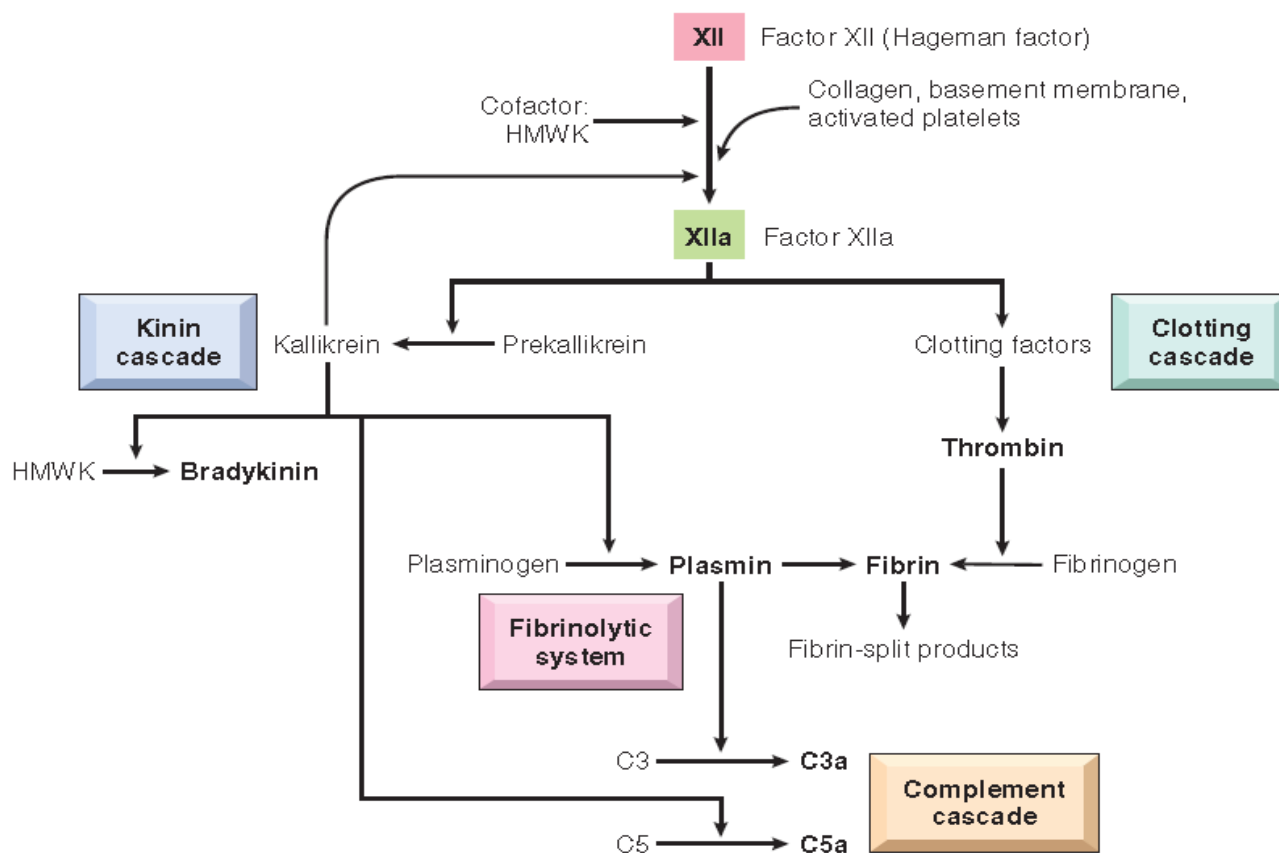
chemotaxis آنها شوند. (پاور: این 3 جزء عامل کموتاکتیک

قوی برای نوتروفیل ها، مونوسیت ها، اتوزینوفیل ها و بازوفیل ها

می باشند)



kinin system: برادی کینین مهمترین مدياتور در اين سيستم محسوب مي شود. برادی کینین اعمالی نظیر افزایش نفوذپذیری (پاور: در ونول ها)، درد و انقباض ماهیچه های صاف (پاور: غیر عروقی در bronchus) را بر عهده دارد. (پاور: توسط فاکتور XIIa فعال می شود، آبشار آراشیدونیک اسید را فعال می کند، potent vasodilator در آرتریول ها می باشد، آزادسازی هیستامین را تحریک می کند، فاکتور 12 را فعال می کند) (به شکل که سیستم های متفاوت مدياتورهای شیمیایی را نشان می دهد نگاه کنید) فاکتور هاگمن (فاکتور 12) توسط کوفاکتوری به نام HMWK (high molecular weigh kinogen) فعال شده و در نتیجه باعث راه اندازی سیستم clotting (سمت راست شکل) می گردد. به دنبال راه اندازی این سیستم فیبرین تولید شده و پس از آن شاهد تولید پلاسمین هستیم که پلاسمین باعث فعال شدن سیستم کمپلمان می شود. در سمت چپ شکل هم تولید برادی کینین نمایش داده شده است که می تواند به واسطه کمک سیستم فبرینولایتیک تولید شود.



مدياتور های موجود در سيستم clotting :

- 1- Fibrinogen به فیبرین و FP (fibrinopeptide) تبدیل می شود و FP باعث افزایش نفوذپذیری عروق (vascular permeability) و کموتاکسی لکوسیت ها می شود.
- 2- پلاسمین: در لایز کردن لخته فیبرینی نقش دارد و همچنین باعث فعال شدن فاکتور 12 و C3 و C5 می شود.

جدول زیر هم مهم می باشد....استاد این مطالب را ذکر کردند....

Inflammatory Component	Mediators
Vasodilation	Prostaglandins Nitric oxide Histamine
Increased vascular permeability	Histamine and serotonin C3a and C5a (by liberating vasoactive amines from mast cells, other cells) Bradykinin Leukotrienes C ₄ , D ₄ , E ₄ PAF Substance P
Chemotaxis, leukocyte recruitment and activation	TNF, IL-1 Chemokines C3a, C5a Leukotriene B ₄ Bacterial products (e.g., <i>N</i> -formyl methyl peptides)
Fever	IL-1, TNF Prostaglandins
Pain	Prostaglandins Bradykinin
Tissue damage	Lysosomal enzymes of leukocytes Reactive oxygen species Nitric oxide

TNF و TL1 و پروستاگلاندین ها، مدياتورهای

مهمی در فرایند تب محسوب می

شوند. پروستاگلاندین ها و برادی کینین ها،

مدياتورهای مهم درد هستند.

See I'm not a monster

I'm just ahead of the curve.....

JOKER