دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی

دانشکده پزشکی

Reform

درسنامه دستگاه خون

مهر ۱۳۹۵

بسم الله الرحمن الرحيم

دست‌اندرکاران تألیف درسنامه خون

مؤلفین درسنامه:

- **گروه آناتومی: دکتر محمدحسن حیدری، دکتر محمد بیات**
- **گروه آناتومی (بافت شناسی): دکتر عباس پیریایی، دکتر داوود ساعدی**
- **گروه آناتومی (جنین شناسی): دکتر محمد صالحی، دکتر فرهاد گرجی**
- **گروه ایمونولوژی: دکتر پرویز پاکزاد، دکتر فروزان کریمی**
- **گروه بیماریهای داخلی (هماتولوژی و انکولوژی): دکتر مجتبی قدیانی**
- **گروه بیوشیمی: دکتر نوشابه پژهان، دکتر خلیل زارعیان، دکتر شکوفه نوری**
- **گروه فیزیولوژی: دکتر جلال زرین‌قلم مقدم، دکتر فرشته معتمدی**
- **گروه کودکان (خون و سرطان کودکان): دکتر شیوا نظری**

مشاورین و نمایندگان کمیته بین رشته‌ای در جلسات کمیته تألیف درسنامه (به ترتیب حروف الفبا):

- **دکتر هوشنگ خزان (نماینده دانشکده در تدوین نسخه اول درسنامه)**
- **دکتر شهین شمسیان (گروه خون و سرطان کودکان)**
- **دکتر میترا ناصری (گروه رادیولوژی)**

تنظیم متن درسنامه به صورت ادغام شده: دکتر شیوا نظری
ویرایش علمی نسخه اول درسنامه: دکتر شیوا نظری
تهیه لیست فصلها و سرفصلها: دکتر اویس کریما
تکفیک و تنظیم فصلها و سرفصلهای درسنامه: دکتر محمد صالحی
مسئول درسنامه در تدوین نسخه دوم درسنامه: دکتر محمد صالحی
ویرایش علمی، ادبی و فنی نسخه دوم درسنامه: دکتر فروزان کریمی
تاریخ آخرین بازنگری و ویرایش درسنامه: ۱۳۹۵/۴/۱۰

به نام خدا

فهرست پیشنهادی جهت تلفیق مطالب پایه مرتبط به

دستگاه خون

فصل اول : خون سازی..... ۱۰- ۱

۱- خون سازی.....۱

۱-۱ - خون سازی داخل رویانی ۱

۱-۲ - تکوین سلول های خونی.....۵

۱-۲-۱- سلول های بنیادی.....۵

۱-۳- فاکتورهای رشد خون سازی ۷

۱-۴-بافت مغز استخوان و عملکرد آن ۸

۱-۵-۱-انواع مغز استخوان.....۸

۱-۵-۲- ماتریکس مغزاستخوان.....۹

منابع.....۱۰

فصل دوم : گلبول های قرمز..... ۲۵- ۱۱

۲-گلبولهای قرمز (اریتروسیت ها).....۱۱

۲-۱- تکوین تمایز گلبول های قرمز (اریتروپوئز).....۱۱

۲-۱-۱- مراحل تمایز و بلوغ اریتروسیت ها ۱۱

۲-۲-خصوصیات ساختمانی گلبول های قرمز.....۱۴

۲-۳-فعالیتهای متابولیک گلبول قرمز ۱۵

۲-۳-۱-مسیر امبدن میرهوف (گلیکولیز).....۱۵

۲-۳-۲-مسیر اکسیداتیو(هگزوز منوفسفات شنت یا مسیر پنتوز فسفات).....۱۶

۲-۳-۳-مسیر مت هموگلبین ردوکتاز.....۱۷

۲-۳-۴-مسیر راپاپورت ۱۸
۲-۴-۲-مشخصات ،عملکردو ساختمان هموگلوبین ۱۸
۲-۴-۱- عملکرد هموگلوبین..... ۱۹
۲-۴-۲-اجزاء تشکیل دهنده هموگلوبین ۱۹
۲-۴-۲-۱-بیوسنتز هم ۱۹
۲-۴-۲-۲-بیوسنتز گلوبین..... ۲۰
۲-۵-تنظیم تولید گلبولهای قرمز ۲۱
۲-۵-۱-متابولیسم آهن..... ۲۱
۲-۵-۲-تنظیم هموستاز آهن و جذب آن در روده ۲۱
۲-۶-کاتابولیسم و یا تخریب گلبول های قرمز ۲۳
۲-۶-۱- تخریب خارج عروقی گلبول های قرمز..... ۲۳
۲-۶-۲-تخریب داخل عروقی گلبول های قرمز..... ۲۴
منابع..... ۲۵

فصل سوم : گلبول های سفید خون..... ۲۶-۵۲

۲- لکوسیت ها یا گلبول های سفید خون..... ۲۶
۳-۱- سلول های گرانول دار (گرانولوسیت ها)..... ۲۷
۳-۱-۱- روند تولید و بلوغ گرانولوسیت ها ۲۷
۳-۱-۲-صفات و مشخصات گرانولوسیت ها ۳۰
۳-۱-۲-۱-نوتروفیل ها ۳۰
۳-۱-۲-۲-ائوزینوفیل ها..... ۳۱
۳-۱-۲-۳- بازو فیل ها ۳۲
۳-۲- سلول های بدون گرانول (آگرانولوسیت ها ،لوکوسیت ها ی تک هسته ای ها)..... ۳۳
۳-۲-۱-مونوسیت ها ۳۳
۳-۲-۲-فرآیند تولید مونوسیت ها ۳۴
۳-۳-عملکرد گرانولوسیت ها – مونوسیت ها..... ۳۵
۳-۳-۱-فاگوسیتوز..... ۳۶
۳-۴-التهاب ۴۲

۳-۴-۱- کنترل فیدبکی پاسخهای ماکروفاژها و نوتروفیل ها ۴۵
۳-۴-۲- تشکیل چرک ۴۶
۳-۵- لمفوسیت ها ۴۷
۳-۵-۱- محل تکامل لمفوسیت ها ۴۸
۳-۵-۱-۱-اندام یا بافتهای لمفاوی اولیه ۴۹
۳-۵-۱-۲- اندام یا بافتهای لمفاوی ثانویه ۴۹
۳-۵-۲-چرخه زندگی لمفوسیت ها ۴۹
۳-۵-۳-میزان طبیعی لمفوسیت ها ۵۰
۳-۵-۴-مراحل بلوغ و تکوین لمفوسیت ها ۵۰
۳-۵-۵-اعمال اصلی لمفوسیت ها ۵۱
- لمفوسیت های T ۵۱
- لمفوسیت های B ۵۱
- لمفوسیت های کشنده فطری ۵۱
- پلاسماسل ۵۲

منابع ۵۲

فصل چهارم :پلاکت ها ..... ۵۳ -۵۹

۴-۱-۱- پلاکت ها ۵۳
۴-۱-۲-ساختار پلاکت ها ۵۵
۴-۱-۳-اعمال پلاکت ها ۵۵
منابع ۵۹

فصل پنجم : هموستاز و انعقاد خون ..... ۶۰ -۷۳

۵-۱-هموستاز و انعقاد خون ۶۰
۵-۲-مکانیسم انعقاد ۶۰
۵-۲-۱-مرحله اول :انقباض عروق خونی ۶۱
۵-۲-۲-مرحله دوم : تشکیل میخ پلاکتی ۶۲
۵-۲-۳-مرحله سوم : ثابت لخته توسط فاکتورهای انعقادی ۶۲
۵-۲-۳-۱- مسیر انعقادداخلی ۶۳
۵-۲-۳-۲- مسیر انعقاد خارجی ۶۴
۵-۲-۳-۳-واکنش متقابل بین مسیرهای خارجی و داخلی (انعقاد) ۶۴
۵-۲-۳-۴-ساخت فاکتورهای انعقادی ۶۴
۵-۲-۴-مرحله چهارم: فیبرینولیز و مکانیسم های مهار گسترش لخته ۶۶
۵-۲-۴-۱-مکانیزم های ضد لخته شدن ۶۶
۵-۲-۴-۲- سیستم فیبرینولیز ۶۷
۵-۳- اختلالات هموستاز ۶۸
۵-۳-۱-اختلال عملکرد پلاکتها ۶۸

۵-۳-۲- اختلال مرحله دوم هموستاز ۶۸
۵-۳-۳-ترومبوآمبولی ها..... ۶۹
۵-۴-آزمایشهای انعقاد خون..... ۷۰
۵-۴-۱-زمان خونریزی ۷۰
۵-۴-۲-زمان پروترومبین..... ۷۰
۵-۴-۳-زمان ترومبوپلاستین فعال شده..... ۷۱
۵-۵- جلوگیری از انعقاد خون در خارج از بدن ۷۱
۵-۶-داروهای ضد انعقاد..... ۷۲
۵-۶-۱-هپارین..... ۷۲
۵-۶-۲-کومارین ها..... ۷۲
منابع ۷۳
فصل ششم :گروه های خونی ،انتقال خون و پیوند بافت..... ۹۹- ۷۴
۶-گروه های خونی..... ۷۴
۶-۱-گروه های خونی و انتقال خون ۷۴
۶-۱-۱-تاریخچه..... ۷۴
۶-۱-۲-دلایل مطالعه آنتی ژن های گروه های خونی ۷۶
۶-۲-سیستم گروه خونی ABO..... ۷۹
۶-۲-۱-مراحل شکل گیری آنتی ژن های سیستم گروه خونی ABO..... ۷۹
۶-۲-۲- ژن های مربوط به سیستم گروه خونی ABO..... ۸۰
۶-۲-۲-۱-ژن H..... ۸۰
۶-۲-۲-۲-ژن های ABO..... ۸۱
۶-۲-۲-۳-ژن Se ۸۲
۶-۲-۳- زیر گروه های خونی سیستم ABO..... ۸۴
۶-۲-۴-آلو آنتی بادی ها یا ایزوآگلوتی نین های سیستم گروه خونی ABO..... ۸۶
۶-۲-۵-ناسازگاری خونی بین مادر و نوزاد (بیمار همولایتیکی نوزادان)از نوع ABO ۸۸
۶-۳-سیستم گروه خونی Rh..... ۸۸
۶-۳-۱-روش های نامگذاری سیستم گروه خونی Rh..... ۸۹
۶-۳-۲-انواع آنتی ژن های سیستم گروه خونی Rh..... ۹۰
۶-۳-۳-سندرم های Rhnullو Rhmod ۹۱
۶-۳-۴-ناسازگاری خونی بین مادر و نوزاد(بیماری همولایتیکی نوزادان)از نوع Rh..... ۹۱
۶-۳-۴-۱-مکانیزم تخریب گلبول های قرمز توسط آنتی بادی ضد آنتی ژن D..... ۹۲
۶-۳-۴-۲-پیشگیری از حساس شدن مادر نسبت به آنتی ژن D..... ۹۲
۶-۳-۴-۳-موارد کاربرد ایمونوگلوبولین ضد آنتی ژن D..... ۹۳

۶-۳-۴-۴-موارد منع تزریق ایمونوگلوبولین ضد آنتی ژنD.....۹۴
۶-۳-۴-۵-مکانیزم عمل ایمونوگلوبولین ضد آنتی ژن D.....۹۴
۶-۳-۵- ناسازگاری خونی بین مادر و نوزاد از سایر گروه های خونی ۹۴
۶-۴- بررسی های لازم قبل از انتقال خون ۹۴
۶-۵- پیوند ۹۶
۶-۵-۱- انواع پیوند.....۹۶
۶-۵-۲- عوامل مهم در پذیرش یارد پیوند آلو گرافت ۹۷
۶-۵-۳- واکنش مرتبط با پیوند.....۹۸
منابع ۹۹
فصل هفتم : بافت های مرتبط با سیستم خونساز :طحال ،تیموس و غدد لمفاوی.....۱۳۶- ۱۰۰
۷-۱- طحال ۱۰۰
۷-۱-۱- تکوین جنینی طحال ۱۰۰
۷-۱-۲- آناتومی طحال.....۱۰۱
۷-۱-۳- بافت شناسی و عملکرد طحال ۱۰۹
۷-۲- تیموس ۱۱۳
۷-۲-۱-تکوین جنینی تیموس ۱۱۳
۷-۲-۲-آناتومی تیموس ۱۱۴
۷-۲-۳- بافت شناسی تیموس.....۱۱۶
۷-۲-۴- عملکرد تیموس ۱۱۹
۷-۳-عقده های لمفاوی ۱۲۰
۷-۳-۱-تکوین جنینی دستگاه لمفاوی.....۱۲۰
۷-۳-۲-آناتومی دستگاه لمفاوی ۱۲۱
۷-۳-۲-۱-تخلیه لمف ناحیه سرو گردن..... .....۱۲۵
۷-۳-۲-۲-تخلیه لمف اندام فوقانی (عقده های لمفی اگزیلایازیربغل).....۱۲۷
۷-۳-۲-۳-تخلیه لمف اندام تحتانی (عقده های اینگوینال).....۱۲۹
۷-۳-۳-بافت شناسی گره های لمفاوی ۱۳۰

۷-۳-۴-لوزه ها (بادامکها)(Tonsils) ۱۳۳
۷-۳-۴-۱- لوزه های کامی ۱۳۳
۷-۳-۴-۲-لوزه حلقی ۱۳۳
۷-۳-۴-۳- لوزه های زبانی ۱۳۴
منابع ۱۳۵

فصل اول
خون سازی

اهداف آموزشی:

دانشجویان با مطالعه مطالب این مبحث قادر خواهند بود:

۱. اجزای تشکیل دهنده خون را به عنوان بافت همبند ویژه شناسایی نمایند.
۲. روند تشکیل خون را در طی تکوین جنین تشریح نماید.
۳. ساختار و فراساختار انواع سلولهای خونی و پلاکت ها را شرح دهند.
۴. فرایند خون سازی و مفهوم سلول بنیادی خون ساز را در این روند توضیح دهند.
۵. فرایند تولید انواع سلول های خونی و پلاکت ها را شرح دهند.
۶. ساختار بافت شناختی مغز استخوان را شناسایی نمایند.

۱ – خون‌سازی

خون‌سازی یا هماتوپویزیس[1] یعنی روندی که طی آن سلول‌های خونی، ساخته شده و تمایز و تکامل می یابند. این سلول‌ها عبارتند از: سلول‌های قرمز خون (گلبول های قرمز یا اریتروسیت ها[2])، سلول‌های سفید خون (لکوسیت ها)[3] و پلاکت ها (ترومبوسیت ها)[4] . سلول‌های خونی، حدود ۴۵ الی ۵۵ درصد حجم کل خون را تشکیل می دهند.

ساختمان سلولی، عملکرد و تفاوتهای این سلول‌های خونی با هم، در این درسنامه به تفضیل بیان می گردد. به منظور درک بهتر انواع سلول‌های خونی، ابتدا با منشأ اولیه سلول‌های خونی در جنین و انسان بالغ و روند خون‌سازی آشنا می‌شوید؛ و سپس در مورد مشخصات سلول‌ها و تکامل و تمایز سلولی صحبت می گردد.

۱-۱- خون‌سازی داخل رویانی

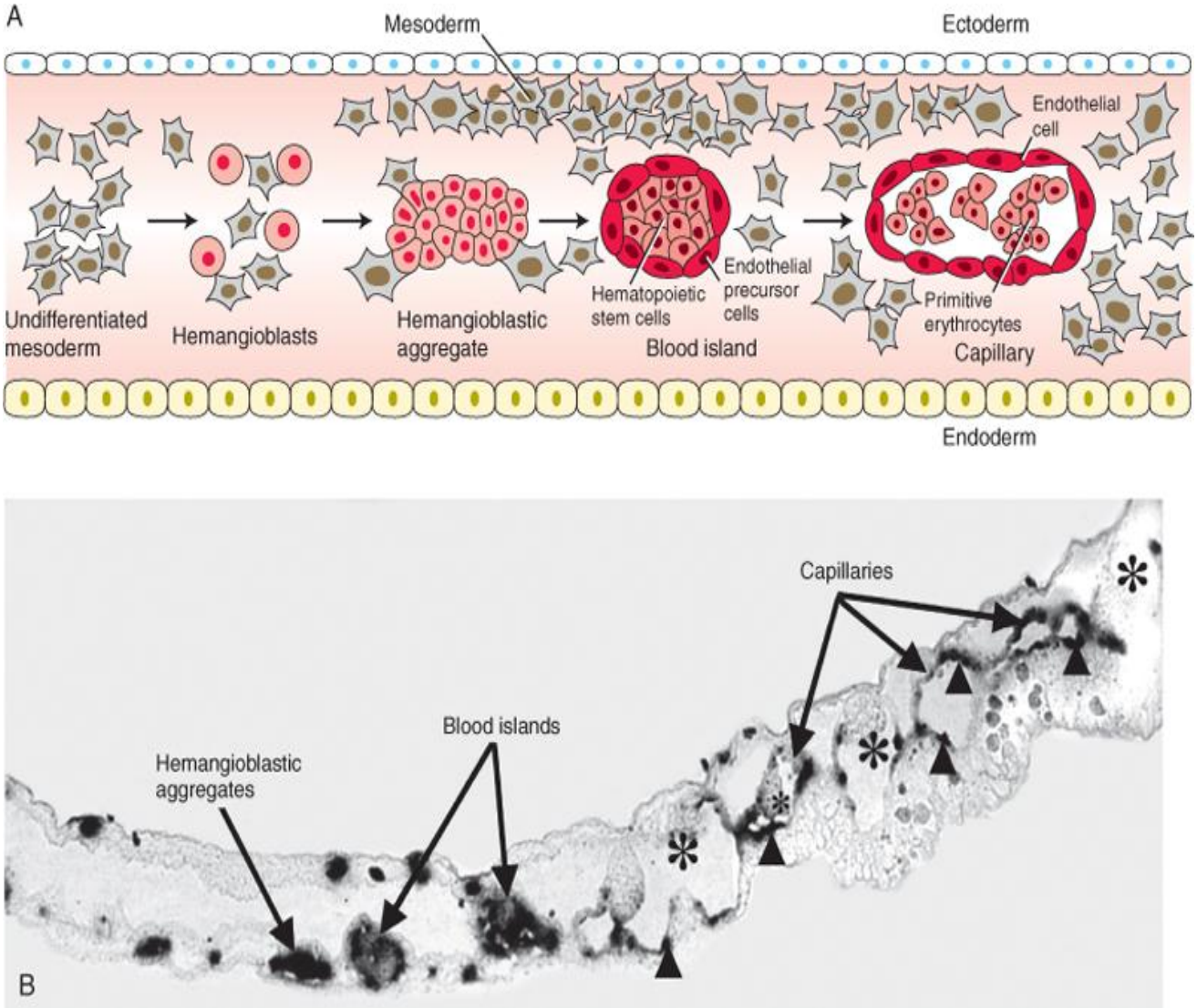
در جنین انسان، اولین نشانه تشکیل خون و رگهای خونی، در روز هفدهم تکوین در مزودرم احشایی دیواره کیسه زرده مشاهده می گردد. از آنجا که بافت های خون‌ساز قطعی هنوز تکوین نیافته اند، کیسه زرده به عنوان یک ساختار موقت، عملکرد خون‌سازی دارد. سلول‌های مزانشیمی نامتمایز مزودرم احشایی کیسه زرده به سلولهایی بنام همانژیوبلاست[5] متمایز می گردند. مدتی بعد، سلول‌های همانژیوبلاستی دور هم جمع شده و تجمعات همانژیوبلاستی[6] را بوجود می آورند. این تجمعات، ابتدا در کیسه زرده و سپس در ساقه اتصالی و کوریون مشاهده می‌شوند. در اثر فرآیندهای تمایزی واسکولوژنز، دو دسته سلول در این

[1] Hematopoiesis
[2] erythrocyes
[3] leukocytes
[4] thrombocytes
[5] Hemangioblast
[6] Hemangioblastic aggregates

تجمعات بوجود می آید (شکلهای ۱-۱ و ۲-۱): ۱) سلول‌هایی که در مرکز توده قرار دارند، سلول‌های بنیادی خون‌ساز اولیه[1] را ایجاد می‌کنند؛ و ۲) سلول‌هایی که محیطی تر هستند، پهن می‌شوند و سلول‌های پیش ساز اندوتلیال[2] را تشکیل می‌دهند.

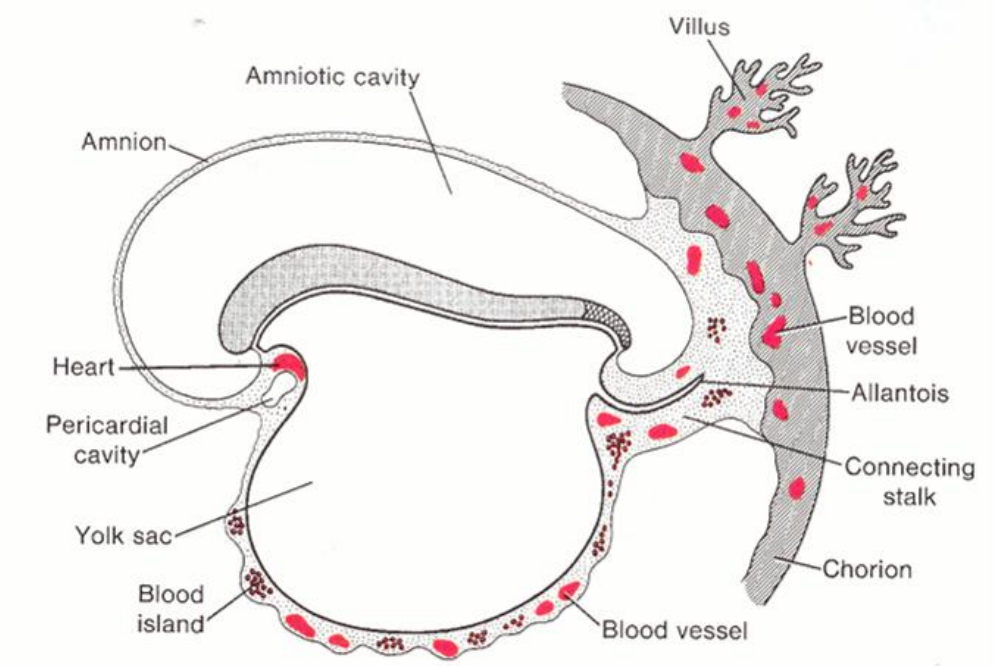
سلول‌های بنیادی خون‌ساز اولیه عموماً رده های اریتروییید را می سازند؛ ولی به مگاکاریوسیت و ماکروفاژهای اولیه نیز متمایز می‌شوند. گلبول های قرمزی که توسط کیسه زرده تولید می‌شوند، به عنوان اریتروسیت های اولیه[3] شناخته شده و محتوای هموگلوبین متفاوتی از بقیه انواع گلبول‌های قرمز دارند. بعلاوه، این سلول‌ها دارای هسته بوده و از نظر اندازه نیز بزرگ می‌باشند.

سلول‌های پیش ساز اندوتلیال، جزایر خونی را مفروش می‌کنند. جوانه زدن سلول‌های اندوتلیالی حاصله، باعث می‌شود جزایر خونی به سرعت به هم نزدیک شوند و بعد از اتصال به هم، عروق خونی کوچک را بسازند؛ به طوری که در پایان هفته سوم تکوین، شبکه عروقی خارج جنینی به طور کامل، کیسه زرده، ساقه اتصالی و کوریون را شکل گرفته است (شکل ۲-۱).



شکل ۱-۱) A: نمای شماتیک واسکولوژنز؛ B: تصویر میکروسکوپی جزائر خون‌ساز در جدار کیسه زرده

[1] Primitive hematopoeitic stem cells
[2] Endotheilal precursor cells
[3] Primitive erythrocyte

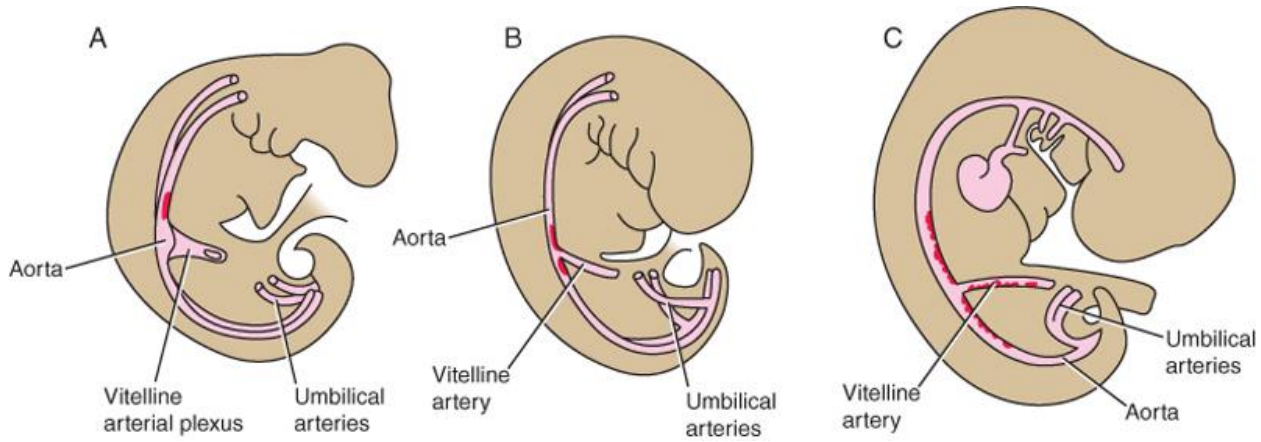


شکل ۲-۱) تشکیل عروق خونی خارج جنینی در پرزها، کوریون، ساقه اتصالی و دیواره کیسه زرده در جنین تقریباً ۱۹ روزه

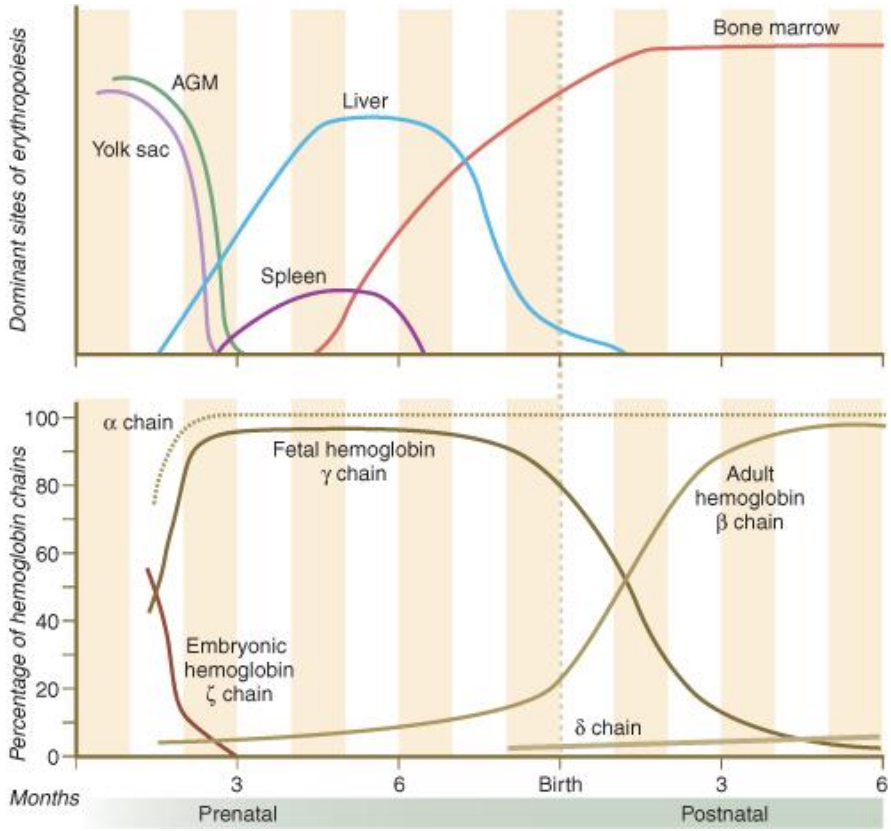
خون‌سازی داخل رویانی[1] در مزودرم احشایی احاطه کننده آئورت- گناد- مزونفروز (AGM)[2] به صورت تجمعات پارا-آئورتیک حاوی ۲ تا ۳ سلول در روز بیست و هفتم تکوین شروع می گردد که به عنوان سلول‌های بنیادی خون‌ساز قطعی[3] شناخته می‌شوند (شکل ۳-۱). تعداد سلول‌های AGM در روز سی و پنجم به هزاران عدد می رسد و در روز چهلم، این ناحیه ناپدید می‌شود.

در مرحله بعدی خون‌سازی، سلول‌های کیسه زرده (سلول‌های بنیادی خون‌ساز اولیه) و ناحیه AGM (سلول‌های بنیادی خون‌ساز قطعی) در کبد، کولونیزه شده و خون‌سازی کبدی شروع می گردد (شکل ۴-۱). اریتروسیتهای تولیدی در کبد را اریتروسیت های قطعی[4] می نامند. این اریتروسیت ها فاقد هسته هستند، ولی از نظر اندازه بزرگتر از اریتروسیت های بالغین می‌باشند. از هفته ششم الی هشتم، خون‌سازی در کبد جایگزین خون‌سازی کیسه زرده می گردد. کبد به عنوان ارگان اصلی خون‌سازی از ماه دوم تا ماه هفتم تکوین شناخته می‌شود. سپس، سلول‌های بنیادی خون‌ساز قطعی از کبد به مغز استخوان مهاجرت نموده و مراکز خون‌سازی در مغز استخوان شکل می گیرند. اگرچه کبد تا زمان تولد خون‌سازی انجام می دهد، ولی بعد از ماه هفتم جنینی، مغز استخوان بعنوان اصلی ترین ارگان خون‌سازی عمل می‌کند.

[1] Intraembryonic hematopoiesis
[2] Aorta- Gonad-Mesonephros (AGM)
[3] Definitive hematopoietic stem cells
[4] Definitive erythrocyte



شکل ۳-۱) روند ظهور و تکوین ناحیه آئورت- گناد- مزونفروز (AGM): این ناحیه در اطراف آئورت در روز بیست و هفتم در مزودرم احشایی شکل می گیرد و سپس به سلول‌های خون‌ساز متمایز شده و سلول‌ها از این ناحیه به قسمت های دیگر مهاجرت می نمایند.



شکل ۴-۱) محل تکوین سلول‌های خونی در مراحل مختلف تکوین جنینی و بعد از تولد

۱-۲- تکوین سلول‌های خونی

سلول‌های خونی بالغ طول عمر متفاوتی با یکدیگر دارند. برخی از آنها نظیر گلبول های قرمز و پلاکت ها که طول عمر کوتاهی دارند، لازم است به طور مداوم توسط سلول‌های بنیادی[۱] تولید گردند. سلول‌های بنیادی، سلول‌های پر ظرفیتی هستند که از توانایی خودنوزایی[۲] برخوردارند. همچنین در نتیجه تقسیم شدن آنها، سلول‌هایی اختصاصی به وجود می آیند که پس از تکثیر و ازدیاد به طور برگشت ناپذیری تمایز یافته و سلول‌های بالغ و عملکردی را ایجاد می‌کنند که هرکدام وظیفه خاصی را در بدن انجام می دهند.

۱-۲-۱- سلول‌های بنیادی

تمام سلول‌های خونی از یک نوع سلول بنیادی (که قبل از تولد در مغزاستخوان جایگزین شده است) مشتق می‌شوند. از آنجا که این سلول قادر است انواع مختلف سلول‌های خونی را تولید نماید، سلول بنیادی پرتوان[۳] نامیده می‌شود. این سلول‌های خون‌ساز پرتوان (که تعداد آنها در بدن محدود است) با تکثیرکردن، اولاً برای حفظ جمعیت خود سلول‌هایی مشابه خویش را ایجاد می نمایند (خود نوزایی انجام می دهد)، ثانیاً سلول‌هایی را به وجود می آورند که با تکوین و تمایز آنها رده های سلولی مختلف خونی ایجاد می‌شود.

سلول بنیادی پرتوان خون‌ساز با تقسیم خود ابتدا دو زیر گروه سلول بنیادی چند توان[۴] را ایجاد می نماید که عبارتند از:

۱. سلول بنیادی رده لمفوئید[۵] که به آن سلول تشکیل دهنده کولونی لمفوسیتی[۶] نیز می گویند و جد انواع سلول‌های لمفوسیت است.

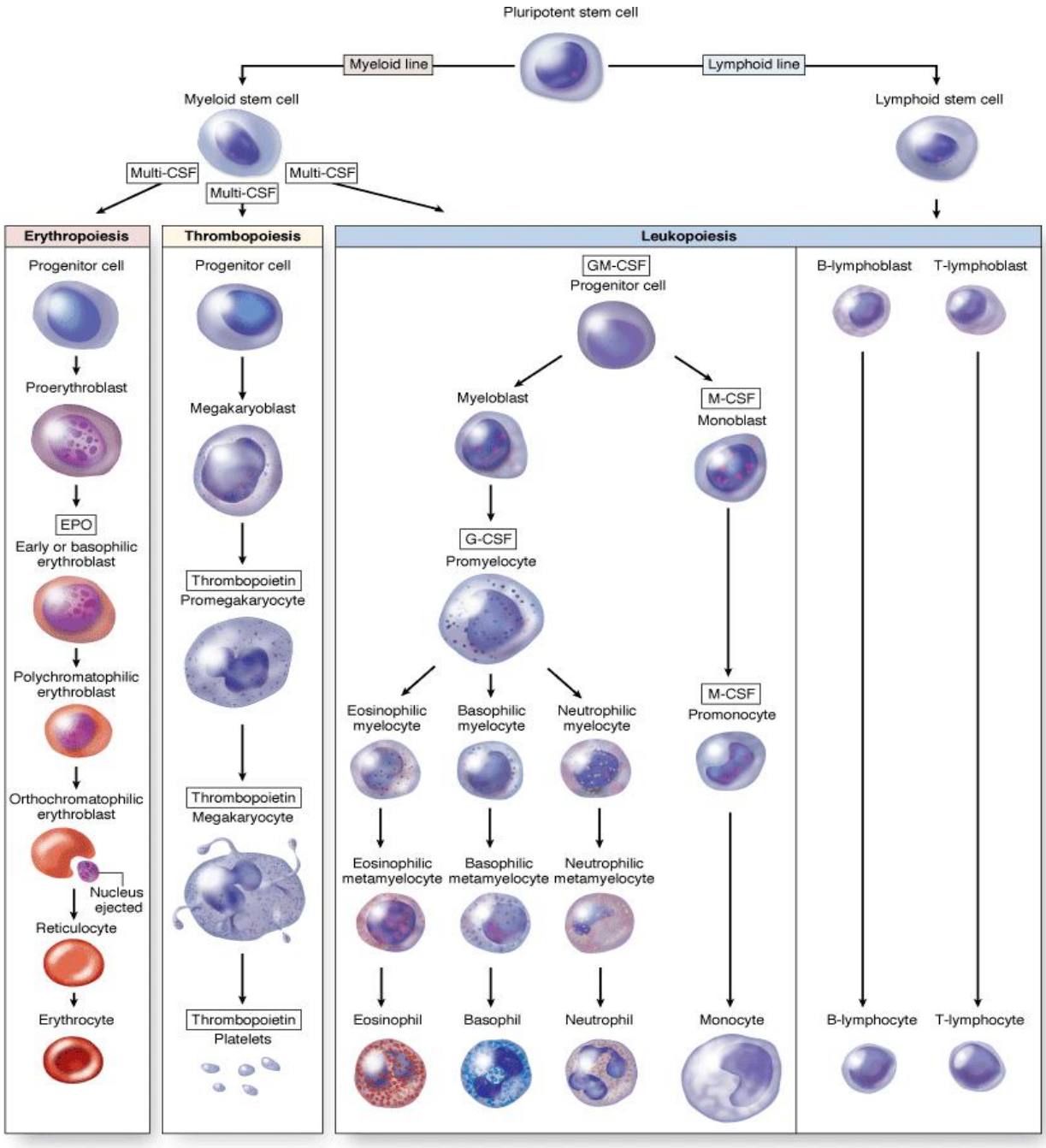
۲. سلول بنیادی رده میلوئید[۷] که به آن، سلول تشکیل دهنده کولونی میلوئیدی (CFC-GEMM) نیز می گویند و جد سایر سلول‌های پیش‌ساز[۸] خونی (غیر از لمفوسیتها) است (شکل ۵-۱).

۱-۳- تکامل سلول‌های خونی

به طور معمول، این سلول‌های بنیادی چند توان نیز با تکثیر خود چند نوع سلول بنیادی تک یا دو توان[۹] یا به عبارتی دیگر سلول‌های پیش ساز یا بلاست های جدیدی را ایجاد می نمایند که هرکدام از آنها با تکثیر و تمایز خود، سر انجام یک رده سلولی را به وجود می آورند. این سلول‌های تک یا دو توان، که کولونی های سلولی درحال تمایز را ایجاد می نمایند، واحدهای تشکیل دهنده کلنی[۱۰] (CFU) نامیده می‌شوند. بدین ترتیب، کولونی های مختلفی در طی فرآیند خون‌سازی ایجاد می‌شوند که هرکدام از آنها را با توجه به نوع سلول نهایی نامگذاری می‌کنند. به این ترتیب، سلول بنیادی چند توان میلوئید به صورت CFU- Granulocyte, Erythrocyte, Monocyte, Megakaryocyte (یا همان CFU-GEMM) نامیده می‌شود، و کولونی تشکیل دهنده گلبول قرمز[۱۱] بصورت CFU-E نمایش داده می‌شود. لازم به ذکر است که هر گروه از این سلول‌های پیش ساز برای تکثیر، تمایز و تکوین خود تحت تأثیر فاکتورهای رشد خون‌ساز و شرایط محیطی موجود در بافت مغز قرمز استخوان قرار می‌گیرند. در طی این فرآیندهای تکثیری و تمایزی به ترتیب، سلول‌های بنیادی، سلول‌های پیش ساز، سلول‌های بلاست و سرانجام، سلول‌های تمایزیافته ایجاد می‌شوند (شکل ۶-۱).

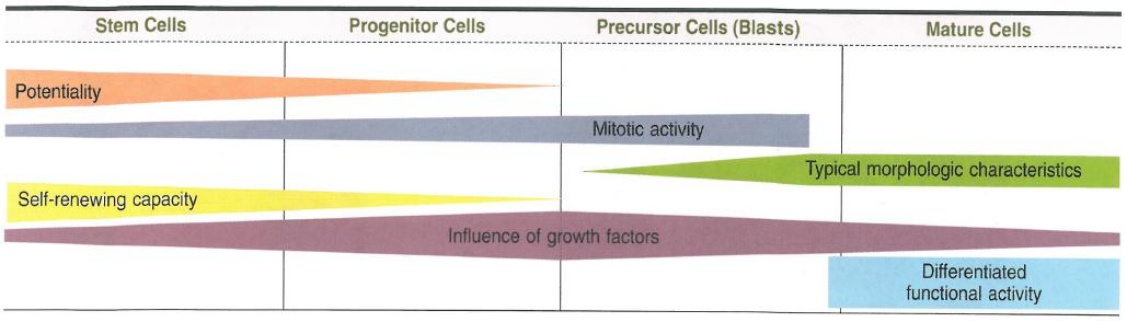
---

[1] Stem cells
[2] Self renewal
[3] Pluripotent stem cell
[4] Multipotent Stem Cell
[5] Lymphoid stem cell
[6] Lymphocyte colony-forming cell (CFC-L)
[7] Myeloid stem cell
[8] Progenitor cells
[9] Uni or Bipotent Stem Cell
[10] Colony Forming Unit (CFU)
[11] Erythrocyte



Source: Mescher AL: *Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas, 12th Edition:* http://www.accessmedicine.com
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

شکل۵-۱) اساس دودمانی تشکیل سلول‌های خونی در مغز استخوان: همانطور که در تصویر مشاهده می‌شود، در فرآیند خون‌سازی، تعداد اندکی از سلول بنیادیهای پرتوان به کندی تقسیم می‌شوند تا علاوه بر حفظ جمعیت خود (توسط خودنوزایی)، دو رده سلول بنیادی اصلی میلویید و لمفویید را نیز ایجاد نمایند. این دو رده نیز با تکثیر خویش و راه اندازی روند تمایزی، به ترتیب، سلول‌های پیش ساز و سرانجام سلول‌های نهایی خونی را ایجاد خواهند نمود.



شکل ۶-۱) روند تولید سلول‌های خونی بالغ: همانطور که در تصویر مشاهده می‌شود، سلول‌های بنیادی بیشترین پتانسیل (قدرت تمایز به رده های مختلف) و خود نوزایی را دارند. سلول‌های پیش ساز و بلاست، بیشترین میزان تکثیر را داشته و همچنین بیشترین تأثیرپذیری را از فاکتورهای رشد خون‌ساز دارند و سرانجام، این سلول‌های بالغ هستند که عملکرد اصلی را برعهده خواهند داشت.

۱-۴- فاکتورهای رشد خون‌سازی

فاکتورهای خون‌ساز، هورمون‌هایی گلیکوپروتئینی هستند که تکثیر سلول‌های بنیادی و پیش ساز، و همچنین تمایز و بلوغ سلول‌های خونی مشتق از آنها را کنترل می کنند. به این فاکتورها فاکتورهای محرک کلونی[1] یا هماتوپویتین ها[2] نیز گفته می‌شود.

این فاکتورها شامل اریتروپویتین[3] برای رده گلبول قرمز، فاکتور تحریک کننده گرانولوسیت-مونوسیت (GM-CSF) برای همه رده های میلوییدی، فاکتور تحریک کننده گرانولوسیت (G-CSF) برای رده گرانولوسیتی، فاکتور تحریک کننده مونوسیت (M-CSF) برای رده مونوسیتی، و اینترلوکین-۳[4] برای رده لمفوسیتی می باشند (جدول ۱-۱). هرکدام از این فاکتورها توسط ژن های خاص خود و در سلول‌های خاصی بیان می‌شوند. به عنوان مثال، ژن تولید کننده اریتروپویتین که روی کروموزوم شماره ۷ قرار دارد، از سلول‌های موجود در بافتهای محیطی نظیر استرومای کلیه و سلول‌های کوپفر کبد ترشح می‌شود. هر فاکتور خون‌ساز بر روی کلنی خاصی تأثیرتأثیر گذاشته و باعث تحریک تکثیر و تمایز آن می گردد. به عنوان مثال، اریتروپویتین روی CFU-E تاثیر گذاشته و باعث افزایش تعداد گلبول های قرمز می‌شود. در جدول ۱-۱، جزئیات بیشتر در مورد محل ساخت و منشأ سلولی و سلول هدف ارائه شده است.

جدول ۱-۱) فاکتورهای موثر در فرآیند خون‌سازی و نقش آنها

Growth Factor	Cellular Source	Progenitor Cell Target	Mature Cell Target
Erythropoietin	Peritubular cells of the kidney, Kupffer cells	CFU-E, late BFU-E, CFU-Meg	None
Interleukin-3	Activated T lymphocytes	CFU-blast, CFU-GEMM, CFU-GM, CFU-G, CFU-M, CFU-Eo, CFU-Meg, CFU-Baso, BFU-E	Eosinophils, monocytes
G-CSF	Monocytes, fibroblasts, endothelial cells	CFU-G	Granulocytes
M-CSF	Monocytes, fibroblasts, endothelial cells	CFU-M	Monocytes
GM-CSF	T lymphocytes, monocytes, fibroblasts, endothelial cells	CFU-blast, CFU-GEMM, CFU-GM, CFU-G, CFU-M, CFU-Eo, CFU-Meg, BFU-E	Eosinophils, monocytes, granulocytes

[1] Colony Stimulating Factor (CSF)
[2] Hematopoietin
[3] Erythropoietin
[4] Interleukin-3 (IL-3)

۱-۵- بافت مغز استخوان و عملکرد آن

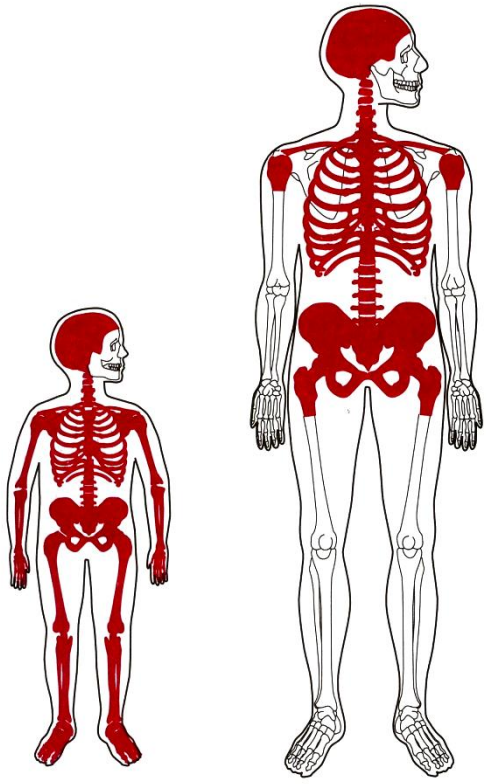
۱-۵-۱- انواع مغز استخوان

تحت شرایط طبیعی، در زندگی پس از تولد، تولید سلول‌های خونی در مغز قرمز استخوان صورت می گیرد. به طور کلی تمام فضاهای موجود در بافت استخوانی توسط بافت مغز استخوان اشغال می‌شود. این بافت بر حسب شکل ظاهری، اجزای تشکیل دهنده و همچنین عملکرد آن به دو حالت وجود دارد:

۱- مغز زرد استخوان که به طور طبیعی از نظر خون‌سازی غیر فعال است و به طور عمده شامل بافت چربی سفید است که موجب رنگ زرد آن می‌شود. در این بافت همواره جمعیتی از سلول‌های بنیادی مزانشیمی[1] وجود دارد.

۲- مغز قرمز (یا خون‌ساز) استخوان که حاوی سلول‌های خون‌ساز بوده و به طور طبیعی، ساخت انواع سلول‌های خونی را عهده دار است. رنگ قرمز این بافت به دلیل وجود هموگلوبین (محتوای پروتئینی گلبولهای قرمز) فراوان و عروق خونی گسترده آن است. این بافت نیز علاوه بر سلول‌های بنیادی خون‌ساز، محتوی سلول‌های بنیادی مزانشیمی است.

در دوران نوزادی و چند سال اول زندگی، مغز همه استخوان ها قرمز و دارای سلول بنیادی بوده و در تولید سلول‌های خونی فعال می باشند. به تدریج که کودک رشد می‌کند، قسمت عمده مغز استخوانها به نوع زرد تبدیل می‌شود. بدین ترتیب رفته رفته در طی دوران نوجوانی و بلوغ، مغز استخوان قرمز فقط در استخوانهای محوری (دنده ها، مهره ها، جناق، جمجمه، کمربند شانه ای و لگنی) و اپی فیز پروکسیمال استخوان ران و بازو باقی می ماند (شکل ۷-۱). در شرایط پاتولوژیکی نظیر خونریزی مزمن، هیپوکسی طولانی، همولیزهای مزمن، و تالاسمی های متوسط و شدید[2]، طحال و کبد نیز به طور غیر معمول، خون‌سازی را انجام می دهند. همچنین بخش هایی از مغز زرد استخوان به مغز قرمز تبدیل می گردد.

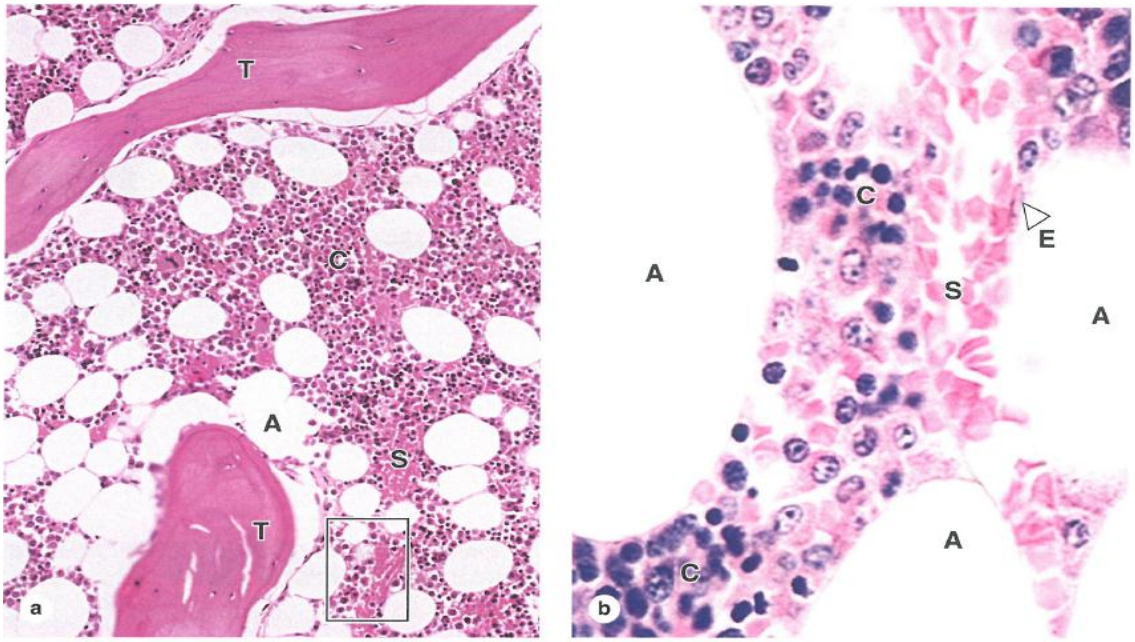


شکل ۷-۱) توزیع بافت مغز استخوان قرمز در کودک و انسان بالغ

[1] Mesenchymal Stem Cells
[2] Moderate and major thalassemia

۱-۵-۲- ماتریکس مغز استخوان

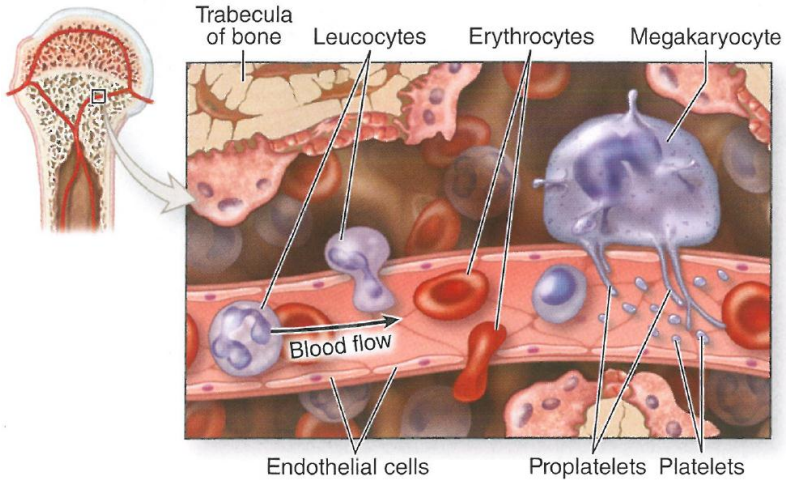
ساختار مغز قرمز استخوان از بافت همبند پشتیبان[1]، پارانشیمی از طنابهای سلول‌های خون‌ساز[2] و مویرگهای سینوزوئیدی تشکیل یافته است. استروما از شبکه ای سه بعدی از سلول‌های رتیکولر (فیبروبلاست های تغییر شکل یافته) و رشته های ظریف رتیکولر ایجاد می‌شود. این داربست استرومایی طنابهای سلول‌های خون‌ساز پارانشیم، کولونی های سلولی، ماکروفاژها و مویرگهای سینوزوییدی را حمایت می نماید. ماتریکس مغزاستخوان علاوه بر کلاژن نوع I و III، گلیکوپروتئین های فیبرونکتین، لامینین، همونکتین و همچنین پروتئوگلیکان نیز دارد. گلیکوپروتئین های موجود در استروما موجب اتصال سلول‌ها به ماتریکس می گردند. ماکروفاژهای موجود در این بافت نیز فعالانه اریتروسیت های پیر، فرسوده و آسیب دیده را فاگوسیتوز می نمایند. سینوزوئیدهای مغز استخوان از یک لایه سلول‌های اندوتلیالی ناپیوسته، که دارای تیغه پایه[3] غیر ممتدی می‌باشند، تشکیل شده اند. این مویرگها از خارج توسط لایه ناپیوسته ای از سلول‌های رتیکولر و شبکه ای سست از رشته های رتیکولر تقویت می‌شوند و سلول‌های خونی به راحتی از جدار آنها عبور می نمایند (شکل۸-۱ و ۹-۱). بدین ترتیب، پارانشیم مغز قرمز استخوان شامل رده های مختلفی از سلول‌های بنیادی، پیش ساز و کولونی هایی از سلول‌های در حال تکثیر و تمایز است که بصورت طنابهای سلولی در لابه لای این استروما قرار دارند. این استروما به همراه سلول‌های استئوبلاستی موجود در حاشیه ترابکوله های استخوانی، کنام خون‌ساز[4] را برای حفظ این سلول‌ها و انجام پدیده خون‌سازی ایجاد می نماید. همانطور که پیش‌تر اشاره شد، تکثیر و تمایز این سلول‌ها توسط فاکتورهای رشد خون‌سازی کنترل می گردد و علاوه بر آن، گروهی از پروتئین‌های موجود در بدن نظیر سایتوکاین های فعال در سیستم ایمنی، هورمونها، سموم (باکتریال و ویروسی) و دارو ها نیز می توانند بر تولید سلول‌های خونی تاثیر داشته باشند.



شکل ۸-۱) برش های بافتی مغز قرمز استخوان فعال در فرآیند خون‌سازی: همانطور که مشاهده می‌شود در استرومای این بافت، سلول‌های چربی سفید (A) نیز به صورت پراکنده حضور دارند. در چنین برش هایی، استرومای مغز استخوان قابل تشخیص نیست.

[1] Supporting connective tissue
[2] Hematopoietic cord
[3] Basal lamina
[4] Hematopoietic niche

T: ترابکوله های استخوانی؛ C: طناب ها (کولونی های) خون‌ساز؛ S: سینوزوییدها؛ E: هسته سلول اندوتلیال سینوزوییدی؛ تصویر سمت چپ (a): بزرگنمایی ۱۴۰ برابر؛ تصویر سمت راست (b): بزرگنمایی ۴۰۰ برابر؛ رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین.



شکل ۹-۱) تصویر شماتیک مغز قرمز استخوان که ساختار و همچنین عبور سلول‌های خونی را از جدار مویرگهای سینوزوییدی آن نشان می دهد.

بعد از تولید سلول‌های خونی در مغزاستخوان، این سلول‌ها باید روند تمایز و تکوین خود را در داخل و خارج از مغز استخوان طی کرده و به سلول‌های بالغ دارای عملکرد خاص در خون محیطی یا بافتهای بدن تبدیل گردند. در ادامه، روند تمایز و تکوین سلول‌های خونی و همچنین عملکرد آنها در خون و سایر بافتهای بدن به طور مجزا توضیح داده می‌شود.

سؤال: آقایی مدتی پیش در معرض تشعشعات رادیواکتیو قرار گرفته و در حال حاضر دچار خونریزی از بینی و دستگاه گوارش، و عفونت پوستی شدید است، علت آن چیست؟

پاسخ: تشعشعات رادیواکتیو، سلول‌های بنیادی مغز استخوان را از بین می برند. بنابراین افرادی که در تماس با این تشعشعات قرار گرفته باشند، دچار کاهش تمام رده های سلول‌های خونی شده و علائم خونریزی و عفونت را نشان می دهند.

منبع:

1. Mescher AL. Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas. 13th edition. Publisher: McGraw-Hill Education; 2013.
2. Ross MH, Pawlina W. Histology: A Text and Atlas, with Correlated Cell and Molecular Biology. 6th edition; 2015.
3. Sadler TW, Langman J. Langman’s medical embryology. Philadelphia, Publisher: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
4. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. The developing human: clinically oriented embryology. Philadelphia, Publisher: Saunders; 2015.
5. Schoenwolf GC, Bleyl SB, Brauer PR, Francis-West PH, Philippa H. Larsen's human embryology. New York; Edinburgh, Publisher: Churchill Livingstone; 2015.

فصل دوم
گلبول های قرمز

اهداف آموزشی:

دانشجویان با مطالعه مطالب این مبحث قادر خواهند بود:

- تکوین و تمایز گلبول های قرمز را تشریح نمایند.
- مراحل تمایز و بلوغ اریتروسیت ها را توضیح دهند.
- خصوصیات ساختمانی گلبول های قرمز را تشریح کنند.
- فعالیتهای متابولیک گلبول قرمز و مسیرهای مختلف مربوط را تعریف و تشریح نمایند.
- مشخصات، عملکرد و ساختمان هموگلوبین را تحلیل نمایند.
- مراحل بیوسنتز هم و گلوبین را توضیح دهند.
- مکانیزم های تنظیمی تولید گلبول های قرمز را تشریح کنند.
- متابولیسم، جذب و هموستاز آهن را توضح دهند.
- انواع روشهای تخریب گلبول‌های قرمز را نام برده و توضیح دهد.

۱- گلبول‌های قرمز (اریتروسیت ها)

۱-۱- تکوین و تمایز گلبول‌های قرمز (اریتروپوئز)

فرآیندی که طی آن، گلبول‌های قرمز خون (اریتروسیت ها) ساخته می شوند، اریتروپویزیس نامیده می‌شود. این روند از سلول‌های بنیادی موجود در مغز استخوان شروع شده و تا گلبول قرمز بالغ موجود در خون محیطی را شامل می‌شود.

اریتروسیت، سلولی است که خیلی سریع بالغ می‌شود و روند تشکیل آن از اولین سلول پیش ساز قابل تشخیص تا گلبول قرمز، حدود ۷ روز زمان لازم دارد. در واقع، روند بلوغ این سلول تا تشکیل رتیکولوسیت در مغز استخوان رخ می دهد. سپس این سلول‌ها وارد خون محیطی می‌شوند و پس از یک روز، به گلبول قرمز بالغ تبدیل می‌شوند. طول عمر گلبول های قرمز در خون محیطی حدود ۱۲۰ روز است.

یک سلول بالغ باید چنان تمایز یابد که توانایی انجام کلیه عملکردهای اختصاصی خود را کسب نماید. فرآیند اساسی در بلوغ اریتروسیت عبارت است از سنتز هموگلوبین و تشکیل جسمکی کوچک، مقعرالطرفین و بدون هسته. بنابراین طی این فرآیند، حجم سلول، کاهش می‌یابد؛ هسته، متراکم و پیکنوتیک شده و سرانجام از سلول بیرون رانده می‌شود (شکل ۱- ۲).

۱-۱-۲ - مراحل تمایز و بلوغ اریتروسیت ها

اولین سلول قابل شناسایی در روند اریتروپویزیس، سلول پرواریتروبلاست[1] است که به دنبال تکثیر سلول تشکیل دهنده کولونی اریتروسیتی[2] یا همان سلول پیش ساز اریتروسیتی ایجاد می گردد. پرواریتروبلاست، سلولی بزرگ با هسته‌ای یوکروماتین، هستک مشخص و و سیتوپلاسم بازوفیل است. این سلول با تکثیر خود، سلول‌های اریتروبلاست بازوفیلی[3] را به وجود می آورد که سیتوپلاسمی به شدت بازوفیل و هسته ای متراکم تر و فاقد هستک دارد. بازوفیل بودن این دو نوع سلول به دلیل وجود پلی ریبوزوم های متعددی است که در سیتوپلاسم آنها حضور دارد و در سنتز هموگلوبین نقش دارند. در

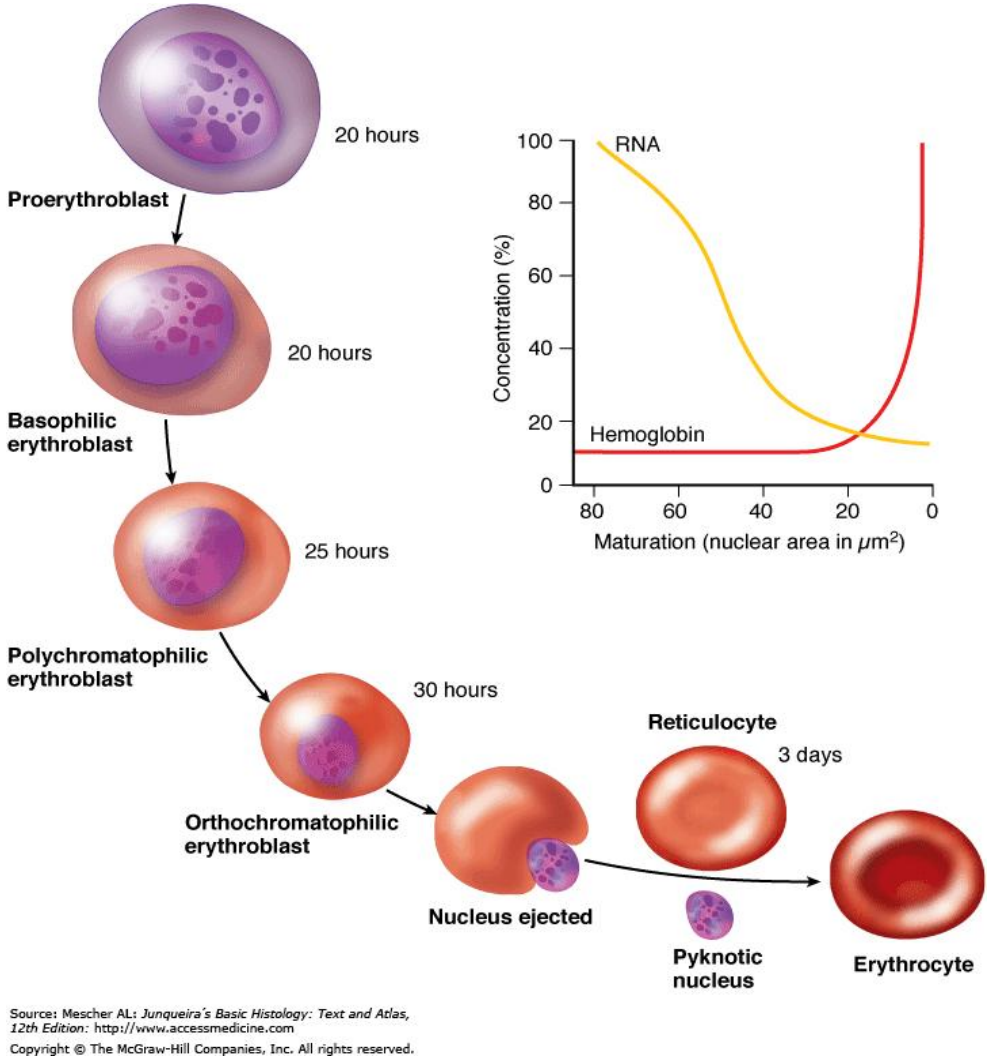
[1] Proerythroblast
[2] CFU-E
[3] Basophilic erythroblast

طی مرحله بعدی، تعداد پلی ریبوزوم ها کاهش یافته و مناطقی از سیتوپلاسم توسط هموگلوبین اشغال می‌شوند. این امر موجب می‌شود سیتوپلاسم آنها دارای مناطق بازوفیل (تجمعات پلی ریبوزوم‌ها) و اسیدوفیل (تجمعات هموگلوبین) متعددی شود، و به همین علت آنها را اریتروبلاست پلی کروماتوفیل[1] می‌نامند. در مرحله بعدی، هسته، متراکم می‌شود؛ سیتوپلاسم، خصوصیت بازوفیلی خود را از دست داده و بطور کامل اسیدوفیل می‌شود. چنین سلولی را اریتروبلاست ارتوکروماتوفیل[2] یا نورموبلاست[3] می نامند. سرانجام نورموبلاست هسته متراکم خود را به همراه لایه نازکی از سیتوپلاسم بیرون می راند (که توسط ماکروفاژها فاگوسیتوز می‌شود) و آنچه از سلول باقی می ماند، شامل سیتوپلاسمی غنی از هموگلوبین خواهد بود که مقادیر اندکی پلی ریبوزوم و اندامک دارد. وقتی این سلول با رنگ کرزیل بلو[4] رنگ‌آمیزی می‌شود، شبکه ای از مناطق بازوفیل در سیتوپلاسم اسیدوفیل مشاهده می‌شود و به همین دلیل، آن را رتیکولوسیت[5] می نامند. سر انجام رتیکولوسیت ها وارد گردش خون شده و به زودی، پلی ریبوزومهای خود را به طور کامل از دست می‌دهند و به اریتروسیت بالغ تبدیل می‌شوند. در حالت طبیعی، رتیکولوسیت ها حدود یک درصد کل تعداد اریتروسیت‌های در حال گردش را تشکیل می‌دهند و این مقدار، برابر میزان جایگزینی روزانه اریتروسیت ها توسط مغز استخوان است. افزایش تعداد رتیکولوسیت ها، نشانگر نیاز به افزایش ظرفیت انتقال اکسیژن می باشد که ممکن است به علت عواملی مانند خونریزی یا صعود به ارتفاعات باشد. لازم به ذکر است که تعداد تقسیمات سلولی بین پرواریتروبلاست و اریتروسیت بالغ، بین ۳ تا ۵ بار متغیر است، و طی روند اریتروپویزیس، تعداد سلول‌های تولیدشده در یک کولونی اریتروسیتی بسیار بالا است که در انتها، با متلاشی شدن این کولونی، سلول‌ها آزاد شده و وارد سینوزوییدها می‌شوند.

اریتروسیت ها، فاقد هسته و حاوی پروتئین حامل اکسیژن، یعنی هموگلوبین هستند و در شرایط طبیعی هرگز سیستم گردش خون را ترک نمی نمایند. اریتروسیت ها به شکل صفحاتی مقعرالطرفین با قطر ۷/۵ میکرومتر و ضخامت ۲/۶ میکرومتر درکناره، و ۰/۷۵ میکرومتر در مرکز می‌باشند. این حالت تقعر دو طرفه، نسبت سطح به حجم سلول را افزایش داده و از یک طرف، سرعت تبادل گازی را تسهیل می کند و از طرفی دیگر، اریتروسیت را انعطاف پذیر می سازد. این خاصیت به گلبول قرمز اجازه می دهد تا خود را با مسیرهای پر پیچ و خم و قطر کوچک مویرگ ها تطابق دهد (شکل ۲– ۲). بر اساس مشاهدات انجام شده، در بدن موجود زنده، اریتروسیت های حاوی هموگلوبین طبیعی بالغین (HbA)، هنگام پیمودن زوایای انشعابات مویرگها به سادگی تغییر شکل داده و ظاهری فنجان مانند را به خود می گیرند. در حالتهای پاتولوژیک خاص در گلبول های قرمز تغییراتی رخ می دهد. اریتروسیت های با قطر بیش از ۹ میکرومتر را ماکروسایت[6] و با قطر کمتر از ۶ میکرومتر را میکروسایت[7] می نامند. آنیزوسیتوز[8] نیز به حضور تعداد زیادی اریتروسیت با اندازه های بسیار متفاوت اطلاق می‌شود.

تعداد طبیعی اریتروسیت ها در خون زنان، حدود ۳/۹ تا ۵/۵ میلیون در هر میکرولیتر (میلی متر مکعب)، و در خون مردان، ۴/۱ تا ۶ میلیون در هر میکرولیتر است.

[1] Polychromatophilic erythroblast
[2] Orthochromatophilic erythroblast
[3] Normoblast
[4] Cresyle blue
[5] Reticulocyte
[6] Macrocyte
[7] Microcyte
[8] Anisocytosis

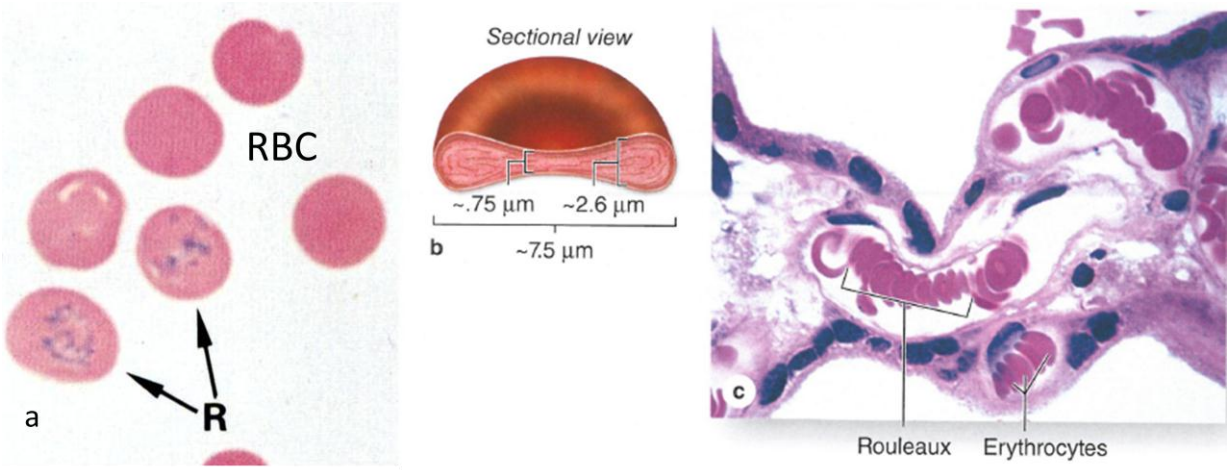


شکل ۱- ۲) مراحل تکوین گلبول های قرمز خون (اریتروپویزیس): همانطور که مشاهده می‌شود سیتوپلاسم سلول پرواریتروبلاست، بازوفیل (بنفش) است؛ در حالی که این خاصیت، رفته رفته به سمت ائوزینوفیلی تغییر می‌یابد، به نحوی که گلبول قرمز کاملاً ائوزینوفیل خواهد بود. هسته سلول نیز در مرحله اریتروبلاست اورتوکروماتوفیل (نورموبلاست) حذف می‌شود. نمودار بالا، میزان RNA و پروتئین هموگلوبین را در طی این فرآیند نشان می دهد. همانطور که انتظار می رود، با پیشرفت تمایز، میزان RNA کاهش و میزان پروتئین افزایش می‌یابد.

اریتروسیت های انسان تا حدود ۱۲۰ روز در گردش خون زنده می مانند و اریترسیت های پیر و فرسوده توسط ماکروفاژهای طحال، مغز استخوان و کبد از گردش خون حذف می‌شوند. به نظر می رسد در اریتروسیت های پیر، نقایصی در اسکلت زیر غشایی یا سیستم انتقال یون رخ می دهد که موجب متورم‌شدن یا تغییر شکل آنها می گردد؛ یا آنکه تغییراتی در اولیگو ساکاریدهای سطح سلول رخ می دهد و همین تغییرات باعث می‌شود که آنها توسط ماکروفاژها شناسایی و فاگوسیتوز شوند.

به افزایش تعداد اریتروسیت ها، اریتروسیتوز یا پلی سایتمی[1] گویند که می تواند یک تطابق فیزیولوژیک باشد (به عنوان مثال، کسانی که در ارتفاعات زندگی می کنند) یا همراه با یک سری از بیماری ها باشد.
به کاهش تعداد اریتروسیت ها نیز آنمی[1] یا کم خونی گفته می شود. البته آنمی میتواند همراه با غلظت پائین‌تر از حد هموگلوبین باشد که علل مختلفی دارد.

[1] Polycythemia



شکل ۲-۲) اریتروسیت طبیعی انسان: a) تصویر گسترش خونی که در آن تعدادی گلبول قرمز و دو عدد رتیکولوسیت (R) مشاهده می‌شود (بزرگنمایی ۸۰۰ برابر)؛ b) شکل شماتیک برشی از یک گلبول قرمز که ساختار مقعرالطرفین و اندازه های آن را نشان می دهد؛ c) یک برش بافتی که در آن مویرگهای خونی و گلبول های قرمز موجود در آنها مشاهده می‌شود. ردیف شدن منظم گلبول ها به دنبال یکدیگر حالت رولو[2] نامیده می‌شود (بزرگنمایی ۲۵۰ برابر؛ رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین).

۱-۲- خصوصیات ساختمانی گلبول‌های قرمز

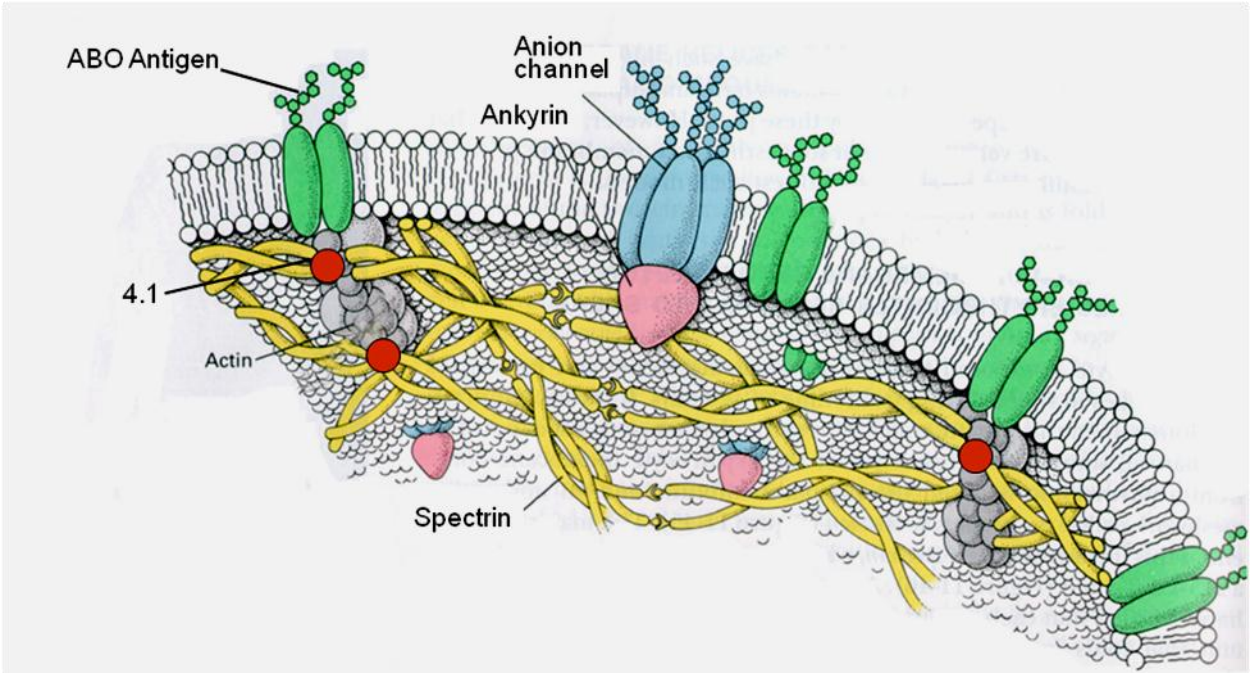
اعمال اصلی گلبول قرمز نسبتاً ساده هستند و عبارتند از: تحویل اکسیژن به بافت‌ها و کمک به برداشت دی‌اکسید کربن و پروتونهای حاصل از متابولیزم بافتی. لذا ساختمان آن ساده تر از اکثر سلول های بدن است و تقریباً متشکل از غشایی است که محلولی از هموگلوبین را احاطه کرده (این پروتئین، حدود ۹۵ درصد از پروتئین داخل سلولی گلبول قرمز را تشکیل می دهد) و فاقد هسته می باشد. هیچ ارگانل داخل سلولی، همچون میتوکندری، لیزوزوم یا دستگاه گلژی در گلبول قرمز وجود ندارد. البته گلبول قرمز از نظر متابولیکی غیر فعال نمی‌باشد. آدنوزین تری فسفات (ATP) در مسیر گلیکولیز ساخته می‌شود و نقش مهمی در حفظ شکل مقعرالطرفین گلبول قرمز و نیز در تنظیم انتقال یون‌ها و آب به داخل و خارج گلبول قرمز دارد. شکل مقعرالطرفین اریتروسیت با افزایش نسبت سطح به حجم در آن، تبادل گازها را آسان کرده است. گلبول قرمز دارای اجزای اسکلت سلولی است که نقش مهمی در حفظ شکل آن دارند (شکل ۳-۲).

هر اریتروسیت دارای غشائی است که از حدود ۴۰ درصد چربی (فسفولیپیدها و کلسترول)،۵۰ درصد پروتئین و ۱۰ درصد کربوهیدرات تشکیل شده است. بیشتر پروتئین های غشای اریتروسیت ها، در سرتاسر عرض غشا حضور دارند[3]. این پروتئین ها شامل کانال های یونی، حامل های آنیونی به نام پروتئین باند ۳[4] و گلیکوفورین A[5] همچنین پروتئین های ساختاری هستند که نواحی خارج سلولی گلیکوزیله آنها، آنتی ژن های گروه خونی ABO را ایجاد می‌نمایند. علاوه بر این پروتئین ها، تعدادی پروتئین محیطی[6] نیز متصل به سطح داخلی غشا وجود دارند. یکی از این پروتئین ها، اسپکترین[7] است که شبکه ای رشته ای را ایجاد کرده و همچنین به رشته های اکتینی زیر غشا متصل می‌شود تا اسکلت زیر غشایی اریتروسیت را ایجاد نماید. پروتئین دیگر انکیرین[8] است که این شبکه زیر غشایی را به گلیکوفورین و پروتئین باند ۳ متصل می‌کند. به طور کلی، این ساختارها شبکه‌ای از اسکلت زیر غشایی را تشکیل می دهند که غشای اریتروسیت را تحکیم و تقویت کرده، و همچنین سبب انعطاف پذیری غشای اریتروسیت ها می‌شود و برای تغییر شکل آنها هنگام عبور از مویرگها، ضروری است (شکل ۳- ۲). از آنجا که اریتروسیت ها سخت نیستند، ویسکوزیته خون بطور طبیعی پایین باقی می ماند. بر سطح

[1] Anemia
[2] Rouleaux
[3] Integral proteins
[4] Band 3
[5] Glycophorin A
[6] Peripheral protein
[7] Spectrin
[8] Ankyrin

گلبول‌های قرمز نوعی ملکول قندی خاصی به نام اسید سیالیک وجود دارد که دارای بار منفی است. وجود همین بار منفی موجب می‌شود که گلبول های قرمز در حالت نرمال فاصله ای حدود ۲۵ نانومتر با هم داشته باشند و همچنین این بار منفی مانع از چسبیدن گلبول های قرمز به جدار رگهای خونی می‌گردد. گلیکوفورینهای A، B و C نیز گلیکوپروتئین عرض غشایی هستند، ولی از نوع تک گذر می باشند و فقط یک بار عرض غشا را طی می‌کنند. گلیکوفورین A که مهمتر از بقیه است، از ۱۳۱ اسید آمینه تشکیل شده و به شدت گلیکوزیله است (حدود ۵۲ درصد از وزن آن). قریب به ۹۰ درصد اسید سیالیک غشای گلبول قرمز در این پروتئین است. گلیکوفورین A دارای جایگاه‌های اختصاصی برای اتصال به ویروس آنفلوانزا، و انگل پلاسمودیوم فالسیپاروم (عامل ایجاد کننده بیماری مالاریا) بوده و گلیکوفورین B حاوی برخی آنتی‌ژن‌های خونی است.

اسپکترین، آنکیرین و سایر پروتئین‌های محیطی غشا، به تعیین شکل و انعطاف پذیری گلبول قرمز کمک می‌کنند. لازمه تغییر شکل آسان و انعطاف پذیری گلبول قرمز این است که غشای آن هم سیال و هم انعطاف پذیر باشد. همچنین این غشا باید شکل مقعرالطرفین خود را حفظ کند تا تبادل گازها به آسانی صورت گیرد. تعدادی پروتئین محیطی اسکلت سلولی به سمت داخلی غشای گلبول قرمز متصل هستند و وظایف مهمی از نظر حفظ شکل و انعطاف پذیری دارند.



شکل ۳- ۲) تصویر شماتیک غشا و اسکلت زیر غشایی اریتروسیت: در شکل، اجزای پروتئینی تشکیل دهنده اسکلت سلولی که به صورت سرتاسر غشایی یا محیطی قرار گرفته اند، مشاهده می‌شود.

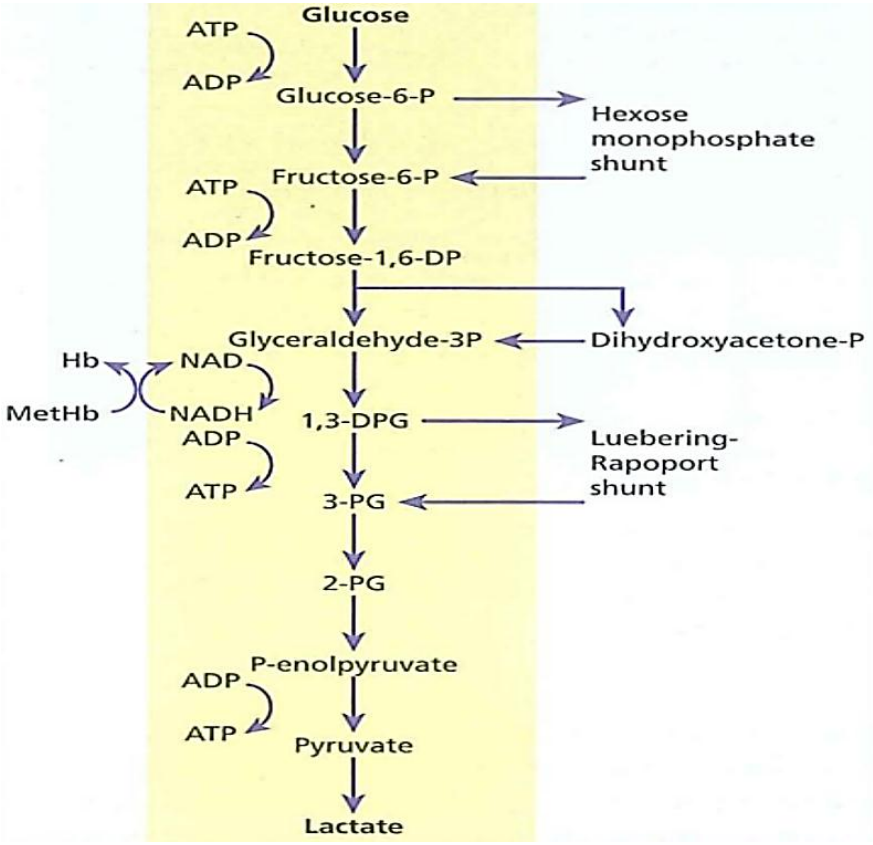
۱-۳- فعالیتهای متابولیک گلبول قرمز[1]

گلبول‌های قرمز فاقد میتوکندری هستند؛ لذا قادر به مصرف اسیدهای چرب و اجسام کتونی نیستند و گلوکز را تنها به طریق غیر اکسیداتیو (اساساً از طریق گلیکولیز و به میزان کمتر، از مسیر پنتوز فسفات) مصرف می‌کنند (شکل ۴- ۲).

۲-۳-۱- مسیر امبدن میرهوف یا گلیکولیز[2]

مسیر بی هوازی گلیکولیز یا امبدن میرهوف تقریباً ۹۰ درصد گلوکز واردشده به سلول را در جهت ایجاد آدنوزین تری فسفات (ATP) مصرف می‌نماید. در این مسیر که مهمترین منبع اساسی انرژی سلولی است، ملکول گلوکز به لاکتات تبدیل می‌شود و ۲ عدد ATP ایجاد می‌گردد. این ملکول های ATP برای حفظ اریتروسیت در طول ۱۲۰ روز عمر آن لازم هستند. متابولیزم سلول، به آنزیم های این مسیر در تمام طول عمر گلبول قرمز وابسته است آنزیم‌ها در مراحل تکامل اولیه سلول در مغز استخوان ساخته می‌شوند.

[1] Metabolic activities of Erythrocyte
[2] Embden meyerhof Pathway or glycolysis



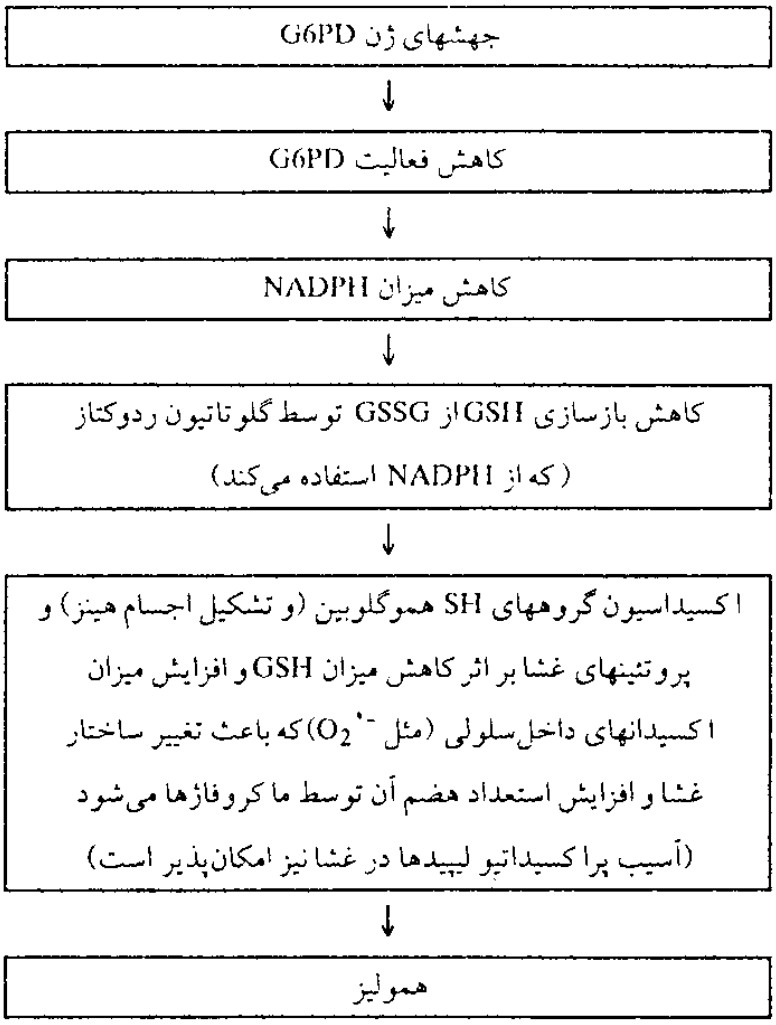
شکل۴- ۲) متابولیزم گلبول قرمز

۲-۳-۲- مسیر اکسیداتیو هگزوز منوفسفات یا پنتوز فسفات[1]

در این مسیر، با کاتابولیزم گلوکز، NADP[2] به NADPH[3] (مهمترین محصول مسیر اکسیداتیو) تبدیل می‌گردد، و با تبدیل گلوتاتیون اکسید به فرم احیاشده آن (G-SH) موجب می‌شود تا گلوتاتیون احیاشده، توانایی مقابله با مواد اکسیدان را کسب نماید. وقتی که نقصی در این روند وجود داشته باشد، هموگلوبینِ اکسیدشده، به صورت اجسام هاینز[4] در داخل گلبول قرمز رسوب می‌نماید. در نتیجه، گلبول قرمز در طحال تخریب شده و کم خونی همولیتیک ایجاد می‌شود.

شایعترین کمبود آنزیم این مسیر، کمبود گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز یا G6PD است (شکل ۵- ۲). کمبود این آنزیم در گلبول‌های قرمز باعث می‌شود سلول‌ها در مواجهه با مواد اکسیدان نتوانند NADPH کافی بسازند و G-SH را از گلوتاتیون اکسیدشده بازسازی نمایند. لذا قابلیت سلول در حذف H_2O_2 یا رادیکالهای آزاد اکسیژن، از بین رفته و هموگلوبین، اکسید شده و در سلول رسوب می‌کند (تولید اجسام هاینز) و باعث تخریب سلولی و همولیز می‌گردد. اگرچه فقط ۱۰ درصد گلوکز در مسیر اکسیداتیو در گلبول قرمز متابولیزه می‌گردد، اما همین میزان کم فعالیت هوازی هم برای طول عمر طبیعی گلبول قرمز ضروری است.

[1] Oxidatvie pathway or hexose monophospate shunt or pentose phosphate pathway
[2] Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate
[3] Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Hydrogen
[4] Heinz body

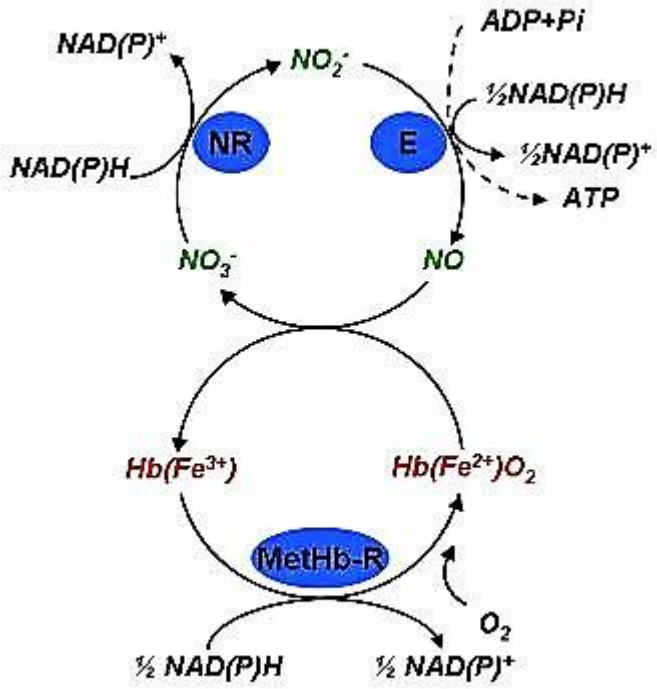


شکل۵-۲) کمبود ارثی آنزیم G6PD

۲-۳-۳- مسیر مت هموگلوبین ردوکتاز[1]

آهن فِرو در هموگلوبین (Fe^{2+}) مستعد اکسیداسیون با سوپراکساید و سایر عوامل اکسیدکننده است و مت هموگلوبین را می‌سازد. مت هموگلوبین در نتیجه اکسیداسیون آهن دو ظرفیتی Fe^{2+} به آهن سه ظرفیتی Fe^{3+} ایجاد می‌گردد که نمی‌تواند به طور طولانی مدت اکسیژن را حمل نماید. برای حفظ آهن به شکل Fe^{2+}، سیستم مت هموگلوبین ردوکتاز (حاوی سیتوکروم b5) با استفاده از NAPDH، Fe^{3+} را احیا می‌کند (شکل۶- ۲).

[1] Methemoglobin Reductase Pathway



شکل ۶-۲: مسیر مت هموگلوبین ردوکتاز

۲-۳-۴- مسیر راپاپورت[1]

اهمیت این مسیر، در جهت توانایی حمل اکسیژن توسط گلبول قرمز است. ۲ و ۳ دی فسفوگلیسیرات (2,3 BPG) گلبول‌های قرمز نقش اساسی در تنظیم آزادساختن اکسیژن در سلول را دارد. در شرایط کمبود اکسیژن و اختلال اسید و باز، 2,3 BPG تجمع یافته و حمل اکسیژن به عروق مویرگی بیشتر می گردد. در این شرایط، گلیکولیز در اریتروسیت ها کاهش یافته و توانایی آزادشدن اکسیژن افزایش می یابد. با طبیعی شدن فشار اکسیژن، میزان 2,3 DPG کاهش می یابد. بنابراین 2,3 BPG گلبول‌های قرمز برای حمل اکسیژن به بافتها اساسی است و نقش تنظیم‌کننده در حمل اکسیژن را دارد.
به طور خلاصه می توان گفت فعالیت های متابولیک گلبول قرمز شامل ۴ مسیر می گردند که هر کدام، اعمال خاصی را به عهده دارند:

۱- مسیر بی هوازی یا امبدن میرهوف، که عمل نگهداری انرژی سلولی با ایجاد ATP را به عهده دارد.
۲- مسیر اکسیداتیو هگزوز منوفسفات که عمل نگهداری هموگلوبین در مقابل اکسیدان ها و تخریب را به عهده دارد.
۳- مسیر مت هموگلوبین ردوکتاز که عمل جلوگیری از اکسیداسیون آهن هِم را به عهده دارد.
۴- مسیر راپاپورت که عمل تنظیم تمایل هموگلوبین به اکسیژن را به عهده دارد.

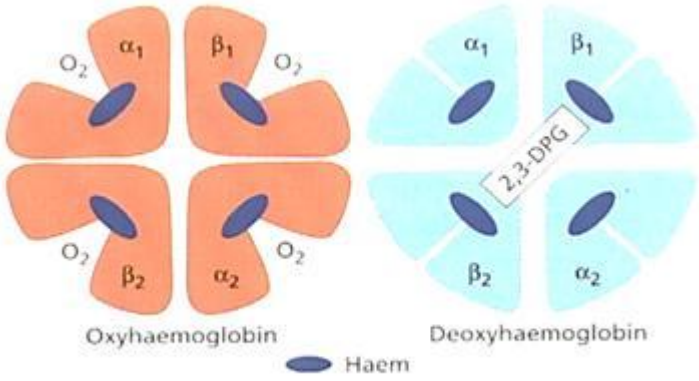
۲-۴- مشخصات، عملکرد و ساختمان هموگلوبین

هموگلوبین در طی بلوغ گلبول قرمز، در مغز استخوان ساخته می‌شود. تقریباً ۶۵ درصد هموگلوبین، قبل از خروج هسته از سلول ساخته شده و ۳۵ درصد بقیه، در مراحل اولیه رتیکولوسیت ساخته می‌گردد. هموگلوبین به تنهایی بیش از ۹۰ درصد حجم خشک گلبول قرمز را تشکیل می‌دهد.

[1] Luebering - Rapaport Pathway

۲-۴-۱- عملکرد هموگلوبین

مهمترین عمل ملکول هموگلوبین، حمل اکسیژن است. اگر فشار اکسیژن طبیعی باشد و پروسه متابولیک گلبول قرمز (به منظور حفظ از تخریب و تغییرات شیمیایی) مناسب باشد، ملکول هموگلوبین به همراهی ملکول ۲ – ۳ بی فسفوگلیسرات (BPG 2-3)، اکسیژن را در ریه ها دریافت می‌نماید. 2,3BPG در حفره بین زنجیرهای بتای هموگلوبین متصل می شود و با گروههای بار مثبت که این فضا را احاطه کرده اند، پیوند الکترواستاتیک برقرار می کند. این فضای بین زنجیره های بتا، در اکسی هموگلوبین (هموگلوبین متصل شده به اکسیژن) نسبت به دی اکسی هموگلوبین (هموگلوبین فاقد اتصال با اکسیژن) باریکتر است و در واقع، 2,3BPG نمی تواند به فرم اکسی هموگلوبین متصل شود. هر چه مقدار 2,3BPG در گلبول قرمز زیادتر باشد، فرم داکسی پایدارتر خواهد بود. کاهش تمایل ملکول اکسیژن به هموگلوبین، به علت فرم پایدار داکسی هموگلوبین است (شکل ۷– ۲).



شکل ۷-۲) عملکرد ملکول 2,3 DPG در گلبول قرمز

۲-۴-۲- اجزائ تشکیل دهنده هموگلوبین

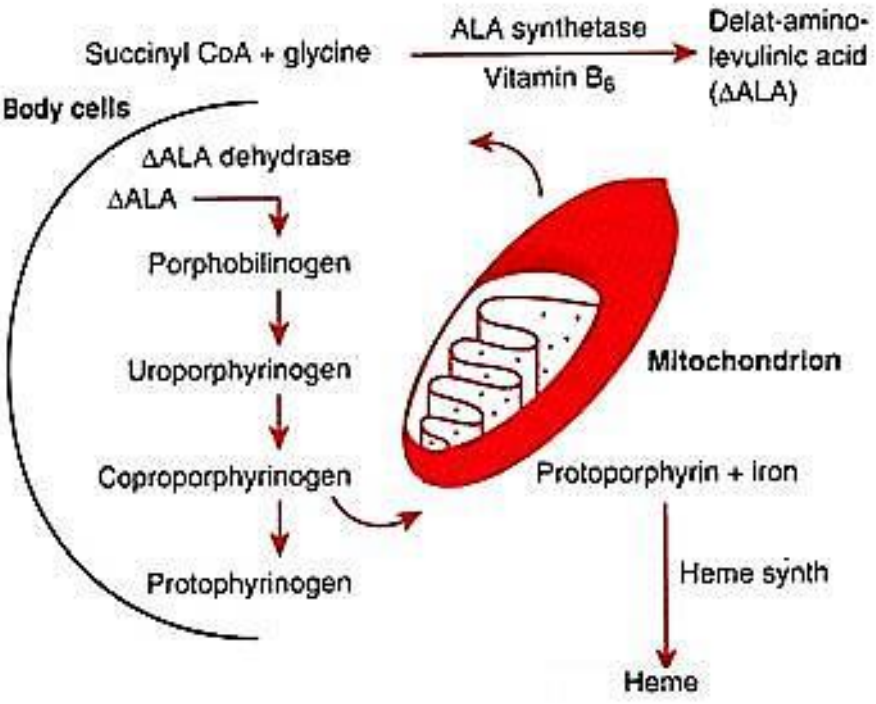
مهمترین محتوای هموگلوبین، هِم و گلوبین است. گلوبین از ۴ زنجیره پلی پپتیدی تشکیل شده است که دو به دو مشابه هستند. هر رشته ملکول گلوبین دارای رزیدوهای غیر قطبی است و محل استقرار ملکول هِم می‌باشد. تجمع و پیوستگی منومرهای هموگلوبین با یکدیگر، دایمرها و نهایتاً تترامر هموگلوبین را تشکیل می‌دهد.

۲-۴-۲-۱- بیوسنتز هم

هم[1] از نظر شیمیایی، فروپروتوپورفیرین است که از اضافه شدن یک اتم آهن ۲ ظرفیتی (Fe^{2+}) به ملکول پروتوپورفیرین تولید می‌گردد. پروتوپورفیرین، خود یک تتراپیرول حلقوی است که به وسیله چهار پیوند α – متیلن به یکدیگر متصل شده است. به دلیل حضور گسترده پیوندهای دوگانه مزدوج، ملکول هم این ترکیب توانایی جذب قسمتی از نور مرئی را داراست؛ لذا به رنگ قرمز دیده می‌شود.

هم از سوکسینیل کوآنزیم- آ[2] (حاصل از چرخه اسیدسیتریک) و اسید آمینه گلایسین[3] ساخته می‌شود. در میتوکندری به همراه ویتامین B_6، پروتوپورفیرین[4] ایجاد می‌گردد. پروتوپورفیرین به همراه آهن، هِم را می‌سازد. بنابراین، آهن به ۴ حلقه ملکول پیرول، پل می‌زند و در مرکز باقی می ماند (شکل ۸– ۲و شکل ۹– ۲).

[1] Heme
[2] Succinyl coenzyme-A
[3] Glycine
[4] Protopophyrin

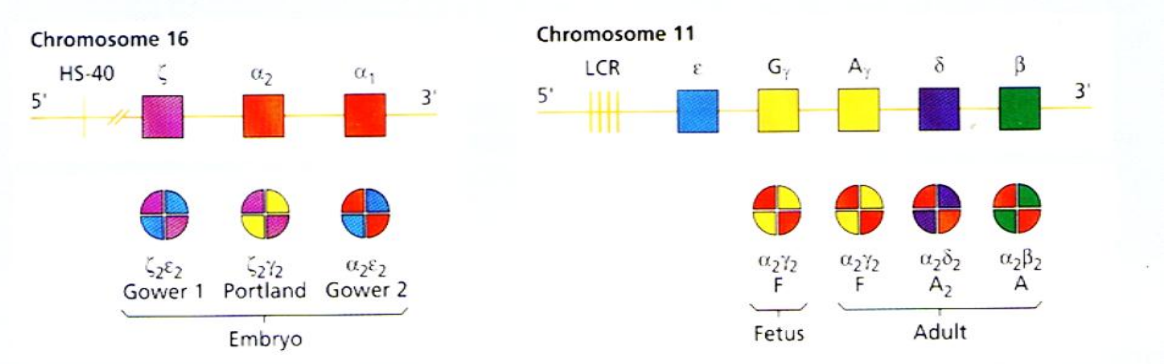


شکل ۸- ۲) آنزیم دلتا- آمینو لوینات دهیدراتاز (δALA) Heme، داخل میتوکندری، ساخته می‌شود. سپس وارد سیتوپلاسم می‌شود و تا مرحله سنتز پورفوبیلینوژن، در سیتوپلاسم انجام می‌گردد و دوباره پورفوبیلینوژن وارد میتوکندری می گردد.

۲-۴-۲-۲- بیوسنتز گلوبین

ساخت هم و گلوبین در ملکول هموگلوبین تحت کنترل بیان ژن می‌باشد و از والدین به ارث می‌رسد. کروموزوم‌های ۱۱ و ۱۶، محل ساخت گلوبین هستند. ژنهای آلفا و زتا، روی کروموزوم شماره ۱۶ قرار گرفته اند. ژن های بتا، اپسیلون، گاما، و دلتا بر روی کروموزوم شماره ۱۱ مستقرند (شکل ۱۰- ۲).

شکل ۹- ۲) ساختمان هِم



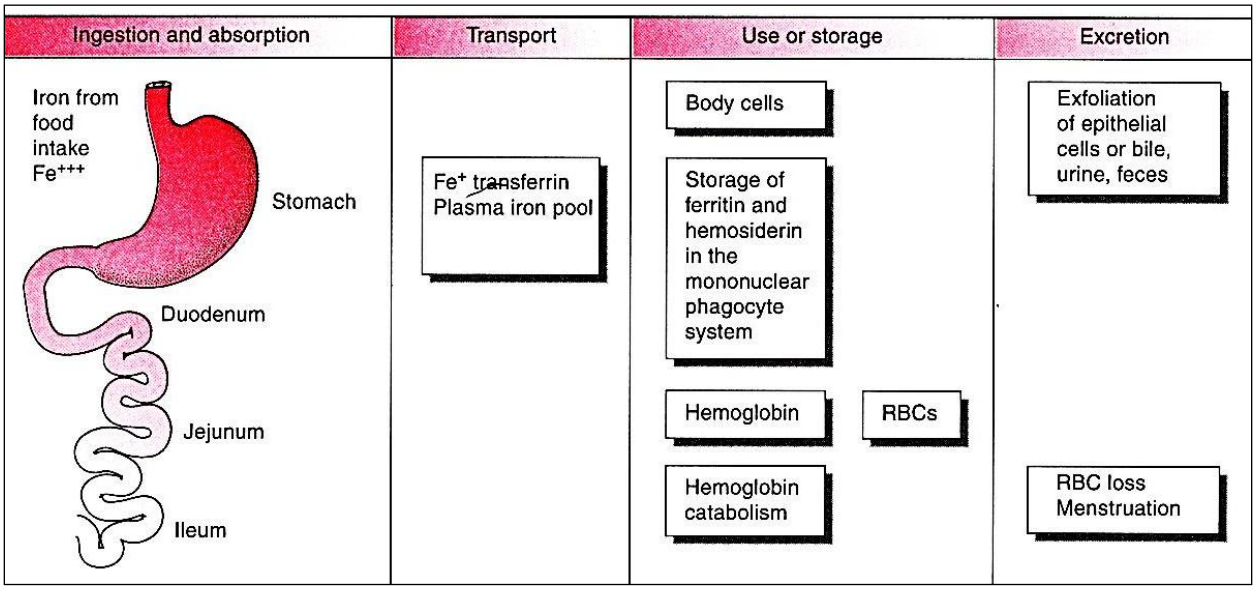
شکل ۱۰-۲) جایگاه ژن‌های کدکننده زنجیره‌های تشکیل دهنده ساختمان هم روی کروموزوم‌های شماره ۱۱ و ۱۶

۲-۵- تنظیم تولید گلبول‌های قرمز

اریتروپویتین انسان، گلیکوپروتئینی با ۱۶۶ اسیدآمینه و وزن ملکولی حدود ۳۴ کیلودالتون است. مقدار آن در پلاسما را می توان با روش رادیوایمونواسی[1] اندازه گرفت. اریتروپویتین، تنظیم کننده اصلی ساخت گلبول های قرمز در انسان است. اریتروپویتین که عمدتاً در کلیه ساخته می شود، در پاسخ به هیپوکسی، به جریان خون ترشح می‌شود و از آن طریق، به مغز استخوان می رسد. اریتروپویتین در مغز استخوان از طریق گیرنده ای خاص با پیش‌ساز گلبول های قرمز تعامل می کند. این گیرنده به صورت پروتئینی داخل غشایی است. این گیرنده، فعالیت تیروزین کینازی ندارد؛ ولی گروه خاصی از آنزیم‌ها را تحریک می کند. اریتروپویتین با نوع پیشگام گلبول قرمز موسوم به واحد تولید انفجاری اریترویید (BFU-E) تعامل می کند و باعث تکثیر و تمایز آن می‌شود. به علاوه، اریتروپویتین با پیش ساز بعدی گلبول‌های قرمز، یعنی واحد تولید کولونی اریترویید (CFU-E) هم تعامل می‌کند و باعث تکثیر و تمایز بیشتر آن می‌شود. اریتروپویتین برای این اثرات خود، به همکاری سایر عوامل (مانند اینترلوکین-۳ و فاکتور رشد شبه انسولین) نیاز دارد.

۲-۵-۱- متابولیسم آهن

در بدن انسان، آهن به دلیل حضور در بسیاری از هموپروتئین‌ها مانند هموگلوبین، میوگلوبین، و سیتوکروم‌ها و برخی آنزیم ها مانند کاتالاز اهمیت دارد. میزان آهن مورد نیاز انسان، روزانه حدود یک میلی گرم است. میزان نیاز به آهن، در دوران رشد، حاملگی و شیردهی بیشتر می‌شود. مهمترین عمل آهن، همراهی با گلوبین به صورت هموگلوبین در گلبول قرمز است.



شکل ۱۱- ۲) جذب آهن در دستگاه گوارش انسان

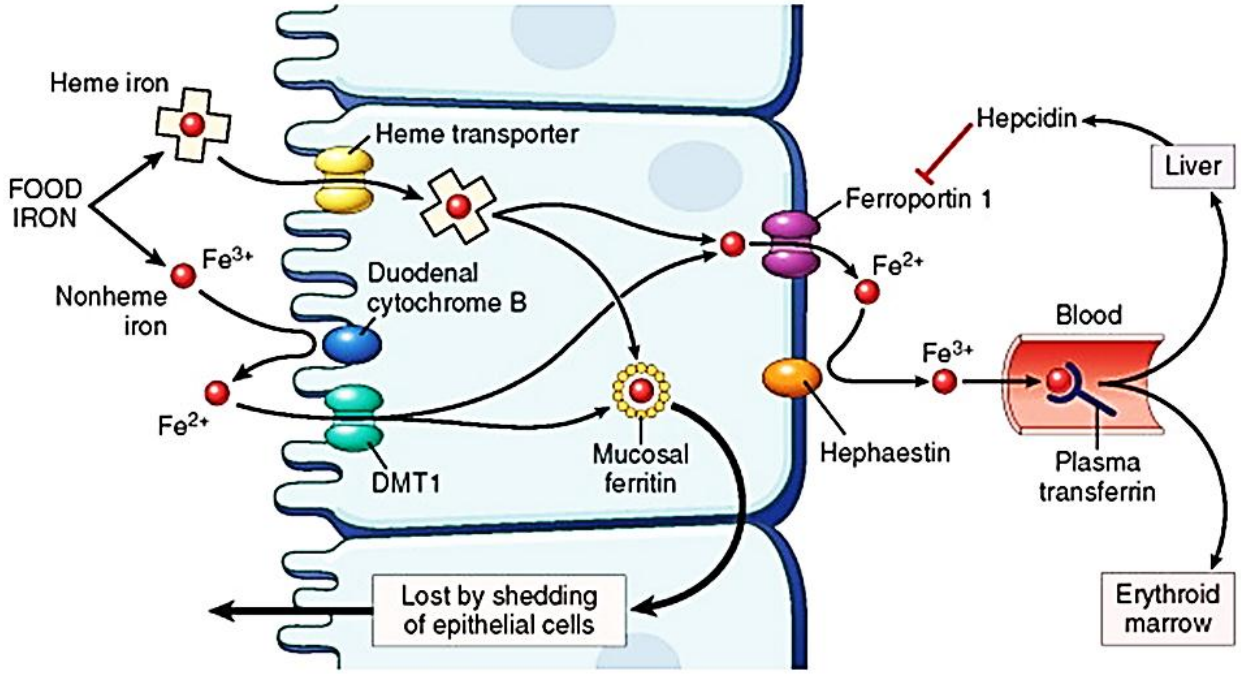
۲-۵-۲- تنظیم هموستاز آهن و جذب آن در روده

به دنبال خوردن آهن (به فرم فریک یا فرم فروس) ترشحات معده و pH پائین آن، کمک به آزادشدن آهن از مواد غذایی می‌کنند (شکل ۱۱- ۲). گرچه جذب آهن از معده بسیار کم است، اما ترشحات معده در جهت قابل دسترس شدن آهن برای مخاط دستگاه گوارش کمک کننده است. آهن اغلب در دئودنوم و ژژنوم فوقانی به راحتی جذب شده و توسط سلول‌های اپی تلیوم روده ای برداشت می گردد. فقط ۵ تا ۱۰ درصد از کل آهن دریافتی (یعنی ۱۰ الی ۲۰ میلی گرم بر هر کیلوگرم از وزن بدن در روز) جذب می‌شود. سلول‌های روده‌ای اوایل دوازدهه مسئول جذب آهن هستند. آهنی که به صورت Fe^{3+} وارد روده می‌شود توسط فری ردوکتاز سلول‌های روده‌ای به Fe^{2+} احیا می شود. ویتامین C غذاها هم به احیای آهن فریک به فرو کمک می‌کند. انتقال آهن از سطوح سلول های روده‌ای به درون آنها توسط نوعی ناقل فلزات دو ظرفیتی[2] انجام می‌شود.

[1] Radio Immunoassay. (RIA)
[2] Divalent Metal Transporter-1, (DMT1)

آهن به محض ورود به سلول های روده ای می‌تواند به صورت **فریتین** ذخیره شود، یا از غشای قاعده ای به درون پلاسما انتقال یابد و با **ترانسفرین** به نقاط دیگر حمل شود. ظاهراً عبور از غشای قاعده ای به وسیله پروتئین دیگری که شاید پروتئین تنظیمی آهن ۱[1] باشد، انجام می شود. این پروتئین ممکن است با پروتئین هفائستین که مشابه سرولوپلاسمین حاوی مس است، تعامل کند. هفائستین، فعالیت فرو اکسیدازی دارد که برای آزادسازی آهن از سلول‌ها مهم است. لذا Fe^{2+} مجدداً به Fe^{3+} تبدیل می‌شود؛ یعنی همان شکلی که با ترانسفرین در پلاسما جابجا می گردد.

آهن سه ظرفیتی (Fe^{3+}) توسط فریک ردوکتاز به آهن دوظرفیتی (Fe^{2+}) تبدیل می‌شود و Fe^{2+} به وسیله ناقل DMT1 آهن در غشای رأسی به درون سلول روده‌ای حمل می‌شود. هِم با ناقل مجزای هِم[2] حمل می‌شود و هِم اکسیداز[3]، آهن دوظرفیتی (Fe^{2+}) را از هِم آزاد می سازد. بخشی از Fe^{2+} داخل سلولی به Fe^{3+} تبدیل می‌شود و به فریتین متصل می‌گردد. بقیه آن، به ناقل قاعده ای آهن دوظرفیتی[4] (Fe^{2+}) اتصال می‌یابد و با کمک هفائستین وارد جریان خون می شود. Fe^{3+} در پلاسما به ترانسفرین (TF) که پروتئین ناقل آهن است، متصل می‌شود.



شکل ۱۲- ۲) جذب آهن توسط سلول‌های روده

اغلب آهن جذب شده، به پروتئینی در پلاسما به نام ترانسفرین متصل می‌شود. ترانسفرین، آهن را در لومن روده می‌گیرد و به قسمتهای مختلف بدن می‌برد (شکل ۱۲- ۲). ترانسفرین، یک بتا- گلوبولین با وزن ملکولی تقریباً به ۷۶ کیلودالتون است. این گلیکوپروتئین، در کبد ساخته شده و نقش محوری در متابولیزم آهن در بدن دارد. انتقال آهن به داخل سلول‌ها شامل انتقال آهن به همراه ترانسفرین است. سطح بسیاری از سلول‌ها برای ترانسفرین، گیرنده[5] دارد. ترانسفرین، به این گیرنده ها متصل شده و با آندوسیتوز با واسطه گیرنده داخل می‌گردد و با یک لیزوزوم ادغام می‌شود. در درون لیزوزوم، pH، اسیدی است و این امر، باعث جدایی آهن از پروتئین می‌شود. آهن جداشده، وارد سیتوپلاسم می‌شود؛ اما ترانسفرین دورن لیزوزوم تجزیه نمی‌شود، به گیرنده متصل می‌ماند، و به غشای پلاسمایی برمی‌گردد تا از گیرنده، جدا شده و مجدداً وارد پلاسما گردد. ترانسفرین مجدداً می‌تواند به آهن متصل شود و آن را به سلول‌های نیازمند تحویل دهد. سلول‌های بافتهای مختلف، در تعداد رسپتورهای ترانسفرین تفاوتهای قابل توجهی با یکدیگر دارند.

[1] Iron Regulatory Protein--1, (IREG-1)
[2] Heme transporter, HT
[3] Heme oxidase, HO
[4] Fe^2 Transporter, FP
[5] Transferrin receptor

بیشترین تعداد رسپتور در سلول ارگان‌هایی است که بیشترین نیاز به آهن را دارند. غلظت ترانسفرین پلاسما تقریباً ۳۰۰ میلی گرم بر دسی لیتر است. این مقدار ترانسفرین می‌تواند به ۳۰۰ میکروگرم آهن در دسی‌لیتر متصل شود؛ و لذا رقم اخیر، ظرفیت کل اتصال به آهن[1] در پلاسما را تشکیل می دهد. البته در حالت طبیعی فقط یک سوم این پروتئین از آهن اشباع است. فریتین از دیگر پروتئینهای مهم در متابولیزم آهن است. فریتین، آهن را در شرایط طبیعی ذخیره می‌کند تا به هنگام نیاز برداشت شود. در شرایطی که آهن اضافی باشد (مثلاً در هموکروماتوز)، ذخایر آهن بدن به میزان زیادی افزایش یافته و آهن در بافتهایی همچون کبد و طحال رسوب می‌کند. فریتین حاوی تقریباً ۲۳ درصد آهن است. وزن ملکولی آپوفریتین (جزء پروتئینی عاری از آهن) تقریباً ۴۴۰ کیلودالتون است. در حالت طبیعی، فریتین بسیار کمی در پلاسمای انسان است. اما مقدار آن در پلاسمای بیماران دچار آهن مازاد به شدت بالا می رود. مقدار فریتین پلاسما را می توان با استفاده از نوعی روش رادیوایمونواسی حساس و اختصاصی، به آسانی اندازه گرفت و از آن به عنوان شاخصی از ذخایر آهن بدن استفاده کرد.

ساخت گیرنده ترانسفرین و فریتین، با محتوای آهن سلول رابطه دارد. mRNA این دو پروتئین، دارای توالیهای خاص ترجمه‌نشدنی موسوم به عنصر پاسخ به آهن است که با یک پروتئین سیتوزولی حساس به میزان سلولی آهن (پروتئین متصل‌شونده به عنصر پاسخ به آهن) تعامل می‌کند. اگر میزان آهن، بالا باشد، سلول‌ها از اندوخته mRNA فریتین برای ساخت فریتین استفاده می‌کنند و mRNA مربوط به گیرنده ترانسفرین تجزیه می‌شود. در مقابل، هرگاه میزان آهن کم باشد، mRNA مربوط به گیرنده ترانسفرین پایدار می‌شود و ساخت گیرنده افزایش می‌یابد؛ در عین حال mRNA فریتین، ظاهراً به شکل غیر فعال اندوخته می گردد. این نمونه مهمی از کنترل بیان پروتئینها در سطح ترجمه است.

هموسیدرین، ملکولی نسبتاً ناشناخته است و به نظر می رسد که حاصل تجزیه ناقص فریتین باشد که همچنان حاوی آهن است. هموسیدرین را با رنگ آمیزیهای بافت از نظر آهن (مثل آبی پروسی) می توان شناسایی کرد؛ زمانی که اندوخته آهن خیلی زیاد شود، آن را می توان در بافتها یافت. در ارتباط با ساخت هموگلوبین مهم است که بدانیم اغلب آهن وارد شده به سلول برای ساخت هموگلوبین در میتوکندری مصرف می‌گردد (در محلی که هم از پروتوپورفیرین ساخته می‌شود).

۲-۶- کاتابولیسم یا تخریب گلبول‌های قرمز

گلبول های قرمز بالغ، فاقد هسته و دیگر ارگانل‌های داخلی سلولی هستند؛ بنابراین، توانایی بیوسنتز پروتئین ها و ترمیم صدمات احتمالی را ندارند. به علاوه، محدودیت قابل توجهی در تأمین انرژی مورد نیاز خود را دارند. هر اریتروسیت به طور متوسط، ۱۰۰ الی ۱۲۰ روز در بدترین شرایط، کیلومترها مسافت را طی نموده و وظایف خود را به انجام می رساند.

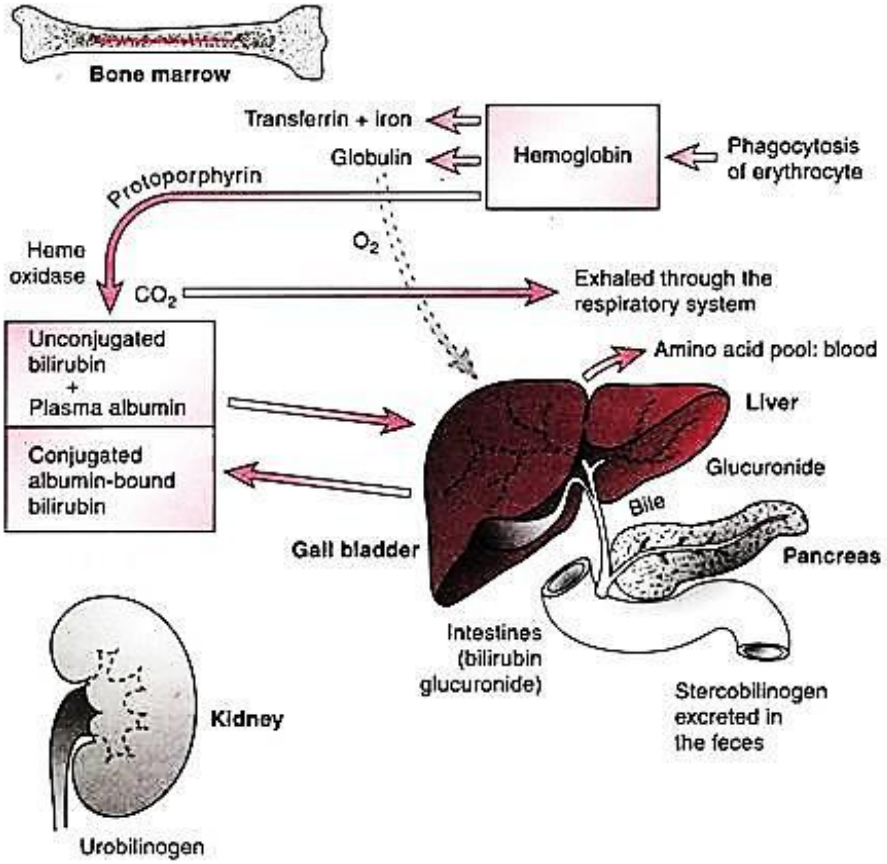
مطالعات وسیعی در این زمینه صورت گرفته و مشخص شده است که سلول با از دست دادن قابلیت انعطاف پذیری غشا، قادر به تحمل شرایط سخت عبور از کانال‌های باریک میکروسیرکولاسیون از جمله سینوزوئیدهای طحال نیست. احتمالاً بیش از ۸۰ درصد اینگونه سلول‌ها که اصطلاحاً گلبول‌های قرمز پیر و فرسوده[2] نامیده می‌شوند توسط ماکروفاژهای مستقر در سینوزوئیدهای طحال، برداشته شده و از بین میروند. طحال، به علت آناتومی خاص خود و سیستم گردش خون آن، فعال ترین محل برای فاگوسیتوز گلبول های قرمز مسن است. گردش خون در پولپ قرمز طحال آهسته شده و حجم پلاسما کاهش می یابد. سلول‌ها جهت برگشت به گردش خون وریدی باید از سیتوزوئیدهای طحالی عبور نمایند که در اینجا، سلول‌های مسن که فعالیتشان کمتر شده و توانایی تغییر شکل را ندارند، در سینوزوئیدها فاگوسیته می‌شوند.

حدوداً ۸۰ الی ۹۰ درصد گلبول‌های قرمز پیر و فرسوده در خارج از عروق[3] و عمدتاً توسط ماکروفاژهای طحال، برداشت و تخریب می‌گردند؛ بدون اینکه هموگلوبین آنها وارد پلاسما گردد. درصد کمی از گلبول‌های قرمز پیر و فرسوده، آن هم در شرایط خاص در داخل عروق[4] تخریب می گردند. در بعضی از اختلالات همولیزی، تخریب گلبول‌های قرمز عمدتاً در خارج از عروق و در مواردی در داخل عروق انجام می‌پذیرد.

۲-۶-۱- تخریب خارج عروقی

وقتی که گلبول قرمز توسط ماکروفاژهای سیستم رتیکلوآندوتلیال بلعیده شد، ملکول هموگلوبین تجزیه می‌گردد، که نتیجه آن آهن، پروتوپورفیرین و گلوبین است. آهن با ترانسفرین پلاسما حمل شده و به سلول‌های خون ساز مغز استخوان می‌رود. گلوبین در کبد به اسیدهای آمینه تجزیه شده و وارد ذخیره اسیدهای آمینه می‌گردد. حلقه پورفیرین شکسته شده و به بیلی روبین تبدیل شده و توسط آلبومین به کبد می‌رود؛ جایی که کونژوگه شده و از دستگاه گوارش و به میزان کمتری در ادرار دفع می‌گردد (شکل ۱۳-۲).

[1] Total iron binding capacity, TIBC
[2] Senescent RBC's
[3] Extravacular
[4] Intravascular

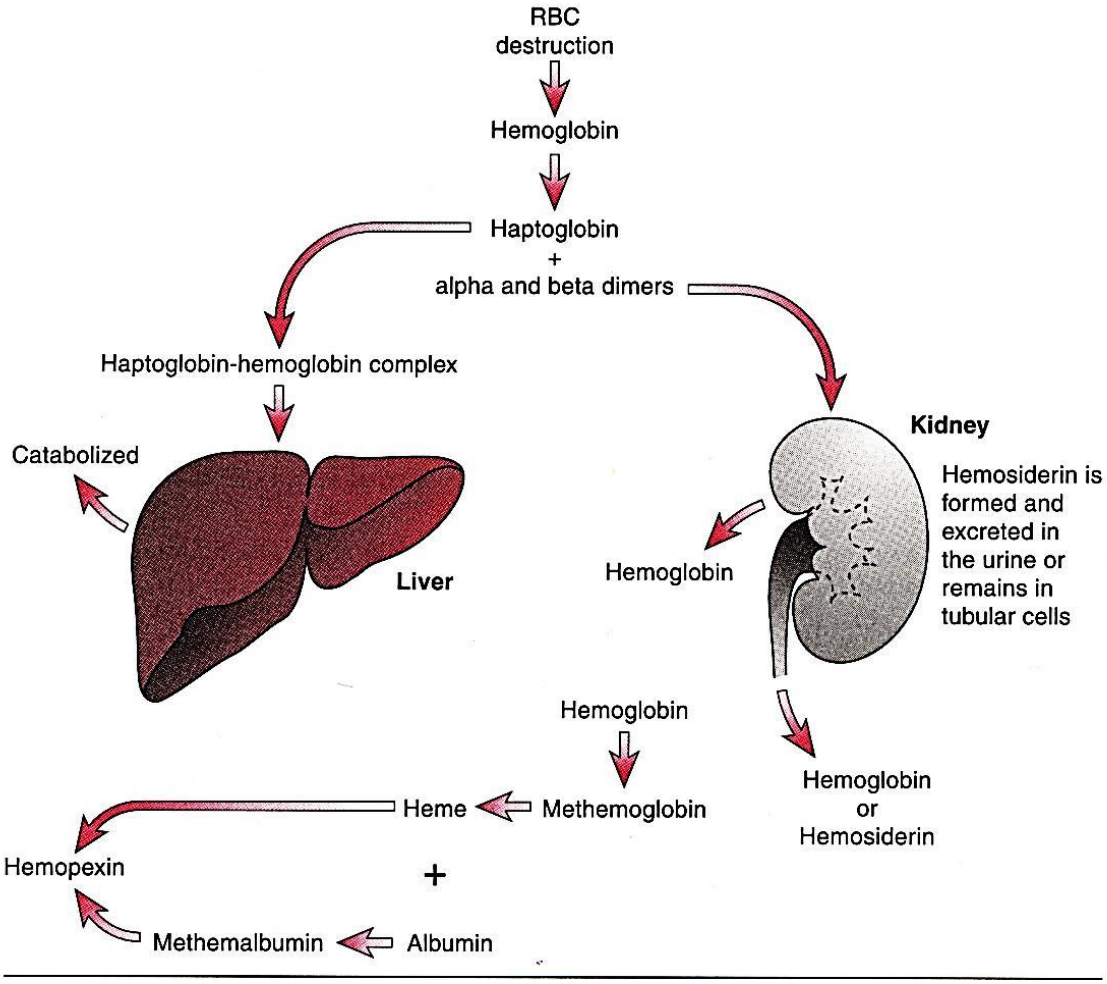


شکل ۱۳- ۲) تخریب خارج عروقی گلبول قرمز

۲-۶-۲- تخریب داخل عروقی

در تخریب داخل عروقی گلبول قرمز، هموگلوبین مستقیماً در گردش خون آزاد شده و توسط گلوبین پلاسمایی به نام هاپتوگلوبولین[1] گرفته می‌شود. ترکیب ملکول هاپتوگلوبولین و هموگلوبین از ترشح هموگلوبین پلاسما در ادرار جلوگیری می‌کند. این کمپلکس توسط سلول‌های کبدی برداشته شده و در ادامه، مانند تخریب گلبول قرمز در ماکروفاژها است. در تخریب گلبول قرمز داخل عروقی، سطح هاپتوگلوبولین سرم کاهش می‌یابد. هموگلوبین که با هاپوگلوبولین باند نشده و در ادرار نیز ترشح نگردد، اکسیده شده و به مت هموگلوبین تبدیل می‌گردد. این هموگلوبین با پروتئین دیگر به نام هموپکسین[2] در پلاسما حمل می‌گردد تا به سلول‌های کبدی برسد (شکل ۱۴- ۲).

[1] Haptoglobin
[2] Hemopexin



شکل ۱۴-۲) تخریب داخل عروقی گلبول قرمز

منبع:

1. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. Biochemistry. 7th edition. Publisher: Basingstoke; 2012.
2. Mescher AL. Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas. 13th edition. Publisher: McGraw-Hill Education; 2013.
3. Muray RK, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Rodwell VW, Weil PA. Harpers Illustrated Biochemistry. 29th edition. Publisher: McGraw-Hill Medical; 2012.
4. Nelson DL, Cox MM. Lehninger Principles of Biochemistry 6th edition. Publisher: W.H. Freeman; 2012.
5. Ross MH, Pawlina W. Histology: A Text and Atlas, with Correlated Cell and Molecular Biology. 6th edition; 2015.

فصل سوم
گلبول های سفید خون

اهداف آموزشی:

دانشجویان با مطالعه مطالب این مبحث قادر خواهند بود:

۱) فیزیولوژی و وظایف انواع گلبولهای سفید خون را توضیح دهند.
۲) نحوه فعالیت گلبولهای سفید را در مواجهه با عوامل پاتوژن توضیح دهند.
۳) فرآیند فاگوسیتوز را توضیح دهند.
۴) کموتاکسی و عوامل دخیل در آن را توضیح دهند.
۵) روند دیاپدزیس و مکانیرم سلولی- مولکولی آن را توضیح دهند.
۶) التهاب را تعریف کرده، روند و عوامل دخیل در آن را توضیح دهند.
۷) علائم التهاب و مکانیزم های درگیر در القای آن را توضیح دهند.
۸) عوامل دخیل در روند فعالیت ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها را توضیح دهند.

لکوسیت ها یا گلبول های سفید خون

لکوسیت ها یا گلبول های سفید خون بر اساس نوع گرانول های موجود در سیتوپلاسم و شکل هسته به دو گروه تقسیم می‌شوند:

۱. سلول‌های گرانول دار[1] یا سلول‌هایی با هسته های چند شکلی یا چند لوبی[2].
۲. سلول‌های بدون گرانول[3] یا تک هسته ای ها[4].

گرانولوسیت ها دو نوع گرانول دارند: ۱) گرانول های اختصاصی که با مواد خنثی، قلیایی یا اسیدی موجود در رنگ متصل شده و رنگ آنها را به خود می گیرند و عملکرد های اختصاصی دارند؛ ۲) گرانول های آزوروفیل[5] که به رنگ ارغوانی بوده و در واقع، همان لیزوزوم ها هستند. گرانولوسیت ها که دارای هسته های دو یا چند لوبی هستند، شامل نوتروفیل ها[6]، ائوزینوفیل ها[7] و بازوفیل ها[8] می باشند (شکل ۱-۳). همه گرانولوسیت ها، سلول‌های کاملاً تمایزیافته نهایی هستند که دیگر قدرت تقسیم نداشته و طول عمری در حد چند روز دارند؛ و در صورتی که در حین مبارزه با عوامل بیماریزا از بین نروند، با روش آپوپتوز (مرگ سلولی برنامه ریزی شده) در بافت همبند می میرند.

[1] Granulocytes
[2] Polymorphonuclears
[3] Agranulocytes
[4] Mononuclears
[5] Azurophilic granules
[6] Neutrophils
[7] Eosinophils
[8] Basophils

گرانولوسیت ها پروتئین زیادی تولید نمی کنند؛ بنابراین دستگاه گلژی و شبکه اندوپلاسمیک آنها گستردگی کمی دارد و دارای میتوکندری های اندکی هستند. متابولیزم آنها بیشتر به گلیکولیز وابسته است و به همین دلیل، سیتوپلاسم شان محتوی گلیکوژن است و می توانند در مناطقی که میزان اکسیژن پایین است (مانند نواحی التهابی) عمل کنند.

آگرانولوسیت ها گرانول های اختصاصی ندارند ولی حاوی گرانول های آزوروفیل (لیزوزوم) هستند که با رنگ بازی آزور A[1] رنگ‌آمیزی می‌شوند، و هسته آنها گرد یا دندانه دار است. این گروه شامل لمفوسیت‌ها[2] و مونوسیت ها[3] است.

لوکوسیت ها در دفاع بدن در مقابل عوامل بیگانه دخالت دارند. این سلول‌ها هنگامی که بصورت معلق در خون گردش می کنند به شکل کروی و غیر متحرک اند؛ ولی هنگام مواجه شدن با یک بستر جامد می توانند به آن اتصال یافته و حرکت آمیبی را انجام دهند. لوکوسیت ها می توانند از طریق دیاپدز[4] با عبور از بین سلول‌های اندوتلیال، وریدچه ها و مویرگها را ترک کرده و به داخل بافت همبند نفوذ نمایند. دیاپدز، فرایندی است که موجب جریان یک طرفه گرانولوسیت ها و مونوسیت ها از خون به بافتها می‌شود. واسطه های شیمیایی کموتاکتیکی که در نواحی آلوده به باکتری آزاد می‌شوند موجب افزایش دیاپدز و جذب لوکوسیت ها به سمت مناطق ملتهب بافتی می گردد.

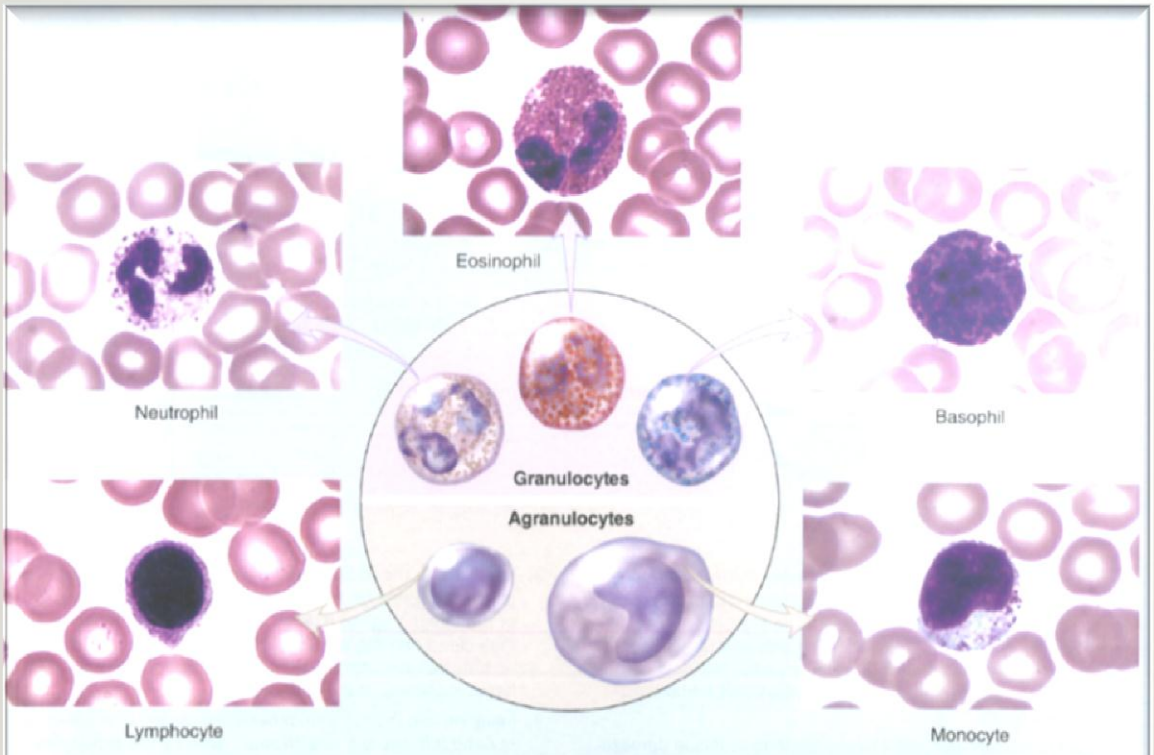
تعداد لوکوسیت ها در خون بر حسب سن، جنس و شرایط فیزیولوژیک متغیر است. در بالغین طبیعی، تقریباً ۴۵۰۰ الی ۱۱۰۰۰ لوکوسیت در هر میکرولیتر خون وجود دارد.

۳-۱- سلول‌های گرانول دار (گرانولوسیت ها)

۳-۱-۱- روند تولید و بلوغ گرانولوسیت ها

روند بلوغ گرانولوسیت ها با مجموعه ای از تغییرات سیتوپلاسمی همراه است که سرانجام منجر به تولید انواعی از پروتئین های خاص (که درون گرانول های آزوروفیل و اختصاصی تجمع می یابند) می‌شود. این پروتئین ها در شبکه اندوپلاسمیک خشن و دستگاه گلژی در دو مرحله متوالی تولید می‌شوند. مرحله نخست منجر به تولید گرانول های آزوروفیل می‌شود که با رنگهای قلیایی رنگ می گیرند و محتوی آنزیمهای لیزوزومی هستند. در مرحله دوم، چندین پروتئین اختصاصی (با رنگ پذیری متفاوت) در گرانول‌های اختصاصی هر یک از گرانولوسیت ها تولید می‌شود. این پروتیئن ها برای فعالیتهای گوناگون هریک از انواع گرانولوسیت ها مورد استفاده قرار می گیرند. در واقع، در مرحله دوم بیان ژن های متفاوت در سلول‌های مختلف، این امکان را برای نوتروفیل ها فراهم می کند که در تخریب باکتری ها تخصص یابند و همچنین به ائوزینوفیل‌ها و بازوفیل‌ها این امکان را می دهد که در برقراری التهاب شرکت نمایند.

[1] Azure A
[2] Lymphocytes
[3] Monocytes
[4] Diapedesis



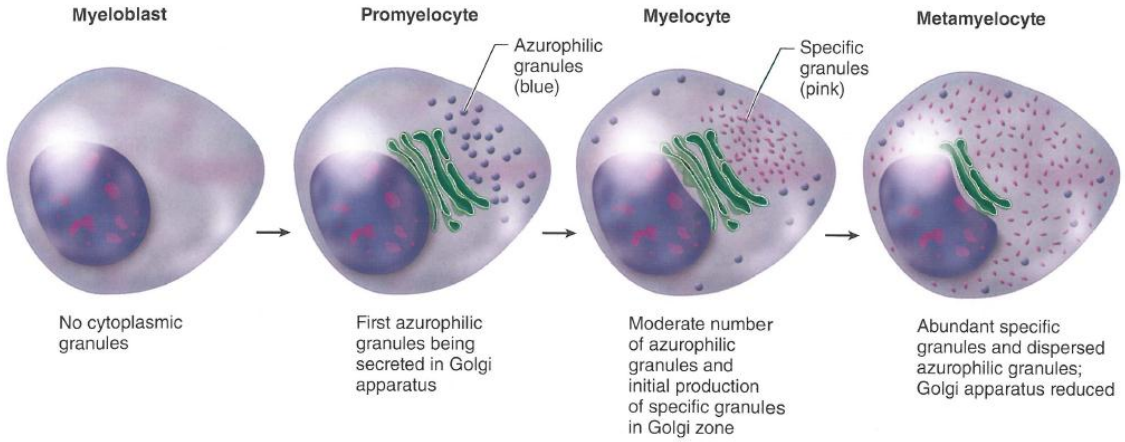
Type	Nucleus	Specific Granules[a]	Differential Count[b] (%)	Life Span	Major Functions
Granulocytes					
Neutrophils	3-5 lobes	Faint/light pink	57-67	1-4 d	Kill and phagocytose bacteria
Eosinophils	Bilobed	Red/dark pink	1-3	1-2 wk	Kill helminthic and other parasites; modulate local inflammation
Basophils	Bilobed or S-shaped	Dark blue/purple	0-0.75	Several months	Modulate inflammation, release histamine during allergy
Agranulocytes					
Lymphocytes	Rather spherical	(none)	25-33	Hours to many years	Effector and regulatory cells for adaptive immunity
Monocytes	Indented or C-shaped	(none)	3-7	Hours to years	Precursors of macrophages and other mononuclear

شکل ۱-۳) لوکوسیت های خون: شکل، خصوصیات ساختاری، تعداد و وظایف اصلی انها

نوتروفیل ها، بازوفیل ها، و ائوزینوفیل ها، همگی از سلول‌های بنیادی و پیش سازهای موجود در مغز استخوان منشأ می گیرند. تمام مراحل تکوین و تمایز این سلول‌ها در مغز استخوان رخ می دهد، و پس از آن که به سلول بالغ (یا در شرایطی به سلول باند) تبدیل شدند وارد گردش خون می گردند. برای تشکیل گرانولوسیت ها، ابتدا سلول‌های بنیادی چند ظرفیتی میلوییدی (CFU-GEMM)، سلول‌های پیش ساز CFU-GM (یک جد مشترک برای تولید مونوسیت و گرانولوسیت ها) را ایجاد می نمایند؛ سپس این سلول‌ها نیز با تقسیم خود سلول‌های

پیش ساز میلوبلاستی (CFU-G) را به وجود می آورند. میلوبلاست[1]، ابتدایی ترین و نابالغ ترین سلول قابل شناسایی توسط میکروسکوپ نوری در رده میلوئید است. این سلول کروماتین ظریف پراکنده ای داشته و هستک های آن قابل رؤیت هستند. در مرحله بعد، با تکثیر میلوبلاست ها، سلول‌های پرومیلوسیت[2] با سیتوپلاسم بازوفیل و گرانول های آزوروفیل تشکیل می گردد که حاوی آنزیمهای لیزوزومی و میلوپراکسیداز است. با تکثیر و تمایز بیشتر پرومیلوسیت ها، ژن های متفاوتی در جمعیتهای مختلف آنها بیان شده، پروتئین های متفاوتی تولید و در گرانول های اختصاصی انباشته می‌شوتد و سرانجام سه رده گرانولوسیتی شناخته شده از یکدیگر مجزا می گردند. اولین علامت تمایز بین انواع گرانولوسیت ها در مرحله بعدی یعنی سلول‌های میلوسیت[3] حاصل از تکثیر پرومیلوسیت ها ظاهر می گردد. در میلوسیت ها به تدریج مقدار گرانول های اختصاصی افزوده شده؛ و سرانجام در مرحله بعدی یعنی سلول‌های متامیلوسیت[4] این گرانول ها اکثر سیتوپلاسم را اشغال می کنند. این متامیلوسیت های نوتروفیلی، بازوفیلی و ائوزینوفیلی با تراکم بیشتر هسته و افزایش قابل توجه محتوای گرانول های اختصاصی خویش بلوغ پیدا می کنند (شکل ۲-۳). گرانولوسیت نوتروفیلی پیش از بلوغ کامل از یک مرحله بینابینی عبور می کند که طی آن هسته سلول، نعلی شکل می‌شود. این سلول را سلول باند[5] می نامند. تعداد سلول‌های باند موجود در خون با تحریک خون‌سازی شدیداً افزایش می یابد.

نوتروفیل ها، بخش اعظم گرانولوسیت ها و به طور کلی لوکوسیت های خون را تشکیل می دهند. زمان لازم برای آنکه میلوبلاست بصورت نوتروفیل بالغ در گردش خون ظاهر شود، حدود ۱۴ روز است. در شرایط طبیعی، ۵ تقسیم میتوزی در مراحل تکوینی میلوبلاست، پرومیلوسیت و میلوسیت نوتروفیلی روی می دهد.



شکل ۲-۳) گرانولوپویزیس: تصاویر شماتیک فوق، فرایند تولید گرانول های آزوروفیل و اختصاصی را در طی تولید گرانولوسیت ها نمایش می دهند.

نوتروفیل ها درمراحل تکوین و بلوغ خود بطور معمول از چهار بخش عملکردی و آناتومیک عبور می کنند که عبارتند از:

۱- بخش تشکیل مرکزی[6]، یا بخش گرانولوپویتیک که در مغز استخوان سپری می‌شود و خود می تواند به یک بخش میتوزی (حدود ۳ روز) و یک بخش بلوغ (حدود ۴ روز) تقسیم شود.

[1] Myeloblast
[2] Promyelocyte
[3] Myelocyte
[4] Metamyelocyte
[5] Band or Stab cell
[6] Medullary formation compartment

۲- بخش ذخیره مرکزی[1]، که شامل سلول‌های بالغ ذخیره شده در مغز استخوان است که بعنوان یک سیستم بافری عمل می کند و قادر است در صورت نیاز، تعداد زیادی نوتروفیل بالغ را در خون رها کند. نوتروفیل ها حدود ۴ روز در این بخش می مانند.

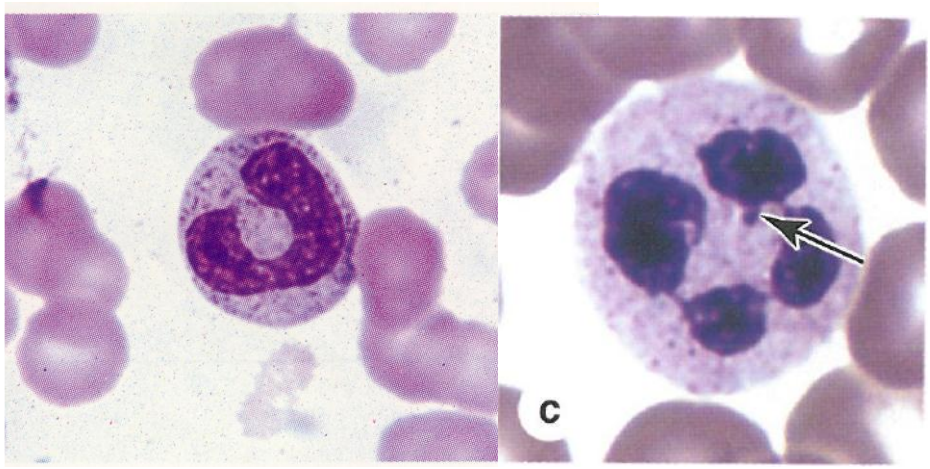
۳- بخش در گردش خون[2]، شامل نوتروفیل هایی است که در جریان خون وجود دارند و همراه با آن گردش می‌کنند.

٤- بخش حاشیه نشین[3]، شامل نوتروفیل هایی است که در خون وجود دارند، ولی به همراه خون در حال گردش نیستند. این نوتروفیل ها یا در مویرگهایی قرار دارند که بطور موقت (به علت انقباض عروق) از گردش خون جدا شده اند یا اینکه در سطح جدار وریدهای کوچک و وریدچه ها (به ویژه در ریه ها) جای گرفته اند، بطوری که به اندوتلیوم چسبیده اند و در جریان خون اصلی حضور ندارند. دو بخش حاشیه نشین و در گردش، اندازه تقریباً یکسانی دارند و سلول‌ها بین این دو بخش بطور دائم در حال تبادل هستند. نیمه عمر نوتروفیل در این دو بخش بین ۶ تا ۸ ساعت است و سپس به روش دیاپدز وارد بافت همبند می‌شوند و در آنجا به مدت یک تا چهار روز باقی می مانند. بخش های تشکیل مرکزی و ذخیره مرکزی تقریباً ۱۰ برابر بخشهای در حال گردش و حاشیه نشین وسعت دارند.

ائوزینوفیل ها حدود ۲/۵ روز در خون باقی می مانند و بازوفیل ها نیز تقریباً ۱۲ ساعت در گردش خون هستند.

۳-۱-۲- صفات و مشخصات گرانولوسیت ها

هر سه سلول نوتروفیل، ائوزینوفیل و بازوفیل، سلول‌های نهایی فرایند گرانولوپویزیس هستند و همه آنها به طور طبیعی در گردش خون وجود دارند. از نظر مورفولوژیکی و تکوینی، گرانولوسیت های در گردش خون به دو حالت سلول باند و سلول دارای هسته لوبوله[4] مشاهده می‌شوند (شکل ۳-۳).



شکل ۳-۳) یک سلول باند نوتروفیلی (سمت چپ) که هنوز به طور کامل بالغ نشده، و یک سلول نوتروفیل بالغ با هسته لوبوله (سمت راست) که دارای جسم بار (فلش) نیز می باشد، مشاهده می‌شود.

۳-۱-۲-۱- نوتروفیل ها

این سلول‌ها ۵۴ تا ۶۲ درصد لوکوسیت های در گردش را تشکیل می دهند. نوتروفیل ها حدود ۱۲ تا ۱۵ میکرومتر قطر داشته و دارای هسته ای شامل ۲ تا ۵ لوب (معمولاً ۳ لوب) هستند، که توسط رشته‌های باریک کروماتین به یکدیگر متصل شده اند. نوتروفیل های نابالغ که به

[1] Medullary storage compartment
[2] Circulating compartment
[3] Marginating Compartment
[4] Segmented Form

تازگی به جریان خون وارد شده اند، هسته ای غیر لوبوله به شکل نعل اسب دارند، و به همین خاطر آنها را سلول باند می نامند. افزایش تعداد نوتروفیل های باند موجود در خون نشان دهنده تشدید تولید آنها در مغز استخوان است، که ممکن است در پاسخ به یک عفونت باکتریایی ایجاد شده باشد. نوتروفیل هایی که هسته شان بیش از ۵ لوب دارد را سلول هایپرسگمنته[1] می نامند، که ممکن است نوتروفیل های پیر باشند. اگر چه در شرایط عادی، بلوغ نوتروفیل با افزایش تعداد لوبهای هسته آن همراه است، ولی در برخی حالات پاتولوژیک سلول‌های جوان دارای هسته هایی با ۵ لوب یا بیشتر نیز ظاهر می‌شوند.

در زنان، کروموزوم X غیر فعال بصورت زائده ای شبیه چوب طبل بر روی یکی از لوبهای هسته برخی از نوتروفیل ها دیده می‌شود که آن را جسم بار[2] می نامند. سیتوپلاسم نوتروفیل ها دارای دو نوع گرانول است (گرانول های اختصاصی، که فراوان تر و کوچک تر هستند؛ و گرانول‌های آزوروفیل، که لیزوزوم‌هایی با قطر ۰/۵ میکرومتر هستند). در سیتوپلاسم نوتروفیل ها گلیکوژن نیز وجود دارد که از آن برای تولید انرژی در محیط های حاوی اکسیژن کم (مانند بافت نکروتیک یا ملتهب) استفاده می کنند. نوتروفیل ها سلول‌هایی با عمر کوتاه هستند و نیمه عمری حدود ۶ تا ۸ ساعت در خون داشته و طول عمر آنها در بافت همبند (جایی که از طریق آپوپتوز در آن می میرند) ۱ تا ۴ روز است. آنها سلول‌های فعالی برای فاگوسیتوزکردن باکتری ها و سایر ذرات کوچک در بافتهای همبند هستند؛ به همین دلیل، گاهی آنها را میکروفاژ[3] نیز می نامند. تغییر در تعداد نوتروفیل های موجود در گردش خون را می بایست با توجه به چهار بخشی که پیش تر اشاره شد ارزیابی کرد. بدین ترتیب نوتروفیلیا[4]، یعنی افزایش تعداد نوتروفیل های گردش خون، الزاماً نشانگر افزایش نوتروفیل ها نیست. فعالیت عضلانی شدید یا تجویز اپی نفرین سبب می‌شوند که نوتروفیل های موجود در بخش حاشیه نشین به داخل بخش در حال گردش حرکت کنند و علیرغم عدم افزایش تولید نوتروفیل ها ، نوتروفیلیای ظاهری عارض شود. به هر حال گلوکوکورتیکوئیدها فعالیت میتوزی پیش سازهای نوتروفیل را در مغز استخوان و در نتیجه تعداد آن ها را در خون افزایش می دهند. نوتروفیلیا می تواند ناشی از رهاشدن تعداد بیشتری نوتروفیل از بخش ذخیره مرکزی نیز باشد. این نوع نوتروفیلیا موقت بوده و بدنبال آن دوره جبران پیش می آید که در خلال آن هیچ نوتروفیلی آزاد نمی گردد. نوتروفیلیای عارض شده طی دوره عفونتهای باکتریایی به علت افزایش تولید نوتروفیل ها و باقی ماندن کوتاهتر این سلول‌ها در بخش ذخیره مرکزی است. در چنین مواردی اشکال نابالغی از قبیل سلول باند متامیلوسیت های نوتروفیلی و حتی میلوسیت ها ممکن است در جریان خون محیطی ظاهر شوند. نوتروفیلیای ایجاد شده در اثر عفونتها نسبت به نوتروفیلیای ناشی از فعالیت عضلانی شدید مدت زمان بیشتری طول می کشد.

به کاهش تعداد نوتروفیل ها در خون محیطی، نوتروپنی[5] گفته می‌شود. نوتروپنی از نظر بالینی بسیار مهم است. چنین بیمارانی مستعد ابتلا به عفونتهای شدید و کشنده هستند.

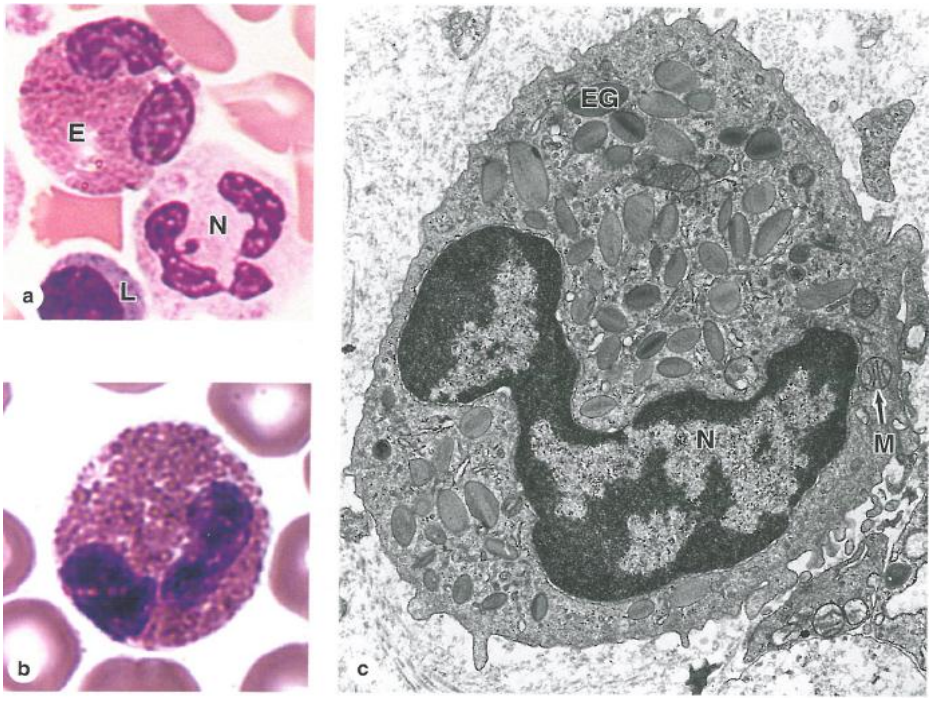
۳-۱-۲-۲- ائوزینوفیل ها

ائوزینوفیل ها به مراتب کمتر از نوتروفیل ها بوده و تنها ۱ الی ۳ درصد لوکوسیت های خون طبیعی را شامل می‌شوند. در گستره های خونی، این سلول تقریباً به اندازه یک نوتروفیل و حاوی یک هسته دولوبه است. خصوصیت اصلی ائوزینوفیلها که بر اساس آن تشخیص داده می‌شوند، وجود تعداد زیادی گرانول های بزرگ اختصاصی است (حدود ۲۰۰ گرانول در هر سلول) که با ائوزین رنگ می گیرند (شکل۴-۳). بطور کلی ائوزینوفیل ها دو نوع گرانول در سیتوپلاسم خود دارند که عبارتند از:

۱. گرانول های کوچک و گرد که غنی از اسیدفسفاتاز هستند و تعداد آن ها در ائوزینوفیل بالغ کم است.
۲. گرانول های بزرگ اختصاصی که بیضی شکل بوده و مرکز آنها حاوی یک ساختار کریستالین است. این گرانول ها شامل پروتئین بازی اصلی[6] هستند که ۵۰ درصد کل پروتئین های گرانول را تشکیل داده و به واسطه وجود مقادیر بالای آرژینین موجب اسیدوفیل شدن آن می‌شود. این پروتئین بازی اصلی به همراه پراکسیداز ائوزینوفیلی، و

[1] Hypersegmented
[2] Barr body
[3] Microphage
[4] Neutrophilia
[5] Neutropenia
[6] Major basic protein, MBP

همچنین آنزیم ها و سموم تولید شده توسط سلول در نابودی کرمهای انگلی از قبیل شیستوزوماها نقش ایفا می نمایند. افزایش تعداد ائوزینوفیلها در خون (ائوزینوفیلیا)، در واکنش آلرژیک (حساسیتی) و عفونت با کرمها (انگل ها) دیده می‌شود. ائوزینوفیلها در بافت همبند زیر اپی تلیوم مجاری تنفسی، لوله گوارش، رحم و واژن یافت می‌شوند، بخصوص زمانی که این نواحی دچار التهاب مزمن می‌شوند (مثل مجاری هوایی بیماران آسمی) تجمع آنها افزایش می یابد. ائوزینوفیل ها با ترشح کموکین ها و سایتوکین ها و غیر فعال کردن لکوترین و هیستامینی که توسط سایر سلول‌ها ایجاد می‌شوند التهاب را تعدیل می کنند. آنها همچنین کمپلکس های آنتی‌ژن - آنتی بادی[1] را فاگوسیت می کنند.



شکل ۴-۳) تصاویر میکروسکوپ نوری (a, b) که سلول ائوزینوفیل (E) حاوی گرانول های فراوان اسیدوفیل را در کنار نوتروفیل (N)، لمفوسیت (L) و گلبول های قرمز خون نشان می دهد (بزرگنمایی ۱۵۰۰ برابر). تصویر میکروسکوپ الکترونی ترانسمیشن (c) که گرانول های بیضی شکل حاوی ساختار کریستالین (EG) را در سیتوپلاسم ائوزینوفیل نشان می دهد. N: هسته، M: میتوکندری؛ بزرگنمایی ۲۰۰۰۰ برابر.

۳-۱-۲-۳- بازوفیل ها

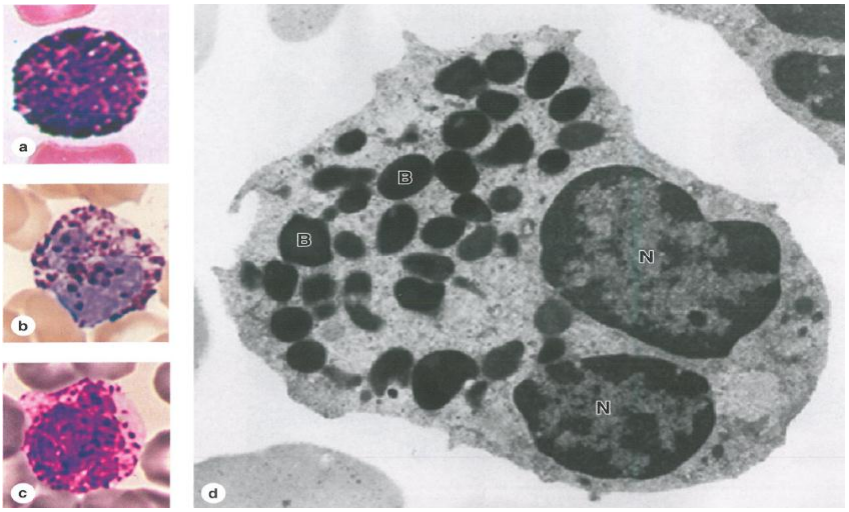
بازوفیل ها کمتر از ۱ درصد لوکوسیت های خون را تشکیل می دهند. بنابراین مشکل می توان آنها را در گسترش های خون طبیعی پیدا کرد. قطر این سلول‌ها نیز حدود ۱۲ تا ۱۵ میکرومتر است و هسته آنها حاوی دو یا چند لوب نامنظم است. به هرحال وجود گرانول های اختصاصی بازوفیل بزرگ و فراوان اغلب موجب می‌شود که هسته این سلول‌ها به وضوح مشاهده نشود (شکل ۵-۳).

گرانول های اختصاصی بازوفیل ها (با قطری حدود ۰/۵ میکرومتر) در رنگ آمیزی های معمول خون خاصیت متاکروماتیک داشته و موجب تغییر رنگ ماده رنگی، و ایجاد رنگ بنفش می‌شود. این خاصیت متاکرومازی و همچنین بازوفیلی گرانول ها به علت وجود هپارین و سایر گلیکوزآمینوگلیکانهای سولفاته است. گرانول های اختصاصی بازوفیل ها همچنین حاوی هیستامین و واسطه های مختلف التهابی (نظیر فاکتور فعال کننده پلاکت، فاکتور کموتاکتیک ائوزینوفیل و همچنین آنزیم فسفولیپاز A) هستند. این آنزیم با تولید لوکوتری ان ها[2] به عنوان

[1] Antigen-antibody complexes
[2] Leukotriens

فاکتور التهاب زا موجب وقوع پروسه التهاب می‌شود. بازوفیل ها تحت شرایط خاص، می توانند با مهاجرت به بافتهای همبند، مکمل عملکرد ماست سل ها در واکنشهای ازدیاد حساسیت باشند.

شباهتهایی میان بازوفیل ها و ماست سل های ساکن بافت همبند وجود دارد. هر دو نوع سلول حاوی گرانول های متاکروماتیک با محتویات مشابه هستند.، همچنین حاوی گیرنده های سطح سلولی برای IgE می باشند و در پاسخ به آنتی‌ژن‌ها و آلرژن های خاصی گرانول های خود را آزاد می نمایند. با این وجود بازوفیل ها و ماست سل ها علیرغم شباهتهایی که با یکدیگر دارند، دو نوع سلول متفاوت هستند، زیرا از سلول‌های پیش ساز متفاوتی در مغز استخوان منشأ می گیرند.



شکل ۵-۳) تصاویر میکروسکوپ نوری (a, b, c) از سلول‌های بازوفیل. همانطور که مشاهده می‌شود سیتوپلاسم این سلول حاوی گرانول های فراوان بازوفیل است که اغلب روی هسته را می پوشانند (بزرگنمایی ۱۵۰۰ برابر). تصویر میکروسکوپ الکترونی ترانسمیشن بازوفیل (d) که گرانول های بزرگ اختصاصی را در سیتوپلاسم، و دو لوب هسته (N) آن را نشان می دهد. بزرگنمایی ۲۵۰۰۰ برابر.

۳-۲- سلول‌های بدون گرانول (اگرانولوسیت ها، لوکوسیت های تک هسته ای)

آگرانولوسیت ها که فاقد گرانول های اختصاصی هستند، هسته هایی گرد یا دندانه دار و غیر لوبوله دارند؛ به همین علت آنها را تک هسته‌ای‌ها نیز می نامند، که شامل دو گروه مونوسیت ها[1] و لمفوسیت ها[2] هستند.

۳-۲-۱- مونوسیت ها

مونوسیت ها پیش ساز انواع سلول‌های فاگوسیتی تک هسته ای موجود در بدن (شامل ماکروفاژ یا هیستیوسیت بافت همبند، میکروگلیای بافت عصبی، سلول کوپفر کبد، سلول دندریتیک گره های لمفاوی و طحال، سلول لانگرهانس پوست و استئوکلاست های بافت استخوانی) هستند. بدین ترتیب سلول‌های فاگوسیتی (ماکروفاژهای) بالغ در تمام بدن گسترده شده و به عنوان سلول‌های متحرکی شناخته می‌شوند که قادرند به سمت نواحی التهابی مهاجرت نمایند. به مجموعه مونوسیت ها و انواع مختلف ماکروفاژهای حاصل از آنها، دستگاه فاگوسیتی تک هسته‌ای[3] گفته می‌شود. در واقع مونوسیتها پس از ورود به بافتها و تبدیل شدن به ماکروفاژها، برای ماهها یا حتی سالها درون بافت مربوطه باقی می مانند تا آن که در صورت نیاز (به دنبال نفوذ باکتری ها، وجود سلول‌های آسیب دیده یا عناصر خارج سلولی تخریب شده) عمل فاگوسیتوزی خود را انجام دهند. ضمن آنکه همه سلول‌های مشتق از مونوسیت ها جزو سلول‌های ارائه دهنده آنتی‌ژن بوده و نقش مهمی را در ایمنی بدن بر عهده داند.

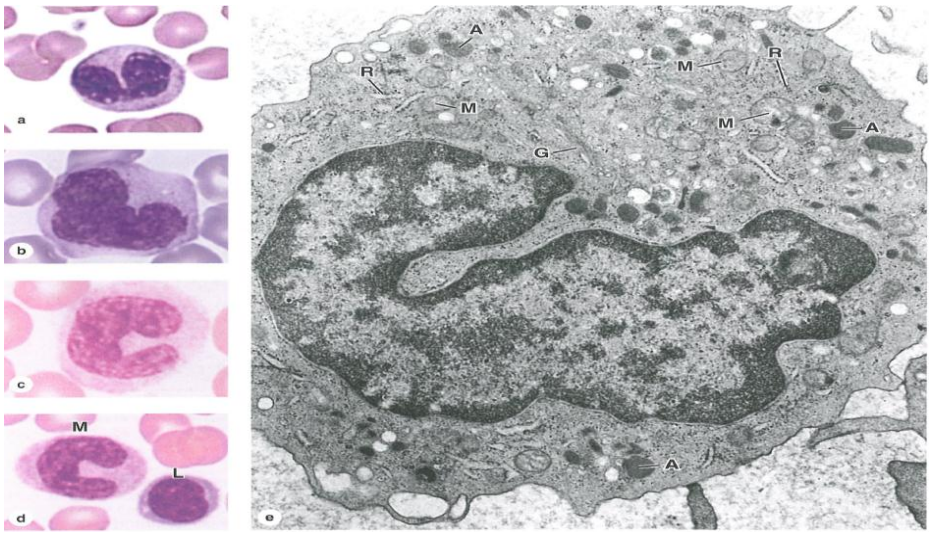
[1] Monocytes
[2] Lymphocytes
[3] Mononuclear phagocytic system

۳-۲-۲- فرایند تولید مونوسیتها

همانطور که پیش تر اشاره شد، سلول‌های مونوسیت خون از سلول‌های بنیادی رده میلوییید مغز استخوان (CFU-GEMM) منشأ مـی‌گیرنـد. این سلول‌ها ابتدا سلول دو توان CFU-GM را تولید می کنند، سلول‌های اخیر نیز CFU-M را ایجاد می کنند که در مسیر تمایزی خـود بـه مونوسیت و سرانجام به ماکروفاژهای بدن تبدیل میگردد (CFU-G نیز انواع سلول‌های گرانولوسیتی خـون را ایجـاد مـی نمایـد) (شـکل ۱). سلول تشکیل دهنده کلونی مونوبلاستی (CFU-M) با تکثیر خود مونوبلاست[1] را که از نظر مورفولوژی بسیار شبیه میلوبلاست است را بوجود می آورد. سپس تکثیر و تمایز بیشتر مونوبلاست منجر به تشکیل پرومونوسیت[2] می‌شود، که سلولی درشت (بـا قطـری حـدود ۱۸ میکرومتـر) حاوی سیتوپلاسم بازوفیل، و هسته ای بزرگ و روشن و دارای هستک مشخص است.

این پرومونوسیت ها نیز در روند تمایز خود دو بار تقسیم می‌شوند و سرانجام مونوسیت ها را ایجاد می نمایند. مونوسیت هـای در حـال تمـایز دارای شبکه اندوپلاسمیک خشن گسترده و دستگاه گلژی توسعه یافته ای هستند که با همکاری یکدیگر لیزوزومهای اولیه را ایجاد می نمایند که بصورت گرانول های آزوروفیل[3] در سیتوپلاسم سلول انباشته می‌شوند. مونوسیت ها ۱۲ تا ۱۴ ساعت پس از تحریک سلول پـیش سـاز در خون آزاد می شوند و نیمه عمرشان در گردش خون، حدود ۸/۵ ساعت است. سپس این سلول‌ها با عبور از جدار رگهای کوچک وارد بافتهـای بدن شده و بصورت ماکروفاژ ماهها تا سالها باقی می مانند.

مونوسیت های بالغ، بزرگترین سلول موجود در خون محیطی هستند و قطری حدود ۱۲ تا ۱۸ میکرومتر دارند. هسته آنها تخم مرغی، لوبیـایی و گاهی نعل اسبی شکل بوده و اغلب خارج از مرکز سلول قرار گرفته است (شکل ۶-۳). کروماتین هسته مونوسیت ها نسبت به لمفوسیت‌هـا از تراکم کمتری برخوردار است؛ بنابراین رنگ پذیری کمتری نیز دارد. سیتوپلاسم مونوسیت، بازوفیل بوده و شـامل گرانـول هـای آزوروفیـل کوچکی است که برخی از آنها حتی با میکروسکوپ نوری نیز قابل تشخیص هستند. این گرانول هـا در تمـام سیتوپلاسـم پخـش شـده انـد؛ بطوری که در گسترش رنگ آمیزی شده، سیتوپلاسم را به رنگ خاکستری متمایل به آبی می کنند. در سیتوپلاسم مونوسیت های بالغ مقادیر کمی شبکه اندوپلاسمیک خشن و یک دستگاه گلژی و همچنین تعدادی میتوکندری وجود دارد.



شکل ۶-۳) تصاویر میکروسکوپ نوری (a, b, c, d) از مونوسیت های موجود در خون. هسته لوبیایی تا نعل اسبی شکل این سلول‌ها کـاملا واضح است. M: مونوسیت، L: لمفوسیت (بزرگنمایی ۱۵۰۰ برابر). تصویر میکروسکوپ الکترونی ترانسمیشـن مونوسـیت (e) کـه هسـته، گرانول های آزوروفیل (A)، میتوکندری (M)، دستگاه گلژی (G) و ریبـوزوم هـای آزاد و همچنـین ریبـوزوم هـای موجـود بـر روی شـبکه اندوپلاسمیک خشن (R) آن را نشان می دهد. بزرگنمایی ۲۲۰۰۰ برابر.

[1] Monoblast
[2] Promonocyte
[3] Azurophilic granules

۳-۳- عملکرد گرانولوسیت ها- مونوسیت ها

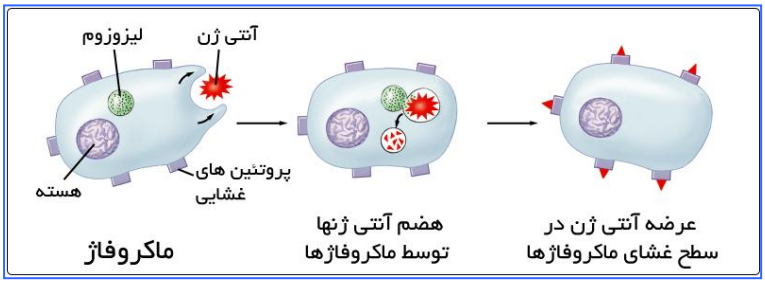
به طور کلی، نوتروفیل ها و ماکروفاژها به باکتری ها، ویروس ها و سایر عوامل آسیب رسان مهاجم حمله کرده و آنها را از بین می برند. نوتروفیل ها سلول‌های بالغی هستند که می توانند حتی در خون در گردش به باکتری ها و ویروسها حمله کرده و آنها را از بین ببرند. برعکس، ماکروفاژها زندگی خود را به صورت مونوسیتهای خون شروع می کنند که در حالی که هنوز در خون هستند، سلول‌های نابالغ بوده و توانائی اندکی برای مبارزه با عوامل عفونی دارند. اما باید دانست که به مجرد ورود به داخل بافتها شروع به تورم کرده و گاهی قطر خود را تا پنج برابر یعنی تا ۶۰ تا ۸۰ میکرومتر افزایش می دهند. همچنین، تعداد فوق العاده زیادی لیزوزوم در سیتوپلاسم آنها به وجود آمده و به مونوسیتها ظاهر یک کیسه مملو از گرانول را می بخشند. در این حالت، این سلول‌ها ماکروفاژ نامیده می‌شوند و توانایی فوق العاده ای برای مبارزه با عوامل بیماری زا دارند. برخی ماکروفاژها کل عمر خود را به نگهبانی و حفاظت می‌گذرانند. برخی نیز در یک جای ثابت باقی می‌مانند. در مرحله نخست، ماکروفاژها پاک‌کننده‌های بافتی محسوب می‌گردند. آنها به دلیل اندازه بزرگترشان نسبت به نوتروفیل ها، در طول زندگی خود می‌توانند تا ۱۰۰ باکتری را نیز هضم کنند. ماکروفاژها همچنین پاکسازی ذرات بزرگتری گلبول‌های قرمز مرده را نیز بر عهده دارند. میکروب‌ها و آنتی‌ژن‌های محلول طی مواجهه با این سلول‌ها بلعیده شده و کاتابولیزه می‌شوند. این گروه سلول‌ها شامل لمفوسیت‌ها، سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها و مونوسیت‌ها می‌باشد. شکل فیزیکی و محل برخورد یا نفوذ به بافت‌ها، عواملی هستند که نوع سلول عرضه کننده آنتی‌ژن را تعیین می‌کنند. ماکروفاژها ذرات را راحت‌تر می‌بلعند.

گروهی از ماکروفاژها نقش بسیار مهمی در پیشرفت ایمنی اکتسابی دارند. زمانی که این سلول ها آنتی‌ژن‌ها و ملکول‌های بزرگ را هضم می‌کنند، تکه‌های آنتی‌ژن به عنوان جزیی از غشا در سطح ماکروفاژ قرار می‌گیرد. این تکه های آنتی‌ژن به سایر سلول های دفاعی عرضه می شود و آنها را وادار به واکنش در برابر آنتی‌ژن می نماید. به این سلول ها، سلول های عرضه‌کننده آنتی‌ژن می گویند[1].

سلول‌های دندریتیک برای مواجهه با آنتی‌ژن‌های پروتئینی محلول، ضروری هستند. سلول‌های دندریتیک باعث فعال شدن لمفوسیت‌ها می‌گردند. این سلول‌ها جزو سلول‌های عرضه کنندهٔ آنتی‌ژن بوده که به دلیل زوائد بلند، شبیه سلول‌های عصبی می‌باشند. سلول‌های دندریتیک در پوست (که به عنوان سلول‌های لانگرهانس نیز نامیده می‌شوند) و همچنین در ارگان‌های مختلف یافت می‌گردند. به دنبال شناسایی و احاطه عوامل مهاجم توسط سلول‌های دندریتیک، این سلول‌ها به سمت بافت‌های لمفاوی مهاجرت می‌کنند. آنها با ارائه عوامل آنتی‌ژنی مهاجم به لمفوسیت‌ها باعث فعال شدن آنها می‌گردند. سلول‌های دندریتیک در سیستم لمفاوی تحت عنوان Veilded cells نامیده می‌شوند.

بعد از اینکه آنتی‌ژن‌های خارجی توسط سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن بلعیده شدند، در داخل وزیکول‌های اسیدی آنها از بین رفته و تحت تأثیر فرآیندی قرار می‌گیرند که نهایتاً آنها را برای عرضه در سطح سلول مناسب می‌سازد. سطح سلول مکانی است که نزدیک یا متصل به شاخص‌های کمپلکس سازگاری بافتی (MHC) کلاس II می‌باشد. این موضع کاملاً در دسترس لمفوسیت‌ها بوده، بنابراین امکان شناسایی عوامل آنتی‌ژنی مهاجم و سلول‌های درگیر را برای لمفوسیت‌ها فراهم می‌نماید. از طرف دیگر سلول‌های عرضه کننده آنتی زن، تولید سایتوکاین‌هایی چون اینترلوکین-۱ و اینترلوکین-۶ را نیز بر عهده دارند که این عوامل در القای ایمنی دخیل هستند. نحوهٔ عمل سلول‌های عرضه‌کنندهٔ آنتی‌ژن در شکل زیر نشان داده شده است (شکل ۳-۷).

[1] - Antigen Presenting Cells (APCs)



شکل ۷-۳) عملکرد سلول‌های عرضه کنندهٔ آنتی‌ژن

مهمترین عمل سلول‌های گرانولر، فاگوسیتوز است و نوتروفیل ها، مهمترین سلول‌های دفاعی گردش خون هستند. ائوزینوفیل‌ها و بازوفیل ها، کمتر در فاگوسیتوز شرکت دارند؛ اما در اعمال اختصاصی که در جهت دفاع بدن در مقابل عوامل مهاجم است، شرکت می کنند.

۳-۳-۱- فاگوسیتوز

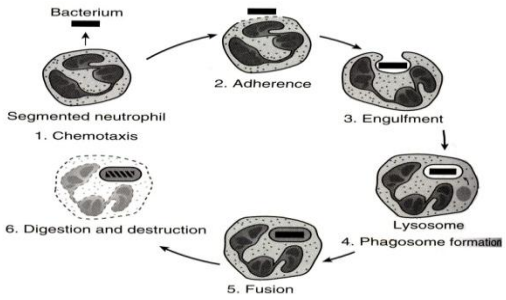
مهمترین عمل نوتروفیل ها و مو نوسیت ها، فاگوسیتوز یا بیگانه خواری است که به معنی خوردن عامل مهاجم میباشد و روندی است که سلول را قادر میسازد اجسامی مثل باکتری ها را از بین ببرد. بدن در دفاع علیه عوامل بیماری زا از دو سیستم فاگوسیتوز و سیستم ایمنی (کمپلکس آنتی ژن- آنتی بادی) کمک می گیرد. فعالیت این دو سیستم همراه و وابسته به هم است.

اولین سد دفاعی بدن علیه عوامل عفونی و غیر عفونی که به بافتها یا پوست نفوذ می کنند نوتروفیل ها هستند؛ اما مونوسیت ها و ماکروفاژها هم در پاسخ های التهابی اولیه و تشکیل چرک دخالت دارند.

ماکروفاژها در قسمتی از پاسخ ایمنی بدن که وابسته به آنتی ژن است، نقش مهمی دارند. ماکروفاژها به صورت چسبیده به قسمتی از آندوتلیوم عروق و سینوسهای ارگانهایی مثل مغز استخوان، طحال و گره های لمفاوی زندگی می کنند. در بعضی قسمت ها مثل ریه، ماکروفاژها اولین خط دفاعی علیه اجسام خارجی بلع شده و باکتری ها هستند. مونوسیت ها که به بافتها مهاجرت کرده اند وقتی التهاب و تخریب بافتی صورت گیرد، نقش سلول‌های دفاعی بافتی را بازی می کنند.

فاگوسیتوز به ۳ مرحله تقسیم میشود (شکل ۸-۳):

۱. حرکت سلول‌ها[1]
۲. بلعیدن[2]
۳. هضم[3]



شکل ۸-۳) مراحل فاگوسیتوز

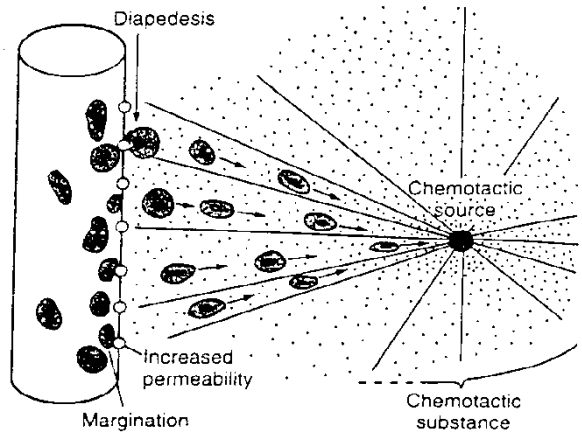
[1] Movement of cells
[2] Engulfment
[3] Digestion

۱- حرکت سلولی

سلول‌های مختلف فاگوسیتیک به طور مداوم در گردش خون و لمف حرکت می کنند. اگر تخریب بافتی به هر علت صورت گیرد (مثل تروما، تکثیر میکروبی، سموم، و ...)، بافت تخریب شده موادی را آزاد می نماید که می تواند سلول‌های فاگوسیتیک را به محل جذب نموده و باعث حرکت سلول‌ها به سمت محل صدمه دیده می‌شود. حرکت نوتروفیل ها و ماکروفاژها به سمت بافت ملتهب توسط مواد شیمیایی آزادشده مختلف در بافتها، کموتاکسی[1] نامیده میشود.

نوتروفیل های فعال شده متحرک می توانند به سرعت به محل صدمه دیده برسند. اما مونوسیت ها با سرعت کمتری حرکت می نمایند. در طی کمتر از یک ساعت، نوتروفیل هایی که به لایه آندوتلیال عروق چسبیده اند (مارژینال) از دیواره عروق به داخل بافت حرکت می کنند که به این حرکت آمیبی دیاپدز Diapedesis گفته میشود. نوتروفیل ها و مونوسیتها می توانند با روند دیاپدز، فشرده شده و از منافذ رگهای خونی عبور کنند؛ به این معنی که با وجود این که قطر یک منفذ بسیار کوچکتر از جثه گویچه است، قسمت کوچکی از گویچه به نوبت از میان منفذ می لغزد و همانطور که در شکل ۹-۳ تصویر شده است، قسمتی که این عمل را انجام می دهد به طور موقت به اندازه قطر منفذ تنگ و فشرده می‌شود. سرعت حرکت بعضی از این سلول‌ها ۴۰ میکرومتر در دقیقه یعنی فاصله ای به اندازه طولشان در دقیقه است.

همانطور که در شکل ۹-۳ نشان داده شده است، کموتاکسی بستگی به یک گرادیان غلظتی از ماده کموتاکتیک دارد. غلظت در نزدیکی منبع از همه جا بیشتر است که موجب حرکت یک جهته گویچه های سفید می‌شود. کموتاکسی تا فاصله صد میکرومتر به دور از یک ناحیه ملتهب مؤثر است. چون تقریباً هیچ نوع ناحیه بافتی بیش از ۵۰ میکرومتر از یک مویرگ فاصله ندارد؛ لذا سیگنال کموتاکتیک می تواند به آسانی دسته های عظیمی از گویچه های سفید را از مویرگها به داخل ناحیه ملتهب بکشاند. فرآورده هایی که می توانند موجب کموتاکسی شوند عبارتند از: برخی سموم باکتری‌ها و ویروس‌ها، فرآورده‌های تخریبی خود بافتها، فرآورده‌های ناشی از واکنشهای کمپلمان و فرآورده‌های ناشی از تخریب بافتها هستند.



شکل ۹-۳) حرکت نوتروفیل ها توسط دیاپدز از منافذ مویرگی و با روند شیمیوتاکسی به سوی یک ناحیه آسیب بافتی

■ مکانیزم دیاپدز

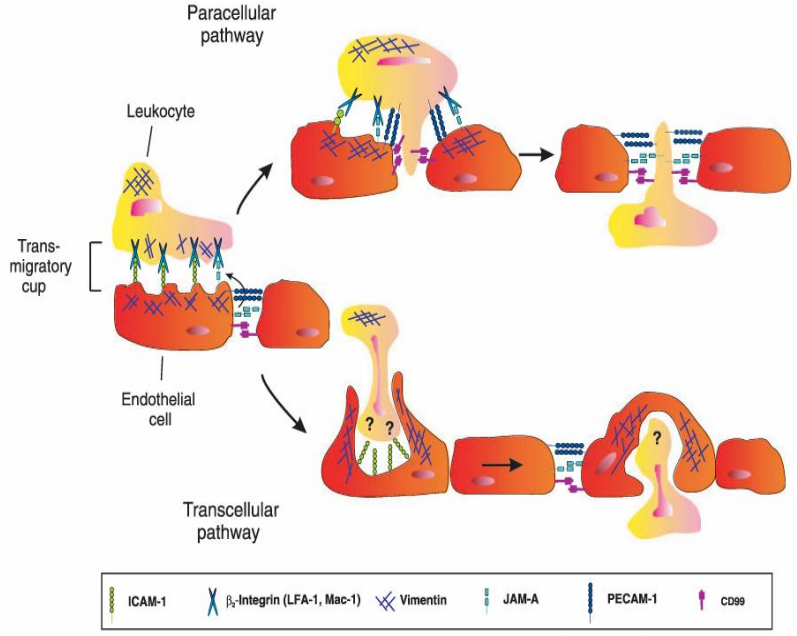
دیاپدز[2] یک واژهٔ یونانی است، و اصطلاحاً به خروج گرانولوسیت‌ها و مونوسیت‌ها از سیستم گردش خون و ورود آنها به مایع میان بافتی اطلاق می‌شود. دیاپدز پدیدهٔ خاصی است که تحت کنترل دقیق سیستم‌های فیزیولوژیک بدن قرار دارد؛ زیرا اگر خروج گلبول‌های سفید خون از کنترل خارج شود، می‌تواند موجب تخریب بافت‌های سالم گردد.

[1] Chemotaxis
[2] - Diapedesis

در ناحیه‌ای از بدن که باید دیاپدز سلول‌های ایمنی صورت گیرد، به دنبال حضور عوامل کموتاکتیک در محل آسیب دیده در سطح سلول‌های اندوتلیال آن محل، ملکول‌های سلکتین E وP[1] ظاهر شده و به لوکوسیت‌ها متصل می‌گردند. این عمل موجب آهسته شدن حرکت گلبول‌های سفید در داخل رگ شده و آنها را در محل مورد نظر نگه می‌دارد که به این حالت **غلطیدن** یا **چرخش**[2] گلبول‌های سفید اطلاق می‌شود. گلبول‌های سفیدی که به این حالت درآمده‌اند، قادرند تا سیگنال‌هایی را که از سلول‌های اندوتلیال عروق آزاد می‌شوند، دریافت کرده و به آنها پاسخ دهند. ملکول‌های اینتگرین لوکوسیت‌ها به رسپتورهای خاصی از سلول‌های اندوتلیال بنام **ملکول چسبان بین سلولی-۱**[3] و **ملکول چسبان سلول عروقی**[4] متصل شده و بطور محکم به سطح رأسی سلول‌های اندوتلیال اتصال می‌یابند.

حرکت سلول از میان سلول‌های اندوتلیال نیازمند حضور ملکول‌های اتصالی دیگری مثل **ملکول چسبان سلول اندوتلیالی/پلاکتی- ۱**[5]، CD99 و تعداد زیادی از **ملکول‌های چسبان اتصالی** (JAMs) می‌باشد.

مهاجرت لوکوسیت‌ها از داخل رگهای خونی به مایع میان بافتی از دو طریق امکان‌پذیر است (شکل ۱۰-۳). البته سالها محققین بر این عقیده بودند که گلبول‌های سفید خون فقط از بین سلول‌های اندوتلیال عروق حرکت کرده و از رگها خارج می‌شوند؛ اما اخیراً مطالعات نشان داده‌اند که گلبول‌های سفید قادرند از داخل سلول‌های اندوتلیال نیز به طریق ترانس‌سایتوزیس، عبور کرده و خود را به مایع میان بافتی برسانند. البته نوع لوکوسیت، نوع اندوتلیوم، محل رگ و ملکول‌های سیگنالی موجود، مشخص کنندهٔ این مطلب است که گلبول‌های سفید از طریق کدامیک از این دو روش از رگ خارج می‌شوند.



شکل ۱۰-۳) مسیر داخل سلولی و بین سلولی دیاپدز.

اتصالات موجود بین سلول‌های اندوتلیال دیوارهٔ مویرگ‌ها حاوی منافذی هستند که از لحاظ فیزیولوژیک حائز اهمیت می باشند. منافذ ریز در این اتصالات همیشه وجود دارند و محل عبور و تبادل مواد غذایی و سایر مواد مورد نیاز سلول‌ها از داخل مویرگها به سمت مایع میان بافتی و برداشت متابولیت‌های داخلی تولید شده توسط سلول‌ها به داخل مویرگها هستند. اما در برخی از مویرگها منافذ بزرگی که موسوم به

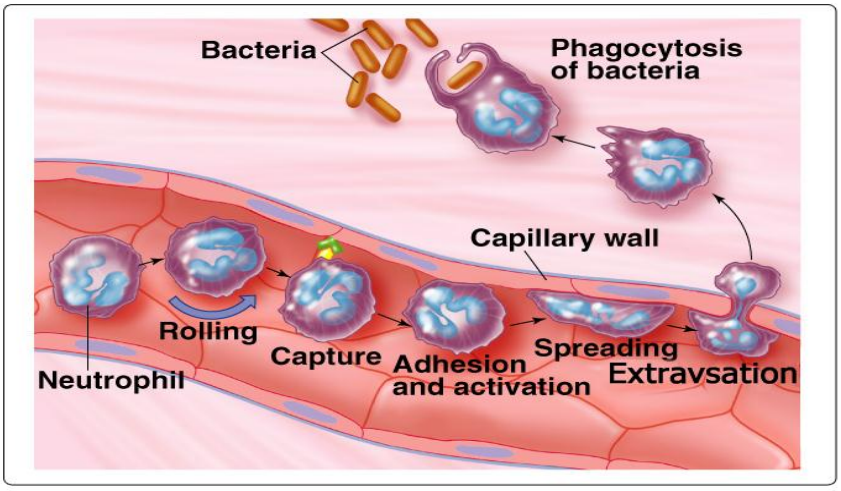
[1]- E & P selectin
[2] - Rolling
[3] - ICAM-1
[4] - VCAM-1
[5]- PECAM-1

پنجره[1] هستند، نیز وجود دارد. میزان نفوذپذیری این پنجره‌ها تحت کنترل عوامل متعدد و پیچیده فیزیولوژیک می‌باشد. التهاب یا شرایط پاتولوژیک نقش مهمی در تغییر میزان نفوذپذیری این منافذ پنجره‌ای بازی می‌کنند. هیستامین و برادی‌کینین جزو موادی هستند که طی حملهٔ عوامل پاتوژن به بافتها، از برخی از سلول‌های خاص آزاد شده و میزان نفوذپذیری مویرگها را افزایش می‌دهند. نقش این مواد بر روی عروق ریز سالهاست که شناخته شده است؛ اما در برخی از قسمتهای بدن مثل مغز و شریانهای بزرگ، اندوتلیوم مویرگها حاوی اتصالاتی به نام اتصالات محکم هستند که عبور لوکوسیت‌ها از آنها امکان‌پذیر نیست. لوکوسیت‌ها در این مناطق بجای عبور از بین سلول‌های اندوتلیال باید از داخل آنها عبور کنند.

یک پروتئین فیلامانی بنام **ویمنتین**[2] و پروتئین دیگری بنام **اینتگرین**[3] به عنوان مدیاتورهای اصلی در عمل اتصال لوکوسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیال به همدیگر عمل می‌کنند. اما همانگونه که در قسمت قبلی اشاره شد، پروتئین‌های PECAM-1 و JAM نیز در عمل دیاپدز بسیار مهم هستند. PECAM-1 نقش مهمی در گسترده شدن[4] گلبول‌های سفید بر سطح داخلی سلول‌های اندوتلیال و شروع حرکت آمیبی آنها ایفا می‌کند. این ملکول یک پروتئین غشایی است و در غشای لوکوسیت‌ها، سلول‌های اندوتلیال و حتی در پلاکت‌ها نیز وجود دارد. ملکول PECAM-1 از خانوادهٔ ایمونوگلوبولین‌ها محسوب می‌شود. پروتئین JAM نیز از این خانواده است. این پروتئین سه عضو دارد که با نامهای A، B و C مشخص می‌شوند. JAM-A در ساختمان اتصالات محکم بین سلول‌های اندوتلیال و اپی‌تلیال یافت می‌شود. اما JAM-B در اتصالات چسبندهٔ بین سلول‌های اندوتلیال عروق خونی و لمفاوی یافت می‌شود. JAM-C نیز در ساختمان اینگونه اتصالات شرکت داشته و بیشتر به JAM-B متصل می‌گردد.

پروتئین کادهرین اندوتلیال عروق خونی[5] نیز که در اتصالات بین سلولی از نوع کادهرین وجود دارد، در عبور لوکوسیت‌ها از بین بین سلول‌های اندوتلیال رگ‌ها بسیار مؤثر است. عدم وجود این پروتئین اختلال زیادی در مکانیسم دیاپدز را سبب می‌شود. CD99 از پروتئین‌های غشایی مهمی است که در غشای اکثر لوکوسیت‌ها وجود دارد. این پروتئین در مراحل اولیهٔ دیاپدز که لوکوسیت‌ها طی آن به سلول‌های اندوتلیال اتصال می‌یابند، شرکت می‌کند. تمامی پروتئین‌های ذکر شده که تا کنون کشف شده‌اند و بسیاری از پروتئین‌های دیگر که اهمیت کمتری در امر خروج لوکوسیت‌ها از عروق خونی دارند، باید فعال شوند تا عمل دیاپدز در زمان نیاز شروع گردد و پس از دفع عامل پاتوژن خاتمه یابد؛ چرا که ادامهٔ دیاپدز و خارج شدن آن از کنترل سیستم‌های فیزیولوژیک، صدمات زیادی را به قسمت‌های سالم وارد خواهد کرد. شکل ۱۱-۳، ترتیب وقایعی که منجر به دیاپدز می‌شود را نشان می‌دهد.

[1] - Fenestrae
[2] - Vimentin
[3] - Integrin
[4] - Spreading
[5] - VE - cadherin



شکل ۱۱-۳) مراحل مختلف دیاپدز

۲- بلعیدن

بعد از رسیدن سلول‌های فاگوسیتیک به محل ضایعه، میکروارگانیسم های مهاجم یا ذرات تخریب شده توسط روند فعال غشای سلول‌های فاگوستیک بلعیده می شوند. میزان زیادی انرژی برای این روند فعال فاگوسیتوز لازم است که به طور اولیه از مسیر گلیکولیز یا بی هوازی در سلول آزادمیگردد.

عوامل مختلفی در انجام یا عدم انجام فاگوسیتوز دخالت دارند که عبارتند از: خصوصیات فیزیکی سطحی سلول یا جسم خارجی و خصوصیات سلول‌های فاگوستیک:

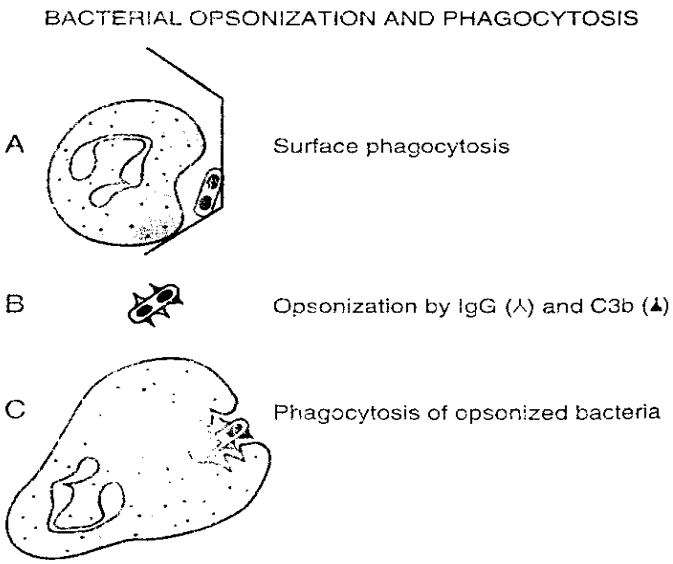
- بیشتر ساختارهای طبیعی بدن در بافتها سطوح هموواری دارند که در برابر فاگوسیتوز مقاومت می کنند؛ اما اگر سطح، ذره ای ناهموار باشد احتمال انجام فاگوسیتوز افزایش می یابد.
- بیشتر مواد طبیعی بدن دارای پوشش حفاظتی پروتئینی هستندکه فاگوستیها را از خود میرانند. برعکس، بافتهای مرده و ذرات خارجی فاقد پوشش حفاظتی پروتئینی هستند و به راحتی فاگوسیته میشوند.
- بدن از طریق سیستم ایمنی مواد خارجی را شناسایی نموده و بر علیه آنها آنتی بادی ایجاد می نماید که اتصال این آنتی بادی ها به غشای باکتریها باعث انجام فاگوسیتوز می گردد.
- فاکتورهای معین محلول در پلاسما (شامل کمپلمان ها) پروتئین های پلاسما و موادی مثل استیل کولین، روند فاگوسیتوز را تحریک می نمایند. بنابر این ذراتی که با ایمونوگلوبولین ها و یا قطعات کمپلمان پوشیده می شوند، به سرعت بلع می‌شوند و به این ترتیب، عمل فاگوسیتوز را تسریع می گردد. به این روند، اپسونیزاسیون[1] گفته می شود.
- در مواردی که سطح سلول سخت باشد، سلول فاگوسیت به طور کامل ماده را به داخل برده و ایجاد یک واکوئول ایزوله به نام فاگوزوم[2] داخل سلول می نماید (شکل ۱۲-۳).

نوتروفیل ها هنگام نزدیک شدن به جسم خارجی، ابتدا خود رابه آن می چسبانند؛ سپس پاهای کاذبی در تمام جهات اطراف این جسم از خود خارج می کنند، به نحوی که این پاهای کاذب در طرف دیگر ذره به یکدیگر رسیده جوش میخورد و با این عمل یک محفظه بسته محتوی جسم بلعیده شده بوجود می آید و از غشای سلولی، کنده شده به داخل سیتوپلاسم می رود. به این واکوئل فاگوزوم گویند.

[1] Opsonization
[2] Phagosome

۳. هضم

هضم[1] و از بین بردن ذرات بلع شده به طور اولیه به انرژی زیادی نیاز دارد که از مسیر گلیکولیز یا بی هوازی تامین میگردد. همین که یک ذره خارجی فاگوسیته شد، لیزوزوم ها و سایر گرانول های سیتوپلاسمی بلافاصله با وزیکول فاگوسیتیک تماس پیدا کرده و غشای آنها با غشای وزیکول جوش می خورد و از این راه آنزیمهای متعدد گوارشی و مواد باکتری کش را به داخل وزیکول می ریزند. به این ترتیب وزیکول فاگوسیتیک به یک وزیکول گوارشی تبدیل می‌شود و هضم ذره فاگوسیته شده بلافاصله آغاز می گردد.



شکل ۱۲-۳) هضم یک باکتری (پنوموکوک) توسط نوتروفیل- در غیاب اپسونین ها بعلت لغزنده بودن سطح پنوموکوک روند فاگوسیتوز در سطح آلوئول ششی مشکل است (A). در اینصورت، باکتری توسط قطعه C3b سیستم کمپلمان و ایمونوگلبولین G (IgG) اپسونیزه شده (B) که با گیرنده های سطح نوتروفیل تعامل نشان داده و در نتیجه عمل فاگوسیتوز تسهیل می‌شود (C) .

گرانول های لیزوزومی نوتروفیل ها شامل هیدرولاز[2]، لیزوزیم[3]، میلوپراکسیداز[4]، هیدروژن پراکسید[5]، و چندین فاکتور دیگر هستند که باکتری‌ها را در داخل واکوئل از بین می برند. سیستم های دیگر غیر وابسته به اکسیژن مثل تغییرات pH لیزوزیم و لاکتوفرین و پروتئین های کاتیونیک گرانول ها نیز در زمینه از بین بردن باکتری ها مشارکت می کنند. علاوه بر هضم باکتری های خورده شده در فاگوزوم ها، نوتروفیل ها و ماکروفاژها همچنین محتوی مواد باکتری کشی هستند که بیشتر باکتری ها را حتی هنگامی که آنزیم های لیزوزومی نتوانند آنها را هضم کنند، می کشند. این موضوع اهمیت ویژه ای دارد؛ زیرا بعضی از باکتری ها دارای پوششهای حفاظت کننده یا سایر عواملی هستند که از انهدام آنها توسط آنزیمهای گوارشی جلوگیری می کنند. قسمت عمده این اثر کشنده ناشی از چندین عامل اکسید کننده قوی است که بوسیله آنزیمها در غشای فاگوزوم یا بوسیله اندامکهای ویژه ای موسوم به پروگزیزومها ساخته می‌شوند. این مواد اکسیدکننده شامل مقادیر زیاد یون سوپر اکسید (O^{2-}) ، آب اکسیژنه و یونهای هیدروکسیل (OH^-) هستند که تمامی آنها حتی به مقادیر اندک برای بیشتر باکتری ها مرگ آور هستند. همچنین یکی از آنزیمهای لیزوزومی موسوم به میلوپراکسیداز واکنش بین آب اکسیژنه و یون کلر را کاتالیز

[1] Digestion
[2] hydrolases
[3] Lysozyme
[4] Myeloperoxidase
[5] Hydrogen-Peroxide

می‌کند و هیپوکلریت تشکیل می دهد که فوق العاده باکتری کش است. انرژی وابسته به این سیستم از اکسیداسیون شنت هگزوز منوفسفات ایجاد میگردد.

(با تبدیل NADPH به NADH یون سوپراکسید (O_2^-) فعال شده و هیدروژن پراکسید (H_2O_2) ایجاد میگردد. در صورت وجود آنزیم میلوپراکسیداز در گرانول های نوتروفیل، H_2O_2 به هیپوکلرایت HOCL و آب تبدیل میگردد که قدرت کشتن باکتری بسیار بیشتری از مواد قبل دارد.)

$$H_2O_2 + CL \xrightarrow{\text{Myeloperoxidase}} HOCL + H_2O$$

علاوه بر نوتروفیل ها منوسیت ها نیز در فاگوسیت کردن ذرات مؤثر هستند. علاوه بر آنزیم های گفته شده، این سلول‌ها در سیتوپلاسم خود، لیپاز دارند که به غشای لیپیدی بعضی از باکتری ها (مثل باسیل سل) متصل شده و آنها را بلع می نماید. مونوسیت ها به سلول‌های پوشیده شده با آنتی بادی ها یا قطعات کمپلمان باند شده (به علت رسپتورهای اختصاصی غشای برای انواع ایمنوگلوبولین ها) و آنها را تخریب می‌نمایند.

سؤال: بیماری به علت عفونتهای متعدد پوستی مراجعه کرده است، در نمونه گرفته شده از عفونت پوستی تعداد زیادی نوتروفیل وجود داشته و داخل این نوتروفیل ها، میکروب زنده وجود دارد. علت عفونتهای مکرر این بیمار چیست؟

پاسخ: عفونتهای مکرر می تواند به علت کاهش تعداد نوتروفیل ها یا اختلال عملکرد آنها باشد در این بیمار باتوجه به اینکه نمونهٔ عفونتهای پوستی تعداد زیاد نوتروفیل وجود داشته است. بنابراین کاهش تعداد نوتروفیل ها عامل این اختلال نمی باشد. با توجه به اینکه داخل نوتروفیل ها میکروب زنده وجود داشته است بنابر اختلال عملکرد نوتروفیل ها عامل بوده و نوتروفیل های بیمار توانائی از بین بردن میکروب را ندارند.

۳-۴- التهاب

هنگامی که آسیب بافتی بر اثر باکتری ها، ضربه یا تروما[1]، مواد شیمیایی ، گرما یا هر پدیده دیگری به وجود می آید مواد متعددی که موجب بروز تغییرات ثانویه بسیار شدیدی در بافتها می گردند، توسط بافتهای آسیب دیده آزاد می‌شوند. تمامی این مجموعه تغییرات بافتی، التهاب یا آماس[2] نامیده می‌شود.

بطورکلی، تظاهرات بالینی التهاب عبارتند از گرما، قرمزی، تورم، درد و از دست‌رفتن اعمال فیزیولوژیک ناحیهٔ ملتهب. که در نتیجه پروسه‌های زیر بروز می‌کنند: ۱- اتساع رگهای خونی موضعی که حاصل آن افزایش جریان خون موضعی است. ۲- افزایش نفوذ پذیری مویرگها که موجب نشت مقادیر زیاد مایع به داخل فضاهای میان بافتی می‌شود، ۳- غالباً لخته شدن مایع در فضاهای میان بافتی به علت وجود مقادیر بیش از حد فیبرینوژن و سایر پروتئینهایی است که از مویرگها نشت میکنند. ۴- مهاجرت تعداد زیاد گرانولوسیتها به داخل بافت و ۵- متورم شدن سلول‌های بافتی. بعضی از فرآوره های متعدد بافتی که موجب بروز این واکنشها می‌شوند عبارتند از: هیستامین، برادی کینین، سروتونین، پروستاگلاندین ها، چندین فرآورده مختلف ناشی از واکنش سیستم کمپلمان، فرآورده های ناشی از واکنش سیستم لخته‌کننده خون و مواد متعددی موسوم به "لمفوکاین ها[3]" که توسط سلول‌های T حساس‌شده آزاد می‌شوند. تعدادی از این لمفوکاین‌ها، سیستم ماکروفاژی را قویاً فعال می کنند و در ظرف چند ساعت، ماکروفاژها شروع به خوردن بافتهای آسیب دیده می‌کنند. گاهی همین ماکروفاژها نیز موجب بروز آسیب بیشتری در سلول‌های بافتی که هنوز زنده اند، می‌شوند.

[1] Trauma
[2] Inflammation
[3] Lymphokines

اثر مجزاکننده التهاب: یکی از اولین نتایج التهاب ، دیوارکشی یامجزاکردن ناحیه آسیب دیده از باقیمانده بافتها است. فضاهای بافتی و لمفاتیک‌ها در ناحیه ملتهب توسط لخته های فیبرینوژن مسدود می‌شوند؛ به طوری که بعد از مدت کمی، مایع به سختی در این فضاها جریان می یابد. این مجزاکردن یا دیوارکشی ناحیه آسیب دیده، انتشار باکتری ها یا محصولات سمی را به تأخیر می اندازد.

بلافاصله بعد از آسیب و تهاجم عامل پاتوژن، غلظت پروتئین‌های پلاسمایی افزایش می‌یابد. برخی از این پروتئین‌ها که اغلب توسط کبد تولید می‌شوند، با عنوان **پروتئین‌های فاز حاد**[1] نامیده می‌شود. پروتئین‌های فاز حاد التهابی در مراحل مختلف پاسخ ایمنی آزاد می‌گردند. این پروتئین‌ها شامل اپسونین‌ها، آنتی پروتئازها برای محافظت بافتی و سایر پروتئین‌ها با مکانیزم عمل نامشخص می‌باشند. عملاً با کاهش فعالیت سیستم ایمنی مقادیر این پروتئین‌ها نیز در بدن کاهش می‌یابد ولی طی برخی بیماری‌های التهابی مزمن مانند آرتریت روماتوئید، مقادیر این پروتئین ها بطور درازمدت بالاست.

هیستامین مهمترین آغازگر التهاب است. هیستامین ساختمان آمینی با منشأ اسید آمینه هیستیدین دارد. هیستامین بطور اولیه در گرانول های ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها یافت شده و آزادشدن آن از این گرانول ها باعث القای پاسخ‌های فاز حاد التهابی در بدن می‌گردد. آزادشدن هیستامین باعث فراخوانی بیشتر لوکوسیت‌ها به محل ضایعه و حذف عوامل پاتوژن و سلول‌های مرده توسط این سلول‌ها می‌گردد.

هیستامین با افزایش نفوذپذیری عروق امکان خروج پروتئین‌های پلاسمایی از عروق را فراهم می‌کند. این حالت باعث القای ادم موضعی و تورم بافتی می‌گردد. همچنین هیستامین با گشادکردن عروق خونی باعث افزایش جریان خون به ناحیه مورد نظر می‌گردد. بنابراین نتیجهٔ حضور هیستامین در ناحیهٔ آسیب دیده، قرمزی و تورم آن ناحیه خواهد بود. دگرانوله شدن ماست سل‌ها توسط عوامل مختلف سایتوکاینی آزادشده از سلول‌های ایمنی صورت می‌گیرد. با توجه به حضور بالای ماست سل‌ها در بافتهای مخاطی دستگاه گوارش و تنفس، خوردن یا تنفس عوامل آنتی‌ژنی باعث فعال شدن آنها و آزادی هیستامین می‌شود که نتیجه آن می‌تواند به صورت آبریزش و گرفتگی بینی به دنبال استنشاق عوامل آنتی‌ژنی مانند گرده گیاهان در فصول خاص سال بروز نماید. خوشبختانه محققین، یکسری از داروها را با عنوان آنتی هیستامین‌ها جهت بهبود این شرایط در نظر می‌گیرند. این داروها با کاهش امکان آزادی هیستامین از ماست سل‌ها از طریق افزایش ثبات غشای لیزوزوم‌های آنها و یا کاهش امکان اتصال هیستامین به گیرنده‌های خود در سطح عروق باعث کاهش علائم مربوطه خواهند شد.

دانشمندان معتقدند که هیستامین مهمترین عامل اولیه انقباض مجاری تنفسی طی بیماری آسم آلرژیک و شوک آنافیلاکتیک[2] می‌باشد. معذالک مطالعات نشان دادند که ماست سل ها علاوه بر هیستامین، عوامل محرک سایتوکاینی دیگری چون لوکوتری ان‌ها، فاکتور محرک پلاکتی و پروستاگلاندین‌ها را نیز ترشح می‌کنند. این عوامل در کنار هیستامین در ایجاد انقباض مسیرهای تنفسی و کاهش فشار خون طی شوک آنافیلاکتیک دخیل هستند.

ماکروفاژ بافتی خط دفاعی اول در برابر عفونت است– ظرف چند دقیقه بعد از شروع التهاب، ماکروفاژهایی که از قبل در بافتها وجود دارند، چه هیستوسیت ها در بافتهای زیر جلدی، چه ماکروفاژهای حبابچه ای در ریه ها، چه میکروگلی ها در مغز و غیره، بلافاصله اعمال فاگوسیتی خود را شروع می کنند. هنگام فعال شدن توسط فرآورده های عفونت و التهاب، نخستین اثر بزرگ شدن سریع هریک از این سلول‌ها است. سپس بسیاری از ماکروفاژهایی که قبلاً به حالت چسبیده قرار داشتند خود را از اتصالاتشان آزاد کرده و متحرک می‌شوند و اولین خط دفاعی ا در برابر عفونت را درجریان حدود ساعت اول تشکیل می دهند. تعداد این ماکروفاژهای قابل آزاد شدن به صورت زودرس غالباً بسیار زیاد نیست.

تهاجم نوتروفیلی ناحیه ملتهب یک خط دفاعی دوم است– در ظرف حدود ساعت اول بعد از شروع التهاب، تعداد زیادی از نوتروفیل ها شروع به تهاجم به داخل ناحیه ملتهب شده می کنند. این امر ناشی از فرآورده های بافتهای ملتهب است که واکنشهای زیر را شروع می کنند: (۱) سطح داخلی آندوتلیوم مویرگها را تغییر داده و موجب می‌شوند که نوتروفیل ها به دیواره مویرگها در ناحیه ملتهب بچسبند. این اثر موسوم به مارژیناسیون است. (۲) موجب می‌شوند که سلول‌های آندوتلیال مویرگها و وریدهای کوچک به آسانی از یکدیگر جدا شوند و منافذی به اندازه کافی بزرگ ایجاد کنند که نوتروفیل ها بتوانند به روش دیاپدز مستقیماً از خون به داخل فضاهای بافتی عبور کنند. (۳)سایر فرآورده های التهاب موجب شیمیوتاکسی نوتروفیل ها به سوی بافتهای آسیب دیده می‌شوند که قبلاً شرح داده شده است.

[1] - Acute phase proteins
[2] - Anaphylactic Shock

به این ترتیب در ظرف چندین ساعت بعد از شروع آسیب بافتی ، آن ناحیه مملو از نوتروفیل ها می‌شود. چون نوتروفیل های خون سلول‌های بالغ هستند لذا آمادگی دارند که بلافاصله اعمال نظافتی خود را برای کشتن باکتری ها و خارج کردن مواد خارجی شروع کنند.همچنین در ظرف چند ساعت بعد از شروع التهاب حاد شدید ، تعداد نوتروفیل ها درخون گاهی به چهار تا پنج برابر مقدار طبیعی ۴۰۰۰ تا ۵۰۰۰ به ۱۵۰۰۰ تا ۲۵۰۰۰ نوتروفیل در هر میکرولیتر افزایش می یابد که نوتروفیلی نامیده می‌شود که به معنی افزایش تعداد نوتروفیل ها در خون است. نوتروفیلی توسط فرآورده های التهاب ایجاد می‌شود که وارد جریان خون شده، سپس به مغز استخوان حمل می‌شوند و در آنجا روی مویرگهای مغز استخوان و نوتروفیل های انبارشده عمل کرده و موجب حرکت دادن آنها بلافاصله به داخل جریان خون می‌شوند. این امرنوتروفیل های بیشتری را در اختیار ناحیه بافتی ملتهب قرار می دهد.

تهاجم دوم ماکروفاژی بافت ملتهب یک خط دفاعی سوم است– همراه با تهاجم نوتروفیل ها ، مونوسیتها از خون واردبافت ملتهب شده و بزرگ می‌شوند تا به صورت ماکروفاژها درآیند. اما باید دانست که تعداد مونوسیت ها در گردش خون کم است و نیز منبع ذخیره مونوسیت ها در مغز استخوان بسیار کمتر از منبع ذخیره نوتروفیل ها است. بنابراین ، تجمع ماکروفاژها در ناحیه بافت ملتهب بسیار آهسته تر از نوتروفیل‌ها بوده و نیاز به چندین روز وقت دارد تا مؤثر باشد. علاوه برآن، حتی بعد از تهاجم به بافت ملتهب ، مونوسیت ها هنوز سلول‌های نابالغ هستند و ۸ ساعت یا بیشتر زمان لازم دارند تا متورم و بسیار بزرگ شوند و تعداد زیادی لیزوزوم پیدا کنند. فقط در این حال است که ظرفیت کامل برای فاگوسیتوز کسب می کنند. اما بعد از چندین روز تا چندین هفته ماکروفاژها سرانجام به علت افزایش شدید تولید مونوسیت ها در مغز استخوان که در زیر شرح داده خواهد شد در میان سلول‌های فاگوسیتی ناحیه ملتهب حالت برتری پیدا می کنند.

همان طور که قبلاً خاطر نشان شده، ماکروفاژها می توانند در مقایسه با نوتروفیل ها باکتری های بیشتر (حدود پنج برابر) و ذرات بسیار بزرگتری منجمله حتی خود نوتروفیل ها و مقادیر زیاد بافتهای مرده را فاگوسیته کنند. همچنین، ماکروفاژها نقش مهمی در شروع کردن تولید آنتی بادی ها دارند.

افزایش تولید گرانولوسیت ها و مونوسیت ها توسط مغزاستخوان یک خط دفاعی چهارم است – چهارمین خط دفاعی، افزایش شدید تولید گرانولوسیت ها و مونوسیت ها توسط مغزاستخوان است. این امر ناشی از تحریک سلول‌های مادر گرانولوسیتی و مونوسیتی است. اما باید دانست که ۳ تا ۴ روز طول می کشد تا گرانولوسیت ها و مونوسیت های تازه تشکیل شده به مرحله ترک مغز استخوان برسند. در صورتی که محرک صادره از بافت ملتهب ادامه داشته باشد مغزاستخوان می تواند به تولید این سلول‌ها به تعداد بسیار زیاد برای ماهها یا حتی سالها، گاهی با میزان تولید ۲۰ تا ۵۰ برابر مقدار طبیعی ادامه دهد.

۳-۴-۱- کنترل فیدبکی پاسخهای ماکروفاژها و نوتروفیل ها

فاکتورهای محرک کلونی[1]، بر اساس توانایی آنها در تحریک رشد و تمایز گلبول‌های سفید در محیط کشت تقسیم بندی می‌شوند (جدول ۲-۱). این سایتوکاین‌ها که توسط سلول‌های اندوتلیال، فیبروبلاست‌های مغز استخوان و گلبول‌های سفید تولید و ترشح می‌شوند؛ رشد و تمایز گلبول‌های سفید را کنترل می‌کنند. اگر چه بیش از بیست فاکتور محرک لوکوسیت‌ها شناسایی شده است ولی ۵ گروه از آنها نقش مهمتری را ایفا می کنند:

۱) فاکتور نکروز توموری (TNF)
۲) اینترلوکین ۱ (IL-1)
۳) فاکتور محرک کلونی گرانولوسیت و مونوسیت (GM-CSF)
۴) فاکتور محرک کلونی گرانولوسیت (G-CSF)
۵) فاکتور محرک کلونی مونوسیت (M-CSF)

[1] - Colony stimulating factors

این فاکتورها بیشتر توسط ماکروفاژهای فعال شده در بافت‌های التهابی تولید و ترشح می‌گردند. عامل اصلی تولید گرانولوسیت-ها و مونوسیت‌ها، سه فاکتور محرک کلونی فوق الذکر می‌باشند که در ترکیب با دو عامل دیگر (IL-1 و TNF)، فیدبک قدرتمندی را در تولید سلول‌های دفاعی بدن ایجاد می‌کنند. اینترلوکین ۶، فاکتوری با فعالیت وسیع است و ظاهراً اثرش را در رشد و تمایز لوکوسیت‌ها به طور غیر مستقیم و با تقویت سایر فاکتورها به جا می‌گذارد. این عامل موجب تسهیل تمایز سلول‌های B و افزایش ترشح ایمونوگلوبولین‌ها می‌شود و به عنوان عامل رشد پلاسماسل‌های بدخیم شناخته شده است.

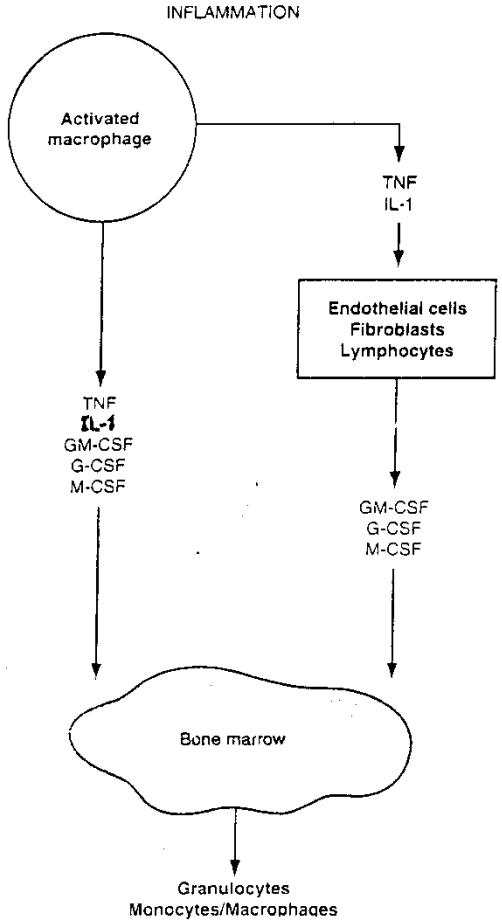
ملاحظه می‌گردد که تولید گلبول‌های سفید توسط سایر گلبول‌های سفید فعال شده کنترل می‌گردد و این روند، امکان کنترل دقیق تولید این سلول‌ها را طی شرایط عفونی فراهم می‌کند. در این میان سایتوکاین‌های آزادشده از اندوتلیوم و سایر لوکوسیت‌های فعال‌شده، نقش مهمی را در کنترل تکثیر و تمایز سلول‌های پیش ساز گلبول‌های سفید ایفا کرده و برخی دیگر از اینترلوکین‌ها و یا سایر فاکتورهای رشد بطور اختصاصی می‌توانند موجب تکثیر و تمایز گروه خاصی از گلبول‌های سفید شوند. بطور مثال، اینترلوکین ۵ موجب افزایش تولید سلول‌های T سیتوتوکسیک می‌شود و از طرف دیگر فعالیت ائوزینوفیل‌ها را هم تحریک می‌کند. اینترلوکین ۹ مسئول رشد تمامی سلول‌های T بوده و ماست سل‌ها را نیز فعال می‌کند. این عامل می‌تواند روی سلول‌های پیش‌ساز خونی نیز تاثیر گذاشته و تکثیر میلوئیدها را نیز تحریک کند. اینترلوکین ۱۱ باعث افزایش تعداد سلول‌های B شده و اگر با اینترلوکین ۴ همراه گردد، افزایش تکثیر سلول‌های بنیادی را سبب خواهد شد (جدول ۱-۳ و شکل ۱۳-۳).

جدول ۱-۳) خصوصیات اصلی فاکتورهای رشد وتمایز در هماتوپوئز

فاکتور رشد	سلول هدف اصلی
دسته اول: **اریتروپوئتین**	BFU-E,CFU-E جنینی
دسته دوم: فاکتورهای رشد G-CFS GM-CSF M-CSF SCF	CFU-MIX,CFU-G نوتروفیل رسیده BFU-E,CFU-GM,CFU-MIX مونوسیت و نوتروفیل رسیده، CFU-M، ماکروفاژ CFU-GM,BFU-E,CFU-MIX، ماست سل‌ها
دسته سوم: اینترلوکین‌ها IL-1 IL-2 IL-3 IL-4 IL-5 IL-6 IL-7 IL-8 IL-9 IL-10 IL-11 IL-12 IL-13	هپاتوسیت، ماکروفاژ، لمفوسیت سلول T، لمفوسیت سیتوتوکسیک BFU0E,CFU-GM,CFU-MIX، ماکروفاژها سلولT، سلول B، CFU-EO، سلول B، BFU-E,CFU-GM,CFU-MIX، مونوسیت، سلولB، سلولT سلول B نوتروفیل، سلول آندوتلیال، سلول T CFU-MIX,BFU-E ماکروفاژ، لمفوسیت CFU-Meg، سلول B، کراتینوسیت سلول T، سلول NK، ماکروفاژ لمفوسیت Pre-B، ماکروفاژ
دسته چهارم: **ترومبوپوئتین‌ها** IL-14 IL-15 IL-16	پیش‌سازهای مگاکاریوسیت، مگاکاریوسیت لمفوسیت B لمفوسیتB، لمفوسیتT، لمفوسیت سیتوتوکسیک لمفوسیت T

۳-۴-۲- تشکیل چرک

هنگامی که نوتروفیل ها و ماکروفاژها مقادیر زیاد باکتری ها و بافتهای نکروتیک را احاطه می کنند، تمام نوتروفیل ها و تعداد زیادی از ماکروفاژها اگر چه نه قسمت اعظم آنها سرانجام می میرند. بعد از چندین روز، غالباً حفره ای در بافتهای ملتهب محتوی نسبتهای مختلف بافت نکروتیک، نوتروفیل های مرده، ماکروفاژهای مرده و مایع بافتی به وجود می آید. یک چنین مخلوطی معمولاً چرک[1] نامیده می‌شود. بعد از اینکه عفونت سرکوب شد، سلول‌های مرده و بافت نکروتیک موجود در چرک به تدریج در طی چندین روز اوتولیز شده و فرآورده‌های حاصل از اتولیز معمولاً به داخل بافتهای اطراف جذب می‌شوند، تا اینکه قسمت اعظم علایم آسیب بافتی از بین می رود.



شکل ۱۳-۳) کنترل تولید گرانولوسیتها و مونوسیت – ماکروفاژها توسط مغز استخوان در پاسخ به فاکتورهای رشد متعدد از ماکروفاژهای فعال شده در بافت ملتهب آزاد می‌شود. TNF فاکتور نکروز تومور، IL-1 اینترلوکین یک ، GM-CSF فاکتور محرک کلنی گرانولوسیتی – مونوسیتی ، G-CSF فاکتور محرک کلنی گرانولوسیتی و M-CSF فاکتور محرک کلنی مونوسیتی

۳-۵- لمفوسیت ها

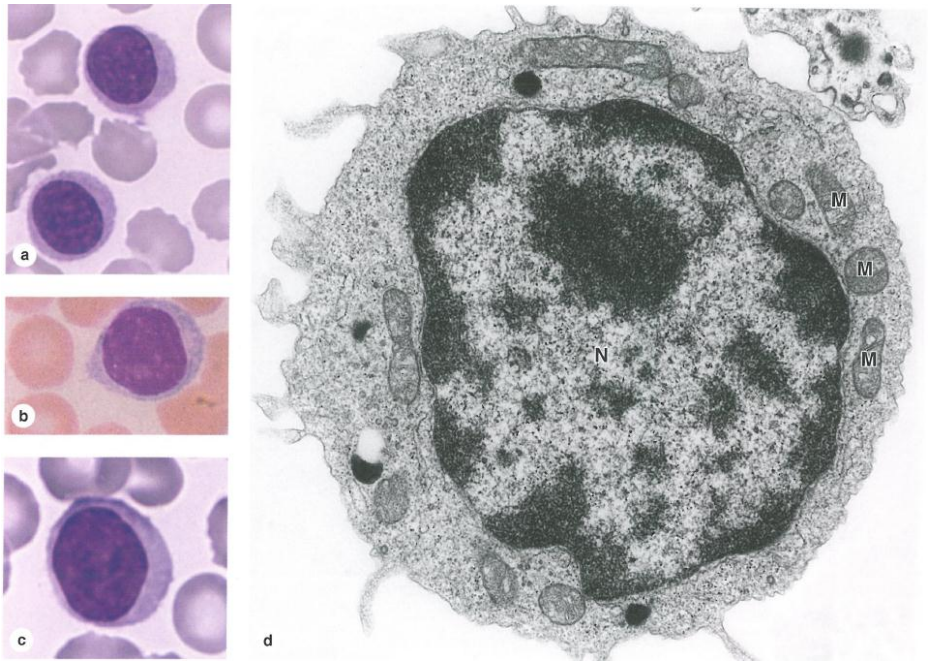
لمفوسیت ها خانواده ای از لوکوسیت های تک هسته ای با خصوصیات مورفولوژیک مشابه هستند که پس از نوتروفیل ها بیشترین تعداد گلبول های سفید خون (حدود یک سوم لوکوسیت ها) را به خود اختصاص می دهند. با وجود شباهت ظاهری لمفوسیت‌ها، می توان آنها را بر

[1] pus

اساس نوع مولکول های سطحی (مارکرهای) اختصاصی شان به گروههای مختلفی تقسیم بندی نمود. گروه هـای اصـلی لمفوسـیتی شـامل لمفوسیت‌های B، لمفوسیت‌های T و لمفوسیت‌های کشنده طبیعی[1] است. بطور کلی انواع لمفوسیت های موجود در بدن عملکردهای متعددی در ارتباط با ایمنی و دفاع در برابر میکروارگانیسم های مهاجم و انگل ها و همچنین سلول‌های غیر طبیعی (جهش‌یافته یا پیوندی) دارند.

اغلب لمفوسیت‌های موجود در گردش خون قطری حدود ۶ تا ۸ میکرومتر دارند و آنها را لمفوسیت‌های کوچک می نامند. با این وجـود تعـداد اندکی لمفوسیتهای متوسط تا درشت با قطری بین ۹ تا ۱۸ میکرومتر نیز در جریان خون وجود دارند (شکل ۱۴-۳). اهمیت این افتـراق در آن است که بنظر می رسد برخی لمفوسیت‌های بزرگ سلول‌هایی هستند که توسط آنتی‌ژن‌ها فعال شده اند. لمفوسـیت‌هـای کوچـک هسـته ای کروی و بسیار متراکم دارندکه توسط لایه ظریفی از سیتوپلاسم احاطه شده است. هسته این سلول‌ها در روشهای معمـول رنـگ آمیـزی بـه شدت رنگ می گیرد. لمفوسیت‌های بزرگتر هسته ای بزرگتر و تا حدودی دانه دار دارند و سیتوپلاسم شان قدری بازوفیل بوده، حـاوی تعـداد کمی لیزوزوم، میتوکندری و پلی ریبوزومهای آزاد است.

انواع لمفوسیت‌ها بر اساس عملکرد اختصاصی خود دارای طول عمر متفاوتی هستند. برخی از آنها تنها چند روز و برخی دیگر تا چندین سـال در بدن زنده می مانند. این سلول‌ها تنها لوکوسیت هایی هستند که پس از ورود به درون بافت می توانند (از طریق گردش لمـف) دوبـاره وارد جریان خون شوند.



شـکل ۱۴-۱) تصـاویر میکروسـکوپ نـوری از لمفوسـیت کوچـک (a)، متوسـط (b) و بـزرگ (c) موجـود در خـون. مورفولـوژی ایـن سلول‌ها و اندازه آنها در قیاس با گلبول هـای قرمـز بـه خـوبی قابـل تشـخیص اسـت (بزرگنمـایی ۱۵۰۰ برابـر). تصـویر میکروسـکوپ الکترونـی ترانسمیشـن یـک لمفوسـیت بـا انـدازه متوسـط (d) کـه هسـته نسـبتا متـراکم (N) و میتوکنـدری هـای (M) موجـود در سیتوپلاسم اندک آن را نشان می دهد. بزرگنمایی ۲۲۰۰۰ برابر.

۳-۵-۱- محل تکامل لمفوسیت‌ها

همانطور که پیش تر اشاره شد همه انواع سلول‌های لمفوسیتی از سلول بنیادی رده لمفوید[2] که به آن سلول پیش ساز لمفویید مشترک[3] نیـز گفته می‌شود در مغز استخوان ایجاد می‌شوند. این سلول‌های پیش ساز تحت تاثیر فاکتورهای خون سـازی اینترلـوکین ۱ و ۶ رونـد تکثیـر و

[1] Natural killer cells, NK cells
[2] Lymphoid stem cell
[3] Common lymphoid progenitor, CLP

تمایز خود را آغاز می نمایند. بدین صورت که بر اثر تکثیر سلول‌های پیش ساز ابتدا سلول‌های لمفوبلاست[1] تولید می‌شوند، سپس لمفوبلاست ها نیز تکثیر شده و پرولمفوسیت[2] را ایجاد می نمایند، و سر انجام با تکثیر و تمایز بیشتر پرولمفوسیت سلول‌های لمفوسیت تولید می‌شوند. بر خلاف سایر سلول‌های خونی که بطور معمول تمامی فرایند تکثیر و بخش عمده فرایند تمایزشان را در مغز استخوان کامل می کنند، لمفوسیت‌های نابالغ یا حتی لمفوبلاست ها قادر اند مغز استخوان را ترک نموده، وارد سایر بافت های لمفاوی بدن شده و در آن جا تکثیر و تمایز خود را ادامه داده و به سلول‌های بالغ تبدیل شوند. بر همین اساس اندام های لمفاوی بدن را به دو گروه اندام های مرکزی یا اولیه و محیطی یا ثانویه تقسیم بندی می نمایند (شکل ۱۵-۳).

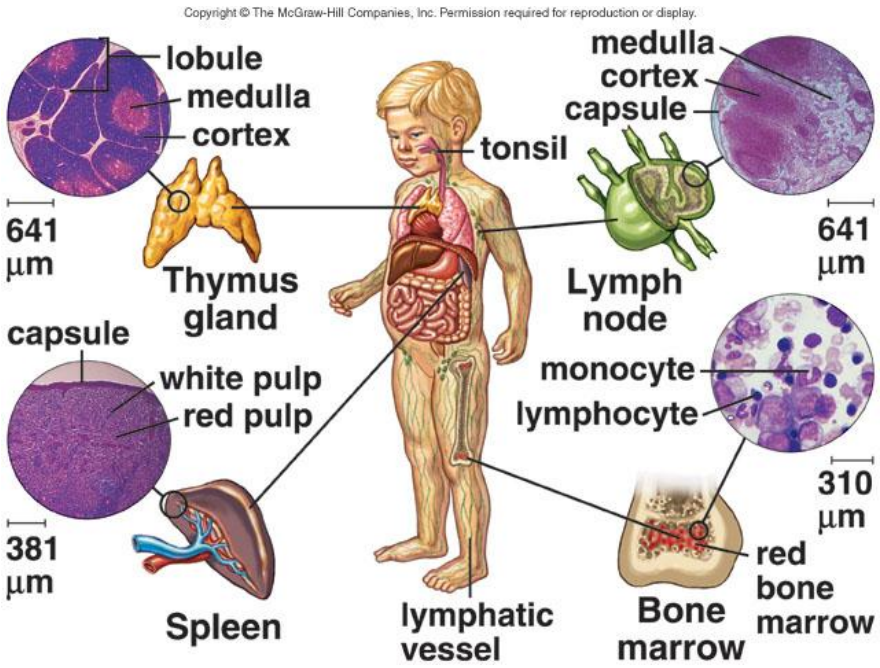
۳-۵-۱-۱- اندام ها یا بافت های لمفاوی اولیه

در انسان مغز استخوان و تیموس به عنوان اندام لمفاوی **اولیه** یا مرکزی شناخته می‌شوند. زیرا این دو جایگاه هایی هستند که فرایند تکثیر و تکوین پیش ساز های لمفوییدی در آن رخ می دهد. بدین صورت که سلول‌های لمفوبلاست ابتدایی (پیش ساز) یا در همان مغز استخوان تکثیر شده و به لمفوسیت B تمایز می یابند، یا آن که از مغز استخوان به تیموس مهاجرت نموده و تحت تاثیر سیتوکین ها و سایر شرایط وابسته به تیموس پس از تکثیر به لمفوسیت T تمایز می یابند (این پدیده را تمایز یا بلوغ مستقل از آنتی‌ژن می نامند). سرانجام همه این سلول‌های لمفوسیتی پس از تشکیل، تمایز و شروع بلوغ خود در اندام های اولیه، بایستی به اندام ها یا بافت های لمفاوی ثانویه مهاجرت کرده و در آن جا به بلوغ نهایی رسیده و عملکرد خود را انجام دهند.

۳-۵-۱-۲- اندام ها یا بافت های لمفاوی ثانویه

اندام ها یا بافت های لمفاوی ثانویه شامل گره های لمفاوی، طحال، لوزه ها، پلاک های پی یر[3] موجود در جدار رودها، و همچنین عناصر لمفاوی منتشر در بافت همبند (که بطور عمده در آستر مخاط زیر بافتهای پوششی مخاط های بدن قرار دارند) هستند. در بافت های لمفاوی ثانویه انواع لمفوسیت های B و T پس از تحریک شدن توسط آنتی ژن می توانند تکثیر شده و به عنوان سلول‌های بالغ نهایی عملکرد اختصاصی خود را انجام دهند. این پدیده را بلوغ وابسته به آنتی‌ژن می گویند.

[1] Lymphoblast
[2] Prolymphocyte
[3] Peyer`s patches



شکل ۱۵-۳) اندام ها یا بافت های لمفاوی بدن.

۳-۵-۲- چرخه زندگی لمفوسیت‌ها

لمفوسیت ها طول عمر متفاوتی دارند. به عنوان مثال، لمفوسیت T و B بالغ برای ماهها یا سالها زنده می‌مانند، در صورتی که متوسط طول عمر پلاسماسل ها (که از لمفوسیت های B مشتق می شوند، فقط چند روز است. لمفوسیت ها بعد از وارد شدن به گردش خون به طور دائم و آزادانه بین بافتهای لمفاوی و خون گردش می کنند. به این حرکت، چرخه مجدد لمفوسیت ها[1] گفته می شود. لمفوسیت‌ها از خون وارد بافت همبند می‌شوند و در آنجا ممکن است در واکنش های ایمنی مورد نیاز مشارکت نمایند. این سلول‌ها سپس می توانند از طریق مویرگهای لمفاوی وارد گردش لمف شده و توسط عروق لمفاوی آوران وارد غده های لمفاوی شوند. لمفوسیت‌ها در غده های لمفاوی نیز عملکرد مورد نیاز را انجام می دهند و ممکن است از طریق عروق وابران، عقده های لمفی را ترک کرده و در نهایت دوباره به جریان خون وارد شوند. همانطور که می دانید تمام لمف تولید شده در بافت های همبند بدن نیز از این طریق به خون باز می گردد.

علاوه بر چرخه فوق الذکر، لمفوسیت‌های موجود در گردش خون، از طریق وریدچه های پس مویرگی خاصی که دارای سلول‌های اندوتلیال بلند (مکعبی) هستند[2] نیز به عقده های لمفاوی وارد می‌شوند. چنین وریدچه هایی در دیگر اندامهای لمفاوی مانند آپاندیس، لوزه ها و پلاکهای پی‌یر نیز وجود دارند. اگر چه چرخه مجدد لمفوسیتها در برخی بافتهای دیگر نیز صورت می گیرد، ولی در عقده های لمفاوی این نقش بسیار بارزتر است. بعضی از لمفوسیتها سلول‌هایی با عمر طولانی هستند و با مکانیزم هایی که ذکر شد چندین بار در بافت های بدن و جریان خون گردش می نمایند.

به واسطه فرایند گردش لمفوسیت‌ها در بدن، سیستم ایمنی قادر خواهد بود که به طور موثرتری به عوامل آنتی‌ژنیک پاسخ دهد. به عنوان مثال، لمفوسیت‌هایی که بطور موضعی در اثر برخورد با یک عامل بیگانه فعال شده اند (مثلاً در یک زخم پوستی آلوده)، با ورودشان به عقده های لمفاوی اطراف، سلول‌های ایمنی دیگر را نیز با خبر ساخته و بدن را جهت یک پاسخ ایمنی عمومی علیه عفونت مهیا می نمایند. تداوم چرخه مجدد لمفوسیتی سبب دیده بانی تمام بافت های بدن توسط سلول‌هایی می‌شود که سیستم ایمنی بدن را از وجود آنتی‌ژنهای خارجی

[1] Lymphocyte Recirculation
[2] High endothelial postcapillary venules

مطلع می سازند. همچنین در خلال این مکانیسم دیده بانی سلول‌های حافظه ای[1] ایجاد میگردند، که به سایر بافتهای لمفاوی بازگشت میکنند و برای سالها در آنجا باقی می‌مانند.

۳-۵-۳- میزان طبیعی لمفوسیت ها

در هر زمان تقریباً ۵ درصد از کل لمفوسیت های بدن در گردش خون حضور دارند. ۶۰ تا۸۰ درصد لمفوسیت های موجود در گردش خون لمفوسیت T و تقریباً ۲۰ درصد را لمفوسیت B و حدود ۵ درصد را نیز لمفوسیت‌های NK شامل می شود. نسبت لمفوسیت ها در خون به نسبت گلبولهای سفید (لکوسیت ها) با سن تغییر میکند. به طوری که در زمان تولد ۳۱ درصد کل لکوسیت های خون شامل لمفوسیت میباشد، و تا سن ۵ سالگی ارجحیت با تعداد لمفوسیت هاست. اما بعد از آن نوتروفیل ها بیشترین تعداد لوکوسیت های خون خواهند بود و در بالغین لمفوسیتها تقریباً ۲۵ تا ۳۳ درصد کل لوکوسیت ها را شامل می‌گردند.

۳-۵-۴- مراحل بلوغ و تکامل لمفوسیت ها

مراحل تکوین لمفوسیت ها شامل گذر از ۳ مرحله سلولی است. در اثر تکثیر سلول‌های بنیادی یا پیش ساز رده لمفویید، ابتدا لمفوبلاست‌ها[2] تولید می‌شوند، بعد از آن پرولمفوسیت[3]، و سپس لمفوسیت ایجاد می گردد. در شرایط طبیعی فقط لمفوسیت های بالغ در خون محیطی وجود دارند که به ۲ فرم بزرگ و کوچک دیده می شوند. مشخصات مورفولوژیک لمفوسیت ها و سلول‌های پیش ساز آنها در جدول ۲-۳ خلاصه شده است:

جدول ۲-۳) مشخصات لمفوسیت‌ها و سلول‌های پیش‌ساز آنها

	لمفوبلاست	پرولمفوسیت	لمفوسیت بالغ
اندازه	۱۵ الی ۲۰ میکرومتر	۱۵ الی ۱۸ میکرومتر	کوچک: ۶ الی ۹ میکرومتر بزرگ: ۱۷ الی ۲۰ میکرومتر
هسته	گرد یا بیضی	گرد	گرد یا بیضی با شیار
هستک	۱ الی ۲ عدد	صفر یا یک عد	ندارد
رنگ سیتوپلاسم	آبی تیره	آبی تیره	آبی روشن

لمفوسیت های T و B از لحاظ شکل ظاهری در مطالعه با میکروسکوپ نوری و الکترونی از یکدیگر قابل تشخیص نیستند. این لمفوسیت‌ها را بایستی از طریق روشهای ایمونوسیتوشیمی[4] و با استفاده از آنتی بادی های اختصاصی بر علیه آنتی‌ژن‌های شاخص آنها[5] توسط دستگاه فلوسایتومتری شناسایی نمود.

بلوغ لمفوسیت‌های B: سلول‌های B تولیدشده در مغز استخوان (قبل از تحریک توسط آنتی ژن) بر روی غشای شان دارای ایمونوگلبولین های سطحی (به عنوان شاخص های سلولی) و همچنین گیرنده هایی برای کمپلمان و بخش FC ایمونوگلوبولین ها هستند. وقتی لمفوسیت B توسط آنتی‌ژن تحریک می‌شود با تقسیم خود هم یک سلول حافظه ای را ایجاد می نماید (که به صورت طولانی مدت در بدن باقی می ماند) و هم تعدادی پلاسماسل را ایجاد می نماید (که ایمونوگلوبولین اختصاصی را برعلیه همان آنتی‌ژن ترشح می کنند).

بلوغ لمفوسیت‌های T: همان طور که اشاره شد تکوین سلول‌های T در تیموس صورت می گیرد. این سلول‌ها در تیموس سرانجام به دو فرم لمفوسیت T کمکی (یاور)[1] و لمفوسیت T سایتوتوکسیک[2] که هرکدام شاخص های اختصاصی خود را دارند تبدیل می گردند.

[1] Memory cells
[2] Lymphoblast
[3] Prolymphocyte
[4] Immunocytochemistry
[5] CD-markers

روند تکوین و بلوغ لمفوسیت ها دو مرحله دارد: ۱- مرحله مستقل از آنتی ژن، و ۲- مرحله وابسته به آنتی ژن. تکوین لمفوسیت ها در تیموس و مغز استخوان به صورت مستقل از آنتی ژن رخ می دهد. سپس این سلول‌ها در سایر بافت های لمفاوی و همبند، و پس از تماس با آنتی ژن ها، تکثیر یافته، شاخص های سطحی ویژه ای را ایجاد می نمایند و بلوغ وابسته به آنتی ژن را طی می کنند.

۳-۵-۵- اعمال اصلی لمفوسیت ها

- **لمفوسیت های T**

لمفوسیت های T مسئول پاسخ ایمنی سلولی[3] هستند و علاوه بر آن با ایجاد لمفوسیت‌های یاور و لمفوسیت های مهارکننده[4] در واکنش‌های ساخت آنتی بادی توسط لمفوسیت B نیز مشارکت می کنند. به طور کلی لمفوسیت های T از بدن انسان در مقابل عفونت های پاتوژن داخل سلولی (نظیر ویروسها، باکتریها، قارچها و انگلها) محافظت می‌کنند و مسئول رد پیوند مزمن اندام پیوندی هستند.

- **لمفوسیت های B**

لمفوسیت های B مسئول پاسخ ایمنی هومورال[5] و ترشح آنتی بادی هستند. در طی فرایند پاسخ ایمنی هومورال، لمفوسیت B پس از مواجه با آنتی‌ژن توسط یک روند پیچیده با واسطه ماکروفاژ (که آنتی ژن را عرضه میکند) و همراهی سلول T، تکثیر شده و سلول حافظه ای و همچنین پلاسماسل را ایجاد می نماید. پلاسماسل های حاصله وظیفه ساخت ایمونوگلوبولین ها (آنتی بادی ها) را برعهده دارند. لمفوسیت‌های B در دفاع بدن علیه باکتری های بدون کپسول (استرپتوکوک) عمل می‌کنند و در رد پیوند حاد در بافت پیوندی نیز شرکت می‌نمایند.

- **لمفوسیت های کشنده طبیعی (فطری)[6]**

این گروه از لمفوسیت ها فاقد شاخص های سطحی[7] لمفوسیت های B و T هستند و شامل دو گروه NK و K-Type میباشند. این سلول‌ها در واکنشهای سیتوتوکسیک[8] شرکت نموده و سلول‌های هدف را (بدون آنکه آنها را فاگوسیتوز نمایند) تخریب می کنند. این سلول‌ها به طور غیر اختصاصی به سلول‌های هدف (مثل سلول‌های تومورال و عوامل میکروبی) می‌چسبند و آنها را تخریب می‌کنند. سلول NK در بافتهایی مثل ریه و کبد نقش مهمی در واکنش های التهابی و ایمنی (مثل کبد آلوده به ویروس هپاتیت) بر عهده دارند. این سلول‌ها توسط برخی از اینترفرون‌ها (سایتوکاین‌های ضد ویروس) تحریک شده و بر علیه عفونت و سلول‌های آلوده واکنش می دهند. سلول‌های K-Type با مکانیزم سایتوتوکسیک دیگری عمل مینمایند. بدین نحو که باید ابتدا سلول هدف با میزان کمی آنتی بادی IgG پوشیده شود، تا توسط این سلول‌ها تخریب گردد. به این واکنش، سایتوتوکسیسیتی ایجادشده با سلول وابسته به آنتی بادی[9] گفته می شود.

- **پلاسماسل**

عمل پلاسماسل‌ها[10]، ساخت و ترشح ایمونوگلوبولین ها (آنتی بادی ها) است. این سلول‌ها به طور طبیعی در گردش خون وجود ندارند و کمتر از دو درصد سلول‌های مغز استخوان را شامل می شوند. پلاسماسل، مرحله آخر تمایز لمفوسیت B است. همانطور که اشاره شد، سلول B پس از تحریک توسط آنتی ژن، تکثیر شده و پلاسماسل های تولیدکننده آنتی بادی را ایجاد می کنند.

---

[1] T-helper
[2] T-cytotoxic
[3] Cellular immunity
[4] Suppressor
[5] Humoral Immunity
[6] Natural-Killer, K-Type
[7] Markers
[8] Cytotoxic reaction
[9] Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity reaction, ADCC
[10] Plasmacells

منابع:

1. Barrett K, Barman SM, Boitano S, Brooks H. Ganong's Review of Medical Physiology. 24th edition. Publisher: McGraw-Hill Education, 2012.
2. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th edition. Publisher: McGraw-Hill Professional; 2008.
3. Hall JE. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 13th edition. Publisher: W.B. Saunders; 2015.
4. Koeppen BM, Stanton BA. Berne & Levy Physiology. 6th Updated Edition. Publisher: Mosby; 2010.
5. Mescher AL. Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas. 13th edition. Publisher: McGraw-Hill Education; 2013.
6. Ross MH, Pawlina W. Histology: A Text and Atlas, with Correlated Cell and Molecular Biology. 6th edition; 2015.
7. Silverthorn DU. Human Physiology: An Integrated Approach. 6th edition. Publisher: Pearson; 2012.
8. Zaringhalam J, Rasteqar A, Ghasemi K (Translators). Human Physiology: An Integrated Approch (Silverthorne). Publisher: Sina Teb, Tehran, Iran; 2012.
9. Zaringhalam J. Rasteqar A. Blood Physiology. 2nd edition. Publisher: Sina Teb, Tehran, Iran; 2009.

فصل چهارم
پلاکت ها

اهداف آموزشی:

دانشجویان با مطالعه مطالب این مبحث قادر خواهند بود:

۱. مشخصات و ساختار پلاکت ها را لیست کنند.
۲. روند تولید پلاکت ها را تشریح نمایند.
۳. اعمال پلاکت ها را توضیح دهند.
۴. فاکتورهای دخیل در اعمال پلاکت ها را لیست کنند.
۵. عواملی را که توسط پلاکت ها تولید و رها می شوند و در فرآیند انعقاد نقش دارند، تشریح نمایند.

۳-۱- پلاکت ها

پلاکت های بالغ یا ترومبوسایت ها[1]، قطعات سیتوپلاسمی غشادار فعالی هستند که نقش مهمی را در انعقاد خون به عهده دارند. این ساختارهای بدون هسته، از سیتوپلاسم مگاکاریوسیت های موجود در مغز استخوان منشأ گرفته و در خون محیطی گردش می کنند (شکل ۱- ۴).

قطر پلاکت ها، ۲ تا ۴ میکرومتر بوده و سیتوپلاسم شان به دو بخش محیطی و مرکزی تقسیم می شود. در رنگ آمیزی گسترش خونی، بخش محیطی سیتوپلاسم که بخش شفاف[2] نامیده می شود، به رنگ آبی روشن است؛ درحالی که بخش مرکزی آن که بخش دانه دار[3] نامیده می شود، تیره تر بوده و حاوی گرانول های ریز قرمز ارغوانی است. اعتقاد بر این است که پلاکت‌ها پس از تشکیل در مغز استخوان، وارد طحال شده و حداقل ۲ روز در آنجا باقی می‌مانند تا کاملاً بالغ شوند. پلاکت ها بعد از این زمان وارد گرش خون شده یا در ذخیره پلاکتی طحال به طور فعال باقی می مانند. حدود دو سوم کل پلاکت های بدن در گردش خون، و یک سوم آنها در طحال به طور ذخیره باقی می مانند. تعداد طبیعی پلاکت های درگردش، بین ۱۵۰ تا ۴۰۰ هزار عدد در میکرولیتر است. طول عمر طبیعی پلاکت حدود ۱۰ روز است و در آخر این دوره، پلاکت توسط سیستم فاگوسیتوزی تک هسته ای کبد و طحال فاگوسیته می شود.

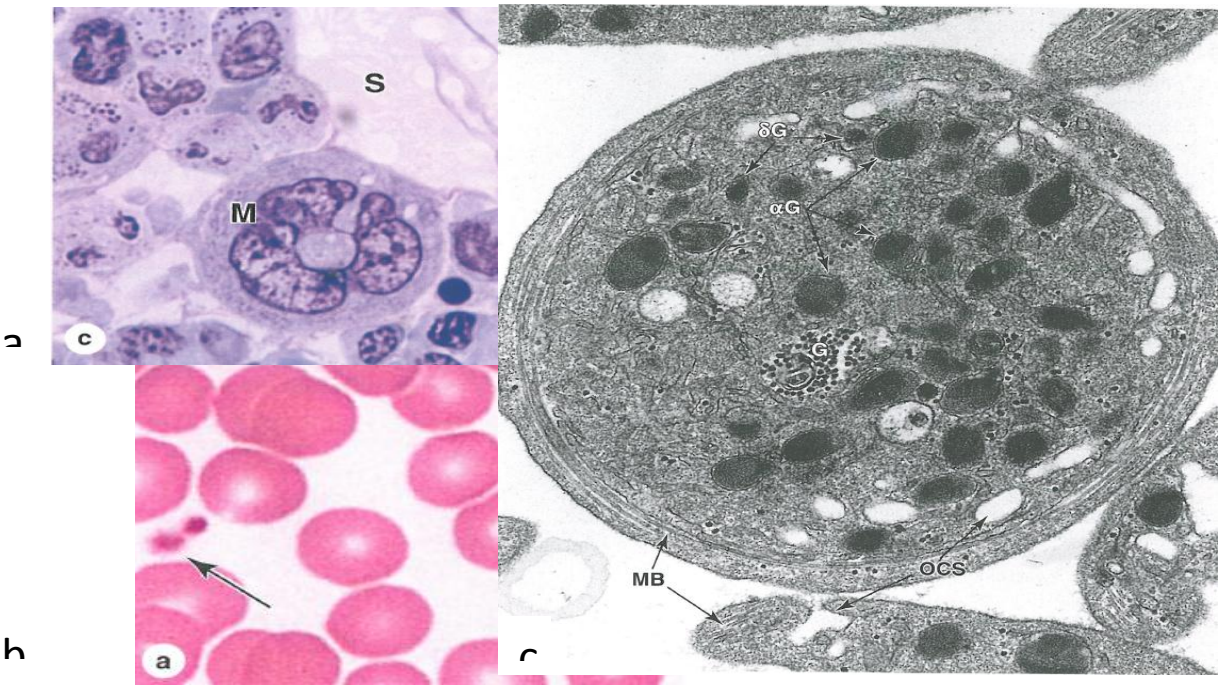
۴-۱-۱- روند تولید پلاکت ها

فرآیند تولید پلاکت ها (ترومبوسایت ها) از سلول های بنیادی موجود در مغز استخوان را ترومبوپویزیس گویند؛ اما از آنجا که پلاکت ها از قطعات سیتوپلاسمی سلول‌های مگاکاریوسیت منشأ می گیرند، این فرایند را مگاکاریوسیتوپویزیس[4] نیز می نامند. مگاکاریوسیت ها از سلول‌های بنیادی رده میلوییدی (CFU-GEMM) منشأ می گیرند. این سلول‌ها ابتدا سلول‌های پیش ساز مگاگاریوسیتی[5] را تولید می کنند. سلول‌های اخیر نیز تکثیر یافته و به مگاکاریوبلاست تمایز می یابند. این سلول‌ها، قطری حدود ۲۵ تا ۵۰ میکرومتر و هسته بیضی یا کلیوی

[1] Thrombocytes
[2] Hyalomere
[3] Granulomere
[4] Megakaryocytopoesis
[5] CFU-Meg

شکل بزرگ با تعداد زیادی هستک دارند. این سلول‌های مگاکاریوبلاست در مسیر تکوین به سمت مگاکاریوسیت، تقسیمات اندومیتوزی[1] متعددی را انجام می دهند که طی آنها، DNA هسته چندین بار همانند سازی می کند، بدون آنکه هسته یا سیتوپلاسم تقسیم شود. بنابراین سلول های مگاکاریوسیت حاصله دارای هسته ای بسیار بزرگ و پلی پلوئید (تا ۶۴n) می شوند.

یک مگاکاریوسیت بالغ، سلولی غول پیکر با قطری تا ۱۵۰ میکرومتر است، که هسته ای بزرگ با لوبولاسیون نامنظم دارد. سیتوپلاسم این سلول حاوی تعداد زیادی میتوکندری، شبکه اندوپلاسمیک توسعه یافته و دستگاه های گلژی وسیع است که تولید گرانول‌های موجود در پلاکت ها را بر عهده دارند. با بلوغ مگاکاریوسیت، سیتوپلاسم آن چندین زائده طویل به نام پیش پلاکت[2] را ایجاد می کند که وارد سینوزوییدهای موجود در مغز استخوان می شوند. سیتوپلاسم پیش پلاکت ها حاوی ذخایر گلیکوژن، عناصر اسکلت سلولی، اندامک ها و به ویژه گرانول‌های فراوان است. سرانجام از انتهای این پیش پلاکت ها، قطعات سیتوپلاسمی به صورت پلاکت، جدا شده و وارد جریان خون می شوند. به طور متوسط از هر مگاکاریوسیت، ۱۰۰۰ تا ۲۰۰۰ پلاکت تشکیل می‌گردد. هورمون رشد پلاکتی یا ترومبوپویتین[3] تولید و تمایز مگاکاریوسیت ها و به نوبه خود پلاکت ها را کنترل می نماید. علاوه برآن، اینترلوکین- ۳، GM-CSF و اریتروپویتین نیز در تسریع تکوین مگاکاریوسیت ها مؤثر هستند.



شکل ۱-۴) تصاویر میکروسکوپ نوری از (a) یک سلول مگاکاریوسیت (M) در مغز استخوان که در کنار مویرگ سینوزوییدی (S) قرار دارد؛ و همچنین (b) پلاکت های موجود در گستره خونی (فلش). به تفاوت اندازه پلاکت ها و گلبول های قرمز خون توجه نمایید. تصویر میکروسکوپ الکترونی ترانسمیشن یک پلاکت (c) که در حاشیه سیتوپلاسم (هیالورومر) آن، میکروتوبول‌ها (MB)، و در مرکز (گرانولومر) آن گلیکوژن (G)، و گرانول های آلفا و دلتا مشاهده می شود. سیستم کانالیکولار باز (OCS) نیز در سیتوپلاسم پلاکت حضور دارد. بزرگنمایی ۴۰۰۰۰ برابر.

[1] Endomitosis
[2] Proplatelet
[3] Thrombopoietin

سؤال: بیماری، به علت خونریزی مراجعه کرده است. در آزمایشات، تعداد پلاکت خون او بسیار پایین می‌باشد. در بررسی مغز استخوان، تعداد مگاکاریوسیت‌ها کم شده است. علت کمبود پلاکت بیمار چیست ؟

پاسخ: چون تعداد مگاکاریوسیت ها در مغز استخوان کم شده است. بنابراین کمبود پلاکت بیمار به علت عدم ساخت پلاکت در مغز استخوان می باشد.

۴-۱-۲- ساختار پلاکت ها

به دلیل کوچکی پلاکت ها، ساختار آنها توسط میکروسکوپ نوری قابل بررسی نیست. اما در بررسی با میکروسکوپ الکترونی ترانسمیشن مشاهده می شود که غشای سلولی پلاکت ها توسط تراکمی از ترکیبات گلیکوپروتئینی به نام گلیکوکالیس[1] احاطه شده است که در چسبندگی و فعال سازی پلاکت در روند انعقاد خون مؤثر هستند. برخی از گلیکوپروتئین های موجود در غشا، گیرندهایی هستند که در عملکرد پلاکت ها اهمیت فراوانی دارند؛ از جمله گلیکوپروتئین Ib که گیرنده فاکتور فون ویلبراند[2] است، و گلیکوپروتئین IIb/IIIa که گیرنده فیبرینوژن و فاکتور فون ویلبراند می باشد.

در زیر این غشای سلولی، سیتواسکلت ویژه پلاکت که شامل ردیفهای منظمی از میکروتوبول‌ها و میکروفیلامان‌ها است، موجب حفظ شکل سلول می شود. غشای پلاکت ها، فرورفتگیهای عمیقی را بصورت کانالیکول‌های درون سیتوپلاسمی به نام سیستم کانالیکولار باز[3] ایجاد می‌کنند که بخصوص در زمان اگزوسیتوز گرانول‌های آنها باعث می شوند روند تخلیه مواد موجود در گرانول ها با سرعت بالایی انجام شود. از طرفی، شبکه اندوپلاسمیک صاف موجود در پلاکت که یون های کلسیم را در خود ذخیره می نماید نیز یک سیستم لوله ای متراکم[4] را ایجاد می نماید. علاوه بر آن، سیتوپلاسم پلاکت ها حاوی تجمعات گلیکوژن و تعدادی میتوکندری است که انرژی مورد نیاز پلاکت را از هر دو مسیر هوازی و بی هوازی تأمین می نمایند. در سیتوپلاسم پلاکت ها سه نوع گرانول نیز وجود دارند که عبارتند از:

- گرانول های آلفا با قطر ۳۰۰ الی ۵۰۰ نانومتر که محتوی پروتئین های ترشحی پلاکت، ازجمله فاکتور رشد مشتق از پلاکت[5] و فاکتور فون ویلبراند (فاکتور پلاکتی ۴) هستند.
- گرانول‌های متراکم دلتا با قطر ۲۵۰ الی ۳۰۰ نانومتر که محتوی هیستامین، سروتونین، ATP، و ADP هستند.
- گرانول‌های لیزوزومی یا لاندا[6] با قطر ۱۷۵ الی ۲۵۰ نانومتر که حاوی آنزیم های لیزوزومی و هیدرولاز هستند. این آنزیم ها در مراحل پایانی روند ترمیم زخم، لخته خونی را از بین می برند.

۴-۱-۳- اعمال پلاکت ها

پلاکت ها به طور طبیعی در داخل عروق با جریان خون به طور آزاد حرکت می‌کنند و نقش اصلی آنها، کنترل خونریزی است. برای اینکه انعقاد صورت پذیرد، نه تنها تعداد پلاکت ها باید در حد طبیعی باشد، بلکه باید عملکرد طبیعی هم داشته باشند. به دنبال تخریب در آندوتلیوم عروق خونی، یک سری اتفاقاتی صورت میگیرد که شامل چسبیدن[7] پلاکت به عروق صدمه دیده، تغییر شکل و فعال شدن پلاکت[8]، تجمع پلاکت ها[9]، و در انتها، ترشح مواد[10] از پلاکت ها است. این تغییرات ساختمانی و عملکردی، با یک سری واکنش های بیوشیمیایی همراه هستند که در روند فعال شدن پلاکت اتفاق می افتند. علاوه بر بافت زیر آندوتلیوم، مواد دیگری مثل چربی ها (ترومبوکسانA2) ، فاکتورهای

[1] Glycocalys
[2] Von Willebrand
[3] Open canalicular system
[4] Dense tubular system
[5] Platelet derived growth factor, PDGF
[6] λ-granule
[7] Adhesion
[8] Activation
[9] Aggregation
[10] Secrection

فعال کننده پلاکتی[1]، پروتئین های ساختمانی (نظیر کلاژن ها) و آنزیم های پروتئولایتیک (نظیر ترومبین) نیز می‌توانند باعث فعال شدن پلاکت ها گردند.

سیتوپلاسم پلاکت‌ها حاوی عوامل مختلفی است که هرکدام به نوعی در مراحل مختلف هموستاز دخیل هستند. برخی از این عوامل عبارتند از:

۱) مولکول‌های انقباضی مانند اکتین، میوزین و ترمبوستنین[2]، که در انقباض پلاکت‌ها و لختهٔ خون مؤثرند. انقباض پلاکت‌ها و لخته خون تشکیل شده در ناحیهٔ آسیب دیده علاوه بر کاهش میزان خونریزی، باعث فراهم نمودن امکان ترمیم سریع‌تر ناحیهٔ آسیب دیده توسط فیبروبلاست‌های مهاجر به آن ناحیه می‌گردد.

۲) آزادشدن کلسیم از بقایای شبکه آندوپلاسمی و دستگاه گلژی که منبع ذخیرهٔ کلسیم می‌باشند. کلسیم یونیزه در اکثر مراحل هموستاز نقش کلیدی را ایفا می‌کند و کاهش آن به هر دلیلی، باعث اختلال کامل در مسیرهای انعقادی می‌شود که به تفصیل در ادامه خواهند آمد.

۳) میتوکندری، وظیفهٔ فراهم نمودن ATP و ADP را بر عهده دارد. این دو ماده، نقش مهمی را در پیام رسانی مسیرهای انعقادی و فراخوانی پلاکت‌ها طی هموستاز ایفا می‌کنند.

۴) عوامل پروتئینی مانند فاکتور تثبیت کننده فیبرین، فاکتور رشد سلول‌های اندوتلیال و عضله صاف آسیب‌دیده، که در ترمیم آسیب وارده شرکت می‌کنند.

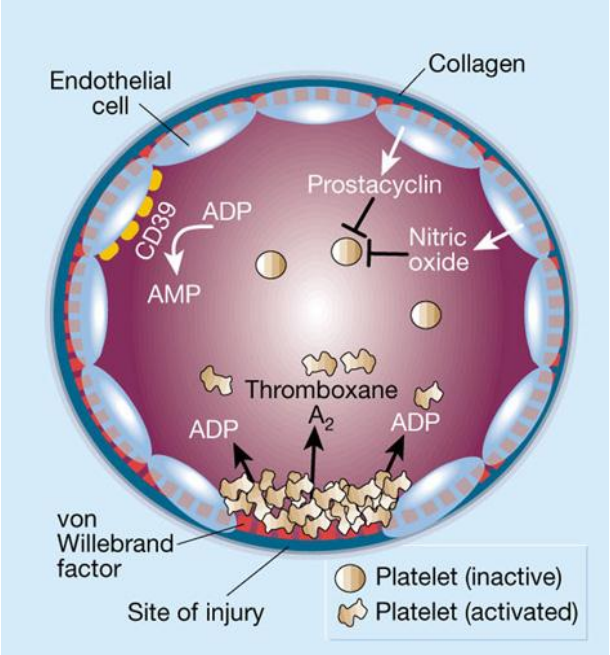
۵) عوامل آنزیمی برای ساخت مولکول‌هایی چون پروستاگلاندین‌ها، که در واکنش‌های بافتی و عروقی مؤثرند.

با صدمه به عروق در محل ضایعه، پلاکت ها از طریق گلیکوپروتئین های Ib و IIb/IIIa به عواملی چون کلاژن و فاکتور فون ویلبراند موجود در سطح زیر آندوتلیوم رگ متصل می شوند. به این ترتیب، پلاکت به دیواره رگ می چسبد[3]. این عمل، نیازی به فعالیت متابولیکی پلاکت ندارد؛ اما باید دانست که چسبیدن پلاکت به دیواره رگ آسیب دیده و تماس پلاکت با به خصوص کلاژن، باعث فعال شدن پلاکت می‌شود. در این حالت، پلاکت شکل خود را تغییر می‌دهد، پاهای کاذب ایجاد می‌کند و گرانول‌هایش را تخلیه می‌نماید. محتویات گرانول‌ها از جمله ADP و ترومبوکسان A2 که از پلاکت های فعال شده آزاد می شوند، موجب فراخوانی پلاکت های بیشتر به ناحیه آسیب دیده می شوند همچنین، پلاکت‌های فعال شده با تشکیل کمپلکس گلیکوپروتئین IIb/IIIa در سطح خود، محلی برای اتصال فیبرینوژن و فاکتور فون ویلبراند ایجاد می‌کنند؛ به طوری که پلاکت های مجاور، از این طریق به یکدیگر متصل می شوند. در نتیجه، تجمع بیشتر پلاکتی اتفاق می افتد. هم زمان با این عمل، به علت صدمه سلول آندوتلیال، یک فاکتور بافتی[4] نیز ترشح شده و با فعال کردن فاکتورهای انعقاد و تشکیل فیبرین، لخته مستحکم می‌گردد.

ترومبوکسان A2 به همراه فاکتور فون ویلبراند باعث تجمع[5] پلاکتی می‌شود. ترومبوکسان A_2 و سروتونین جزو فاکتورهای مهم دخیل در انقباض عروقی نیز می‌باشند. بدنبال آسیب رگ، روند فعال شدن پلاکت‌ها به صورت فیدبک مثبت ادامه خواهد داشت و عامل مهمی که از گسترش بیشتر این میخ پلاکتی به نواحی دیگر جلوگیری می‌کند، عدم اتصال پلاکت به اندوتلیوم صاف و سالم است.

در اندوتلیوم سالم، فعال شدن چرخه اسیداراشیدونیک منجر به تولید پروستاسایکلین[6]، که یک ایکوزانوئید مهارکننده اتصال و تجمع پلاکتی است، می‌شود. از طرف دیگر، ترشح اکسید نیتریک[7] از اندوتلیوم سالم، مانع از اتصال پلاکت‌ها به آن خواهد شد. فعال شدن پلاکت‌ها باعث آزادشدن عوامل سایتوکاینی از آنها می‌شود که علاوه بر تقویت انقباض عروقی، زمینه را برای فعال‌کردن سایر پلاکت‌ها و تجمع آنها[8] در ناحیهٔ آسیب دیده فراهم می‌کنند (شکل ۲-۴ و جدول ۱-۴). لازم به ذکر است که تماس پلاکت‌ها با نواحی آسیب دیدهٔ عروق باعث تورم آنها و ایجاد پاهای کاذب توسط آنها در ناحیه آسیب دیده می‌شود.

[1] Platelet- activatiy factor
[2] Thrombosthenin
[3] Adhesion
[4] Tissue factor
[5] Aggregation
[6] Prostacyclin
[7] - NO
[8] - Platalet aggregation



شکل ۲-۴) تجمع پلاکت‌ها و ایجاد میخ پلاکتی در ناحیهٔ آسیب دیدهٔ رگ و عدم اتصال پلاکت‌ها به قسمتهای سالم رگ

جدول ۱-۴) فاکتورهای دخیل در عملکرد پلاکت‌ها

فاکتور شیمیایی	محل تولید یا آزادسازی	محرک آزاد و یا فعال شدن آن	نقش آن در تشکیل میخ پلاکتی	نقش‌های دیگر
کلاژن	ماتریکس خارج سلولی زیر اندوتلیوم	آسیبی که باعث نمایان شدن کلاژن‌ها می‌شود	اتصال پلاکت‌ها به آن و شروع تشکیل میخ پلاکتی	نامعلوم
فاکتور فون ویلبراند	اندوتلیوم و مگاکاریوسیت‌ها	ایجاد تمایل به سمت کلاژن	اتصال پلاکت‌ها به کلاژن	کمبود آن موجب خونریزی می‌شود
سروتونین	وزیکول‌های موجود در پلاکت‌ها	فعال سازی پلاکت‌ها	تجمع پلاکتی	انقباض عروقی
ADP	میتوکندری‌های موجود در پلاکت‌ها	فعال سازی پلاکت‌ها و ترومبین	تجمع پلاکتی	نامعلوم
فاکتور فعال کنندهٔ پلاکت‌ها	پلاکت‌ها، نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها	فعال سازی پلاکت‌ها	تجمع پلاکتی	ایجاد التهاب و افزایش نفوذپذیری عروق
ترومبوکسان A_2	فسفولیپیدهای موجود در غشای پلاکت‌ها	فعال کردن فاکتور فعال‌کننده پلاکت‌ها	تجمع پلاکتی	انقباض عروقی و نقش ایکوزانوئیدی
فاکتور مشتق شده از پلاکت‌ها	پلاکت‌ها	فعال کردن پلاکت‌ها	نامعلوم	التیام زخم و اتصال فیبروبلاست‌ها به عضلات صاف

واکنش متقابل پلاکت و دیوارهٔ رگ در گردش خون شریانی (که سرعت جریان خون در آنجا بالا است)، به بهترین وجه نمایان می‌شود. تماس عروق و خون جاری سبب ایجاد لایه‌های موازی خون می‌شود که با سرعتهای متفاوتی حرکت می‌کنند. خونی که در نزدیکی دیوارهٔ رگ قرار دارد، آهسته‌تر از خونی که در مرکز رگ می‌باشد، حرکت می‌کند.

این سرعتهای متفاوت، سبب ایجاد حالتی بنام تَنِش بُرشی[1] می‌گردند که بیشترین میزان آن، در دیوارۀ رگ و کمترین آن، در مرکز رگ است؛ بنابراین میزان کشش، رابطۀ معکوس با قطر رگ دارد.

جریان خون پرسرعت شریانی، مانع از تمایل خون به لخته شدن می‌گردد. این کار از طرق زیر انجام می‌پذیرد:

۱- محدود نمودن زمان لازم برای وقوع واکنشهای پیش انعقادی.

۲- متلاشی و حذف نمودن سلول‌ها و پروتئین‌هایی که به دیوارۀ رگ نچسبیده‌اند.

اما هنگامی که دیوارۀ رگ تحت آسیب قرار گیرد و خونریزی رخ دهد، پلاکت‌ها می‌توانند با سرعت و قاطعانه، به از دست رفتن یکپارچگی اندوتلیوم پاسخ دهند، و بطور همزمان در مقابل جریان خون مقاومت نموده، از محل آسیب‌دیده جدا نشوند. یکی از نیروهایی که سبب افزایش تمایل پلاکت‌ها برای چسبیدن به دیوارۀ رگ در عروق خونی می‌گردد، انتشار شعاعی (یعنی تمایل سلول‌های بزرگتر مثل گلبول‌های سفید و قرمز برای جریان یافتن در مرکز رگ که نیروی کششی در آنجا پائین‌تر از دیگر مناطق داخل عروقی است) می‌باشد. این فرایند سبب رانده شدن پلاکت‌ها (که از سایر سلول‌های خونی کوچکتر هستند) به سمت دیوارۀ رگ می‌گردد و پلاکت‌ها را در بهترین موقعیت برای پاسخ‌دهی به واکنش‌های هموستاتیک قرار می‌دهد. این جریان وابسته به اندازه، ممکن است علت کاهش سرعت یا توقف خونریزی به دنبال تزریق گلبول‌های قرمز را که به نظر اثری متناقض می‌آید، توجیه نماید. همچنین، تزریق گلبول‌های قرمز صرفاً برای درمان آنمی شدید موجب بروز این اثر می‌گردد. این اثر، اهمیت پلاکت‌ها در هموستاز شریانی را مورد تأکید قرار می‌دهد؛ چون کاهش تعداد یا عملکرد پلاکت‌ها ممکن است با خونریزی‌های شدید همراه باشد. برعکس، نیروی کششی کمتر در گردش وریدی سبب حرکت تصادفی‌تر سلول‌ها و فراهم شدن فرصت بیشتر برای واکنش‌های انعقادی گردیده و به همین نسبت، از لزوم افزایش تعداد و عملکرد پلاکت‌ها می‌کاهد.

پلاکت‌ها توسط آگونیست‌های موضعی مانند کلاژن، اپی‌نفرین و ترومبین و رها سازی آگونیست‌های پلاکتی به درون محیط موضعی، فعال شده و بعداً در درون لخته پلاکتی جای می‌گیرند. ترومبین و کلاژن با رسپتورهای اختصاصی خود در پلاکت‌ها واکنش داده و موجب فعال‌شدن قویتر پلاکت‌ها می‌گردند.

اپی‌نفرین به تنهایی آگونیست قدرتمندی برای پلاکت‌ها نیست، اما تحریک رسپتور آلفا- آدرنرژیک موجود در غشای پلاکت‌ها، آنها را برای فعال شدن همزمان توسط آگونیست‌های ضعیفی مثل ADP مستعد می‌کند. ترومبوکسان A_2 که در سیتوزول پلاکت‌ها از تجزیه اسید آراشیدونیک و با واسطۀ آنزیم سیکلواکسیژناز تولید می‌شود، از جمله ترکیبات فعال کننده‌ای است که بطور مسقیم از پلاکت‌ها به درون محیط لخته آزاد می‌گردد. این ماده هم به عنوان آگونیست پلاکت‌ها و هم به عنوان منقبض کنندۀ عروقی عمل می‌کند؛ اما بطور سریع به متابولیت غیر فعال خود یعنی ترومبوکسان B_2 تبدیل می‌شود. آسپرین بطور غیر قابل برگشت آنزیم سیکلواکسیژناز را مهار می‌کند.

سایر مدیاتورهای پلاکتی در اثر ترکیب گرانول‌های متراکم و گرانول‌های آلفا با غشای پلاکت‌ها، به درون منابع برون سلولی آزاد می‌شوند. گرانول‌های متراکم حاوی سروتونین هستند؛ این ماده همانند ترومبوکسان A_2، آگونیست پلاکت‌ها بوده و نیز منقبض کننده عروق می‌باشد. ADP یکی دیگر از مواد موجود در گرانول‌های متراکم است که فقط به عنوان آگونیست بوده و خاصیت انقباض عروقی ندارد. انقباض عروقی موجب کاهش قطر رگ‌ها شده و موجب افزایش پدیدۀ تَنِش بُرشی و متعاقباً، تسهیل جذب پلاکت‌ها به ناحیۀ آسیب دیده می‌شود. اهمیت رهایش گرانول‌های متراکم در خونریزیهای شدید ناشی از نقایص مادرزادی گرانول‌های متراکم پلاکت‌ها (مانند سندرم هرمانسکی- پدلاک[2] و بیماریهای ذخیره‌ای[3]) نمایان می‌گردد. بنابراین، فعال شدن پلاکت‌ها حضور آنها در ناحیۀ آسیب‌دیدۀ رگ در ادامه سبب تعامل آن با آبشار انعقادی می‌شود.

[1] Shear stress
[2] Hermansky–Pudlak syndrome (HPS)
[3] Storage diseases

سؤال: مصرف قرص آسپیرین در افرادی که مستعد سکته های مغزی یا قلبی هستند، چه کمکی می‌نماید؟

پاسخ: سکته های مغزی یا قلبی، به علت بسته شدن مجاری عروق با لخته های ثابت بروز می کنند. آسپیرین، در روند تشکیل لخته در محل تجمع پلاکت دخالت دارد؛ بدین نحو که موجب مهار تشکیل ترومبوکسان A2 شده در نتیجه، تجمع پلاکتی اتفاق نمی افتد و لخته تشکیل نمی‌گردد.

منابع:

1. Barrett K, Barman SM, Boitano S, Brooks H. Ganong's Review of Medical Physiology. 24th edition. Publisher: McGraw-Hill Education, 2012.
2. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th edition. Publisher: McGraw-Hill Professional; 2008.
3. Hall JE. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 13th edition. Publisher: W.B. Saunders; 2015.
4. Koeppen BM, Stanton BA. Berne & Levy Physiology. 6th Updated Edition. Publisher: Mosby; 2010.
5. Mescher AL. Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas. 13th edition. Publisher: McGraw-Hill Education; 2013.
6. Ross MH, Pawlina W. Histology: A Text and Atlas, with Correlated Cell and Molecular Biology. 6th edition; 2015.
7. Silverthorn DU. Human Physiology: An Integrated Approach. 6th edition. Publisher: Pearson; 2012.
8. Zaringhalam J, Rasteqar A, Ghasemi K (Translators). Human Physiology: An Integrated Approch (Silverthorne). Publisher: Sina Teb, Tehran, Iran; 2012.
9. Zaringhalam J. Rasteqar A. Blood Physiology. 2nd edition. Publisher: Sina Teb, Tehran, Iran; 2009.

فصل پنجم

هموستاز و انعقاد خون

اهداف آموزشی:

دانشجویان با مطالعه مطالب این مبحث قادر خواهند بود:

اهمیت هموستاز و انعقاد خون را تشریح کند.

مکانیزم و مراحل انعقاد را شرح دهد.

مسیرهای داخلی و خارجی انعقاد را تشریح کرده و واکنشهای متقابل بین این مسیرها را توضیح دهد.

فاکتورهای انعقادی را لیست کرده و نقش آنها را در انعقاد خون تشریح نماید.

مکانیزم های ضد لخته را توضیح دهد.

اختلالات هموستاز را لیست کرده و هر کدام را تشریح نماید.

ترومبوآمبولی را تشریح نماید.

آزمایشهای مورد استفاده برای بررسی سیستم انعقادی را نام برده و ارزش تشخیصی هر کدام را توضیح دهد.

مکانیزم اثر داروهای ضد انعقاد را توضیح دهد.

۵-۱- هموستاز و انعقاد خون

روند هموستاز[1]، موجب حفظ ثبات عروق و جلوگیری از خونریزی در عروق آسیب دیده می‌شود. اگر روند انعقاد دچار آسیب شود، خونریزی رخ می‌دهد. اگر انعقاد، بیش از حد فعال باشد، ترومبوز و عوارض ناشی از آن روی می‌دهد. بنابراین پاسخ انعقادی باید به صورت سریع و دقیق اعمال شود که علاوه بر اینکه جلوی خونریزی گرفته شود، همزمان با آن، عوامل ضد انعقادی به منظور پیشگیری از وقوع ترومبوز، روند انعقاد را محدود نمایند. سپس، لخته به طور فیزیولوژیک باید لیز شده و جریان خون، مجدداً برقرار گردد.

۵-۲- مکانیزم انعقاد

مکانیزم های انعقاد بسیار پیچیده بوده و شامل واکنش های موضعی عروق خونی، فعالیتهای متعدد پلاکتی، و واکنشهای فاکتورهای انعقادی می‌گردمی باشند. تنظیم روند انعقاد، توسط عوامل ضد انعقادی، مهارکننده ها و عوامل شروع کننده فیبرینولتیک انجام می‌شود. عوامل مؤثر در مکانیزم های انعقاد شامل موارد زیر است، که به تفضیل بحث می‌گردد:

I. انقباض عروق خونی

II. پلاکت ها (چسبندگی، فعال شدن، تجمع)

III. ثبات لخته توسط فاکتورهای انعقادی

IV. فیبرینولیز و مکانیزمهای ضد گسترش لخته

[1] Haemostasis

۵-۲-۱- مرحله اول: انقباض عروق خونی

اندوتلیوم عروق خونی، اولین سد دفاعی در مقابل خونریزی هستند. هنگامی که عروق خونی کوچک آسیب می‌بینند، انقباض عروقی فعال به منظور جلوگیری از خونریزی اتفاق می افتد. به این روند، انقباض عروقی[1] گفته می‌شود. این عمل، حتی در غیاب روند انعقادی نیز خونریزی را محدود می‌نماید؛ البته، حضور پلاکت ها نیز برای کنترل خونریزی ضروری است. صدمه عروقی عروق بزرگ و متوسط (آرتریول‌ها و ونول‌ها) نیاز به ترمیم جراحی دارد و با مکانیزم های انعقادی، خونریزی قطع نمی‌گردد. در عروق متوسط، مکانیزم های انعقادی به طور کامل برای ایجاد لخته ثابت لازم هستند. سطح داخلی تمام رگها را لایه ای از سلول‌های اندوتلیال سالم پوشانده است که خاصیت ضد انعقادی داشته و خون را در یک حالت سیال حفظ می‌کنند. علت این امر آن است که این سلول‌ها موادی مانند پروستاسایکلین و نیتریک اکساید (NO) را ترشح می‌کنند که مهارکننده قوی پلاکت‌ها هستند. این دو ماده موجب وازودیلاتاسیون سلول‌های عضله صاف رگ و در نتیجه، افزایش جریان خون شده و میزان تماس پلاکت‌ها را به دیواره رگ به حداقل می‌رسانند. همچنین، این دو ماده مانع از تجمع پلاکتی[2] می‌شوند.

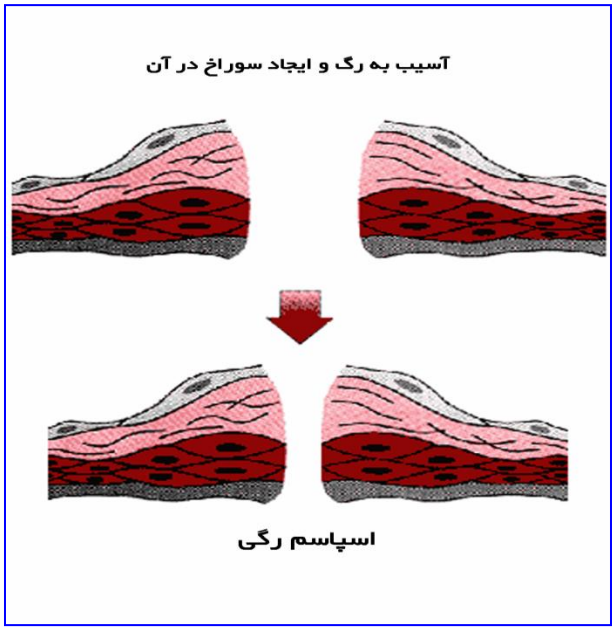
مکانیزم دقیق انقباض عروقی به دنبال آسیب، نامعلوم است، ولی به نظر می‌رسد عوامل بسیاری چون موارد زیر، در ایجاد آن دخالت داشته باشند:

۱) فاکتورهای اوتاکوییید[3] آزادشده از بافتها و سلول‌های آسیب دیده اندوتلیوم، مانند ترومبوکسان A2 و سروتونین،

۲) اسپاسم میوژنیک موضعی،

۳) رفلکس عصبی ناشی از درد و کشش؛

عملاً، انقباض میوژنیک موضعی نقش مهمتری را در این مورد ایفا می‌کند؛ ولی از سوی دیگر، عوامل شیمیایی منقبض‌کننده عروق مانند ترومبوکسان A_2 که از پلاکت‌های آسیب دیده آزاد می‌شوند نیز در انقباض عروق کوچک دخالت دارند. انقباض رگ، با کاهش فشار و جریان خون در رگ آسیب دیده، زمینه را برای کاهش خونریزی و تشکیل میخ (توپی) پلاکتی[4] در رگ آسیب دیده، زمینه را برای کاهش خونریزی و تشکیل میخ پلاکتی مهیا می‌سازد. هر چه شدت ضربهٔ وارده به رگ آسیب دیده بیشتر باشد، انقباض آن قوی‌تر و طولانی‌تر خواهد بود که می‌تواند به دلیل فعال‌ترشدن رفلکس‌های میوژنیک عضلات صاف جدار عروق باشد (شکل ۱- ۵).



شکل ۱-۵) شکل شماتیک آسیب به رگ و اسپاسم فعال رگ

[1] Vasoconstriction
[2] Platelet Aggregation
[3] Autacoid
[4] Platelet plug

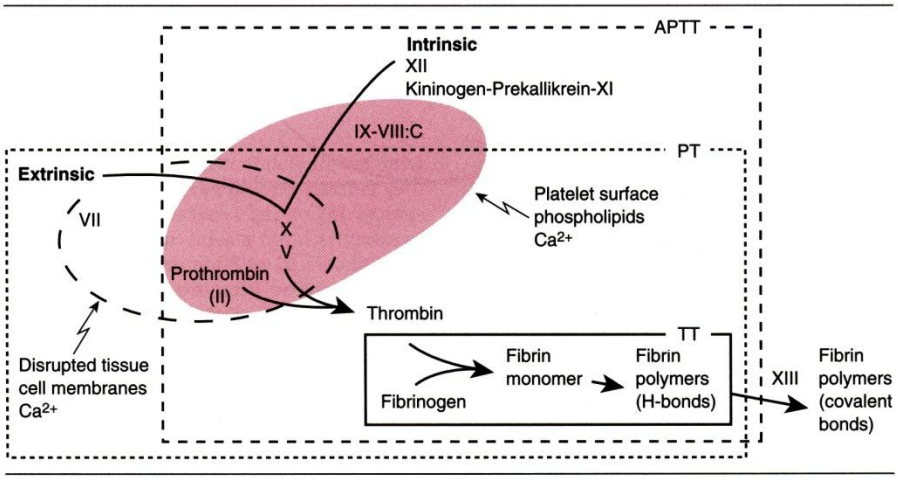
هنگامی که سلول‌های اندوتلیال و ماتریکس آن دچار ضایعه شوند، خون در جریان داخل رگ، با ماتریکس زیر اندوتلیال (به خصوص کلاژن) تماس می یابد و باعث فعال شدن پلاکت می‌گردد. تنگ شدن هم‌زمان عروق، می تواند ناشی از آزادشدن فاکتورهای اوتاکوییدی باشد که از پلاکتهای فعال شده، آزاد می‌شوند. اندوتلیوم عروق مستقیماً توسط ۴ فرآیند هموستاز را فعال می کنند:

۱. به طور اولیه، انقباض سریع عروق و کاهش جریان خون برای بیش از نیم ساعت، موجب تماس بیشتر پلاکت ها و فعال شدن آنها و فاکتورهای انعقادی می‌شود.
۲. چسبیدن پلاکت ها به بافت همبند زیر اندوتلیال و تجمع پلاکتی، باعث آزادشدن ترومبوکسان A2، سروتونین، و اپی نفرین می‌شود.
۳. فعال شدن فاکتورهای انعقادی (هر دو مسیر داخلی و خارجی انعقاد) باعث تشکیل فیبرین می گردد.
۴. با آزادشدن پلاسمینوژن بافتی، سیستم فیبرینولیتیک، فعال شده و فیبرینولیز اتفاق می افتد.

در صورت وجود التهاب یا بیماریهای عروقی و تخریب عروق، سیستم انعقاد به طور ناصحیح، فعال شده و به بافتها صدمه می‌رساند. عوالی که باعث عملکرد ناصحیح اندوتلیوم عروق می‌شوند عبارتند از: برخی از سایتوکاین های فعال در سیستم ایمنی (همچون فاکتور نکروزدهنده توموری- آلفا[1] و اینترلوکین- یک[2]) ، عفونتهای ویروسی، توکسین باکتری‌ها، کلسترول، و لیپوپروتئین های اکسیداتیو.

۵-۲-۲- مرحله دوم: تشکیل میخ پلاکتی

موضوع چسبیدن پلاکت ها به اندوتلیوم عروق و تجمع پلاکتی و تشکیل میخ پلاکتی[3]، در قسمت عملکرد پلاکت ها به تفصیل بحث گردید (شکل ۲-۵).



شکل ۲-۵) پلاکت و انعقاد

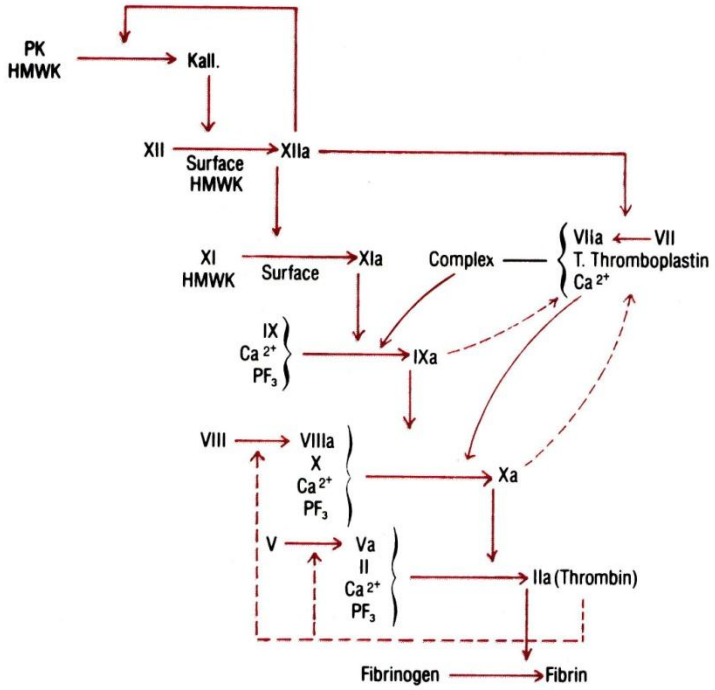
۵-۲-۳- مرحله سوم: ثبات لخته توسط فاکتورهای انعقادی

مکانیزم لخته شدن خون که مسئول تشکیل فیبرین است، از طریق یک سری از واکنشهای پیچیده و متوالی به انجام می رسد که طی آنها، آنزیمهای غیر فعال به صورت فعال در می آیند و آنزیمهای فعال‌شده، به نوبه خود، سایر آنزیم‌های غیر فعال را فعال می‌کنند. در لخته شدن خون، واکنش اصلی، تبدیل فیبرینوژن محلول به فیبرین نامحلول (شکل ۳- ۵) است. این روند، از طریق آزادشدن دو زوج پلی پپتید از هر

[1] Tumor necrosis factor-alpha, TNF-alpha
[2] Interleukin-1, IL-1
[3] Platelet plug

ملکول فیبرینوژن به انجام می رسد؛ آنگاه بخش باقیمانده که مونومر فیبرین نام دارد، با سایر مونومرهای فیبرین، پلیمریزه شده و فیبرین را تشکیل می دهد. فیبرین در ابتدا یک شبکه سست از رشته‌های در هم پیچیده است؛ اما بر اثر تشکیل پیوندهای عرضی کووالانسی، به یک مجموعه متراکم و فشرده تبدیل می گردد. کاتالیزور این واکنش اخیر، فاکتور XIII فعال است و نیاز به یون کلسیم دارد.
تبدیل فیبرینوژن به فیبرین، به وسیله ترومبین کاتالیز می‌شود. ترومبین یک آنزیم سرین پروتئاز[1] است که از پیشاهنگ موجود در گردش خون خود یعنی پروترومبین (فاکتور II) در اثر عمل فاکتور X فعال، و کوفاکتور آن فاکتور V فعال، یون کلسیم و فسفولیپید پلاکتی تشکیل می گردد. ترومبین، اعمال اضافی دیگری دارد که شامل فعال کردن پلاکت‌ها، سلول‌های اندوتلیال و لکوسیت‌ها است. ترومبین همچنین موجب فعال شدن فاکتورهای انعقادی شماره V، VIII، و XI می‌شود و به صورت فیدبک مثبت، تشکیل خود را تقویت می‌کند. ترومبین همچنین موجب فعال شدن فاکتور XIII می‌شود (شکل ۳- ۵).

فاکتور X را می توان به وسیله واکنشهایی فعال کرد که از طریق یکی از دو مسیر (مسیر داخلی یا مسیر خارجی انعقاد) به انجام می رسند.
۵-۲-۳-۱- مسیر داخلی انعقاد: واکنش ابتدایی در مسیر داخلی انعقاد، تبدیل فاکتور XII غیر فعال به فاکتور XII فعال است. این تبدیل را که توسط کینینوژن با وزن ملکولی بالا و کالیکرئین[2] کاتالیز می‌شود می توان در خارج از بدن به وسیله قراردادن خون در معرض سطوح تر شونده دارای بار الکتریکی از قبیل شیشه و فیبرهای کلاژن ایجاد کرد. این فاکتور در داخل بدن هنگامی فعال می‌شود که خون در معرض فیبرهای کلاژن زیر اندوتلیوم رگهای خونی قرار می گیرد. آنگاه فاکتور XII فعال شده، فاکتور XI غیر فعال را فعال می‌کند و فاکتور XI فعال شده، فاکتور IX غیر فعال را فعال می نماید.



شکل ۳- ۵) آبشار انعقادی: فاکتور IX فعال شده با فاکتور VIII فعال، یک کمپلکس تشکیل می دهد. فاکتور VIII هنگامی فعال می‌گردد که از فاکتور فون ویلبراند مجزا شود. کمپلکس IX فعال شده و فاکتور VIII فعال شده، فاکتور X را فعال می‌کنند. فسفولیپیدهای آزادشده از پلاکت‌های تجمع یافته (PL) و یون کلسیم، برای فعال شدن کامل فاکتور X ضروری هستند.

[1] Serine protease
[2] Kallikrein

۵-۲-۳-۲- مسیر خارجی انعقاد: این مسیر، با آزادشدن فاکتور بافتی (TF) آغاز می‌شود. این فاکتور، یک مخلوط پروتئینی- فسفولیپیدی است که فاکتور VII را فعال می‌کند. TF و فاکتور VII فعال شده، فاکتورهای IX و X را فعال می‌کنند. در حضور فسفولیپید پلاکتی، یون کلسیم، و فاکتور V فعال، فاکتور X فعال شده تبدیل پروترومبین را به ترومبین کاتالیز می‌کند.

۵-۲-۳-۳- واکنش متقابل بین مسیرهای خارجی و داخلی انعقاد

همانطور که در شکل ۲-۵ نشان داده شده است، بعد از پاره‌شدن رگهای خونی، لخته شدن خون، توسط هر دو مسیر داخلی و خارجی انعقاد به طور هم‌زمان شروع می‌شود. فاکتور بافتی، مسیر خارجی را شروع می‌کند؛ در حالی که تماس فاکتور XII و پلاکت‌ها با کلاژن موجود در دیواره رگ، مسیر داخلی را شروع می‌کند.

یک اختلاف به ویژه مهم بین مسیرهای خارجی و داخلی آن است که مسیر خارجی می تواند یک ماهیت انفجاری داشته باشد و همین که شروع شد، سرعت وقوع آن فقط به وسیله مقدار فاکتور بافتی آزادشده از بافتهای آسیب دیده و همچنین به وسیله مقدار فاکتورهای X، VII و V در خون محدود می‌شود. در آسیب شدید بافتی، لخته شدن می‌تواند در زمانی به کوتاهی حدود ۱۶ الی ۱۷ ثانیه حادث گردد. مسیر داخلی، دارای پیشرفت بسیار آهسته تری است و معمولاً نیاز به ۱ تا ۶ دقیقه زمان برای ایجاد لخته دارد.

در تست‌های آزمایشگاهی انعقاد، بررسی مسیرهای داخلی و خارجی انعقاد که هر کدام منجر به تشکیل فاکتور X فعال می‌شوند بطور مجزا انجام می گیرد. باید متذکر شد که در شرایط داخل بدن، این امر صدق نمی‌کند؛ زیرا فاکتور IX که یک فاکتور مسیر داخلی است، می تواند توسط فاکتور VII که فاکتور مسیر خارجی است، فعال شود (شکل ۲- ۵) و لذا نمی‌توان این دو مسیر را مجزا از یکدیگر محسوب نمود. از سوی دیگر، بیمارانی هستند که به طور ارثی فاقد فاکتور XII و پری کالیکرئین و کینینوژن با وزن ملکولی بالا که فعال کننده مسیر داخلی می باشند، هستند؛ ولی این بیماران، مشکل خونریزی ندارند و لذا اهمیت فیزیولوژیکی مسیر داخلی در هموستاز مورد تردید است.

۵-۲-۳-۴- ساخت فاکتورهای انعقادی

فاکتورهای انعقادی، پروتئین هایی هستند با ۴ مشخصه زیر:

۱. کمبود تمام فاکتورها، تمایل به خونریزی را زیاد می‌کند، بجز فاکتور XII و پری کالیکرین.
۲. صفات فیزیکی و شیمیایی فاکتورها شناخته شده است.
۳. ساخت فاکتورها به پروتئین های دیگر، غیر وابسته است.
۴. فاکتورها را می‌توان در آزمایشگاه اندازه گیری کرد.

اکثر فاکتورهای انعقادی در کبد ساخته می‌شوند، به غیر از فاکتور VIII که به نظر میرسد علاوه بر کبد در سلول‌های اندوتلیال عروق و سلول‌های سیستم رتیکولواندوتلیال نیز تولید می‌گردند.

فاکتورهای X, IX, VII, II (گروه پروترومبین) در طی مراحل ساخت، وابسته به ویتامین K می‌باشند. در صورت کمبود ویتامین K، کمبود ساخت فاکتور و اختلال انعقادی به وجود می آید. ویتامین K، از منابع غذایی به دست آمده و بخش عمده آن، در روده توسط باکتری ها ساخته می‌شود. کارکرد اعضای این گروه از فاکتورهای انعقادی، توسط وارفارین[1] مهار می‌شود.

[1] Warfarin

Factor	Name	Alternate Terms
Coagulation Factors		
I	Fibrinogen	
II	Prothrombin	
V	Proaccelerin	Labile factor, Ac globulin
VII	Proconvertin	Stabile factor, SPCA
VIII	Antihemophilic factor (AHF)	Antihemophilic globulin (AHG), antihemophilic factor A
IX	Plasma thromboplastin component (PTC)	Christmas factor, antihemophilic factor B
X	Stuart factor	Stuart-Prower factor
XI	Plasma thromboplastin antecedent	PTA, antihemophilic factor C
XII	Hageman factor	Glass or contact factor
XIII	Fibrin stabilizing factor	FSF
Others	Prekallikrein	Fletcher factor
	High-molecular-weight (HMW) kininogen	HMW kininogen, Fitzgerald factor
	von Willebrand factor	Factor VIII–related antigen
	Fibronectin	
	Antithrombin III	
	Heparin cofactor II	
	Protein C	
	Protein S	

جدول ۵-۱) فاکتورهای انعقادی

کمبودهای ارثی فاکتورهای انعقادی، فرد را دچار خونریزی می‌کنند. شایع‌ترین این کمبودها، کمبود فاکتور VIII است که همراه با فاکتور فون ویلبراند در خون حرکت می‌کند و در صورت کمبود ارثی، بیماری هموفیلی به وجود می آید که همراه با خونریزیهای طولانی مدت به دنبال تروما، و حتی خونریزی خودبخود در مفاصل است.

سؤال: آقای ۴۰ ساله ای به علت سرطان روده بزرگ، جراحی شده است و قسمت اعظم روده بزرگ وی برداشته شده است. چند ماه بعد دچار خونریزی شده است. مشکل بیمار چیست؟

پاسخ: این فرد به علت برداشتن روده دچار کمبود ویتامین K شده است. بنابراین، میزان فاکتورهای انعقادی بیمار، کم شده است و سیستم انعقادی به درستی عمل نمی کند. پس دچار خونریزی شده است.

سؤال: دختر خانم ۱۰ ساله ای به علت خونریزیهای مکرر از بینی و دیر بندآمدن خونریزی از محل بریدگی، مراجعه نموده است. در آزمایشات انجام شده، تعداد پلاکت های خون وی در حد طبیعی می‌باشد. چه عللی برای توجیه مشکلات این بیمار، محتمل است؟

پاسخ: در صورت اختلال در لخته شدن خون، علاوه بر شمارش تعداد پلاکت های خون، بررسی عملکرد آنها نیز لازم است. در صورت طبیعی بودن تعداد پلاکت ها، باید عملکرد پلاکتی مورد بررسی قرار گیرد؛ زیرا ممکن است پلاکت‌ها دچار نواقصی باشند (نقص در گلیکوپروتئین های سطحی و نقص در آزادسازی گرانول های پلاکتی) که مانع از چسبیدن و تجمع آنها در محل آسیب بافتی می شوند.

۵-۲-۴- مرحله چهارم: فیبرینولیز و مکانیزم های ضد گسترش لخته

۵-۲-۴-۱- مکانیزم های ضد لخته شدن

تمایل خون به لخته شدن در داخل بدن به وسیله تعدادی از واکنشهای محدودکننده خنثی می‌شود. این واکنشها از لخته شدن خون در داخل رگها جلوگیری کرده و هرگونه لخته ای را که واقعاً تشکیل شود، منهدم می‌کنند. یکی از این واکنشها، واکنش متقابل بین اثر تجمع‌دهنده پلاکتی ترومبوکسان A_2 و اثر ضد تجمع پلاکتی پروستاسایکلین است که موجب می‌شود لخته ها در جدار رگهای آسیب‌دیده تشکیل شوند، اما مجرای رگها را بدون لخته نگاه می دارند.

به محض تشکیل میخ پلاکتی و تجمع فیبرین در داخل آن و پوشیده شدن قسمت آسیب‌دیده اندوتلیوم توسط میخ پلاکتی، چندین عامل محدودکننده انعقاد وارد عمل می‌شوند (شکل ۴- ۵). این عوامل عبارتند از: ۱- خنثی شدن عمل فاکتور بافتی VIIa به وسیله ماده مهارکننده مسیر فاکتور بافتی[1]، ۲- خنثی شدن عمل ترومبین به وسیله آنتی ترومبین III، ۳- غیر فعال شدن فاکتورهای Va و VIIIa توسط پروتئین C فعال شده و کوفاکتور آن (پروتئین S)، ۴- حل شدن لخته فیبرین توسط ماده فعال‌کننده پلاسمینوژن بافتی t-PA و اوروکیناز.

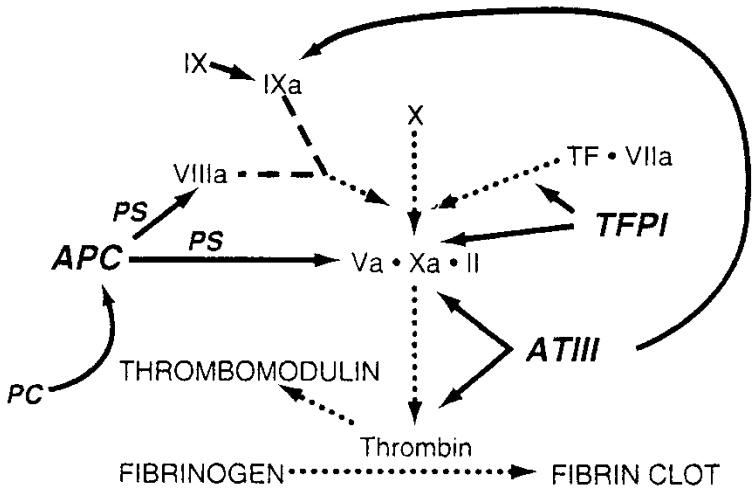
ماده مهارکننده مسیر فاکتور بافتی، از سلول‌های اندوتلیال، ترشح شده و علاوه بر مهار مسیر فاکتور بافتی VIIa، فاکتور X فعال شده را نیز غیر فعال می‌کند (شکل ۴- ۵).

ترومبینی که جذب رشته های فیبرین نمی‌شود، به زودی با آنتی ترومبین III ترکیب می شود و بعد از ۱۲ الی ۲۰ دقیقه بعد، غیر فعال می‌گردد.

آنتی ترومبین III یک مهارکننده پروتئازی موجود در گردش خون است که به سرین پروتئازهای موجود در سیستم انعقادی می چسبد و فعالیت آنها را به عنوان فاکتورهای انعقادی مهار می‌کند. این عمل چسبیدن، توسط هپارین تسهیل می‌شود. هپارین یک ماده ضد انعقادی طبیعی است و مخلوطی از پلی ساکاریدهای سولفاته با وزنهای ملکولی به طور متوسط ۱۵۰۰۰ تا ۱۸۰۰۰ می باشد. علاوه بر ترومبین، سایر فاکتورهای انعقادی که به وسیله هپارین مهار می‌شوند، عبارتند از فاکتورهای IX، X و XI (شکل ۴- ۵).

آندوتلیوم رگهای خونی نیز نقش فعالی در جلوگیری از گسترش لخته ها به داخل رگهای خونی طبیعی بازی می‌کند. تمام سلول‌های اندوتلیال به استثنای سلول‌های اندوتلیال در مویرگهای مغزی، ترومبومودولین، که یک پروتئین گیرنده ترومبین است، را تولید می‌کنند و آن را در سطح خود عرضه می نمایند. در جریان خون، ترومبین یک ماده انعقادی است که فاکتورهای V و VIII را فعال می‌کند؛ اما هنگامی که به ترومبومودولین می چسبد به صورت یک ماده ضد انعقادی در می آید؛ زیرا مجموعه ترومبومودولین- ترومبین، پروتئین C را فعال می‌کند (شکل ۴- ۵). پروتئین فعال شده همراه با کوفاکتور خود یعنی پروتئین PS، فاکتورهای Va و VIIIa را غیر فعال می سازد. پروتئین S عمل پروتئین C را تقویت می‌کند و وابسته به عمل ویتامین K می باشد.

[1] Tissue factor pathway inhibitor, TFPI



شکل۴-۵) مسیرهای ضد انعقادی داخل بدن: مجموعه کمپلکس ترومبین- ترومبومودولین، پروتئین C را فعال می‌کند. پروتئین C همراه با پروتئین S، فاکتورهای Va و VIII را غیر فعال می‌کنند.

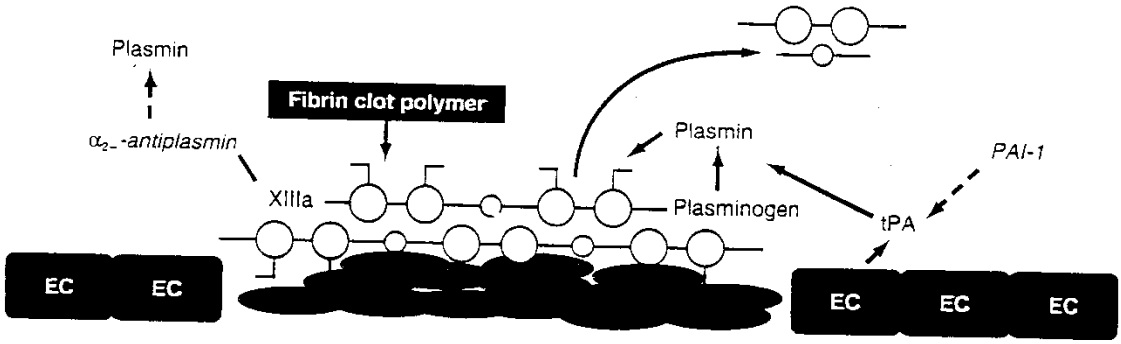
۵-۲-۴-۲- سیستم فیبرینولیز

پلاسمین (فیبرینولیزین)، بخش فعال سیستم فیبرینولیتیک را تشکیل می دهد. این آنزیم، فیبرین و فیبرینوژن را تجزیه کرده و موادی موسوم به فرآورده های حاصل از تجزیه فیبرینوژن را تولید می‌کند که ترومبین را مهار می‌کنند. پلاسمین به وسیله عمل ترومبین و یک اکتیواتور پلاسمینوژن بافتی (t-PA) که از اندوتلیوم آسیب دیده و سلول‌های اطراف ترشح می‌شود، از پیشاهنگ غیر فعال خود یعنی پلاسمینوژن، تشکیل می‌گردد (شکل ۵- ۵). پلاسمینوژن همچنین توسط اکتیواتور پلاسمینوژن اوروکینازی (u-PA) فعال می‌شود.

رسپتورهای پلاسمینوژن روی سطح بسیاری از سلول‌ها وجود دارند و روی سلول‌های اندوتلیال به وفور یافت می‌شوند. همانطور که در شکل ۲- ۵ نشان داده شده است، هنگامی که پلاسمینوژن به رسپتورهای خود چسبید، فعال می‌شود. مکانیزم فعالیت فیبرینولیتیک داخل رگی پلاسمینوژن در اثر تعادل بین فعال‌کننده های پلاسیمنوژن مانند t-PA و u-PA از یک طرف، و مهارکننده های آن مانند مهارکننده اکتیواتور پلاسمینوژن- ۱[1] و α_2- آنتی پلاسمین، صورت می پذیرد. تنظیم عمل فیبرینولیز در سطح اندوتلیال انجام می گیرد. ماده PAI-1 نسبت به t-PA به مقدار زیادتری در جریان خون وجود دارد و عمل t-PA را مهار می‌کند. مهار پلاسمین توسط α_2 آنتی پلاسمین انجام می‌شود.

در محل ضایعه رگ و تشکیل میخ هموستاتیک که شامل پلاکت‌ها و رشته های فیبرین می باشد، لخته در اثر فاکتور XIII فعال، محکم می‌شود (شکل ۵- ۵). فاکتور XIIIa همچنین به α_2 آنتی پلاسمین متصل می‌شود تا لخته را از فیبرینولیز توسط پلاسمین حفظ کند. در همان حال، اندوتلیوم سالم مجاور، ماده فعال کننده پلاسمینوژن بافتی را ترشح می‌کند (t-PA). این ماده با غیرفعال کردن PAI-1، پلاسمینوژن مربوط به لخته را به پلاسمین تبدیل می‌کند که در نهایت، منجر به تجزیه لخته و آزادشدن پپتیدهای محلول فیبرین و D- دایمر[2] می‌شود. وجود D- دایمر در جریان خون نشان دهنده فیبرینولیز فعال است. لازم به توضیح است که ماکروفاژها نیز عمل فیبرینولیز انجام می دهند؛ اما از روشی به نام پروتئولیز لیزوزومی که شامل پلاسمین نمی‌شود.

[1] PAI-1
[2] D-dimer



شکل ۵- ۵) تعادل بین تشکیل لخته و فیبرینولیز: فاکتور XIII فعال موجب محکم شدن لختـه در ناحیـه آسـیب‌دیـده رگ مـی‌شـود. آنتی‌پلاسمین α_2 و ماده مهارکننده اکتیواتور پلاسمینوژن (PAI-1) موجب حفظ لخته می‌شوند، و از سـوی دیگـر، مـاده فعـال کننـده پلاسمینوژن بافتی (tPA) که از اندوتلیال سالم ترشح می‌شود، موجب تبدیل پلاسمینوژن به پلاسمین و در نهایت، تجزیه پلی مرهـای فیبرین می‌شود. وجود D – دایمر فیبرین در جریان خون، نشان‌دهنده فیبرینولیز می باشد.

۵-۳- اختلالات هموستاز

۵-۳-۱- اختلال عملکرد پلاکتها

اختلالات عملکرد پلاکت‌ها، اکثراً ارثی بوده و گاهی اکتسابی می باشند. اختلالات ارثی پلاکت‌ها می توانند به علت نقایص انتخابی گلیکوپروتئین‌های غشای پلاکت‌ها (گیرنده‌ها)، یا بیماریهای همراه با اختلالات گرانول‌های پلاکتی باشند. سندرم برنارد- سولی‌یر[۱] (کمبود گلیکوپروتئین Ib [۲]، که گیرنده فاکتور فون ویلبراند است) و ترومباستنی گلانزمن[۳] (کمبود گلیکوپروتئین IIb/IIIa، که گیرنده فیبرینوژن است)، دو بیماری ناشی از اختلال در گلیکوپروتئین‌های غشای پلاکت‌ها هستند. اختلالات اکتسابی عملکرد پلاکت‌ها معمولاً به علت مصرف داروها (به عنوان مثال، داروهای خانواده آسپرین) بروز می‌کنند، یا همراه با بیماریهای خونی (نظیر ترومبوسیتوزیس اولیه[۴]) و لوسمی ها دیده می‌شوند.
بیماران متبلا به اختلال عملکرد پلاکتی، عموماً در صورت خونریزی، با اینکه تعداد پلاکت‌هایشان کم نیست، ولی نیاز به تزریق پلاکت دارند. اختلال عملکرد پلاکتی و بررسی تجمع پلاکتی، با آزمایش Platelet Aggregation Test تشخیص داده می‌شود.

۵-۳-۲- اختلال مرحله دوم هموستاز

در مرحله دوم هموستاز، فعال شدن فاکتورهای انعقادی منجر به ایجاد ترومبوز (لخته) می‌شود. این لخته ابتدا سست و کم دوام بوده و توسط فاکتور XIII تبدیل به لخته بادوام می‌شود. لخته توسط سیستم فیبرینولیز در عرض چند روز حل شده و مسیر رگ مجدداً باز می‌شود. در صورت کمبود فاکتورهای انعقادی، ایجاد لخته مختل شده و در صورت کمبود فاکتور XIII لختهٔ تولیدشده به فرم سست و کم دوام بوده و سریعاً توسط سیستم فیبرینولیز حل می‌شود. در این موارد، بیمار، مستعد خونریزی بوده و با فاصله چند ساعت تا چند روز بعد از تروما خونریزی می‌کند. در صورتی که سیستم فیبرینولیز بیش از حد فعال باشد با وجود اینکه سیستم انعقاد نرمال بوده و لخته تولید شده از نوع با دوام می باشد، لیکن لخته توسط سیستم فیبرینولیز پیش فعال[۵] حل شده و خونریزی چند ساعت تا چند روز بعد از تروما بوجود می آید.
کمبود فاکتورهای انعقادی می تواند ارثی یا اکتسابی باشد. در موارد ارثی، معمولاً کمبود یک فاکتور وجود دارد و به ندرت، دو یا چند فاکتور به طور ارثی دچارکمبود می‌باشند. موارد شایع کمبود فاکتورهای انعقادی مادرزادی شامل کمبود فاکتورهای VIII و IX بوده و وابسته به کروموزوم X می باشند. بنابراین، بیماری در افراد مذکر دیده شده و افراد مؤنث خانواده بیمار به عنوان ناقل عمل می‌کنند. کمبود فاکتور XII از نظر بالینی

[1] Bernard-Soulier syndrome, BSS

[۲] نام دیگر این گلیکوپروتئین، CD42 است.

[3] Glanzman's thrombasthenia
[4] Essential Thrombocythemia
[5] Hyper fibrinolysis

منجر به خونریزی نمی‌شود؛ هر چند از نظر آزمایشگاهی و در لوله آزمایش، فاکتور XII برای ایجاد لخته لازم است، لیکن کمبود آن علائم خونریزی نمی دهد.
کمبود ارثی فاکتورهای XI، VII ، X، II ، V ، I به ندرت دیده شده و این بیماران در معرض خطر خونریزی هستند. کمبود ارثی فاکتور XIII منجر به خونریزی با تأخیر می‌شود و از علائم همراه دیگر، کمبود فاکتور اختلال در بهبود زخم می باشد که نشان می دهد فاکتور XIII علاوه بر انعقاد، در مسائل دیگر مانند ترمیم بافتی نیز مورد نیاز است.
کمبودهای اکتسابی فاکتورهای انعقادی، به طور شایع در بیماران مبتلا به نارسائی کبد، کمبود ویتامین K، مصرف کنندگان داروهای مهارکننده ویتامین K، مصرف شدن بیش از حد فاکتورهای انعقادی در عروق (مثلاً در موارد انعقاد داخل عروقی منتشر[1])، رقیق شدن فاکتورها (مانند تزریق مقدار فوق العاده زیاد خون در مدت بسیار کوتاه)، دیده می‌شود. در این بیماران، معمولاً چندین فاکتور دچار کمبود هستند؛ لیکن شدت کمبود فاکتور VII بیش از فاکتورهای دیگر می‌باشد.

سؤال: پسر بچه ای دوماهه، به علت خونریزی از محل ختنه مراجعه نموده است. او تا چند ساعت پس از عمل، مشکلی نداشته است. پسر خاله بیمار، دچار کمبود فاکتور VIII است و بیماری هموفیلی دارد. تشخیص شما چیست؟
پاسخ: نظر به اینکه پسرخاله بیمار، مبتلا به هموفیلی است و انتقال بیماری هموفیلی، وابسته به کروموزوم X می باشد، لذا احتمالاً مادر این کودک، ناقل ژن هموفیلی است و فرزند پسر وی به بیماری هموفیلی مبتلا است.

۵-۳-۳- ترومبوآمبولی ها

سیستم هموستاز، وظیفه حفظ سیلان خون را به عهده دارد. در صورت خونریزی، سیستم هموستاز با ایجاد لخته مانع خونریزی می‌شود. فعالیت بیش از حد سیستم هموستاز، منجر به ایجاد لخته نابجا شده و عوارضی را به وجود می آورد. فاکتورهای مؤثر در ایجاد لخته نابجا عبارتند از: صدمه به سلول‌های اندوتلیال عروق، استاز جریان خون، و پرکاری سیستم انعقادی[2].
صدمه به عروق به دنبال عواملی چون تروما، واسکولیت‌ها، التهابات، و تأثیر عوامل ایمونولوژیک دیده می‌شود. استاز خون در بیماران مبتلا به نارسائی قلب، نارسائی عروق وریدی، کم تحرکی، و در شرایط استراحت مطلق و طولانی، و همچنین مسافرتهای طولانی دیده می‌شود. پرکاری سیستم انعقاد، بسیار پیچیده بوده و فقط در دهه های اخیر توانائی تشخیص آن به وجود آمده است. اختلال و موتاسیون در فاکتورهای انعقادی، کمبود فاکتورهای ضد انعقاد، افزایش فعالیت فاکتورهای انعقادی ثانویه به بیماریهایی مثل بدخیمیها، و شرایطی نظیر بارداری و مصرف داروهای ضد بارداری خوراکی می تواند منجر به پرفعالیتی سیستم انعقاد گردد.
به ایجاد لخته نابجا درعروق، ترومبوز گفته می‌شود. اگر ترومبوز از محل اولیه، جدا شود و در مسیر جریان خون به ارگان‌های دیگر برسد، آمبولی ایجاد می‌شود. آمبولی، ناشی از ترومبوز وریدها در شریان ریوی بوده و منجر به آمبولی ریه می‌گردد.
بیماران مبتلا به ترومبوز وریدی، دارای علائمی مثل افزایش فشار خون وریدی در سمت دیستال ورید درگیر، ادم، تورم، گرمی و درد عضو مبتلا می باشند، و گاهی در موارد شدید، در عضو مبتلا، جریان خون شریانی کاهش می یابد و عضو مبتلا، سرد و رنگ پریده می‌شود که بسیار خطرناک است.
ترومبوز وریدهای سطحی نیاز به درمان ضد انعقاد ندارند. ترومبوز وریدهای عمقی بر حسب مورد ممکن است نیاز به درمان ضد انعقاد داشته باشند. درمان با داروهای ضد انعقاد، مانع از گسترش ترومبوز می‌شود؛ لیکن برای انحلال ترومبوز باید از داروهای ترومبولیتیک استفاده نمود که موارد استفاده خاص خود را دارند.

[1] Disseminated intravascular coagulation, DIC
[2] Hypercoagulopathy

ترومبوزها، یک مشکل بزرگ بالینی هستند. ترومبوزها به ویژه در نقاطی تشکیل می شوند که جریان خون موجب می‌شود فاکتورهای انعقادی فعال شده، به جای شسته شدن در آن محل تجمع یابند. ترومبوزها همچنین در رگهایی از قبیل شریانهای کرونر مغزی، در نقاطی که در آنجا انتیما به وسیله پلاکهای آتروسکلروزی، آسیب دیده و همچنین روی نواحی آسیب دیده آندوکارد، ایجاد می‌شوند. ترومبوزها به کرات، جریان خون شریانی رابه اندامی که در آن تشکیل می‌شوند مسدود می سازند.

فقدان مادرزادی پروتئین C منجر به انعقاد داخلی رگی کنترل نشده گردیده و می تواند عامل مرگ در شیرخوارگی باشد. اگر این حالت، تشخیص داده شود و درمان با فرآورده های خونی غنی از پروتئین C انجام شود، نقص انعقادی از بین می رود. مقاومت نسبت به پروتئین C فعال شده نیز علت دیگر ترومبوز به شمار می رود و شایع است. این حالت، از یک موتاسیون نقطه ای در ژن فاکتور V ناشی می‌شود و مانع از این می گردد که پروتئین C فعال شده بتواند این فاکتور را غیر فعال کند. موتاسیونهای پروتئین S و آنتی‌ترومبین III که بروز ترومبوز را افزایش می دهند، نیز گزارش شده اند؛ اماشیوع کمتری دارند.

۵-۴- آزمایشهای انعقاد خون

برای بررسی سیستم هموستاز بیمارانی که سابقه خونریزی دارند، از آزمایشهای اندازه گیری زمان خونریزی[1]، زمان پروترومبین[2]، و زمان ترومبوپلاستین بافتی[3] استفاده می‌شود. بررسیهای تکمیلی دیگر عبارتند از: اندازه‌گیری فاکتورهای انعقادی ، و همچنین بررسی عملکرد پلاکتی.

۵-۴-۱- زمان خونریزی

"زمان خونریزی[4]"، عملکرد پلاکت و واکنش متقابل آن با دیواره عروق را بررسی می‌کند. به منظور اندازه گیری این زمان، معمولاً با ایجاد یک شکاف پوستی استاندارد، زمان لازم برای بندآمدن خونریزی در محل این شکاف به فاصله هر ۳۰ ثانیه بررسی می‌گردد. زمان لازم برای بندآمدن خون در این روش، معمولاً بین ۴ الی ۸ دقیقه است.

۵-۴-۲- زمان پروترومبین

زمان پروترومبین[5]، نموداری از مقدار کل پروترومبین در خون به دست می دهد. روش تعیین زمان پروترومبین به قرار زیر است:

خونی که از بیمار گرفته می‌شود، بلافاصله اگزالاته می‌شود تا هیچ مقداری از پروترومبین نتواند به ترومبین تبدیل شود. در مرحله بعد، مقدار زیادی یون کلسیم و فاکتور بافتی به طور ناگهانی با خون اگزالاته مخلوط می‌شود. یون کلسیم، اثر اگزالات را خنثی می‌کند و فاکتور بافتی، واکنش تبدیل پروترومبین به ترومبین را از راه مسیر خارجی لخته شدن، فعال می‌کند. زمان لازم برای انجام انعقاد، موسوم به "زمان پروترومبین" است؛ زیرا مدت این زمان به طور عمده توسط غلظت پروترومبین تعیین می‌شود. زمان پروترومبین طبیعی تقریباً حدود ۱۶ الی ۱۸ ثانیه است. تعیین زمان پروترومبین برای بررسی مسیر خارجی مورد استفاده قرار می‌گیرد. این تست بیشتر نسبت به کاهش فاکتورهای این مسیر یعنی فاکتور VII و همچنین مسیر مشترک که شامل فاکتورهای V، پروترومبین و X است حساس می‌باشد. به علت اینکه به غیر از فاکتور V، سایر فاکتورهای ذکرشده، وابسته به ویتامین K هستند؛ لذا PT آزمایش مناسبی برای مؤثربودن اثر وارفارین محسوب می‌شود.

[1] Bleeding time, BT
[2] Prothrombine time, PT
[3] Activated partial thromboplastin time, APTT
[4] Bleeding time, BT
[5] Prothrombin time, PT

۵-۴-۳- زمان ترومبوپلاستین فعال شده

از آزمایش "زمان ترومبوپلاستین فعال شده[1]"، برای بررسی عوامل مسیر داخلی انعقاد یعنی پری کالیکرئین، کینینوژن با وزن ملکولی بالا[2]، فاکتورهای XII، XI، IX، و VIII، و کمبود فاکتورهای مسیر مشترک، یعنی V، X، و پروترومبین استفاده می شود. البته همانطور که ذکر شد، کمبود PK، HMWK و XII موجب خونریزی نمی‌شود. این تست، از آغاز روند انعقاد مسیر داخلی تا مراحل پایانی تشکیل لخته را اندازه گیری میکند. این تست قادر به ارزیابی فاکتور VII و فاکتور XIII و عوامل ضد انعقاد نیست. در این آزمایش، به خون اگزالاته، یون کلسیم و فسفولیپید اضافه شده و سپس زمان انعقاد به همان روش زمان پروترومبین تعیین می‌گردد.

سؤال: فردی به علت خونریزی غیر طبیعی مراجعه کرده است. آزمایشات وی، PTT طولانی تر از طبیعی و PT نرمال را نشان می دهند. در این فرد، کمبود کدام یک از فاکتورهای انعقادی، عامل خونریزی نمی باشد؟
پاسخ: کمبود هرکدام از فاکتورهای VIII، IX، XII، و XI منجر به طولانی شدن PTT و PT نرمال می‌شود؛ لیکن کمبود فاکتور XII با خونریزی غیر طبیعی همراه نیست. بنابراین، کمبود فاکتور XII عامل خونریزی این بیمار نمی باشد.

سؤال: بیماری، ساعت ۱۱ صبح جراحی شده است. هنگام جراحی، خونریزی غیرطبیعی نداشته است. لیکن ساعت ۳ بعد از ظهر، دچار خونریزی از محل عمل جراحی شده است. در این بیمار، کدام مرحله از هموستاز، مختل است؟
پاسخ: همانطورکه می‌دانیم، هموستاز دو مرحله دارد. بیمارانی که دچار اختلال مرحله اول می باشند، با فاصله زمانی چندین ثانیه تا چندین دقیقه بعد از تروما (در اینجا، جراحی) خونریزی می‌کنند. بیمارانی که مبتلا به اختلال در مرحله دوم هموستاز (فاکتورهای انعقادی) هستند، با فاصله زمانی چندین دقیقه تا چندین ساعت بعد از تروما (در اینجا، جراحی) خونریزی می‌کنند. بنابراین، بیمار فوق دچار اختلال در مرحله دوم هموستاز می باشد.

۵-۵- جلوگیری از انعقاد خون در خارج از بدن

اگر چه خونی که از بدن خارج شدهمی‌شو و در یک لوله آزمایش شیشه ای نگاهداری می‌شود، به طور طبیعی طی حدود ۶ دقیقه لخته می‌گردد، خون جمع شده در یک محفظه پوشیده از سیلیکون[3] غالباً تا یک ساعت یا بیشتر منعقد نمی گردد. دلیل این تأخیر در منعقدشدن خون آن است که پوشاندن سطوح محفظه با سیلیکون، از فعال شدن تماسی پلاکت‌ها و فاکتور XII که دو عامل اصلی هستند که باعث شروع مکانیزم داخلی انعقاد خون می‌شوند، جلوگیری می‌کند. برعکس، محفظه شیشه ای ساده موجب فعال شدن تماسی پلاکت‌ها و فاکتور XII، و تولید سریع لخته می گردد.
هپارین را می توان برای جلوگیری از لخته شدن خون، هم در خارج از بدن و هم در داخل بدن به کار برد. هپارین، به ویژه در تمام اعمال جراحی که در آنها خون بعد از عبور از یک ماشین قلب و ریه مصنوعی یا یک کلیه مصنوعی به بدن شخص بر می گردد، به کار می‌رود.
مواد مختلفی که غلظت یون کلسیم در خون را کاهش می دهند، می توانند برای جلوگیری از انعقاد خون در خارج از بدن مورد استفاده قرار گیرند. به عنوان مثال، ترکیبات محلول در آب اگزالات که به مقدار بسیار کم با نمونه ای از خون مخلوط شوند، موجب رسوب اگزالات کلسیم از پلاسما شده و از این راه، غلظت یون کلسیم را آنقدر کاهش می دهند که انعقادخون دچار وقفه می‌شود.

سایر موادی که کلسیم را غیر یونیزه می‌کنند و برای جلوگیری از انعقاد خون به کار می روند، سیترات سدیم، آمونیوم یا پتاسیم هستند. یون سیترات با یون کلسیم در خون ترکیب شده و یک ترکیب غیر یونیزه کلسیم تشکیل می دهد و فقدان یون کلسیم از انعقاد خون جلوگیری می‌کند. مواد ضد انعقادی سیتراتی مزیت مهمی نسبت به موادضد انعقادی اکسالاتی دارند؛ زیرا اکسالات برای بدن سمی است در حالی که

[1] Activated partial thromboplastin time, APTT
[2] High molecular weight kininogen, HMWK or HK
[3] Siliconized

مقادیر متوسط سیترات را می توان به طور داخل وریدی تزریق کرد. بعد از تزریق، یون سیترات در ظرف چند دقیقه به وسیله کبد از خون گرفته شده و یا با پلیمریزاسیون، به گلوکز تبدیل می گردد، یا مستقیماً برای تولید انرژی متابولیزه می‌شود. در نتیجه، پانصد میلی لیتر خونی را که توسط سیترات سدیم، غیر قابل انعقاد شده، می توان معمولاً بدون پیدایش هرگونه اثرات نامطلوبی، در ظرف چند دقیقه به یک شخص گیرنده تزریق کرد. اما اگر کبد آسیب دیده باشد یا مقادیر زیادی خون یا پلاسمای سیتراته با سرعت بیش از حد (در کمتر از یک دقیقه) تزریق شوند، یون سیترات ممکن است با سرعت کافی از خون گرفته نشود و یون سیترات در این شرایط می تواند غلظت کلسیم را در خون مقدار زیادی کاهش دهد که می تواند منجر به تتانی و مرگ بر اثر تشنج گردد.

۵-۶- داروهای ضد انعقاد

در بعضی حالات ترومبوآمبولیک بهتر آن است که روند انعقاد به تأخیر انداخته شود. مواد ضد انعقادی مختلفی برای این منظور تهیه شده اند. موادی که از نظر بالینی مفیدتر هستند عبارتند از هپارین و کومارین‌ها.

۵-۶-۱- هپارین

همانطور که در بالا اشاره شد، هپارین یک ماده ضد انعقادی است که به طور طبیعی در بدن یافت می‌شود و عمل آنتی ترومبین III را تسهیل می‌کند. هپارین همچنین یک کوفاکتور برای آنزیم لیپوپروتئین لیپاز به شمار می‌رود. پروتئین فوق العاده قلیایی پروتامین، یک کمپلکس غیر قابل برگشت با هپارین تشکیل می دهد و در بالین برای خنثی‌کردن هپارین به مصرف می رسد. قطعات با وزن ملکولی پایین و همچنین قطعات با وزن ملکولی متوسط (یعنی حدود ۵۰۰۰ دالتون)،توسط فرآیند دپلیمریزاسیون هپارین تجزیه نشده، تولید شده اند و این هپارین‌های با وزن ملکولی پایین مصرف بالینی روزافزونی پیدا کرده اند؛ زیرا نیمه عمر طولانی تر دارند و پاسخ ضد انعقادی قابل پیش بینی تری از هپارین تجزیه نشده، تولید می‌کنند.

تزریق مقادیر نسبتاً کم یعنی ۰/۵ تا ۱ میلی‌گرم از هپارین به ازای هر یک کیلوگرم از وزن بدن موجب می‌شود زمان لخته شدن خون از مقدار طبیعی حدود ۶ دقیقه، به ۳۰ دقیقه یا بیشتر افزایش یابد. علاوه بر آن، این تغییر زمان لخته شدن به طور آنی انجام می‌شود و بدین وسیله، بلافاصله از توسعه بیشتر حالت ترومبوآمبولیک جلوگیری می‌کند یا آن را آهسته می‌سازد.

عمل هپارین تقریباً ۱/۵ تا ۴ ساعت طول می‌کشد. هپارین تزریق شده به وسیله آنزیمی در خون موسوم به هپاریناز منهدم می‌شود.

۵-۶-۲- کومارین‌ها

هنگامی که یک ضد انعقاد کومارینی همچونوارفارین به بیماری تجویز می‌شود، غلظت پلاسمایی پروترومبین و فاکتورهای VII، IX و X که همگی به وسیله کبد تشکیل می‌شوند، شروع به کاهش می‌کند. این موضوع نشان می دهد که وارفارین، یک اثر تضعیف‌کننده قوی روی تشکیل این مواد توسط کبد دارد. وارفارین به وسیله رقابت با ویتامین K بر سر محلهای واکنشی در روندهای آنزیمی برای تشکیل پروترومبین و سه فاکتور انعقادی دیگر، موجب این اثر می‌شود و از این راه، عمل ویتامین K را بلوکه می‌کند.

بعد از تجویز مقدار مؤثر وارفارین، فعالیت انعقادی خون در پایان ۱۲ ساعت، به ۵۰ درصد طبیعی؛ و در پایان ۲۴ ساعت، به ۲۰ درصد طبیعی خود می‌رسد. به عبارت دیگر، روند انعقاد بلافاصله دچار وقفه نمی‌شود؛ بلکه باید منتظر به مصرف رسیدن پروترومبین و سایر فاکتورهایی که از قبل در خون وجود داشتند، بماند. یک تا سه روز بعد از قطع درمان با ضد انعقادهای گروه کومارین، انعقاد خون به حال طبیعی باز می گردد.

سؤال: فردی به دنبال مصرف بیش از حد وارفارین، دچار خونریزی شدید و کشنده شده است. برای درمان این بیمار چه راه حلی پیشنهاد می‌کنید؟

پاسخ: همانطور که می دانیم، بعد از قطع وارفارین، چندین روز اثر آن باقی می ماند. بنابراین، قطع وارفارین به تنهایی برای این بیمار کافی نمی‌باشد. تجویز ویتامین K در عرض چندین ساعت می تواند اثر وارفارین را خنثی کند؛ ولی چون بیمار، خونریزی شدید و کشنده دارد، بنابراین علاوه بر قطع مصرف وارفارین، و همزمان با تجویز ویتامین K، با تجویز فاکتورهای انعقادی (FFP)، خونریزی بیمار کنترل می‌شود.

منابع:

1. Barrett K, Barman SM, Boitano S, Brooks H. Ganong's Review of Medical Physiology. 24th edition. Publisher: McGraw-Hill Education, 2012.
2. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th edition. Publisher: McGraw-Hill Professional; 2008.
3. Hall JE. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 13th edition. Publisher: W.B. Saunders; 2015.
4. Koeppen BM, Stanton BA. Berne & Levy Physiology. 6th Updated Edition. Publisher: Mosby; 2010.
5. Silverthorn DU. Human Physiology: An Integrated Approach. 6th edition. Publisher: Pearson; 2012.
6. Zaringhalam J, Rasteqar A, Ghasemi K (Translators). Human Physiology: An Integrated Approch (Silverthorne). Publisher: Sina Teb, Tehran, Iran; 2012.
7. Zaringhalam J. Rasteqar A. Blood Physiology. 2nd edition. Publisher: Sina Teb, Tehran, Iran; 2009.

فصل ششم
گروههای خونی، انتقال خون و پیوند بافت

اهداف آموزشی:

دانشجویان با مطالعه مطالب این مبحث قادر خواهند بود:

- گروههای خونی اصلی و فرعی را لیست کنند.
- نقش گروههای خونی اصلی و فرعی را در درمان و سلامت، تشریح نمایند.
- ساختار، ژنتیک، و ویژگیهای گروههای خونی اصلی را تشریح کنند.
- گروههای خونی Rh ناقص را نام برده و ویژگیهای آنها را توضیح دهند.
- انواع آزمایشهای مورد استفاده قبل از انتقال خون را لیست کرده و مکانیزم انجام هر کدام را توضیح دهند.
- سازگاریهای خونی بین مادر و جنین را نام برده و هر کدام را تشریح نمایند.
- انواع پیوند را لیست کرده و هر کدام را توضیح دهند.
- انواع پیوندهایی را که برای انسان به کار برده می شوند، لیست نمایند.
- مکانیزم های منجر به رد پیوند را توضیح دهند.

۶- گروههای خونی

۶-۱- گروه‌های خونی و انتقال خون

۶-۱-۱- تاریخچه

تا قبل از سال ۱۹۰۰ میلادی، کوشش‌هایی که برای انتقال خون به انسان صورت می‌گرفت، به نتیجه نرسیده و اکثراً منجر به مرگ گیرنده خون می‌شدند. اولین بار در سال ۱۹۰۰ میلادی، کارل لنداشتاینر[1]، آنتی‌ژن‌های گروه خونی ABO را کشف نمود. اگرچه با کشف سیستم گروه خونی ABO، تا حد زیادی واکنش‌های خطرناک ناشی از انتقال خون کاهش یافت، ولی به طور کامل نتوانست از این واکنش‌ها جلوگیری نماید. در سال‌های بعد، به تدریج تعداد بیشتری از آنتی‌ژن‌ها و گروه‌های خونی کشف شدند. تا سال ۲۰۱۴ میلادی، بیش از ۷۰۰ آنتی‌ژن اریتروسیتی شناخته شدند که در ۳۳ سیستم گروه خونی، سازماندهی گردیده‌اند (جدول ۱-۶).

[1] Karl Landsteiner

بیشتر بدانیم:

جدول ۱-۶) ترمینولوژی ژن‌های سیستم های گروه‌های خونی و محصولات ژن‌ها

Number	Name	Symbol	Number of antigens	Gene name(s)*	CD number	Chromo-some
001	ABO	ABO	4	*ABO*		9
002	MNS	MNS	46	*GYPA, GYPB, GYPE*	CD235	4
003	P1PK	P1	3	*A4GALT*		22
004	Rh	RH	54	*RHD, RHCE*	CD240	1
005	Lutheran	LU	20	*BCAM*	CD239	19
006	Kell	KEL	35	*KEL*	CD238	7
007	Lewis	LE	6	*FUT3*		19
008	Duffy	FY	5	*DARC*	CD234	1
009	Kidd	JK	3	*SLC14A1*		18
010	Diego	DI	22	*SLC4A1*	CD233	17
011	Yt	YT	2	*ACHE*		7
012	Xg	XG	2	*XG, CD99*	CD99	X/Y
013	Scianna	SC	7	*ERMAP*		1
014	Dombrock	DO	8	*ART4*	CD297	12
015	Colton	CO	4	*AQP1*		7
016	Landsteiner–Wiener	LW	3	*ICAM4*	CD242	19
017	Chido/Rodgers	CH/RG	9	*C4A, C4B*		6
018	H	H	1	*FUT1*	CD173	19
019	Kx	XK	1	*XK*		X
020	Gerbich	GE	11	*GYPC*	CD236	2
021	Cromer	CROM	18	*CD55*	CD55	1
022	Knops	KN	9	*CR1*	CD35	1
023	Indian	IN	4	*CD44*	CD44	11

Number	Name	Symbol	Number of antigens	Gene name(s)*	CD number	Chromo-some
024	Ok	OK	3	*BSG*	CD147	19
025	Raph	RAPH	1	*CD151*	CD151	11
026	John Milton Hagen	JMH	6	*SEMA7A*	CD108	15
027	I	I	1	*GCNT2*		6
028	Globoside	GLOB	1	*B3GALT3*		3
029	Gill	GIL	1	*AQP3*		9
030	RHAG	RHAG	4	*RHAG*	CD241	6
031	Forssman	FORS	1	*GBGT1*		9
032	JR	JR	1	*ABCG2*	CD338	4
033	Langereis	LAN	1	*ABCB6*		2
†	Vel	VEL	2	*SMIM1*		1

*Human Genome Organisation symbol; ISBT symbol is the same as the system symbol italicised.
†Not yet agreed by ISBT.

بیشتر بدانیم:

علاوه بر نقش آنتی ژن های گروههای خونی در انتقال خون و پیوند بافتها، واکنش‌هایی که در نتیجه ناسازگاری‌های بین گروه‌های خونی جنین و مادر و همچنین در انتقال خون ناسازگار اتفاق می‌افتند نیز شناخته شده‌اند که در نتیجه، موجب تکامل رشته‌ای به نام ایمونوهماتولوژی گردیده‌اند.

۶-۱-۲- دلایل مطالعه آنتی‌ژن‌های گروه‌های خونی

مطالعه آنتی‌ژن‌های گروه‌های خونی، از نقطه نظرهای زیر دارای اهمیت است:

۱) انتقال خون و فراورده‌های خونی (مانند فاکتورهای انعقادی و پلاکت) سازگار و بی خطر؛

۲) پزشکی قانونی: به عنوان مثال، مشخص‌نمودن گروه خونی شخص مظنون از روی آثار باقیمانده از وی در محل جرم، مانند خون، مو، و مایعات بدن؛

۳) حل اختلافات اصل و نسبی (اُبُوَت و بُنُوَت): با تعیین گروه خونی والدین و فرزند می‌توان والدین غیر واقعی را تشخیص داد[۱].
۴) مطالعه روش‌های جلوگیری از بروز ناسازگاری بین مادر و جنین؛
۵) پیوند اعضا: آنتی‌ژن‌های گروه خونی سیستم ABO، علاوه بر سطح گلبول‌های قرمز، بر روی بافت‌های بدن نیز قرار دارند (بر روی اکثر سلول‌های اپی‌تلیال، و همچنین سلول‌های اندوتلیال). توزیع این آنتی‌ژن‌ها در سطح بافت‌های بدن آنقدر وسیع است که به آنها، آنتی‌ژن‌های بافتی- خونی[۲] می‌گویند. این آنتی‌ژن‌ها مانند مجموعه آنتی‌ژن‌های اصلی سازگاری بافتی[۳]، در صورت عدم سازگاری، موجب رد سریع پیوند می‌شوند. سازگاری آنتی‌ژن‌های گروه خونی ABO بین دهنده و گیرنده بافت پیوندی، اولین شرط انجام پیوند بوده و قبل از انجام سایر آزمایش‌های لازم برای انتقال پیوند، انجام می‌شود.
۶) رابطه گروه‌های خونی و بیماری‌ها: امروزه، تحقیقات ایمونوهماتولوژی در مورد رابطه آنتی‌ژن‌های گروه‌های خونی و استعداد ابتلا به برخی از بیماری‌ها به ویژه بیماری‌های عفونی، اهمیت قابل توجهی پیدا کرده است؛ ولی نتایج بسیاری از این مطالعات با یکدیگر متناقض هستند. ضعف تعدادی از این مطالعات، عدم تطابق[۴] کامل و دقیق مورد و شاهد[۵] می‌باشد. در واقع می توان گفت علاوه بر نقش فیزیولوژیک آنتی‌ژن‌های گروه‌های خونی، بعضی از این آنتی‌ژن‌ها ممکن است شرایط مساعدی را برای ابتلای شخص نسبت به بعضی از بیماری‌ها به وجود آورند. به نظر می‌رسد بعضی از آنتی‌ژن‌های گروه‌های خونی، برای بعضی از میکروارگانیزم ها نقش گیرنده را ایفا نمایند و به وسیله این گیرنده‌ها، میکروارگانیزم وارد گلبول قرمز می‌شود.

- همراهی گروه خونی O با افزایش وخامت علایم بیماری وبا[۶]، در مطالعات متعددی نشان داده شده است.
- گروه خونی O، با زخم پپتیک، که آن هم به نوبه خود با عفونت هلیکوباکترپیلوری همراه است، ارتباط دارد. یک مکانیزم احتمالی برای این همراهی، از طریق یافته‌ای پیشنهاد شد که نشان می‌داد فوکوزیلاسیون گیرنده Leb برای هلیکوباکترپیلوری در مخاط معده، که در دارندگان گروه‌های خونی A یا B یافت می‌شود، موجب اختلال در اتصال باکتری به مخاط شده است. با این حال، عفونت هلیکوباکترپیلوری به روشنی تحت تأثیر نوع گروه خونی افراد قرار نمی‌گیرد.
- توانایی ترشح اجزای گروه‌های خونی در بزاق و سایر ترشحات، از نظر ژنتیکی بررسی شده است. اکثر افراد، این توانایی را دارند؛ اما حدود ۲۰ درصد اکثر جمعیتها، به دلیل وقوع جهش در ژن فوکوزیل ترانسفراز-۲[۷]، قادر به ترشح اجزای گروه‌های خونی در ترشحات بدن خود نیستند. مطالعات نسبتاً کوچک انجام شده، بیانگر آن هستند که عدم توانایی در ترشح آنتی‌ژن های گروه خونی ABO در داخل ترشحات بدن، با استعداد ابتلا به برخی از عفونت‌های باکتریایی و قارچی و مقاومت در برابر ابتلا به برخی از عفونت‌های شایع ویروسی همراه است. غیرترشحی‌بودن فرد، به وضوح با استعداد ابتلا به عفونت عودکننده دستگاه ادراری ارتباط دارد و مکانیزمی احتمالی برای آن نیز پیشنهاد شده است. به علاوه، خانم‌هایی که فاقد الل ژن ترشحی (Se) هستند، بیشتر در معرض عفونت تکراری دستگاه ادراری هستند. احتمال دارد که ملکول‌های محلول آنتی‌ژن‌های گروه خونی، با اتصال به باکتری ها، از اتصال آنها به سلول‌های پوششی بافت‌ها ممانعت به عمل می آورند (در ادامه این فصل، در مورد ژن ترشحی، توضیحات لازم ارایه شده است).
- مطالعات نشان داده‌اند افرادی که سابقه عفونت ادراری با میکروب *اشریشیا کلی*[۸] بیماریزا را بیش از دو بار در سال داشته اند، دارای آنتی‌ژن P1 گروه خونی سیستم P می‌باشند. باکتری اشریشیا کلی، عامل شایع عفونت های ادراری از طریق

[2] histo-blood group antigens
[3] Major histocompatibiligy complex, MHC
[4] Matching
[5] Cases and Controls
[6] Cholera
[7] Fucosylatransferase-2
[8] *Escherichia coli*

پیلی های[1] سطحی، به آنتی‌ژن قندی P1 متصل می‌شود. افرادی که آنتی‌ژن P1 را در سطح گلبول‌های قرمز دارند، دارای این آنتی‌ژن در سطح سلول‌های پوششی دستگاه ادراری نیز می‌باشند.

بیشتر بدانیم:

هر چند که با تعیین گروه خونی والدین و فرزند می‌توان والدین غیرواقعی را تشخیص داد، ولی نمی‌توان والدین حقیقی را تأیید کرد. امروزه، برای اثبات والدین حقیقی، دو راه وجود دارد:

الف) شناسایی مجموعه آنتی‌ژن‌های اصلی سازگاری بافتی (MHC) از طریق انجام آزمایش HLA Typing؛

ب) استفاده از روش انگشت‌نگاری DNA[2] یا DNA Typing: این روش، بسیار دقیق‌تر از روش HLA Typing است. ضمن اینکه احتمال اینکه یک فرد غریبه، بطور تصادفی، دارای تمام باندهای DNA پدر واقعی کودک باشد، حدود 10^{-9} تا 10^{-6} است که احتمال بسیار ناچیزی می‌باشد. روش انگشت‌نگاری DNA، اولین بار در سال ۱۹۸۴ توسط پروفسور آلک جفریز[3] در دانشگاه لیسستر[4] انگلستان ابداع شد و و سپس در سال ۱۹۸۶ در پزشکی قانونی این کشور به کار گرفته شد. در ایران نیز در مرکز تعیین هویت و کشف جرم آزمایشگاه مرکزی سازمان پزشکی قانونی کشور، از روش پیشرفته انگشت‌نگاری DNA استفاده می‌شود.

- مطالعات دیگر نیز نشان داده‌اند افرادی که دارای آنتی‌ژن P1 یا P^k هستند، بیشتر از افراد دارای آنتی‌ژن P_{null} در معرض عفونت های تکراری دستگاه ادراری و پیلونفریت[5] حاد می‌باشند. جالب‌ترین شکل همراهی گروه‌های خونی، ارتباط گروه خونی دافی[6] با استعداد ابتلا به مالاریای ناشی از آلودگی با *پلاسمودیوم ویواکس*[7] است. این انگل، آنتی‌ژن گروه خونی دافی را بعنوان گیرنده ای برای تهاجم تهاجم به اریتروسیت ها، مورد استفاده قرار می‌دهد. آنتی‌ژن گروه خونی دافی، یک گیرنده کموکایینی است. اکثر افریقایی های ساکن در جنوب صحرای افریقا[8]، فاقد گروه خونی دافی هستند زیرا برای موتاسیون در پروموتر[9] این ژن، هوموزایگوت می‌باشند. لذا این افراد، در برابر آلودگی به پلاسمودیوم ویواکس، کاملاً مقاومند. مشخص نیست که آیا ژنوتایپ‌های دافی، از ورود پلاسمودیوم ویواکس به افریقا محافظت کرده یا اینکه نوع دیگری از این انگل ولی با قدرت بیماریزایی بیشتر، زودتر افریقا را آلوده کرده است.
- آنتی‌ژن‌های سیستم گروه خونی ABO، در سطح بعضی از میکروب ها نیز وجود دارند. بنابراین، ارتباط بین این آنتی‌ژن‌ها و حساسیت در برابر میکروب‌ها نیز امروزه مورد بحث است. بررسی‌های آماری نشان داده‌اند که در افراد دارای گروه خونی A، ترومبوز[10]، و سرطان‌های معده، غدد بزاقی، کولون، رحم، گردن رحم، تخمدان، لوزالمعده، کیسه صفرا، کمی بیش از سایر گروه‌های خونی مشاهده می‌شود. همانطور که قبلاً نیز گفته شد، زخمهای معده یا اثنی عشر[11] در افراد دارنده گروه خونی O و افراد غیرترشحی (se/se) نسبت به سایر گروه‌های خونی، کمی بیشتر است. بیشتربودن میزان بروز سرطان های معده و کولون در افراد دارنده گروه خونی A، ممکن است به علت ظاهرشدن آنتی‌ژن فرسمن[12] در سطح سلول‌های سرطانی باشد. ساختمان آنتی‌ژن فرسمن با آنتی‌ژن گروه خونی A، مشابه است. افراد دارای گروه خونی A، فاقد آنتی‌بادی ضد آنتی‌ژن A هستند. احتمالاً این آنتی‌بادی در از بین‌بردن سلول‌های اولیه سرطانی نقش دارد. بنابراین، فقدان این آنتی‌بادی، زمینه را برای رشد این سلول‌ها فراهم می‌کند.

[1] Pili
[2] DNA Fingerprinting
[3] Alec Jeffreys
[4] Leicester
[5] Pyelonephritis
[6] Duffy
[7] *Plasmodium vivax*
[8] Sub-saharan
[9] Promoter
[10] Thrombosis
[11] Peptic ulcers
[12] Forssmann

- نقش شاخص‌های الیگوساکاریدی آنتی‌ژن‌های یکی از گروه‌های فرعی خونی به نام لوئیس[1] در ایجاد واکنش‌های التهابی نشان داده شده است. این قندها، در مهاجرت سلول های دفاعی (بویژه نوتروفیل ها و اتصال آنها به اندوتلیوم) در جریان التهاب، نقش دارند.

۶-۲- سیستم گروه خونی ABO

در انسان، سیستم گروه خونی ABO، از چهار فنوتایپ اصلی A، B، AB و O تشکیل شده است. نام هر یک از این چهار فنوتایپ، بر اساس نوع آنتی‌ژن‌هایی است که در سطح گلبول‌های قرمز وجود دارد: افراد با گروه خونی A، دارای آنتی‌ژن یا ایزوآگلوتینوژن[2] A هستند. افراد با گروه خونی B، دارای ایزوآگلوتینوژن B، و افراد با گروه خونی AB، دارای ایزوآگلوتینوژن‌های AB می‌باشند. افراد با گروه خونی O، هیچکدام از ایزوآگلوتینوژن‌های فوق را در سطح غشای گلبول‌های قرمز خود ندارند. دو ویژگی منحصر به فرد این سیستم گروه خونی که در سایر گروه‌های خونی، به این وسعت وجود ندارد، عبارتند از: ۱) وجود آنتی‌بادی بطور طبیعی بر ضد آنتی‌ژن‌های A و B در سرم افرادی که فاقد هر کدام از این آنتی‌ژن‌ها می‌باشند؛ ۲) پراکندگی وسیع آنتی‌ژن‌های ABO در سطح تمام بافت‌ها، حتی مو و ناخن. در تعداد زیادی از افراد، این آنتی‌ژن‌ها در ترشحات بدن نیز یافت می‌شوند.

هشتاد درصد آنتی‌ژن‌های گروه خونی ABO، از گلیکوپروتئین و ۲۰ درصد آنها، از گلیکولیپید درست شده‌اند. ژن‌های مربوط به آنتی‌ژن‌های گروه خونی ABO، به طور غیر مستقیم (از طریق کدکردن آنزیم‌ها)، شکل‌گیری این آنتی‌ژن‌ها را تحت کنترل دارند.

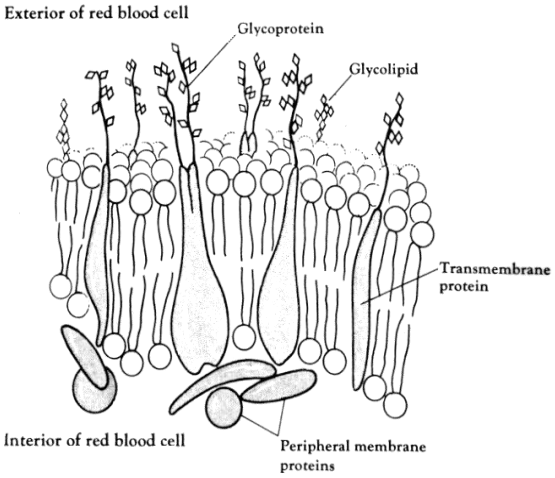
۶-۲-۱- مراحل شکل‌گیری آنتی‌ژن‌های سیستم گروه خونی ABO

در سطح خارجی و غشای گلبول‌های قرمز انسان، زنجیره‌های گلیکوپروتئینی و گلیکولیپیدی وجود دارند (شکل ۱- ۶). در این ساختمان‌ها، زنجیره‌های پلی ان- استیل لاکتوزآمین[3]، تحت تأثیر گلیکوزیلاسیون اختصاصی بافتی قرار گرفته و به آنتی‌ژن‌های سیستم گروه خونی ABO (یعنی ملکول‌ها یا آنتی‌ژن‌های A، B و H) تبدیل می‌شوند. بخش‌های آنتی‌ژنیک این ملکول‌ها، اپی‌توپ‌هایی از نوع قند (گلیکان[4]) هستند. این قندها، توسط آنزیم‌های گلیکوزیل ترانسفراز[5]، به بخش‌های انتهایی زنجیره‌های گلیکوپروتئینی و گلیکولیپیدی متصل می‌شوند. این آنزیم‌ها، که به وسیله ژن‌های به ارث رسیده مربوطه کد می‌شوند، از نظر فعالیت با یکدیگر متفاوتند.

در واقع، آنتی‌ژن‌های ABO، بر روی گلیکوپروتئین‌ها و گلیکولیپیدهای غشایی مستقر بر سطح گلبول‌های قرمز و سایر سلول‌های موجود در بسیاری از بافت‌ها، منجمله اندوتلیوم عروقی و انواعی از اپی‌تلیوم‌ها، عرضه می‌شوند. برخی از بافت‌ها همچنین فرم‌های محلول و ترشح‌شده این ملکول‌ها را به صورت گلیکان‌ها بر روی گلیکوپروتئین‌ها و گلیکولیپیدهای ترشح شده، و گلیکان های آزاد، سنتز می‌کنند. توانایی در ترشح ملکول‌های محلول حامل آنتی‌ژن‌های گروه خونی ABO (یعنی آنتی‌ژن‌های A، B و H)، بطور ژنتیکی و توسط الل‌های لوکوس Se تعیین می‌شود.

[1] Lewis
[2] Isoagglutinogen
[3] Poly-*N*-acetyllactosamine
[4] Glycan
[5] Glycosyltransferases

بیشتر بدانیم:



شکل ۱-۶) موقعیت گلیکوپروتئین‌ها و گلیکولیپیدها بر روی گلبول‌های قرمز

۶-۲-۲- ژن‌های مربوط به سیستم گروه خونی ABO

در سیستم گروه خونی ABO، سه لوکوس ژنی به نام های ABO، H و Se وجود دارد. هر کدام از این سه دسته ژن، به صورت اللی[1] و مستقل از یکدیگر عمل می‌کنند و دارای جایگاه ژنی[2] معینی به شرح زیر هستند:

لوکوس ABO، بر روی کروموزوم شماره ۹، و لوکوس های H و Se، بطور کاملاً متصل به یکدیگر و بر روی کروموزوم شماره ۱۹ قرار دارند. همه این لوکوس ها، کدکننده انواعی از آنزیم‌های گلیکوزیل ترانسفراز هستند.

۶-۲-۲-۱- ژن H

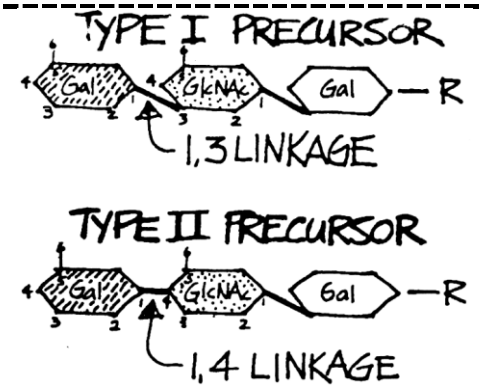
ژن H، آنزیم α1–2FucT H را کد می‌کند. این آنزیم که در پیش‌سازهای گلبول‌های قرمز عرضه می‌شود، قند فوکوز را به قند گالاکتوز (مستقر در انتهای زنجیره‌های گلیکوپروتئینی یا گلیکولیپیدی موجود بر سطح گلبول‌های قرمز) منتقل می‌کند. به الیگوساکاریدی که به این ترتیب به دست می‌آید (مجموعهٔ قند گالاکتوز و فروکتوز حاصله)، آنتی‌ژن H [مادهٔ H [3] یا ایزوآگلوتینوژن H] گفته می‌شود.

اکثر افراد، دارای حداقل یک ژن H می‌باشند (با ژنوتایپ H/H یا H/h). بنابراین بیشتر افراد قادر هستند آنتی‌ژن H را در سطح گلبول‌های قرمز خود تولید نمایند. در موارد نادری، شخص، فاقد ژن H می‌باشد (ژنوتایپ h/h). در این موارد، آنتی‌ژن H در سطح گلبول‌های قرمز این افراد ساخته نمی‌شود.

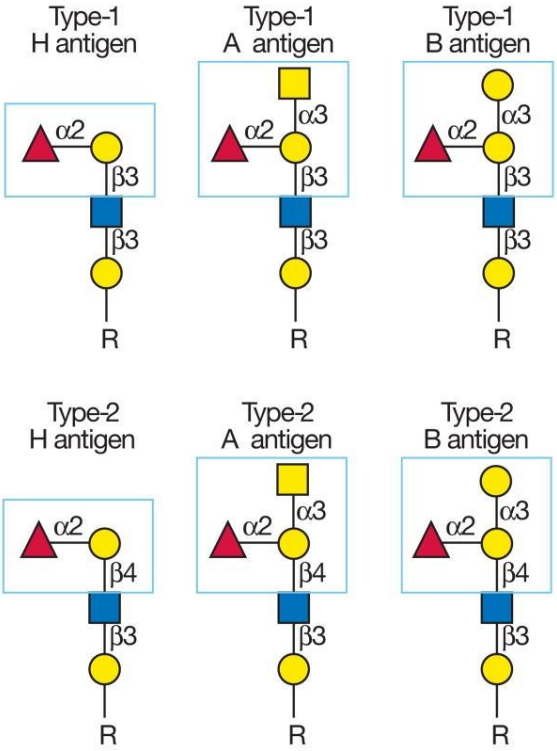
بیشتر بدانیم:

زنجیره الیگوساکاریدی ماده H، بر اساس اتصال کربن شماره یک گالاکتوز انتهایی به کربن شماره ۳ یا ۴ ان- استیل- دی- گالاکتوزآمین ماقبل خود، به دو نوع ۱ و ۲ تقسیم می‌شود: اگر اتصال، بین کربن‌های شماره ۱ و ۳ باشد، آن ساکارید را پیشتاز زنجیره H نوع ۱ و اگر اتصال، بین کربن‌های شماره ۱ و ۴ باشد، آن ساکارید را پیشتاز زنجیره H نوع ۲ می‌گویند (شکل ۲- ۶). در سطح گلبول‌های قرمز، منحصراً پیشتاز زنجیره الیگوساکاریدی نوع ۲ وجود دارد؛ ولی در سطح سلول‌های پوششی مخاط و برخی از غدد ترشح خارجی مانند غدد بزاقی، پیشتازهای نوع ۱ و ۲ ماده H وجود دارند. بنابراین، آنتی‌ژن‌های محلول A، B و H در مایعات و ترشحات بدن، از این دو نوع پیشتاز ساخته می‌شوند (شکل ۲- ۶و۳- ۶).

[1] Allelic
[2] Locus
[3] H substance



شکل ۲- ۶) پیوند بین کربن قندهای ماده اولیه H، که موجب تشکیل آنتی‌ژن‌های H نوع ۱ و ۲ می‌شود.



شکل ۳-۶) آنتی‌ژن‌های H، A و B (هر کدام در دو نوع ۱ و ۲)، که شاخص‌های آنتی‌ژنیک گروه‌های خونی O، A و B را تشکیل می‌دهند.

۶-۲-۲-۲- ژن‌های ABO

الل‌های ژنی موجود در لوکوس ABO عبارتند از: A، B و O (یا به ترتیب: I^A، I^B و i). الل‌های A و B هم بارز[1] بوده و در مقابل الل O، غالب هستند. این الل‌ها، انواعی از آنزیم‌های گلیکوزیل‌ترانسفراز را به شرح زیر کد می‌کنند:

- الل A، آنزیمی به نام آنزیم A یا آلفا- ان- استیل گالاکتوزآمین ترانسفراز[2] را کد می‌کند.

[1] Codominant
[2] Alpha-N-acetyl-galactosaminyltransferase

- الل B، آنزیمی به نام آنزیم B یا آلفا- گالاکتوزیل ترانسفراز[1] را کد می‌کند.
- الل O، آنزیم گلیکوزیل ترانسفراز فعالی را کد نمی‌کند. لذا به این الل، الل غیرفعال O نیز می‌گویند.

در صورتی که فرد، دارای ژنوتایپ H/H یا H/h باشد، پس از ساخته‌شدن آنتی‌ژن H در سطح گلبول‌های قرمز، بافت‌ها و همچنین در ترشحات بدن، گلیکوزیل‌ترانسفرازهایی که توسط الل‌های ژنی ABO کد می‌شوند آنتی‌ژن‌های H را به عنوان سوبسترا مورد استفاده قرار داده و شاخص‌های آنتی‌ژنیک گروه‌های خونی A یا B را به شرح زیر می‌سازند:

- آنزیم A، قند ان- استیل گالاکتوزآمین را به قند گالاکتوز موجود در آنتی‌ژن H متصل می‌کند. مجموعه آنتی‌ژن H و قند ان- استیل گالاکتوزآمین را آنتی‌ژن A (مادهٔ A یا ایزوآگلوتینوژن A) می‌نامند. افرادی که به طور همزمان، دارای ژنوتایپ‌های H/H یا H/h، و A/A یا A/O هستند، آنتی‌ژن‌های H و A را تولید می‌کنند. این افراد، دارای گروه خونی A هستند.
- آنزیم B، یک قند گالاکتوز را به قند گالاکتوز موجود در آنتی‌ژن H متصل می‌کند. مجموعه آنتی‌ژن H و این قند گالاکتوز را آنتی‌ژن B (مادهٔ B یا ایزوآگلوتینوژن B) می‌نامند. افرادی که به طور همزمان، دارای ژنوتایپ‌های H/H یا H/h، و B/B یا B/O هستند، آنتی‌ژن‌های H و B را تولید می‌کنند. این افراد، دارای گروه خونی B هستند.
- افرادی که دارای ژنوتایپ‌های H/H یا H/h بوده و هر دو الل A و B را نیز به ارث برده باشند (ژنوتایپ A/B)، علاوه بر آنتی‌ژن H، هر دو نوع آنتی‌ژن A و B را تولید می‌کنند. این افراد دارای گروه خونی AB هستند.
- افرادی که دارای ژنوتایپ‌های H/H یا H/h، و O/O باشند، به دلیل عدم تولید آنزیم گلیکوزیل ترانسفراز فعال، قادر نیستند آنتی‌ژن H را به ماده دیگری تبدیل کنند (به عبارت دیگر، آنتی‌ژن H آنها دست نخورده و تغییرنیافته باقی می‌ماند). این افراد، از بین سه آنتی‌ژن A، B و H، فقط آنتی‌ژن H را تولید می‌کنند. این افراد دارای گروه خونی O هستند (شکل‌های ۴-۶ و ۵-۶).

۶-۲-۲-۳- ژن Se

ژن *Se* یا ژن ترشحی[2] نیز همانند ژن *H*، نوعی آنزیم فوکوزیل ترانسفراز (*Se* α1–2FucT یا فوکوزیل‌ترانسفراز نوع ۲) را کد می‌کند. آنزیم کدشده توسط ژن *Se*، در سلول‌های اپی‌تلیال عرضه می‌شود و برای تولید آنتی‌ژن H به کار گرفته می‌شود. این آنزیم، برای تولید آنتی‌ژن H در پوشش اپی‌تلیومی لومن دستگاه‌های گوارش، تنفسی و تولیدمثل، و در غدد بزاقی، قند فوکوز را به قند گالاکتوز (مستقر در انتهای زنجیره‌های گلیکوپروتئینی یا گلیکولیپیدی موجود در محل) منتقل می‌کند.

ژن *Se*، دارای الل‌های Se و se می‌باشد. الل Se، یک نوع آنزیم فوکوزیل ترانسفراز را کد می‌کند؛ ولی الل se که فرم غیرفعال ژن *Se* است، آنزیمی را کد نمی‌کند. الل Se در برابر الل se، غالب است. حدود ۸۰ درصد افراد، دارای حداقل یک الل Se می‌باشند (با ژنوتایپ Se/Se یا Se/se). این افراد قادر هستند آنتی‌ژن‌های محلول سیستم ABO را در غدد ترشحی خود، تولید کرده و آنها را در مایعات بدن ترشح نمایند. به این افراد، ترشحی گفته می‌شود. حدود ۲۰ درصد از افراد جامعه، فاقد الل Se می‌باشند (ژنوتایپ se/se). در این موارد، آنتی‌ژن‌های محلول سیستم ABO در مایعات بدن این افراد منجمله بزاق، یافت نمی‌شود. به این افراد، اصطلاحاً غیرترشحی[3] گفته می‌شود. در واقع می‌توان گفت توانایی در ترشح ملکول‌های محلول حامل آنتی‌ژن‌های گروه خونی ABO (یعنی آنتی‌ژن‌های A، B و H)، بطور ژنتیکی و توسط الل‌های لوکوس *Se* تعیین و کنترل می‌شود.

[1] Alpha-galactosyltransferase
[2] Secretor
[3] Non-secretor

بیشتر بدانیم:

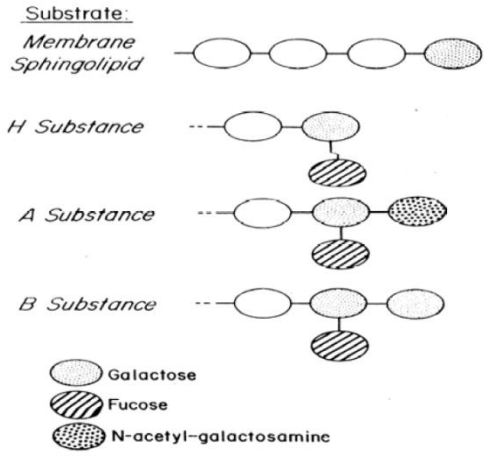
در پزشکی قانونی، از وضعیت ترشحی یا غیرترشحی بودن افراد، برای شناسایی مجرم استفاده می‌شود. برای پیداکردن گروه خونی مجـرمین، از آثار بیولوژیک بجامانده از آنان در محل وقوع جرم استفاده می‌شود. البته امروزه، تشخیص نهایی، با اسـتفاده از روش انگشـت‌نگـاری DNA یـا PCR [1] انجام می‌شود.

چند نکته:

– در صورتی که فرد دارای ژنوتایپ h/h باشد، از آنجا که قادر به تولید آنتی‌ژن H نیست، حتی در صورت به ارث‌بردن الل‌هـای A و یـا B نیـز قادر به تولید آنتی‌ژن‌های A و یا B نخواهد بود. این افراد دارای نوعی گروه خونی نادر به نام گروه خونی بمبئـی [2] (Oh) مـی‌باشـند. ایـن گـروه خونی، یکی از زیرگروه‌های فرعی گروه خونی O محسوب می‌شود.

– در سیستم ABO، ویژگی [3] ایمونولوژیک یا آنتی‌ژنیک و غالب هر گروه خونی، مربوط به آخرین ملکول قند زنجیـره الیگوسـاکاریدی در سـطح گلبول قرمز است

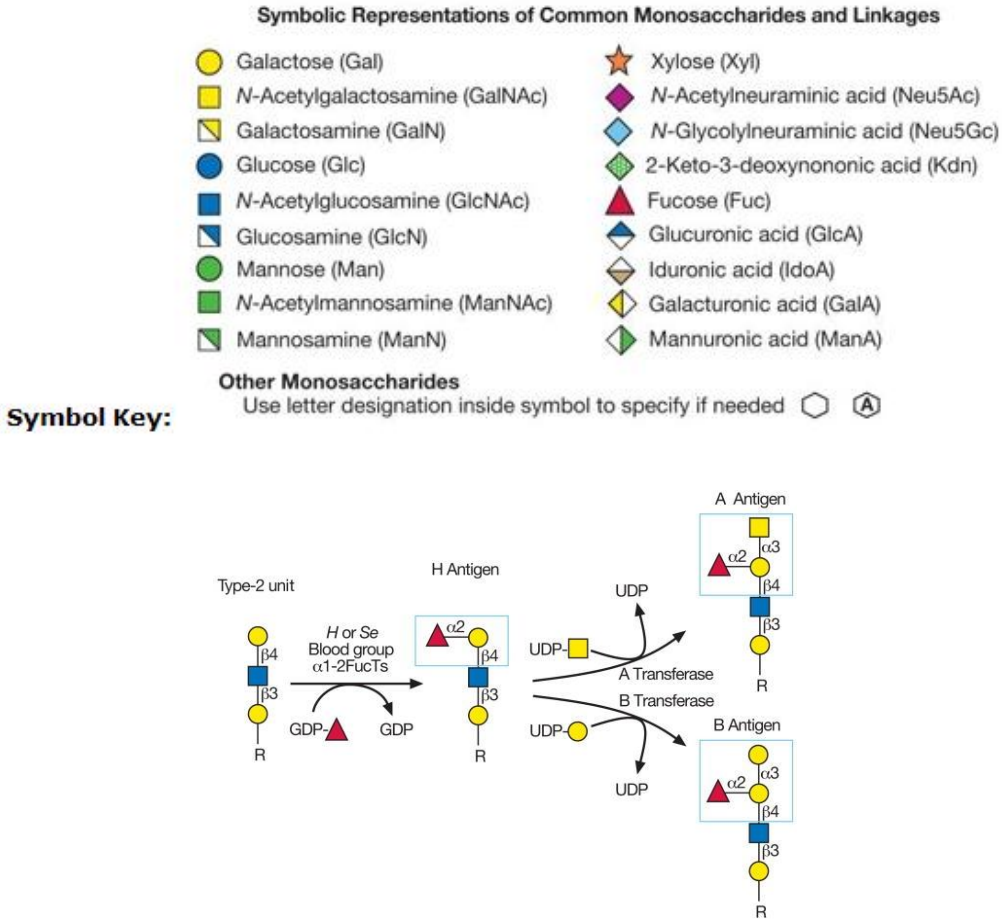
– آنتی‌ژن‌های سیستم گروه خونی ABO، در سطح لمفوسیت ها و پلاکت ها نیز یافت می‌شوند. این سلول‌ها، این آنتـی‌ژن‌هـا را از پلاسـما بـه سطح خود جذب کرده‌اند.



شکل ۴- ۶) ساختمان ملکولی آنتی‌ژن‌های گروه‌های خونی سیستم ABO

[1] Polymerase Chain Reaction
[2] Bombay Blood Group
[3] Specificity

راهنمای تصاویر:

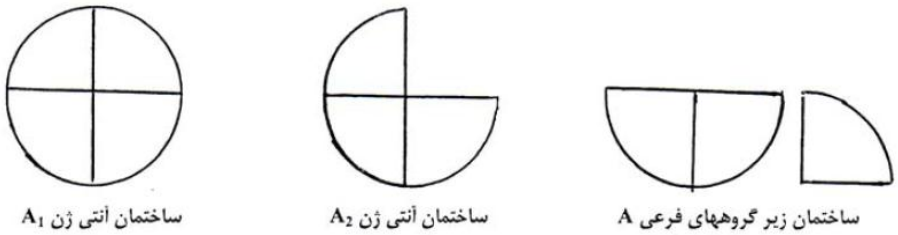


شکل ۵-۶) سنتز شاخص‌های آنتی‌ژنیک A، B و H بر روی ان- استیل لاکتوزآمین نوع ۲

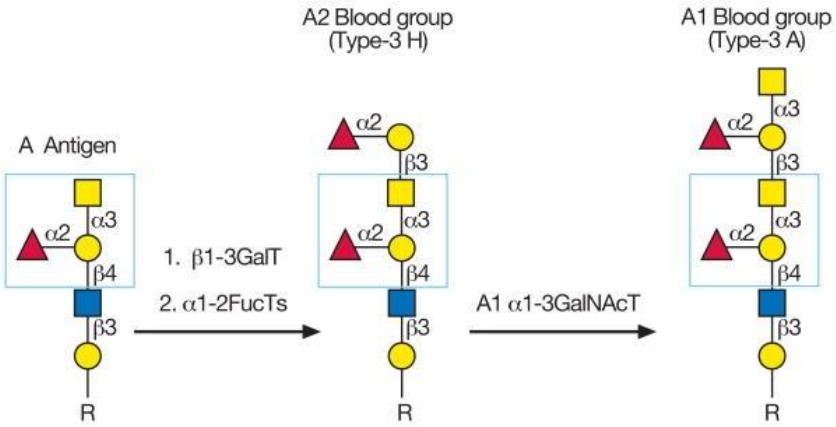
۶-۲-۳- زیرگروه‌های خونی سیستم ABO

قبل از انتقال خون، برای تعیین هویت گلبول‌های قرمز، از تکنیک‌های سرولوژی استفاده می‌شود. این تکنیک‌ها، انواع مختلفی از شاخص‌های آنتی‌ژنیک گروه‌های خونی A و B را شناسایی کرده‌اند که با عوامل تعیین‌کننده گروه خونی، واکنش‌هایی با شدت‌هایی متفاوت نشان می‌دهند. به عنوان مثال، نوعی لکتین[1] به نام *Dolichos biflorus* وجود دارد که گلبول‌های قرمز اکثر افراد دارای گروه خونی A را آگلوتینه می‌کند. اصطلاحاً گفته می‌شود گروه خونی این افراد، از نوع زیرگروه A1 است. ولی همین لکتین، گلبول‌های قرمز افراد دارای زیرگروه A2 را آگلوتینه نمی‌کند. ساختار ملکولی زیرگروه‌های A1 و A2 با یکدیگر تفاوت دارد. این تفاوت در ساختار، ناشی از فعالیت‌های کاتالایتیک متفاوت ترانسفرازهای A است که بوسیله الل‌های A1 و A2 کد می‌شوند (شکل‌های ۶-۶ و ۷-۶).

[1] Lectin



شکل ۶-۶) تجسم ساختمان آنتی‌ژن‌های A1، A2 و زیرگروه‌های فرعی A: آنتی‌ژن گروه خونی A1 دارای کاملترین آنتی‌ژن A می‌باشد؛ ولی آنتی‌ژن A2 و زیرگروه‌های فرعی، قسمتی از آنتی‌ژن A1 را ندارند.



شکل ۷-۶) آنتی‌ژن‌های گروه‌های خونی A1 و A2: آنزیم A1- ترانسفراز، شاخص‌های آنتی‌ژنیک تکراری A را تولید مینماید. این شاخص‌های آنتی‌ژنیک تکراری، مسئول واکنش‌های سرولوژیکی قوی فنوتایپ A1 می‌باشند. A2- ترانسفراز، قادر به کامل کردن کافی واکنش اخیر نمی‌باشد. در شکل فوق، R، معرف گلیکوپروتئین یا گلیکولیپید است. اپی‌توپ‌های واکنشی A در داخل کادرهای آبی‌رنگ نشان داده شده‌اند.

در واقع، گروه خونی A به دو زیرگروه اصلی A1 و A2 و چندین زیرگروه فرعی تقسیم می‌شود. حدود ۷۵ الی ۸۰ درصد افراد دارای گروه خونی A، از زیرگروه اصلی A1 هستند. حدود ۲۰ الی ۲۵ درصد از زیرگروه A2 می‌باشند. از هر یک هزار نفر دارنده گروه خونی A، یک نفر از زیرگروه فرعی A3 است. زیرگروه‌های فرعی بسیار نادر شامل A_{int}، A_m، A_x، و A_{el} نیز گزارش شده است.

زیرگروه‌های فرعی B به نام B_3، B_m و B_x، و همچنین زیرگروه‌های O به نام Oh و non-Oh بسیار نادر هستند.

افرادی که دارای گروه‌های خون فرعی سیستم ABO می‌باشند، بخشی از ساختمان آنتی‌ژن آن گروه خونی را ندارند. بنابراین، هنگام انتقال خون باید از خون مانند خودشان استفاده شود. در غیر اینصورت، علیه خون تزریق‌شده، حساس شده و در انتقال خون بعدی، واکنش خطرناک نشان می دهند.

وجود ژن‌های A، B و H را می‌توان به وسیله اندازه‌گیری آنزیم‌های تحت کنترلشان در خون تشخیص داد. ولی با هیچیک از روش‌های سرولوژی نمی‌توان مشخص نمود که افراد دارای گروه‌های خونی A یا B، از نظر ژنتیکی، هوموزایگوت یا هتروزایگوت می‌باشند. البته با روش PCR، این کار امکان‌پذیر است. گاهی نیز این اطلاعات را می‌توان از روی شجره‌نامه فرد به دست آورد. به عنوان مثال، اگر گروه خونی والدین فردی، O و A باشد، بنابراین، این فرد باید هتروزایگوت (A/O) باشد. این گونه اطلاعات، گاهی در پزشکی قانونی، در مورد حل اختلافات خویشاوندی، بسیار مفید هستند. بر طبق جدول ۲-۶، پدری با گروه خونی AB نمی‌تواند فرزندی با گروه خونی O داشته باشد؛ زیرا ژنوتایپ

فرزند، O/O است و این پدر نمی‌تواند ژن O را منتقل نماید. البته باید به خاطر داشت که در موارد نادری، وقوع جهش[1] ژنی ممکن است عامل این موضوع باشد.

بیشتر بدانیم:

جداول ۳-۶و ۴-۶، پراکندگی آنتی‌ژن‌های سیستم گروه خونی ABO را در جمعیت‌های مختلف، و ایران نشان می‌دهند.

جدول ۲-۳) ژنوتایپ و فنوتایپ سیستم گروه خونی ABO

ژنوتایپ	گروه خونی (فنوتایپ)
A/A یا A/O	A
B/B یا B/O	B
AB	AB
OO	O

جدول ۳-۳) درصد پراکندگی آنتی‌ژن‌های سیستم گروه خونی ABO در جمعیت ها و نژادهای مختلف

گروه خونی (درصد) / نژاد یا جمعیت	A	B	AB	O
ایران	۱۹/۸۸-۳۷/۴۴	۱۳/۲۷-۳۲/۴۲	۴/۴۳-۹/۹۲	۳۱/۰۱-۵۰/۴۴
سفیدپوست	۳۴-۳۸	۱۲-۱۳	۵-۶	۴۲-۴۶
سیاه‌پوست	۱۹-۲۷	۲۱-۲۳	۳-۶	۴۵-۴۸
چینی‌ها (زردپوست)	۲۳-۲۷	۲۵-۲۸	۵-۹	۳۱-۴۳

جدول ۴-۶) پراکندگی آنتی‌ژن‌های سیستم گروه خونی ABO در استان‌های ایران

گروه خونی	کمترین پراکندگی	بیشترین پراکندگی
A	هرمزگان	آذربایجان غربی
B	کهکیلویه و بویراحمد	یزد
AB	کهکیلویه و بویراحمد	یزد
O	یزد	کهکیلویه و بویراحمد

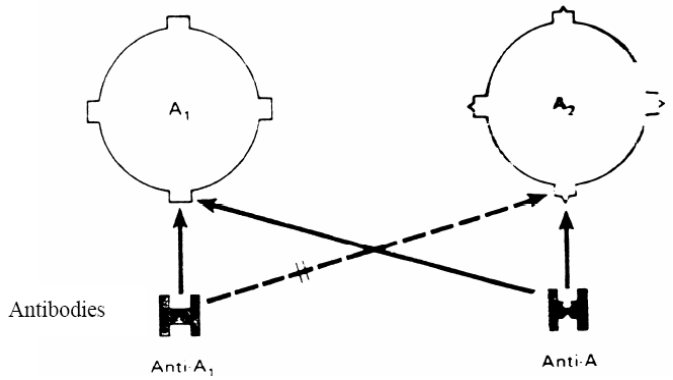
۶-۲-۴- آلوآنتی‌بادی‌ها یا ایزوآگلوتی‌نین‌های سیستم گروه خونی ABO

همانطور که قبلاً گفته شد، ساختمان ملکولی آنتی‌ژن‌های سیستم گروه خونی ABO، از جنس الیگوساکارید است. مشابه این قندها در طبیعت، فراوان یافت می‌شود. به عنوان نمونه، کپسول میکروب استرپتوکوک پنومونیه[2] تیپ ۱۴ و باکتری های روده‌ای، ساختمانی مشابه ماده H دارند؛ ولی فاقد قند ال- فوکوز هستند. بسیاری از گیاهان، خصوصاً حبوبات و همچنین گلبول‌های قرمز حیوانات، دارای قندهایی شبیه به آنتی‌ژن‌های ABH می‌باشند.

[1] Mutation
[2] *Streptococcus pneumoniae*

افراد، نسبت به آنتی‌ژن‌های قندی گروه خونی خودشان واکنشی نشان نمی‌دهند و نسبت به آن، تحمل دارند؛ ولی می‌توانند بر ضد آنتی‌ژن گروه خونی که فاقد آن هستند، به طور طبیعی آنتی‌بادی تولید نمایند. آلوآنتی‌بادی ضد آنتی‌ژن‌های A، B و H را اصطلاحاً، ایزوآگلوتی‌نین[1] می نامند. نوزادان، در بدو تولد فاقد این ایزوآگلوتی‌نین‌ها هستند؛ ولی به تدریج با افزایش سن و تماس با آنتی‌ژن‌های A و B موجود در محیط، از سن حدود ۳ ماهگی، شروع به سنتز این آنتی‌بادی‌ها می‌کنند. سنتز این آنتی‌بادی‌ها معمولاً تا ۶ ماهگی طول می کشد. تیتر این آنتی‌بادی‌ها، در سنین ۵ تا ۱۰ سالگی به حداکثر می‌رسد.

- در سرم افراد با گروه خونی O، آنتی‌بادی های ضد آنتی‌ژن‌های A و B یافت می‌شود.
- در سرم افرادی که دارای گروه خونی A1 می‌باشند، آنتی‌بادی ضد آنتی‌ژن B موجود است.
- در سرم افرادی که دارای گروه خونی A2 هستند، علاوه بر آنتی‌بادی ضد آنتی‌ژن B، گاهی آنتی‌بادی ضد آنتی‌ژن A1 نیز یافت می‌شود. تعداد شاخص‌های آنتی‌ژنیک A2، کمتر از A1 است. آنتی‌ژن A1، حدود $۱۰^{۶}$ اپی‌توپ و آنتی‌ژن A2، حدود ۲۵×۱۰^{۴} اپی‌توپ دارد.
- افرادی که دارای گروه خونی B هستند، در سرمشان anti-A دارند. به علاوه، اکثر این افراد، دارای anti-A1 نیز می‌باشند. ایزوآگلوتی‌نین A می‌تواند گلبول‌های قرمز A1 و A2 را آگلوتینه نماید؛ ولی ایزوآگلوتی‌نین A1 فقط با گلبول‌های قرمز A1 واکنش نشان می‌دهد. شاخص‌های آنتی‌ژنی A1، دارای شکل فضایی خاصی است که حفره پاراتوپ آنتی‌بادی ضد آن، فقط با این شاخص آنتی‌ژنی واکنش می‌دهد؛ در صورتی که حفره پاراتوپ آنتی‌بادی ضد شاخص آنتی‌ژنی A2، این محدودیت فضایی را ندارد و با هر دو شاخص آنتی‌ژنی A1 و A2 واکنش می‌دهد (شکل ۸-۶).



شکل ۸-۶) شاخص‌های آنتی‌ژنی زیرگروه‌های خونی A و آنتی‌بادی‌های ضد آنها

- دارندگان گروه خونی A1B، فاقد ایزوآگلوتی‌نین‌های A و B هستند؛ ولی بعضی از افراد دارای گروه خونی A2B، دارای anti-A1 می‌باشند.
- افراد دارای گروه خونی بمبئی، دارای تمام ایزوآگلوتی‌نین‌های A، B، و H می‌باشند و فقط خون بمبئی را می‌توان به آنها تزریق نمود. آنتی‌بادی ضد آنتی‌ژن H، با گلبول‌های قرمز گروه خونی O واکنش شدید نشان می دهد.

آلوآنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن‌های A و B، به دو دسته تقسیم می‌شوند:

الف) آلوآنتی‌بادی‌های طبیعی[2]: ایزوآگلوتی‌نین‌های A و B در سرم افراد دارای گروه‌های خونی A و B، به طور طبیعی از کلاس IgM هستند؛ ولی در سرم دارندگان گروه خونی O، بیشتر از کلاس IgG و مقداری نیز از کلاس IgM می‌باشند. در ترشحات بدن نیز ممکن است بطور طبیعی، IgA ترشحی ضد آنتی‌ژن‌های A و B یافت شود.

[1] Isoagglutinin
[2] Natural Alloantibodies

ب) آلوآنتی‌بادی‌های ایمیون[1] یا حساس‌شده[2]: این آنتی‌بادی‌ها معمولاً پس از حساس‌شدن با گلبول‌های قرمز ناسازگار از طریق انتقال خون یا حاملگی به وجود می‌آیند. کلاس این آنتی‌بادی‌ها، بیشتر از نوع IgG و مقداری نیز IgM و IgA است.

۶-۲-۵- ناسازگاری خونی بین مادر و نوزاد (بیماری همولایتیکی نوزادان) از نوع ABO

یکی از دلایل بروز بیماری همولایتیکی نوزادان، به علت ناسازگاری سیستم گروه خونی ABO مادر و جنین می‌باشد. این مسئله زمانی ممکن است اتفاق بیفتد که گروه خونی مادر، از نوع O و گروه خونی جنین، از نوع A یا B باشد. بر خلاف ناسازگاری سیستم Rh (که در ادامه بحث، توضیح داده خواهد شد)، این نوع ناسازگاری، می‌تواند در اولین بارداری نیز بروز کند.

مکانیزم:

افرادی که دارای گروه خونی O هستند، به طور طبیعی دارای آنتی‌بادی ضد آنتی‌ژن‌های A و B از کلاس IgG نیز می‌باشند. این آنتی‌بادی‌ها از جفت عبور می‌کنند، به گلبول‌های قرمز جنین متصل شده و اصطلاحاً آنها را نسبت به روند تخریب، مستعد و حساس می‌کنند؛ ولی به دلیل ناکافی بودن تعداد آنتی‌بادی‌های متصل شده به سطح هر عدد گلبول قرمز، این آنتی‌بادی‌ها سیستم کمپلمان (از مسیر کلاسیک) را در جریان خون جنین فعال نمی‌کنند. بنابراین، گلبول‌های قرمز حساس شده جنین، در خارج از سیستم عروقی[3] وی، توسط سیستم رتیکولواندوتلیال و خصوصاً طحال، تخریب و لیز می‌شوند[4].

احتمال بروز بیماری همولایتیکی نوزادان به علت ناسازگاری سیستم گروه خونی ABO، حدود ۲۵ درصد است. فقط ۱ درصد این نوزادان در معرض خطر هستند و تعداد بسیار کمی از آنها به تعویض خون نیاز پیدا می‌کنند. مکانیزم هایی که جنین را در برابر خطر ایزوآگلوتی‌نین‌های A و B مادری حفظ می‌کنند، به قرار زیر هستند:

۱) شاخص‌های آنتی‌ژنی A و B در سطح گلبول‌های قرمز نوزادان تا زمان تولد هنوز تکامل نهایی خود را ندارند و در نتیجه، کم و از نظر آنتی‌ژنیک، ضعیف هستند. بنابراین، آنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن‌های A و B موجود در گردش خون مادر، پس از عبور از جفت و ورود به گردش خون جنین نمی‌توانند آسیب چندانی به گلبول‌های قرمز جنین وارد آورند.

۲) همانطور که قبلاً گفته شد، یکی از خصوصیات منحصر به فرد گروه خونی سیستم ABO، پراکندگی وسیع آنتی‌ژن‌های این سیستم در سطح بافت‌ها و در مایعات بدن است. بنابراین، مقدار زیادی از ایزوآگلوتی‌نین‌های مادری که از جفت عبور کرده‌اند، در داخل بدن جنین، منتشر شده و به آنتی‌ژن‌های موجود در سطح بافت‌ها و در مایعات بدن، متصل شده و اصطلاحاً، مصرف می‌گردند. در نتیجه، مقدار اندکی از این ایزوآگلوتی‌نین‌ها برای اتصال به سطح گلبول‌های قرمز باقی می‌ماند.

۶-۳- سیستم گروه خونی Rh

اولین بار در سال ۱۹۳۷ میلادی، لنداشتاینر[5] و وینر[6] دریافتند که در سطح گلبول‌های قرمز میمون گونه رزوس[7]، آنتی‌ژن‌هایی وجود دارند که در انسان، مشابه آن در سطح گلبول‌های قرمز حدود ۸۵ درصد سفیدپوستان نیز وجود دارد. این آنتی‌ژن‌ها را توسط سرم خرگوشی که به آن گلبول‌های قرمز میمون رزوس تزریق شده بود، کشف نمودند و آن را فاکتور Rh (فاکتور رزوس) نامگذاری کردند. سیستم گروه خونی Rh، از سیستم گروه خونی ABO کاملاً مجزا بوده و سه تفاوت اساسی با سیستم گروه خونی ABO دارد:

۱) ساختمان شیمیایی آنتی‌ژن‌های گروه Rh از جنس پروتئین است ولی ساختمان شیمیایی آنتی‌ژن‌های گروه ABO از جنس قند است.

۲) آنتی‌ژن‌های Rh، فقط در سطح گلبول‌های قرمز قرار دارند؛ ولی آنتی‌ژن‌های ABO در سطح تمام سلول‌های بدن نیز یافت می‌شوند.

---

[1] Immune Alloantibodies
[2] Sensitized
[3] Extravascular
[4] Hemolysis
[5] Landsteiner
[6] Wiener
[7] Rhesus macaque (Macaca mulatta)

۳) به طور طبیعی، در سرم انسان، آنتی‌بادی ضد آنتی‌ژن‌های سیستم Rh یافت نمی‌شود؛ ولی آنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن‌های سیستم ABO یافت می‌شوند.

۶-۳-۱ - روشهای نامگذاری سیستم گروه خونی Rh

سیستم Rh، یکی از پیچیده ترین سیستم های گروه خونی شناخته شده در انسان است. سه روش نامگذاری برای این سیستم آنتی‌ژنی به شرح زیر وجود دارد:

۱) فیشر- ریس[1] (نامگذاری مورد استفاده در اروپا و ایران)

۲) وینر[2] (نامگذاری امریکایی)

۳) روزنفیلد[3] (نامگذاری به صورت شماره‌گذاری انجام می‌شود.)

روش نامگذاری فیشر- ریس

بر اساس نظریه اولیه فیشر- ریس، ژن‌هایی که سیستم Rh را تحت کنترل خود دارند، در سه جایگاه ژنی (Locus) کاملاً به هم چسبیده قرار گرفته‌اند و در توارث، به صورت "یک واحد" عمل می‌کنند. در هر جایگاه ژنی، یک جفت الل یا ژن وجود دارد. سه جفت الل‌های متقابل این مناطق را به ترتیب به صورت (D,d)، (C,c) و (E,e) نمایش می دهند. این ژن‌ها، روی هم ۵ فاکتور اصلی خونی را در سیستم Rh تحت کنترل دارند (جایگاه ژنی d وجود ندارد و بنابراین، محصول آنتی‌ژنیک منسوب به آن نیز وجود ندارد). این نامگذاری، بیشتر در اروپا و همچنین ایران به کار می‌رود.

ژن D، همیشه غالب است و محصول آن، آنتی‌ژن D (یا Rho) است که بر روی گلبول‌های قرمز، عرضه می‌شود. الل‌های مناطق دیگر، همگی به صورت ژن غالب ظاهر می‌شوند. به عبارت دیگر، ژن‌های D، C، c، E و e، هم‌بارز هستند و محصولات آنتی‌ژنیک آنها، بر روی گلبول‌های قرمز قرار می گیرند. در صورتی که گلبول‌های قرمز حامل آنها، به فردی تزریق شوند که فاقد هر یک از آنها باشد، در سیستم ایمنی فرد، بر علیه این محصولات آنتی‌ژنیک، آنتی‌بادی تولید می‌شود.

با گذشت زمان، نظریه اولیه فیشر- ریس، کمی تغییر نموده است. بر اساس نظریه فیشر- ریس، جایگاه ژن‌های Rh بر روی کروموزوم شماره ۱ بوده و از دو دسته ژن‌های ساختمانی به هم چسبیده به نام های RHD و RHCE تشکیل شده است. ژن RHD در افراد Rh مثبت (+Rh)، آنتی‌ژن پلی پپتیدی D را کد می‌کند. این ژن در افراد Rh منفی (-Rh) وجود ندارد. ژن RHCE، پروتئین های C، c، E و e را کد می‌کند.

بیشتر بدانیم:

از زمانی که نظریه اولیه فیشر- ریس ارایه شده است تاکنون، با استفاده از سرم‌های اختصاصی، آنتی‌ژن‌های دیگری نیز در سیستم گروه خونی Rh، شناسایی و کشف شده‌اند. بنابراین، با کشف این آنتی‌ژن‌ها، به تعداد ژن‌های شناخته‌شده این سیستم، اضافه شده و در نتیجه، الل‌های چندتایی برای ژن‌های DCE پیشنهاد شده است. به عنوان مثال، الل‌های دیگر C عبارتند از: C^x، C^u، C^v، C^w و غیره.

در طبیعت، آنتی‌ژن‌های سیستم Rh، فقط بر روی گلبول‌های قرمز انسان و بعضی از گونه های میمون ها یافت می‌شوند. بنابراین، آنتی‌بادی ضد این آنتی‌ژن‌ها به طور طبیعی مانند سیستم گروه خونی ABO وجود ندارد و فقط در سرم خون افرادی یافت می‌شود که بر علیه این آنتی‌ژن‌ها حساس شده‌اند (با دریافت گلبول‌های قرمز حامل این آنتی‌ژن‌ها). از بین تمام آنتی‌ژن‌های سیستم گروه خونی Rh، آنتی‌ژن D، قویترین آنها محسوب می‌شود. به طور قراردادی، افرادی که دارای آنتی‌ژن D بر روی گلبول‌های قرمز خود باشند، به نام +Rh و افرادی که فاقد این آنتی‌ژن باشند، به نام -Rh نامیده می‌شوند.

[1] Fisher-Race
[2] Wiener
[3] Rosenfield

بنابراین، به افراد دارای گروه خونی -Rh نباید خون +Rh تزریق کرد؛ زیرا ممکن است منجر به حساس‌شدن سیستم ایمنی آنها نسبت به آنتی‌ژن D شده و آنتی‌بادی‌هایی که به این ترتیب بر علیه آنتی‌ژن D تزریق شده به وجود می‌آیند، در تزریقات بعدی، با خون تزریق شده واکنش نشان داده و واکنش‌های خطرناک ناشی از انتقال خون نامتجانس بروز نمایند.

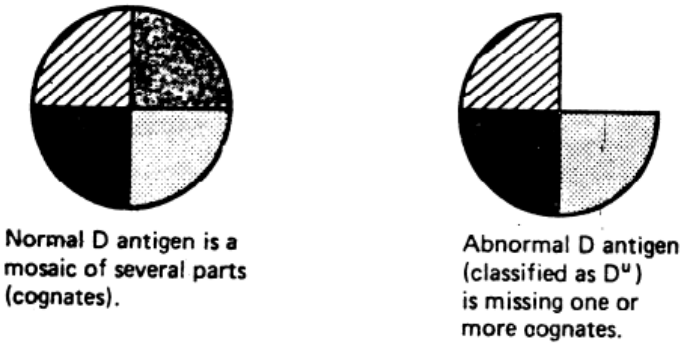
حدود ۵۰ الی ۸۰ درصد از افراد -Rh، پس از دریافت یک واحد خون کامل (۲۰۰ میلی لیتر) حاوی گلبول‌های قرمز +Rh، حساس می‌شوند و آنتی‌بادی ضد آنتی‌ژن D [1] تولید می‌کنند. اکثر افرادی که پس از اولین دریافت خون +Rh، حساس نشده‌اند، در دفعات بعدی دریافت خون +Rh نیز حساس نمی‌شوند. به نظر می‌رسد که این افراد، نسبت به آنتی‌ژن D، تحمل [2] دارند.

سایر آنتی‌ژن‌های مهم سیستم Rh (یعنی C، c، E، و e)، از نظر قدرت آنتی‌ژنیک و ایمنی‌زایی، ضعیف‌تر از آنتی‌ژن D هستند و به همین علت، به طور روزمره در بانک خون، فقط حضور یا عدم حضور آنتی‌ژن D را در خون افراد گزارش می‌کنند. از طرف دیگر، آنتی‌ژن‌های ضعیف سیستم Rh نیز ممکن است در مواردی، موجب بروز واکنش‌های ناشی از ناسازگاری خون تزریق‌شده بشوند. این واکنش‌ها در بعضی از موارد می‌توانند خطرناک و کشنده هم باشند.

۶-۳-۲- انواع آنتی ژنهای سیستم گروه خونی Rh

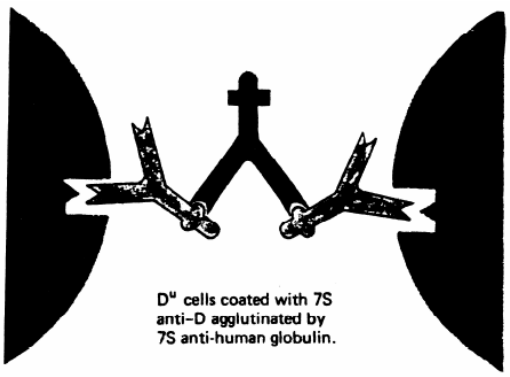
بطورکلی، تاکنون ۵۴ نوع آنتی‌ژن مختلف در سیستم Rh به وسیله آنتی‌بادی‌های اختصاصی شناسایی شده‌اند که اکثر آنها نادر و ضعیف هستند. یکی از این آنتی‌ژن‌ها، نوع ضعیف آنتی‌ژن D، به نام D^u (یا RhD^u) است. آنتی‌ژن D^u، بخشی از ساختمان آنتی‌ژن D را ندارد. تاکنون، انواع آنتی‌ژن D^u شناخته شده که از نظر تراکم آنتی‌ژنی با یکدیگر متفاوتند (شکل ۱۰-۶). برای شناسایی آنتی‌ژن D^u، باید یک آزمایش تکمیلی به نام تست کومز غیرمستقیم [3] (یا آنتی‌گلوبولین غیرمستقیم [4]) را در آزمایشگاه انجام داد (شکل‌های ۱۱-۶ و ۱۲-۶).

باید به خاطر داشت که در هنگام انتقال خون، افرادی که دارای گروه خونی D^u می‌باشند، از افراد دارای گروه خونی -Rh خون می‌گیرند و به افراد دارای گروه خونی +Rh خون می‌دهند.

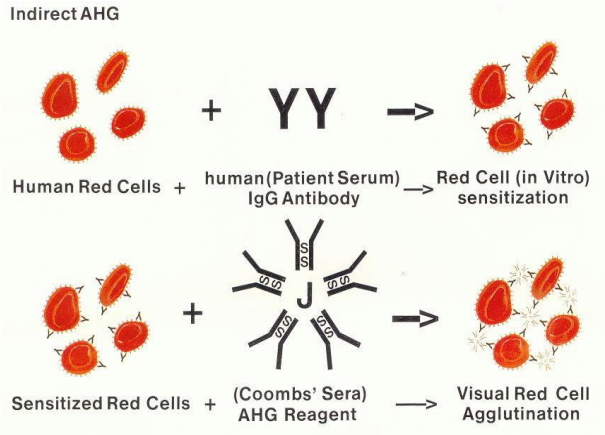


شکل ۹-۶: تجسم ساختمان آنتی‌ژن‌های D و D^u در سیستم Rh

[1] anti-Rh
[2] Tolerance
[3] Indirect Coombs' Test
[4] Indirect Antiglobulin Test



شکل ۱۰-۶: تشخیص آنتی‌ژن D^u با استفاده از آنتی‌بادی



شکل ۱۱-۶: اساس انجام تست کومز غیرمستقیم

۶-۳-۳- سندرم‌های Rh_{null} و Rh_{mod}

به طور بسیار نادر، افرادی هستند که در سطح گلبول‌های قرمز خود، هیچیک از آنتی‌ژن‌های سیستم Rh را ندارند (سندرم Rh_{null}) (null، به معنی پوچ و بی‌اثر است). به این افراد، تزریق هر نوع خونی به جز خون مانند خودشان، خطرناک است. این افراد، دارای گلبول‌های قرمز غیرطبیعی بوده و مبتلا به کم‌خونی غیر ایمنی همولایتیک[1] مزمن، با شدت خفیف تا متوسط می‌باشند. شکل خفیف‌تر این سندرم، Rh_{mod} نام دارد (Mod، مخفف کلمه Moderate و به معنی "متوسط" است). در این افراد، تعداد آنتی‌ژن‌های Rh موجود در سطح گلبول‌های قرمز، بسیار کم است. این افراد، از یک کم‌خونی خفیف‌تر از سندرم Rh_{null} رنج می‌برند. افراد دارای گروه‌های خونی Rh_{null} و Rh_{mod}، فاقد برخی دیگر از آنتی‌ژن‌های گروه‌های خونی دیگر نیز می‌باشند.

۶-۳-۴- ناسازگاری خونی بین مادر و نوزاد (بیماری همولایتیکی نوزادان) از نوع Rh

شدیدترین شکل بیماری همولایتیکی نوزادان، در نتیجه وجود ناسازگاری سیستم Rh بین مادر و جنین صورت می‌گیرد. حدود ۵۰ الی ۷۵ درصد از مادران -Rh یا RhD^u، پس از تولد نوزاد +Rh یا RhD^u، نسبت به آنتی‌ژن D، حساس شده و آنتی‌بادی ضد آنتی‌ژن D را تولید می‌کنند. این آنتی‌بادی، به مقدار جزئی، از کلاس IgM و IgA و بیشتر از کلاس IgG می‌باشد. آنتی‌بادی‌های IgG می‌توانند در بارداری‌های بعدی از جفت عبور کرده و جنین +Rh یا RhD^u را به علت کم‌خونی شدید و در نتیجه بیماری

[1] Non-immune hemolytic anemia

اریتروبلاستوز جنینی[1] و خیز جنینی[2] از بین ببرند. وخامت این بیماری، بستگی به شدت واکنش ایمونولوژیکی مادر علیه آنتی‌ژن D و مقدار خونی دارد که در اولین بارداری، هنگام تولد از بند ناف نوزاد وارد بدن مادر شده است.
همچنین باید به خاطر داشت که مادران -Rh یا RhD^u، اگر قبل از اولین بارداری، خون ناسازگار +Rh یا RhD^u دریافت نمایند، حدود ۸۰ درصد از آنان نسبت به این خون ناسازگار، حساس شده و آنتی‌بادی ضد آنتی‌ژن D را تولید می‌کنند. بنابراین، اولین نوزاد این افراد نیز به بیماری همولایتیکی نوزادان مبتلا می‌شود.

۶-۳-۴-۱- مکانیزم تخریب گلبول‌های قرمز توسط آنتی‌بادی ضد آنتی‌ژن D

آلوآنتی‌بادی ضد آنتی‌ژن D (از جنس IgG) که در بدن مادر تولید شده است، از جفت عبور کرده، به گلبول‌های قرمز، متصل شده و اصطلاحاً آنها را نسبت به تخریب، مستعد و حساس می‌کند؛ ولی به دلیل ناکافی بودن تعداد آنتی‌بادی‌های متصل شده به سطح هر عدد گلبول قرمز، سیستم کمپلمان (از مسیر کلاسیک) در جریان خون جنین فعال نمی‌شود. بنابراین، گلبول‌های قرمز حساس‌شده، در خارج از سیستم عروقی[3]، توسط سیستم رتیکولواندوتلیال و خصوصاً طحال جنین، تخریب و لیز[4] می‌شوند.

۶-۳-۴-۲- پیشگیری از حساس‌شدن مادر نسبت به آنتی‌ژن D

از دهه ۱۳۴۰ شمسی (۱۹۶۰ میلادی)، با کشف تأثیر آنتی‌بادی انسانی ضد آنتی‌ژن D (ایمونوگلوبولین یا گاماگلوبولین ضد Rho)[5] در جلوگیری از بروز بیماری همولایتیکی نوزادان، از مرگ و میر این بیماری، به میزان بسیار زیادی کاسته شده است. این ایمونوگلوبولین هومولوگ یا انسانی را معمولاً از مادران -Rh که نوزاد +Rh به دنیا آورده و نسبت به آنتی‌ژن D حساس شده‌اند، و همچنین مردان و زنان -Rh داوطلب، پس از تزریق گلبول‌های قرمز +Rh به دست می آورند.

استفاده از این گاماگلوبولین هنگامی مؤثر است که قبل از حساس شدن مادر بر علیه آنتی‌ژن D تزریق شود. زیرا در صورت حساس شدن مادر به این آنتی‌ژن، لمفوسیت های خاطره ای ضد آنتی‌ژن D در سیستم ایمنی مادر تشکیل می‌شوند و در تماس های بعدی با آنتی‌ژن D (به عنوان مثال: بارداری‌های بعدی)، فعال می‌شوند. به این ترتیب، تزریق دیرهنگام این گاماگلوبولین، فایده‌ای برای جنین بعدی نخواهد داشت. بهترین زمان برای تزریق ایمونوگلوبولین ضد آنتی‌ژن D به مادر، حدود ۲ ساعت تا حداکثر ۷۲ ساعت پس از ورود گلبول‌های قرمز +Rh یا D^u+ به مادر -Rh است. باید توجه داشت که اگرچه تمام افراد -Rh بر علیه آنتی‌ژن D حساس نمی‌شوند؛ ولی نمی‌توان به احتمال حساس‌نشدن مادر، به پیشواز خطر رفت و گاماگلوبولین را به مادر تزریق نکرد.

شرایط خاص:

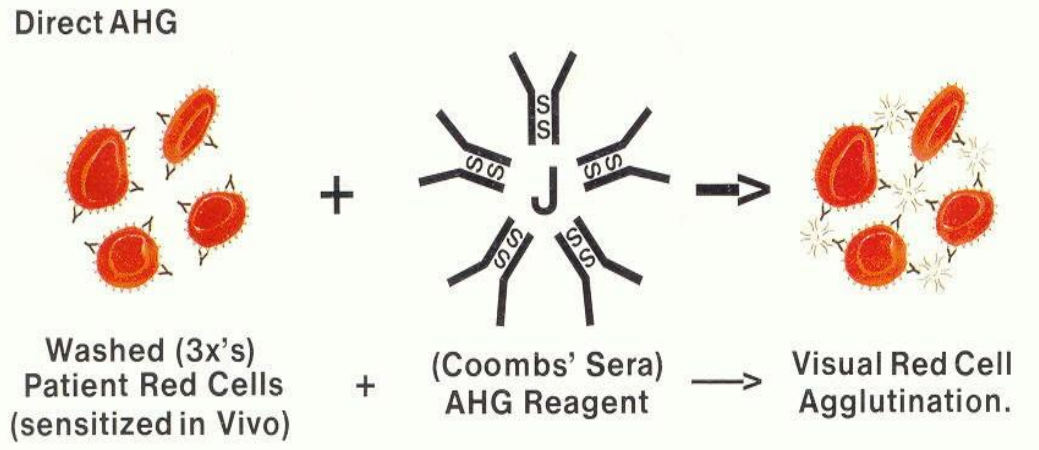
- اگر مادر -Rh دارای ایزوآگلوتی‌نین‌های A و B ضد گلبول‌های قرمز جنین +Rh باشد، می‌تواند قبل از حساس‌شدن علیه گلبول‌های قرمز واردشده به خون خود، با استفاده از این ایزوآگلوتی‌نین‌ها، آنها را از بین ببرد و مانع از حساس شدن سیستم ایمنی خود نسبت به آنتی‌ژن D بشود. به عنوان مثال، مادر -Rh با گروه خونی A، معمولاً جنین +Rh با گروه خونی B را سالم به دنیا می آورد و نسبت به آنتی‌ژن‌های D جنین خود حساس نمی‌شود.
- اگر پدر و مادری، هر دو، -Rh باشند، در این صورت، نوزاد آنها نیز -Rh خواهد بود و نیازی به تزریق ایمونوگلوبولین ضد آنتی‌ژن D نخواهد بود.
- اگر مادر و نوزاد، هر دو، -Rh باشند، در این صورت، نیازی به تزریق ایمونوگلوبولین ضد آنتی‌ژن D نخواهد بود.

[1] Erythroblastosis fetalis
[2] Hydrops fetalis
[3] Extravascular
[4] Hemolysis
[5] Human Anti-Rho Immunoglobulin

۶-۳-۴-۳- موارد کاربرد ایمونوگلوبولین ضد آنتی‌ژن D

۱) مادر باردار -Rh یا +D^u، قبل از زایمان[1]: بررسی‌های آماری نشان داده‌اند که حدود ۱/۶ درصد از مادران -Rh، در دوران بارداری، بر علیه جنین +Rh یا +D^u حساس می‌شوند. تزریق ایمونوگلوبولین ضد آنتی‌ژن D در هفته ۲۸ تا ۳۰ حاملگی، احتمال حساس‌شدن سیستم ایمنی مادر را قبل از تولد نوزاد، به کمتر از ۰/۱ درصد کاهش می دهد. باید توجه داشت که در هنگام تولد، به دلیل ورود مقداری از خون نوزاد به گردش خون مادر از راه جفت، باید تزریق یادآور ایمونوگلوبولین ضد آنتی‌ژن D نیز به این دسته از مادران در مدت ۲ تا ۷۲ ساعت پس از تولد نوزاد نیز انجام شود.

اگرچه ظاهراً تزریق این ایمونوگلوبولین به مادر باردار، اثرات سوئی بر جنین ندارد، ولی در بعضی از موارد، آزمایش کومز مستقیم این نوزادان، بطور ضعیف مثبت می‌شود (شکل ۱۳-۶). البته امروزه با تولید ایمونوگلوبولین وریدی که فاقد ناحیه Fc فعال است و لذا امکان عبور آن از جفت و ورود به گردش خون جنین وجود ندارد، خطر انتقال گاماگلوبولین تزریقی به جنین نیز منتفی شده است.



شکل ۱۲-۶: اساس انجام تست کومز مستقیم

۲) بعد از زایمان (Postpartum)، در موارد زیر:

- مادر، -Rh و نوزاد، +Rh باشد.
- مادر، -Rh و نوزاد، +D^u باشد.
- مادر، +D^u و نوزاد، +Rh باشد.

۳) مادر -Rh یا +D^u، بعد از سقط ناگهانی یا عمدی، بارداری خارج از رحمی، مول هیداتی فرم[2] (از هفته ششم بارداری به بعد)، بعد از هر نمونه‌برداری از مایع آمنیوتیک[3] یا کوریون[4].

۴) بعد از انتقال خون اشتباه +Rh به افراد -Rh یا +D^u

[1] Antepartum
[2] Hydatiform mole
[3] Amniocentesis
[4] Chorion

۶-۳-۴-۴- موارد منع تزریق ایمونوگلوبولین ضد آنتی‌ژن D

- افراد دچار نقص تولید IgA [1]؛
- افراد مبتلا به کاهش شدید تعداد پلاکت ها، یا سایر بیماری‌های انعقادی[2]؛
- مثبت بودن نتیجه آزمایش کومز مستقیم نوزاد؛
- مثبت بودن نتیجه آزمایش کومز غیر مستقیم نوزاد.

۶-۳-۴-۵- مکانیزم عمل ایمونوگلوبولین ضد آنتی‌ژن D

تاکنون، سه مکانیزم برای عملکرد ایمونوگلوبولین ضد آنتی‌ژن D پیشنهاد شده است:

- خارج‌کردن سریع گلبول‌های قرمز +Rh (متعلق به جنین، نوزاد یا خون نامتجانس تزریق شده) از جریان خون فرد (مادر یا فردی که خون نامتجانس به وی تزریق شده است): ایمونوگلوبولین ضد آنتی‌ژن D، با اتصال به گلبول‌های قرمز +Rh، به عمل اپسونیزاسیون و بیگانه‌خواری کمک کرده و در نتیجه، قبل از حساس‌شدن سیستم ایمنی میزبان، این گلبول‌های قرمز +Rh از بین می‌روند.
- تولید سلول‌های T مهارکننده اختصاصی[3] ضد آنتی‌ژن D
- ممانعت چرخشی یا پس‌خوران[4]: تزریق ایمونوگلوبولین ضد آنتی‌ژن D، با تأثیر چرخشی یا پس‌خوران منفی بر روی سیستم ایمنی، مانع از تحریک سیستم ایمنی میزبان بر علیه آنتی‌ژن D می‌شود.

۶-۳-۵- ناسازگاری خونی بین مادر و نوزاد (بیماری همولایتیکی نوزادان) از نوع سایر گروه‌های خونی

علاوه بر ناسازگاری سیستم‌های گروه خونی ABO و Rh بین مادر و جنین، بیماری‌های همولایتیکی نوزادان به علت ناسازگاری‌های گروه‌های خونی دیگر نیز می‌توانند بروز کنند.

بطورکلی، اگر نوزادی هنگام تولد، دچار زردی[5] باشد و آزمایش کومز مستقیم[6] خون بند ناف او نیز مثبت شود، دال بر وجود ناسازگاری خونی بین بین مادر و نوزاد می‌باشد.

ضمناً باید توجه داشت که گاهی ممکن است در سرم مادر، آنتی‌بادی ضد سایر عناصر خونی جنین مانند پلاکت و نوتروفیل نیز یافت شود. در این صورت، تعداد پلاکت ها و یا نوتروفیل‌های خون نوزاد نیز کاهش می یابد.

۶-۴- بررسی‌های لازم قبل از انتقال خون

برای انجام انتقال خون سازگار، ابتدا لازم است آزمایش‌ها و بررسی های اولیه، در بانک خون انجام گیرد و سپس، نسبت به انتقال خون به بیمار، مبادرت گردد. این آزمایش‌ها، گرچه ساده به نظر می‌رسند، ولی بسیار مهم و حیاتی هستند؛ بطوری که یک اشتباه کوچک می‌تواند منجر به مرگ بیمار بشود. اقدامات و آزمایش‌های ضروری برای انتقال خون عبارتند از:

۱) پرونده خون گیرنده، از نظر سابقه انتقال خون باید بررسی شود. بیمارانی که سابقه انتقال خون دارند، باید بیشتر تحت نظر و کنترل قرار گیرند.

۲) گروه‌های خونی ABO و Rh دهنده و گیرنده خون باید با روش مستقیم (با استفاده از نمونه گلبول‌های قرمز آنها) تعیین شده و نتایج، با روش غیرمستقیم (با استفاده از نمونه سرم آنها) تأیید شوند.

[1] IgA Deficiency
[2] Coagulation Disorders
[3] Specific Suppressor T Cells
[4] Feedback inhibition
[5] Jaundice
[6] Direct Antiglobulin Test; DAT

۳) تست‌های سازگاری یا کراس مچ[1] ماژور[2] و مینور[3] انجام شوند. کراس مچ ماژور عبارت است از مجاورنمودن نمونه سرم گیرنده خون و گلبول‌های قرمز اهداکننده خون. کراس مچ مینور عبارت است از مجاورنمودن گلبول‌های قرمز گیرنده خون با سرم اهداکننده خون. با انجام آزمایش کراس مچ می‌توان به ناسازگاری‌های زیر پی برد:

- حضور احتمالی آلوآنتی‌بادی‌های موجود در سرم گیرنده خون علیه گلبول‌های قرمز اهداکننده خون؛ و یا برعکس، حضور احتمالی آلوآنتی‌بادی‌های موجود در سرم اهداکننده خون علیه گلبول‌های قرمز گیرنده خون.
- کشف بعضی از اشتباهات در گروه‌بندی ABO و همچنین اشتباهات نوشتنی در برگه‌های درخواست خون.

موارد زیر در انتقال خون به آسانی قابل تشخیص نمی‌باشند، ولی باید آنها را پیش‌بینی کرد. این موارد، منجر به واکنش‌های ازدیاد حساسیتی[4] می‌گردند که گاهی می‌توانند برای بیمار، خطرناک باشند:

- تشخیص اشتباه در گروه بندی Rh، بخصوص گروه D^u ضعیف؛ مگر در مواردی که سرم بیمار، دارای آنتی‌بادی ضد آنتی‌ژن D باشد که در اثر انتقال خون نامتجانس و ناجور قبلی تولید شده است.
- بیمارانی که دچار نقص انتخابی IgA [5] باشند، معمولاً در خون خود دارای آنتی‌بادی ضد IgA نیز هستند. در این افراد، در نتیجه دریافت خون، واکنش‌های ازدیاد حساسیت بروز می‌کنند. این واکنش‌ها نیز بیشتر در بیمارانی دیده می‌شود که سابقه قبلی تزریق خون یا فراورده‌های دارویی حاوی گاماگلوبولین را دارند. به این دسته از بیماران فاقد IgA، باید گلبول‌های قرمز سه بار شسته‌شده تزریق شود.
- تفاوت آلوتایپ‌های ایمونوگلوبولین‌های دهنده و گیرنده خون: افرادی که سابقه مکرر دریافت خون یا فراورده‌های دارویی حاوی گاماگلوبولین را دارند ممکن است علیه آلوتایپ‌های ایمونوگلوبولین دریافتی، حساس شوند و واکنش نشان دهند.
- واکنش‌های تب‌زا[6]: قبلاً به نظر می‌رسید که واکنش‌های تب‌زا ولی بدون لیز[7] گلبول‌های قرمز که گاهی به دنبال انتقال خون بروز می‌کنند، به دلیل وجود آنتی‌بادی‌های سایتوتوکسیک یا آگلوتی‌نین در پلاسمای اهداکننده خون است که علیه آنتی‌ژن‌های لکوسیت های گیرنده خون عمل می‌کنند؛ لیکن اکنون تأیید شده است که در طول نگهداری خون در بانک خون، سایتوکاین های تب‌زایی چون اینترلوکین- یک- بتا[8]، اینترلوکین- شش[9] و فاکتور نکروزدهنده تومور- آلفا[10] از لکوسیت‌های خون ترشح می‌شوند که مسئول مسئول بروز بخش عمده ای از واکنش های تب و لرز پس از تزریق خون به فرد گیرنده می باشند. باید توجه داشت که این نوع واکنش تب‌زا، با واکنش‌های همولایتیک ناشی از انتقال خون ناسازگار و آلودگی‌های باکتریایی خون تزریق شده، که به صورت تب بالای ۴۰ درجه سانتی‌گراد بروز می‌کنند، متفاوت است.
- ضایعات حاد ریوی: بعضی از خون‌ها حاوی تیتر بالای آنتی‌بادی علیه لکوسیت های فرد گیرنده خون می‌باشند. به ندرت نیز ممکن است گیرنده خون در سرم خود دارای آنتی‌بادی علیه لکوسیت‌های دهنده خون باشد. اتصال این آنتی‌بادی‌ها به گرانولوسیت‌ها، موجب فعال‌شدن کمپلمان و رسوب کمپلکس‌های آنتی‌بادی با گرانولوسیت‌ها در مویرگ‌های ریه می‌شود. قطعات فعال‌شده کمپلمان و آنزیم‌های آزادشده از گرانولوسیت‌ها و رادیکال‌های آزاد، در مدت یک تا شش ساعت بعد از انتقال خون، ادم[11]، تب و ضایعه ریوی ایجاد می نمایند.

[1] Cross match
[2] Major
[3] Minor
[4] Hypersensitivity
[5] Selective IgA Deficiency
[6] Febrile Reactions
[7] non-hemolytic
[8] IL-1 beta
[9] Interleukin-6, IL-6
[10] TNF-alpha
[11] Edema

- آلودگی میکروبی خون تزریق شده: اگرچه خون‌های بانک خون را قبل از تزریق، از نظر بعضی از آلودگی‌های میکروبی بررسی می‌کنند، ولی تمام عفونت‌هایی که به وسیله خون منتقل می‌شوند شناسایی نمی‌گردند. بعضی از اطلاعات مربوط به سابقه بیماری‌های فرد اهداکننده خون را با پرسش‌هایی که قبل از خونگیری به عمل می‌آید می‌توان به دست آورد. البته ممکن است حتی خود فرد اهداکننده خون نیز از آلودگی خود بی‌اطلاع باشد. گاهی نیز ممکن است به علت رعایت‌نکردن اصول بهداشتی در هنگام گرفتن خون، آلودگی صورت بگیرد. بعضی از عفونت‌هایی که از طریق انتقال خون منتقل می‌شوند، عبارتند از آلودگی با ویروس‌های هپاتیت B و اپشتن بار[1].
- بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD) بعد از انتقال خون[2]: اگر سیستم ایمنی گیرنده خون به علل مختلف، دچار نقص (در کارکرد و یا تعداد) سلول‌های T باشد، پس از انتقال خون تازه[3]، گیرنده خون دچار تب، بثورات جلدی[4]، اسهال، بزرگی طحال، هپاتیت، کم‌خونی و کاهش وزن می‌گردد. علت بروز این ضایعات، واکنش لمفوسیت‌های خون تازهٔ تزریق شده، علیه آنتی‌ژن‌های بافت‌های فرد گیرنده خون است. نقص سلول‌های T ممکن است ژنتیکی، اکتسابی (پس از اشعه درمانی و یا شیمی درمانی شدید)، یا فیزیولوژیک و گذرا (مانند جنین و نوزادان) باشد. در چنین مواردی، باید قبل از تزریق خون تازه، آن را اشعه دهند تا لکوسیت‌های خون، از بین بروند.

۶-۵- پیوند

۶-۵-۱- انواع پیوند

نوع هر پیوند، بر اساس منشأ آن (دهندهٔ پیوند[5]) نامگذاری می‌شود. انواع پیوند عبارتند از:

۱) اتوگرفت[6]: پیوند از یک ناحیه بدن به ناحیه دیگر بدن همان شخص را اتوگرفت می‌گویند. مثال: پیوند پوست، ماهیچه، استخوان، و مویرگ. این نوع پیوند، همیشه از سوی سیستم ایمنی فرد، قبول می‌شود و علت آن واضح است؛ چون دهنده و گیرنده بافت، یکی هستند و بافت پیوندی، از نظر آنتی‌ژن‌های MHC، تفاوتی با گیرنده پیوند ندارد. رایج‌ترین پیوند اتوگرفت، مویرگ است. این نوع پیوند، برای بیمارانی انجام می‌شود که دچار گرفتگی در مویرگ های قلبی خود هستند.

۲) **ایزوگرفت[7]:** پیوند بین افراد یک گونه که از نظر ژنتیکی یکسان هستند را ایزوگرفت می‌گویند. این نوع پیوند را در قدیم، سین‌گرفت[8] می‌گفتند. مثال: انتقال بافت پیوندی بین دوقلوهای یکسان، یا موش‌های هموزایگوت[9].

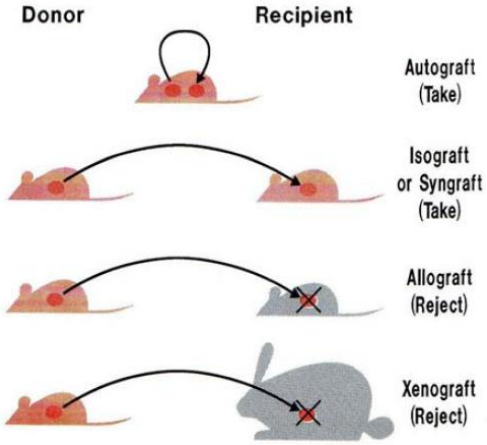
۳) **آلوگرفت[10]:** پیوند بین افراد یک گونه[11] که از نظر ژنتیکی تفاوت دارند، آلوگرفت گفته می‌شود. مثال: انتقال پیوند از انسان به انسان، موش به موش، خرگوش به خرگوش. این نوع پیوند را در قدیم، هوموگرفت[12] می‌گفتند.

این نوع پیوند، به دلیل تفاوت ژن‌های MHC دهنده و گیرنده بافت پیوندی، همیشه رد می‌شود. البته با انجام آزمایش‌هایی که قبل از انتقال پیوند بر روی دهنده و گیرنده پیوند انجام می‌شود، مناسب‌ترین دهنده را انتخاب کرده و پس از انتقال پیوند، با استفاده از داروهای مهارکنندهٔ سیستم ایمنی[13]، طول دوام پیوند را افزایش می‌دهند. بیشترین عضوی را که به انسان پیوند می زنند، آلوگرفت است.

---

[1] Epstein-Barr Virus
[2] Transfusion Associated Graft *versus* Host Disease
[3] Fresh Blood
[4] Rash
[5] Graft Donor
[6] Autograft
[7] Isograft
[8] Syngraft
[9] Inbred
[10] Allograft
[11] Species
[12] Homograft
[13] Immunosuppressive

۴) **زینوگرفت[1]:** پیوند بین افراد دو گونه مختلف را زینوگرفت می‌گویند. مثال: پیوند از میمون به انسان، موش به خرگوش. این نوع پیوند را در قدیم، هتروگرفت[2] می‌گفتند. این نوع پیوند نیز به دلیل تفاوت ژن‌های MHC دهنده و گیرنده بافت، همیشه رد می‌شود. در شکل ۱۴-۶، انواع پیوند به صورت شماتیک نشان داده شده است.



شکل ۱۳-۶: انواع پیوند

۵) **پیوند در مناطق ویژه و حفاظت شده[3]:** مناطقی در بدن وجود دارند که فاقد جریان خون و لمف می‌باشند. تغذیه بافت در این مناطق، از طریق انتشار صورت می گیرد. این مناطق عبارتند از: قرنیه چشم، غضروف، اسپرماتوزوئید، و سیستم عصبی مرکزی. این مناطق برای سیستم ایمنی میزبان، ناشناخته هستند. بنابراین اگر در اثر ضربه یا عفونت، آنتی‌ژن‌های این مناطق وارد جریان خون شوند، علیه آنها واکنش ایمنی ایجاد شده و سبب بروز بیماری‌های خودایمنی[4] می‌گردد. از طرف دیگر، پیوند آلوگرفت قرنیه و غضروف، معمولاً از سوی سیستم ایمنی میزبان، پذیرش شده و رد نمی‌شوند.

بیشتر بدانیم:

تاریخچه

تعویض بافت‌های معیوب و بیمار با بافت‌های سالم همیشه مورد توجه جراحان بوده است. تا قبل از کشف مجموعه ژن‌های اصلی سازگاری نسجی، شانس دوام و موفقیت بافت پیوندشده بسیار کم بود. اولین پیوند کلیه در انسان در سال ۱۹۵۴ میلادی (۱۳۳۳ شمسی) در جهان در کشور فرانسه صورت گرفت و به عنوان یکی از مهمترین فعالیت‌های علم پزشکی در پایان قرن بیستم معرفی شد. در ایران نیز اولین پیوند کلیه، در آبان ماه سال ۱۳۴۷ در بیمارستان نمازی شیراز توسط آقای دکتر سید محمد سنادیزاده انجام شد و ۱۵ سال دوام داشت.

۶-۵-۲- عوامل مهم در پذیرش یا رد پیوند آلوگرفت

اگرچه پیوند آلوگرفت همیشه رد می‌شود ولی با تمهیداتی که قبل و بعد از عمل انجام می‌شوند، شانس دوام پیوند را افزایش می‌دهند. عوامل مهمی که در پذیرش یا رد پیوند آلوگرفت دخالت دارند عبارتند از:

۱) درجه اختلاف آلوآنتی‌ژن‌های MHC دهنده و گیرنده بافت: هر چه این تفاوت، کمتر باشد طول دوام پیوند بیشتر است.

[1] Xenograft
[2] Heterograft
[3] Privileged areas
[4] Autoimmune disease

۲) حساس‌بودن قبلی میزبان نسبت به آلوآنتی‌ژن‌های MHC بافت پیوندشده: در صورتی که میزبان علیه آلوآنتی‌ژن‌های MHC دهنده بافت، حساس شده باشد و یا دارای آلوآنتی‌بادی‌های سیستم گروه خونی ABO علیه بافت پیوندشده باشد، بافت پیوندشده، سریعاً رد می‌شود. حساس شدن میزبان بر علیه آلوآنتی‌ژن‌های MHC، از راه‌های زیر می‌تواند صورت گیرد:

- انتقال خون و فراورده های خونی؛
- پیوند ردشده قبلی؛
- در خانم‌هایی که سابقه بارداری دارند.

۳) مقدار و نوع داروهای مهارکننده سیستم ایمنی دریافتی توسط میزبان (گیرنده پیوند): اگر مقدار و نوع این داروها، مناسب نباشد، بافت پیوندشده، از سوی سیستم ایمنی میزبان دفع می‌شود.

۴) تفاوت قدرت ایمنی‌زایی بافت‌های مختلف: بافت‌های مختلف بدن از نظر فراوانی و پراکندگی آنتی‌ژن‌های MHC با یکدیگر تفاوت دارند. هر چه مقدار و پراکندگی این آنتی‌ژن‌ها در سطح سلول کمتر باشد، قدرت ایمنی‌زایی آنها کمتر و در نتیجه شانس دوام پیوند این اعضا، بیشتر است. به عنوان مثال: کبد، کمترین مقدار آنتی‌ژن‌های MHC و مغز استخوان، بیشترین مقدار این آنتی‌ژن‌ها را دارد. تحقیقات نشان داده‌اند که پیوند کبد آلوگرفت در بعضی از سویه های خوک، بدون استفاده از داروهای مهارکننده سیستم ایمنی، از سوی سیستم ایمنی میزبان قبول می‌شود.

۶-۵-۳- واکنش‌های مرتبط با پیوند

الف) واکنش میزبان علیه بافت پیوندی

زمانی که سیستم ایمنی یک فرد، سالم است ولی به علت فرسودگی، از کارافتادن و یا صدمه یک یا چند عضو، به این فرد، بافت آلوگرفت پیوند زده می‌شود، در این وضعیت، واکنش ایمنی میزبان علیه بافت پیوندشده[1]، موجب رد و دفع پیوند می‌شود. پس‌زدن پیوند، اساساً بستگی به فعالیت سلول‌های NK و T- سایتوتوکسیک دارد که به درون پیوند نفوذ کرده و سبب تخریب سلول‌های بافت پیوندی می‌شوند. این سلول‌ها، پس از شناسایی ملکول‌های MHC کلاس I موجود بر سطح سلول‌های پیوندشده توسط سیستم ایمنی میزبان، فعال و وارد واکنش می‌شوند.

ب) واکنش بافت پیوندی علیه میزبان

زمانی که به علل مختلف، توانایی خون سازی بیمار، از بین رفته و یا سیستم ایمنی وی، به علل مختلف دچار نقص گردیده و یا از کارافتاده است، نیاز به پیوند مغز استخوان (حاوی سلول‌های بنیادی خون ساز) می‌باشد تا سلول‌های خونی و دفاعی دچار نقصان، با سلول‌های سالم جایگزین گردند. این پیوند ترجیحاً از میان خواهران یا برادرانی که از نظر آنتی‌ژن‌های MHC با میزبان (گیرنده پیوند) یکسان یا مشابه هستند، صورت می‌گیرد. در این وضعیت، بافت پیوندشده از نظر قدرت ایمونولوژیکی فعال است و قادر است در صورت تفاوت با میزبان از نظر آنتی‌ژن‌های MHC، علیه میزبان واکنش نشان داده و موجب از بین رفتن میزبان شود. این واکنش را بیماری پیوند علیه میزبان[2] می‌گویند. علایم بالینی این سندرم در انسان عبارتند از: تب، کم‌خونی، کاهش وزن، بثورات جلدی، اسهال و بزرگ‌شدن طحال.

بیشتر بدانیم:
در حیوانات آزمایشگاهی، واکنش GVHD را سندرم رانت[3] یا بیماری کاهش وزن[4] می‌گویند.

[1] Host *versus* Graft Reaction
[2] Graft *versus* Host Disease, GVHD
[3] Runt Syndrome
[4] Wasting Disease

فهرست منابع

Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and Molecular Immunology. 8th edition. Philadelphia, USA: Saunders; 2014.

Bain BJ, Gupta R. A-Z of Haematology. Blackwell Publishing Ltd; 2003.

Daniels G. Bromilow I. Essential Guide to Blood Groups. 3rd edition. Wiley-Blackwell; 2014; P:1-8.

Daniels G. Human Blood Groups. 3rd edition. Wiley-Blackwell; 2013; P: 182-258.

Dean L. Blood Groups and Red Cell Antigens. 2005. Available ant: URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=rbcantigen

Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Editors). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th edition. Churchill Livingstone; 2010.

McPherson RA, Pincus MR. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 21st edition. Saunders. 2007.

Quinley ED. Immunohematology: Principles and Practice; 3rd edition. US, Philadelphia: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins; 2011.

Reid ME, Lomas-Francis C. The Blood Group Antigen: Facts Book. 2nd edition. Amsterdam: Academic Press; 2004.

Varki A, Cummings RD, Esko JD, Freeze HH, Stanley P, Bertozzi CR, Hart GW, Etzler ME (editors). Essentials of Glycobiology. 2nd edition. Plainview (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2008. Available at: URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=glyco2&part=ch13

فصل هفتم
بافتهای مرتبط با سیستم خون‌ساز
(سیستم رتیکولوآندوتلیال):
طحال، تیموس، و غدد لمفاوی

اهداف آموزشی:

دانشجویان با مطالعه مطالب این مبحث قادر خواهند بود:

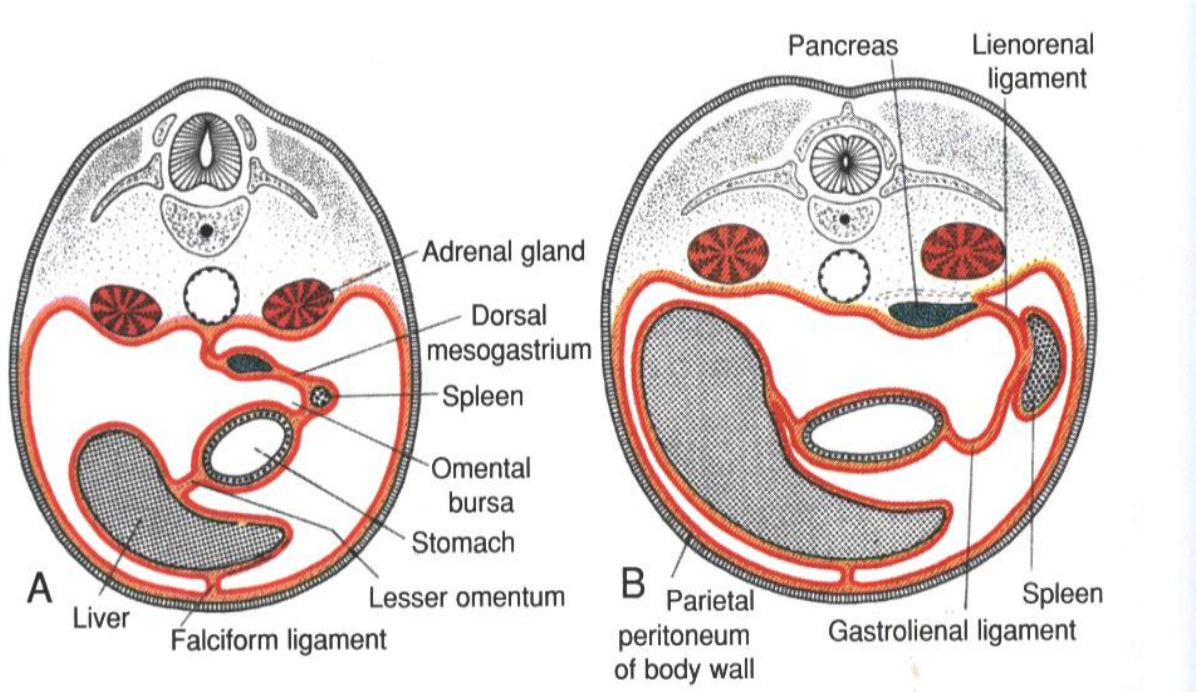
- با آناتومی طحال، تیموس، و لوزه ها از نظر موقعیت، چگونگی قرارگیری، ساختمان آناتومیکی، مجاورتها، عروق، اعصاب، تخلیه لمفاتیک، و موارد بالینی آشنا شود.
- با آناتومی سیستم لمفاوی از نظر موقعیت، جایگاه، نام، ساختمان، مجاورتها، قوانین تخلیه لمفاتیک، و موارد بالینی آشنا شود.
- انواع اندام ها و بافتهای لمفاوی مرکزی و محیطی را بشناسند.
- ساختار بافت شناختی تیموس را توضیح دهند.
- ساختار بافت شناختی گره لمفاوی و گردش و تصفیه لمف را درون آنها شرح دهند.
- ساختار بافت شناختی انواع لوزه ها را توضیح دهند.
- ساختار بافت شناختی طحال و گردش و تصفیه خون را در آن شرح دهند.
- مراحل تشکیل طحال، تیموس، لوزه، و رگهای لمفاوی را تشریح نماید.

۷-۱- طحال[1]

۷-۱-۱- تکوین جنینی طحال

جوانه های پیش ساز طحال به صورت مجموعه ای از سلول‌های مزودرمی در بین دو لایه مزوگاستر پشتی[2] در انتهای هفته ۴ ظاهر می‌شوند و در هفته پنجم به طحال متمایز می گردند. موقعیت آن در حین تشکیل و تکوین، با چرخش های جنینی معده تغییر می کند. معده از طریق مزوگاستر پشتی به جدار خلفی بدن و از طریق مزوگاستر شکمی[3] به جدار قدامی شکم متصل است. موقعیت این مزانترها با تفاوت رشد قسمتهای مختلف معده و چرخش آن تغییر می کند (شکل ۱-۷).

[1] Spleen
[2] Dorsal Mesentery
[3] Lesser Omentum



شکل۱-۷) مقاطع عرضی از ناحیه معده، کبد، و طحال: این تصویر، بیانگر تشکیل طحال و سپس تغییر موقعیت آن به دنبال چرخش معده است.

با وجود چرخشهای معده و تغییرات مزوگاستر خلفی، طحال بصورت یک توده مزودرمی در حال تشکیل که از ابتدا بین دو لایه مزانتر پشتی تشکیل یافته بود، موقعیت درون صفاقی خود را همیشه حفظ می کند. در ناحیه کلیه چپ از طریق رباط طحالی کلیوی[1] به جدار بدن متصل است و با رباط معدی-طحالی[2] به معده متصل می گردد؛ و بدین ترتیب، موقعیت ثابت خود را دارد. ساختمان طحال، تماماً مزودرمی است.

طحال در ابتدا دارای عملکرد خونسازی است و بعداً در مراحل بعدی به اندام لمفوییدی متمایز می گردد. مراحل تکوین طحال به سه مرحله به شرح ذیل تقسیم می گردد:

الف) مرحله ابتدایی[3]: تا هفته چهاردهم تکوین طول می کشد. در این مرحله خونساز می باشد.

ب) مرحله تبدیل[4]: از هفته ۱۵ الی ۱۸ تکوین، طحال دارای الگوی لوبی می گردد.

ج) مرحله کولونیزه شدن لمفوییدی[5]: در این مرحله که در هفته بیست و سوم جنینی صورت می گیرد، پیش‌سازهای لمفوسیت های B و T وارد طحال می‌شوند.

۷-۱-۲- آناتومی طحال

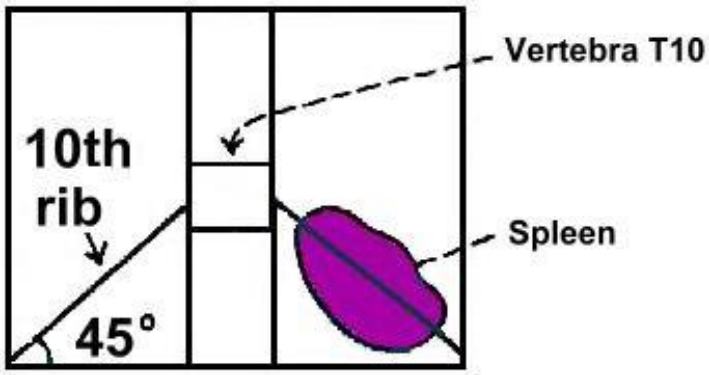
طحال، اندام گوه ای شکلی است که بخش عمده آن در ناحیه هیپوکوندر چپ و بقیه آن، در ناحیه اپی گاستر و در داخل حفره صفاق جای گرفته است. این عضو در فضای محدب بین گنبد معده و دیافراگم واقع شده و در پاره ای موارد، نمایی چهارضلعی دارد.

طحال، عضوی است نرم، بسیار پرعروق، و به رنگ ارغوانی تیره، که بخشی از سیستم لمفاوی بدن را تشکیل داده و به دستگاه گردش خون متصل است. این عضو به صورت یک صافی برای خون عمل کرده، و در پاسخهای ایمنی بدن، نقش مهمی ایفا می کند.اندازه و وزن طحال به طور قابل ملاحظه ای متغییر است. به طور متوسط، ۲/۵ سانتیمتر ضخامت، ۷/۵ سانتیمتر پهنا، ۱۲/۵ سانتیمتر طول، و ۳۰۰ گرم وزن دارد و در مجاورت نهمین تا یازدهمین دنده چپ قرار دارد. طحال سالم، در معاینه قابل لمس نیست.

[1] Lienorenal Ligament
[2] Gastrolienal Ligament
[3] Preliminary Stage
[4] Transformation Stage
[5] Stage of lymphoid colonization

موقعیت

طحال به صورت مایل در امتداد محور طولی دهمین دنده قرار گرفته است. بنابراین، جهت آن به سمت پایین، جلو و خارج بوده و با افق، زاویه ° ۴۵ می‌سازد (شکل ۲-۷).



شکل ۲-۷) محور طحال که مطابق با محور طولی دهمین دنده سمت چپ است و با صفحه افق، زاویه ۴۵ درجه می سازد.

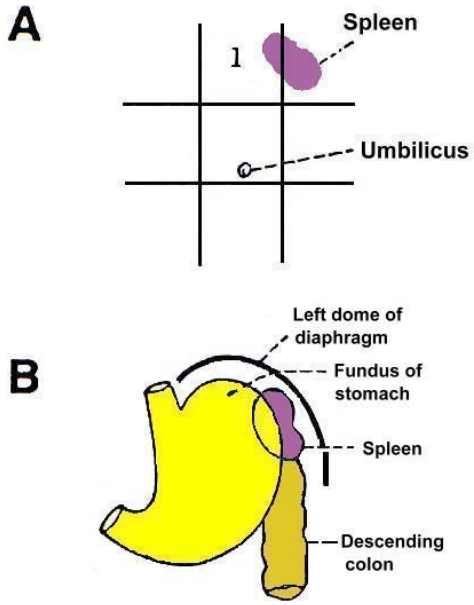
مشخصات خارجی (شکلهای ۳-۷ و ۴-۷):

طحال دارای دو انتها، سه کناره و دو سطح می باشد که انتهای جلوئی پهن آن بیشتر به یک کناره شباهت دارد.

انتهای جلوئی، در جهت پائین و جلو قرار داشته و به خط میدآگزیلاری میرسد.

انتهای عقبی، مدور بوده و در جهت بالا، عقب و داخل قرار گرفته است. این انتها بر روی قطب بالائی کلیه چپ تکیه دارد.

کناره بالائی، که در انتهای جلویی دندانه دار است.



شکل ۳-۷) موقعیت طحال: (A) در ارتباط با نواحی نه‌گانه شکم، و (B) در ارتباط با گنبد معده و دیافراگم

کناره پائینی، گرد است.

کناره میانی[1] نیز گرد بوده و به سمت راست جهت دارد.

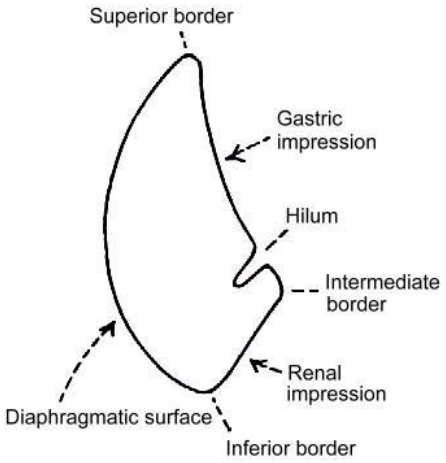
سطح دیافراگمی طحال، محدب و صاف است.

سطح احشائی طحال، مقعر و نامنظم است و دارای اثرات یا فرورفتگی هایی[2] به شرح زیر می باشد:

۱- **اثـر معـدی**[3]: جـای گنبـد معـده اسـت و بـین کنـاره هـای بـالایی و بینـابینی قـرار دارد. ایـن اثـر، بزرگتـرین و گـودترین اثـر روی طحـال می‌باشد.

۲- **اثر کلیوی**[4]: مربوط به کلیه چپ بوده و بین کناره های پائینی و بینابینی قرار دارد.

۳- **اثر کولیک**[5]: مربوط به خم طحالی کولون (خم کولیک چپ) می باشد. این اثر، گودی مثلثی شکلی در مجاورت انتهای جلوئی طحال است که بخش بخش پائینی آن در مجاورت رباط فرنیکوکولیک قرار دارد.



شکل ۴-۷) برش عرضی طحال، که کناره ها و سطوح آن را نشان میدهد.

۴- **اثر لوزالمعده ای**[6]: اثر دم لوزالمعده است که در بین ناف[7] و اثر کولیک قرار دارد. ناف لوزالمعده در امتداد محور طولی طحال و بر روی بخش پائینی- داخلی اثر گاستریک واقع شده است. این بخش، عروق و اعصاب طحالی را انتقال داده و محل اتصال رباطهای گاستروواسپلنیک و لینورنال می باشد.

مجاورتها

الف- **مجاورتهای صفاقی** (شکل ۵-۷)

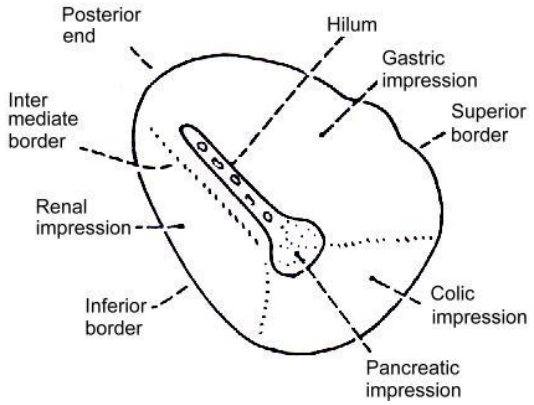
صفاق، طحال را احاطه کرده و به کمک رباطهای زیر، آویزان نگه می دارد:

۱- **رباط گاستروواسپلنیک**[8]: از ناف طحال تا انحنای بزرگ معده امتداد دارد. این رباط، عروق گاستریک کوتاه، عروق لمفاوی و اعصاب سمپاتیک مربوطه را در خود جای داده است.

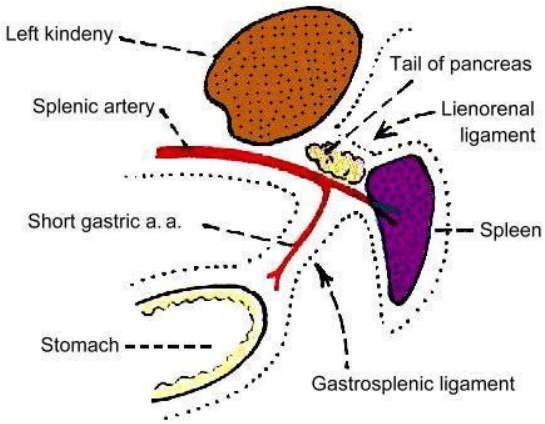
[1] Intermediate border
[2] Impression
[3] Gastric impression
[4] Renal impression
[5] Colic impression
[6] Pancreatic impression
[7] Hilum
[8] Gastrosplenic ligament

۲- **رباط لینورنال**[1]: از ناف طحال تا سطح جلوئی کلیه چپ امتداد دارد. این رباط حاوی دم لوزالمعده، عروق طحالی، گره های لمفاوی (پانکراتیکواسپلنیک)، عروق لمفاوی و اعصاب سمپاتیک مربوطه می باشد.

۳- **رباط فرنیکوکولیک**[2]: به طحال متصل نیست؛ ولی انتهای جلوئی آن را حمایت می کند. این رباط، چین صفاقی افقی است که در مقابل یازدهمین دنده، در خط میدآگزیلاری از خم طحالی کولون تا دیافراگم امتداد دارد. این رباط انتهای بالائی ناودان پاراکولیک چپ را مسدود می کند.



شکل ۵-۷) اثرات واقع بر سطح احشائی طحال



شکل ۶-۷) رباطهای صفاقی متصل به طحال

ب- **مجاورت های احشائی** (شکلهای ۵-۷و ۶-۷و ۷-۷)

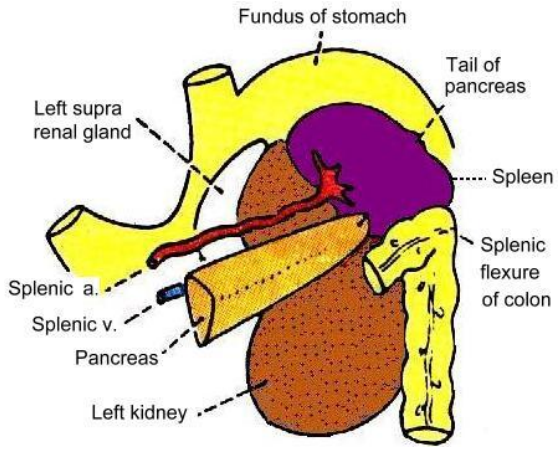
سطح دیافراگمی طحال، با بخشی از دیافراگم که طحال را از پرده جنب، بن بست کوستودیافراگماتیک[3]، ریه، و دهمین و یازدهمین دنده چپ جدا می کند، در تماس است.

سطح احشائی طحال با گنبد معده، سطح جلویی کلیه چپ، خم طحالی کولون و دم لوزالمعده مجاور است. شرح بیشتر عناصر این نواحی در بالا توضیح داده شد.

[1] Lienorenal ligament
[2] Phrenicocolic
[3] Costodiaphragmatic recess

خون‌رسانی

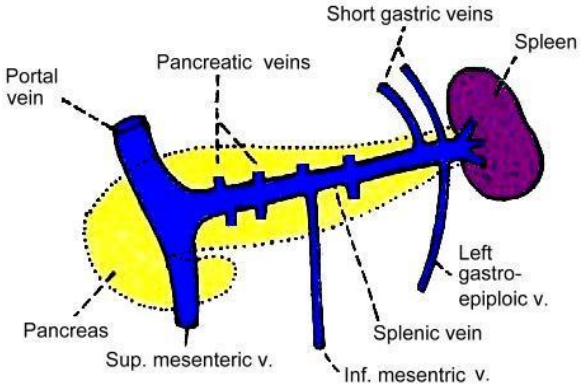
خون‌رسانی طحال توسط **شریان طحالی**[1]، که بزرگترین شاخه تنه سیلیاک می باشد، انجام می‌شود. برای این که طحال بتواند حرکت داشته باشد، این شریان به صورت مارپیچی است. برای خون‌رسانی به این عضو، شریان طحالی، پس از پیمودن رباط لینورنال به ناف طحالی رسیده و به ۵ شاخه یا بیشتر تقسیم می شود. بر اساس نحوه خون‌رسانی، تصور می‌شود که طحال دارای دو سگمان بالائی و پائینی باشد. سگمان ها به کمک یک صفحه عروقی از هم مجزا می‌شوند. در پاره ای از موارد ممکن است هر سگمان به سگمان‌های کوچکتری تقسیم گردد. از این شریان، علاوه بر شاخه انتهائی، "چند شاخه **لوزالمعده ای**"، "۵ تا ۷ شاخه **معده ای کوتاه**"، و "**شریان اپیپلوئیک چپ**" منشعب می شوند.



شکل ۷-۷) مجاورات احشایی طحال

تخلیه وریدی

ورید طحالی پس از تشکیل در ناف طحالی، با مسیری مستقیم از عقب لوزالمعده گذشته و در پشت گردن آن با پیوستن به ورید مزانتریک بالائی، ورید باب را بوجود می آورد. ورید طحالی از به‌هم پیوستن وریدهای کوتاه معده ای، گاستروااپیپلوئیک چپ، لوزالمعده ای و مزانتریک پائینی بوجود آمده است.



شکل ۸-۷) شاخه های وریدی تشکیل دهنده ورید طحالی

[1] Splenic artery

تخلیه لمفاوی

پارانشیم طحال، فاقد عروق لمفاوی است؛ ولی تعدادی رگ لمفی از بافت همبند کپسول و ترابکولای آن آغاز شده و به گره های لمفاوی پانکراتیکواسپلنیک موجود در امتداد شریان طحالی تخلیه می شوند.

عصب گیری

رشته های سمپاتیک طحال، طبیعتاً وازوموتور بوده و از شبکه عصبی سلیاک منشعب می شوند. این رشته های عصبی، به تعدادی از عضلات صاف کپسول طحالی نیز عصب می دهند.

آناتومی کاربردی

آناتومی بالینی:

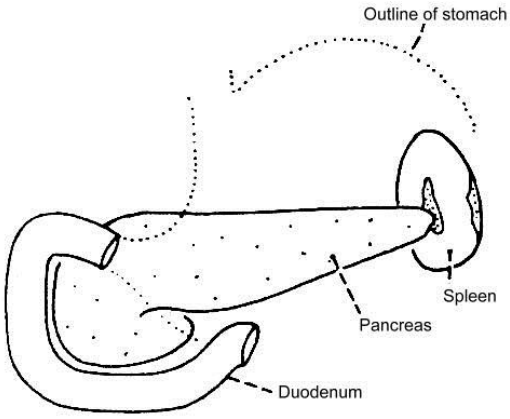
لمس طحال[1]: طحال سالم، قابل لمس نیست؛ ولی طحال متسع شده را می توان در هنگام دم، در زیر حاشیه دنده ای چپ لمس نمود. بهتر است هنگام معاینه، بیمار به پهلوی راست دراز کشیده باشد. توجه داشته باشید که طحال فقط زمانی قابل لمس است که حداقل تا دو برابر طبیعی بزرگ شده باشد.

بزرگ شدن طحال[2] برخی از بیماریها سبب بزرگ شدن طحال می شوند. گاهی این تغییر حجم چنان شدید است که این عضو را می توان در امتداد دنده دهم در حفره ایلیاک چپ به راحتی لمس نمود.

برداشتن طحال از طریق عمل جراحی را **اسپلنکتومی**[3] می نامند. در این عمل باید دقت شود که دم لوزالمعده آسیب نبیند.

پانکچر طحالی[4]: در این مورد سر سوزن را از نهمین فضای بین دنده ای در خط میدآگزیلاری وارد طحال می کنند. در هنگام تهیه عکس رادیولوژی طحال[5] تزریق مواد رنگی سبب نمودارترشدن ورید اسپلنیک و ورید باب می‌شود.

طحال های فرعی را می‌توان در "اعضای مشتق شده از روده‌بند پشتی[6] مانند رباط گاستروواسپلنیک، رباط لینورنال، رباط گاستروفرنیک، و چادرینه بزرگ"، "رباط پهن رحمی"، و "طناب اسپرماتیک" مشاهده نمود.



شکل ۹-۷) موقعیت لوزالمعده

[1] Palpation of spleen
[2] Splenomegaly
[3] Splenectomy
[4] Splenic puncture
[5] Skigram
[6] Dorsal mesogastrium

در حالت طبیعی، طحال قابل لمس نیست. در صورتی طحال قابل لمس می‌شود که حداقل تا ۲ برابر اندازه طبیعی بزرگ شده باشد. به بزرگ شدن طحال، اسپلنومگالی[1] گفته می‌شود.

در بعضی از بیماران، طحال، بزرگ می‌شود و بیش از اندازه فعالیت می کند. در این موارد، طحال، سلول های خونی را زودتر از موعد و سریعتر، حذف می‌کند. در نتیجه بیمار، دچار کم خونی، افت تعداد گلبول های سفید و پلاکت ها می‌شود. به این وضعیت، هیپراسپلنیم[2] گفته می‌شود.

سؤال:

فردی، به دنبال تصادف و پارگی طحال، جراحی شده و طحال وی از بدن خارج شده است. چه خطری این بیمار را تهدید می کند؟

پاسخ:

با توجه به اینکه طحال نقش بسیار مهمی در کنترل عفونتها، مخصوصاً باکتری‌های کپسول‌دار دارد، بنابراین افراد بدون طحال، مستعد عفونتهای خطرناک و کشنده می باشند. این فرد نیز می تواند به عفونت شدید با باکتری‌های کپسول دار مبتلا شود. در این بیماران، قدرت کنترل و از بین بردن باکتریها کاهش یافته است. بنابراین باید خیلی سریع و با آنتی بیوتیکهای مناسب درمان گردد.

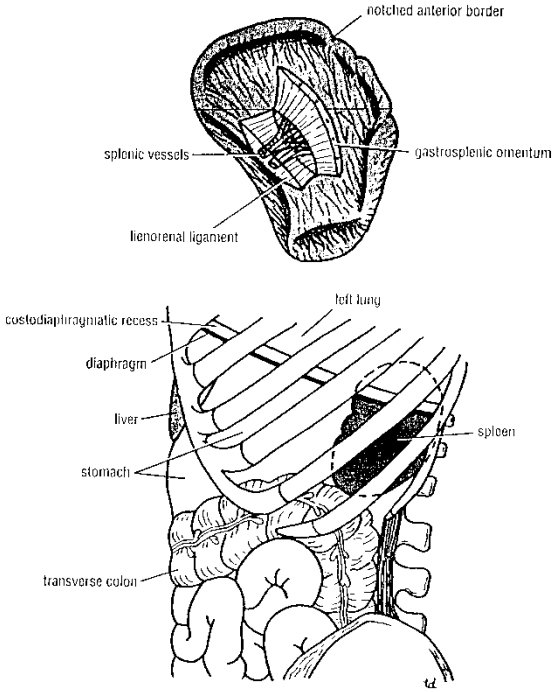
سؤال:

در صورتی که در اثر تصادف و یا واردشدن هرگونه ضربه محکم به منطقه پهلوی چپ فردی در مجاورت دنده های ۹، ۱۰ و ۱۱ طحال، وی صدمه شدید ببیند چه علائمی نشاندهنده پارگی طحال می باشد؟

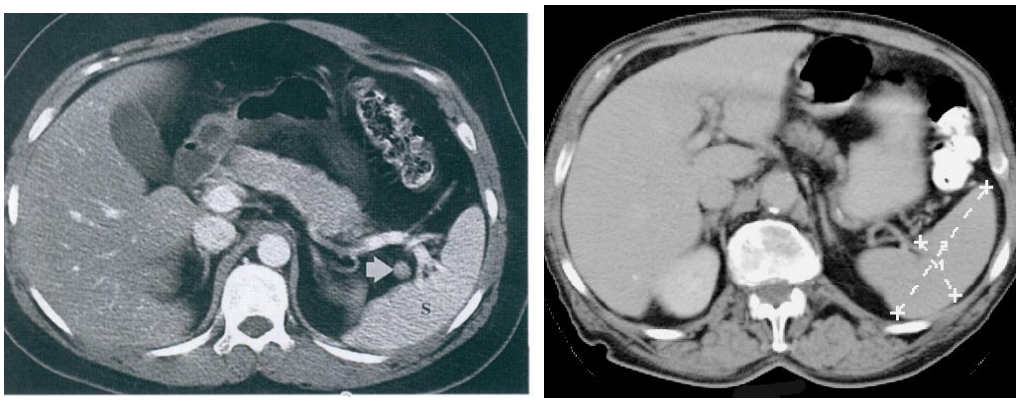
پاسخ:

پس از پارگی طحال، خونریزی داخلی رخ می دهد و خون وارد لسرساک شده که از علائم مهم آن می توان ضعف شدید، رنگ پریدگی، بی‌حالی و به‌خواب رفتگی بیمار را نام برد. در اثر مشاهده این علائم سریعاً باید برای قطع خونریزی اقدام نمود.

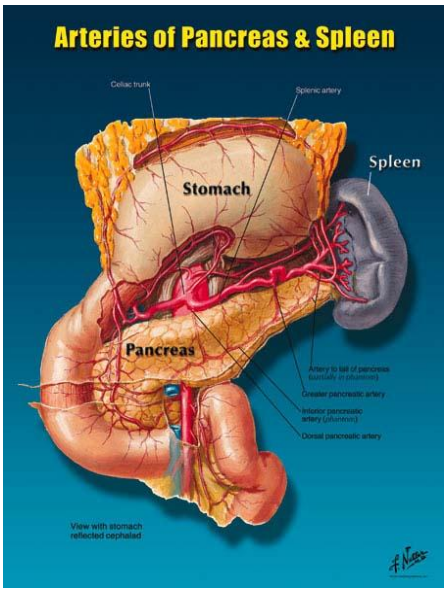
[1] Splenomegaly
[2] Hypersplenism



شکل ۱۰-۷) طحال و محل قرارگیری آن در بدن



شکل ۱۱-۷) الف و ب: مقاطع عرضی طحال

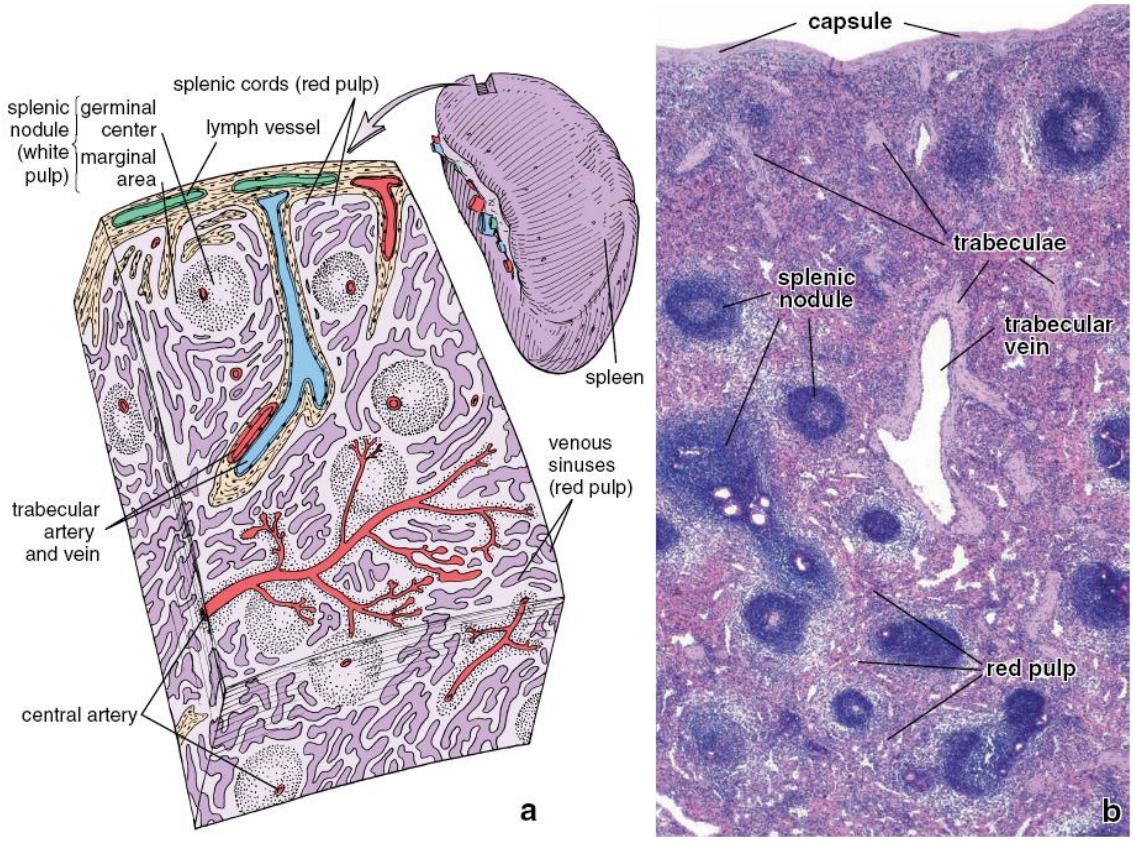


شکل ۱۲-۷) عروق خونی طحال

۷-۱-۳- بافت شناسی و عملکرد طحال

طحال، بزرگترین تجمع بافت لمفوئید در بدن است. این اندام به علت تعداد زیاد سلول‌های فاگوسیتی و تماس نزدیک آنها با خون در گردش، نقش دفاعی مهمی در مقابل میکروارگانیزمهایی که به جریان خون نفوذ می کنند، دارد. همچنین، محل تخریب بسیاری از گلبول‌های قرمز پیر و فرسوده می باشد. طحال همانند سایر اندامهای لمفاوی ثانویه، محل تشکیل لمفوسیتهای تحریک شده، پلاسما سل ها و همچنین آنتی بادی های تولیدشده توسط آنها است، که سرانجام به جریان خون وارد می‌شوند. بنابراین، طحال به سرعت نسبت به آنتی ژنهایی که در خون حمل می‌شوند واکنش نشان داده و یک صافی خونی-ایمنی و یک اندام آنتی بادی ساز مهم به حساب می آید.

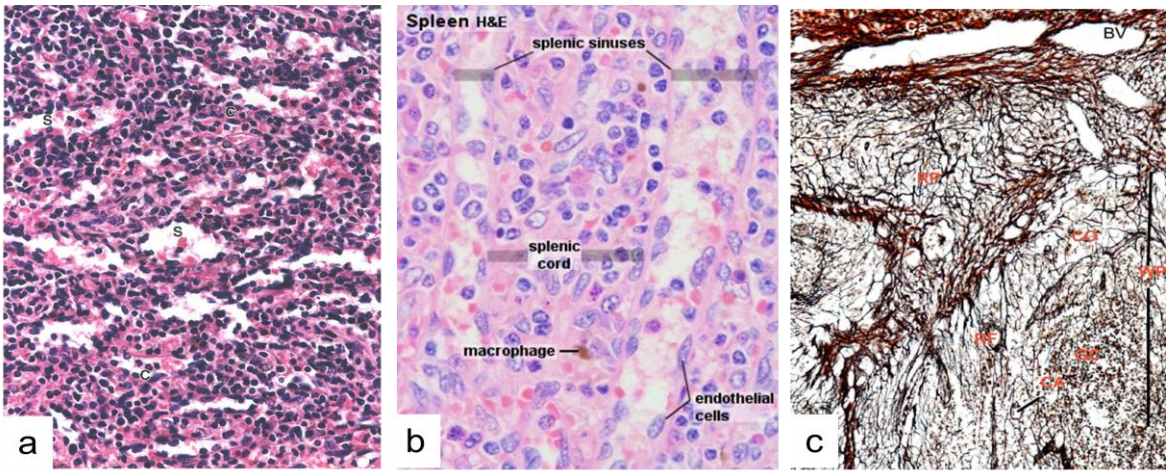
طحال توسط کپسولی از بافت همبند متراکم احاطه شده، که ترابکول هایی از آن وارد پارانشیم این اندام می‌شوند و آن را به لوبول های ناقصی تقسیم می کند. ضمن آنکه عروق و اعصاب طحالی که در ناحیه ناف طحال به آن وارد می‌شوند از طریق همین ترابکول ها به داخل پارانشیم (پالپ) طحال توزیع می‌شوند. همچنین وریدهای منشأگرفته از پارانشیم و عروق لمفاوی ترابکول‌ها از طریق همین ترابکول‌ها و سرانجام ناف، طحال را ترک می کنند. باید توجه داشت که پارانشیم طحال، عروق لمفاوی ندارد (شکل ۱۳-۷). در انسان، بافت همبند کپسول و ترابکول‌های طحال دارای تعداد اندکی سلول عضله صاف است. استرومای (بافت پشتیبان) طحال همچون دیگر اندام های لمفاوی از بافت همبند رتیکولر تشکیل شده است. این بافت، شامل سلول‌های رتیکولری (نوعی سلول فیبروبلاست) است که داربستی از رشته های رتیکولر را برای پشتیبانی از پارانشیم سست آن ایجاد می‌نماید (شکل ۱۴-۷).



شکل ۱۳-۷) تصویر شماتیک (a) و تصویر میکروسکوپ نوری (b) برش بافتی طحال با رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین که در آن، کپسول، ترابکول ها، عروق خونی و لمفاتیک، و همچنین پارانشیم (پالپ قرمز و سفید) طحال مشاهده می‌شود (بزرگنمایی ۴۵ برابر).

پارانشیم طحال: پارانشیم طحال، مملو از انواع لمفوسیت ها، پلاسماسل و ماکروفاژها است که در داربستی از بافت استرومای رتیکولر و عروق خونی منتشر در آن (به ویژه سینوزوییدها) قرار دارند و نحوه سازمان دهی آنها به گونه ای است که پالپ سفید و قرمز را ایجاد می نمایند. بنابراین، چنانچه با چشم غیرمسلح به سطح مقطع طحالی که ثابت نشده باشد نگاه کنیم، نقاط سفیدی (پالپ سفید) را در لابلای بخشهای قرمز پر رنگ (پالپ قرمز) خواهیم دید. درواقع، پالپ سفید شامل تجمعات لمفوسیت ها است که ندول های لمفاوی[1] و غلاف لمفاوی دور شریانی[2] را ایجاد می نمایند. در اطراف ندول های لمفاوی (مرز بین پالپ سفید و قرمز)، یک ناحیه حاشیه ای[3] وجود دارد که شامل تعدادی سینوزویید، لمفوسیت و ماکروفاژ می باشد. مشاهده پالپ قرمز در زیر میکروسکوپ نوری با بزرگنمایی کم نیز نشان می دهد که این بافت، متشکل از ردیف های سلولی به نام طنابهای طحالی یا طنابهای بیلروت[4] است که علاوه بر سلول ها و رشته های رتیکولر شامل انواع لمفوسیت ها، ماکروفاژ ها، و سایر گلبول های سفید و قرمز، و پلاکت های خونی بوده و در بین سینوزوئیدها قرار گرفته اند (شکل ۱۴-۷).

[1] Lymphoid nodule
[2] Periarterial lymphoid sheathe (PALS)
[3] Marginal Zone
[4] Billroth's cords



شکل ۱۴-۷) تصاویر میکروسکوپ نوری که پارانشیم (a, b) و استرومای (c) طحال را نشان می دهند. a و b رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین پالپ قرمز با بزرگنمای ۲۰۰ و ۵۰۰ برابر، c رنگ آمیزی نقره (که در آن، رشته های رتیکولر استروما، تیره رنگ دیده می‌شود) و بزرگنمایی ۴۰۰ برابر. S: سینوزویید، C: طناب طحالی، Ca: کپسول طحال، BV: رگ خونی، RP: پالپ قرمز، WP: پالپ سفید، CO: قشر نودول لمفاوی، GC: ناحیه زایای مرکزی ندول لمفاوی، CA: شریان مرکزی، RF: رشته های رتیکولر.

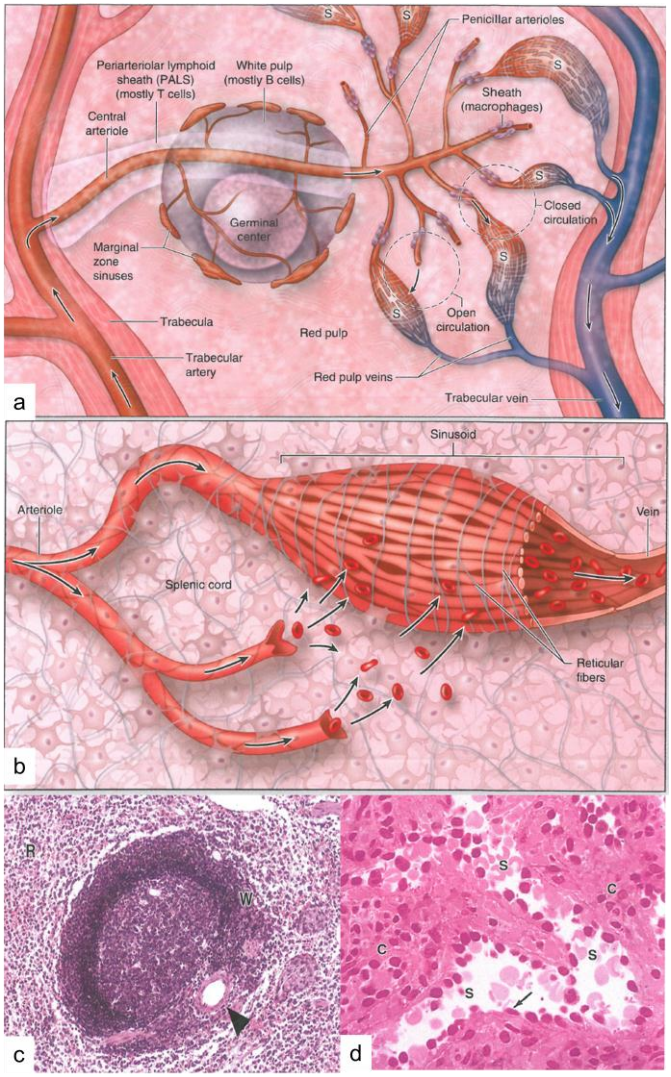
گردش خون طحال: شریان طحالی پس از آنکه وارد ناف طحال شد، به شریانهای ترابکولار تقسیم می‌شود که عروقی با اندازه های متفاوت هستند و همراه ترابکول های بافت همبند به عمق اندام نفوذ می کنند. وقتی که انشعابات این شریان ها ترابکول ها را برای ورود به پارانشیم ترک می کنند، بلافاصله توسط PALS که به طور عمده شامل لمفوسیت های T و تعدادی ماکروفاژ، سلول‌های دندرتیک و پلاسماسل است، احاطه می‌شود. PALS، یکی از مناطق وابسته به تیموس است که لمفوسیت های T پس از مهاجرت از تیموس، وارد آن شده و روند بلوغ خود را ادامه می دهند. در نتیجه، این عروق را بنام شریان یا شریانچه مرکزی[1] می نامند. در برخی مناطق، در پیرامون PALS تجمعی از لمفوسیت‌های B نیز تشکیل می‌شود که ندول‌هایی را ایجاد می نمایند و موجب می‌شوند که شریان مربوطه در موقعیت خارج مرکزی پالپ سفید قرار گیرد (با این وجود این رگ، همچنان شریان مرکزی نامیده می‌شود). به هرحال، این شریان که رفته رفته کوچکتر شده و به شریانچه تبدیل می‌شود، در طول مسیر خویش مویرگ هایی را ایجاد می کند که پالپ سفید را مشروب نموده و در مرز بین ندول های لمفاوی پالپ سفید (که حاوی لمفوسیت های B در حال بلوغ هستند) و پالپ قرمز، به سینوزوییدهای منطقه حاشیه ای[2] تخلیه می‌شوند (شکل ۱۵-۷). بدین ترتیب، این ناحیه اولین جایی است که آنتی ژن های موجود در خون در معرض سلول های B قرار می گیرند، و نقش مهمی در ایجاد ایمنی بدن دارد.

شریانچه مرکزی پس از خروج از پالپ سفید و ورود به پالپ قرمز، شریانچه های جارویی[3] را ایجاد می نماید، که انشعابات آنها به درون پالپ قرمز توزیع می‌شود. برخی از این انشعابات نیز در انتهای خویش توسط غلافی از سلول‌های ارائه کننده آنتی ژن احاطه شده اند. سرانجام این عروق انتهایی خون را به سینوزوییدهایی که در بین طناب های طحالی قرار دارند منتقل می کنند. سینوزوییدهای طحال، مویرگ های متسع ویژه ای هستند که توسط سلول‌های اندوتلیال دوکی شکل طویلی که محور طولی آنها موازی محور طولی سینوزویید است و سلول های میله ای[4] نامیده می‌شوند مفروش شده اند. برخلاف سایر مویرگ ها، بین این سلول های اندوتلیالی منافذ متعددی وجود داشته و تیغه پایه متخلخل آنها توسط رشته های رتیکولر حمایت می‌شود. این امر باعث می‌شود که سینوزوییدها ساختاری آبکش مانند داشته باشند (شکل ۱۵-۷).

بطور کلی در طحال، گردش خون به دو صورت جریان خون بسته و جریان خون باز انجام می‌شود. در جریان خون بسته، انشعابات انتهایی شریانچه‌های جارویی با سینوزوییدها مرتبط می‌شوند و خون، همواره درون مجاری رگی، جاری است. اما در جریان خون باز، بسیاری از شریانچه های پنی سیلار و

[1] Central Artery or Arteriol
[2] Marginal zone sinosoid
[3] Penicillar arterioles
[4] Stave cell

مویرگهای حاصل از آنها به درون پارانشیم پالپ قرمز باز می‌شوند. در نتیجه، خون وارد پالپ قرمز شده، و پس از عبور از درون فضاهای بین سلولی پالپ قرمز مجدداً از طریق منافذ جدار سینوزوییدها وارد سیستم عروقی می‌شود. همین منافذ کوچک جدار سینوزوییدها باعث می‌شود گلبول های قرمز پیر و فرسوده که انعطاف پذیری غشای خود را از دست داده اند، گیر افتاده و توسط ماکروفاژها حذف شوند. سرانجام، خون از سینوزوییدها وارد وریدهای پالپ قرمز و سپس وریدهای ترابکولار می‌شود. وریدهای ترابکولار نیز به هم پیوسته و ورید طحالی را ایجاد می نمایند. وریدهای ترابکولار فاقد عضله صاف بوده و به صورت کانالهایی توخالی در بافت همبند ترابکولار دیده می‌شوند که توسط اندوتلیوم مفروش شده اند.



شکل ۱۵-۷) تصاویر شماتیک (a, b) ساختار و خون‌رسانی طحال، و تصاویر میکروسکوپ نوری (c, d) پارانشیم طحال که در آن، پالپ سفید (W) و قرمز (R)، و همچنین سینوزوییدها (S) که در لابه لای طناب های طحالی (C) پالپ قرمز حضور دارند مشاهده می‌شود. c: بزرگنمایی ۴۰ و d: بزرگنمایی ۴۰۰ برابر.

در حالات پاتولوژیک، بخصوص در لوکمی ها ممکن است طحال تولید گرانولوسیت ها و اریتروسیت ها (عملی که در دوران جنینی انجام می داد) را از سر بگیرد. این روند به نام متاپلازی میلوئید[1] موسوم است.

تخریب اریتروسیت ها: گلبول‌های قرمز خون، طول عمری حدود ۱۲۰ روز دارند که پس از آن، به طور عمده در طحال و مغز استخوان از خون برداشت شده و تخریب می‌شوند. به نظر می‌رسد که کاهش انعطاف پذیری و تغییرات ایجادشده در غشای اریتروسیت ها، علائمی برای تخریب آنها باشند.

[1] Myeloid metaplasia

ماکروفاژهای موجود در طنابهای طحالی، قطعات ناشی از تخریب اریتروسیت ها را که اغلب در پالپ قرمز شکسته شده اند، بلعیده و هضم می نمایند. هموگلوبین این گلبول ها درون ماکروفاژ به اجزای متعددی شکسته می‌شود. پروتئین (گلوبین) آن به اسیدهای آمینه تجزیه می‌شود که در ساخت پروتئین ها مورد استفاده قرار می گیرند. آهن نیز از هِم[1] جدا شده و به صورت ترکیب با پروتئین فریتین و ترانسفرین از طریق گردش خون به مغز استخوان می رود تا دوباره در روند خون‌سازی مورد استفاده قرار گیرد. هِم فاقد آهن نیز برای انتقال، به پروتئین انتقال دهنده خود، هموپکسین[2]، متصل می‌شود؛ یا آن که به بیلی روبین متابولیزه شده و توسط سلول‌های کبد در صفرا ترشح می‌شود. پس از برداشتن طحال از طریق جراحی (اسپلنکتومی) اریتروسیت های غیر طبیعی موجود در خون افزایش می یابند که در گستره های خونی به شکل های غیر طبیعی دیده می‌شوند. همچنین به دنبال اسپلنکتومی افزایشی که در تعداد پلاکتهای خون رخ می دهد، دلالت بر آن دارد که طحال به طور طبیعی پلاکت های پیر را نیز از خون برداشت می کند.

از آنجایی که طحال علاوه بر لمفوسیت های B و T حاوی سلول‌های ارائه کننده آنتی ژن و سلول‌های فاگوسیتی نیز می باشد در دفاع از بدن نقش اساسی دارد. همانطور که گره های لمفی به عنوان صافی لمف محسوب می‌شوند، طحال نیز صافی خون است. سلول‌های فاگوسیتی طحال، فعالترین سلول‌های بدن در فاگوسیتوز ارگانیزم های زنده (باکتریها و انگل ها) و ذرات غیر زنده راه یافته به جریان خون هستند.

۷-۲- تیموس

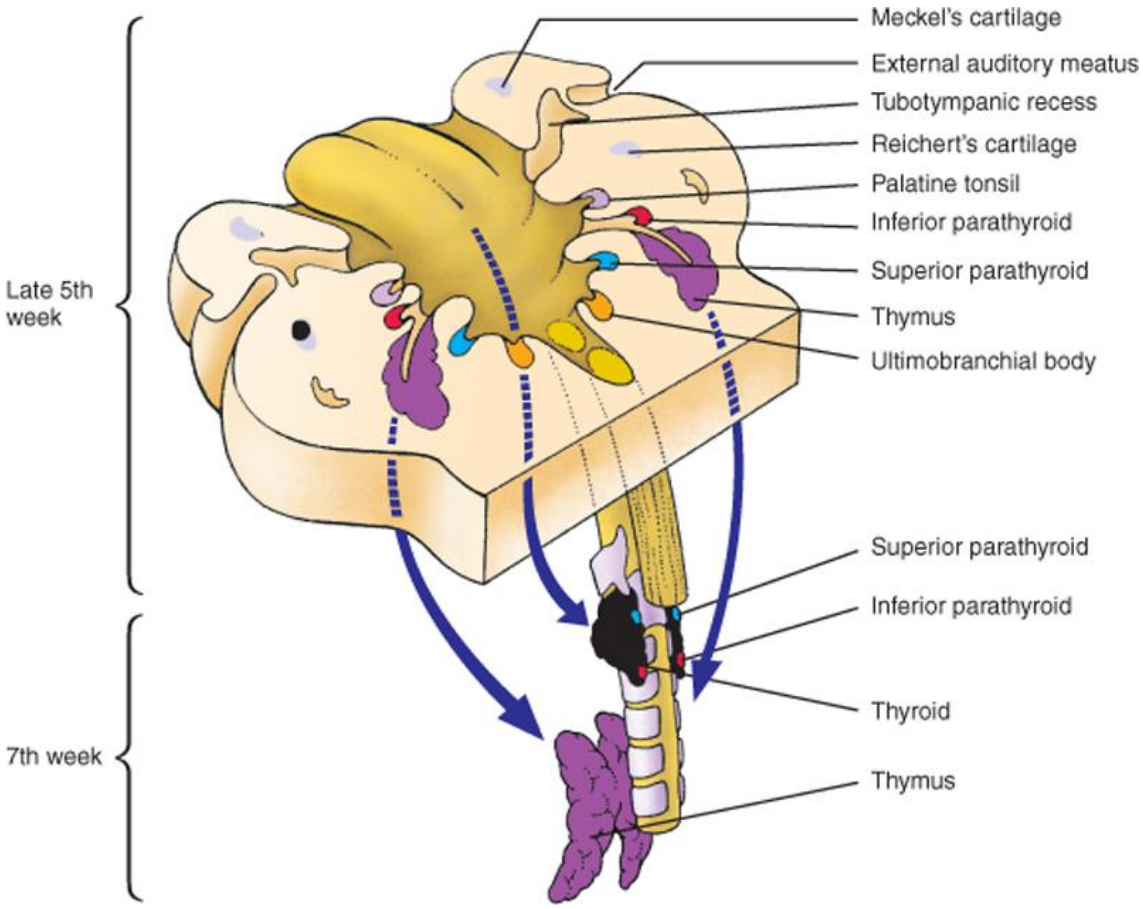
۷-۲-۱- تکوین جنینی تیموس

غده تیموس[3] از بن بست سوم حلقی[4] منشأ می گیرد و بن بستهای حلقی، جزئی از قسمتهای آندودرمی سیستم حلقی یا برانشی هستند (شکل ۱۶-۷).

بن بست سوم حلقی با داشتن یک بال پشتی و یک بال شکمی در انتهای دیستال خود مشخص می‌شود. در هفته پنجم، اپی تلیوم بال پشتی بن بست سوم به غده پاراتیروئید تحتانی تمایز می یابد و بال شکمی تیموس را تشکیل می دهد. در ابتدای تشکیل، سلول‌های بال شکمی تکثیر یافته و به این ترتیب، فضای حفره بن بست را کم می‌کنند. این قسمتها که در حقیقت پیش ساز تیموس می باشند، به سمت داخل مهاجرت نموده و پس از اتصال به یکدیگر، تیموس دولوبه را به وجود می آورند. سپس، تیموس و غده پاراتیروئید تحتانی، ارتباط خود را با حلق از دست داده و به آهستگی به سمت پایین مهاجرت می کنند. بعداً، غده پاراتیروئید تحتانی از تیموس، جدا شده و در ناحیه خلفی غده تیروئید قرار می گیرد.

بافت تیموس از سلول‌های اپی تلیالی آندودرمی که سلول‌های اپیتلیورتیکولر تیموس را می سازند و همچنین، سلول‌های ستیغ عصبی که کپسول تیموس را تشکیل می دهند، شکل گرفته است. در طی ماه سوم تکوین، سلول‌های لمفوسیتی و دندریتیک وارد تیموس می‌شوند.

[1] Heme
[2] Hemopexin
[3] Thymus
[4] Third pharyngeal pouch



شکل۱۶-۷) تکوین بن بست های حلقی: همه بن بست های حلقی به عناصر بالغ تمایز می یابند. تیموس و غده پاراتیرویید تحتانی از بن بست سوم، و لوزه کامی از بن بست دوم تکوین می یابند. در تصویر،مهاجرت تیموس و غده پاراتیرویید تحتانی مشخص شده است.

رشد و تکوین تیموس در زمان تولد، هنوز کامل نیست. تیموس در زمان جنینی بزرگ بوده و حتی امکان دارد که از دهانه فوقانی قفسه سینه گذشته و وارد ریشه گردن گردد. در خلال اواخر دوران کودکی و با نزدیک شدن دوران بلوغ، اندازه تیموس کوچکتر می‌شود و در زمان بلوغ، به زحمت تشخیص داده می‌شود.

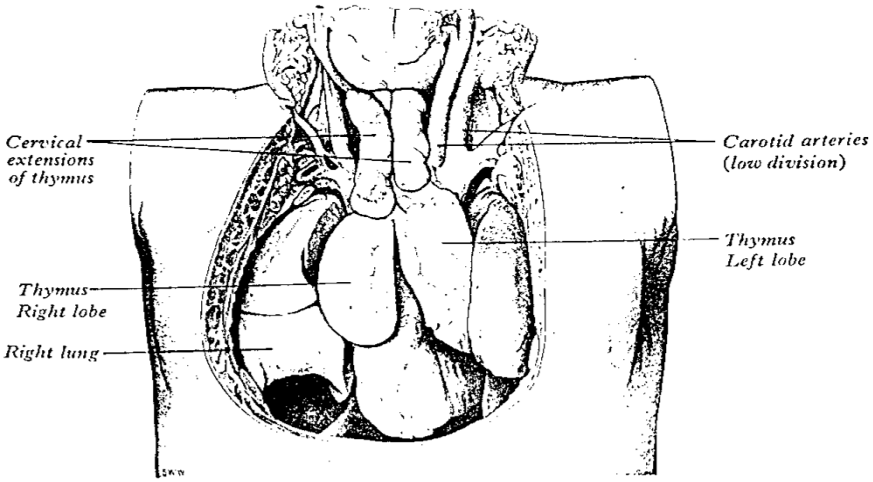
مهمترین ناهنجاری مادرزادی تیموس، وجود بافتهای نابجای تیموس می باشد. قسمت جداشده‌ای از بافت تیموس ممکن است در ناحیه گردن باقی بماند که غالباً با یکی از غده های پاراتیروئید مجاور است و در ضمن مهاجرت تیموس به پایین این قسمت، از بافت از تیموس جدا می‌گردد. تنوع در شکل تیموس هم ممکن است دیده شود و ممکن است بصورت طناب باریکی در هر طرف گردن وجود داشته باشد.

۷-۲-۲- آناتومی تیموس

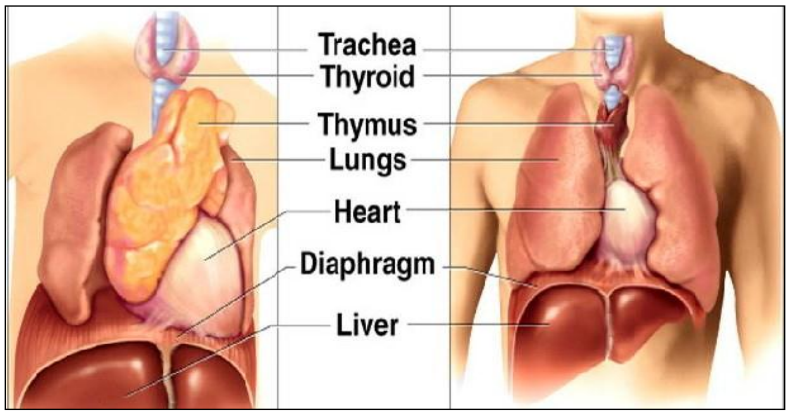
تیموس در مدیاستن های فوقانی و قدامی واقع است و حد فوقانی آن تا گردن کشیده می‌شود. گاهی نیز تا قطب تحتانی غده تیروئید کشیده می‌شود. حد تحتانی آن تا غضروف دنده ای چهار کشیده می‌شود. مجاورت قدامی تیموس با استرنوم، قسمتهای مجاور ۴ غضروف دنده ای اول و عضلات استرنوهیوئید و استرنوتیروئید است. مجاورت خلفی آن با پریکارد و قوس آئورت و شاخه های آن است. همچنین با ورید براکیوسفالیک چپ و تراکه مجاورت دارد. بافت تیموس ممکن است به صورت گره های فرعی کوچک در گردن مشاهده شود. اینها معرف قسمتهایی از تیموس هستند که در دوران نزول اولیه از آن جدا شده اند (شکل ۱۷-۷).

اندازه و فعالیت تیموس با توجه به جنس، بیماری و وضعیت فیزیولوژیک بدن فرق می کند؛ اما حتی در سنین پیری، فعال باقی می ماند. وزن تیموس در زمان تولد، ۱۰ الی ۷۵ گرم است و تا زمان بلوغ رشد کرده و به ۳۰ الی ۴۰ گرم می رسد. بعد از آن، به تدریج تحلیل می رود و بافت چربی در آن ارتشاح می یابد. بعد از حدود میانسالی، وزن آن به ۱۰ گرم می رسد. اما در بعضی موارد ممکن است بزرگ بماند و به ۲۸ الی ۵۰ گرم برسد. تیموس در اوایل

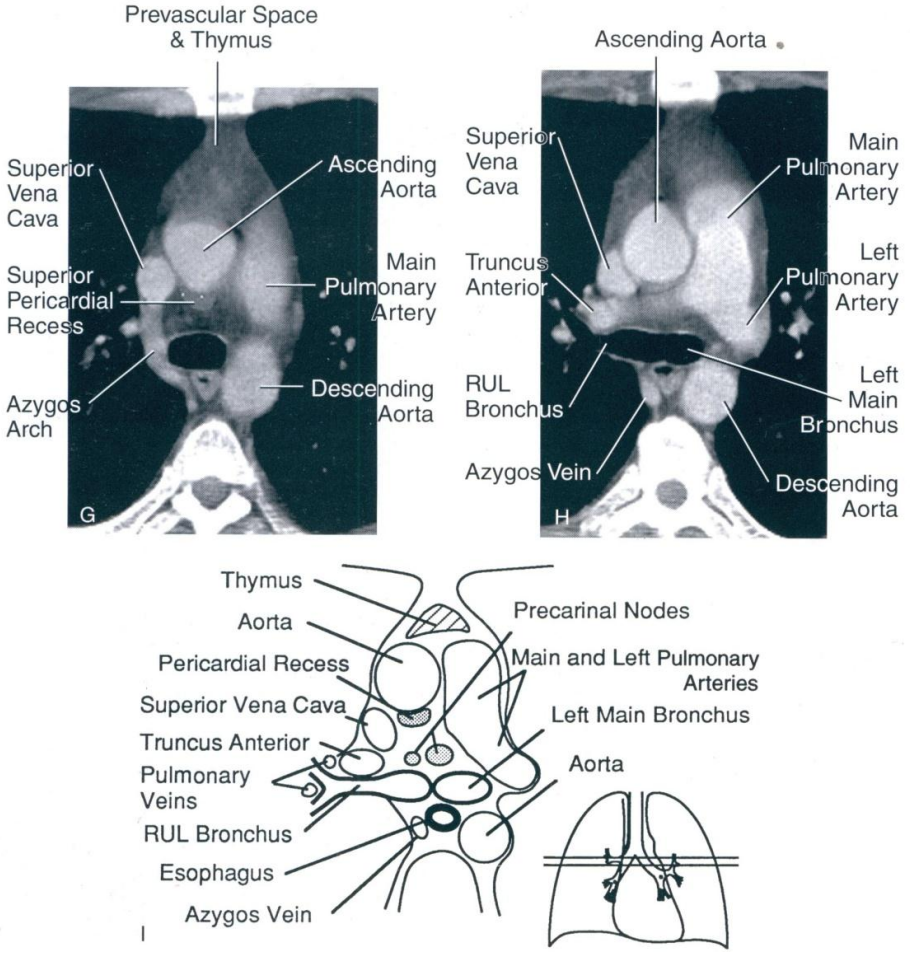
زندگانی، خاکستری متمایل به صورتی، نرم و لوبول‌های ظریف دارد و شامل دو لب هرمی شکل نامساوی است که به وسیله بافت همبندشان به هم وصل شده اند.



شکل ۱۷-۴) تیموس



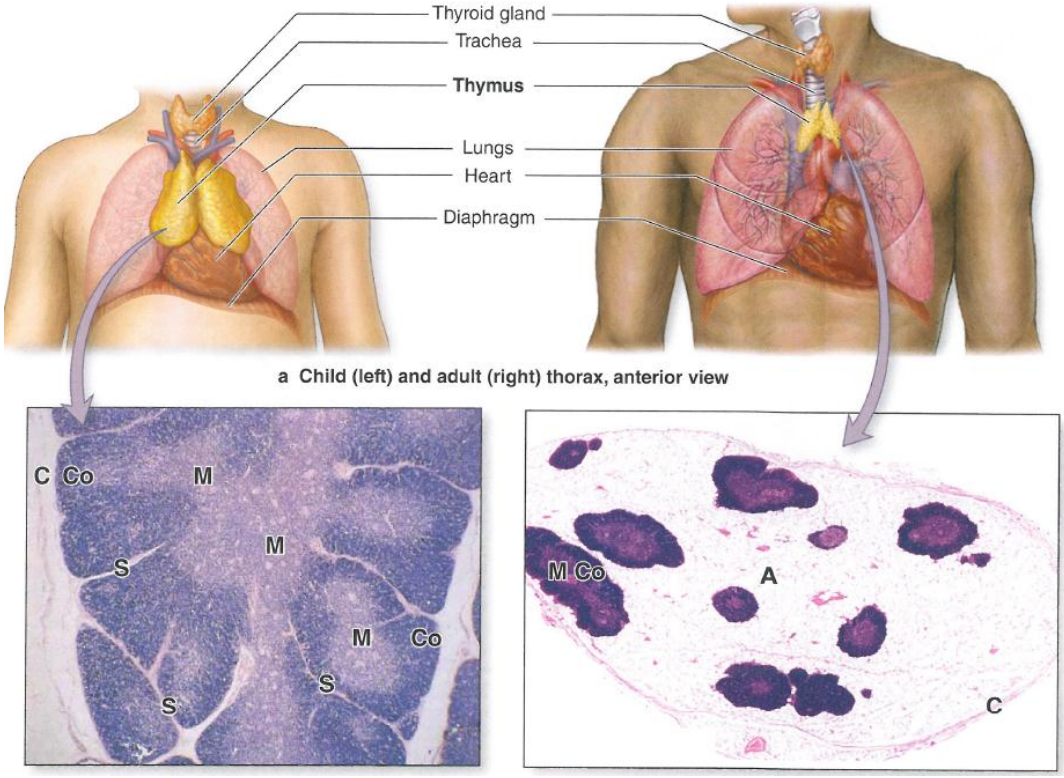
شکل ۱۸-۷) محل قرارگیری تیموس



شکل ۱۹-۷) مقاطع عرضی تیموس

۷-۲-۳- بافت شناسی تیموس

تیموس، یک اندام لمفو-اپی تلیال است، و این بدان معنا است که برخلاف سایر اندامهای لمفاوی که منحصراً از مزانشیم مزودرمی منشأ می گیرند، تیموس، منشأ دوگانه رویانی دارد. پارانشیم (لمفوسیت های) آن از سلول‌های مزانشیمی مغز استخوان ایجاد می‌شوندکه به درون اپی تلیوم اندودرمی بن‌بست حلقی سوم نفوذ می کنند، و این اندودرم نیز بافت استرومای سلولی تیموس را ایجاد می نماید. همانطور که پیش تر اشاره شد پیش سازهای لمفوسیت T با مهاجرت به تیموس، در آنجا تکثیر شده و روند تمایز خود را آغاز می نمایند؛ بنابراین پس از مغز استخوان، تیموس نیز به عنوان اندام لمفاوی اولیه (مرکزی) شناخته می‌شود. تیموس که در هنگام تولد اندامی کاملاً تکوین یافته و فعال است، تا دوران بلوغ همچنان اندازه بزرگ خود را حفظ نموده و به طور چشمگیری عمل تولید و تمایز ابتدایی لمفوسیت های T را انجام می دهد. اما پس از آن، کم کم تحلیل رفته و بخش اعظم ساختار آن توسط بافت چربی جایگزین می گردد (شکل ۲۰-۷). حداکثر رشد تیموس نسبت به وزن بدن بلافاصله پس از تولد دیده می‌شود.



شکل ۲۰-۷) شکل کلی، جایگاه و اندازه تیموس در قفسه سینه یک کودک و یک فرد بالغ (ردیف بالا)، و همچنین تصویر میکروسکوپی برش بافتی آنها (ردیف پایین). همانطور که مشاهده می‌شود، تیموس کودک، حاوی لوبول های کاملاً رشدیافته و فعال است؛ درحالی که بخش عمده حجم تیموس فرد بزرگسال توسط بافت چربی اشغال شده و تنها تعداد کمی لوبول تیموسی در آن باقی مانده است. C: کپسول، Co: قشر، M: مدولا، S: دیواره های بافت همبند بین لوبولی، A: بافت چربی.

تیموس دارای کپسولی از جنس بافت همبند حاوی عروق است که دیواره هایی از آن به درون تیموس نفوذ کرده و آن را به لوبول هایی تقسیم می کند (شکل ۲۰-۷). هر لوبول، یک منطقه تیره محیطی بنام قشر[1] و یک منطقه روشن مرکزی بنام مدولا[2] دارد. از آنجا که قشر تیموس نسبت به مدولای آن حاوی لمفوبلاست ها و لمفوسیت های کوچک فراوان‌تری است، در برش های بافتی رنگ تیره تری به خود می گیرد. در حالی که رنگ روشن تر مدولا به خاطر حضور لمفوسیت های بالغ بزرگ تر است.

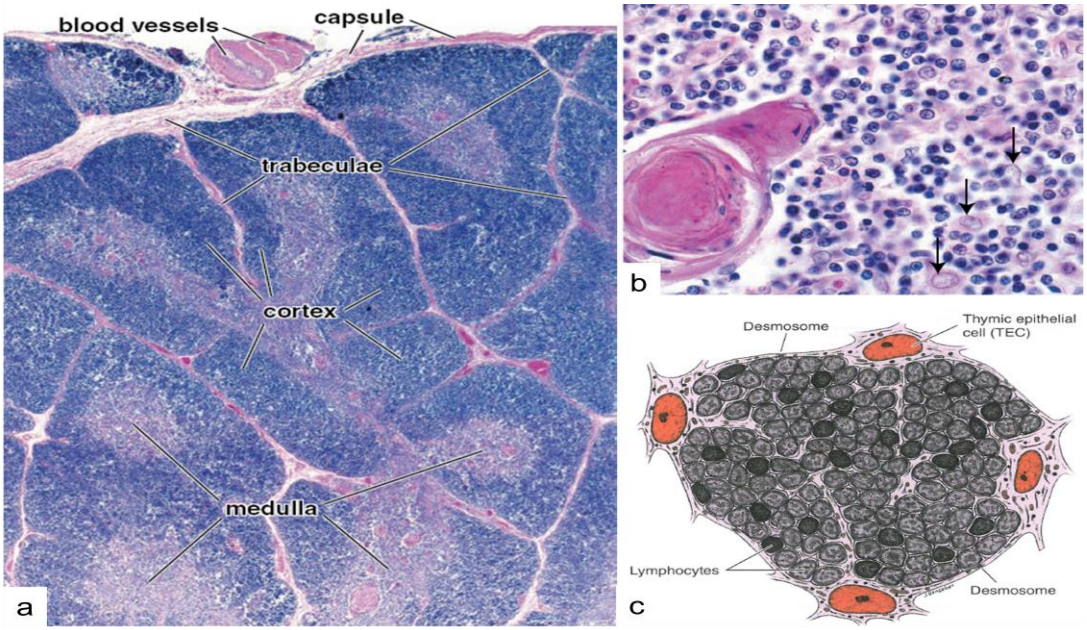
به جز بافت همبند، کپسول و دیواره های بین لوبولی[3] حاصل از آن، در ساختار تیموس بافت همبند دیگری حضور ندارد. بنابراین بر خلاف سایر اندام های لمفاوی، استرومای تیموس فاقد بافت همبند رتیکولر است، و در واقع، همان سلول های مشتق از اندودرم بن بست سوم حلقی هستند که به عنوان سلول‌های اپی تلیال رتیکولر[4] یا سلول‌های اپی تلیال تیموسی[5]، یک داربست سلولی را برای پارانشیم تیموس ایجاد می نمایند (شکل ۲۱-۷). بطور کلی، استرومای تیموس حاوی ۶ نوع سلول اپی تلیال رتیکولر است که نوع I تا III آن در قشر، و نوع IV تا VI آن در مدولای لوبول های تیموسی حضور دارند (شکل ۲۱-۷ و جدول ۱-۷). سلول های اپی تلیال رتیکولر به یکی از دو حالت ستاره ای یا سنگفرشی هستند. سلول‌های نوع II و V ستاره ای شکل بوده، دارای زوائد سیتوپلاسمی بلندی هستند که توسط دسموزوم ها به زوائد سلول های مشابه مجاور متصل می‌شوند، و با این کار خود شبکه ای سلولی را تشکیل می دهند که لمفوسیت ها در لابلای آنها قرار می گیرند. درحالی که سلول های نوع I، III و IV سنگفرشی بوده و بطور عمده با اتصالات بین سلولی محکمی که با یکدیگر برقرار می نمایند، موجب ایزوله کردن پارانشیم تیموس از بافت همبند و همچنین ایجاد سدهای خونی-تیموسی (ناحیه قشری لوبول ها) و سد قشری-مدولایی می‌شوند. سلول‌های نوع VI نیز که سیتوپلاسم شان غنی از سیتوکراتین است در مدولای

[1] Cortex
[2] Medulla
[3] Interlobular Septa
[4] Epithelial reticular cell, ERC
[5] Thymic epithelial cell, TEC

لوبول‌ها لایه های متحد المرکز متراکمی را ایجاد می کنندکه جسمک های هاسال[1] نامیده می‌شود. این جسمک ها با تولید سایتوکاین ها، به رونـد تمـایز لمفوسیت های T کمک می نمایند.

جدول ۱-۷) انواع سلول های اپی تلیال رتیکولر موجود در لوبول های تیموسی و عملکرد آن ها

نوع	شکل سلولی	محل قرارگیری	عملکرد
I	سنگفرشی	بین بافت همبند و پارانشیم لوبول اطراف مویرگ های قشری	ایزوله کردن پارانشیم از بافت همبند کمک به تشکیل سد خونی-تیموسی
II	ستاره ای	سرتاسر قشر لوبول	ایجاد داربست سلولی ارائه آنتی ژن به لمفوسیت های در حال تمایز
III	سنگفرشی	مرز قشر و مدولای لوبول (به سمت قشر)	ایجاد سد قشری-مدولایی ارائه آنتی ژن به لمفوسیت های در حال تمایز
IV	سنگفرشی	مرز قشر و مدولای لوبول (به سمت مدولا)	ایجاد سد قشری-مدولایی
V	ستاره ای	سرتاسر مدولای لوبول	ایجاد داربست سلولی
VI	سنگفرشی	مدولای لوبول	تشکیل اجسام هاسال ترشح سایتوکاین برای کمک به تمایز لمفوسیت ها



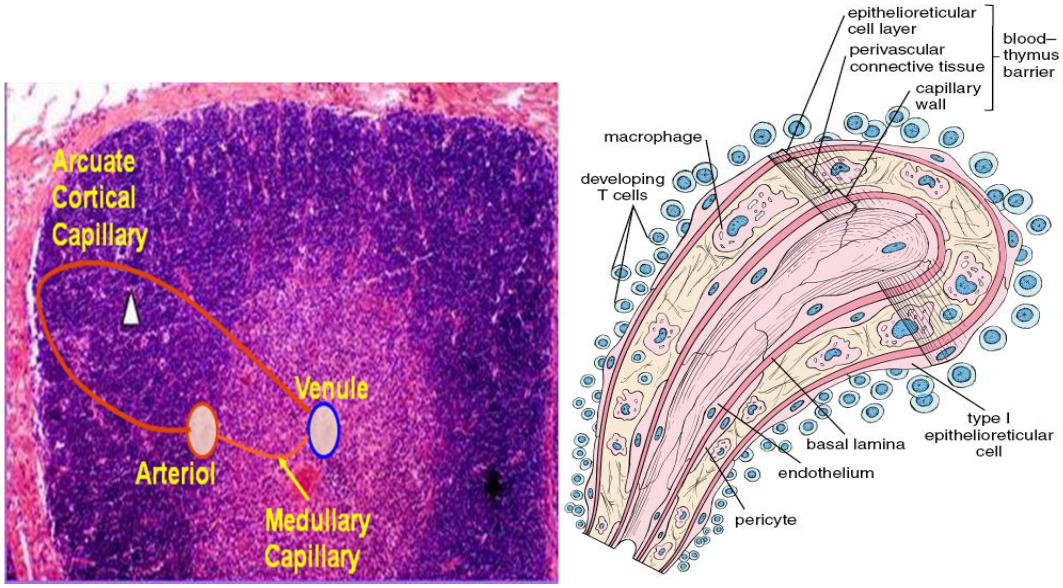
شکل ۲۱-۷) تصاویر میکروسکوپ نوری (a) با بزرگنمایی ۴۰ برابر که در آن بخشی از ساختار تیموس، و (b) با بزرگنمایی ۶۰۰ برابر که در آن مـدولای یک لوبول و جسمک هاسال، و همچنین هسته چند سلول اپی تلیال رتیکولر نشان داده شده است. تصویر شماتیک (c) تعدادی سلول اپی تلیال رتیکـولر نوع II را نشان می دهد که اتصالات دسموزومی زواید بلندشان با یکدیگر، داربست سلولی احاطه کننده لمفوسیت ها را ایجاد می نماید.

خون رسانی تیموس: شـریان هـای تیموسـی از طریـق کپسـول وارد تیمـوس شـده، سـپس منشـعب مـی‌شـوند و در امتـداد سـپتوم هـای بافـت همبند به عمق آن نفوذ می کنند. شـریانچه هـایی کـه از ایـن عـروق جـدا مـی‌شـوند، وارد پارانشـیم لوبـول شـده و در مـرز بـین قشـر و مـدولا قـرار می گیرند. سپس از این شـریانچه هـا دو سـری مـویرگ جـدا مـی‌شـود. یـک سـری از مـویرگ هـا پـس از جداشـدن از شـریانچه هـا در یـک مسـیر قوسی وارد قشر شده و در نهایت به سمت مدولا رفتـه و بـه درون وریدچـه هـای مـدولا تخلیـه مـی‌شـوند. سـری دوم مـویرگ هـا نیـز بـرای تغذیـه

[1] Hassall's corpuscles

مدولا به طور مستقیم وارد آن می‌شوند. هر دو دسته مویرگهای قشری و مدولاری سرانجام به وریدچه های مدولا تخلیه می‌شوند (شکل ۲۲-۷).

مویرگهای قشری لوبول های تیموس اندوتلیومی بدون منفذ و تیغه پایه بسیار ضخیمی دارند. علاوه بر آن، این مویرگ ها از خارج توسط مجموعه ای از ماکروفاژها و همچنین لایه پیوسته ای از سلول های اپیتلیال رتیکولر نوع I احاطه می‌شوند. مجموعه این ساختارها، سد خونی- تیموسی را در ناحیه قشری ایجاد می کنند که باعث می‌شوند این مویرگها بویژه نسبت به پروتئین ها نفوذ ناپذیر بوده و مانع از رسیدن اکثر آنتی ژن های موجود در گردش خون به کورتکس تیموس (محل حضور لمفوسیت های T نابالغ) شوند (شکل ۲۲-۴).



شکل ۲۲-۷) روند خونرسانی یک لوبول تیموسی، و شکل شماتیک اجزای تشکیل دهنده سد خونی-تیموسی

۷-۲-۴- عملکرد تیموس

سلول‌های پیش سازی که به ایجاد لمفوسیت های T متعهد شده اند (از جمله سلول های تشکیل دهنده کولونی[1] و لمفوبلاست های T) هم در خلال زندگی داخل رحمی و هم پس از تولد، از مغز استخوان به تیموس مهاجرت می کنند. این سلول ها پس از عبور از جدار مویرگ های قشری وارد تیموس شده و تحت عنوان تیموسیت ها[2] یا سلول‌های T در حال تکوین در قشر لوبول های تیموس سکونت می کنند، تا از این پس با تکثیر و تمایز خود لمفوسیت های T را ایجاد نمایند. تیموس، محل تمایز و گزینش لمفوسیتهای T آموزش دیده است. مطالعات دقیق نشان می دهند که بیش از ۹۵ درصد از سلول های تولید شده در تیموس از طریق آپوپتوز می میرند و توسط ماکروفاژها حذف می‌شوند. در حالی که سلول های باقی‌مانده، از طریق دیواره وریدچه‌های موجود در مدولا وارد جریان خون شده و تیموس را ترک می نمایند. در واقع، لمفوسیت هایی که در تیموس حذف می‌شوند آنهایی هستند که یا نسبت به آنتی ژنهای بیگانه واکنشی نشان نمی دهند، یا آنکه نسبت به آنتی ژنهای خودی واکنش نشان می دهند. به طور قطع، از میان نرفتن چنین سلول هایی موجب بروز اختلالاتی از جمله بیماریهای خود ایمنی[3] خواهد شد. بدین ترتیب، لمفوسیت هایی که در تیموس تولید شده و آن را ترک می کنند، لمفوسیت های T هستند که نسبت به آنتی ژنهای غیر خودی واکنش نشان می دهند و برای واکنش های ایمنی طبیعی الزامی هستند. این سلول ها پس از ترک تیموس به اندام ها یا بافتهای لمفاوی غیر تیموسی مهاجرت کره و در محلهای مخصوصی به عنوان لمفوسیت های T تجمع می‌یابند. در پستانداران، این نواحی وابسته به تیموس، منطقه پاراکورتیکال گره های لمفاوی، بعضی قسمتهای پلاک های پی یر و PALS پالپ سفید طحال می‌باشند.

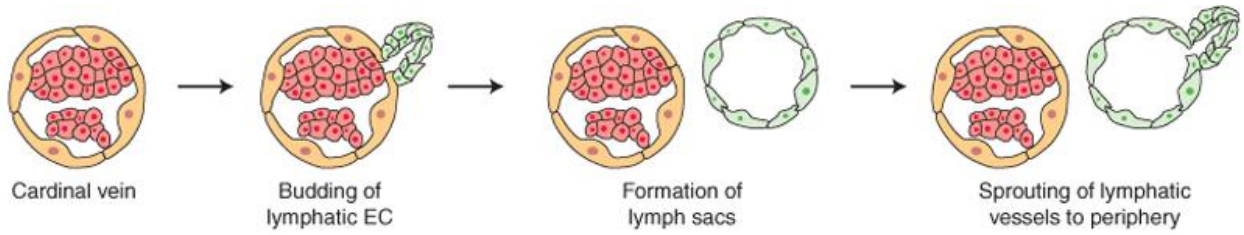
[1] Colony
[2] Thymocyte
[3] Autoimmune Disease

تیموس برای تنظیم عملکرد خود، فاکتورهای رشد پروتئینی متعددی را تولید می کند که به صورت پاراکراین، روند تکثیر و تمایز لمفوسیت های T را کنترل می نمایند. چهار فاکتور شناسایی شده در این خصوص عبارتند از: آلفا تیموزین[1]، تیموپوئتین[2]، تیمولین[3] و فاکتور هومورال تیموسی[4].
تیموس همچنین تحت تأثیر هورمونهای متعددی قرار می گیرد. تزریق بعضی از هورمون های استروییدی قشری غده فوق کلیوی (آدرنوکورتیکواستروئیدها) سبب کاهش تعداد لمفوسیت ها و میزان تکثیر آنها و همچنین آتروفی ناحیه قشری تیموس می‌شود. هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک هیپوفیز قدامی نیز از طریق تحریک قشر غده فوق کلیوی و افزایش ترشح هورمون های آن همین اثر را اعمال می کند. هورمونهای جنسی مردانه و زنانه نیز تحلیل تیموس را تسریع می کنند؛ در حالی که برداشتن غدد جنسی (اخته کردن) اثری متضاد دارد.

۷-۳- عقده های لمفاوی

۷-۳-۱-تکوین جنینی دستگاه لمفاوی

تشکیل دستگاه لمفاتیک، بعد از دستگاه قلب و عروق آغاز می‌شود. تشکیل دستگاه قلبی- عروقی، در هفته سوم تکوین آغاز می گردد و تا هفته پنجم بارداری، اثری از این دستگاه دیده نمی‌شود.



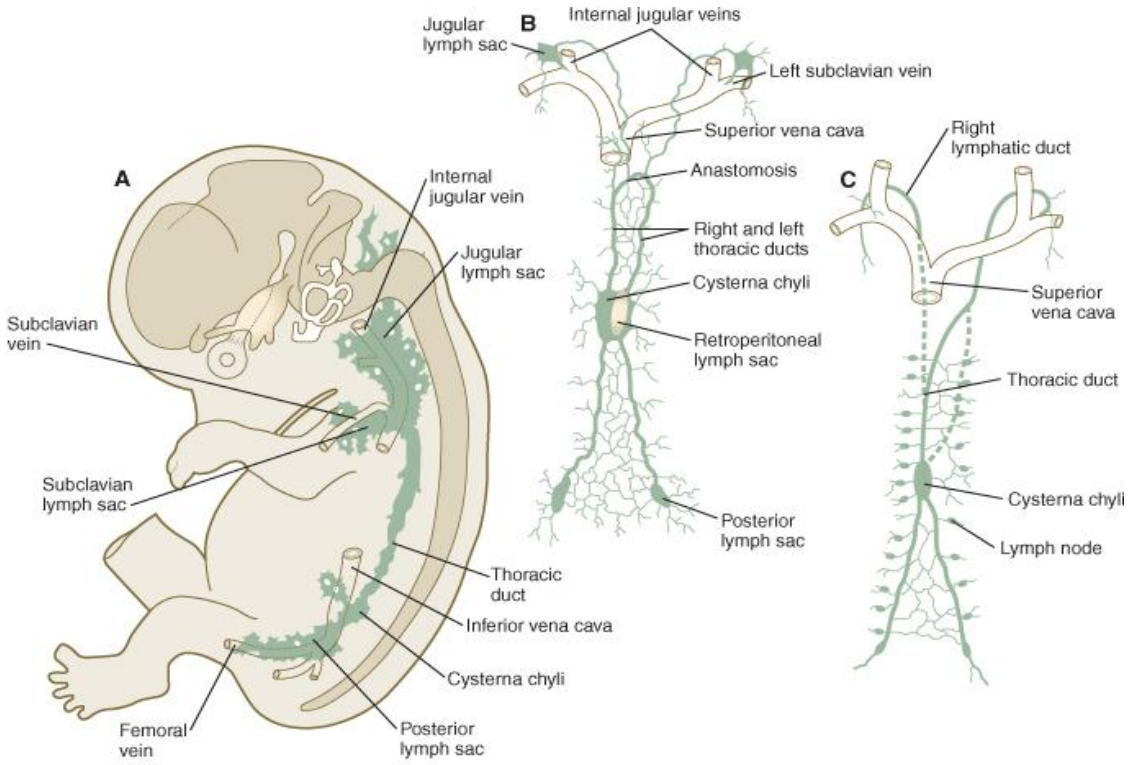
شکل۲۳-۷) مراحل تکوین رگ لمفاوی از ورید

منشأ رگهای لمفی، احتمالاً از مزانشیم موجود در هر محل یا بیرون زدگیهای کیسه مانند اندوتلیوم عروق ایجاد می گردد (شکل ۲۳-۴). در انتهای هفته ششم تکوین، شش کیسه لمفی اولیه تشکیل می‌شود که عبارتند از:

۱) دو کیسه ژوگولر[5] در محل اتصال وریدهای زیر ترقوه و کاردینال قدامی؛
۲) دو کیسه ایلیاک[6] در محل اتصال وریدهای ایلیاک و کاردینال خلفی؛
۳) یک کیسه خلفی صفاقی نزدیک ریشه مزانتر[7]؛
۴) مخزن پکه یا انبار لمف[8] در پشت کیسه خلف صفاقی.

مجاری لمفی متعددی، کیسه های لمفی را به یکدیگر وصل می کنند و لمف اندامها، جدار بدن و سر و گردن را تخلیه می کنند (شکل ۲۴-۷). دو مجرای مهم ، مجاری سینه ای چپ و راست[9]، کیسه های ژوگولر را به مخزن پکه وصل می کنند؛ ولی بعد بین این دو مجرا، یک پیوند (آناستوموز) ایجاد می‌شود می‌شود که در تشکیل مجرای سینه ای بالغین شرکت می کند. مجرای لمفاوی راست از قسمت سری مجرای سینه ای راست ساخته می‌شود که هر دو مجرا (لمفاوی راست و سینه ای) ارتباط اولیه شان را با دستگاه وریدی حفظ می کنند و به محل اتصال وریدهای ژوگولر داخلی و زیر ترقوه تخلیه می‌شوند. به علت وجود آناستوموزهای متعدد، تنوع زیادی در شکل نهایی مجرای سینه ای دیده می‌شود.

[1] Alpha-thymosin
[2] Thymopoetin
[3] Thymolin
[4] Thymic humoral factor
[5] Jugular lymph sac
[6] Iliac lymph sac
[7] Retro-peritoneal lymph sac
[8] Cisterna chyli
[9] Left and Right thoracic ducts



شکل ۲۴-۷) نمایش تکوین سیستم لمفاتیک: A – ساکهای لمفاتیک اولیه در جنین هفته نهم؛ B- نمایش عروق لمفاتیک در هفته نهم؛ C- وضع عروق لمفاتیکی بزرگ در موقع تولد

۷-۳-۲- آناتومی دستگاه لمفاوی

دستگاه لمفاوی شامل عقده های لمفاوی و عروق لمفاوی،کیسه لمفاوی، لوله ها و احشای لمفاوی می باشد.

عقده های لمفی، اندام های لوبیایی شکل کپسول دار و یا دارای کپسول ناقص (مانند لوزه ها) هستند که حاوی بافت لمفاوی می باشند. این عقده ها در سراسر بدن در مسیر عروق لمفاوی توزیع شده اند. عقده ها در زیر بغل و کشاله ران در طول عروق بزرگ گردن و به تعداد زیاد در قفسه سینه و شکم بخصوص در مزانترها وجود دارند.

عروق لمفاوی لوله هایی هستند که برای برداشتن مایع بافتی از فضاهای بافتی بدن، به دستگاه قلبی- عروقی کمک می کنند. این عروق، مایع را به خون برمی گردانند. دستگاه لمفاوی در حقیقت یک دستگاه تخلیه کننده است و در این دستگاه، گردش وجود ندارد. عروق لمفاوی در همه بافتها و اعضای بدن به جز دستگاه عصبی مرکزی، کره چشم،گوش داخلی، اپیدرم پوست، غضروف و استخوان وجود دارد.

لمف نامی است که به مایع بافتی، وقتی که وارد عروق لمفاوی می‌شود، اطلاق می گردد. مویرگهای لمفاوی، شبکه ای از عروق ریز هستند که لمف را از بافتها برمی دارند. مویرگهای لمفاوی، به عروق لمفاوی کوچک تخلیه می‌شوند. قبل از اینکه لمف به جریان خون برگردد، حداقل از یک عقده لمفی می گذرد. عروق لمفی که لمف را به عقده لمفی حمل می کنند، عروق آوران[1] نامیده می‌شوند؛ و آنها که لمف را از آن دور می کنند، عروق وابران[2] نامیده می‌شوند. لمف در قاعده گردن، به وسیله عروق لمفاوی بزرگ به نام مجرای لمفاوی راست و مجرای سینه ای به جریان خون وریدی می رسد.

لمف

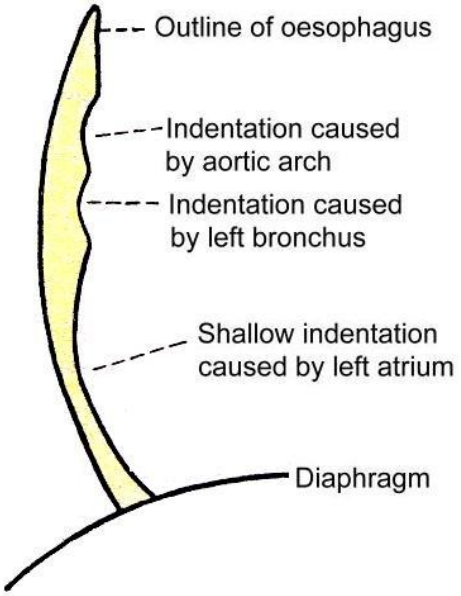
لمف، مایعی بافتی است که وارد رگهای لمفاوی می‌شود. لمف از طریق مجرای سینه ای (قنات صدری)[3] و مجرای لمفاوی راست، به داخل خون وریدی تخلیه می‌شود. لمف، محتوی فاکتورهای انعقادی بوده و در صورت بی حرکت بودن در خارج از بدن منعقد می‌شود. در بیشتر نقاط، همچنین محتوی

[1] afferent vessels
[2] efferent vessels
[3] Thoracic duct

پروتئینهایی است که از جدار مویرگها گذشته و از طریق لمف به خون باز می گردند. محتوای پروتئینی لمف به طور عموم کمتر از پلاسما است و حدود ۷ گرم در دسی لیتر، پروتئین دارد؛ اما با منطقه ای که لمف از آن خارج می‌شود، تغییر می کند. چربی‌های غیر محلول در آب، از روده به داخل لمفاتیک‌ها جذب می‌شوند. لمف موجود در مجرای سینه ای بعد از مصرف غذا، به علت محتوای زیاد چربی آن، شیری رنگ است. لمفوسیت‌ها به طور عمده از طریق رگهای لمفاوی وارد گردش خون می‌شوند و تعداد قابل ملاحظه ای از لمفوسیت‌ها در لمف مجرای سینه ای وجود دارند.

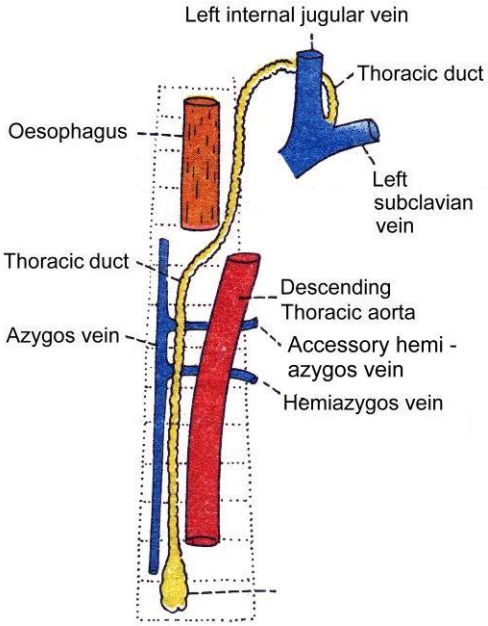
مجرای سینه‌ای

مجرای سینه‌ای[1]، بزرگترین رگ لمفی بدن است که از بخش بالایی شکم تا بخش پایینی گردن امتداد یافته و از مدیاستینوم[2] عقبی و بالایی عبور می‌کند. طول مجرای سینه‌ای، حدود ۴۵ سانتیمتر بوده و ظاهری تسبیح مانند دارد؛ زیرا دارای تعداد زیادی دریچه می‌باشد.



شکل ۲۵-۷) عکس شماتیک مری پس از مصرف باریوم، که فرورفتگی‌های طبیعی مری را نشان می‌دهد.

[1] Thoracic duct
[2] Mediastinum



شکل ۲۶-۷) مسیر مجرای توراسیک

مسیر

مجرای سینه ای، از انتهای بالایی سیسترنا کیلی[1] نزدیک به کنار پایینی مهره T_{12} شروع شده و از طریق سوراخ آئورتیک دیافراگم وارد سینه می‌شود. سپس در مدیاستینوم پشتی به طرف بالا امتداد یافته و در حد مهره T_5 از سمت راست به چپ تغییر مسیر می‌دهد و مسیر خود را در مدیاستینوم بالایی، در طول کنار چپ مری به سمت بالا ادامه می‌دهد تا به گردن برسد. در گردن، هم‌سطح با زائده عرضی مهره C_7 به طرف خارج قوس می‌زند. سپس، در انتهای مسیر خود از جلوی بخش اول شریان سابکلاوین چپ پایین آمده و با واردشدن به زاویه محل اتصال دو ورید سابکلاوین چپ و ژوگولار داخلی چپ پایان می‌یابد (شکل ۲۶-۷).

مجاورات مجرای سینه ای

الف – در سوراخ آئورتیک دیافراگم:

از طرف جلو: دیافراگم؛

از طرف عقب: ستون مهره‌ای؛

از طرف راست: ورید آزیگوس؛

از طرف چپ: آئورت؛

ب – در مدیاستینوم عقبی :

از طرف جلو: ۱- دیافراگم، ۲- مری، و ۳- ریسس پلورای راست؛

از طرف عقب: ۱- ستون مهره‌ای، ۲- شریانهای بین دنده‌ای عقبی طرف راست، ۳- بخش انتهایی وریدهای همی آزیگوس و همی‌آزیگوس فرعی؛

از طرف راست: ورید آزیگوس؛

از طرف چپ: آئورت سینه‌ای نزولی؛

ج – در مدیاستینوم بالایی:

از طرف جلو: ۱- قوس آئورت، ۲- مبدأ شریان سابکلاوین چپ؛

[1] Cisterna chyli

از طرف عقب: ستون مهره‌ها؛
از طرف راست: مری؛
از طرف چپ: پلورا؛
د – در گردن:
مجرای توراسیک در گردن، قوسی می‌سازد که از ۳ تا ۴ سانتیمتری بالای کلاویکولا عبور می‌کند و مجاورات آن به شرح زیر است:
از طرف جلو: ۱– شریان کاروتید مشترک چپ؛ ۲ –واگوس چپ ۳– ورید ژوگولار داخلی چپ؛
از طرف عقب: ۱ – شریان و ورید مهره‌ای (ورتبرال)، ۲– زنجیره سمپاتیک، ۳– تنه شریانی تیروسرویکال (تیروئیدی گردنی)، و شاخه‌هایش، ۴– عصب فرنیک چپ؛
۵– کنار داخلی عضله اسکالنوس جلوئی؛
۶– فاسیای جلو مهره‌ای[1] که همه عناصر فوق را احاطه می‌کند؛
۷– اولین بخش شریان سابکلاوین چپ.

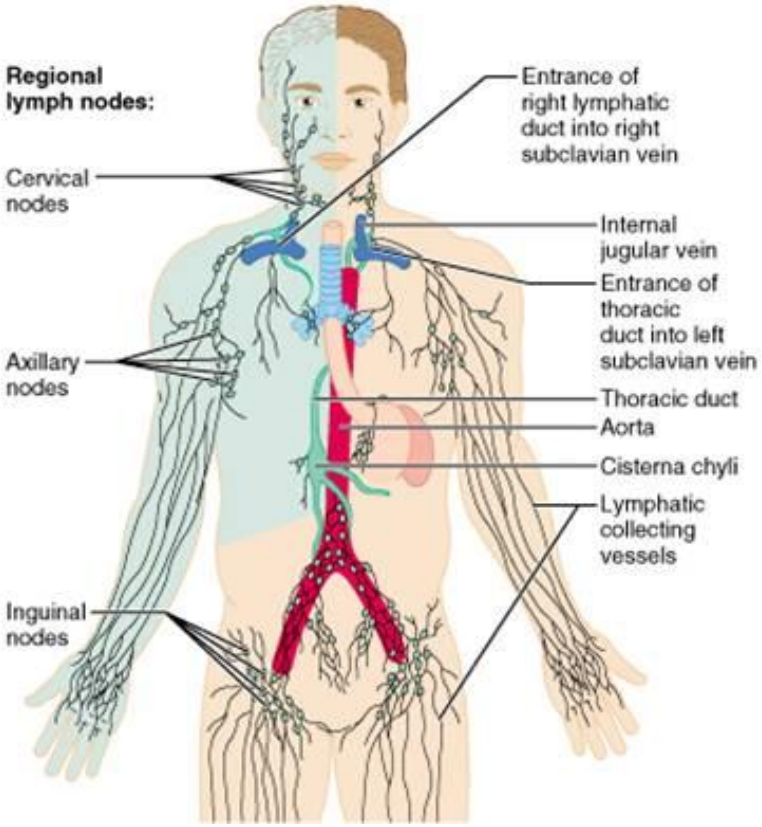
واریاسیونهای مجرای توراسیک

۱– این مجرا ممکن است در انتها به چند رگ کوچک تقسیم شود.
۲– گاهی در میانه مسیر خود دوشاخه شده و شاخه‌ها دوباره به یکدیگر می‌پیوندند. برخی مواقع نیز در بخش میانی ایجاد شبکه رگی می‌نماید.
۳– به ندرت ممکن است انتهای بالایی آن به دو شاخه راست و چپ تقسیم شود که شاخه چپ از مسیر طبیعی و شاخه راست به همراه مجرای لمفاوی راست[2] به ورید سابکلاوین راست تخلیه می‌شوند.

عروق لمفاوی که به مجرای توراسیک می‌ریزند

قسمت اعظم لمف هر دو نیمه پایینی بدن (بخشی که زیر دیافراگم قرار دارد) و لمف نیمه چپ بالایی بدن (نیمه چپ بخشی از بدن که‌در بالای دیافراگم قراردارد) به داخل مجرای توراسیک تخلیه می‌شود. در توراکس، عروق لمفاوی گره‌های مدیاستینال عقبی و گره‌های بین دنده‌ای کوچک به داخل آن تخلیه می‌شوند.
در قاعده گردن، عروق وابران گره‌های لمفاوی گردنی که مجموعاً تنه ژوگولار چپ[3] را تشکیل می‌دهند و عروق‌وابران گره‌های لمفاوی زیر بغل که تنه سابکلاوین چپ[4] راتشکیل می‌دهند، به مجرای سینه ای یا به یکی ازوریدهای بزرگ آن ناحیه تخلیه می‌شوند. تنه مدیاستینال چپ[5] که لمف نیمه چپ توراکس را جمع‌آوری‌می‌کند، معمولاً به ورید براکیوسفالیک تخلیه می‌شود؛ اما گاهی به مجرای توراسیک نیز تخلیه می‌شود.

[1] Prevertebral fascia
[2] Right lymphatic duct
[3] Left jugular trunk
[4] Left Subclavian trunk
[5] Left mediastinal trunk



شکل ۲۷-۷) عروق لمفاوی بدن

۷-۳-۲-۱- تخلیه لمف ناحیه سر و گردن[1]

عقده های لمفی سر و گردن، شامل یک گروه انتهایی (جمع کننده) و یک گروه دور از مرکز[2] هستند. گروه انتهایی، در مجاورت غلاف کاروتید است و عقده لمفی عمقی گردن نامیده می‌شود. همه عروق لمفی سر و گردن، چه آنهایی که مستقیماً از بافتها منشأ گرفته اند و چه آنهایی که از عقده های لمفی دور از مرکز منشأ گرفته اند، به این گروه تخلیه می‌شوند. مجاری وابران گروه انتهایی تنه ژوگولار نامیده می‌شود و در نیمه راست سر و گردن، به تقاطع وریدی ژوگولوساباکلاوین به تنه لمفاوی راست و در نیمه چپ اغلب به مجرای سینه ای می ریزد.

عقده های لمفی عمقی گردن[3]

این عقده ها در امتداد غلاف کاروتید هستند و به دو دسته فوقانی و تحتانی تقسیم می‌شوند (شکل ۲۸-۷).

عقده های لمفی عمقی گردنی فوقانی[4]

در اطراف قسمت فوقانی ورید ژوگولار داخلی هستند و اکثر آنها در عمق عضله استرنوکلوئید و ماستوئید واقع می باشند و تعداد کمی از آنها از عمق عضله بیرون زده اند. مجاری وابران این دسته یا مستقیماً به تنه ژوگولار یا به گروه تحتانی تخلیه می‌شوند.

عقده های لمفی عمقی گردنی تحتانی[5]

تعدادی از این عقده ها در عمق عضله استرنوکلوئید و ماستوئید و در اطراف ورید ژوگولار داخلی هستند؛ اما تعدادی دیگر به مثلث ساب‌کلاوین کشیده شده اند و در ارتباط نزدیک با شبکه عصبی بازویی و عروق ساب‌کلاوین هستند. مجاری وابران این عقده ها به تنه لمفاوی ژوگولار ملحق می‌شوند.

[1] The Lymphatic Drainage of Head and Neck
[2] Outlying
[3] Deep Cervical Lymph Nodes
[4] Superior Deep Cervical Lymph Nodes
[5] Inferior Deep Cervical Lymph Nodes

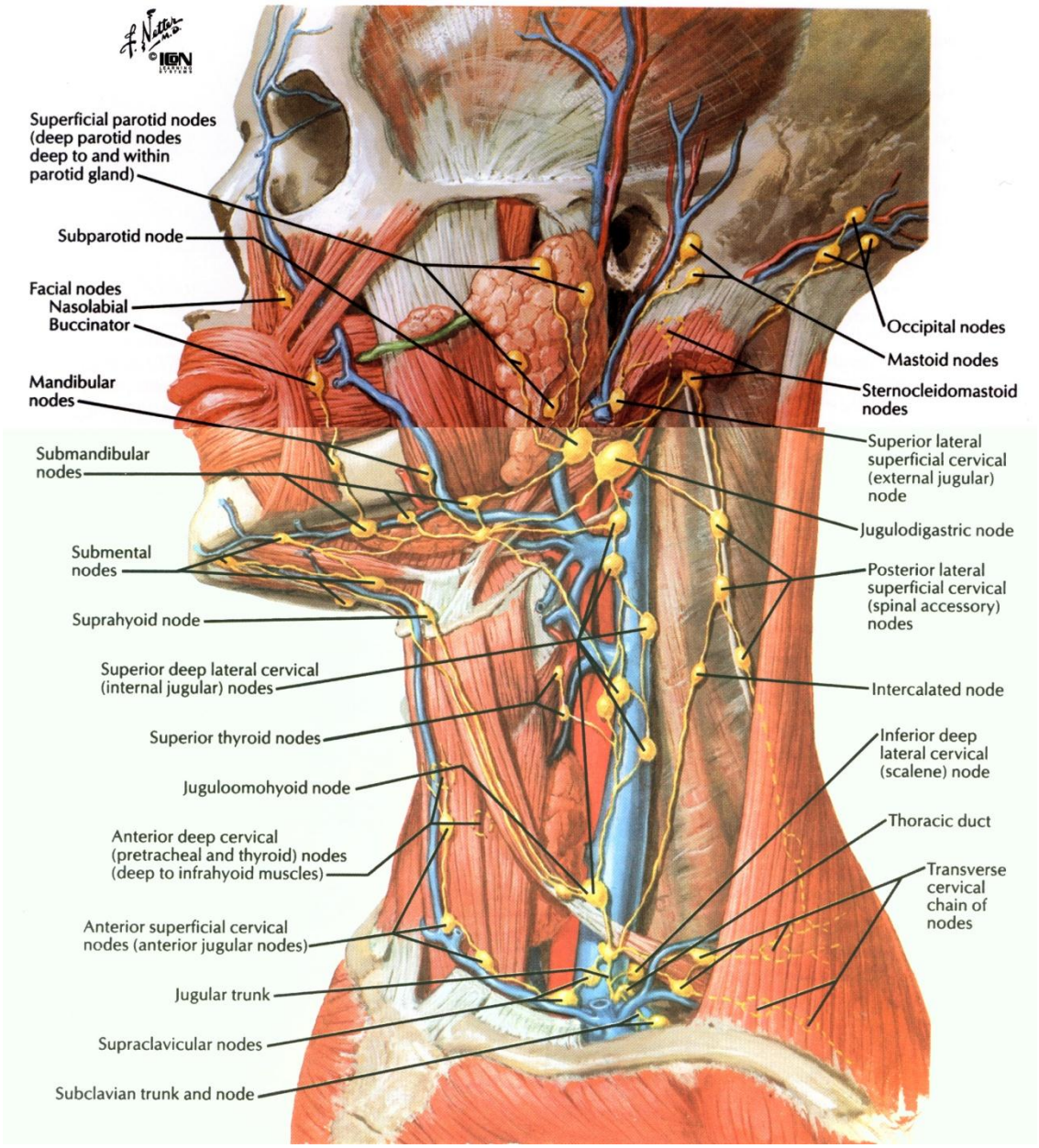
معاینه عقده های لمفی گردن

دانش مربوط به تخلیه لمفاوی گردن از اهمیت زیادی برخوردار است. معاینه بیمار ممکن است بزرگ‌شدگی عقده لمفی را نشان دهد و این وظیفه پزشک است که بداند لمف کدام ناحیه به این عقده های لمفی تخلیه می‌شود.

برای معاینه این عقده ها بهتر است پزشک در پشت سر بیمار قرار گیرد. به این منظور بهتر است از بیمار بخواهیم گردنش را خم کند تا تنش عضلاتش کاهش یابد. گروههای مختلف عقده های لمفی باید به ترتیب معاینه شوند تا گروهی فراموش نشود. به دنبال شناسایی عقده های لمفی بزرگ شده، نقاط احتمالی عفونت یا رشد بدخیمی یعنی نواحی صورت، جمجمه، زبان، دهان، لوزه و حلق باید معاینه شوند.

همه لمف سر و گردن، نهایتاً به گروه عقده های لمفی عمقی گردن تخلیه می‌شود و بروز بدخیمی های ثانویه در این عقده ها شایع است. یافتن رشد اولیه[1] در این عقده ها بسیار راحت است. از طرف دیگر، نقاط تشریحی معینی وجود دارند که رشد اولیه در آنها ممکن است کوچک بوده و مورد غفلت قرار گیرد. به عنوان مثال، حنجره ، حلق، قسمت گردنی ازوفاگوس، مجرای گوش خارجی، برونشها، پستان و معده در بعضی مواقع محل تومور اولیه هستند. در این موارد، سلول های متاستاتیک، در نواحی دورتر از محل تومور اولیه پخش می‌شوند. وقتی متاستاز در گردن وجود دارد، جراح گاهی تصمیم می گیرد که عقده های لمفی گردن را بردارد. این کار شامل برداشتن ورید ژوگولار داخلی، فاسیا و عقده های لمفی است. هدف از این کار، برداشتن تمام بافتهای لمفاوی طرف آسیب دیده گردن است.

[1] Primary growth



شکل ۲۸-۷) غدد لمفاوی گردن

۷-۳-۲-۲- تخلیه لمف اندام فوقانی(عقده های لمفی اگزیلا یا زیر بغل)[1]

اکثر عروق لمفی اندام فوقانی و بافتهای سطحی همان نیمه تنه در بالای ناف، مستقیماً به عقده های لمفی آگزیلری تخلیه می‌شوند. مقدار کمی از لمف اندام از عقده های لمفی محیطی می گذرد.

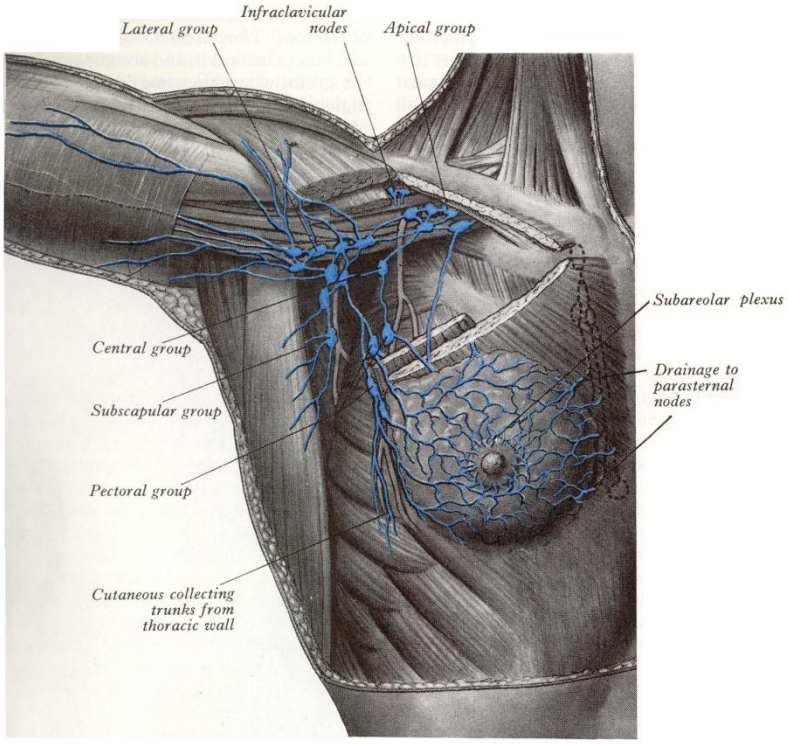
عقده های لمفی اگزیلا[2]

این عقده ها را می توان به پنج گروه تقسیم نمود که چهار گروه اول، واسطه و گروه آخر، انتهایی است (شکل۲۹-۷):

۱) گروه خارجی: در امتداد ورید اگزیلری هستند و لمف همه اندام فوقانی به استثنای لمف همراه ورید سفالیک را دریافت می کنند.

[1] Lymphatic drainage of Upper Limb
[2] Axillary Lymph Nodes

۲) گروه قدامی یا پکتورال: نزدیک عروق توراسیک خارجی هستند و لمف پوست و عضلات جدار قدامی خارجی تنه در بالای ناف را به همراه قسمتهای مرکزی و خارجی غده پستان دریافت می کنند.
ج – گروه خلفی یا ساب اسکاپولار: در امتداد عروق ساب اسکاپولار هستند. لمف پوست و عضلات سطحی ناحیه خلفی تحتانی گردن و ناحیه پشت تنه تا ستیغ خاصره را دریافت می کنند. قسمتی از مجاری وابران این گروه به عقده های لمفی مرکزی و مابقی به گروه رأسی می روند.
د – گروه مرکزی : مجاری وابران گروههای قبلی را دریافت می کنند و در چربی اگزیلا واقع هستند.
هـ – گروه رأسی: در پشت قسمت فوقانی عضله سینه ای کوچک و بالای آن واقع هستند و در امتداد ورید اگزیلری قرار دارند و لمف سایر عقده های لمفی اگزیلا را دریافت می کنند؛ ولی فقط لمف همراه ورید سفالیک و قسمت محیطی فوقانی پستان را بطور مستقیم دریافت می نمایند.
مجاری وابران این گروهها به هم می پیوندند و تنه سابکلاوین را می سازند که در سمت راست، به مجرای لمفاوی راست یا تلاقی وریدهای ژوگولار داخلی و سابکلاوین راست یا ورید سابکلاوین راست می ریزند. تنه سابکلاوین در سمت چپ به مجرای سینه ای می ریزد.



شکل ۲۹-۷) عقده های لمفاوی زیر بغلی

بزرگی عقده های لمفاوی در بالغین، از نظر بالینی بسیار مهم است و در درصد بالایی از موارد، به علت بدخیمی می باشد. لیکن در کودکان، اکثراً غیر بدخیم است.

۷-۳-۲-۳- تخلیه لمف اندام تحتانی (عقده های اینگوئینال)[1]

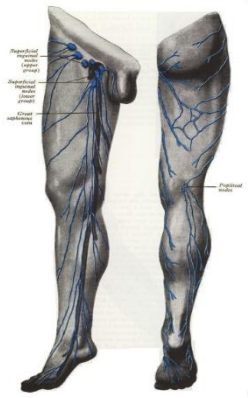
قسمت اعظم لمف اندام تحتانی از گروه واسطه ای بزرگی از عقده های لمفی بنام اینگوئینال می گذرد (شکل ۳۰-۷). مقداری از لمف، از تعداد اندکی عقده های واسطه ای محیطی که در سایر نقاط قرار گرفته اند، می گذرند. عقده های لمفی اینگوئینال در سطح و عمق فاسیای عمقی ران در زیر کشاله ران قرار گرفته اند، گفته شده است. عقده های لمفی اینگوئینال برای لمف اندام تحتانی، ترمینال نیستند و لمف از این عقده ها به گروههای عقده های

[1] Lymphatic drainage of Lower Limb

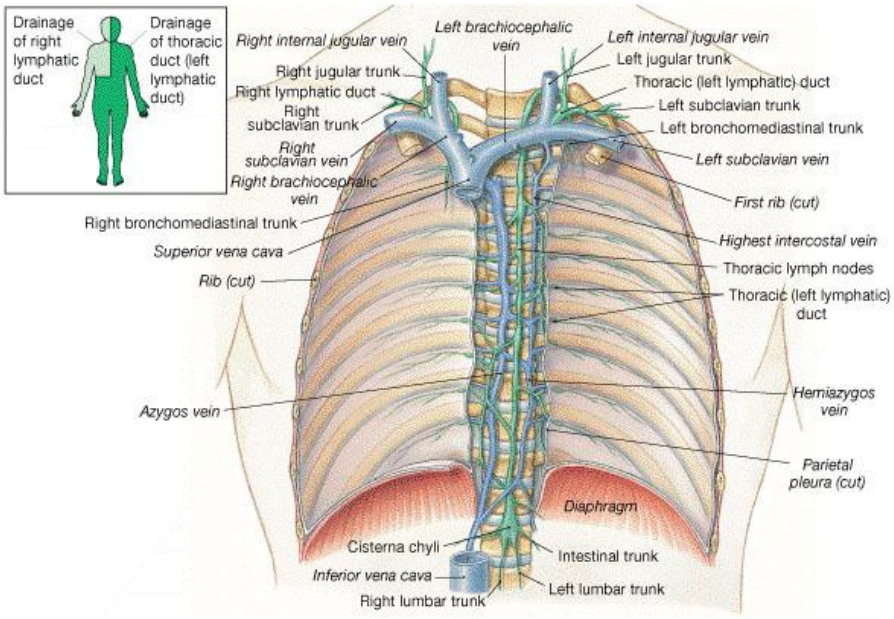
لمفی ایلیاک خارجی و ایلیاک مشترک، و سپس به عقده های لمفی لترال آئورتیک منتقل می‌شود. بنابراین، عقده های لمفی لترال آئورتیک، ترمینال هستند. عقده های لمفی اینگوئینال سطحی در گروههای پروگزیمال و دیستال قرار گرفته اند: گروه پروگزیمال بلافاصله در دیستال لیگامان اینگوئینال قرار دارد و عقده های خارجی آن، لمف ناحیه گلوتئال و قسمت مجاور از جدار قدامی شکم را که در زیر ناف است، دریافت می کنند. عقده های داخلی آن، لمف قسمت بیرونی دستگاه تناسلی شامل قسمت تحتانی واژن، قسمت تحتانی کانال آنال و ناحیه پری آنال و قسمت مجاور از جدار قدامی شکم، ناف و شاخه های عروقی رحمی همراه لیگامان گرد را دریافت می کنند.

گروه دیستال در امتداد ورید صافنوس بزرگ[1] هستند و همه لمف سطحی اندام تحتانی بجز قسمت خلفی خارجی ساق را دریافت می کنند. لمف عقده های اینگوئینال سطحی به عقده های ایلیاک خارجی منتقل می‌شوند.

عقده های لمفی اینگوئینال عمقی در طرف داخل ورید فمورال و در اطراف سوراخ صافنوس فاسیای عمقی ران هستند و همه لمف همراه عروق فمورال و لمف گلنس پنیس (یا کلیتوریوس) و از مجاری وابران عقده های اینگوئینال سطحی را دریافت می کنند. مجاری وابران به عقده های ایلیاک خارجی می‌روند. مرکز سوراخ صافنوس، ۳ سانتی متر پایین و خارج تکمه پوبیس است.



شکل ۳۰-۷) عقده های لمفاوی اینگوئینال



شکل ۳۱-۷) تخلیه لمفاوی نیمه راست توراکس سر و گردن و مابقی کل بدن

[1] Great saphenous

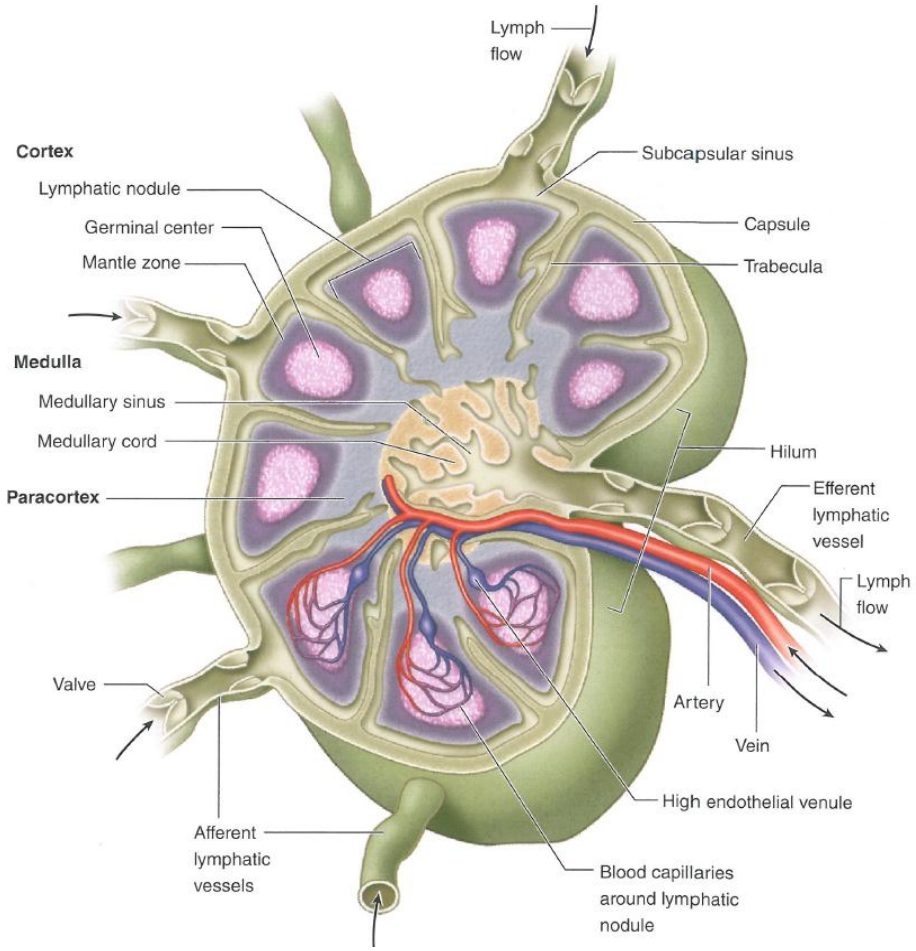
بزرگی عقده های لمفاوی گردن، آگزیلا، و ناحیه اینگوئینال، از اهمیت بالینی فراونی نسبت به سایر غدد سطحی بدن برخوردار است.

۷-۳-۳- بافت شناسی گره های لمفاوی

گره‌های لمفاوی، اندام های لوبیایی شکل کپسول داری هستند که حاوی بافت لمفاوی می باشند. این گره‌ها در سراسر بدن در مسیر عروق لمفاوی توزیع شده اند، و می توان آنها را به عنوان مجموعه ای از فیلترها در نظر گرفت که در دفاع از بدن بر علیه میکروارگانیسم ها و همچنین گسترش سلول‌های سرطانی در بدن نقش دارند. تمام لمف حاصل از مایع بافتی، حداقل از یک گره عبور کرده، فیلتر شده و سپس به دستگاه گردش خون باز می گردد. گره های لمفی، یک کناره محدب و یک فرورفتگی مقعر به نام ناف[1] دارند که از طریق آن، اعصاب و شریان، وارد می‌شوند و وریدها و عروق لمفاوی، خارج می گردند. یک کپسول بافت همبند، هر گره را احاطه کرده و ترابکول‌هایی را به داخل آن می فرستد تا گره لمفاوی را به طور ناقص لوبوله نماید. پارانشیم گره های لمفاوی عمدتاً شامل لمفوسیت‌ها، ماکروفاژها و سایر سلول‌های ارائه کننده آنتی ژن، و پلاسما سل ها است. سلول‌های دندریتیک فولیکولی نیز درون ندولهای لمفاوی موجود در این گره ها وجود دارند، که می توانند آنتی ژن ها را تا چندین سال درون خود حفظ نمایند. علاوه بر این پارانشیم، سلول‌های رتیکولر به همراه رشته های رتیکولری که تولید می کنند، داربست استرومایی گره را ایجاد می نمایند. ساختار هر گره را می توان به کپسول و ترابکول ها و همچنین کورتکس خارجی و داخلی، و مدولا تقسیم نمود.

گردش لمف در گره لمفاوی: از آنجا که گره های لمفاوی، ساختارهایی برای تصفیه مایع لمفاوی هستند، بایستی روند گردش لمف در آنها به گونه‌ای باشد که سلول های عملکردی پارانشیم بتوانند با مایع لمفی در تماس مستقیم باشند. برای این منظور، سینوس‌هایی در گره های لمفاوی ایجاد شده، که شامل سینوس زیرکپسولی، سینوس قشری (ترابکولار) و سینوس مدولاری است. در واقع، پس از عبور رگهای لمفاوی از ضخامت کپسول، لمف ورودی ابتدا وارد سینوس‌های زیرکپسولی می‌شود، سپس از طریق سینوس های قشری (در مجاورت ترابکول ها) به سمت عمق می رود، و سرانجام، وارد سینوس های مدولاری شده و پس از همگراشدن آنها از طریق رگ لمفاوی وابران که در ناف گره حضور دارد، گره لمفاوی را ترک می نماید. دریچه های لانه کبوتری موجود در عروق لمفاوی آوران و وابران، هر دو به جریان یک طرفه لمف کمک می کنند (شکل ۳۲-۷). جدار این سینوس‌ها توسط شبکه سست و توری مانندی از سلول‌های اندوتلیال، ماکروفاژها، و سلول‌ها و الیاف رتیکولر، ایجاد شده، که موجب می‌شود لمف موجود در آنها به راحتی نشت نموده و در دسترس سلول ها قرار گیرد و پس از تصفیه شدن گره را ترک نماید.

[1] hilum



شکل ۳۲-۷) تصویر شماتیک برش یک گره لمفاوی که در آن، ساختار بخشهای مختلف، و همچنین گردش لمف و گردش خون گره نشان داده شده است.

کورتکس خارجی: کورتکس خارجی علاوه بر داربست رتیکولر خود حاوی ماکروفاژها، لمفوسیت ها و پلاسما سل ها است. به ویژه درون آن تجمعات کروی شکلی به نام ندولهای لمفاوی وجود دارند (شکل ۳۱-۷و ۳۲-۷). این ندول ها غنی از لمفوسیت های B هستند که به صورت کاملاً متراکم، کنار یکدیگر تجمع می یابند. وقتی که این لمفوسیت ها توسط آنتی ژن تحریک شوند، بلوغ وابسته به آنتی ژن خود را کامل کرده، تکثیر می‌شوند و تولید لمفوسیت های فعال و همچنین پلاسماسل ها را می نمایند. این کار موجب می‌شود که اندازه ندول لمفاوی بزرگ شده و مرکز آن، غنی از لمفوسیت های بالغ بزرگ (با سیتوپلاسم فراوان) شود. در چنین ندول‌هایی، ناحیه مرکزی کمرنگ تر بوده و به آن مرکز زایا[1] گفته می‌شود. سینوس‌های زیرکپسولی و بخشهای سطحی سینوس‌های قشری نیز در این کورتکس خارجی قرار دارند.

کورتکس داخلی: کورتکس داخلی (پاراکورتکس) که در ادامه کورتکس خارجی قرار دارد نیز در لابه لای داربست رتیکولر خود، حاوی لمفوسیت ها و ماکروفاژها است؛ ولی فاقد ندول لمفاوی می باشد. کورتکس داخلی، غنی از لمفوسیت T است و به عنوان یکی از مناطق وابسته به تیموس (که لمفوسیت های T در آن بالغ می‌شوند) شناخته می‌شود. بخشهای عمقی سینوس های قشری نیز در کوتکس داخلی حضور دارند (شکل ۳۱-۷ و ۳۲-۷).

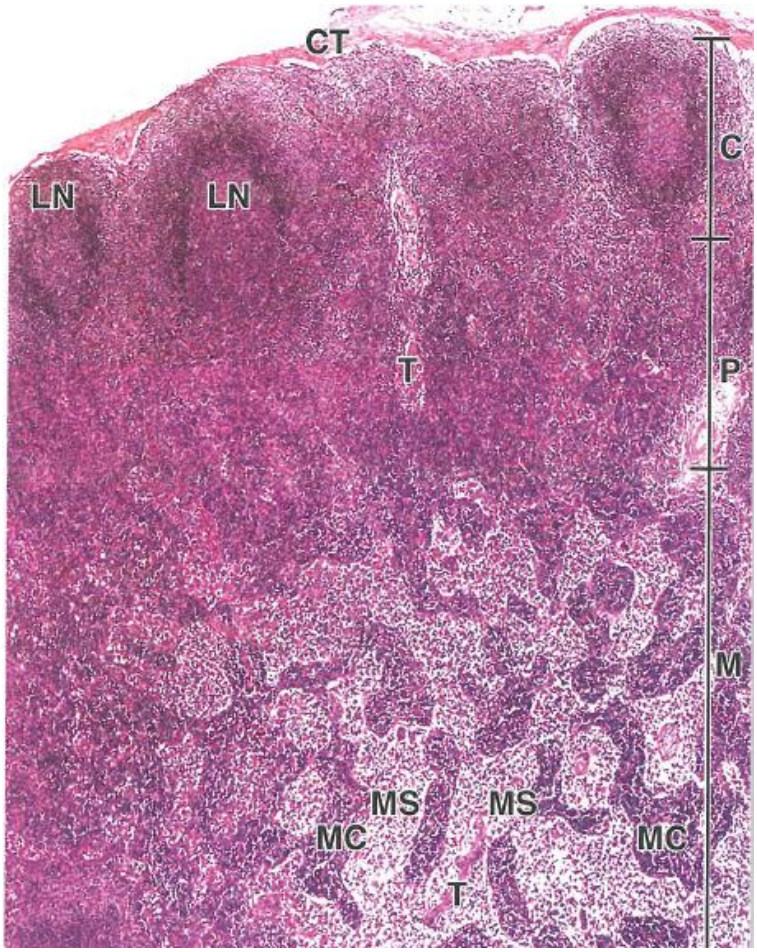
مدولا: شامل طنابهای مدولاری[2] است که امتداد منشعب بافت لمفاوی متراکم کورتکس داخلی می باشند و علاوه بر استرومای رتیکولر، محتوی لمفوسیت ها، ماکروفاژ و تعداد فراوانی پلاسماسل هستند. سینوس های قشری پس از رسیدن به مدولا، سینوسهای مدولاری را ایجاد می کنند که در

[1] Germinal center
[2] Medullary cords

لابه لای طنابهای مدولاری قرار می گیرند. این سینوس ها سرانجام به سمت ناف گره لمفاوی، همگرا شده و از طریق رگ لمفاوی وابران تخلیه می‌شوند (شکل ۳۱-۷و ۳۲-۷).

خون رسانی گره لمفاوی: خون رسانی گره لمفاوی، به واسطه شریان کوچکی که از طریق ناف وارد گره می‌شود انجام می پذیرد (شکل ۳۰-۴). این شریان پس از ورود به ناف، منشعب شده و شبکه های مویرگی را در سرتاسر گره و به ویژه اطراف ندولهای لمفاوی تشکیل می دهند. سپس، از اطراف ندولها وریدهای کوچک منشأ گرفته و در ناف ختم می‌شوند. در کورتکس داخلی گره های لمفاوی، وریدچه های پس مویرگی ویژه ای که دارای سلول‌های اندوتلیالی بلند هستند[1] وجود دارند. در سطح سلول های اندوتلیالی مکعبی این وریدچه ها، گیرنده هایی وجود دارد که روند اتصال لمفوسیت ها به آنها و ورودشان را (از طریق پدیده دیاپدز) به داخل گره های لمفاوی تسهیل می نماید.

هر گره، از یک ناحیه محدود از بدن لمف دریافت می کند و به نام گره اقماری آن ناحیه خوانده می‌شود. هنگام عبور لمف از سینوسهای گره لمفاوی، بیش از ۹۹ درصد آنتی ژن‌ها و دیگر خرده های سلولی موجود در آن، توسط فعالیت فاگوسیتی ماکروفاژها برداشت می‌شوند. عفونت و تحریک آنتی ژنی یک گره، به سبب ایجاد مراکز زایای متعدد و تکثیر فعال سلولی آن، موجب بزرگ شدن گره مبتلا می گردد. در حالی که در یک گره غیر فعال، پلاسماسل ها فقط ۱ تا ۳ درصد جمعیت سلول‌ها را تشکیل می دهند، اما در یک گره تحریک شده، تعدادشان به طور چشمگیری افزایش می یابد و تا حدی مسئول افزایش اندازه گره می باشند. لازم به ذکر است که تومورهای بدخیم نیز اغلب از طریق مسیر عروق لمفاوی و گره ها متاستاز می دهند.



شکل ۳۳-۷) برش بافتی گره لمفاوی که در آن کپسول (CT)، کورتکس خارجی (C)، کورتکس داخلی (P)، مدولا (M)، ندول های لمفاوی (LN) که دارای مرکز زایای روشن هستند، ترابکول (T)، طناب های مدولاری (MC) و سینوس های مدولاری (MS) مشاهده می‌شود. بزرگنمایی ۴۰ برابر، رنگ آمیزی هماتوکسیلین- ائوزین.

[1] High Endothelial Venules

همانطور که پیش تر اشاره شد، علاوه بر اندام های لمفاوی ثانویه، بافت لمفاوی به صورت منتشر درون بافت همبند، بخصوص در مناطقی که تحت تهاجم عوامل پاتوژن قرار می گیرند حضور چشمگیر و مؤثری دارد. در واقع، بافت همبند درم پوست، و همچنین بافت همبند آستر مخاط و زیر مخاط لوله گوارشی، مجاری تنفسی و ادراری- تناسلی به عنوان مکانهای شایع تهاجم پاتوژن ها هستند؛ زیرا در معرض محیط خارج قرار دارند. بر همین اساس برای حفاظت بدن، تجمعات لمفوییدِ (به صورت ندولهای لمفاوی یا سلول های لمفاوی منتشر) همواره در این مناطق قرار دارند، که اغلب با مطالعه میکروسکوپی بافتهای مربوطه قابل تشخیص هستند. با این وجود، در برخی مناطق، تجمع بالای این عناصر لمفاوی، ساختمانهای واضحی مانند لوزه های موجود در حفره دهان و حلق، و همچنین پلاکهای پی یر[1] روده کوچک را تشکیل می دهند. بافت درم پوست نیز محتوی بسیاری از سلول‌های دستگاه ایمنی (لمفوسیت ها، ماکروفاژها و سلول‌های لانگرهانس) است. بطور کلی، به مجموعه بافتهای لمفاوی همراه مخاطهای بدن[2] و به بافت لمفاوی همراه پوست[3] گفته می‌شود. بافت لمفوییدِ پوست و مخاطهای بدن در مجموع، یک دستگاه کارآمد را به وجود می آورند که برای حفاظت از بدن در برابر پاتوژنهای محیطی، از جایگاه ویژه و کلیدی برخوردار است.

۷-۳-۴- لوزه ها (بادامکها)

لوزه ها[4]، مجتمع هایی از بافت لمفاوی با کپسول ناقص هستند که در زیر اپی تلیوم قسمت ابتدایی دستگاه گوارش قرار گرفته اند؛ و با مجرای لوله گوارش در ارتباط می باشند. لوزه های واقع در دهان و حلق، بر حسب محل، تحت عنوان لوزه های کامی[5]، حلقی[6]، و زبانی[7] نامیده شده اند. لوزه ها لمفوسیتهایی را تولید می کنند که اکثراً در اپی تلیوم ارتشاح می یابند.

۷-۳-۴-۱- لوزه های کامی[8]

تکثیر اپتلیوم پوشاننده بن بست حلقی دوم منجر به تشکیل جوانه هایی می گردد که به مزانشیم اطراف خود نفوذ کرده و پیش سازهای لوزه کامی را می سازند. سلول‌های مرکزی جوانه ها بعداً ریزش کرده و کریپت های لوزه را می سازند. در طی ماههای سوم تا پنجم تکوین، بافت لمفاوی به داخل لوزه ها ارتشاح می یابد. بخشی از بن بست دوم، باقی مانده و در بزرگسالان، حفره لوزه ای[9] را می سازد (شکل ۳۴-۷).

دو لوزه کامی در دیواره های خارجی بخش دهانی فارنکس در سینوس لوزه ای که بین دو چین کامی زبانی و کامی حلقی قرار دارد، واقع شده است. این لوزه ها در سطح خارجی خود با شبکه وریدی لوزه ای و در بخش عمقی تر با شریان اینترنال کاروتید در مجاورت می باشند. در زیر اپی تلیوم مطبق سنگفرشی بافت لمفاوی متراکم موجود در این لوزه ها، نواری را تشکیل می دهد که حاوی ندولهای لمفوییدِ (عمدتاً دارای مراکز زایا) می باشد. هر لوزه دارای ۱۰ الی ۲۰ تورفتگی اپی تلیال است که عمیقاً در پارانشیم نفوذ کرده و کریپت ها[10] را تشکیل می دهند. در مجرای این کریپت ها، سلول‌های اپی تلیال ریزش یافته (دسکوامه)، لمفوسیت های مرده و زنده، و باکتری‌ها وجود دارند. در زمان التهاب لوزه[11]، این ساختمانها ممکن است بصورت نقاط چرکی به نظر برسند.کپسول، لوزه لمفاوی را از ساختمانهای مجاور جدا می کند. این کپسول معمولاً بعنوان سدی علیه انتشار عفونت لوزه عمل می کند.

۷-۳-۴-۲- لوزه حلقی

لوزه های حلقی، مانند لوزه های آدنوییدِ و لوله ای (در ارتباط با شیپور استاش) از پوشش اپتلیالی نازوفارنکس به وجود آمده و سپس لمفوییدِ می گردند.

---

[1] Peyer`s patches
[2] Mucos Associated Lymphoid Tissue (MALT)
[3] Cutaneous Lymphoid Tissue
[4] Tonsils
[5] palatine tonsils
[6] pharyngeal tonsils
[7] Iingual tonsils
[8] Palatine tonsils
[9] Tonsilar fossa
[10] Crypts
[11] tonsillitis

لوزه حلقی که به لوزه سوم و یا آدنوئید نیز مشهور می باشد، یک لوزه منفرد است که در قسمت فوقانی خلفی حلق قرار گرفته است. لوزه حلقی توسط اپی‌تلیوم استوانه ای مطبق کاذب مژک دار که مشخصه دستگاه تنفس است، پوشیده شده است. مناطقی از اپی تلیوم مطبق نیز دیده می‌شوند. این لوزه در زمان کودکی بزرگ است و در بعضی از افراد، باعث مسدودشدن راه نازوفارنکس می‌شود. در این موارد، کودک به سختی از راه بینی تنفس می کند و مجبور می‌شود برای تنفس از راه دهان استفاده نماید (تنفس دهانی). این لوزه، بعد از دوران کودکی کوچک می‌شود.

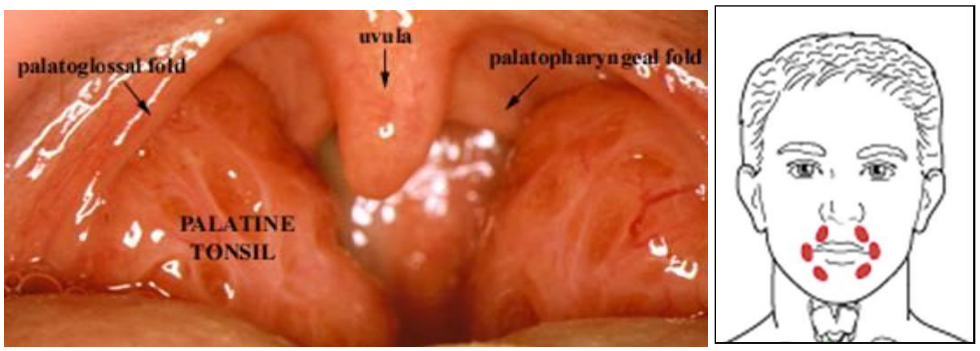
لوزه حلقی، از صفحات مخاط[1] تشکیل شده است و حاوی ندول‌های لمفاوی و بافت لمفاوی منتشر می باشد. این لوزه کریپت ندارد و کپسول آن نازک تر تر از لوزه های کامی است.

۷-۳-۴-۳- لوزه های زبانی

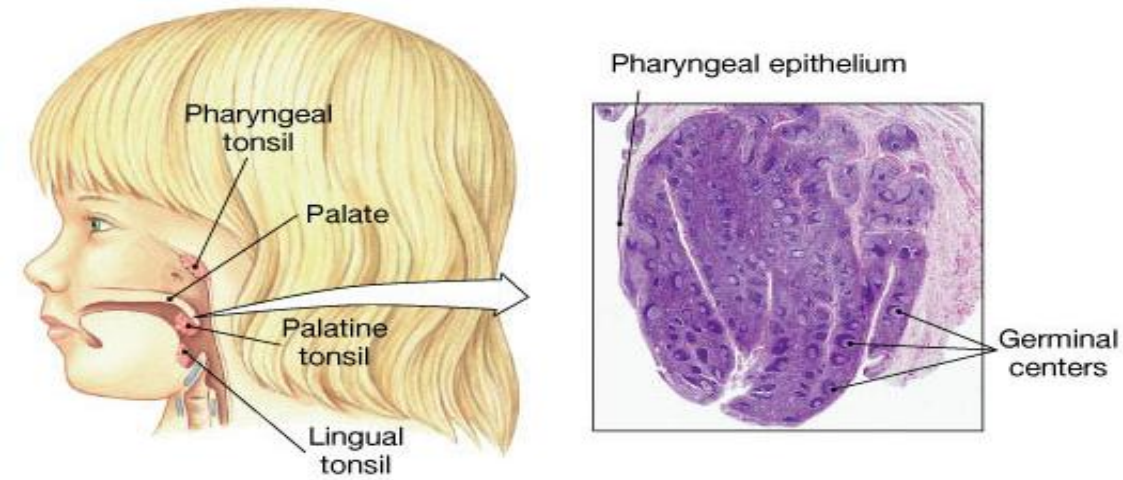
لوزه های زبانی[2] در ناحیه ریشه زبان از پوشش اپتلیالی روی زبان بوجود آمده و سپس لمفوئید می گردند.

لوزه های زبانی، کوچکتر و متعددتر از لوزه های کامی و حلقی هستند. این لوزه ها در قاعده زبان قرار گرفته و توسط اپی تلیوم سنگفرشی مطبق پوشیده شده اند. هر کدام از آنها دارای یک کریپت واحد می باشد.

مجموعه لوزه های حلقی، کامی و زبانی، حلقه ای لمفاوی را در سر راه مجرای هوایی و غذایی تشکیل می دهند که به حلقه لمفاوی والدیر مشهور است (شکل ۳۴-۷).



حلقه لمفاوی والدیر



شکل۳۴-۷) لوزه های حلقی و زبانی

[1] Mucosa
[2] Lingual tonsils

سؤال:

لوزه سوم یا حلقی، در کودکی بسیار بزرگ است؛ به حدی که باعث انسداد مجرای نازوفارنکس وی شده است. کدام علائم بالینی می توانند به دنبال این مشکل بروز کنند؟

پاسخ:

تنفس دهانی و بازبودن دهان در هنگام تنفس در حالت بیداری و خواب، خونریزی از لثه ها، تغییر صدا در هنگام صحبت کردن، سرماخوردگی مزمن، و در طولانی مدت، تغییر شکل آرواره ای.

سؤال:

در هنگام برداشتن لوزه های کامی[1]، چه خطری بیمار را تهدید می کند؟

پاسخ:

با توجه به مجاورت لوزه های کامی با شبکه وریدی لوزه ای و شریان اینترنال کاروتید، عدم دقت در هنگام جراحی این لوزه ها می تواند خطر خونریزی شدید را برای فرد به دنبال داشته باشد.

منابع:

- محمدحسن حیدری، عباس پیریایی، فریدون سرگلزایی، شیراحمد سارانی، علی قنبری (مترجمین)؛ علی قنری، مرجانه کیسان، محمدعلی الماسیه، علیرضا خلعتبری (ویراستاران)؛ حسین حکمت (زیر نظر). آناتومی چورازیا، برای متخصصین، دستیاران، دانشجویان پزشکی و پیراپزشکی. چاپ دوم، ناشر: مؤسسه انتشارات امید؛ سال ۲۰۰۹.
- Mescher AL. Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas. 13th edition. Publisher: McGraw-Hill Education; 2013.
- Ross MH, Pawlina W. Histology: A Text and Atlas, with Correlated Cell and Molecular Biology. 6th edition; 2015.
- Williams PL, Warwick R, Dyson M, Bannister LH (editors). Gray's Anatomy. 37th edition. Publisher: Churchill Livingstone.
- Sadler TW, Langman J. Langman’s medical embryology. Philadelphia, Publisher: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
- Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. The developing human: clinically oriented embryology. Philadelphia, Publisher: Saunders; 2015.
- Schoenwolf GC, Bleyl SB, Brauer PR, Francis-West PH, Philippa H. Larsen's human embryology. New York; Edinburgh, Publisher: Churchill Livingstone; 2015.

[1] Tonsillectomy