دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی

دانشکده پزشکی

Reform

درسنامه دستگاه خون

مهر ۱۳۸۹

بسم الله الرحمن الرحيم

خداوند را سپاس میگوییم که با یاری اساتید محترم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی توانستیم گامی دیگر در جهت آموزش دانشجویان رشته پزشکی برداریم و نگارش کتاب گرانمایه درسنامه خون را با قلم همکاران برای نخستین بار در این مجموعه تقدیم نمائیم، امید است با عنایت پروردگار بتوانیم در جهت آشنایی شما با سیستم خون ساز گامی برداشته و رسالت خود را به عنوان یک معلم در زمینه یادگیری بیشتر شما دانشجویان ایفا کنیم.

در این مجموعه شما با سیستم خون ساز و ارگانهای مرتبط با این سیستم آشنا شده و در مورد خون و مواد تشکیل دهنده آن نکات مهم و کلیدی را می آموزید.

در این درسنامه نهایت کوشش خود را برای هم پایی با فرآیند علمی پرمایه انجام داده ایم با این وجود خود را خالی از اشکال نمی بینیم لذا نقد صاحبنظران را به دیده منت می پذیریم تا در بازبینی مجموعه ارائه شده بر کیفیت آن بیفزائیم.

در همین جا از مقام اساتید محترم که ما را در تالیف این درسنامه یاری نموده اند تشکر و قدردانی مینمایم.

دکتر شیوا نظری

اساتیدی که ما را در تدوین درسنامه یاری نموده اند: (به ترتیب حروف الفباء)

- آقای دکتر محمد بیات — گروه آناتومی
- آقای دکتر پرویز پاکزاد — گروه ایمنولوژی
- خانم دکتر نوشابه پژهان — گروه بیوشیمی
- آقای دکتر داوود ساعدی — گروه بافت شناسی
- آقای دکتر خلیل زارعیان — گروه بیوشیمی
- آقای دکتر مجتبی قدیانی — گروه هماتولوژی – بالینی
- آقای دکتر فرهاد گرجی — گروه جنین شناسی
- خانم دکتر فرشته معتمدی — گروه فیزیولوژی
- خانم دکتر شیوا نظری — گروه هماتولوژی کودکان

سایر همکاران که ما را در تهیه این درسنامه یاری نمودند: (به ترتیب حروف الفباء)

- آقای دکتر هوشنگ خزان — نماینده دانشکده پزشکی
- خانم دکتر شهین شمسیان — گروه هماتولوژی کودکان
- خانم دکتر میترا ناصری — گروه رادیولوژی

ویراستار

- خانم دکتر شیوا نظری — نماینده EDO

فهرست

فصل اول : سلول های خونی

I- هماتو پویزیس

II- گلبول های قرمز

III- گلبول های سفید

IV- پلاکت ها

فصل دوم : هموستاز و انعقاد خون

I- روند هموستاز

II- اختلالات هموستاز

III- آزمایشات انعقاد خون

IV- دارو های ضد انعقاد

فصل سوم : گرو های خونی ، انتقال خون و پیوند

I- گروه های خونی

II- ناسازگاری گروه های خونی

III- پیوند

فصل چهارم : بافت های مرتبط با سیستم خونساز

I- طحال

II- تیموس

III- عقده های لنفاوی

مقدمه

به جرات میتوان گفت که خون اولین بافتی است که توسط بشر مورد توجه ،بررسی و تحقیق قرار گرفته است از حدود سال ۱۹۶۶ مشخص گردید که خون از دو قسمت تشکیل شده است و حاوی سلولها و مایعی است که به طور منظم و یک طرفه در سیستم چرخش بسته ای در جریان است و توسط انقباضات ریتمیک قلب به جلو رانده میشود.

خون از ۲ قسمت تشکیل شده است:

۱. مایع شفاف متمایل به زرد و نسبتاً چسبناکی که به هنگام سانتریفوژ خون در سطح قرار میگیرد و سرم خون نامیده میشود این جزءِ خون آبکی و حاوی بیش از ۹۰٪ آب است. مواد محلول در آن هم از نظر تنوع و هم از نظر مقدار بسیار متفاوت میباشند که اعمال مختلفی را به عهده دارند.

۲. قسمت سلولی که حدود ۵۵-۴۵٪ حجم کل خون را شامل شده و دارای سلولهای خونی میباشند.سلولهای خونی نه تنها از نظر فعالیت های فیزیولوژیک بلکه از نظر شکل ، اندازه، رنگ ، همچنین خصوصیات متابولیسم با یکدیگر تفاوتهایی دارند که تا حد امکان در این درسنامه توضیح داده میشود.

سلولهای خونی به دو لایه تفکیک میشود که با سانتریفوژ به راحتی از یکدیگر قابل تشخیصند. لایه زیرین که ۴۲ تا ۴۷٪ حجم کل خون را تشکیل میدهد قرمز رنگ بوده و شامل گلبولهای قرمز یا اریتروسیت ها است. لایه ای که بلافاصله روی آن قرار دارد و ۱٪ حجم خون را به خود اختصاص میدهد و به رنگ سفید یا متمایل به خاکستری دیده شده و پوشش لیفی یا Baffy coat نام دارد که از گلبولهای سفید یا لکوسیت ها تشکیل میگردد. لایه نازکی از پلاکت ها که با چشم غیر مسلح قابل تشخیص نیست لکوسیت ها را میپوشاند.

گلبولهای قرمز خون یا اریتروسیت ها فاقد هسته و ارگانل های داخل سلولی بوده و حاوی پروتئین حامل اکسیژن یعنی هموگلوبین هستند که در شرایط طبیعی این سلولها هرگز سیستم گردش خون را ترک نمیکنند. مهمترین وظیفه فیزیولوژیک گلبول قرمز انتقال اکسیژن از ریه به بافت ها و دفع CO_2 از بافتها به ریه بوده و در نقل و انتقال اکسیژن رل عمده ای را ایفا مینمایند. این سلولها فاقد توانایی بیوسنتز مواد بوده و تشکیلات آنها در طول حیات غیر قابل ترمیم و جایگزینی است.

گلبولهای سفید یا لکوسیت ها عملکردهای متنوعی در بدن دارند که یکی از اساسی ترین انها سدهای دفاعی در برابر عفونت ها میباشد و از طریق گردش خون در سراسر بدن گردش نموده و در موارد نیاز فعال شده و از دیواره عروق نفوذ کرده و قابلیتهای دفاعی از خود نشان میدهند.

حال که به طور مقدماتی با خون آشنا شدید به تفضیل انواع سلولهای خونی ، مراحل تکاملی آنها از دوران جنینی و اعمال فیزیولوژیک آنها مطرح می گردد. علاوه بر آن در مورد انعقاد و لخته شدن خون،گروههای خونی و بافتهای مرتبط با سیستم خون ساز (سیستم رتیکلوآندوتلیال، طحال، تیموس و غدد لنفاوی) به تفضیل بحث میگردد. امید است بر این اساس بتوانیم شما را در درک بهتر پاتوفیزیولوژی بیماریهای خون در سالهای آینده کمک نماییم.

فصل اول

سلولهای خونی، مشخصات، ساختمان و عملکرد

I- خون سازی Hematopoies

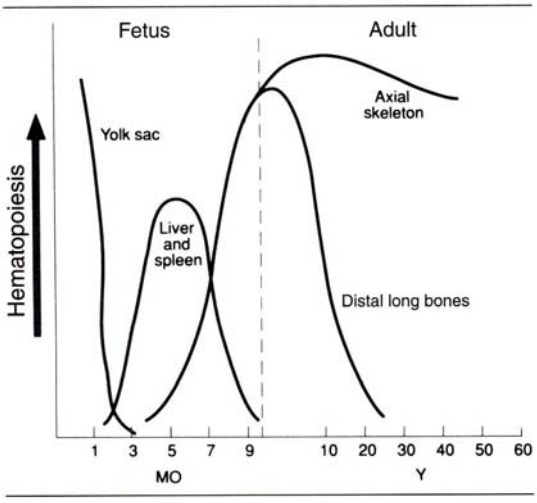
سلولهای خونی حدود ۵۵-۴۵٪ حجم کل خون را تشکیل می دهد و شامل سلولهای قرمز خون یا اریتروسیت ها (erythrocyte) ، سلولهای لکوسیت ها (leukocytes) و پلاکت ها یا ترومبوسیت ها (thrombocytes) هستند. و عملکرد این سلولها با هم تفاوتهائی دارد که در این فصل به تفضیل بیان می گردد. منشاءِ اولیه تمام سلولهای خونی از سلولهای بنیادین اولیه است و در بزرگسالان درمغز استخوان دیده می شود. جهت درک بهتر انواع سلول های خونی ابتدا با منشاءِ اولیه سلولها و روند خون سازی آشنا شده سپس در مورد مشخصات سلولها صحبت می گردد.

خون سازی یا هماتوپویزیس (Hematopoiesis) یعنی روندی که در آن سلولهای خونی ساخته شده و تمایز و تکامل می یابند. ابتدا منشاءِ اولیه سلولهای خونی در جنین و بالغین مطرح گردیده و بعد به تکامل و تمایز سلولی میپردازیم:

منشاء اولیه سلولهای خونی Origin of Blood cells

سلولهای جنینی خونساز (غیر از لنفوسیت ها) از بافت مزانشیمال (Mesenchymal) که از لایه های جفتی مزودرم است منشاء میگیرد. در ابتدای هفته سوم جنینی سلولهای مزودرمی که از مزودرم احشائی دیواره کیسه زرده منشاء می گیرند به عروق خونی تمایز می یابند این سلولها را آنژیو بلاست(Angioblast cells) می نامند که توده های سلولی موسوم به توده های عروق ساز (Angiogenic cluster) را می سازند در اثر بهم پیوستن سلول ها شکاف های بین سلولی بتدریج دارای مجرا میشوند و به این ترتیب سلولهائی که در مرکز توده قرار دارند سلولهای خونی اولیه را تشکیل می دهند.

سلولهائی که محیطی تر هستند پهن میشوند و سلولهای اندوتلیالی را تشکیل می‌دهند. این سلولها جزائر خونی را مفروش می‌کنند جوانه زدن سلولهای اندوتلیالی باعث میشود جزائر خونی به سرعت بهم نزدیک شوند و بعد از اتصال بهم عروق خونی کوچک را بسازند. با تکامل رویان سلولهای خونی اولیه دچار مرگ سلولی میشوند و سلولهای جنینی جدید جایگزین آنها می گردد.



(شکل ۱-۱) محل تکامل سلولهای خونی در جنین (fetus) و بلوغ (Adult)

مراحل تکاملی سلول های خونب بدین ترتیب است :

۱. سلولهای بنیادی که منشاء سلول های اولیه گلبول قرمز هستند (erytroblasts) در جزایر کیسه زرده (yolksac) در هفته ۲ تا ۸ زندگی جنینی شکل میگیرد.
۲. به تدریج کبد و طحال به جای کیسه زرده محل تکامل سلولهای خونی میشوند. در ماه دوم لقاح، کبد بزرگترین محل خون سازی است و سلولهای تک هسته ای و چند هسته ای و لکوسیت های به صورت اولیه ظاهر میشوند. کبد و طحال تا حدود ماه پنجم زندگی جنینی محل اصلی خون سازی میباشند.
۳. بعد از ماه چهارم زندگی جنینی مغزاستخوان شروع به ساخت سلولهای خونی میکند و از ماه پنجم جنینی مغز استخوان محل اصلی خون سازی است.

در زمان مهاجرت سلولهای خونی به مغز استخوان مزودرم خارج رویانی (Extra Embryonic Mesoderm) موجود در پـرزهای جفتی (Chorionic Villous) و ساقه اتصال (Connective Stalk)

سلولهای خونی و مویرگی تشکیل میشوند. جوانه زدن مداوم باعث میشود عروق خارج رویانی به عروق داخل رویانی متصل شوند. بدین ترتیب بین رویان و جفت ارتباط برقرار می گردد. سلولها و عروق خونی داخل رویانی هم درست به روش سلولها و عروق خارج رویانی تشکیل می شوند.

تکامل سلولهای خونی Bloood cell development

سلولهای خونی بالغ دوره زندگی نسبتاً کوتاهی دارند، لذا این جمعیت باید دائماً توسط سلولهای بنیادی (Stem cell) تولید گردند. سلولهای بنیادی سلولهای پر ظرفیتی هستند که از توانایی خود بازسازی برخوردارند ، در تقسیمات سلولی سلولهای اختصاصی به وجود می آورند و به طور برگشت ناپذیری تمایز یافته در محیط انجام وظیفه می نمایند.

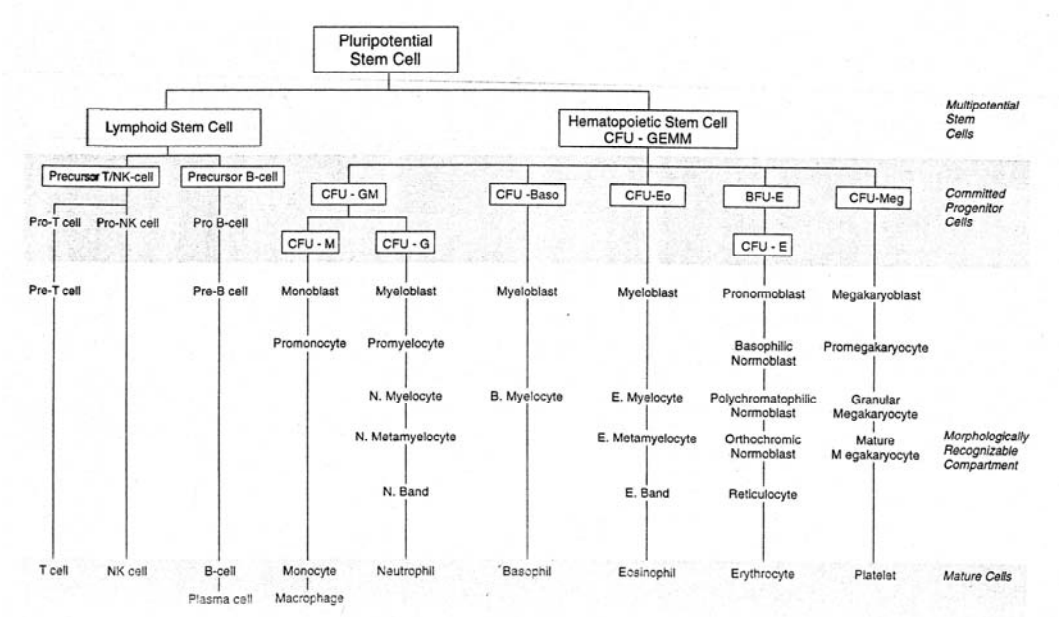
تمام سلولهای خونی از یک نوع سلول بنیادی (که از بدو تولد در مغزاستخوان جایگزین شده) مشتق می شوند. چون این سلول میتواند انواع مختلف سلولهای خونی را تولید نماید سلول بنیادی پرظرفیت (Pluripotent stem cell) نامیده میشود. این اولین سلول خونساز توانایی آن را دارد که تکثیر کرده و تکامل و تمایز یابد تا رده سلولی اختصاصی را ایجاد نماید.

سلول اولیه Pluripotent stem cell به دو زیر گروه تقسیم میگردد:

۱. سلول اولیه لنفوسیت (lymphoid stem cell) که پیش ساز سلول لنفوسیت Bو T است و در اوایل تکامل خود از مغزاستخوان خارج شده و به تیموس، غده های لنفاوی و طحال رفته و در آنجا تکثیر می یابد.

۲. سلول اولیه غیر لنفوسیتیک (nonlymphocytic stem cell) که پیش ساز سلول hemotopoietic stem cell است.

از سلول بنیادی کلنی های سلولی مشتق شده که می تواند یک رده سلولی را تکثیر نماید. رده های سلولی تشکیل دهنده کلنی ها (CFC ، Colony Forming Cell) نامیده شده و شامل (اریتروسیت، گرانولوسیت، مگاکاریوسیت، بازوفیل و ائوزینوفیل) هستند. سلولهای اولیه تشکیل دهنده کلنی ها که یک واحد می باشند به نام CFU (Colony Forming Unit) نامیده میگردندبنابراین نام CFU بعنوان پیشساز تعدادی از فرم های سلولی است که یک نوع سلول را میسازند اطلاق می گردد (مثلاً CFU-E برای ساخت اریتروئید) . بنابراین سلول اولیه غیر لنفوسیتک به فرم CFU- GEMM تبدیل میگردد. هر گروه از این سلولها برای تمایز و تکامل تحت تاثیر فاکتورهای رشد ، شرایط محیطی (بافت مغزاستخوان) و میباشند که به تفضیل بحث میگردد.



شکل(۲-۱)

فاکتورهای رشد خون سازی *Hematopoietic Growth Factor*

فاکتورهای رشد هورمون های گلیکوپروتئینی هستند که تکامل و تمایز سلولهای خونی را از سلول اولیه خون ساز کنترل میکنند که به نام فاکتورهای محرک کلنی Colony Stimulating Factor (CSFs) یا هماتوپویتین ها نامیده میشوند.

این فاکتورها شامل اریتروپویتین (Erythropoietin) ، فاکتور تحریک کننده گرانولوسیت ماکروفاز (GM-CSF) ، فاکتور تحریک کننده گرانولوسیت (G-CSF) و اینترلوکین ۳ (Interleukin3) میباشند. هرکدام از این فاکتورها توسط لوکوس های مختلف ژنی کد گذاری میشوند (مثلاً ژن تولید کننده اریتروپویتین روی کروموزوم ۷ قرار دارد) و از بافتهای محیطی ترشح میگردند (اریتروپویتین از کلیه و سلولهای Kupffer ترشح میگردد) . عملکرد آنها بر روی کلنی خاص باعث تحریک تکثیر (فعال شدن میتوز) و تمایز میگردد. مثلاً اریتروپویتین روی CFU-E تاثیر گذاشته باعث افزایش تعداد گلبول قرمز میگردد. جزئیات بیشتر در مورد محل ساخت و منشاء سلولی و سلول هدف را میتوان با مراجعه به جدول ۱-۱ مشاهده نمود.

CFU-GEMM (Colony Forming Unit, Granulocyte, Erytrocyte, Monocyte, Megakaryocyte)

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

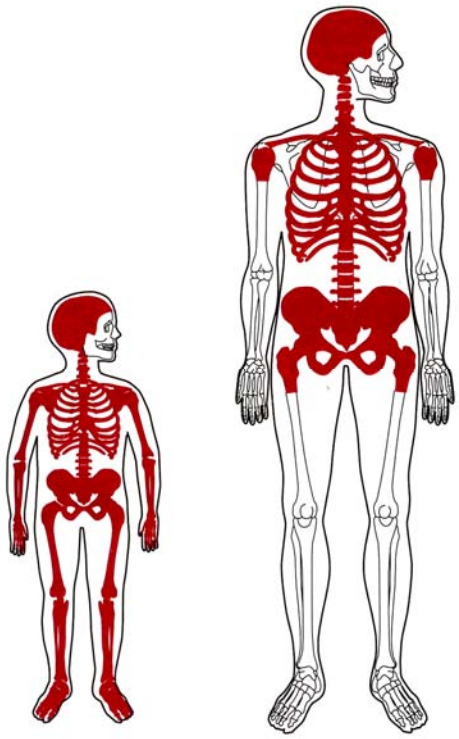
بیشتر بدانیم

(جدول ۱-۱)

بافت مغزاستخوان و عملکرد *Bone marrow site & function*

تحت شرایط طبیعی تولید سلولهای خونی در مغزاستخوان صورت می گیرد. مغزاستخوان در تمام فضاهای استخوان ها را شامل میشود که بر حسب شکل ظاهری و بررسی های ماکروسکوپیک به ۲ فرم تقسیم میگردد:

۱. مغزاستخوان زرد که به طور طبیعی غیر فعال است و پوشیده شده از بافت چربی است. رنگ زرد آن به دلیل وجود تعداد زیادی سلولهای چربی میباشد.
۲. مغزاستخوان قرمز یا خون ساز hematogenous که به طور طبیعی ساخت انواع سلولهای خونی را عهده دار است. رنگ قرمز آن به دلیل وجود هموگلوبین و سلولهای خونی است.



شکل ۳-۱ : بافت مغز استخوان در انسان بالغ و کودک

در دوران نوزادی و چند سال اول زندگی، مغز استخوان ها قرمز و دارای سلول بوده و در تولید سلولهای خونی فعال می باشند. در افراد جوان تر مغزاستخوان قرمز در استخوانهای محوری و پروکسیمال استخوانهای بلند جایگزین شده است . در ۱۸ سالگی مغز استخوان قرمز فقط در دنده ها، مهره ها، استرونوم، جمجمه ، لگن و پروکسیمال اپی فیز فمور و هومروس وجود دارد. اگر خون سازی

غیرطبیعی در بدن وجود داشته باشد (مثل خون ریزی مزمن، هیپوکسی طولانی، همولیزهای مزمن و تالاسمی ها) طحال و کبد هم به طور غیز طبیعی خون سازی انجام میدهد و همچنین مغزاستخوان زرد به قرمز تبدیل میگردد. مغزاستخوان قرمز از داربست (Stroma)، طنابهای خون ساز (hematopoietic cord) و مویرگهای سینوزوئیدی تشکیل یافته است. استروما از شبکه ۳ بعدی سلولهای رتیکولر و پرده های ظریف از رشته های رتیکولر حاوی سلولهای خونساز و ماکروفاژها تشکیل شده است. ماتریکس مغزاستخوان علاوه بر کلاژن نوع ۱ و ۳ ، فیبرونکتین، لامینین و پروتئوگلیکان نیز دارد. لامینین، فیبرونکتین و ماده اتصال سلولی دیگر یعنی همونکتین (hemonectin) موجب اتصال سلولهای ماتریکس میگردند. سینوزوئیدها از یک لایه سلولهای آندوتلیال تشکیل شده اند و مویرگهای سینوزئیدی توسط لایه خارجی ناپیوسته ای از سلولهای رتیکولر و شبکه ای سست از رشته های رتیکولر تقویت شده اند.

مغز استخوان قرمز غنی از سلولهای بنیادی است که قادرند سلولهای خونی را تولید کنند ، تکثیر و تمایز آنها توسط فاکتورهای رشد خون سازی کنترل میگردد. البته گروهی از پروتئین ها بدن (با فعالیت سیستم ایمنی) هورمونها و سموم (باکتریال ، ویروسی) و دارو ها میتوانند بر تولید سلولهای خونی تاثیر داشته باشند.

بعد از تولید سلولهای خونی در مغزاستخوان سلولها تمایز و تکامل می یابند تا به سلولهای رسیده با عملکرد خاص خود در خون محیطی تبدیل گردند در این قسمت تکامل سلولهای خونی و همچنین عملکردآنها در خون به طور مجزا توضیح داده میشود.

آقایی در معرض تشاشعات رادیو اکتیو قرار گرفته است ، در حال حاضر دچار خونریزی از بینی و دستگاه گوارش است و عفونت پوستی شدید دارد علت آن چیست ؟
تشعشعات رادیو اکتیو سلولهای بنیادین مغز استخوان را از بین میبرند بنابراین فرد دچار کاهش تمام رده های سلولهای خونی شده و علائم خونریزی و عفونت را نشان می دهد .

II: گلبولهای قرمز(اریتروسیت ها)

تکامل وتمایز گلبولهای قرمز (اریتروپوئز)
Development & Maturation of erytrocytes (Erythropoisis)

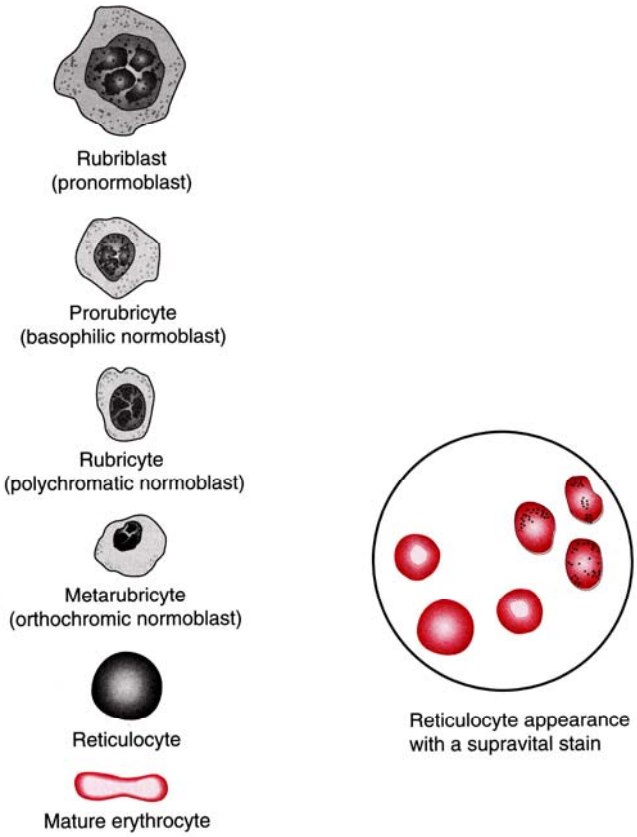
اریتروپوئز روندی است که در آن گلبولهای قرمز (اریتروسیت) ساخته میشوند. این روند از سلولهای بنیاری مغز استخوان شروع شده تا گلبول قرمز در خون محیطی را شامل میگردد.

اریتروسیت سلولی است که خیلی سریع بالغ شده و جهت تبدیل از Stem cell اولیه تا رده اریتروئید ۵-٤ روز زمان لازم دارد. رسیده شدن سلول و تبدیل آن به فرم رتیکولوسیت در مغز استخوان ۲ تا ۵ روز زمان می برد و سپس وارد خون محیطی می شود. طول عمر گلبول قرمز در خون محیطی حدود ۱۲۰ روز است.

سلول بالغ سلولی است که چنان تمایز یافته که توانایی انجام کلیه عملکردهای اختصاصی خود را در محیط کسب کرده باشد. فرآیند اساسی در بلوغ عبارت است از سنتز هموگلوبین و تشکیل جسمکی کوچک مقعر الطرفین و بدون هسته. در طی بلوغ در اریتروسیت تغییرات متعدد مهمی روی می دهد، حجم سلول کاهش یافته و اندازه هستک ها آنقدر تقلیل می یابد که با میکروسکوپ نوری غیر قابل رویت می گردد. قطر هسته کاهش یافته و کروماتین بطور فزاینده ای متراکم تر می شود بطوری که هسته ظاهری مچاله شده (pyknotic) بدست آورده و سرانجام از سلول بیرون رانده می شود. کاهش تدریجی تعداد پلی ریبوزومها (کاهش بازوفیلی) و همزمان با آن افزایش میزان هموگلوبین (یک پروتئین اسیدوفیل) در داخل سیتوپلاسم روی می دهد. میتوکندریها و سایر اندامکها بتدریج ناپدید می شوند.

تعداد تقسیمات سلولی بین پرواریتروبلاست و اریتروسیت بالغ، بین ۳ تا ۵ بار متغیر است .تمایز و بلوغ اریترو سیت ها شامل ایجاد پرواریترو بلاست، اریتروبلاست بازوفیل، اریتروبلاست پلی کروماتوفیل، اریتروبلاست ارتوکروماتوفیل (نرموبلاست)، رتیکولوسیت و اریتروسیت می باشد.اولین سلول قابل شناسایی در رده اریترویوئز پرواریتروبلاست (proerythroblast) است که سلولی بزرگ با کروماتینی مشبک و سست و هستکی که به آسانی قابل مشاهده است و سیتوپلاسم آن بازوفیل است. مرحله بعد با اریتروبلاست بازوفیل(Basophilic erythroblast) مشخص می شود که سیتوپلاسمی شدیداً بازوفیل و هسته ای متراکم دارد که فاقد هستک قابل مشاهده است. بازوفیل بودن این دو نوع سلول به دلیل وجود پلی ریبوزوم های متعددی است که در سنتز هموگلوبین نقش دارند. در طی مرحله بعدی پلی ریبوزوم ها کاهش یافته و مناطقی از سیتوپلاسم شروع به پر شدن باهموگلوبین می کنند. رنگ آمیزی در این مرحله سبب ظهور رنگهای متعددی در سلول می شود: اریتروبلاست پلی کروماتوفیل (polychromatophilic erythroblast) . در قدم بعدی هسته متراکم شده و سیتوپلاسم دیگر بازوفیل نبوده و این امر منجر به ایجاد سیتوپلاسمی تماماً اسیدوفیل می شود که اریتروبلاست ارتوکروماتوفیل (erythroblast orthochromatophilic) را مشخص می نماید. در زمانی معین این سلول تعدای بیرون زدگی سیتوپلاسمی پیدا کرده و هسته را در حالی که در لایه نازکی از سیتوپلاسم پیچیده شده بیرون می راند. سلول باقیمانده هنوز تعداد اندکی پلی ریبوزوم دارد که وقتی با رنگ کرزیل بلو رنگ آمیزی

میگردند. شبکه ای رنگی را بوجود می آورند. این سلول رتیکولوسیت (reticulocyte) است که به زودی پلی ریبوزومهای خود را از دست داده و تبدیل به اریتروسیت بالغ می شود.



شکل ٤-١: مراحل تکامل گلبول قرمز

اریتروسیت ها یا گلبولهای قرمز خون 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 و بدون هسته ، با قطر ۷/۵ میکرومتر و ضخامت ۲/۶ میکرومتر درکناره و ۰/۸ میکرومتر در مرکز میباشند. تعقر دو طرفه نسبت سطح به حجم را افزوده و بدین ترتیب تبادل گازی را تسهیل میکند. اریتروسیت کاملاً انعطاف پذیر است و این خاصیت به آن اجازه می دهد تا خود را با شکل غیر منظم و قطر کوچک مویرگها تطابق دهد. براساس مشاهدات در بدن موجود زنده، اریتروسیت های حاوی هموگلوبین طبیعی بالغین (HbA) هنگام پیمودن زوایای انشعابات مویرگ بسادگی تغییر شکل داده و ظاهری همچون فنجان بخود می گیرند.اریتروسیت های با قطر بیش از ۹ میکرومتر را ، ماکروسیت (macrocyte) و با قطر کمتر از ۶ میکرومتر را میکروسیت (microcyte) می خوانند. آنیزوسیتوز (anisocytosis) به حضور تعداد زیادی اریتروسیت با اندازه های بسیار متفاوت اطلاق می شود.

تعداد طبیعی اریتروسیت ها در خون زنان حدود ۳/۹ تا ۵/۵ میلیون در هر میکرولیتر و در خون مردان ٤/١ تا ۶ میلیون در هر میکرولیتر است.

پیرامون هر اریتروسیت را غشائی فراگرفته که از حدود ٤٠ درصد چربی (فسفولیپیدها، کلسترول، گلیکولیپیدها) ،٥٠ درصد پروتئین و ١٠ درصد کربوهیدرات تشکیل شده است . حدود نیمی از پروتئینهای آنها داخل غشائی (proteins integral membrane) هستند تعدادی پروتئین محیطی (peripheral protein) هم همراه سطح داخلی غشاءِ اریتروسیت ها می باشند. بنظر می رسد این پروتئینها به عنوان یک اسکلت غشایی، شکل اریتروسیت ها را تعیین می کنند. پروتئینی بنام اسپکترین (spectrin) اجزای مختلف غشا را به سایر اجزای اسکلت سلولی متصل می کند شبکه ای تشکیل می دهد که غشای اریتروسیت را تحکیم و تقویت می کند. این شبکه همچنین سبب انعطاف پذیری غشاءِ اریتروسیت ها می شود که برای تغییر شکل شدید آنها هنگام عبور از مویرگها، ضروری است. از آنجا که اریتروسیت ها سخت نیستند، ویسکوزیته خون بطور طبیعی پائین باقی می ماند.

اریتروسیت ها در درون خود، حاوی هموگلوبین (پروتئین انتقال دهنده اکسیژن) می باشند که مسئول رنگ اسیدوفیل بودن آنها است. تغییرات وراثتی مولکولهای هموگلوبین، مسئول حالات پاتولوژیک متعددی هستند که بیماری های مختلف ایجاد می کند.

اریتروسیت هایی که بتازگی از مغز استخوان بداخل جریان خون رها شده باشند اغلب حاوی RNA ریبوزومی پس مانده هستند که در حضور رنگ brilliant cresyl blue می تواندرسوب کرده و رنگ بگیرد. تحت این شرایط اریتروسیت های جوان که رتیکولوسیت نامیده می شوند ممکن است تعدادی گرانول یا یک ساختمان توری شکل در سیتوپلاسم خود داشته باشند. رتیکولوسیت ها در حالت طبیعی، حدود یک درصد کل تعداد اریتروسیت های در حال گردش را تشکیل می دهند 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.

اریتروسیت های انسان تا حدود ١٢٠ روز در گردش خون زنده می مانند. اریترسیت های پیر و فرسوده توسط ماکروفاژهای طحال و مغز استخوان از گردش خون برداشت می شوند بنظر می رسد علامت برداشت این اریتروسیت های پیر، ظهور اولیگو ساکاریدهای ناقص متصل به پروتئینهای داخل غشایی باشد.

به افرایش تعداد اریتروسیت ها اریتروسیتوز یا پلی سیتمی (Polycythemia) گویند که میتواند یک تطابق فیزیولوژیک باشد (مثلاً کسانیکه در ارتفاعات زندگی میکنند) یا همراه یک سری بیماری ها باشد. به کاهش تعداد اریتروسیت ها آنمی Anemia یا کم خونی گفته میشود البته آنمی میتواند همراه با غلظت پائین تر از حد هموگلوبین باشد که علل مختلفی دارد.

ساختمان و عملکرد گلبولهای قرمز یا اریتروسیت ها:

اعمال اصلی گلبول قرمز خون نسبتاً ساده است و شامل تحویل اکسیژن به بافتها و کمک به برداشت دی اکسید کربن و پروتونهای حاصل از متابولیسم بافتی می باشد. لذا ساختمان آن ساده تر از اکثر

سلولهای بدن است و تقریباً متشکل از غشایی است که محلولی از هموگلوبین را احاطه کرده (این پروتئین حدود ۹۵٪ 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 آن نیست. البته گلبول قرمز از نظر متابولیکی غیر فعال نیست. ATP از گلیکولیز ساخته می شود و نقش مهمی در حفظ شکل مقعرالطرفین گلبول قرمز و نیز در تنظیم انتقال یونها و آب به درون و بیرون گلبول دارد. شکل مقعرالطرفین اریتروسیت با افزایش نسب 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.

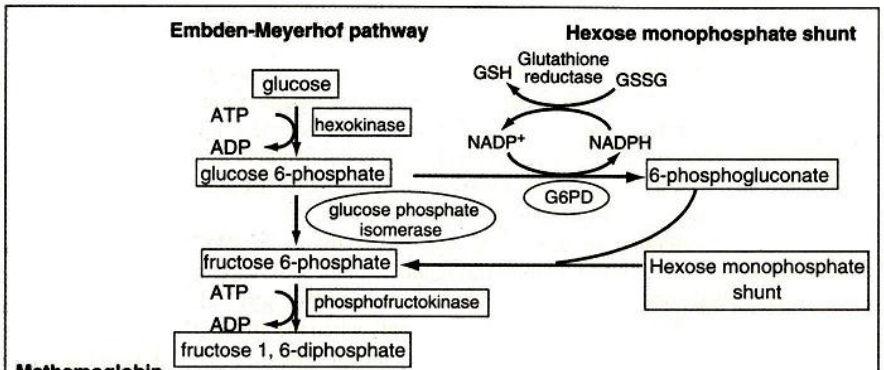
A: فعالیت های متابولیک گلبول قرمز
Metabolic activities of Erythrocyte

گلبول قرمز (اریتروسیت) رسیده انرژی مورد نیاز خود برای ۱۲۰ روز در گردش خون را از متابولیسم گلوکز از دو مسیر گلیکولیز و اکسیداتیو تامین می نماید. بدلیل فقدان ارگانهای داخل سلولی (از جمله) میتوکندری می‌باشد. ادامه مسیر گلیلولیز به همراه دو مسیر دیگر جهت حفظ اعمال هموگلوبین لازم است که به تفضیل بحث میگردد:

a – مسیر امبدن میرهوف یا گلیکولیز
Embden meyerhof Pathway or glycolysis

مسیر بی هوازی گلیکولیز یا امبدن میرهوف تقریباً ۹۰٪ گلوکز وارد شده به سلول را در جهت ایجاد آدنوزین تری فسفات (ATP) مصرف مینماید. این مسیر که مهمترین منبع اساسی انرژی سلولی است ، مولکول گلوکز به لاکتات میشکند و ۲ تا ATP ایجاد میگردد. این ATP ها برای حفظ اریتروسیت در طول عمر ۱۲۰ روزه اش لازم است. متابولیسم سلول به آنزیم های این مسیر در تمام طول عمر گلبول قرمز وابسته است. (آنزیم ها در مراحل تکامل اولیه سلول در مغزاستخوان ساخته میشوند) انرژی حاصل از تخریب گلوکز توسط آنریم ها در موارد زیر استفاده میگردد:

- نگهداری آهن هموگلوبین به فرم فعال فروس (Fe^{2+})
- عملکرد پمپ کاتیونی جهت نگهداری غلظت داخل سلولی یون سدیم (Na) و پتاسیم (علی رغم وجود گرادیان غلظتی)
- نگهداری گروههای سولفوهیدریل های گلوبین و آنزیم ها برای فعالیت
- نگهداری و قوام غشاء



شکل۵-۱: متابولیسم گلبول قرمز

در مسیر گلیلولیز ۳ محصول عمده تولید میگردد که هر کدام نقش مهمی در عملکرد گلبولهای قرمز دارد:

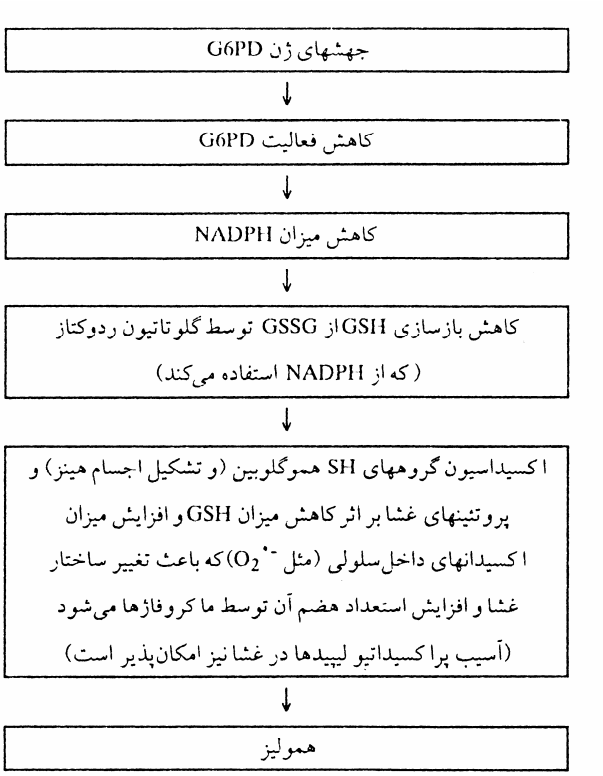
۱. NADH به عنوان کوفاکتور آنزیم متهمو گلوبین ردوکتاز عمل میکند.
۲. ATP که انرژی پمپ سدیم را تامین میکند.
۳. BPG 2,3 (۲ ، ۳ بیس فسفو گلیسرات) که در واکنش های جانبی مرتبط با گلیکولیز تولید میشود.

بیشترین نقص آنزیمی در مسیر امبدن میرهوف کمبود آنزیم پیروات کینار Pyruvate kinase است که باعث کاهش عمر گلبول قرمز میگردد و با تخریب زودرس گلبولهای قرمز و کم خونی همراه است.

b- مسیر اکسیداتیو یا هگزو منوفسفات شنت یا پنتوز فسفات
(Oxidatvie pathway or hexose monophospate shunt or pentose phosphate pathway)

در این مسیر با کاتابولیسم گلوکز NADP به NADPH تبدیل میگردد ، (مهمترین محصول مسیر اکسیداتیو) و با تبدیل گلوتاتیون اکسید به فرم احیاءِ (G-SH) آن سبب شده گلوتاتیون احیاءِ (glutathione) توانایی مقابله با مواد اکسیدان را کسب نماید. وقتی که نقصی در این روند وجود داشته باشد هموگلوبین اکسیده شده، به صورت اجسام Heinz body در داخل گلبول قرمز رسوب مینمایند، در نتیجه گلبول قرمز در طحال تخریب شده و کم خونی همولیزی عارض میشود.

شایعترین کمبود آنزیم این مسیر کمبود گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز یا G6PD است. کمبود این آنزیم در گلبولهای قرمز باعث میشود سلول در مواجهه با مواد اکسیدان نتواند NADPH کافی بسازد



شکل ۶-۱ کمبود ارثی آنزیم G6PD

و G-SH را از گلوتاتیون اکسیده بازسازی نماید، لذا قابلیت سلول در حذف H_2O_2 یا رادیکالهای آزاد اکسیژن از بین رفته و هموگلوبین اکسیده شده و در سلول رسوب نموده (تولید هاینزبادی) و باعث تخریب سلولی و همولیز میگردد. اگر چه فقط ۱۰٪ گلوکز در مسیر اکسیداتیو در گلبول قرمز متابولیزه میگردد اما همین میزان کم فعالیت هوازی هم برای طول عمر طبیعی گلبول قرمز اساسی است.

کمبود این آنزیم به بیماری فاویسم مشهور است که به دنبال خوردن باقلا یا مواد اکسیدان همولیز ایجاد میگردد و در مناطق شمال و جنوب کشور کمبود این آنزیم به طور ارثی شایع است

c: مسیر مت هموگلوبین ردوکتاز
Methemoglobin Reductase Pathway

مسیر مهمی در گلبول قرمز که وابسته به مسیر امبدن میرهوف است . عمل آن کاهش نوکلئوتیدهای پریمیدین و نگهداری هموگلوبین به فرم آهن دو ظرفیتی است. آهن فروی هموگلوبین مستعد اکسیداسیون با سوپراکسید و سایر عوامل اکسید کننده 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. بنابراین در این مسیر مت هموگلوبین ردوکتاز و آنزیم سیتوکروم b_5 ردوکتاز آهن Fe^{3+} را به آهن هم دو ظرفیتی احیاء میکنند. NADH حاصل از مسیر اکسیداتیو نیز در بازسازی سیتوکروم b_5 نقش دارد.

پس هر دو مسیر اکسیداتیو و مت هموگلوبین ردوکتاز در جهت محافظت آهن به فرم هم موثر هستند.

کمبود ارثی مت هموگلوبین ردوکتاز میتواند باعث بیماری مت هموگلوبینمی گردد که همراه با علائم تغییر رنگ پوست و غشاهای مخاطی به رنگ آبی است (سیانوز) . علت آن افزایش مت هموگلوبین در خون محیطی است که نمیتواند اکسیژن را حمل نماید. خون حاوی مت هموگلوبین را با دادن اکسیژن نمیتوان مجدداً اکسیژنه کرد.

بیماری به علت سیانوز مراجعه کرده است، خون بیمار در لوله آزمایش رنگ تیره داشته پس از دمیدن اکسیژن رنگ قرمز روشن پیدا کرده است علت سیانوز بیمار چیست؟

دو علت عمده برای سیانوز وجود دارد : ۱- کمبود اکسیژن ۲- متهموگلوبینمی

با توجه به اینکه پس از دمیدن اکسیژن در لوله آزمایش، خون بیمار رنگ قرمز روشن پیدا کرده است. بنابراین کمبود اکسیژن عامل سیانوز بیمار است و متهموگلوبینمی عامل آن نمی باشد.

d: مسیر راپاپورت
Luebering - Rapaport Pathway

اهمیت این مسیر در جهت توانایی حمل اکسیژن توسط گلبول قرمز است. ۲ و ۳ دی فسفوگلیسیرات (2,3 Biphosphoglycerate) یا 2,3 BPG گلبولهای قرمز نقش اساسی در تنظیم آزاد ساختن اکسیژن در سلول را دارد. در شرایط کمبود اکسیژن و اختلال اسیدوباز 2,3 BPG تجمع یافته و حمل اکسیژن به

عروق مویرگی بیشتر میگردد. در این شرایط گلیکولیز در اریتروسیت ها کاهش یافته و توانایی آزاد شدن اکسیژن افزایش می یابدبا طبیعی شدن فشار اکسیژن و میزان 2,3 DPG کاهش می یابد با طبیعی شدن فشاراکسیژن بنا بر این 2,3 BPG گلبولهای قرمز برای نگهداری فشار طبیعی اکسیژن در سطح لازم برای حمل اکسیژن به بافتها اساسی است و نقش تنظیم کننده در حمل اکسیژن را دارد.

به طور خلاصه می توان گفت فعالیت های متابولیک گلبول قرمز شامل ٤ مسیر می گردد که هر کدام اعمال خاصی به عهده دارند:

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

B: مشخصات غشاء گلبولهای قرمز:

گلبول قرمز دائم در حال حرکت است بنابراین غشاء یکنواخت این سلول مقعرالطرفین قابلیت تغییر شکل دارد و از دو لایه پروتئین و لیپید به همراهی آنتی ژنها پوشیده شده است. غشاء گلبول قرمز قابلیت ترمیم خود به خود را هم دارد و اگر در شرایط خاصی لیز شود غشاء شبحی ghost را میسازد که همان سطح خارجی گلبول قرمز است .

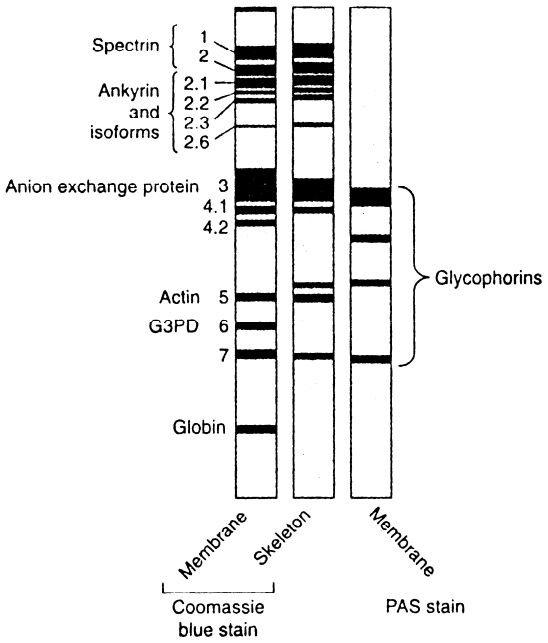
از انواع روشهای بیوشیمیایی برای مطالعه غشای گلبولهای قرمز استفاده شده است. در سالهای اخیر، cDNA مربوط به بسیاری از پروتئینهای این غشا در دسترس قرار گرفته اند و بدین سان امکان دستیابی به توالی اسیدهای آمینه و نواحی فراهم شده است. در مجموع، اطلاعات موجود درباره غشای گلبول قرمز بیش از هر غشای دیگر سلولهای انسانی است.

زمانی که غشای گلبولهای قرمز را توسط یک نوع الکتروفورز [Polyacrylamide Jel Electrophoresis in the Presence of Detergant (SDS)= Sodium dodecyl sulfate (SDS) Page] که برای جدا سازی پروتئین ها براساس وزن مولکولی استفاده می شود. حدود ۱۰ پروتئین اصلی مشخص می شوند (شکل ۷-۱)که چند تا از آنها گلیکوپروتئین هستند. از مهاجرت آنها بر روی SDS page برای نامیدن این پروتئینها استفاده می شود: کندترین (و در نتیجه سنگین ترین) آنها نوار ۱ یا اسپکترین است . تمام این پروتئینهای اصلی جدا شده اند. بیشتر آنها شناسایی شده اند، و اطلاعات قابل ملاحظه ای درباره اعمال آنها به دست آمده است (جدول ۳-۱). توالی اسید های آمینه بسیاری از آنها معلوم شده است. به علاوه ، مشخص شده که کدام یک پروتئین لاینفک یا محیطی غشاست، کدام یک بر سطح خارجی واقع است، کدام یک بر سطح سیتوزولی قرار دارد، و کدام یک تمام ضخامت غشا را فراگرفته است (شکل۸-۱).

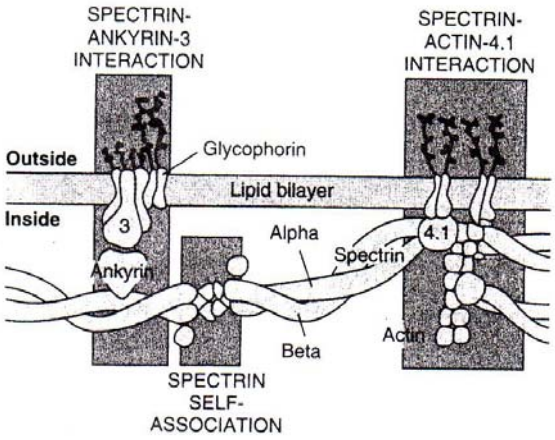
بسیاری از اجزای فرعی غشای گلبول قرمز را می توان با استفاده از روشهای حساس رنگ آمیزی یا الکتروفورز دو بعدی روی ژل شناسایی کرد.

جدول ۲-۱ . خلاصه اطلاعات بیوشیمیایی درباره غشای گلبول قرمز انسان.

- این غشای دولایه از حدود ۵۰٪ لیپید و ۵۰٪ پروتئین تشکیل شده است.
- دسته‌های اصلی لیپیدی عبارتند از فسفولیپیدها و کلسترول؛ فسفولیپیدهای اصلی آن فسفاتیدیل کولین (PC)، فسفاتیدیل اتانولامین (PE)، و فسفاتیدیل سرین (PS) به همراه اسفنگومیلین (Sph) هستند.
- فسفولیپیدهای حاوی کولین یعنی PC و Sph در لایه خارجی بیشترند و فسفولیپیدهای حاوی آمین یعنی PE و PS در لایه داخلی.
- گلیکواسفنگولیپیدها (GLS) (GLSهای خنثی، گانگلیوزیدها، و انواع کمپلکس شامل مواد گروههای خونی ABO) حدود ۱۰-۵٪ از کل لیپیدها را می‌سازند.
- تحلیل با SDS page نشان می‌دهد که غشا حاوی حدود ۱۰ پروتئین اصلی و بیش از ۱۰۰ پروتئین فرعی است.
- پروتئینهای اصلی (شامل اسپکترین، آنکیرین، پروتئین تبادلگر آنیون، اکتین، و نوار ۴/۱) بسیار مورد مطالعه قرار گرفته‌اند و خصوصیات اصلی جایگیری (مثلاً لاینفک یا محیطی)، ساختمان و عمل آنها مشخص شده است.
- بسیاری از پروتئینها گلیکوپروتئین هستند (مانند گلیکوفورینها) و حاوی زنجیره‌های چندقندی دارای اتصال O یا N (یا هر دو) می‌باشند که بر سطح خارجی غشا قرار دارد.



شکل ۷-۱ : طرحی از پروتئینهای اصلی غشای گلبول قرمز انسان که با SDS page جدا شده اند. نوارهای شناسایی شده با رنگ آمیزی کوماسی آبی در دو خط سمت چپ، و گلیکوپروتئینهای شناسایی شده با رنگ آمیزی با معرف اسید شیف دوره ای (PAS) در خط سمت راست هستند.



شکل ۸-۱: طرحی از تعامل پروتئینهای اسکلت سلولی با یکدیگر و با برخی از پروتئینهای لاینفک غشای گلبول قرمز

پروتئین تبادلگرآنیون گلیکوفورینها پروتیئنهای اصلی لاینفک غشای گلبول قرمزند. پروتئین تبادلگر آنیون (نوار ۳) گلیکوپروتئینی خلال غشایی است که سرکربوکسی آن بر سطح خارجی غشا و سرآمین آن بر سطح سیتوپلاسمی می باشد. این نمونه ای از پروتئین غشایی چند گذر است که عرض غشای دو لایه را حداقل ۱۰ بار طی میکند. این پروتئین احتمالاً به صورت دیمری در غشاست که با ایجاد یک تونل، امکان تبادل کلرید با بیکربنات را فراهم می سازد. سرآمین به تعداد زیادی پروتئین از جمله هموگلوبین، پروتئینهای ٤/١ و ٤/٢ ، آنکیرین وچندآنزیم سیکل گلیکولیز متصل است.نوارخالص ۳ رادرخارج از بدن به وزیکولهای لیپیدی اضافه کرده اند و دیده اند که اعمال انتقالی خود را در این سیستم سرهم بندی شده انجام میدهد.

گلیکوفورینهای A، B و C نیز گلیکوپروتئین خلال غشایی هستند، ولی از نوع تک گذر می باشند و فقط یک بار عرض غشا را طی می کنند. گلیکوفورین A که مهمتر از بقیه است از ۱۳۱ اسید آمینه تشکیل شده و به شدت گلیکوزیله است (حدود ۵۲٪ از وزن آن). سرآمین آن که ۱۶ زنجیره چند قندی دارد (۱۵ تای آنها O- گلیکان هستند) از سطح گلبول قرمز بیرون زده است. قریب ۹۰٪ اسید سیالیک غشای گلبول قرمز در این پروتئین است. قطعه خلال غشایی آن (با ۲۳ اسید آمینه) مارپیچ α است. سرکربوکسی آن تا درون سیتوزول کشیده شده و به پروتئین٤/١ اتصال می یابد که خود آن به اسپکترین متصل است. پلی مرفیسم این پروتئین براساس سیستم گروه خونی MN است . گلیکوفورین A حاوی جایگاههای اتصال برای ویروس آنفلوآنزا و یکی از عوامل مالاریا به نام پلاسمودیوم فالسیپاروم است. جالب اینجاست که گلبول قرمز افراد فاقد گلیکوفورین A عملکردی به ظاهر طبیعی دارد.

اسپکترین، آنکیرین و سایر پروتئینها محیطی غشا به تعیین شکل و انعطاف پذیری گلبول قرمز کمک میکنند. گلبول قرمز طی چرخه های پرشمار خود در بدن باید بتواند در برخی نقاط سفت عروق ریز به صورت فشرده در آید و سینوزویئدهای طحال از این نظر بسیار مهمند. لازمه تغییر شکل آسان و برگشت پذیر گلبول قرمز این است که غشای آن هم سیال و هم انعطاف پذیر باشد؛ همچنین این غشا باید شکل مقعر الطرفین خود را حفظ کند تا تبادل گازها آسان باشد. لیپیدهای غشا به تعیین سیلان آن کمک می کنند. تعدادی پروتئین محیطی اسکلت سلولی (جدول ۳-۱) به سمت داخلی غشای گلبول قرمز متصلند و وظایف مهمی از نظر شکل و انعطاف پذیری دارند.

اسپکترین پروتئین اصلی اسکلت سلولی است و متشکل از ۲ پلی پپتید اسپکترین ۱ (زنجیره α) و اسپکترین ۲ (زنجیره β) می باشد. این زنجیره ها که قریب ۱۰۰nm طول دارند به نحوی در هم تابیده اند که ایجاد تترامری را میکند که سبب انعطاف پذیری پروتئین و در نتیجه غشای گلبول قرمز می شود. حداقل ٤ جایگاه اتصال می توان بر روی اسپکترین تشخیص داد: (۱) برای پیوستن به خود ، (۲) برای آنکیرین (نوارهای ۲/۱ و غیره)، (۳) برای اکتین (نوار ۵) و (٤) برای پروتئین ٤/۱.

آنکیرین (Ankyrin) پروتئینی هرمی شکل است که به اسپکترین متصل می شود. آنکیرین اتصال محکمی هم با نوار ۳ دارد که ضامن اتصال اسپکترین به غشا است. آنکیرین مستعد پروتئولیز است و لذا نوارهای ۲/۲ و ۲/۳ و ۲/۶ همگی از نوار آنکیرین مشتق شده اند.

جدول ۳-۱: پروتئینهای اصلی غشای گلبولهای قرمز

نام نوار*	پروتئین	لاینفک (I) یا محیطی (P)	وزن ملکولی تقریبی (kDa)
۱	اسپکترین (α)	P	۲۴۰
۲	اسپکترین (β)	P	۲۲۰
۲/۱	آنکیرین	P	۲۱۰
۲/۲	آنکیرین	P	۱۹۵
۲/۳	آنکیرین	P	۱۷۵
۲/۶	آنکیرین	P	۱۴۵
۳	پروتئین تبادلگر آنیون	I	۱۰۰
۴/۱	بی‌نام	P	۸۰
۵	اکتین	P	۴۳
۶	گلیسرآلدئید ۳ـفسفات دهیدروژناز	P	۳۵
۷	تروپومیوزین	P	۲۹
۸	بی‌نام	P	۲۳
	گلیکوفورینهای A، B و C	I	۳۱، ۲۳ و ۲۸

* شماره نوارها به موقعیت نوار بر روی پیج SDS اشاره دارد (شکل ۱-۷)؛ گلیکوفورینها را با رنگ‌آمیزی با معرف اسید شیف دوره‌ای شناسایی می‌کنند. تعدادی از اجزای دیگر (مانند ۴/۲ و ۴/۹) در این فهرست نیستند. اسپکترین طبیعی به صورت $\alpha_2\beta_2$ است.

بیشتر بدانیم

اکتین (نوار ۵) در گلبول قرمز به صورت فیلامانهای کوتاه و دو مارپیچی اکتین F است . دم دیمرهای اسپکترین به اکتین متصل می شود. اکتین به پروتئین ٤/۱ نیز اتصال دارد.

پروتئین ٤/۱ پروتئینی گویچه ای (گلبولی) است که محکم به دم اسپکترین در نزدیکی جایگاه اتصال اکتین به اسپکترین متصل می شود و لذا بخشی از کمپلکس سه تایی پروتئین ٤/۱- اسپکترین – اکتین است. پروتئین ٤/۱ به پروتئینهای لاینفک گلیکوفورین A و C نیز متصل است و بدین ترتیب کمپلکس سه تایی را به غشا متصل می کند. به علاوه پروتئین ٤/۱ ممکن است با فسفولیپیدهای خاصی از غشا تعامل داشته باشد و لیپید دو لایه را به اسکلت سلولی اتصال دهد.

پروتئینهای خاص دیگری (٤/٩، ادوسین (Adducin) و تروپومیوزین) هم در تشکیل اسکلت سلولی شرکت دارند.

در صورت کمبود اسپکترین در غشاءِ گلبول قرمز یا اختلال ساختمان آن بیماری به نام اسفروسیتوز ارثی پدید می آید به طوری که اسپکترین نمیتواند اتصال محکم طبیعی خود را با سایر پروتئینها داشته باشد. بدین ترتیب غشاءِ تضعیف شده و شکل اسفروسیتی یا گرد پدید می آید که نمیتواند تغییر شکل های گلبولهای قرمز را تحمل نماید و مستعد تخریب در طحال است بنا بر این طول عمر گلبولها در گردش خون تا حد زیادی کاهش می یابد و کم خونی رخ میدهد.

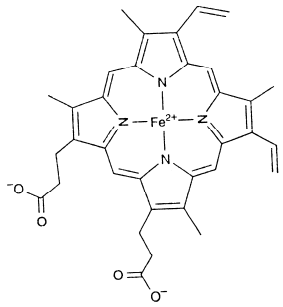
C: مشخصات و ساخت هموگلوبین
Characteristics & Properties of Hemoglobin

هموگلوبین در طی بلوغ گلبول قرمز درمغز استخوان ساخته میشود. تقریباً ۶۵٪ هموگلوبین قبل از خروج هسته از سلول ساخته شده و ۳۵٪ بقیه در مراحل اولیه رتیکلوسیت ساخته میگردد. هموگلوبین به تنهایی بیش از ۹۰٪ حجم خشک گلبول قرمز را تشکیل میدهد. مهمترین محتوای هموگلوبین هم و گلوبین است . گلوبین از ٤ زنجیره پلی پپتیدی تشکیل شده است که دو به دو مشابه هستند. هر سطح هر رشته مولکول گلوبین دارای رزیدوهای غیر قطبی است و محل استقرار ملکول هم میباشد شکل (۱۰-۱). تجمع و پیوستگی منومرهای هموگلوبین با یکدیگر دی مرها و نهایتاً تترامر هموگلوبین را تشکیل میدهد که در مرکز ملکول فضای خالی به وجود آمده محل استقرار ملکول 2,3 BPG است.

a-بیوسنتز هم *Heme*

هم از نظر شیمیایی که فروپروتوپورفیرین است که از اضافه شدن یک آتم آهن ۲ ظرفیتی (Fe^{2+}) به ملکول پروتورپورفیرین تولید میگردد. پروتوپورفیرین خود یک تتراپیرول حلقوی است که به وسیله چهار پیوند α - متیلن به یکدیگر متصل شده است. بدلیل حضور گسترده پیوندهای دوگانه مزدوج ملکول هم این ترکیب توانایی جذب قسمتی از نورموئی را داراست لذا به رنگ قرمز دیده میشود.

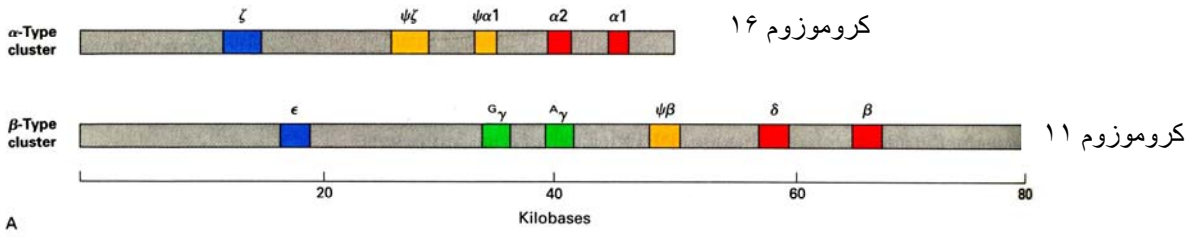
هم از سوکسینل کوآنزیم A Succinyl coenzyme A (حاصل از چرخه اسیدسیتریک) و اسید آمینه گلیسین Glycine ساخته میشو(شکل۹-۱). در میتوکندری سلول به همراه ویتامین B_6، پروتوپورفیرین Protopophyric ایجاد میگردد . پرتوپورفرین به همراهی آهن هم را میسازد .بنابراین آهن به ٤ حلقه پیرول ملکول پل میزندو در مرکز باقی می ماند(شکل ۱۰-۱). (سنتز هم مفصلاً در درسنامه پوست بیان گردیده است).



شکل ۹-۱

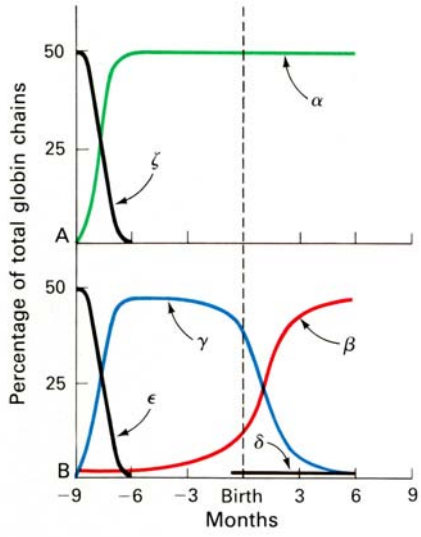
b-بیوسنتز گلوبین

ساخت هم و گلوبین در مولکول هموگلوبین تحت کنترل ژن می‌باشد و از والدین به ارث میرسد و کروموزوم ۱۱ و ۱۶ محل ساخت گلوبین میباشند. برای هر زنجیره گلوبین جایگاه ژنتیکی خاص وجود دارد که وجود ژنهای ساختمانی آلفا، بتا، گاما، دلتا، اپسیلون و زتا مطرح می گردد. در اغلب افراد، جایگاه ژنتیکی آلفا بصورت دوتائی است و لذا در انسان سالم دو جفت (مجموعاً ٤ عدد) ژن آلفا وجود دارد. همچنین دو جفت ژن متفاوت گاما هم در هر فرد یافت میگردد. در مقابل برای ژنهای بتا و دلتا،زتا و اپسیلون تنها یک جفت ژن فعال وجود دارد. ژنهای آلفا و شبه آلفا (α-like) یعنی ژن زتا بر روی کروموزوم شماره ۱۶ قرار گرفته اند و ژن های بتا و شبه بتا (β-like) یعنی ژن های اپسیلون ، گاما و دلتا بر روی کروموزوم شماره ۱۱ مستقرند(شکل a ۱۰-۱) .



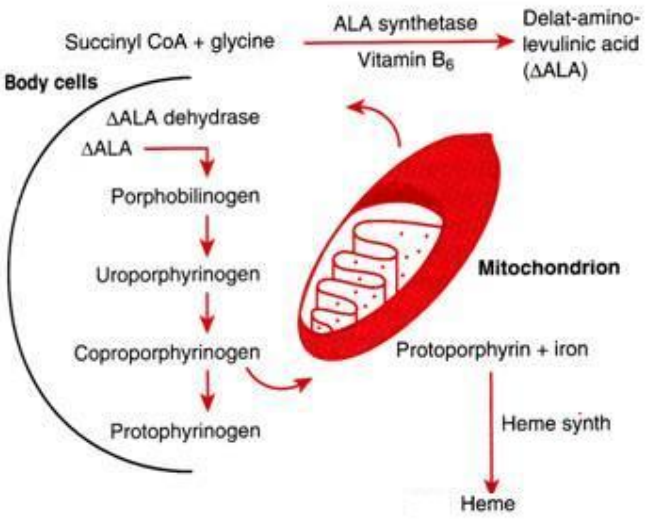
شکل ۱۰a-۱

تمایز سلولهای اجدادی (progenitor) به اریتروسیتها در گرو فعال شدن ژن های تولید کننده رشته های گلوبین است. ارتباط دقیقی بین بیان ژنهای گلوبین و دوره های زندگی (رویانی ، جنینی، پس از تولد) با موقعیت های کروموزومی این ژن ها وجود دارد بدین معنی که ژنهای گلوبین مستقر در سمت $5^{/}$ رشته DNA (زتا و اپسیلون) در دوران رویانی، ژن های آلفا و گاما در دوران جنینی و بالاخره ژن های بتا و دلتا در دوران پس از تولد فعال میگردند.



شکل ۱-۱۰b

مراحل مختلف بیوسنتز زنجیره های گلوبین مثل هر پروتئین دیگری است که در بدن تولید میگردد. از نقطه نظر ساختمانی ، رشته های آلفا از ۱۴۱ و رشته های بتا و گاما هر کدام از ۱۴۶ آمینو اسید تشکیل شده‌اند. شباهت قابل ملاحظه ای بین ردیف آمینو اسیدهای زنجیره های مختلف گلوبین موجود است بطوریکه زنجیره های بتا و گاما در ۳۹ آمینو اسید و زنجیره های بتا و دلتا در ۱۰ آمینو اسید ودو زنجیره گاما تنها در یک آمینو اسید با یکدیگر متفاوت می باشند.



شکل ۱-۱۱ : مراحل ساخت Heme

(δALA) در داخل میتوکندری ساخته شده و سپس وارد سیتوپلاسم می شود و تا مرحله پورفوبیلی نوژن در سیتوپلاسم انجام می گردد ودوباره پورفوبیلی نوژن وارد میتوکندری می گردد.

D:انواع هموگلوبین های طبیعی

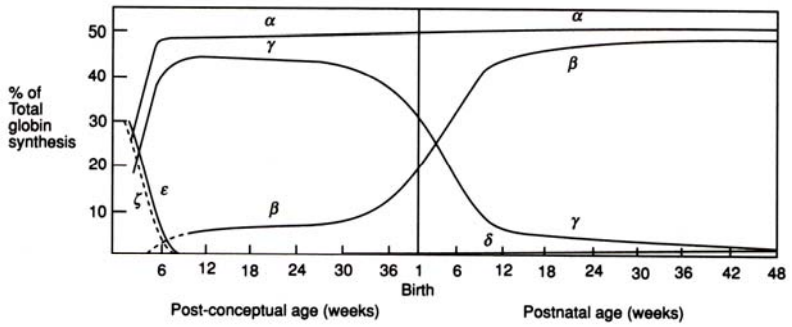
Normal hemoglobin type

در انسان انواع مختلف از هموگلوبین ها ساخته می شود. انواع هموگلوبین ها شامل هموگلوبین A، هموگلوبین های جنینی (Fetal) و هموگلوبین های رویانی Emberyonic میباشد. هر کدام از این هموگلوبین ها زنجیره پلی پپتیدی از هم و گلوبین هستند.

Hemoglobin Type	Symbol	Polypeptide (Globin) Chains
Embryonic		
Gower-1	$\zeta_2 \varepsilon_2$	2 zeta 2 epsilon
Gower-2	$\alpha_2 \varepsilon_2$	2 alpha 2 epsilon
Portland-1	$\zeta_2 \gamma_2$	2 zeta 2 gamma
Hemoglobin F	$\alpha_2 \gamma_2$	2 alpha 2 gamma
Hemoglobin A	$\alpha_2 \beta_2$	2 alpha 2 beta
Hemoglobin A_2	$\alpha_2 \delta_2$	2 alpha 2 delta

بیشتر بدانیم

جدول ٤-١: انواع هموگلوبین های انسان



a: هموگلوبین رویانی Embryonic

هموگلوبین رویانی ، هموگلوبین های اولیه خون جنین هستند که از کیسه زرده منشاء میگیرند. این هموگلوبین ها شامل: Gower I ، Gower II و Portland میباشند، که تقریباً تا هفته ۱۲ جنینی دیده شده و آنالوگ زنجیره های زتا (Zeta) و اپسیلون (Epsilon) و گاما (Gamma) هستند.

b: هموگلوبین جنینی (Fetal)

هموگلوبین جنینی (HbF) ، هموگلوبین غالب در جنین و نوزاد است . این هموگلوبین شامل ۲ زنجیره آلفا α و ۲ زنجیره گاما γ میباشد. زنجیره گاما ۱۴۶ اسید آمینه (مانند زنجیره β) دارد. هموگلوبین F در هفته پنجم جنینی پدیدار شده و در زمان تولد تقریباً ۶۰-۸۰٪ هموگلوبین نوزاد را شامل میگردد. در طول زندگی بعد از حدود ۶ ماهگی تا ۲ سالگی میزان این هموگلوبین کم شده و در بالغین کمتر از ۲٪ هموگلوبین خون را تشکلیل میدهد. ساخت این هموگلوبین با شروع خون سازی در کبد همراه است.

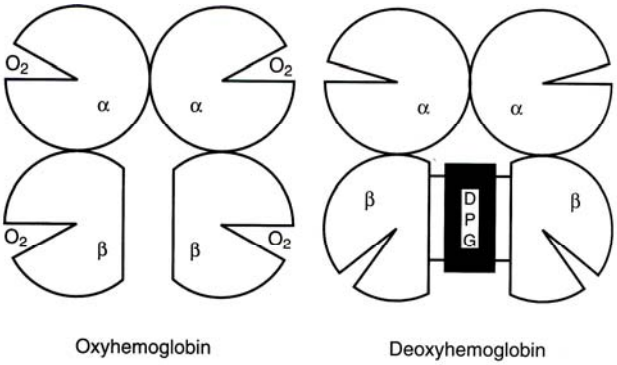
c. هموگلوبین A

هموگلوبین A (HbA) حدود ۹۷-۹۵٪ هموگلوبین بالغین را تشکیل میدهد.این هموگلوبین شامل دو زنجیره آلفا و دو زنجیره بتا است.

هموگلوبین A_2 (HbA_2) میزان کمتری حدود ۲-۳٪ در بالغین شامل میشود شامل دو زنجیره آلفا و دو زنجیره دلتا میباشد.

d. عمل هموگلوبین طبیعی

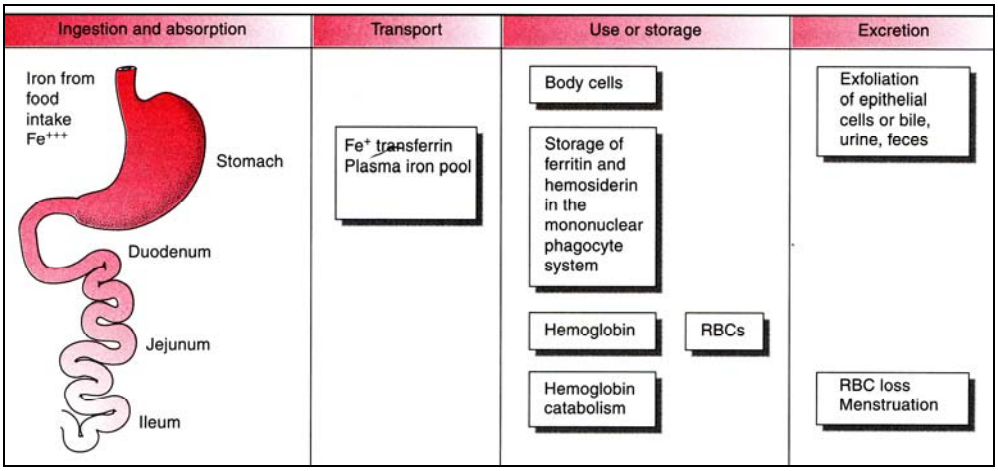
مهمترین عمل مولکول هموگلوبین حمل اکسیژن است. اگر فشار اکسیژن طبیعی باشد و پروسه متابولیک گلبول قرمز (جهت حفظ از تخریب و تغییرات شیمیایی) مناسب باشد، ملکول هموگلوبین به همراهی مولکول ۲ - ۳ بی فسفوگلیسیرات (2-3 BPG) اکسیژن را در ریه ها دریافت مینماید. (فرم اکسی هموگلوبین Oxyhemoglobine) و در بافتها اکسیژن را رها مینماید. (فرم دی اکسی هموگلوبین Deoxyhemoglobine) در طی این عمل 2,3 BPG با زنجیره β دی اکسی هموگلوبین ترکیب شده و تمایل هموگلوبین به اکسیژن کم گشته و هم از اکسیژن در بافتها تهی میگردد. بدین ترتیب که زنجیره β از هم جدا شده و 2,3 BPG وارد شده بین هر زنجیره β پل میزند. این عمل باعث کم شدن تمایل ملکول به اکسیژن میگردد. در ریه این باند بین مولکول هم و 2,3 BPG شکسته شده و دو زنجیره β به همدیگر نزدیکتر شده و 2,3 BPG بیرون رانده میشود و بدین ترتیب تمایل هموگلوبین به اکسیژن به طور پیشرونده ای افزایش می یابد.در هیپوکسی بافتی که اکسیژن به سمت بافت حرکت میکند میزان دی اکسی هموگلوبین در گلبول قرمز افزایش یافته و 2,3 BPG افزایش می یابد.



شکل ۱۲-۱ : عملکرد ملکول 2,3 DPG در گلبول قرمز

۳. متابولیسم آهن

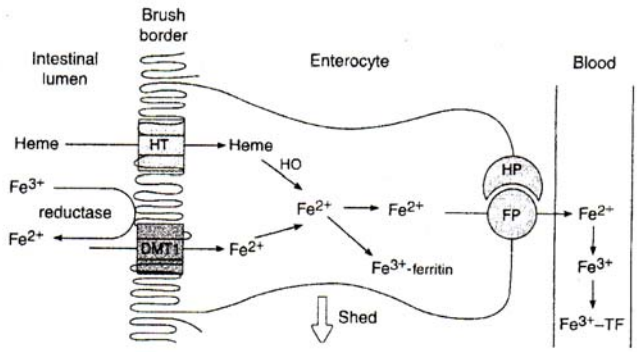
آهن در بدن انسان به دلیل حضور در بسیاری از هموپروتئینها مانند هموگلوبین و میوگلوبین و سیتوکرومها و برخی آنزیم ها مانند کاتالاز اهمیت دارد. انسانها ۳۵ تا ۵۰ میلی گرم آهن به ازای کیلوگرم وزن بدن دارند (تقریباً ۳/۵ تا ۵ گرم آهن در کل بدن بالغین). بدن در شرایط طبیعی مشتاقانه از محتوای آهن خود صیانت میکند به طوری که در مردان سالم کمتر از 1mg/day آهن از روده و پوست از دست میرود. بنابراین میزان آهن مورد نیاز در حدود 1mg در روز است. میزان نیاز به آهن در دوران رشد، حاملگی و شیردهی بیشتر میشود. ۷۰٪ آهن کل بدن به صورت عملکردی و ۳۰٪ در بدن ذخیره میشود. مهمترین عمل آهن همراهی با گلوبین به صورت هموگلوبین در گلبول قرمز است.



شکل ۱۳-۱: جذب آهن در دستگاه گوارش

به دنبال خوردن آهن (چه به فرم فریک یا فرم فروس) ترشحات معده و PH پائین کمک میکند به آزاد شدن آهن از مواد غذایی.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 دودنوم

و ژرنوم فوقانی به راحتی جذب شده و توسط سلولهای اپی تلیوم روده ای برداشت می‌گردد. فقط ۵ تا ۱۰٪ کل آهن دریافتی (10-20 mg/kg در روز) جذب می‌شود. سلولهای روده‌ای اوایل دوازدهه مسئول جذب آهن هستند آهنی که به صورت Fe^{3+} واردروده می‌شود توسط فری ردوکتاز سلولهای روده‌ای به Fe^{2+} احیا می‌شود. ویتامین C غذاها هم به احیای آهن فریک به فرو کمک می‌کند. انتقال آهن از سطوح سلولهای روده‌ای به درونشان توسط نوعی ناقل فلزات دو ظرفیتی Divalent Metal Transporter-1(DMT1) انجام می شود. آهن به محض ورود به سلولهای روده ای می‌تواند به صورت فریتین اندوخته شود، یا از غشای قاعده ای کناری به درون پلاسما انتقال یابد و با ترانسفرین به نقاط دیگر حمل شود (شرح در ادامه) . ظاهراً عبور از غشای قاعده ای کناری به وسیله پروتئین دیگری که شاید پروتئین ۱ تنظیم آهن Iron Regulatory Protein1 (IREG1) باشد انجام می شود. این پروتئین ممکن است با پروتئین مس دار هفائستین که شبیه سرولوپلاسمین است تعامل کند. معتقدند که هفائستین فعالیت فروکسیدازی دارد که برای آزاد سازی آهن از سلولها مهم است . لذا Fe^{2+} مجدداً به Fe^{3+} تبدیل می شود، یعنی همان شکلی که با ترانسفرین در پلاسما جابجا می گردد.



شکل ۱۴-۱ : جذب آهن. Fe^{3+} توسط فریک ردوکتاز به Fe^{2+} تبدیل می شود، و Fe^{2+} به وسیله ناقل DMT1 آهن در غشای راسی به درون سلول روده ای حمل می شود.هم با ناقل مجزای هم Heme Transporter(HT) حمل می شودو هم اکسیداز (HO)Heme Oxidase Fe^{2+} را از هم آزاد می سازد. بخشی از Fe^{2+} داخل سلولی به Fe^{3+} تبدیل می شود و به فریتین می چسبد. بقیه آن به ناقل قاعده ای کناری Fe^{2+} Transporter (FP)Fe^{2} می چسبد و با کمک هفائستین وارد جریان خون می شود. Fe^{3+} در پلاسما به ترانسفرین (TF) که پروتئین ناقل آهن است می چسبد.

اغلب آهن جذب شده به پروتئین در پلاسما به نام ترانسفرین میچسبد. ترانسفرین آهن را در لومن روده میگیرد به قسمت های مختلف بدن میبرد. ترانسفرین یک بتا گلوبولین با وزن مولکولی قریب 76Kda است. این گلیکوپروتئین در کبد ساخته شده و نقش محوری در متابولیسم آهن در بدن دارد. انتقال آهن به داخل سلولها شامل انتقال آهن به همراه ترانسفرین است. سطح بسیاری از سلولهای برای ترانسفرین گیرنده Trans Frrin Reseptor(TFR) دارد. ترانسفرین به این گیرنده ها متصل شده و با آندوسیتوز با واسطه گیرنده داخل میگردد و با یک ذره لیزوزوم مخلوط میگردد. PH اسیدی درون لیزوزوم باعث جدایی آهن از پروتئین میشود. آهن جدا شده وارد سیتوپلاسم شده، اما ترانسفرین دورن لیزوزم تجزیه نشده به گیرنده متصل میماند و به غشاءِ پلاسمایی برمیگردد تا از گیرنده جدا شده و مجدداً وارد پلاسما گردد. ترانسفرین مجدداً میتواند آهن را بردارد و به سلولهای نیازمند

تحویل دهد. سلولهای بافت‌های مختلف در تعداد رسپتورهای ترانسفرین تفاوت های قابل توجهی دارند. بیشترین تعداد رسپتور در سلول ارگانهایی است که بیشترین نیاز به آهن را دارند، مثلاً سلولهای مغزاستخوان رده اریتروئید و تروفوبلاست های جنینی. غلظت رسپتورهای ترانسفرین سطح سلولی نیز به دقت توسط mRNA رسپتور ترانسفرین طبق محتوای آهن داخل سلولی و نیاز آهن سلولی تنظیم میگردد. سلولهای دارای کمبود آهن حاوی تعداد افزایش یافته از غلظت رسپتورها میباشد. برعکس در سلولهای آکنده از آهن تعداد رسپتورها در غلظت پائین تنظیم میشود.

غلظت ترانسفرین پلاسما قریب۳۰۰mg/dL است.این مقدار ترانسفرین می‌تواند به ۳۰۰µg آهن در دسی‌لیتر اتصال یابد و لذا رقم اخیرظرفیت کل اتصال به آهن(Total Binding Capciry(TIBC در پلاسما را تشکیل می دهد. البته در حالت طبیعی فقط این پروتئین۱/۳ از آهن اشباع است. **فریتین** از دیگر پروتئینهای مهم در متابولیسم آهن است . فریتین آهن را در شرایط طبیعی ذخیره می کند تا به هنگام نیاز آن را بخواند. در شرایطی که آهن اضافی باشد (مثلاً در هموکروماتوز)، ذخایر آهن بدن به میزان زیادی افزایش یافته و آهن در بافتهایی همچون کبدو طحال رسوب میکند. فریتین حاوی تقریباً ۲۳٪ آهن است. وزن مولکولی آپوفریتین (جزء پروتئینی عاری از آهن) تقریباً ٤٤۰kDa است. در حالت طبیعی،فریتین بسیار کمی در پلاسمای انسان هست.اما مقدار آن در پلاسمای بیماران دچار آهن مازاد به شدت بالا می رود. مقدار فریتین پلاسما را می توان با نوعی سنجش رادیوایمنی (RIA) حساس و اختصاصی به آسانی اندازه گرفت و از آن به عنوان شاخصی از ذخایر آهن بدن استفاده کرد.

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

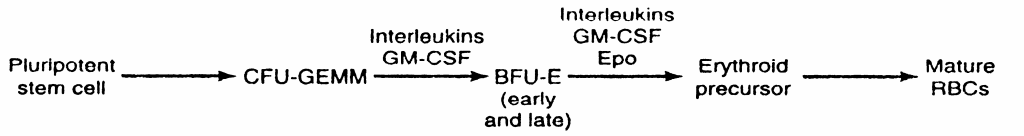
هموسیدرین ملکولی نسبتاً ناشناخته است و به نظر می رسد که حاصل تجزیه ناقص فریتین باشد که همچنان آهن دارد. هموسیدرین را با رنگ آمیزیهای بافت از نظر آهن (مثل آبی پروسی) می توان شناسایی کرد ؛ زمانی که اندوخته آهن خیلی زیاد شود، آن را می توان در بافتها یافت .

آقای ۲۰ ساله ای مبتلا به بیماری سیلیاک Ciliac disease شده و قسمت اول روده و دوازدهۀ وی قدرت جذب ندارد. این بیماران در معرض چه نوع کم خونی می باشد؟
با توجه به اینکه آهن در قسمت اول روده و دوازدهه جذب می شود این بیمار مستعد کم خونی به علت کمبود آهن می باشند.

در ارتباط با ساخت هموگلوبین مهم است که دانسته شود اغلب آهن وارد شده به سلول برای ساخت هموگلوبین در میتوکندری مصرف میگردد (در محلی که هم از پروتوپورفیرین ساخته میشود).

۴. تنظیم تولید گلبولهای قرمز

اریتروپویتین انسان گلیکوپروتئینی با ۱۶۶ اسید آمینه و وزن ملکولی حدود kDa ۳٤ است. مقدار آن در پلاسما را می توان با سنجش رادیوایمنی Radio Immunoassay(RIA) اندازه گرفت. اریتروپویتین تنظیم کننده اصلی ساخت گلبولهای قرمز در انسان است. اریتروپویتین که عمدتاً در کلیه ساخته می شود، در پاسخ به هیپوکسی به جریان خون می ریزد و از آن طریق به مغز استخوان می رسد. اریتروپویتین در آنجا از طریق گیرنده ای خاص با پیشساز گلبولهای قرمز تعامل می کند. این گیرنده به صورت پروتئینی داخل غشایی است. این گیرنده فعالیت تیروزین کیناز ندارد، ولی اعضای خاصی ازآنزیمها را تحریک می کند. اریتروپویتین با نوع پیشگام گلبول قرمز موسوم به واحد تولید انفجاری اریتروبید (BFU-E) تعامل می کند و باعث تکثیر و تمایز آن می شود. به علاوه، اریتروپویتین با پیشساز بعدی گلبولهای قرمز یعنی واحد تولید کولونی اریتروبید (CFU-E) هم تعامل می کند و باعث تکثیر و تمایز بیشتر آن می شود. اریتروپویتین برای این اثرات خود به همکاری سایر عوامل (مانند اینترلوکین-۳ و فاکتور رشد شبه انسولین، شکل ۱۵-۱) نیاز دارد.



شکل ۱۵-۱: طرحی بسیار ساده شده از تمایز سلولهای ریشه ای به گلبولهای قرمز خون. اینترلوکینهای (IL) مختلف همچون IL-3 ، IL-4 و IL-9 و IL-11 در مراحل مختلف این روند کلی نقش دارند. پیش سازهای اریتروبید عبارتند از: پرونرموبلاست، نرموبلاستهای بازوفیلی ، پلی کروماتوفیلی، و ارتوکروماتوفیلی و رتیکولوسیت. اریتروپویتین(اپو) برنرموبلاستهای بازوفیلی اثر می کند نه سلولهای اریتروبید بعدی. CFU-GEMM) ، واحد تولید کولونی که سلولهای آن گرانولوسیتها، اریتروسیتها، ماکروفاژها و مگاکاریوسیتها را می سازند، BFU-E واحد تولید انفجاری اریتروبید؛ GM-CSF ، فاکتور محرک کولونی گرانولوسیت- منوسیت؛ Epo، اریتروپویتین، RBC ، گلبول قرمز خون)

وجود cDNA اریتروپویتن باعث شده بتوان مقادیر انبوه این هورمون را برای تحلیل و مقاصد درمانی ساخت؛ قبلاً مقادیر بسیار کمی اریتروپویتین از ادرار انسان جدا می شد کاربرد عمده اریتروپویتین نوترکیب در درمان بعضی از حالات کمخونی ها (مثلاً نارسایی کلیه)است.

بیماری به علت کم خونی مراجعه کرده است. در آزمایشات مقدار اریتروپوئین سرم وی پائین می باشد. علت کم خونی بیمار چیست ؟

اریتروپوئتین عامل تحریک کنندهٔ مغز استخوان جهت تولید گلبول قرمز می باشد و هنگامی که بیمار کم خون شود تولید اریتروپوئین افزایش می یابد بنابراین پائین بودن اریتروپوئتین در بیمار مبتلا به کم خونی نشان دهندهٔ این است که عامل اصلی کم خونی کاهش اریتروپوئتین می باشد. این بیمار باید از نظر کلیه مورد بررسی بیشتری قرار گیرد.

۵. کاتابولیسم یا تخریب گلبولهای قرمز *Catabolism of Erythrocytes*

گلبولهای قرمز بالغ فاقد هسته و دیگر ارگانلهای داخلی سلولی هستند، بنابراین توانائی بیوسنتز پروتئین ها و ترمیم صدمات احتمالی را ندارند . به علاوه محدودیت قابل توجهی در تامین انرژی مورد نیاز خود را دارند.اریتروسیت بطور متوسط ۱۲۰-۱۰۰ روز در بدترین شرایط کیلومترها مسافت را طی نموده و وظایف خود را به انجام می رساند. سئوالی که مطرح است اینست که چه تغییراتی در این سلولها بوجود می آید که جریان خون را ترک و مسیر تخریب را طی می نمایند.

مطالعات وسیعی در این زمینه صورت گرفته و مشخص شده است که سلول با از دست دادن قابلیت انعطاف پذیری غشاءِ قادر به تحمل شرایط سخت عبور از کانالهای باریک میکروسیرکولاسیون از جمله سینوزوئیدهای طحال نیست . احتمالاً بیش از ٪۸۰ اینگونه سلولهای که اصطلاحاً گلبولهای قرمز پیرو فرسوده (Senescent Rbc's) نامیده می شوند توسط ماکروفاژهای طحال برداشت و از بین میروند. براساس مطالعات انجام شده، اهم تغییراتی که این سلولها در طی این مدت متحمل می شوند عبارتند از:

۱. کاهش فعالیت های آنزیمی بخصوص گلیکولیز
۲. کاهش لیپیدها، اسید سیالیک و بارهای منفی غشائی
۳. تخریب و تجمع اسپکترین و اکتین و نهایتاً تغییرات در شبکه سیتواسکلتون
٤. افزایش میزان متهموگلوبین، هموگلوبین گلیکولیزه و تمایل به نگهداری اکسیژن
۵. اتصال ایمونوگلبولین ها به غشاءِ سلول
۶. افزایش دانسیته ، ویسکوزیته و افزایش شکنندگی اسمزی و مکانیکی

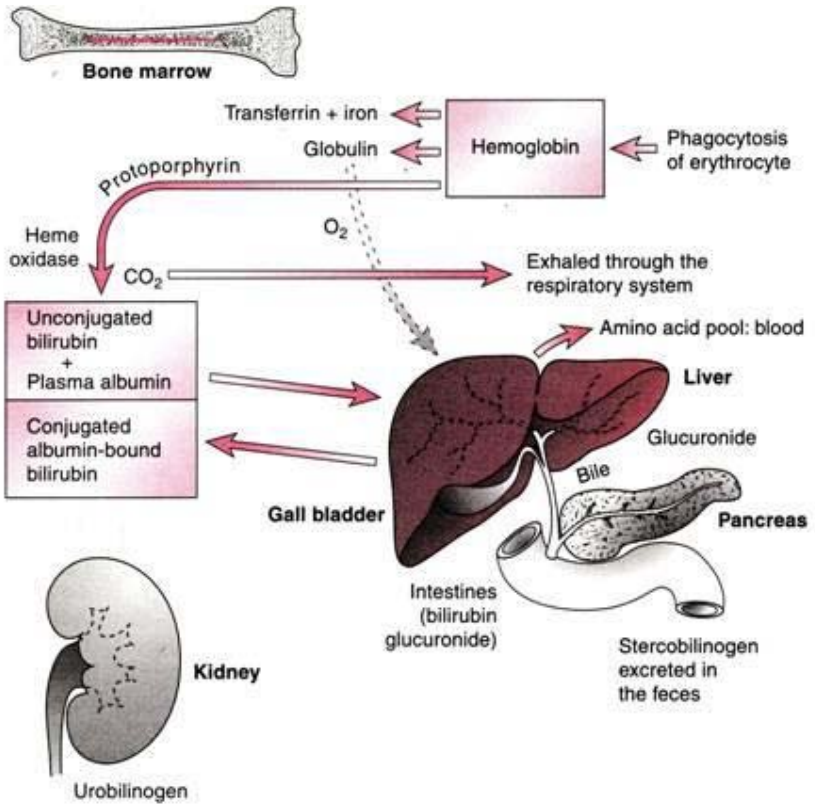
وقتی این تغییرات در سلول اتفاق افتد سلول در سینوزوئیدهای طحالی برداشته میشود. طحال فعال ترین محل برای فاگوسیتوز سلولهای مسن گلبول قرمز است. (به علت آناتومی و سیستم گردش خون آن) گردش خون در پولپ قرمز طحال آهسته شده و حجم پلاسما کاهش می یابد. سلولها جهت برگشت به گردش خون وریدی باید از سیتوزوئیدهای طحالی عبور نمایند که در اینجا سلولهای مسن که فعالیتشان کمتر شده و توانایی تغییر شکل را ندارند در سینوزوئیدها فاگوسیته میشوند.

حدوداً ٪۹۰-۸۰ گلبولهای قرمز پیر و فرسوده در خارج از عروق (Extra Vascular) و عمدتاً توسط ماکروفاژهای طحال برداشت و تخریب میگردند بدون اینکه هموگلوبین آنها وارد پلاسما گردد. درصد کمی از گلبولهای پیر و فرسوده آنهم در شرایط خاص در داخل عروق (Intra Vascular) تخریب می گردند. در بعضی از اختلالات همولیزیای ، تخریب گلبولهای قرمز عمدتاً در خارج از عروق و در مواردی در داخل عروق انجام می پذیرد.

a. تخریب خارج عروقی *Extravascular Catabolism*

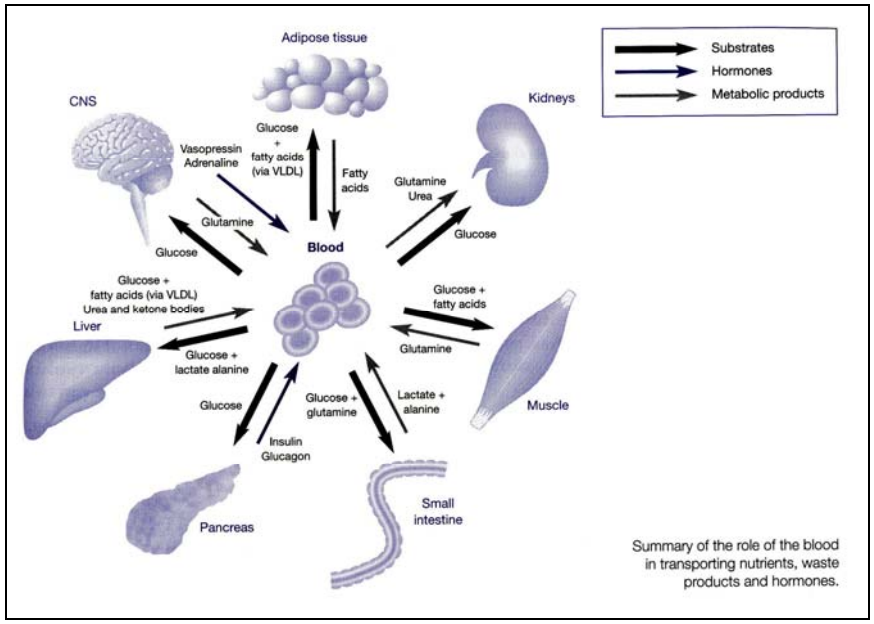
وقتی که گلبول قرمز توسط ماکروفاژهای سیستم رتیکلوآندوتلیال بلعیده شد، ملکول هموگلوبین تجزیه میگردد، که نتیجه آن آهن، پروتوپورفیرین و گلوبین است. آهن با ترانسفرین پلاسما حمل شده و به سلولهای خون ساز مغز استخوان میرود. گلوبین در کبد به اسیدهای آمینه تجزیه شده و وارد

ذخیره اسیدهای آمینه میگردد. حلقه پورفیرین شکسته شده و به بیلی روبین تبدیل شده و توسط آلبومین به کبد میرود جایی که کنژوکه شده و از دستگاه گوارش و به میزان کمتری در ادرار دفع میگردد. (دفع صفرایی به طور کامل در درسنامه گوارش مورد بحث قرار میگیرد)



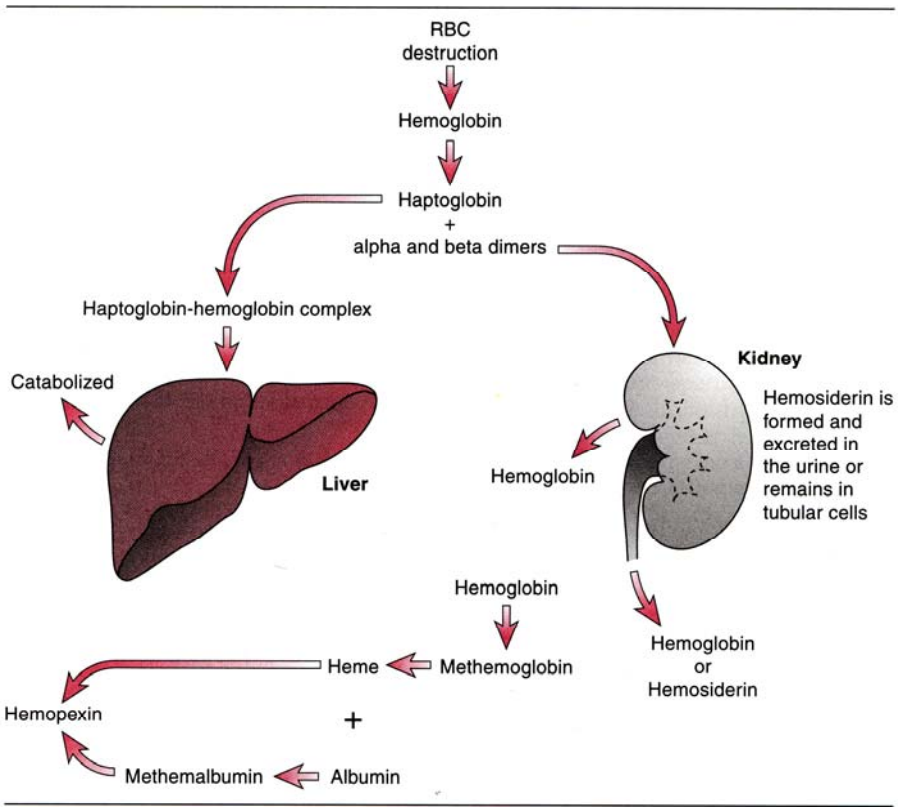
شکل ۱۶-۱: تخریب خارج عروقی گلبول قرمز

بیشتر بدانیم



b. تخریب داخل عروقی *Intravascular Catabolism*

در تخریب داخل عروقی گلبول قرمز هموگلوبین مستقیماً در گردش خون آزاد شده و توسط گلوبین پلاسمایی به نام هاپتوگلبولین Haptoglobin گرفته میشود. ترکیب مولکول 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 عروق سطح هاپتوگلوبولین سرم پائین می افتد. هموگلوبین که با هاپوگلوبولین باند نشده و در ادرار نیز ترشح نگردد، اکسیده شده به مت هموگلوبین تبدیل میگردد. این هموگلوبین با پروتئین دیگر به نام هموپکسین Hemopexin در پلاسما حمل میگردد تا به سلولهای کبدی برسد.



شکل ۱۷-۱ : تخریب داخل عروقی گلبول قرمز

II: لکوسیت ها یا سلولهای سفید خون
(Leucocytes or white Blood cells)

لکوسیت ها یا سلولهای سفیدخون بر اساس نوع گرانولهای موجود در سیتوپلاسم و شکل هسته به دو گروه تقسیم میشوند:

۱. گرانولوسیت ها Granulocytes یا پلی مورفونوکلئرها یا چند هسته ای ها
۲. آگرانولوسیت ها Agranulocytes یا تک هسته ای ها

هم گرانولوسیت ها و هم آگرانولوسیت ها هنگامی که در پلاسمای خون معلق اند کروی شکل هستند.اما برخی از آنها پس از ترک عروق خونی و تهاجم به بافتها آمیبی شکل میشوند .

گرانولوسیت ها دو نوع گرانول دارند: گرانولهای اختصاصی که به اجزای خنثی، قلیایی یا اسیدی مخلوط رنگ متصل می شوند و عملکرد های اختصاصی دارند ، دوم گرانولهای آزوروفیل (azurophilic granules) که برنگ ارغوانی بوده و لیزوزوم می باشند. هسته گرانولوسیت دو یا تعداد بیشتری لوب دارد. گرانولوسیت ها شامل نوتروفیل ها (neutrophils) ، ائوزینوفیل ها (eosinophils) و بازوفیل ها (basophils) هستند. کلیه گرانولوسیت ها سلول های انتهایی غیر تقسیم شونده با طول عمری در حد چند روز هستند و از طریق آپوپتوز (مرگ برنامه ریزی شده سلول) در بافت همبند می میرند.

گرانولوسیت ها پروتئین زیادی تولید نمی کنندو دستگاه گلژیِ و شبکه آندو پلاسمیک آنها در حد اندکی تکامل یافته است . میتوکندری اندک در این سلولها و متابولیسم آنها بیشتر به گلیکولیز وابسته است .وبه همین دلیل آنها محتوی گلیکوژن هستند و می توانند در مناطقی که میزان اکسیژن پائین است (مانند نواحی ملتهب) عمل کنند.

آگرانولوسیت ها گرانولهای اختصاصی ندارند ولی حاوی گرانولهای آزوروفیل (لیزوزوم) هستند که به رنگهای آزرو مخلوط رنگ متصل می شوند. هسته آنها گرد یا دندانه دار است. این گروه شامل لنفوسیت ها (lymphocytes) و منوسیت ها (monocytes) هستند.

لکوسیت ها در دفاع بدن در مقابل عوامل بیگانه دخالت دارند. این سلولها هنگامی که بصورت معلق در خون گردش می کنند بشکل کروی و غیر متحرک می باشند ولی هنگام مواجه شدن با یک سوبسترای جامد توانایی پهن شدن و تحرک را کسب می کنند. لکوسیت ها می توانند از طریق دیاپدز (diapedesis) با عبور از بین سلولهای اندوتلیال وریدچه ها و مویرگها را ترک کرده و بداخل بافت همبند نفوذ نمایند (دیاپدز روندی است که مسئول جریان یکطرفه گرانولوسیت هاو منوسیت ها از خون به بافتها است) . مناطق ملتهب موادی شیمیایی آزاد می کنند که عمدتاً از سلول ها و میکروارگانیسم ها منشاءِ می گیرند. این مواد موجب افزایش دیاپدز می شوند.

تعداد لکوسیت ها در خون بر حسب سن، جنس و شرایط فیزیولوژیک متغیر است در بالغین طبیعی تقریباً ۱۰۰۰۰- ۶۰۰۰ لکوسیت در میکرولیتر خون وجود دارند.

۱. گرانولوسیت ها Granulocytes

A: بلوغ گرانولوسیت ها گرانولوپویز Granulopoiesis

روند بلوغ گرانولوسیت ها همراه با تغییرات سیتوپلاسمی است که با ساخت تعدادی از پروتئین ها مشخص شده و شامل ۲ نوع گرانول میباشند.آزوروفیل و اختصاصی. این پروتئین ها در شبکه آندوپلاسمیک خشن و مجموعه گلژی در ۲ مرحله متوالی تولید می شوند. مرحله نخست منجر به تولید گرانولهای آزوروفیل می شود که در روش رنگ آمیزی رایت یا گیمسا با رنگهای قلیایی رنگ می گیرند و محتوی آنزیمهای دستگاه لیزوزومی هستند در مرحله دوم، تولید چندین پروتئین در گرانولهای هریک از گرانولوسیتها است که اختصاصی بوده (با رنگ پذیری متفاوت) برای فعالیتهای گوناگون هریک از انواع گرانولوسیت مورد استفاده قرار میگیرند. بطور مشخص تغییری در بروز ژن (gene expression) در این روند روی میدهد که این امکان را برای نوتروفیلها فراهم می کند که در تخریب باکتریها تخصص یابند و به ائوزینوفیلها و بازوفیلها امکان می دهد که در تنظیم التهاب شرکت جویند.

نوتروفیل ها، بازوفیل ها و ائوزینوفیل ها هر کدام از سلولهای اولیه مغزاستخوان منشاءمیگرند. تمام مراحل تکامل و تمایز این سلولها در مغز استخوان منشاءِ میگیرند، است. این سلولها بعد از اینکه تبدیل به فرم سگمنت یا باند شدند (سلول رسیده) وارد گردش خون میگردند.CFU-GEUM به سلول پیشاز CFU-GM تکامل می یابد و سلول میلوبلاست (myloblast) تشکیل میگردد. (شکل ۲-۱) میلوبلاست (myloblast) نابالغترین سلول قابل شناسایی توسط میکروسکوپ نوری در رده میلوئید است این سلول کروماتین ظریف پراکنده ای داشته و هستک های آن قابل رویت اند. در مرحله بعد پرومیلوسیت (promyelocyte) با سیتوپلاسم بازوفیل و گرانولهای آزوروفیل مشخص می شود. این گرانولها آنزیمهای لیزوزومی و میلوپراکسیداز دارند. از پرومیلوسیت سه نوع گرانولوسیت شناخته شده بدست می آیند. اولین علامت تمایز وقتی در میلوسیت ظاهر می گردد که تدریجاً بر مقدار گرانولهای اختصاصی افزوده گشته و سرانجام اکثر سیتوپلاسم را اشغال کنند. این میلوسیت های نوتروفیلی ، بازوفیلی و ائوزینوفیلی با تراکم بیشتر هسته و افزایش قابل توجه محتوای گرانولهای اختصاصی خویش بلوغ پیدا می کنند. گرانولوسیت نوتروفیلی پیش از بلوغ کامل از یک مرحله بینابینی می گذرد که طی آن هسته به شکل نعل خمیده می باشد که آنرا سلول باند می نامند. تعدادسلول باند با تحریک شدید خونسازی افزایش می یابد.

زمان کل لازم برای آنکه میلوبلاست بصورت نوتروفیل بالغ در گردش خون ظاهر شود حدود ۱۱ روز است . در شرایط طبیعی ۵ تقسیم میتوزی در مراحل تکاملی میلوبلاست، پرومیلوسیت و میلوسیت نوتروفیلی روی می دهند.

أ- نوتروفیلها درمراحل تکامل و تمایز خود از چندین بخش عملکردی و آناتومیک عبور می کنند.

ب- بخش تشکیل مرکزی (medullary formation compartment) خود می تواند به بخش میتوزی (حدود ۳ روز) و بخش بلوغ (حدود ٤ روز) تقسیم شود.

ت- بخش ذخیره مرکزی medullary storage compartment بعنوان یک سیستم بافر عمل می کند و قادر است در صورت نیاز تعداد زیادی نوتروفیل بالغ را در خون رها کند. نوتروفیلها حدود ٤ روز در این بخش می مانند.

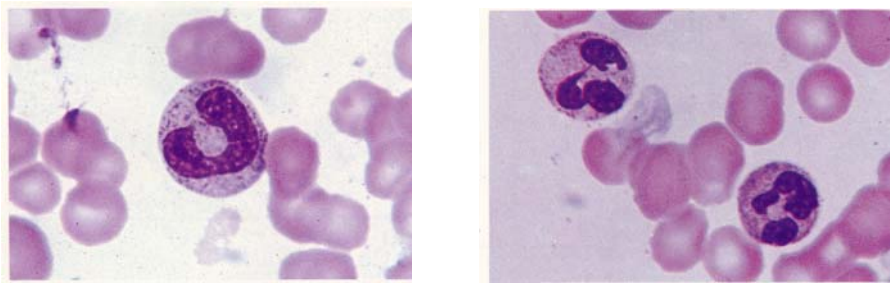
ث- بخش در گردش خون (circulating compartment) از نوتروفیلهایی که در خون وجود دارند و آنهایی ولی در حال گردش نیستند تشکیل شده است. نوتروفیلهای که در گردش نیستند یا در مویرگهایی قرار دارند که بطور موقت به علت انقباض عروقی از گردش خون جدا شده اند و یا اینکه در محیط رگها جای گرفته اند (بویژه در ریه ها) بطوریکه به اندوتلیوم چسبیده اند و در جریان خون اصلی حضور ندارند. دو بخش حاشیه نشین و در حال گردش، اندازه تقریباً یکسانی دارند و سلولها بین این دو بخش بطور دائم در حال تبادلند. نیمه عمر نوتروفیل در این دو بخش بین ۶ تا ۷ ساعت است. 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 زمان کوتاهتر و تقریباً ۱۲ ساعت در گردش خون هستند.

B: صفات و مشخصات گرانولوسیت ها (نوتروفیل، ائوزینوفیل و بازوفیل)

Characteristics of Granulocytes (neutrophil, Eosinophis , Basophil)

هر سه فرم نوتروفیل، ائوزینوفیل و بازوفیل مراحل انتهایی تکامل رده گرانولوسیت ها هستند و همه به طور طبیعی در گردش خون وجود دارند. ۲ فرم از گرانولوسیت ها در گردش خون مشاهده میگردد: فرم باند (band form) و فرم سگمنتت (Segmented Form)



شکل۱۸-۱ الف و ب : نوتروفیل باند و سگمنت

a: نوتروفیل ها Neutrophils

این سلولها ۶۰ تا ۷۰ درصد لکوسیت 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 تازگی به جریان خون وارد شده اند، هسته ای غیر سگمانته به شکل نعل اسب بنام باند(Band cell) دارند. افزایش تعداد نوتروفیلهای باند در خون بر تشدید تولید نوتروفیلها احتمالاً در پاسخ به یک عفونت باکتریایی دلالت دارد.نوتروفیلهای با بیش از ۵ لوب را چند قطعه ای یا هیپرسگمانته (hypersegmented) می نامند که نوعاً سلولهای پیر هستند. اگر چه در شرایط عادی بلوغ نوتروفیل به موازات افزایش تعداد لوبهای هسته آن صورت می گیرد ولی در برخی حالات پاتولوژیک سلولهای جوانی با ۵ لوب یا بیشتر ظاهر می شوند.

در زنان کروموزوم X غیر فعال بصورت زائده ای شبیه چوب طبل بر روی یکی از لوبهای هسته دیده می شود. با این وجود این ویژگی در تمام نوتروفیل ها در یک گستره (smear) خون آشکار نیست. سیتوپلاسم نوتروفیل دو نوع گرانول دارد. گرانولهای اختصاصی که فراوانترند و کوچک می باشند. دوم گرانولهای آزوروفیل که لیزوزومهایی با قطر ۰/۵ میکرومتر هستند.

در سیتوپلاسم نوتروفیلها گلیکوژن وجود داردوبرای تولید انرژی، گلیکوژن، تجزیه و به گلوکز تبدیل می‌شود. گلوکز برای بقای نوتروفیلها در محیط بی هوازی بسیار سودمند است ،زیرا این سلولها می‌توانند در نواحی با اکسیژن پائین مانند بافت نکروز یا ملتهب باکتریها راکشته و در برداشت بقایای سلولی مشارکت کنند.

نوتروفیلها سلولهایی با عمر کوتاه می باشند و نیمه عمری حدود ۶ تا ۷ ساعت در خون داشته و طول عمر آنها در بافت همبند (جایی که از طریق آپوپتوز) می میرند، ۱ تا ٤ روز است. آنها سلول های فعالی برای فاگوسیته کردن باکتریها و سایر ذرات کوچک هستند. اما هنگام اتصال به یک سوبسترای سفت و سخت تغییر در تعداد نوتروفیلهای خون را می بایست با توجه به کلیه بخش های مزبور ارزیابی کرد. بدین ترتیب نوتروفیلی (neutrophilia) ، یعنی افزایش تعداد نوتروفیلهای گردش خون، الزاماً نشانگر افزایش نوتروفیل ها نیست. فعالیت عضلانی شدید یا تجویز اپی نفرین سبب می شوند که نوتروفیلهای موجود در بخش حاشیه نشین بداخل بخش در حال گردش حرکت کنند و علیرغم عدم افزایش تولید نوتروفیل ها ، نوتروفیلی ظاهری عارض شود. اما، گلوکوکورتیکوئیدها فعالیت میتوزی پیش سازهای نوتروفیل را در مغز استخوان و شمار نوتروفیل ها را در خون افزایش می دهند.نوتروفیلی می تواند ناشی از رها شدن تعداد بیشتری نوتروفیل از بخش ذخیره مرکزی نیز باشد. این نوع نوتروفیلی موقت بوده و بدنبال آن دوره جبران پیش می آید که در خلال آن هیچ نوتروفیلی آزاد نمی گردد. نوتروفیلی عارض شده طی دوره عفونتهای باکتریایی بعلت افزایش تولید نوتروفیلها و باقی ماندن کوتاهتر این سلولها در بخش ذخیره مرکزی است. در چنین مواردی اشکال نابالغی از قبیل سلول باند (band cell) متامیلوسیت های نوتروفیلی و حتی میلوسیت ها ممکن است در جریان خون محیطی ظاهر شوند. نوتروفیلی ایجاد شده در جریان عفونتها بیشتر از نوتروفیلی ناشی از فعالیت عضلانی شدید طول می کشد.

به کاهش تعداد نوتروفیلها در خون محیطی، نوتروپنی (Neutropenia) گفته می شود. نـوتروپنی از نظر بالینی بسیار مهم است و این بیماران مستعد عفونت های شدید و کشنده هستند.

خصوصیات بیوشیمیایی اصلی نوتروفیلها در جدول به طور خلاصه عبارتند از: گلیکولیز فعال، مسیر فعال پنتوز فسفات، فسفریلاسیون نسبتاً فعال اکسیداتیو (زیرا میتوکندری نسبتاً کمی دارند) ، و محتوای زیاد آنزیمهای لیزوزومی(جدول۵-۲۱). خلاصه ای از اعمال برخی پروتئینهای نسبتاً انحصاری نوتروفیلها در جدول ۶-۱ آمده است.

بیشتر بدانیم

- گلیکولیز فعال
- مسیر فعال پنتوز فسفات
- فسفریلاسیون اکسیداتیو با فعالیت متوسط
- سرشار از لیزوزومها و آنزیمهای هضمی آنها
- حاوی آنزیمها (مثل میلوپراکسیداز و NADPH اکسیداز) و پروتئینهای منحصر بفرد
- حاوی اینتگرینهای CD11/CD18 در غشای پلاسمایی

جدول ۵-۱ : خلاصه ای از خصوصیات بیوشیمیایی عمده نوتروفیلها

جدول ۶-۱ برخی از آنزیمها و پروتئینهای مهم نوتروفیلها.*

آنزیم یا پروتئین	واکنش کاتالیزی یا عملکرد	شرح
میلوپراکسیداز (MPO)	$H_2O_2 + X^- (\text{هالید}) + H^+ \rightarrow HOX + H_2O$ ($X^- = Cl^-$ و XOH = اسید هیپوکلرو)	مسئول رنگ سبز چرک؛ کمبود ژنتیکی آن می‌تواند عفونتهای مکرر ایجاد کند
NADPH اکسیداز	$2O_2 + NADPH \rightarrow 2O_2^{\cdot -} + NADP + H^+$	جزء کلیدی انفجار تنفسی؛ کمبود در بیماری گرانولومی مزمن
لیزوزیم	هیدرولیز پیوند میان N-استیل مورامیک اسید و N-استیل D-گلوکز آمین در جدار سلولی باکتریهای خاص	فراوان در ماکروفاژها
دیفنسینها	پپتیدهای آنتی‌بیوتیک بازی با ۳۳-۲۰ اسیدآمینه	ظاهراً باکتریها را با ایجاد آسیب غشایی می‌کشند
لاکتوفرین	پروتئین متصل‌شونده به آهن	ممکن است رشد برخی از باکتریها را با اتصال به آهن مهار کنند و ممکن است در تنظیم تکثیر سلولهای میلویید دخیل باشند
CD11b/CD18 ،CD11a/CD18 CD11c/CD18**	ملکولهای چسباننده (اعضای خانواده اینتگرین)	ناقص در کمبود چسباننده لکوسیتی نوع I (MIM ۱۱۶۹۲۰)
گیرنده‌های قطعات Fc مربوط به IgGها	به قطعات Fc ملکولهای IgG متصل می‌شوند	کمپلکسهای آنتی‌ژن- آنتی‌بادی را به سوی سلولهای میلویید و لنفویید هدایت می‌کنند و فاگوسیتوز و سایر پاسخها را برمی‌انگیزند

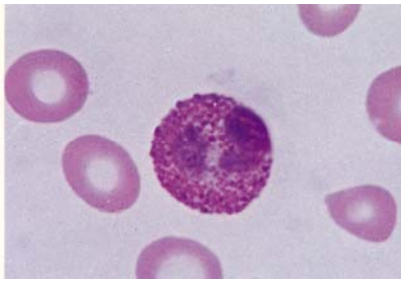
* بیان بسیاری از این ملکولها را در مراحل مختلف تمایز نوتروفیلهای طبیعی و نیز سلولهای لوسمیک مربوطه با استفاده از تکنیکهای بیولوژی ملکولی (مانند اندازه گیری mRNAهای خاص) مورد مطالعه قرار داده‌اند. cDNA اکثر آنها را جدا و تعیین توالی کرده‌اند، توالی اسیدهای آمینه را مشخص کرده‌اند، موقعیت خاص کروموزومی ژنها را تعیین نموده‌اند، و توالیهای اینترون و اگزون را مشخص کرده‌اند. برخی از پروتئینازهای مهم نوتروفیلها در جدول ۱۲-۵۲ آمده‌اند.

** CD = دسته تمایزی[1]. CD به نوعی سیستم یکدست نامگذاری اطلاق می‌شود که برای نامیدن پاسخهای سطحی لکوسیتها پذیرفته شده است. هر پروتئین خاص سطحی (نشانه) که رده یا مرحله تمایزی خاصی از لکوسیتها را مشخص کند و با گروهی از آنتی‌بادیهای منوکلونال شناسایی شود، عضوی از یک دسته تمایزی (CD) نامیده می‌شود. این سیستم به خصوص در طبقه‌بندی زیردسته‌های لنفوسیتها مفید است. بسیاری از آنتی‌ژنهای CD در تعاملهای سلول-سلول، چسبیدن سلولی، و پیام‌رسانی خلال‌غشایی نقش دارند.

b. ائوزینوفیل ها Eosinophils

ائوزینوفیل ها بمراتب کمتر از نوتروفیلها بوده و تنها ٤-٢ درصد لکوسیت های خون طبیعی را شامل می شوند. در گستره های خونی، این سلول تقریباً به اندازه یک نوتروفیل و حاوی یک هسته دولوبه مخصوص به خود است. خصوصیت اصلی ائوزینوفیلها که براساس آن تشخیص داده می شوند وجود تعداد زیادی گرانولهای بزرگ و انکساری خاص است که با ائوزین رنگ می گیرند (حدود ۲۰۰ گرانول در هر سلول)تفاوت گرانولهای ائوزیتوفیل با گرانول های توتروفیل در نبودن لیزوزوم است.این گرانولها ۲ نوع هستند:

۱. گرانول های کوچکتر و گرد که مشخصه شان نداشتن کریستالوئید ها است میزان این گرانول ها در ائوزیتوفیل رسیده کم است و غنی و از اسیدفسفاتاز هستند.
۲. گرانول های بزرگتر کریستالین که زیاد هستند و از گرانول های نوتروفیل ها بزرگتر میباشند و شامل آنزیم پراکسیداز هستند (مشابه نوتروفیل).گرانولهای اختصاصی ائوزینوفیل در نابودی کرمهای انگلی از قبیل شیستوزومیاها نقش ایفا مینمایند. افزایش تعداد ائوزینوفیلها در خون (ائوزینوفیلی)، در واکنش آلرژیک (حساسیتی) و عفونت با کرمها (انگل ها) دیده می شود. ائوزینوفیلها در بافت همبند زیر اپی تلیوم برونش ها، دستگاه گوارش، رحم ، واژن و نیز اطراف کرمهای انگلی یافت می شوند. بعلاوه این سلولها موادی تولید می کنند که با غیر فعال کردن لکوترین (SRS-A) و هیستامینی که توسط سایر سلولها ایجاد می شوند التهاب را تعدیل می کنند . آنها همچنین مجموعه های آنتی ژن - آنتی بادی را فاگوسیت می کنند.



شکل۱۹-۱ : ائوزینوفیل رسیده

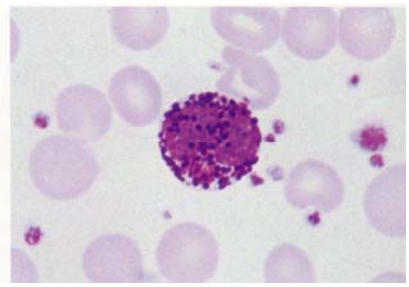
c. بازوفیل ها Basophils

بازوفیل ها کمتر از ۱ درصد لکوسیت های خون را تشکیل می دهند . بنابراین مشکل می توان آنها را در گسترش های خون طبیعی پیدا کرد. قطراین سلولها حدود ۱۲ تا ۱۵ میکرومتر است و هسته آنهابه لوبهای نامنظمی تقسیم می شود. بعلت وجود گرانولهای اختصاصی معمولاً نمی توان آنها را بوضوح مشاهده کرد.

گرانولهای اختصاصی (با قطر ۰/۵ میکرومتر) با ماده رنگی قلیائی در رنگ آمیزی های معمول خون بصورت متاکروماتیک (تغییر رنگ ماده رنگی مورد استفاده) رنگ می گیرند. این متاکرومازی بعلت وجود هپارین است. گرانولهای اختصاصی بازوفیل ها همچنین حاوی هیستامین هستند. بازوفیل ها تحت

شرایط خاص، می توانند با مهاجرت به بافتهای همبند مکمل عملکرد ماستوسیتها درواکنشهای افزایش حساسیت زودرس (فوری) باشند.

شباهتهائی میان بازوفیل ها و ماستوسیتها (سلولهای ساکن بافت همبند) وجود دارد هر دو نوع سلول متاکروماتیک بوده و حاوی هیستامین و هپارین می باشند. در پاسخ به پاره ای آنتی ژنها (آلرژنها)، بازوفیل ها نیز می توانند همچون ماستوسیتها گرانولهای خود را آزاد کنند. بازوفیل ها و ماستوسیتها علیرغم شباهتهایی که نشان می دهند یکی نیستند، زیرا حتی در یک گونه واحد ساختمان متفاوتی داشته و از سلولهای بنیادی متفاوتی در مغز استخوان منشاء می گیرند.



شکل۲۰-۱ : بازوفیل رسیده

ماستوسیتها و بازوفیلها، هیستامین و مقادیر کمتری برادی کینین و سروتونین آزاد می کنند. در واقع به طور عمده ماستوسیتها در بافتهای ملتهب این مواد را در جریان التهاب آزاد می کنند. ماستوسیتها و بازوفیلها نقش بسیار مهمی در بعضی از واکنشهای آلرژیک بازی می کنند .آنتی بادی که موجب واکنشهای آلرژیک می شود،(IgE) دارای یک تمایل طبیعی اختصاصی برای چسبیدن به ماستوسیتها و بازوفیلها است. هنگامی که آنتی ژن اختصاصی با IgE اختصاصی، با وارد واکنش شده، چسبیدن آنتی ژن به آنتی بادی موجب می شود که ماستوسیت یا بازوفیل پاره شده و مقادیر فوق العاده زیادی هیستامین ، برادی کینین، سروتونین، هپارین، و تعدادی از آنزیمهای لیزوزومی را آزاد کند. این مواد به نوبه خود موجب واکنشهای موضعی عروقی و بافتی می شوند که منجر به بروز تعدادی تظاهرات آلرژیک می‌گردند.

۲. اگرانولوسیت ها Agranulocytesیا تک هسته ای ها

آگرانولوسیت های تک هسته ای شامل ۲ گروه هستند:

A: منوسیت ها و ماکروفاژها Monocytes - Macrophages

B: لنفوسیت ها Lymphocytes

در ابتدا در باره منوسیت ها و اعمال (فاگوسیتوز) بحث میگردد و در انتها بعد از بحث فاگوسیتوز و التهاب با اعمال لنفوسیت ها آشنا می شوید.

A: گروه منوسیت ها- ماکروفاژها

سلولهای تک هسته ای سیستم دفاعی شامل منوسیت ها و ماکروفاژها هستند. ماکروفاژها از نظر اسم در بافتهای متفاوت متنوع هستند وبه نام هیستیوسیت Histiocytes در بافت همبند، به نام سلول کوپفر Kupffer در سینوزوئیدهای کبدی و استئوکلاست Osteoclast در استخوان و سلولهای میکروگلیال Microglial در سیستم اعصاب نامگذاری شده اند. این تغییر نام به علت محل جایگزینی سلول در بافت های مختلف بدن استماکروفاژهاز رسیده در تمام بدن گسترده شده و به عنوان سلولهای متحرکی شناخته شده اند که قادرند در سراسر بافتها حرکت کنند.

به مجموعه مونوسیتها، ماکروفاژهای متحرک ، ماکروفاژهای ثابت بافتی ،معدودی سلول اندوتلیال تخصص عمل یافته در مغز استخوان ، طحال و غدد لنفاوی ، سیستم رتیکولوآندوتلیال گفته می شود. اما تقریباً تمام این سلولها از سلولهای مادر مونوسیتی منشاء می گیرند. بنابراین ، سیستم رتیکولواندوتلیال تقریباً با سیستم مونوسیتی – ماکروفاژی مترادف است. با این وجود چون عبارت « سیستم رتیکولوآندوتلیال» در نوشته های پزشکی بسیار شناخته تر از عبارت «سیستم مونوسیتی-ماکروفاژی» است لذا باید آن را به عنوان یک سیستم فاگوسیتی عمومی به یاد داشت که در تمام بافتها بویژه در آن دسته از نواحی بافتی قرار دارد که در آنها مقادیر زیاد ذرات، سموم و سایر مواد ناخواسته باید منهدم شوند.بنا براین بدن یک سیستم گسترده مونوسیتی- ماکروفاژی عملاً در تمام نواحی بافتی دارد. قسمت بزرگی از مونوسیتها هنگام ورود به بافتها و پس از تبدیل شدن به ماکروفاژها به بافتها می‌چسبند و برای ماهها یا حتی سالها به حال چسبیده باقی می مانند تا آن که از آنها خواسته شود که اعمال حفاظتی ویژه انجام دهند. آنها دارای همان قابلیت ماکروفاژهای متحرک از نظر فاگوسیته کردن مقادیر زیاد باکتریها، ویروسها، بافت خراب شده یا سایر ذرات خارجی در بافت هستند.

a-ساخت و گردش منوسیتها- ماکروفاژه

سلولهای سیستم منوسیتی از سلولهای اولیه مغز استخوان منشاء میگیرنداین سلولها از CFU-GM مشتق شده و به فرم CFU-M تمایز یافته و در مسیر تکاملی به منوسیت و ماکروفاژ تبدیل میگردد. (CFU-G به رده گرانولوستیک تمایز می یابد) یک منوسیت تحت تاثیر فاکتورهای رشد به ماکروفاژ بافتی تبدیل میگردد (که بعد از عبور از دیواره های مویرگی و نفوذ به بافتها ماکروفاژنامیده میشود) منوسیت های بعد از ۱۲ تا ١٤ ساعت از تحریک سلول پیش ساز در خون آزاد میشوند و نیمه عمر در گردش خون تغریباً ۸/۵ ساعت و در بافتها از ماهها تا سالها باقی میمانند. منوبلاست Monoblast اولین سلول ساخته شده CFU-M است که از حیث مورفولوژی عملاً شبیه میلوبلاست (myeloblast) می باشد تمایز بیشتر این سلول منجر به تشکیل پرومنوسیت (promonocyte) می شود که سلولی درشت (به قطر حداکثر ۱۸ میکرومتر) با سیتوپلاسم بازوفیل ، هسته ای بزرگ و اندکی دندانه دار وکروماتین مشبک است .در این سلول هستک ها واضح هستند. پرومنوسیت ها در روند تکاملی خود به سوی

منوسیت (monocyte) دو بار تقسیم می شوند. مقادیر زیادی شبکه آندوپلاسمیک خشن و نیز یک دستگاه گلژی وسیع که در آن متراکم شدن گرانولها قابل رویت است وجود دارند. این گرانولها لیزوزومهای اولیه (primary lysosomes) هستند که بصورت گرانولهای آزوروفیل (azurophilic granules) در منوسیهای خون مشاهده می شوند.

شکل ۲۱-۱: منوسیت

منوسیت رسیده بزرگترین سلول رسیده در خون محیطی میباشد که قطری حدود ۱۲ تا ۲۰ میکرومتر دارد هسته آنها تخم مرغی- نعل اسبی یا قلوه ای شکل بوده و عموماً خارج از مرکز قرار گرفته است کروماتین آنها نسبت به لنفوسیت ها ازتراکم کمتری برخوردار است. هسته منوسیت ها بعلت توزیع ظریف کروماتین آنها کمتر از هسته لنفوسیت های بزرگ رنگ می گیرد.سیتوپلاسم منوسیت بازوفیل بوده و غالباً شامل گرانولهای آزوروفیل (لیزوزومها) ریزی است که برخی از آنها در حد قدرت تمایز میکروسکوپ نوری قرار دارند. این گرانولها در تمام سیتوپلاسم پخش شده اند بطوریکه در گسترش رنگ آمیزی شده سیتوپلاسم را به رنگ خاکستری متمایل به آبی می کنند. سیتوپلاسم سلول به علت وجود پاهای کاذب Psedopods نامنظم است.

b-عملکرد گرانولوسیت ها- منوسیت ها

به طور عمده نوتروفیلها و ماکروفاژها به باکتریها، ویروسها و سایر عوامل آسیب رسان مهاجم حمله کرده و آنها را از بین می برند. نوتروفیلها سلولهای بالغی هستند که می توانند حتی در خون در گردش به باکتریها 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 به طوری که می توان با چشم غیرمسلح آنها را دید. همچنین، تعداد فوق العاده زیادی از لیزوزومها در سیتوپلاسم به وجود می آیند و به آن ظاهر یک کیسه مملو از گرانول را می بخشند. در این حالت این سلولها ماکروفاژها نامیده می شوند و توانایی فوق العاده ای برای مبارزه با عوامل بیماری زا دارند. مهمترین عمل سلولهای گرانولر، فاگوسیتوز است و نوتروفیل ها مهم ترین سلولهای دفاعی گردش خون هستند.

(ائوزینوفیل ها و بازوفیل های کمتر در فاگوسیتوز شرکت دارند اما در اعمال اختصاصی که در جهت دفاع بدن در مقابل عوامل مهاجم است شرکت میکنند).

b-1-فاگوسیتوز Phagocytosis

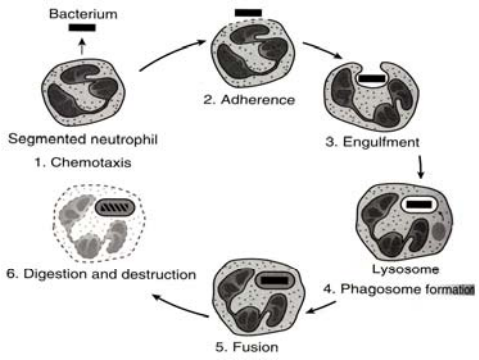
مهمترین عمل نوتروفیل های و منوسیتها فاگوسیتوز یا بیگانه خواری است که به معنی خوردن عامل مهاجم میباشد و روندی است که سلول را قادر میسازد اجسام مثل باکتری ها را از بین ببرد. بدن در دفاع علیه عوامل بیماری زا از دو سیستم فاگوسیتوز و سیستم ایمنی (کمپلکس آنتی ژن- آنتی بادی) کمک میگیرد. فعالیت این دو سیستم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

اولین سد دفاعی بدن علیه عوامل عفونی و غیر عفونی که به بافتها یا پوست نفوذ میکنند نوتروفیل ها هستند اما منوسیت ها و ماکروفاژها هم در پاسخ های التهابی اولیه و تشکیل چرک دخالت دارند. (نوتروفیل ها در سیستم تنفس، دستگاه گوارش و سیستم ادراری کمتر وجود دارند).

ماکروفاژها در 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 ارگانهای مثل مغز استخوان، طحال و گره های لنفاوی زندگی میکنند. در بعضی قسمت ها مثل ریه ماکروفاژها اولین خط دفاعی علیه اجسام خارجی بلع شده و باکتریها هستند. منوسیت 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:

۱. حرکت سلولها Movement of cells
۲. بلعیدن Engulfment
۳. هضم Digestion



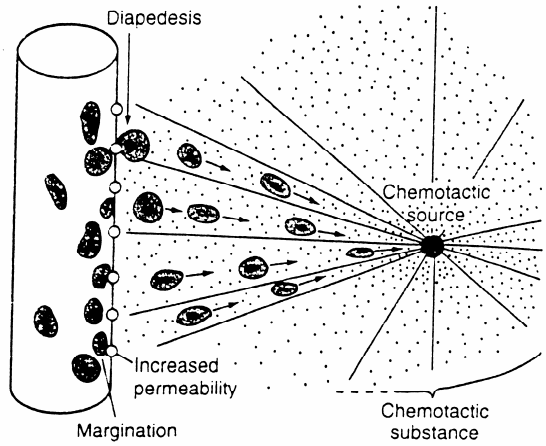
شکل ۲۲-۱ : مراحل فاگوسیتوز

۱- حرکت سلولی:

سلولهای مختلف فاگوسیتیک به طور مداوم در گردش خون و لنف حرکت میکنند. اگر تخریب بافتی به هر علت صورت گیرد (تروما، تکثیر میکروبی و سموم .....) بافت تخریب شده موادی آزاد مینماید که

میتواند سلولهای فاگوسیتیک را به محل جذب نموده وباعث حرکت سلولها به سمت محل صدمه دیدهمی شود. حرکت نوتروفیل ها و ماکروفاژها به سمت بافت ملتهب توسط مواد شیمیایی آزاد شده مختلف در بافتها ، شیمیوتاکسی Chemotaxis نامیده میشود.

نوتروفیل های فعال شده متحرک میتوانند به سرعت به محل صدمه دیده برسند. اما منوسیت ها با سرعت کمتری حرکت مینمایند. در کمتر از ۱ ساعت نوتروفیل هایی که به لایه آندوتلیال عروق چسبیده اند (مارژینال) از دیواره عروق به داخل بافت حرکت میکنند که به این حرکت آمیبی دیاپدز Diapedesis گفته میشود. نوتروفیلها 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 (۲۳-۱) تصویر شده قسمتی که این عمل را انجام می دهد به طور موقت به اندازه قطر منفذ تنگ و فشرده می شود. سرعت حرکت بعضی از این سلولها ٤٠ میکرومتر در دقیقه یعنی فاصله ای به اندازه طولشان در دقیقه است وهمانطورکه درشکل نشان داده شده است.



شکل ۲۳-۱: حرکت نوتروفیلها توسط دیاپدز از منافذ مویرگی و با روند شیمیوتاکسی به سوی یک ناحیه آسیب بافتی

شیمیوتاکسی بستگی به یک گرادیان غلظتی از ماده شیمیوتاکسیک دارد. غلظت در نزدیکی منبع از همه جا بیشتر است که موجب حرکت یک جهته گویچه های سفید می شود. شیمیوتاکسی تا فاصله صد میکرومتر به دور از یک ناحیه ملتهب موثر است. چون تقریباً هیچ نوع ناحیه بافتی بیش از ۵۰ میکرومتر از یک مویرگ فاصله ندارد لذا سیگنال شیمیوتاکسیک می تواند به آسانی گله های عظیمی از گویچه های سفید را از مویرگها به داخل ناحیه ملتهب بکشاند. فرآورده هایی که میتوانند موجب شموتاکسی شوند شامل: برخی سموم باکتریها و ویروس ها، فرآورده های تخریبی خود بافتها، فرآورده ناشی از واکنش های کمپلمان و فرآورده های ناشی از لخته شدن بافتها هستند .

۲- بلعیدن Engulfment

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

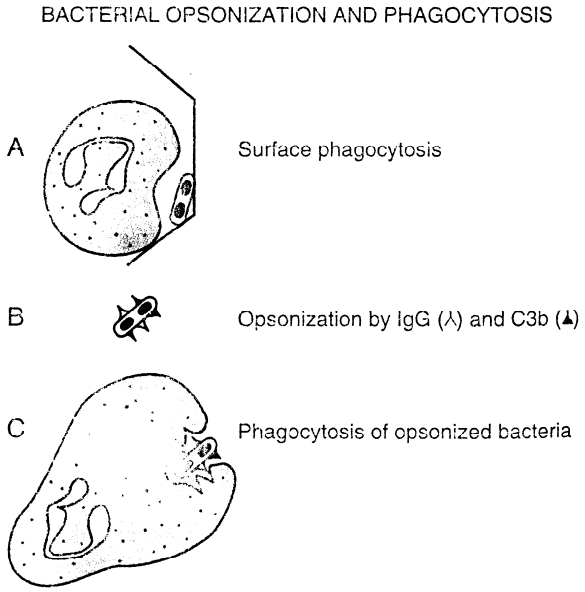
عوامل مختلفی در انجام یا عدم انجام فاگوسیتوز دخالت دارند وشامل خصوصیات فیزیکی سطحی سلول یا جسم خارجی و خصوصیات سلولهای فاگوستیک میباشد:

- بیشتر ساختارهای طبیعی بدن در بافتها سطوح همواری دارند که در برابر فاگوسیتوز مقاومت میکنند 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 مینماید که اتصال این آنتی بادی ها به غشاءِ باکتریها باعث انجام فاگوسیتوز میگردد.
- فاکتورهای معین محلول در پلاسما (شامل کمپلمان ها) پروتئین های پلاسما و موادی مثل استیل کولین روند فاگوسیتوز را تحریک مینمایند. بنابر این ذرات که با ایمنوگلوبولین ها یا کمپلمان ها پوشیده میشوند به سرعت بلع شده به این ترتیب عمل فاگوسیتوز را تسریع مینمایند. تمام این روند انتخاب ذره توسط کمپلمان و فاگوسیتوز آن مو سوم به اپسونیزاسیون Opsonization است.
- در مواردی که سطح سلول سخت باشد سلول فاگوسیت به طور کامل ماده را به داخل برده و ایجاد یک واکوئل ایزوله به نام فاگوزوم Phagosome داخل سلول مینماید(شکل۲٤-۱).

نوتروفیل ها هنگام نزدیک شدن به جسم خارجی ابتدا خود رابه آن میچسبانند سپس پاهای کاذبی در تمام جهت اطراف این جسم از خود خارج میکنند 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 واز غشاءِ سلولی کنده شده به داخل سیتوپلاسم میرود به این واکوئل فاگوزوم گویند.

۳. هضم Digestion:

هضم و از بین بدن 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 لیزوزومها و سایر گرانولهای سیتوپلاسمی بلافاصله با وزیکول فاگوسیتیک تماس پیدا کرده و غشای آنها با غشای وزیکول جوش می خورد و ازاین راه آنزیمهای متعدد گوارشی و مواد باکتری کش را به داخل وزیکول می ریزند. به این ترتیب وزیکول فاگوسیتیک به یک وزیکول گوارشی تبدیل می شود و هضم ذره فاگوسیته شده بلافاصله آغاز می گردد.



شکل ۲۴-۱: 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 فاکتور کمپلمان C3b و ایمونوگلبولین G اپسونیزه شده (B) که با رسپتورهای روی نوتروفیل تعامل نشان داده و در نتیجه عمل فاگوسیتوز تسهیل می شود (C) .

گرانول های لیزوزومی نوتروفیل ها شامل: هیدرولاز Hydrolases ،لیزوزیم(Lysozyme)، میلوپراکسیداز Myeloperoxidase، هیدروژن پراکسید(Hydrogen-Peroxide)و چندین فاکتور دیگر هستند که باکتریها را در داخل واکوئل از بین میبرند.سیستم های دیگر غیر وابسته به اکسیژن مثل تغییرات PH لیزوزیم و لاکتوفرین و پروتئین های کاتیونیک گرانولها نیزدر زمینه از بین بردن باکتریها مشارکت میکنند. علاوه بر هضم باکتریهای خورده شده در فاگوزومها، نوتروفیلها و ماکروفاژها همچنین محتوی مواد باکتری کشی هستند که بیشتر باکتریها را حتی هنگامی که آنزیمهای لیزوزومی نتوانند آنها را هضم کنند می کشند. این موضوع اهمیت ویژه ای دارد زیرا بعضی از باکتریها 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 می شوند. این مواد اکسید کننده شامل مقادیر زیاد یون سوپر اکسید (O^{2-}) ، آب اکسیژنه و یونهای هیدروکسیل ($-OH^{-}$) هستند که تمامی آنها حتی به مقادیر اندک برای بیشتر باکتریها مرگ آور هستند. همچنین یکی از آنزیمهای لیزوزومی موسوم به میلوپراکسیداز واکنش بین آب اکسیژنه و یون کلر را کاتالیز می کند 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 نیز در فاگوسیت کردن ذرات موثر هستند علاوه بر آنزیم های گفته شده آنها در سیتوپلاسم لیپاز دارند که به غشاءِ لیپیدی بعضی باکتریها متصل شده و آنها را بلع مینماید (مثل سل). منوسیت ها به سلول های پوشیده شده با آنتی بادی ها یا کمپلمان باند شده (به علت رسپتورهای اختصاصی غشاءِ برای انواع ایمنوگلوبولین ها) و آنها را تخریب مینمایند.

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

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

b-2-التهاب Inflammation

هنگامی که آسیب بافتی بر اثر باکتریها، ضربه یا تروما (trauma)، 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 می شوند. تمامی این مجموعه تغییرات بافتی، التهاب یا آماس (inflammation) نامیده می شود.

التهاب توسط علائم زیر مشخص می گردد: 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 مویرگهانشت میکنند. ٤- مهاجرت تعداد زیاد گرانولوسیتها به داخل بافت و ٥- متورم شدن سلولهای بافتی. بعضی از فرآوره های متعدد بافتی که موجب بروز این واکنشها می شوند عبارتند از : هیستامین، برادی کینین، سروتونین، پروستاگلاندینها، چندین فرآورده مختلف ناشی از واکنش سیستم کمپلمان، فرآورده های ناشی از واکنش سیستم لخته کننده خون و مواد متعددی موسوم به «لنفوکاین ها lymphokines» که توسط سلولهای T حساس شده آزاد می شوند. چندین عدد از این مواد، سیستم ماکروفاژی را قویاً فعال می کنند و در ظرف چند ساعت ماکروفاژها شروع به خوردن بافتهای آسیب دیده می کنند، گاهی همین ماکروفاژها نیز موجب بروز آسیب بیشتری در سلولهای بافتی که هنوز زنده اند می شوند.

اثر مجزا کننده التهاب : یکی از اولین نتایج التهاب ، دیوار کشی یامجزا کردن ناحیه آسیب دیده از باقیمانده بافتها است. فضاهای بافتی و لنفاتیکها در ناحیه ملتهب توسط لخته های فیبرینوژن مسدود می‌شوند به طوریکه بعد از مدت کمی، مایع به سختی در این فضاها جریان می یابد. این مجزا کردن یا دیوار کشی ناحیه آسیب دیده ، انتشار باکتریها یا محصولات سمی را به تاخیر می اندازد.

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 هیستوسیتها در بافتهای زیر جلدی، چه ماکروفاژهای حبابچه ای در ریه ها، چه میکروگلیها 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 می شوند 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 نوتروفیلها 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 می شوند که نوتروفیلها به دیواره مویرگها در ناحیه ملتهب بچسبند. این اثر موسوم به مارژیناسیون است. (۲) موجب می شوند که سلولهای آندوتلیال مویرگها و ونولهای کوچک به آسانی از یکدیگر جدا شوند و منافذی به اندازه کافی بزرگ ایجاد کنند که نوتروفیلها بتوانند به روش دیاپدز مستقیماً از خون به داخل فضاهای بافتی عبور کنند. (۳)سایر فرآورده های التهاب موجب شیمیوتاکسی نوتروفیلها به سوی بافتهای آسیب دیده می شوند که قبلاً شرح داده شده است.

به این ترتیب در ظرف چندین ساعت بعد از شروع آسیب بافتی ، آن ناحیه مملو از نوتروفیلها می‌شود. چون نوتروفیلهای خون سلولهای بالغ هستند لذا آمادگی دارند که بلافاصله اعمال نظافتی خود را برای کشتن باکتریها و خارج کردن مواد خارجی شروع کنند.همچنین در ظرف چند ساعت بعد از شروع التهاب حاد شدید ، تعداد نوتروفیلها درخون گاهی به چهار تا پنج برابر مقدار طبیعی ٤٠٠٠ تا ٥٠٠٠ به ١٥٠٠٠ تا ٢٥٠٠٠ نوتروفیل در هر میکرولیتر افزایش می یابد که نوتروفیلی نامیده می شود که به معنی افزایش تعداد نوتروفیلها در خون است. نوتروفیلی توسط فرآورده های التهاب ایجاد می شود که وارد جریان خون شده، سپس به مغز استخوان حمل می شوند و در آن جا روی مویرگهای مغز

استخوان و نوتروفیلهای انبار شده عمل کرده و موجب حرکت دادن آنها بلافاصله به داخل جریان خون می شوند. این امرنوتروفیلهای بیشتری را در اختیار ناحیه بافتی ملتهب قرار می دهد.

تهاجم دوم ماکروفاژی بافت ملتهب یک خط دفاعی سوم است- همراه با تهاجم نوتروفیلها ، مونوسیتها از خون واردبافت ملتهب شده و بزرگ می شوند تا به صورت ماکروفاژها درآیند. اما باید دانست که تعداد مونوسیتها در گردش خون کم است و نیز منبع ذخیره مونوسیتها در مغز استخوان بسیار کمتر از منبع ذخیره نوتروفیلها است. بنابراین ، تجمع ماکروفاژها در ناحیه بافت ملتهب بسیار آهسته تر از نوتروفیلها بوده و نیاز به چندین روز وقت دارد تا موثر باشد. علاوه برآن، حتی بعد از تهاجم به بافت ملتهب ، مونوسیتها هنوز سلولهای نابالغ هستندو 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 مونوسیتها 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 نوتروفیلها باکتریهای بیشتر (حدود پنج برابر) و ذرات بسیار بزرگتری منجمله حتی خود نوتروفیلها و مقادیر زیاد بافتهای مرده را فاگوسیته کنند. همچنین، ماکروفاژها نقش مهمی در شروع کردن تولید آنتی بادیها دارند.

افزایش تولید گرانولوسیتها و مونوسیتهاتوسط مغز استخوان یک خط دفاعی چهارم است – چهارمین خط دفاعی، افزایش شدید تولید گرانولوسیتها و مونوسیتها توسط مغز استخوان است. این امر ناشی از تحریک سلولهای مادر گرانولوسیتی و مونوسیتی است. اما باید دانست که ۳ تا ٤ روز طول می کشد تا گرانولوسیتها و مونوسیتهای تازه تشکیل شده به مرحله ترک مغز استخوان برسند. در صورتی که استیمولوس صادره از بافت ملتهب ادامه داشته باشد مغز استخوان 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.

3-b-کنترل فیدبکی پاسخهای ماکروفاژها و نوتروفیلها

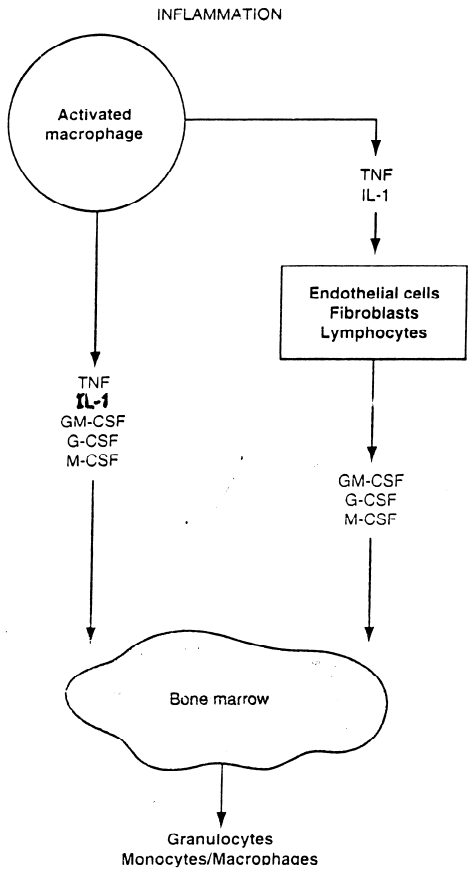
اگر چه بیش از بیست عامل در کنترل پاسخ ماکروفاژها به التهاب دخالت داده شده اند معتقدند که پنج عدد از آنها نقش برتر را بازی می کنند. این عواملی در شکل ۳ نشان داده شده اند و عبارتند از : (۱) فاکتور نکروز تومور (TNF) ، (۲) اینترلوکین –یک (IL-1) ، (۳) فاکتور محرک کلنی گرانولوسیتی – مونوسیتی (GM-CSF) ، (٤) فاکتور محرک کلنی گرانولوسیتی (G-CSF) و (۵) فاکتور محرک کلنی مونوسیتی (M-CSF).

این فاکتور ها توسط ماکروفاژها و سلولهای T فعال شده در بافتهای ملتهب و به مقادیر کمتر توسط سایر سلولهای بافت ملتهب تشکیل می شوند.

این مجموعه از فاکتور نکروز تومور، اینترلوکین یک و فاکتورهای محرک کلنی همراه با سایر فاکتورهای مهم یک مکانیسم فیدبکی پرقدرت ایجاد می کنند که با التهاب بافت شروع شده سپس باتشکیل گویچه های سفید دفاعی ادامه یافته و سرانجام باعث حذف علت التهاب می گردد.

b-4-تشکیل چرک

هنگامی که نوتروفیلها و ماکروفاژها مقادیر زیاد باکتریها و بافتهای نکروتیک را احاطه می کنند تمام نوتروفیلها 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، نوتروفیلهای مرده، ماکروفاژهای مرده و مایع بافتی به وجود می آید . یک چنین مخلوطی معمولاً چرک (pus) نامیده می شود. بعد از این که عفونت سرکوب شد سلولهای مرده و بافت نکروتیک موجود در چرک به تدریج در طی چندین روز اوتولیز شده و فرآورده های حاصل از اوتولیز معمولاً به داخل بافتهای اطراف جذب می شوند تا این که قسمت اعظم علایم آسیب بافتی از بین می رود.



شکل ۲٤-۱: 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

B: لنفوسیت ها

لنفوسیت ها خانواده ای از سلولهای کروی شکل، تک هسته ای با خصوصیات مورفولوژیک مشابه هستند که بر اساس مولکول های سطحی اختصاصی (مارکرها) به گروههای مختلفی تقسیم میشوند: لنفوسیت ها در بدن نقش های عملکردی متعددی دارند که اکثریت آنها مربوط به واکنش های دفاعی بدن میباشد.

لنفوسیتهای با قطر ۶ تا ۸ میکرومتر را لنفوسیت های کوچک می نامند. تعداد اندکی از لنفوسیتهای با اندازه متوسط و لنفوسیت های بزرگ با قطری تا ۱۸ میکرومتر نیز در جریان خون وجود دارند اهمیت عملکردی این افتراق در آن است که بنظر می رسد برخی لنفوسیت های بزرگتر سلول هایی باشند که توسط آنتی ژنهای مخصوص فعال می شوند. لنفوسیت کوچک که نوع غالب در خون را تشکیل می دهد دارای هسته ای کروی است که گاهی با یک فرورفتگی همراه است. کروماتین آن متراکم بوده و بصورت توده هایی خشن بنظر می رسد بطوریکه هسته در روشهای معمول تهیه لام بشدت رنگ می گیرد. این خصوصیتی است که تشخیص لنفوسیت را تسهیل می کند در گسترش های خونی هستک لنفوسیت قابل مشاهده نیست اما می توان آن را با روشهای ویژه رنگ آمیزی و میکروسکوپ الکترونی مشخص نمود.مقدار سیتوپلاسم لنفوسیت های کوچک ناچیز بوده و در گسترش های خونی بصورت هاله نازکی بدور هسته ظاهر می شود. این سیتوپلاسم اندکی بازوفیل است که در گسترش های رنگ آمیزی شده به رنگ آبی روشن در می آید. سیتوپلاسم می تواند حاوی گرانولهای آزوروفیل باشد. سیتوپلاسم لنفوسیت های کوچک دارای تعدادی میتوکندری و یک دستگاه گلژی کوچک است. این سیتوپلاسم حاوی پلی ریبوزومهای آزاد می باشد.

۱-محل تکامل لنفوسیت ها *Site of lymphocytic development*

در زمان جنینی سلول های لنفوسیتی از سلول های پیش ساز Stem cell اولیه در کیسه زرده و کبد تولید میگردند. بعداً که مغزاستخوان محل ساخت اولیه سلولهای خونی می شود سلولهای اولیه لنفوسیتی نیز تحت تاثیر فاکتورهای هماتوپویتیک IL-1 و IL-6 تمایز می یابند. ادامه تکامل سلول های پیش ساز لنفوئیدی زمانی که سلول ها به بافتهای محیطی اختصاصی مسافرت میکنند اتفاق می افتد.بافتهای محیطی شامل بافتهای اولیه و ثانویه لنفاوی می شود که در این بافت ها فاکتورهای هماتوپوئیتیک نقش مهمی در تمایز سلولها دارند.

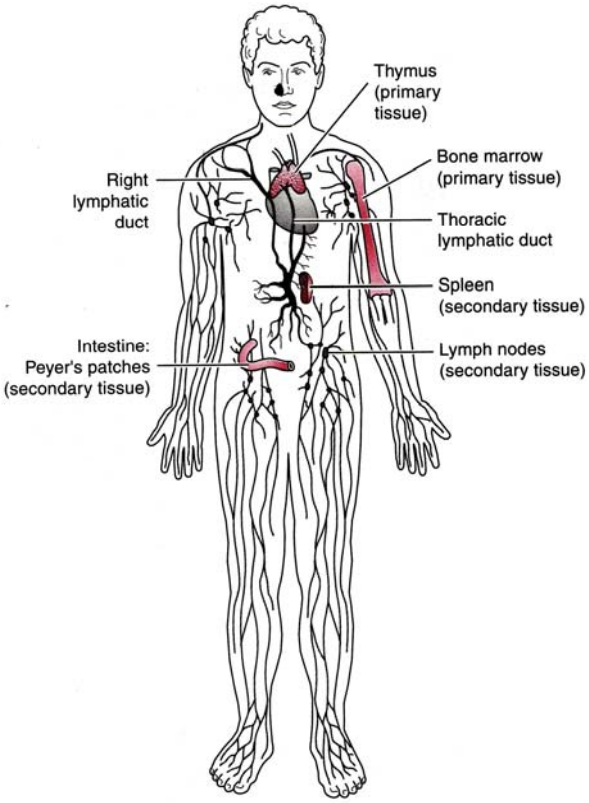
a: بافتهای اولیه لنفاوی

در انسان مغز استخوان وتیموس بافت اولیه لنفاوی یا مرکزی نامیده می شوندکه در تکامل لنفوسیت ها (لنفوپویزیس) فعال هستند. سلول اولیه به تیموس مهاجرت نموده و تحت تاثیر سیتوکین ها

و وابسته به صفات تیموس به لنفوسیت Tتمایز می یابند.لنفوسیت هایی که در مغز استخوان تکامل می یابند لنفوسیت B نامیده شده و درصد کمی از این سلولها به بافتهای ثانویه لنفاوی مهاجرت میکند.

b: بافتهای ثانویه لنفاوی

بافتهای ثانویه لنفاوی شامل گره های لنفاوی، طحال، پلاک های پیر در رودها هستند. تکثیر لنفوسیت های T, B در بافتهای ثانویه محیطی به طور اولیه به تحریک آنتی ژن وابسته است.



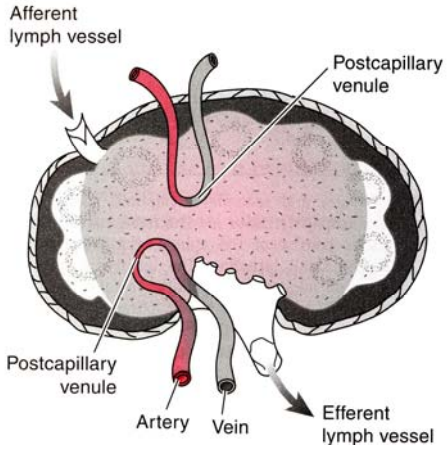
شکل ۲۵-۱: بافت های لنفاوی بدن

۲-فیزیولوژی لنفوسیت ها

لنفوسیت ها طول عمر متفاوتی دارند. مثلاً لنفوسیت T رسیده برای ماهها یا سالها زنده میماند در صورتی که متوسط طول عمر لنفوسیت B فقط چند روز است. لنفوسیت ها بعد از وارد شدن به گردش خون دائماً به طور آزاد بین بافتهای لنفاوی و گردش خون حرکت میکنند، به این حرکت ، حرکت بازگشت مجدد لنفوسیت ها یا Lymphocyte Recirculation گفته میشود.لنفوسیت ها از طریق عروق وابران، عقده های لنفی را ترک کرده و در نهایت به جریان خون وارد می شوند.تمام لنف تولید شده در بدن به خون باز می گردد. لنفوسیت ها از طریق وریدچه های پس مویرگی (postcapillart

(venules یا وریدچه های با سلولهای اندوتلیال بلند (high endothelial venules) به عقده های لنفاوی باز می گردند. این وریدچه ها دارای یک پوشش اندوتلیال غیر عادی با سلولهای بلند مکعبی هستند که لنفوسیت ها قادر به عبور از میان آنها می باشند. بعضی از لنفوسیتها سلولهایی با عمر طولانی هستند و به این طریق چندین بار در چرخه جریان خون قرا می گیرند. وریدچه های با سلولهای اندوتلیال بلند در دیگر اندامهای لنفاوی مانند آپاندیس، لوزه ها و پلاکهای پیر نیز وجود دارند اگر چه چرخه مجدد لنفوسیتها در نواحی مختلف نیز صورت می گیرد ولی در عقده های لنفاوی این نقش بسیار بارزتر است.

این خاصیت بازگشتی لنفوسیت ها ناشی از مولکولهای مکملی است که در سطح لنفوسیت ها و سلولهای بلند اندوتلیال وریدچه های پس مویرگی وجود دارند. در طی چرخه مجدد لنفوسیتی، که بطور موضعی فعال شده اند(مثلاً در یک انگشت آلوده) و در عقده های لنفاوی محیطی قرار دارند، اندامهای لنفاوی دیگر را نیز با خبر ساخته و بدن را جهت یک پاسخ ایمنی عمومی علیه عفونت مهیا می نمایند. تداوم چرخه مجدد لنفوسیتی سبب دیده بانی تمام قسمتهای بدن توسط سلولهایی می شود که سیستم ایمنی بدن را از وجود آنتی ژنهای خارجی مطلع می سازند. در خلال گذر از درون بافتهای لنفاوی، لنفوسیت ها با آنتی ژنهای موجود بر غشای سلول هایی که از مناطق عفونی (آلوده) به آنجا مهاجرت کرده اند روبرو می شوند. بدین ترتیب با حساس شدن لنفوسیت ها سلول های حافظه ای یا Memory ایجاد میگردد و این سلولهای به بافتهای لنفاوی بازگشت میکنند و برای سالها در آنجا باقی میمانند. بنابراین دائماً گردش بین لنفوسیت هایی که واردغدد لنفاو ی شده و در آنجا باقی میمانند یا حساس گردیده ومجدداً به گردش خون وارد میشود وجود دارد.



شکل ۲۶-۱: چرخش لنفوسیتها در بافتهای لنفاوی

۳-میزان طبیعی لنفوسیت ها

در هر زمان تقریباً ۵٪ از کل لنفوسیت های بدن در گردش خون حضور دارند ۶۰-۸۰٪ لنفوسیت های در گردش خون لنفوسیت T و تقریباً ۲۰٪ را لنفوسیت B شامل میشود. نسبت لنفوسیت ها در خون به نسبت گلبولهای سفید (لکوسیت ها) با سن تغییر میکند. مثلاً در زمان تولد ۳۱٪ کل لکوسیت های

خون شامل لنفوسیت میباشد که تا سن ۵ سالگی ارجحیت با تعداد لنفوسیت هااست ،بعد از آن نسبت لنفوسیتها به نوتروفیل ها کم شده وتقریباً در بالغین ۳۵٪ کل لکوسیت ها را شامل میگردند.

٤-مراحل بلوغ و تکامل لنفوسیت ها

مراحل تکامل لنفوسیت ها شامل ۳ گروه سلولی است. لنفوبلاست Lymphoblast، پرولنفوسیت Prolymphocyte، لنفوسیت رسیده یا Matune lymphocyte .در شرایط طبیعی فقط لنفوسیت رسیده در خون محیطی وجود دارد که به ۲ فرم بزرگLarge وکوچک Small دیده میشود.مشخصات مورفولوژیک لنفوسیت ها در جدول ۷-۱ خلاصه شده است:

جدول ۷-۱: مشخصات لنفوسیتها

	لنفو بلاست	پرولنفوسیت	لنفوسیت رسیده
اندازه	۱۵ -۲۰ μ m	۱۵ -۱۸ μ m	small ۶ -۹ μ m large ۱۷ -۲۰ μ m
هسته	گرد یا بیضی	گرد	گرد یا بیضی با شیار
هستک	۲ – ۱ عدد	۱ - ۰	ندارد
رنگ سیتوپلاسم	آبی تیره	آبی تیره	آبی روشن

لنفوسیت های Tو B از لحاظ شکل ظاهری در مطالعه با میکروسکوپ نوری و الکترونی قابل افتراق نیستند و از طریق روشهای شیمی سلولی (Immunocytochemistry) افتراق داده میشوند. این سلولهای پروتئین های سطحی (مارکرهای) متفاوتی دارند که سبب شناسایی زیر گروهها به روش فلوسیتومتری میگردد.

رسیده شدن سلول B : سلول B در مغز استخوان قبل از تحریک آنتی ژن دارای ایمنوگلوبولین های سطحی و سیتوپلاسم است. همچنین رسپتورهای برای کمپلمان و FC دارد. وقتی لنفوسیت B فعال میشود تقسیم شده و سلول حافظه ای (Memory) را ایجاد مینماید که به صورت طولانی مدت در غدد لنفاوی باقی می ماند. تعداری از سلولها هم به فرم پلاسما سل تبدیل شده و ایمنوگلوبولین ترشح میکنند.

رسیده شدن سلول T: تکامل سلول T در تیموس صورت میگیرد. بعد از تمایز لنفوسیتTبه دو فرم لنفوسیت T یاور (helper) و T باز دارنده (suppressor) که مارکرهای مشخص لنفوسیت رسیده را دارند تبدیل میگردند.

تکامل لنفوسیت ها ۲ مرحله دارد: غیر وابسته به آنتی ژن و وابسته به آنتی ژن. تکامل لنفوسیت ها در تیموس و مغز استخوان غیر وابسته به آنتی ژن است و تمایز سلول هابعد از تماس با آنتی ژن ها و مشخص شدن رسپتورهای سطحی و تکثیر وابسته به آنتی ژن است.

لنفوسیت ها در ارگانهای لنفاوی در شرایط استراحت تا زمان تحریک توسط آنتی ژن باقی میمانند.

۵-اعمال اصلی لنفوسیت ها

a: لنفوسیت های T

لنفوسیت های T مسئول ایمنی سلولی هستند و با کمک لنفوسیت‌های یاور (helper) و لنفوسیت های مهار کننده (suppressor) در واکنش های ساخت آنتی بادی (لنفوسیت B مسئول میباشند) نقش بازی میکنند. لنفوسیت های T حساس شده از بدن انسان در مقابل عفونت های پاتوژن داخل سلولی (ویروسها، باکتریها،قارچها و انگل ها) محافظت میکنندو مسئول رد پیوند مزمن در بافت پیوندی هستند.

b: لنفوسیت های B

لنفوسیت های B مسئول پاسخ ایمنی هومورال و ترشح آنتی بادی هستند. پاسخ ایمنی هومورال همراه با تغییر شکل سلول به فرم پلاسما سل و ساخت ایمنوگلوبولین ها (آنتی بادی ها) است. با تحریک سلول B توسط یک روند پیچیده با واسطه ماکروفاژ (که آنتی ژن را عرضه میکند) و همراهی سلول T، لنفوسیت های B آنتی بادی میسازند.لنفوسیت های B در دفاع بدن علیه باکتری های بدون کپسول (استرپتوکوک) عمل میکنند و در رد پیوند حاد در بافت پیوندی شرکت میکنند.

c: لنفوسیت های کشنده فطری یا K-Type, Natural-Killer

این گروه از لنفوسیت ها فاقد پروتئین های سطحی (Marker) لنفوسیت های B و T هستند و شامل دو گروه NK و K-Type میباشند. این سلول ها در واکنش های سیتوتوکسیک Cytotoxic reaction شرکت نموده و سلولهای هدف را در خارج سلول (بدون مکانیزم فاگوسیتوز) تخریب میکنند. این سلول ها به طور غیر اختصاصی به سلولهای هدف (مثل سلولهای تومورال، سلولهای جنینی و عوامل میکروبی) میچسبند و آنها را تخریب میکنند. سلول NK در بافتهایی مثل ریه و کبد نقش مهم در واکنش های التهابی و دفاع بازی میکنند (مثل ویروس هپاتیت). این سلولها توسط اینترفورن (یک ماده ضد ویروس) تحریک شده و عفونت را از بین میبرند و این گروه Effector lymphocite تعدادی از مواد مثل اینترفرورن و اینتر لوکین را ایجاد میکنند. سلولهای K-Type با مکانیزم سیتوتوکسیک دیگر عمل مینمایند. بدین نحو که باید سلول هدف با میزان کمی از غلظت آنتی بادی IgG پوشیده شده تا تخریب گردد به این واکنش سیتوتوکسیسیتی ایجاد شده با سلول وابسته به آنتی بادی گفته میشود (ADCC)

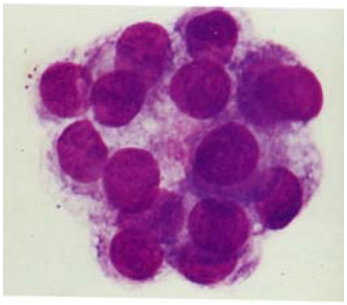
d:تکامل و تمایز پلاسما سل Plasma cell

عمل پلاسما سل ساخت و ترشح ایمنوگلوبولین ها (آنتی بادی ها) است و این سلولها به طور طبیعی در گردش خون وجود ندارد و کمتر از ۲٪ سلولهای مغز استخوان را شامل میشوند. پلاسما سل مرحله آخر تمایز لنفوسیت B است که بعد از تحریک آنتی ژن سلول B به فرم فعال تبدیل شده و آنتی بادی ترشح میکند.

ADCC (antibody-dependent cell mediated cytotoxicity reaction)

III-پلاکت ها Platelets

پلاکت های رسیده یا ترومبوسیت ها (Thrombocytes) قطعات سلولی فعالی هستند که نقش مهمی را در انعقاد خون به عهده دارند. این سلولهای بدون هسته از سیتوپلاسم مگاکاریوسیت های مغز استخوان منشاء گرفته و در خون محیطی گردش میکنند.



شکل۲۷-۱: مگاکاریوسیت

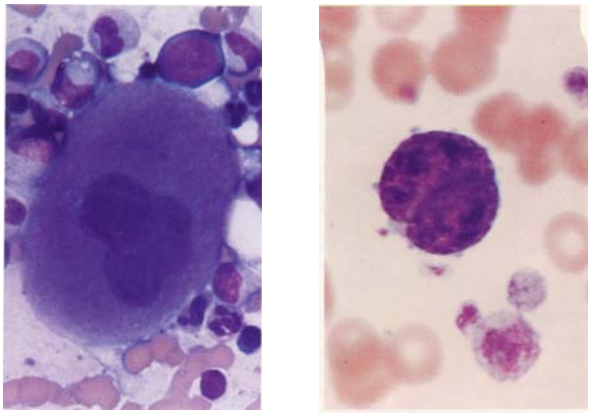
قطر پلاکت ها ۲ تا ٤ میکرومتر و سیتوپلاسم آنها آبی روشن با گرانول های ریز قرمز ارغوانی است. به طور متوسط از هر مگاکاریوسیت ۱۰۰۰ تا ۲۰۰۰ پلاکت تشکیل میگردد، معتقدند پلا کت ها به طور اولیه وارد طحال شده و حداقل ۲ روز در آنجا باقی میمانند تا کاملاً رسیده شوند. بعد از این زمان وارد گرش خون شده یا در ذخیره پلاکتی طحال به طور فعال باقی میمانند. تقریباً ۲/۳ کل پلاکت های بدن در گردش خون هستند و ۱/۳ بقیه در طحال به طورذخیره باقی می مانند.تعداد طبیعی پلاکت های درگردش بین ۱۵۰ تا ٤۵۰ هزار در میکرولیتر است. طول عمر طبیعی پلاکت بین ۱۰-۸ روز است و در آخر این دوره پلاکت توسط سیستم منونوکلئر کبد و طحال فاگوسیته میشود.

A-مگاکاریوسیتوپوئز (ساخت پلاکت ها) Megakaryocytopoesis

ساخته شدن پلاکت ها از مگاکاریوسیت ها megakaryoctes را در مغز استخوان مگاکاریوسیتوپوئز گویند. پلاکت های رسیده قطعات سلولی فعالی هستند که از سلولهای مگاکاریوسیت مغز استخوان منشاء میگیرند. مگاکاریوسیت ها از سلولهای بنیادین اولیه تمایز یافته و به فرم اولیه مگاکاریوبلاست در مغز استخوان شکل میگیرند. قطری حدود ۱۵-۵۰ میکرومتر و هسته بیضوی یا قلوه ای شکل بزرگ با تعداد زیادی هستک دارند . مگاکاریوبلاست در مسیر تکامل به فرم مگاکاریوسیت هسته اش تقسیمات میتوزی متعددی انجام داده (که DNA هسته تقسیم میشوند بدون تقسیم سیتوپلاسم) و سلول پلی پوئیدی تشکیل میگردد (4n, 8n, 16n, 32n). به این عمل آندوری دوپلیکشن (Endoreduplication) گویند.

با رسیده شدن مگاکاریوسیت ها ارگانلهای داخل سیتوپلاسم ظاهر شده و آنتی ژن های سطحی کسب مینماید . رسیده بزرگترین سلول مغزاستخوان است (با قطری برابر ۳۵- ۱۵۰) میکرومتر که دارای هسته ای با لوبلاسیون نامنظم و کروماتین خشن و فاقد هستک است. سیتوپلاسم حاوی تعداد

زیادی میتوکندری با یک شبکه آندوپلاسمیک کاملاً نمو یافته و یک دستگاه گلژی وسیع است. پلاکت ها دارای گرانولهای آشکار و مشخصی هستند که از دستگاه گلژی منشاء میگیرند. با بلوغ مگاکاریوسیت ها تو رفتگی های زیادی از غشاء پلاسمایی در سراسر سیتوپلاسم گسترش و غشاهای مورزبندی شده ای (demarcation membranes) را تشکیل میدهند. این سیستم موجب مشخص شدن مناطقی از سیتوپلاسم مگاکاریوسیت میشود که پلاکت ها را جدا کرده و آنها را به دورن جریان خون میفرستد. هورمون رشد پلاکتی یا ترومبوپویتین (Thrombopoietin) ساخت و تکامل مگاکاریوسیت ها و به نوبه خود پلاکت ها را کنترل مینماید. علاوه بر این اینترلوکین III و GM-CSF و اریتروپویتین نیز در تسریع تکامل مگاکاریوسیت ها موثرند.



شکل ۲۸-۱ الف و ب :
مراحل تکامل مگاکاریوسیت

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 ؟

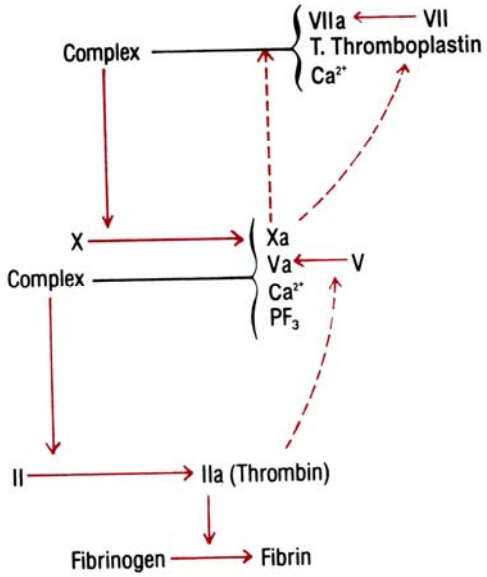
چون تعداد مگاکاریوسیت ها در مغز استخوان کم شده است بنابراین کمبود پلاکت بیمار به علت عدم ساخت پلاکت در مغز استخوان می باشد .

B–ساختمان پلاکت ها

در بررسی با میکروسکوپ الکترونی پلاکت ها توسط غشاء سلولی پرز مانندی به نام گلیکوکالیس (Glycocalys) احاطه میشوند. این غشاء به نوبه خود در سلولهای خونی بی همتا است و با ایجاد پاهای کاذب در تغییرات شکل سلولی نقش دارد. غشاء سلولی حاوی سیتواسکلتون ها و میکروتوبولها و اکتین و میوزین است که در نگهداری شکل سلولی و حرکت و انقباضات سلول مؤثر هستند. در سطح غشاء سلولی کانالیکول های وجود دارد که جهت ارتباط مواد ایجاد شده در داخل پلاکت و محیط مؤثرند.

سطح غشاء سلولی با گیرنده های یا (رسپتور Receptor) مختلف گلیکوپروتئین فرش شده است که به عنوان گیرندهای سطحی سلول عمل مینمایند. غشاء حاوی یک گلیکوپروتئین به نام Ib (GP Ib) است

که محل اتصال فاکتور ون ویل براند (Von willbrand) میباشد. گلیکوپروتئین دیگری به نام IIb-IIIa به عنوان یک ترکیب مهم داخل غشایی محسوب میشود و وابسته به کلسیم بوده و به عنوان گیرنده فیبرینوژن عمل مینماید.



شکل ۲۹-۱ : مراحل انعقاد

سیتوپلاسم پلاکت ها حاوی ۳ فرم گرانول است:

- گرانول های alpha granules α با قطر ۵۰۰ – ۳۰۰ نانومتر که محتوی پروتئین های ترشحی و فاکتور ون ویل براند (پلاکتی) و فاکتور رشد پلاکتی میباشند.
- گرانولهای متراکم یا دلتا dense granules (delta) با قطر ۳۰۰ – ۲۵۰ نانومتر که محتوی یونهای کلسیم، سرتونین، ATP, ADP میباشند و در پاسخ به فعال شدن پلاکتی آزاد میگردند.
- گرانولهای لیزوزومی یا لاندا lysosome granule (landa) با قطر ۲۵۰ – ۷۵ نانومتر که حاوی آنزیم های لیزوزومی و هیدرولاز هستند.

انرژی پلاکت ها در میتوکندری ها از دو مسیر هوازی و بی هوازی با استفاده از ذخیره گلیکوژن به دست می آید.

آقای ٤٠ ساله به علت تصادف و پارکی طحال جراحی شده و طحال به طور کامل برداشته شده است. بعد از عمل تعداد پلاکت های بیمار افزایش یافته است علت آن چیست؟

چون حدود ۱/۳ پلاکت ها در طحال ذخیره میشوند با برداشتن طحال، افزایش تعداد پلاکت یا ترومبوسیتوز در خون محیطی دیده میشود.

C– اعمال پلاکت ها

پلاکت ها به طور طبیعی در داخل عروق با جریان 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 پلاکت(adhesion) به عروق صدمه دیده ، تغییر شکل و فعال شدن پلاکت (Activation) ، تجمع پلاکت ها (aggregation) و در انتها ترشح مواد از پلاکت ها (Secrection) است . این تغییرات ساختمانی و عملکردی با یک سری واکنش های بیوشیمیایی همراه است که در روند فعال شدن پلاکت اتفاق می افتد. علاوه بر بافت زیر آندوتلیوم ، مواد دیگری مثل چربی ها (ترومبوکسانA2) ، فاکتورهای فعال کننده پلاکتی (Platelet- activatiy factor) ، پروتئین های ساختمانی (کلاژن ها) و آنزیم های پروتئولتیک (ترومبین) نیز میتوانند باعث فعال شدن پلاکت ها گردند.

با صدمه به عروق در محل ضایعه پلاکت ها از طریق رسپتورهای گلیکوپروتئین Ib و IIb/IIIa خود به فاکتور ون ویل براند موجود در سطح زیر آندوتلیوم رگ متصل شده و عمل چسبیدن (adhesion) پلاکت به دیواره رگ انجام میشود. این عمل پلاکتی نیاز به فعالیت متابولیکی پلاکت ندارد اما باید دانست که با چسبیدن پلاکت به دیواره رگ به خصوص کلاژن باعث فعال شدن پلاکت میشود . شکل خود را تغییر میدهد و پاهای کاذب از خود خارج میکند و گرانولهایش را تخلیه مینماید. محتویات گرانولها از جمله ADP ، فیبرینوژن ، ترومبوکسان A2 به همراه فاکتور ون ویل براند باعث تجمع پلاکتی (aggregation) میشود. پلاکت های فعال شده با تشکیل کمپلکس گلیکوپروتئین IIb/IIIa در سطح خون محل های برای اتصال فیبرینوژن و فاکتور ون ویل براند ایجاد میکنند به طوری که پلاکت های مجاور از این طریق به یکدیگر متصل شده در نتیجه تجمع بیشتر پلاکتی اتفاق می افتد. هم زمان با این عمل به علت صدمه سلول آندوتلیال یک فاکتور بافتی (Tissue factor) نیز ترشح شده و با فعال کردن فاکتورهای انعقاد و تشکیل فیبرین لخته مستحکم میگردد.

مصرف قرص آسپرین در افرادی که مستعد سکته های مغزی یا قلبی هستند چه کمکی مینماید؟
سکته های مغزی یا قلبی به علت بسته شدن مجاری عروق با لخته های ثابت میباشد. آسپرین 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.

فصل دوم

هموستاز و انعقاد خون

هموستاز و انعقاد خون

روند هموستاز موجب حفظ ثبات عروق و جلوگیری از خونریزی در عروق آسیب دیده میشود. اگر روند انعقاد دچار آسیب شود خونریزی روی 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 هم جلوی خونریزی را گرفته و همزمان با آن عوامل ضد انعقادی باید به منظور پیشگیری از وقوع ترومبوز روند انعقاد را محدود نمایند. سپس لخته به طور فیزیولوژیک باید لیز شده و عروق خونی مجدداً باز گردند و جریان خون برقرار گردد.

مکانیزم های انعقاد بسیار پیچیده بود و شامل واکنش های موضعی عروق خونی، فعالیت های متعدد پلاکتی و واکنش های فاکتورهای انعقادی را شامل میگردد. تنظیم روند انعقاد هم توسط عوامل ضد انعقادی ، مهارکننده ها و عوامل شروع کننده فیبرینولتیک است. عوامل موثر در مکانیزم های انعقاد شامل موارد زیر است که به تفضیل بحث میگردد:

I. عروق خونی
II. پلاکت ها (چسبندگی ، فعال شدن ، تجمع)
III. ثبات لخته توسط فاکتورهای انعقادی
IV. فیبرینولیز و مکانیسمهای ضد گسترش لخته

I: عملکرد عروق خونی در انعقاد

آندوتلیوم عروق خونی اولین سد دفاعی در مقابل خونریزی هستند. هنگامی که عروق خونی کوچک آسیب میبینند انقباض عروقی فعال جهت جلوگیری از خونریزی اتفاق می افتد (به این انقباض عروقی وازوگانستریکشن vasoconstriction گویند) . این عمل حتی در غیاب روند انعقادی خونریزی را محدود مینماید. (حضور پلاکت ها برای کنترل خونریزی ضروری است). صدمه عروقی عروق بزرگ و متوسط (آرتویولها و ونولها) نیاز به ترمیم جراحی دارد و با مکانیزم های انعقاد خونریزی قطع نمیگردد. در عروق متوسط مکانیزم های انعقادی به طور کامل برای ایجاد لخته ثابت لازم است. 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 می کند. علت این امر آن است که این سلولها موادی مانند پروستاسایکلین و نیتریک اکساید (NO) ترشح می کنند که مهار کننده قوی پلاکت ها هستند. این دو ماده موجب وازودیلاتاسیون سلولهای عضله صاف رگ و در نتیجه افزایش جریان خون شده و میزان تماس پلاکت ها را به دیواره رگ به حداقل می رساند. هم چنین این دو ماده مانع از تجمع پلاکتی (aggregation) می شوند.

هنگامیکه سلولهای آندوتلیال و ماتریکس آن دچار ضایعه شوند و خون در جریان با ماتریکس زیر آندوتلیال (به خصوص کلاژن) تماس یافته و باعث فعال شدن پلاکت میگردد که همزمان با آن رگ دچار انقباض میگردد. تنگ شدن عروق احتمالاً ناشی از سرتونین و سایر مواد تنگ کننده عروقی است

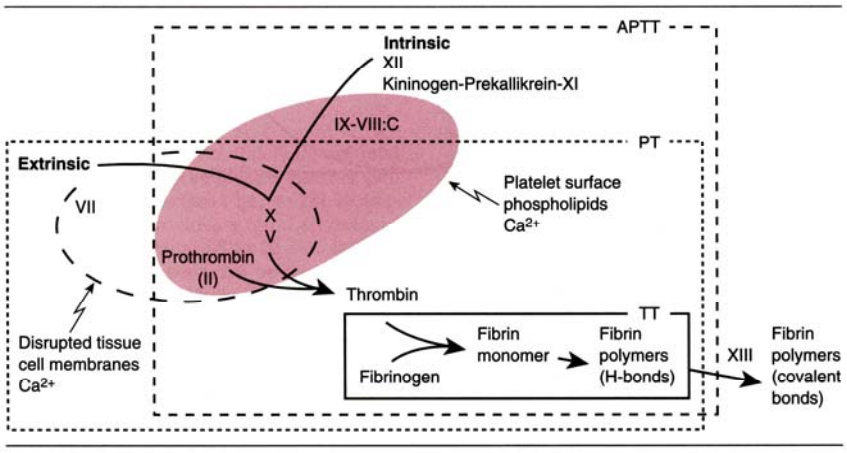
که از پلاکتهایی که به دیواره رگهای آسیب دیده می چسبند آزاد میشود. آندوتلیوم عروق مستقیماً توسط ٤ فاکتور هموستاز را فعال می کنند:

۱. به طور اولیه انقباض سریع عروق و کاهش جریان خون برای بیش از نیم ساعت باعث تماس بیشتر پلاکت ها و فعال شدن آنها و فاکتورهای انعقادی است.
۲. چسبیدن پلاکت ها به بافت همبند زیر آندوتلیال وتجمع پلاکتی باعث آزاد شدن ترومبوکسان A2 و سروتونین و اپی نفرین میشود.
۳. فعال شدن فاکتورهای انعقادی (راه داخلی، راه خارجی) باعث تشکیل فیبرین می گردد.
٤. با آزاد شدن پلاسمینوژن بافتی سیستم فیبرینولیتیک فعال شده و فیبرینولیز اتفاق می افتد.

در صورت وجود التهاب یا بیماری های عروقی و تخریب عروق سیستم انعقاد به طور ناصحیح فعال شده و به بافتها صدمه میرساند. عوالی که باعث عملکرد ناصحیح آندوتلیوم عروق میشوند شامل: مواد تنظیم کننده ایمنی (TNF و اینترلوکین I)، عفونت های ویروسی، توکسین باکتری ها، کلسترول و لیپوپروتئین های اکسیداتیو هستند.

II: پلاکت ها

در مورد چسبیدن پلاکت ها Adhesion به آندوتلیوم عروق و تجمع پلاکتی Aggregation و تشکیل توپ پلاکتی Platelet plag در قسمت عملکرد پلاکت ها به تفضیل بحث گردید.



شکل ۱-۲: پلاکت و انعقاد

III: ثبات لخته توسط فاکتورهای انعقادی

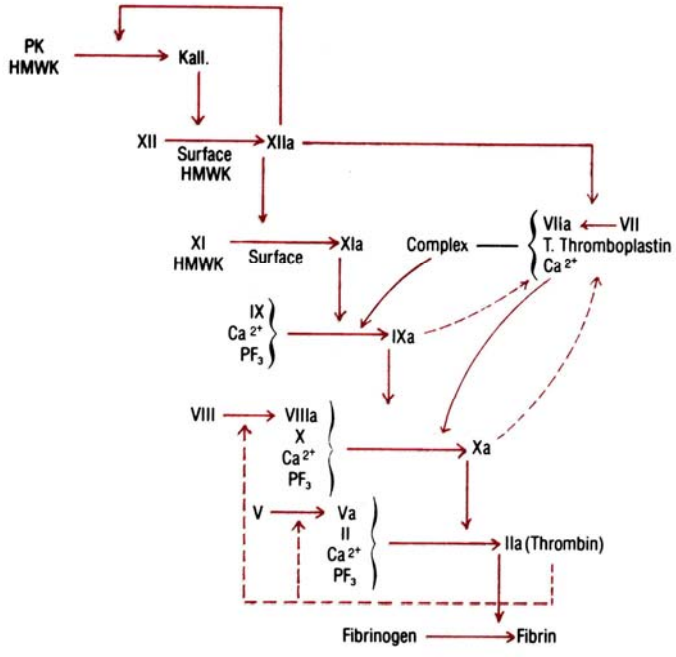
مکانیسم لخته شدن که مسئول تشکیل فیبرین است از طریق یک سری از واکنشها پیچیده و متوالی به انجام می رسد که در آن آنزیمهای غیر فعال به صورت فعال در می آیند و آنزیمهای فعال شده به نوبه خود سایر آنزیمهای غیر فعال را فعال میکنند. واکنش اصلی در لخته شدن خون تبدیل فیبرینوژن محلول

به فیبرین نامحلول (شکل ۲-۲) است. این روند از طریق آزاد شدن دو زوج پلی پپتید از هر مولکول 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 تورینه سست از رشته های 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 می شود. ترومبین یک آنزیم سرین پروتئاز 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 و ترومبین اعمال اضافی دیگری دارد که شامل فعال کردن پلاکتها، سلولهای آندوتلیال و لکوسیتها دارد. ترومبین هم چنین موجب فعال شدن فاکتورهای انعقادی شماره VIII،V و XI می شود و بصورت فیدبک مثبت تشکیل خود را تقویت میکند. ترومبین همچنین موجب فعال شدن فاکتور XIII می شود (شکل ۲-۲).

فاکتور X را می توان به وسیله واکنشهایی فعال کرد که از طریق یکی از دو مسیر یعنی یک مسیر داخلی و یک میسر خارجی به انجام می رسند.

مسیر داخلی: واکنش ابتدایی در مسیر داخلی تبدیل فاکتور XII غیر فعال به فاکتور XII فعال است. این تبدیل را که توسط کینینوژن با وزن مولکولی بالا و کالیکرین کاتالیز می شود می توان در خارج بدن به وسیله قرار دادن خون در معرض سطوح تر شونده دارای بار الکتریکی از قبیل شیشه و فیبرهای کلاژن ایجاد کرد. فعال شدن این فاکتور در داخل بدن هنگامی ایجاد می شود که خون در معرض فیبرهای کلاژن زیر آندوتلیوم رگهای خونی قرار می گیرد. آن گاه فاکتور XII فعال شده فاکتور XI غیر فعال را فعال می کند و فاکتور XI فعال شده فاکتور IX غیر فعال را فعال می کند.



شکل ۲-۲: آبشار انعقاد

فاکتور IX فعال شده با فاکتور VIII فعال یک کمپلکس تشکیل می دهد. فاکتور VIII هنگامی فعال می شود که از فاکتور فون ویلبراند مجزا می گردد. کمپلکس IX فعال شده و فاکتور VIII فعال شده فاکتور X را فعال می کند. فسفولیپیدهای آزاد شده از پلاکتهای تجمع یافته (PL) و یون کلسیم برای فعال شدن کامل فاکتور X ضروری هستند.

مسیر خارجی: این مسیر با آزاد شدن فاکتور بافتی (TF) آغاز می شود که یک مخلوط پروتئینی-فسفولیپیدی است که فاکتور VII را فعال می کند. TF و فاکتور VII فعال شده فاکتورهای IX و X را فعال می کنند. در حضور فسفولیپید پلاکتی، یون کلسیم، و فاکتور V فعال ، فاکتور X فعال شده تبدیل پروترومبین را به ترومبین کاتالیز می کند.

واکنش متقابل بین مسیرهای خارجی و داخلی

از شمای بالا برای سیستمهای داخلی و خارجی شروع کننده لخته شدن خون آشکار است که لخته شدن خون بعد از پاره شدن رگهای خونی توسط هر دو مسیر به طور همزمان شروع می شود. فاکتور بافتی مسیر خارجی را شروع می کند در حالی که تماس فاکتور XII و پلاکتها با کلاژن موجود در دیواره رگ مسیر داخلی را شروع می کند.

یک اختلاف بویژه مهم بین مسیرهای خارجی وداخلی آن است که مسیر خارجی می تواند یک ماهیت انفجاری داشته باشد و همین که شروع شد، سرعت وقوع آن فقط بوسیله مقدار فاکتور بافتی‌آزاد شده 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 ۱۵ ثانیه حادث گردد. مسیر داخلی دارای پیشرفت بسیار آهسته تری است و معمولاً نیاز به ۱ تا ۶ دقیقه زمان برای ایجاد لخته شدن دارد.

در تست های آزمایشگاهی انعقاد، بررسی مسیرهای داخلی و خارجی انعقاد که هر کدام منجر به تشکیل فاکتور X فعال می شوند بطور مجزا انجام می گیرد. (۱) باید متذکر شد که در شرایط داخل بدن این امر صدق نمی کند باین دلیل که فاکتور IX که یک فاکتور مسیر داخلی است می تواند توسط فاکتور VII که فاکتور مسیر خارجی است فعال شود (شکل ۲-۲) و لذا نمیتوان این دو مسیر را مجزا از یکدیگر محسوب نمود. از سوی دیگر بیمارانی هستند که بطور ارثی فاقد فاکتور XII و پری کالیکرئین و کینینوژن با وزن مولکولی بالا که فعال کننده مسیر داخلی می باشند، این بیماران مشکل خونروری ندارند و لذا اهمیت فیزیولوژیکی مسیر داخلی در هموستاز شک برانگیز است.

ساخت فاکتورهای انعقادی

فاکتورهای انعقادی پروتئین هایی هستند با ٤ مشخصه زیر :

۱. کمبود تمام فاکتوروها تمایل به خونریزی را زیاد میکند غیر از فاکتور XII و پری کالیکرین.
۲. صفات فیزیکی و شیمیایی فاکتوروها شناخته شده است.
۳. ساخت فاکتورها به پروتئین های دیگر غیر وابسته است.
٤. 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 آندوتلیال عروق و سلولهای سیستم رتیکلوآندوتلیال تولید میگردند.

فاکتورهای X, IX, VII, II (گروه پروترومبین) در طی مراحل ساخت وابسته به ویتامین K میباشند که در صورت کمبود ویتامین K کمبود ساخت فاکتور و اختلال انعقادی به وجود می آید. ویتامین K از منابع غذایی به دست آمده و اکثریت در روده توسط باکتری ها ساخته میشود. این گروه توسط وارفارین warfarin جلوگیری میشوند . به تفصیل خصوصیات فاکتور ها را می توان در جدول زیر مشاهده نمود .

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 ۱-۲: نام فاکتور های انعقادی

کمبودهای ارثی فاکتورهای انعقادی فرد را دچار خونریزی میکند. شایعترین کمبود فاکتور، کمبود فاکتور VIII است که همراه با فاکتور ون ویل براند در خون حرکت میکند و در صورت کمبود ارثی بیماری هموفیلی به وجود می آید که همراه با خونریزی در مفاصل است.

آقای ۴۰ ساله ای به علت سرطان روده جراحی شده است و قسمت اعظم روده برداشته شده است. چند ماه بعد دچار خونریزی شده است. مشکل بیمار چیست؟
این فرد به علت برداشتن روده دچار کمبود ویتامین K شده است بنابراین فاکتروهای انعقادی میزان کم شده است و سیستم انعقاد به درستی عمل نمی نمایند پس دچار خونریزی شده است.

دختر خانم ۱۰ ساله ای به علت خونریزی های مکرر از بینی و یر بند آمدن خونریزی از محل بریدگی مراجعه نموده است. در آزمایشات انجام شده تعداد پلاکت وی در حد طبیعی میباشد. مشکل ایشان چیست؟

در صورت اختلال در لخته شدن خون علاوه بر تعداد پلاکت ها عملکرد طبیعی آنها نیز لازم است. در صورت طبیعی بودن تعداد پلاکت ها باید عملکرد پلاکتی مورد بررسی قرار گیرد. (آنزیم ها و گلیکوپروتئین های سطحی)

IV: مکانیزم های ضد لخته شدن و فیبرینولیز

a-مکانیزم های ضد لخته شدن

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

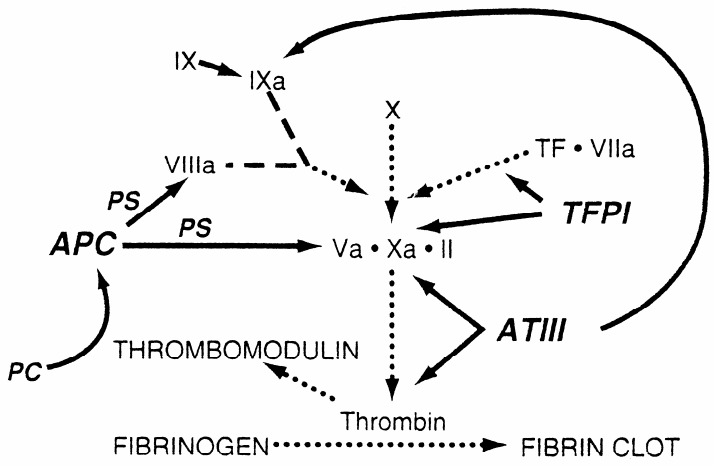
بمحض تشکیل توپ پلاکتی و تجمع فیبرین در داخل آن و پوشیده شدن قسمت آسیب دیده اندوتلیوم توسط میخ پلاکتی ، چندین مکانیسم محدود کننده انعقاد وارد عمل می شوند(شکل ۳-۲). این عوامل عبارتند از ۱- خنثی شدن عمل فاکتور بافتی – VIIa بوسیله ماده مهار کننده مسیر فاکتور بافتی TFPI ، ۲- خنثی شدن عمل ترومبین بوسیله آنتی ترومبین III (AT III) ، ۳- غیر فعال شدن فاکتورهای Va و VIIIa توسط پروتئین C فعال شده (APC) و کوفاکتور آن پروتئین S ، ٤- حل شدن لخته فیبرین توسط ماده فعال کننده پلاسمینوژن بافتی t-PA و اوروکیناز .

مهار کننده مسیر فاکتور بافتی TFPI از سلولهای اندوتلیال ترشح شده و علاوه بر مهار مسیر فاکتور بافتی (TF-VIIa) فاکتور X فعال شده را نیز غیر فعال می کند (شکل ۳-۲).

ترومبینی که جذب رشته های فیبرین نمی شود به زودی با آنتی ترومبین III ترکیب شده بعد از ۱۲ تا ۲۰ دقیقه بعد غیر فعال میگردد.

آنتی ترومبین III یک مهار کننده 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 می شود. هپارین یک ماده ضد انعقادی طبیعی بوده و مخلوطی از پلی ساکاریدهای سولفاته با وزنهای مولکولی به طور متوسط ۱۵۰۰۰ تا ۱۸۰۰۰ است. فاکتورهای انعقادی که مهار می شوند عبارتند از فاکتورهای IX، X و XI (شکل ۳-۲).

آندوتلیوم رگهای خونی نیز نقش فعالی در جلوگیری از گسترش لخته ها به داخل رگهای خونی طبیعی بازی میکند. تمام سلولهای آندوتلیال به استثنای سلولهای آندوتلیال در مویرگهای مغزی ترومبومودولین، که یک پروتئین گیرنده ترومبین است را تولید می کنند و آن را در سطح خود عرضه می کنند. در جریان خون ترومبین یک ماده انعقادی است که فاکتورهای V و VIII را فعال می کند اما هنگامی که به ترومبومودولین می چسبد بصورت یک ماده ضد انعقادی در می آید زیرا مجموعه ترومبودولین- ترومبین ، پروتئین C را فعال می کند. (APC) (شکل ۳-۲) . پروتئین فعال شده همراه با کوفاکتور خود یعنی پروتئین PS فاکتورهای Va و VIIIa را غیر فعال می سازد. پروتئین S عمل APC را تقویت می کند و وابسته به عمل ویتامین K می باشد.



شکل ۳-۲: مسیرهای ضد انعقادی داخل بدن – فعال شدن آبشار لختـه بوسیله عمل آنتی ترومبین III(ATIII) که موجب مهار Xa و ترومبین می شود و نیز بوسیله عمل ماده مهار کننده مسیر فاکتور بافتی (TFPI) که علاوه بر مهار TF-VIIa فاکتور Xa را غیر فعال می کند مهار می شود. مجموعه کمپلکس ترومبین- ترومبولودولین، پروتئین C (APC) را فعال می کند که همراه با پروتئین S(PS) فاکتورهای Va و VIII را شکسته و غیر فعال می کنند.

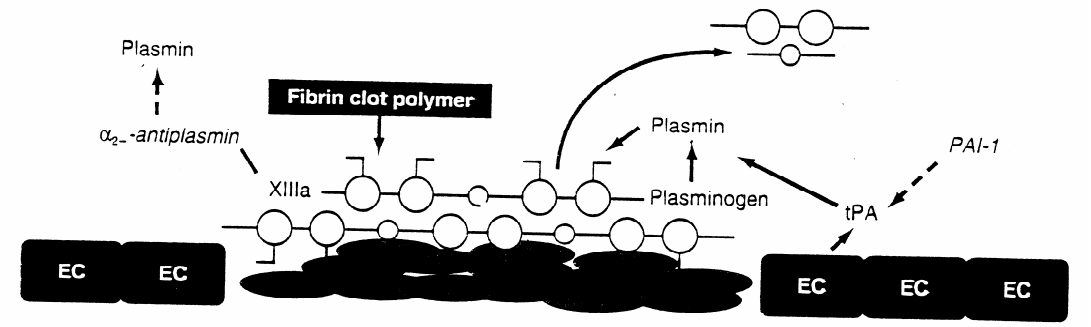
b-سیستم فیبرینولیز

پلاسمین (فیبرینولیزین) بخش فعال سیستم فیبرینولیتیک را تشکیل می دهد. این آنزیم فیبرین و فیبرینوژن را تجزیه کرده و موادی موسوم به فرآورده های تجزیه فیبرینوژن (FDP) تولید میکند که ترومبین را مهار می کنند. پلاسمین به وسیله عمل ترومبین و یک اکتیواتور پلاسمینوژن بافتی (t-PA) از پیشاهنگ غیر فعال خود یعنی پلاسمینوژن تشکیل می شود (شکل ٤-۲). پلاسمینوژن همچنین توسط اکتیواتور پلاسمینوژن اوروکینازی (u-PA) فعال می شود.

رسپتورهای پلاسمینوژن روی سطح بسیاری از انواع مختلف سلولها وجود دارند و روی سلولهای آندوتلیال به وفور یافت می شوند. هنگامی که پلاسمینوژن به رسپتورهای خودچسبید فعال می شود و لذا دیواره رگهای خونی سالم مکانیسمی پیدا کرده اند که از تشکیل لخته جلوگیری می کند.

همانطور که در شکل ٤-٢ نشان داده شده است فعالیت فیبرینولیتیک داخل رگ در اثر یک تعادل بین فعال کننده های پلاسیمنوژن مانند t-PA و u-PA از یکطرف و مهار کننده های آن مانند مهار کننده اکتیواتور پلاسمینوژن -1 (PAI-1) و α_2 آنتی پلاسمین از سوی دیگر انجام می گیرد. تنظیم عمل فیبرینولیز در سطح اندوتلیال انجام می گیرد. ماده PAI-1 نسبت به t-PA بمقدار زیادتری در جریان خون وجود دارد و عمل t-PA رامهار می کند، مهار پلاسمین توسط α_2 آنتی پلاسمین انجام می شود.

در محل ضایعه رگ و تشکیل توپی هموستاتیک که شامل پلاکتها و رشته های فیبرین می باشد، لخته در اثر فاکتور XIII فعال، محکم می شود(شکل ٤-٢). فاکتور XIIIa همچنین به α_2 آنتی پلاسمین متصل می شود تا لخته را از فیبرینولیز توسط پلاسمین حفظ کند. در همان حال اندوتلیوم سالم مجاور، ماده فعال کننده پلاسمینوژن بافتی را ترشح می کند (t-PA) . این ماده با غیرفعال کردن PAI-1 ، پلاسمینوژن مربوط به لخته را به پلاسمین تبدیل می کند که در نهایت منجر به تجزیه لخته و آزاد شدن پپتیدهای محلول فیبرین و D- دایمر (D-dimer) می شود. وجود D- دایمر در جریان خون نشان دهنده فیبرینولیز فعال است. ماکروفاژها نیز عمل فیبرینولیز انجام می دهند اما از طریقی دیگر یعنی پروتئولیز لیزوزومی است که شامل پلاسمین نمی شود.



شکل ٤-٢: تعادل بین تشکیل لخته و فیبرینولیز – فاکتور XIII فعال موجب محکم شدن لخته در ناحیه آسیب دیده رگ می شود. آنتی پلاسمین α_2 و ماده مهار کننده اکتیواتور پلاسمینوژن (PAI-1) موجب حفظ- لخته شده و از سوی دیگر ماده فعال کننده پلاسمینوژن بافتی (tPA) که از اندوتلیال سالم ترشح می شود موجب تبدیل پلاسمینوژن به پلاسمین و در نهایت تجزیه پلی مرهای فیبرین می شود. وجود D – دایمر فیبرین در جریان خون نشان دهنده فیبرینولیز می باشد.

اختلالات هموستاز

۱. اختلال عملکرد پلاکتها

اختلال عملکرد پلاکتها اکثراً ارثی بوده و گاهاً اکتسابی می باشد. بیماریهای ارثی می تواند به علت اختلال گیرنده های پلاکتی مانند برنارد سولیر(کمبود گیرنده Ib/IIa) یا گلانزمن (کمبود گیرنده IIb/IIIa) یا به علت اختلالات گرانولهای پلاکتی باشد. اختلالات عملکرد اکتسابی پلاکتها معمولاً به علت

مصرف داروها (آسپرین) بوده یا همراه بیماریهای خونی (ترومبوسیتوزیس اولیه Essential Thrombocythemia) و لوسمی ها دیده می شود.

اختلال عملکرد پلاکتی و بررسی تجمع پلاکتی با آزمایش Platelet Aggregation test تشخیص داده می شود . لیکن عموماً در صورت خونریزی با اینکه تعداد پلاکت ها کم نیست نیاز به تزریق پلاکت دارند.

b: اختلال مرحله دوم هموستاز

در مرحله دوم هموستاز فعال شدن فاکتورهای انعقادی منجر به ایجاد ترومبوز (لخته) می شود این لخته ابتدا سست و کم دوام بوده و توسط فاکتور XIII تبدیل به لخته بادوام می شود. لخته توسط سیستم فیبرینولیز در عرض چند روز حل شده و مسیر رگ مجدداً باز می شود. در صورت کمبود فاکتورهای انعقادی ایجاد لخته مختل شده و در صورت کمبود فاکتور XIII لختهٔ تولید شده به فرم سست و کم دوام بوده و سریعاً توسط سیستم فیبرینولیز حل می شود . در این موارد، بیمار مستعد خونریزی بوده و با فاصله چند ساعت تا چند روز بعد از تروما خونریزی می کند. درصورتیکه 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 (Hyper fibrinolysis) حل شده و خونریزی چند ساعت تا چند روز بعد از تروما بوجود می آید.

کمبود فاکتورهای انعقادی می تواند مادرزادی یا اکتسابی باشد . موارد مادر زادی معمولاً کمبود یک فاکتور وجود دارد، ندرتاً دو یا چند فاکتور به طور مادرزادی دچارکمبود می باشند. موارد شایع کمبود فاکتورهای انعقادی مادرزادی شامل کمبود فاکتور VIII ، IX که بوده و وابسته به کروموزوم X می باشد. بنابراین در افراد مذکر دیده شده و افراد مؤنث فامیل به عنوان ناقل عمل می کنند. کمبود فاکتور XII از نظر بالینی منجر به خونریزی نمی شود هر چند از نظر آزمایشگاهی و در لوله آزمایش فاکتور XII جهت ایجاد لخته لازم می باشد لیکن کمبود آن علائم خونریزی نمی دهد.

کمبود ارثی فاکتور XI، VII ، X، II ، V ، I به ندرت دیده شده و این بیماران در ریسک خونریزی می باشند. کمبود ارثی فاکتور XIII منجر به خونریزی با تاخیرمی شود و ازعلائم 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 مورد نیاز است.

کمبودهای اکتسابی فاکتورهای انعقادی به طور شایع در بیماران مبتلا به نارسائی کبد، کمبود ویتامین K ، مصرف داروهای مهار کننده ویتامین K ، مصرف بیش از حد فاکتورهای انعقادی مانند DIC ، رقیق شدن فاکتور، مانند تزریق مقدار فوق العاده زیاد خون در مدت بسیار کوتاه، دیده می شود. در این بیماران معمولاً چندین فاکتور کم بوده، لیکن شدت کمبود فاکتور VII بیش از فاکتورهای دیگر می باشد.

جهت تعیین نوع و علت اختلال انعقادی، پزشک با توجه به سابقه بیماری ، سابقه فامیلی، مصرف دارو، علائم دیگر بیمار، با تکیه بر علائم بیماریهای همراه ، اقدام به درخواست آزمایش می کند. گاهی اوقات

نیاز به درمان فوری می باشد در این موارد پس از گرفتن نمونه های لازم اقدام به تزریق پلاسما، تزریق فاکتورهای خالص انعقادی، تجویز ویتامین K تجویز مهارکننده های فیبرینولیز می شود. در صورت تشخیص قطعی ، درمان براساس نوع بیماری و شدت آن انجام می گردد. فرم خالص شدهٔ بعضی از فاکتورهای انعقادی مانند VIII ، VII تولید شده است و جهت درمان در بازار وجود دارد .

پسر بچه ۲ ماه به علت خونریزی از محل ختنه مراجعه نموده ، او امروز صبح ختنه شده و تا کنون مشکلی نداشته است . پسر خاله بیمار کمبود فاکتور VIII یا بیماری هموفیلی دارد . تشخیص شما چیست ؟

نظر به اینکه پسرخاله بیمار هموفیلی دارد و انتقال بیماری هموفیلی وابسته به کروموزوم X است احتمالاً مادر کودک ناقل ژن هموفیلی است و فرزند پسر مبتلا به بیماری هموفیلی می گردد.

ترومبوآمبولی ها

سیستم هموستاز وظیفه حفظ سیلان خون را به عهده دارد. در صورت خونریزی سیستم هموستاز با ایجاد لخته مانع خونریزی می شود. فعالیت بیش از حد سیستم هموستاز منجر به ایجاد لخته نابجا شده و عوارضی را به وجودمی آورد. فاکتورهای موثر در ایجاد لخته (نابجا) شامل صدمه به اندوتلیال عروق، استاز جریان خون و پر فعالیتی سیستم انعقاد (Hypercoagulopathy) می باشد.

صدمه به عروق بدنبال تروما، و اسکولیتها، التهابات، عوامل ایمونولوژیک و ..... دید ه می شود. استاز خون در بیماران مبتلا به نارسائی قلب ، نارسائی عروق وریدی، کم تحرکی، استراحت مطلق و طولانی، مسافرت طولانی و .... دیده می شود. پرفعالیتی سیستم انعقاد بسیار پیچیده بود و فقط در دهه های اخیر توانائی تشخیص آن بوجود آمده است. اختلال و موتاسیون در فاکتورهای انعقادی ، کمبود فاکتورهای ضد انعقاد، افزایش فعالیت فاکتورهای انعقادی ثانویه به بیماریها (بدخیمی، حاملگی، مصرف OCP)می تواند منجر به پرفعالیتی سیستم انعقاد گردد.

به ایجاد لخته (نابجا) درعروق ترومبوز گفته می شود اگر ترومبوز فوق از محل اولیه جدا شده و در مسیرجریان خون به ارگانهای دیگر برسد آمبولی ایجاد می شود. آمبولی ناشی از ترومبوز وریدها در شریان ریوی بوده و منجر به آمبولی ریه می شود.

بیماران مبتلا به ترومبوز وریدی علائم افزایش فشار وریدی در سمت دیستال ورید، ادم، تورم، گرمی و درد عضو مبتلا را داشته و گاهی در موارد شدید کاهش جریان خون شریانی به وجود آمده و عضو مبتلا سرد و رنگ پریده می شود که بسیار خطرناک است.

ترومبوز وریدهای سطحی نیاز به درمان ضد انعقاد ندارند و ترومبوز وریدهای عمقی برحسب مورد ممکن است نیاز به درمان ضد انعقاد داشته باشند. درمان با داروهای ضد انعقاد مانع گسترش ترومبوز می شود لیکن جهت انحلال ترومبوز باید از داروهای ترومبولیتیک استفاده نمود که اندیکاسیون های خاص خود را دارند.

ترومبوز ها یک مشکل بزرگ کلینیکی را تشکیل می دهند . ترومبوزها به ویژه درنقاطی که در آنجا جریان خون موجب می شود که فاکتورهای انعقادی فعال شده به جای شسته شدن در آنجا تجمع یابند. ترومبوزها همچنین در رگهایی از قبیل شریانهای کرونر مغزی در نقاطی که در آنجا انتیما به وسیله پلاکهای آرتریوسکلروزی آسیب دیده و روی نواحی آسیب دیده آندوکارد ایجاد می شوند. ترومبوزها به کرات جریان خون شریانی رابه اندامی که در آن تشکیل می شوند مسدود می سازند

فقدان مادرزادی پروتئین C منجر به انعقاد داخلی رگی کنترل نشده و به طور عموم مرگ در شیرخوارگی می گردد. اگر این حالت تشخیص داده شده 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 می شود که مانع از این می گردد که پروتئین C فعال شده بتواند این فاکتور را غیر فعال کند. موتاسیونهای پروتئین S و آنتی ترومبین III که بروز ترومبوز را افزایش می دهند نیز گزارش شده اند، اماشیوع کمتری دارند.

آزمایشهای انعقاد خون

بیمارانی که سابقه خونریزی دارند جهت بررسی سیستم هموستاز میتوان از آزمایشات زمان خون روش Bleeding time و زمان پروترومبین Prothrombine time (PT) و زمان ترومبوپلاستین بافتی Activated partial thromboplastin time (APTT) استفاده میگردد. بررسی های تکمیلی دیگر شامل اندازه گیری فاکتورها و فاکتور ون ویل براند همچنین عملکرد پلاکتی میباشد.

a: زمان خونروش Bleeding Time (BT)

زمان خونریزی عملکرد پلاکت و واکنش متقابل آن با دیواره عروق را بررسی میکند. معمولاً با یک شکاف پوستی استاندارد ، زمان لازم برای بند آمدن خونریزی به فاصله هر ۳۰ ثانیه بررسی میگردد. زمان لازم معمولاً بین ۸ – ٤ دقیقه است.

b: زمان پروترومبین Prothrombin Time (PT)

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

خونی که از بیمار گرفته می شود بلافاصله اکسالاته می شود تا هیچ مقداری از پروترومبین نتواند به ترومبین تبدیل شود. درمرحله بعد مقدار زیادی یون کلسیم و فاکتور بافتی به طور ناگهانی با خون اکسالاته مخلوط می شود. یون کلسیم اثر اکسالات را خنثی می کند وفاکتور بافتی، واکنش تبدیل پروترومبین به ترومبین را از راه مسیر خارجی لخته شدن فعال می کند. زمان لازم برای انجام انعقاد موسوم به زمان پروترومبین (PT) است زیرا مدت این زمان به طور عمده توسط غلظت پروترومبین تعیین می شود. زمان پروترومبین طبیعی تقریباً ۱۲ ثانیه است. تعیین زمان پروترومبین برای بررسی

مسیر خارجی مورد استفاده قرار می گیرد. 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. بعلت اینکه بغیر از فاکتور V سایر فاکتورهای ذکر شده وابسته به ویتامین K هستند لذا PT آزمایش مناسبی برای موثر بودن اثر وارفارین محسوب میشود

c: زمان ترومبوپلاستین فعال شده *(APTT) Activated Partial Thromboplastin Time*

از این آزمایش برای بررسی عوامل مسیر داخلی انعقاد یعنی پری کالیکرین، کینوژن با وزن ملکولی (HMWK) فاکتورهای VIII, IX, XI, XII و کمبود فاکتورهای مسیر مشترک یعنی V ، X و پروترومبین استفاده می شود. البته همانطور که ذکر شد کمبودPK ، HMWK و XII موجب خونریزی نمی شود. 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 در حضور یون کلسیم و فسفولیپید به خون اکسالاته اضافه شده سپس زمان انعقاد به همان روش زمان پروترومبین تعیین میگردد.

فردی به علت خونریزی غیر طبیعی مراجعه کرده است؟ آزمایشات وی PTT طولانی تر از طبیعی وPT نرمال می باشد کمبود کدام یک از فاکتورهای انعقادی عامل خونریزی نمی باشد.

کمبود هرکدام از فاکتورهای VIII، IX ، XII، XI فوق منجر به طولانی شدن PTT وPT نرمال می شود لیکن کمبود فاکتور XII با خونریزی غیر طبیعی همراه نمی باشد. بنابراین کمبود فاکتور XII عامل خونریزی این بیمار نمی باشد.

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. کدام مرحله از هموستاز در این بیمار مختل است؟

همانطورکه می‌دانیم هموستاز دومرحله دارد. بیمارانی که دچار اختلال مرحله اول می‌باشند بافاصله زمانی چندین ثانیه تا چندین دقیقه بعد از تروما (جراحی) خونریزی می کنند. بیمارانی که اختلال مرحله دوم هموستاز (فاکتورهای انعقادی) دارند با فاصله زمانی چندین دقیقه تا چندین ساعت بعد از تروما (جراحی) خونریزی می کنند. بنابراین بیمار فوق دچار اختلال مرحله دوم هموستاز می باشد.

جلوگیری از انعقاد خون در خارج از بدن

اگر چه خونی که از بدن خارج می شود و دریک لوله آزمایش شیشه ای نگاهداری می شود به طور طبیعی در حدود ۶ دقیقه لخته می شود، خون جمع شده در یک محفظه پوشیده از سیلیکون siliconized غالباً تا یک ساعت یا بیشتر منعقد نمی گردد. دلیل این تاخیر در منعقد شدن خون آن است

که پوشاندن سطوح محفظه با سیلیکون از فعال شدن تماسی پلاکتها و فاکتور XII که دو اثر اصلی هستند که باعث شروع مکانیسم داخلی انعقاد خون می شوند جلوگیری می کند. 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 بدن و هم در داخل بدن به کار برد هپارین بویژه 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 درخون 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 اکسالات که به مقدار بسیار کم با نمونه ای از خون مخلوط شوند موجب رسوب اکسالات کلسیم از پلاسما شده و از این راه غلظت یون کلسیم را آن قدر کاهش می دهند که انعقادخون دچار وقفه می شود.

سایر موادی که کلسیم را غیر یونیزه می کنند و برای جلوگیری از انعقاد خون به کار می روند، سیترات سدیم، آمونیوم یا پتاسیم هستند. یون سیترات بایون کلسیم در خون ترکیب شده و یک ترکیب غیر یونیزه کلسیم تشکیل می دهد و فقدان یون کلسیم از انعقاد خون جلوگیری می کند. مواد ضد انعقادی سیتراتی مزیت مهمی نسبت به موادضد انعقادی اکسالاتی دارند زیرا اکسالات برای بدن سمی است در حالی که مقادیر متوسط سیترات را می توان به طور داخل وریدی تزریق کرد. بعد از تزریق ، یون سیترات در ظرف چند دقیقه بوسیله کبد از خون گرفته شده و یا با پلیمریزاسیون به گلوکز تبدیل می گردد و یا مستقیماً برای تولید انرژی متابولیزه می شود. درنتیجه ، پانصد میلی لیتر خونی راکه 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 با مقادیر زیادی خون یا پلاسمای سیتراته با سرعت بیش از حد (در طرف جزیی 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 براثر تشنج گردد.

داروهای ضد انعقاد

در بعضی حالات ترومبوآمبولیک بهتر آن است که روند انعقاد به تاخیر انداخته شود مواد ضد انعقادی مختلفی برای این منظور تهیه شده اند. موادی که از نظر کلینیکی مفید تر از همه هستند عبارتند از: هپارین و کومارینها

a – هپارین

همانطور که در بالا اشاره شد هپارین یک ماده ضد انعقادی است که بطور طبیعی در بدن یافت می‌شود وعمل آنتی ترومبین III را تسهیل می کند. هپارین همچنین کی کوفاکتور برای آنزیم لیپوپروتئین لیپاز (فاکتور صاف کننده) به شمار می رود. پروتئین فوق العاده قلیایی پروتامین یک کمپلکس غیر قابل برگشت با هپارین تشکیل می دهد و در کلینیک برای خنثی کردن هپارین به مصرف می رسد. قطعات با وزن مولکولی پایین با وزن مولکولی متوسط ۵۰۰۰ توسط دیپلیمریزاسیون هپارین

تجزیه نشده تولید شده اند و این هپارینهای با وزن مولکولی پایین مصرف کلینیکی روز افزونی پیدا کرده اند زیرا نیمه عمر طولانی تر دارند و پاسخ ضد انعقادی قابل پیش بینی تری از هپارین تجزیه نشده تولید می کنند.

هپارین تجارتی از چندین بافت مختلف حیوانات استخراج می گردد و تقریباً به شکل خالص تهیه می‌شود. تزریق مقادیر نسبتاً کم یعنی ۰/۵ تا ۱ میلیگرم برای هر کیلوگرم وزن بدن موجب می شود که زمان لخته شدن خون از مقدار طبیعی حدود۶ دقیقه به ۳۰ دقیقه یا بیشتر افزایش یابد. علاوه بر آن، این تغییر زمان لخته شدن به طور آنی انجام می شود و بدین وسیله بلافاصله از توسعه بیشتر حالت ترومبوآمبولیک جلوگیری می کند یا آن را آهسته می سازد.

عمل هپارین تقریباً ۱/۵ تا ٤ ساعت طول می کشد. هپارین تزریق شده بوسیله آنزیمی در خون موسوم به هپاریناز منهدم می شود.

b –کومارینها

هنگامی که یک کومارین از قبیل وارفارین به بیماری داده می شود غلظت پلاسمایی پروترومبین و فاکتورهای VII، IX و X که همگی بوسیله کبد تشکیل می شوند شروع به کاهش می کند و این موضوع نشان می دهد که وارفارین یک اثر تضعیف کننده قوی روی تشکیل این مواد توسط کبد دارد. وارفارین بوسیله رقابت با ویتامین K بر سر محلهای واکنشی در روندهای آنزیمی برای تشکیل پروترومبین و سه فاکتور انعقادی دیگر، موجب این اثر می شود و از این راه عمل ویتامین K را بلوکه می کند.

بعد از تجویز مقدار موثر وارفارین، فعالیت انعقادی خون در پایان ۱۲ ساعت به ۵۰ درصد طبیعی و در پایان ٢٤ ساعت به ۲۰ درصد طبیعی می رسد. 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 کومارین، انعقاد خون به حال طبیعی باز می گردد.

فردی بدنبال مصرف بیش از حد وارفارین، دچار خونریزی شدید و کشنده شده است، جهت درمان این بیمار چه راه حلی پیشنهاد می کنید؟

همانطور که می دانیم بعد از قطع وارفارین چندین روز اثر آن باقی می ماند بنابراین قطع وارفارین به تنهائی برای این بیمار کافی نمی باشد. تجویز Vit K در عرض چندین ساعت می تواند اثر وارفارین را خنثی کند ولی چون بیمار خونریزی شدید و کشنده دارد بنابراین با تجویز فاکتورهای انعقادی (FFP)خونریزی کنترل می شود و همزمان با آن VitK نیز باید تجویز بشود.

فصل سوم

گروههای خونی

انتقال خون و پیوند بافت

۱) گروه‌های خونی و انتقال خون

۲) پیوند بافت

گروه‌های خونی و انتقال خون

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 (Karl Landsteiner)، 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 قاطع نتوانست از این واکنش‌ها جلوگیری نماید. در سال‌های بعد، به تدریج سایر آنتی‌ژن‌ها و گروه‌های خونی مانند kidd، MNS، P، Rh، Lewis، Duffy، و Kell نیز کشف شدند. تاکنون، بیش از ۷۰۰ آنتی‌ژن اریتروسیتی شناخته شده‌اند که در ۲۹ سیستم گروه خونی، سازماندهی شده‌اند (جدول ۱-۳). 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.

جدول ۱-۳) ترمینولوژی ژن‌های سیستم های گروه‌های خونی و محصولات ژن‌ها

Traditional nomenclature		ISBT* nomenclature		ISGN** nomenclature	
Name	Symbol	Symbol	Number	Gene	Chromosome
ABO	ABO	ABO	001	ABO	9q34.1
MNS	MNSs	MNS	002	GYPA GYPB GYPE	4q28.2
P	P_1	P_1	003	α4GalT1	22q13
Rh	Rh	RHD RHCE	004	RHD RHCE	1p36.1
Lutheran	Lu	LU	005	LU	
Kell	K	KEL	006	KEL	7q33
Lewis	Le	LE	007	FUT3	19p13.3
Duffy	Fy	FY	008	DARC	1q22
Kidd	Jk	JK	009	SLC14A1	18q11
Diego	Di	DI	010	SLC4A1	17q12
Yt	Yt	YT	011	ACHE	7q22
Xg	Xg	XG	012	XG	Xp22.3
Scianna	Sc	SC	013	HERMAP	1p34
Dombrock	Do	DO	014	ART4	12p13.2
Colton	Co	CO	015	AQP1	7p14
Landsteiner-Wiener	LW	LW	016	LW	19p13.3
Chido/Rodgers	Ch/Rg	CH/RG	017	C4A, C4B	6p21.3
Hh	Hh	H	018	FUT1	19q13.3
Kx	Kx	XK	019	XK	Xp21.1
Gerbich	Ge	GE	020	GYPC	2q14
Cromer	Cromer	CROM	021	DAF	1q32
Knops	Kn	KN	022	CR1	1q32

Indian	In	IN	023	CD44	11p13
Ok	Ok	OK	024	CD147	19p13.3
Raph	Raph	MER2	025	MER2	11p15.5
John Milton Hagen	JMH	*JMH*	026	SEMA-L	15q22.3
I	I	I	027	IGnT	6p24
Globoside	Gb4	GLOB	028	β3GAlT3	3q25
GIL	GIL	GIL	029	AQP3	9p13

*International Society of Blood Transfusion
**International System for Human Gene Nomenclature

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[1].

٤) 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 (histo-blood group antigens) می‌گویند. این آنتی‌ژن‌ها مانند مجموعه آنتی‌ژن‌های اصلی سازگاری بافتی (MHC)، 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 (Matching) کامل و دقیق مورد و شاهد (Cases and Controls) می‌باشد. در واقع می توان گفت علاوه بر نقش فیزیولوژیک آنتی‌ژن‌های گروه‌های خونی، بعضی از این آنتی‌ژن‌ها

---

[1] **توضیح:** 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؛ HLA Typing) از طریق انجام آزمایش

ب) استفاده از روش انگشت‌نگاری DNA (DNA Fingerprinting) 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 $۱۰^{-۹}$ تا $۱۰^{-۶}$ است که احتمال بسیار ناچیزی می‌باشد. روش انگشت‌نگاری DNA، اولین بار در سال ۱۹۸۴ توسط پروفسور آلک جفریز (Alec Jeffreys) در دانشگاه لیسستر (Leicester) انگلستان ابداع شد 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.

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 کلرا (Cholera)، 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٪ اکثر جمعیت‌ها، به دلیل وقوع جهش در ژن فوکوزیل ترانسفراز-۲ (Fucosylatransferase-2)، 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* (*Escherichia coli*) 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 پیلی های (Pili) 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. 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 (Pyelonephritis) حاد می‌باشند. جالب‌ترین شکل همراهی گروه‌های خونی، ارتباط گروه خونی دافی (Duffy) با استعداد ابتلا به مالاریای ناشی از آلودگی با *پلاسمودیوم ویواکس* (*Plasmodium vivax*) است. این انگل، آنتی‌ژن گروه خونی دافی را بعنوان گیرنده ای برای تهاجم به اریتروسیت ها، مورد استفاده قرار می‌دهد. آنتی‌ژن گروه خونی دافی، یک گیرنده کموکایینی است. اکثر افریقایی های ساکن در sub-Saharan، فاقد گروه خونی دافی هستند

زیرا برای موتاسیون در پروموتر (promoter) 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 (Thrombosis)، 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 (peptic ulcers) 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 (Forssmann) 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 ازبین‌بردن سلول‌های اولیه سرطانی نقش دارد. بنابراین، فقدان این آنتی‌بادی، زمینه را برای رشد این سلول‌ها فراهم می‌کند.
- نقش شاخص‌های الیگوساکاریدی آنتی‌ژن‌های یکی از گروه‌های فرعی خونی به نام لوئیس (Lewis) در ایجاد واکنش‌های التهابی نشان داده شده است. این قندها، در ساختمان ملکول‌های چسبان (ملکول‌های چسبنده) (Adhesion Molecules) در سطح نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها شرکت دارند. این سلول‌ها برای خروج از مویرگ‌ها و ورود به بافت ملتهب، از طریق ملکول‌های چسبان، خود را به محل حادثه می‌رسانند. نوزادانی که فاقد آنتی‌ژن Lex سیستم گروه خونی لوئیس هستند، مبتلا به به نوعی نقص ایمنی به نام نقص ایمنی ملکول‌های چسبان (Leukocyte Adhesion Deficiency Syndrome; LAD Syndrome) می‌باشند. این بیماران، مکرراً به عفونت مبتلا می‌شوند.

سیستم گروه خونی ABO

خلاصه

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 (Isoagglutinogen) 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.

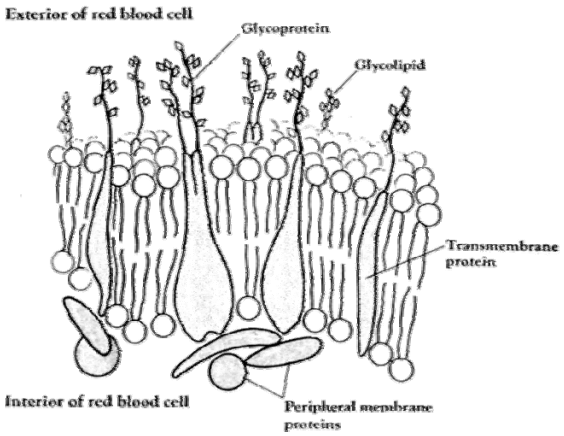
هشتاد درصد آنتی‌ژن‌های گروه خونی ABO، از گلیکوپروتئین و ۲۰٪ آنها، از گلیکولیپید درست شده‌اند. ژن‌های مربوط به آنتی‌ژن‌های گروه خونی ABO، به طور غیر مستقیم (از طریق کدکردن آنزیم‌ها)، شکل‌گیری این آنتی‌ژن‌ها را تحت کنترل دارند.

مراحل شکل‌گیری آنتی‌ژن‌های سیستم گروه خونی ABO

کلیات

در سطح خارجی و غشای گلبول‌های قرمز انسان، زنجیره‌های گلیکوپروتئینی و گلیکولیپیدی وجود دارند (شکل ۱-۳). در این ساختمان‌ها، زنجیره‌های پلی ان- استیل لاکتوزآمین (poly-*N*-acetyllactosamine)، 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، Glycan) هستند. این قندها، توسط آنزیم‌های گلیکوزیل ترانسفراز (Glycosyltransferases)، 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.



شکل ۱-۳) موقعیت گلیکوپروتئین‌ها و گلیکولیپیدها بر روی گلبول‌های قرمز

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 آللی (Allelic) و مستقل از یکدیگر عمل می‌کنند و دارای جایگاه ژنی (Locus) 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.

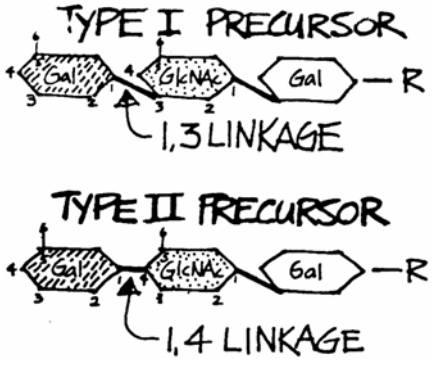
مراحل سنتز آنتی‌ژن‌های A، B و H

ژن *H*

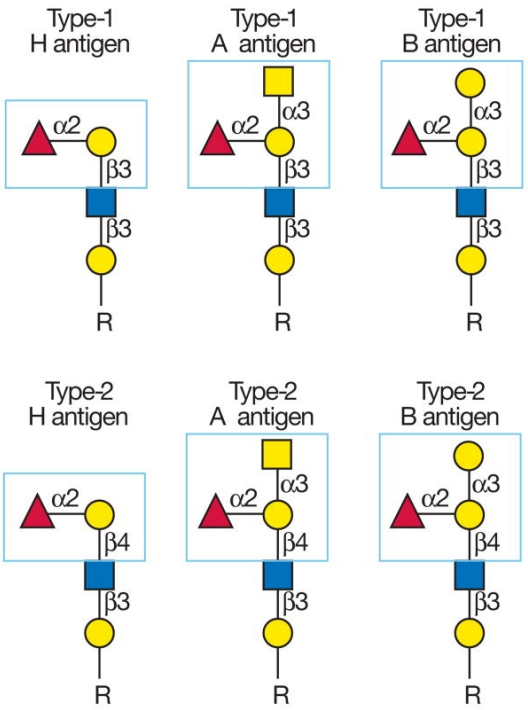
ژن *H*، آنزیم *H* α1–2FucT را کد می‌کند. این آنزیم که در پیش‌سازهای گلبول‌های قرمز عرضه می‌شود، قند فوکوز را به قند گالاکتوز (مستقر در انتهای زنجیره‌های گلیکوپروتئینی یا گلیکولیپیدی موجود بر سطح گلبول‌های قرمز) منتقل می‌کند. به الیگوساکاریدی که به این ترتیب به دست می‌آید (مجموعهٔ قند گالاکتوز و فروکتوز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

زنجیره الیگوساکاریدی ماده H، بر اساس اتصال کربن شماره یک گالاکتوز انتهایی به کربن شماره ۳ یا ٤ 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 ٤ باشد، آن ساکارید را پیشتاز زنجیره H نوع ۲ می‌گویند (شکل ۲-۳). 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 ۳-۳).

ژن *H*، دارای الل‌های H و h می‌باشد. الل H، یک نوع آنزیم فوکوزیل ترانسفراز را کد می‌کند؛ ولی الل h آنزیم فعالی را کد نمی‌کند. الل H در برابر الل h، غالب است. اکثر افراد، دارای حداقل یک الل 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 الل H می‌باشد (ژنوتایپ h/h). در این موارد، آنتی‌ژن H در سطح گلبول‌های قرمز این افراد ساخته نمی‌شود.



شکل ۲-۳) پیوند بین کربن قندهای ماده اولیه H، که موجب تشکیل آنتی‌ژن‌های H نوع ۱ و ۲ می‌شود.



شکل ۳-۳) 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.

ژن *Se*

ژن *Se* یا ژن ترشحی (Secretor) 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٪ 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٪ 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 (Nonsecretor) 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.

در پزشکی قانونی، از وضعیت ترشحی یا غیرترشحی بودن افراد، برای شناسایی مجرم استفاده می‌شود. برای پیداکردن گروه خونی مجرمین، از آثار باقیمانده آنان مثلاً بزاق دهان بر روی کاغذ سیگار مجرم در محل حادثه و یا ازمایع منی به جای مانده در تجاوز به عنف استفاده می‌شود. البته امروزه، تشخیص نهایی، با استفاده از روش انگشت نگاری DNA یا PCR (Polymerase Chain Reaction) انجام می‌شود. آمار نشان می‌دهد که در ایران، درصد افراد ترشحی نسبت به سایر کشورها بیشتر است.

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 (Codominant) 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 (Alpha-N-acetyl-galactosaminyltransferase) را کد می‌کند.
- الل B، آنزیمی به نام آنزیم B یا آلفا- گالاکتوزیل ترانسفراز (Alpha-galactosyltransferase) 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.

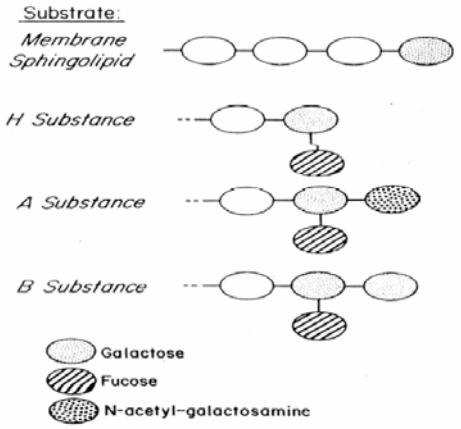
- افرادی که دارای ژنوتایپ‌های H/H یا H/h بوده و هر دو الل A و B را نیز به ارث برده باشند (ژنوتایپ A/B)، علاوه بر آنتی‌ژن H، هر دو نوع آنتی‌ژن A و B را تولید می‌کنند. این افراد دارای گروه خونی AB هستند.

- 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 ٤-٣ و ٥-٣).

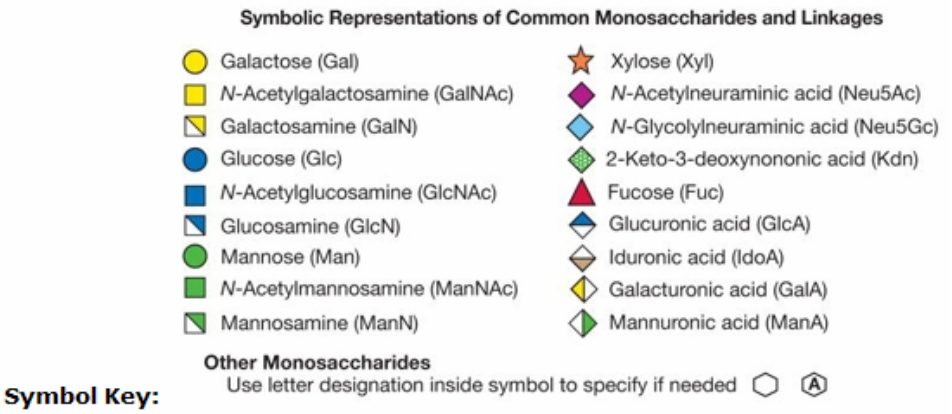
چند نکته:

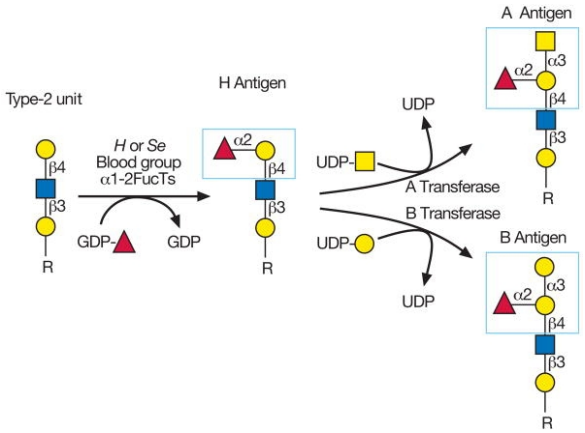
- در صورتی که فرد دارای ژنوتایپ h/h باشد، از آنجا که قادر به تولید آنتی‌ژن H نیست، حتی در صورت به ارث‌بردن الل‌های A و یا B نیز قادر به تولید آنتی‌ژن‌های A و یا B نخواهد بود. این افراد دارای نوعی گروه خونی نادر به نام گروه خونی بمبئی (Bombay Blood Group) (Oh) می‌باشند. این گروه خونی، یکی از زیرگروه‌های فرعی گروه خونی O محسوب می‌شود.
- در سیستم ABO، ویژگی (Specificity) ایمونولوژیک یا آنتی‌ژنیک و غالب هر گروه خونی، مربوط به آخرین ملکول قند زنجیره الیگوساکاریدی در سطح گلبول قرمز است
- آنتی‌ژن‌های سیستم گروه خونی ABO، در سطح لمفوسیت ها و پلاکت ها نیز یافت می‌شوند. این سلول‌ها، این آنتی‌ژن‌ها را از پلاسما به سطح خود جذب کرده‌اند.



شکل ٤-٣) ساختمان ملکولی آنتی‌ژن‌های گروه‌های خونی سیستم ABO

راهنمای تصاویر:

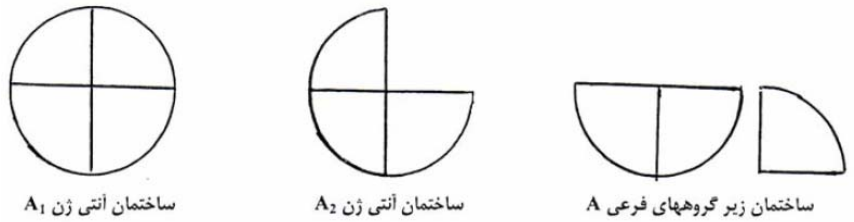




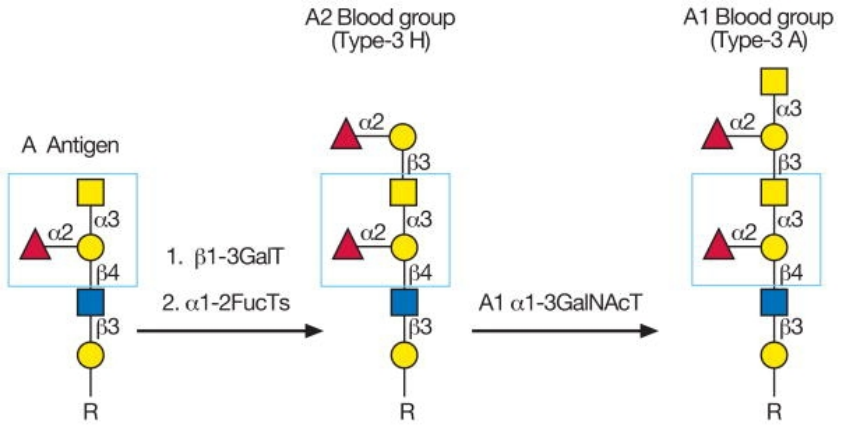
شکل ۵-۳) سنتز شاخص‌های آنتی‌ژنیک A، B و H بر روی ان- استیل لاکتوزآمین نوع ۲

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 (Lectin) 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 ۶-۳ و ۷-۳).



شکل ۶-۳) 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 ۷-۳) 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 ۲-۳، 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 (Mutation) ژنی ممکن است عامل این موضوع باشد.

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

جداول ۳-۳ و ٤-۳، پراکندگی آنتی‌ژن‌های سیستم گروه خونی ABO را در جمعیت‌های مختلف، و ایران نشان می‌دهند.

گروه خونی (درصد) / نژاد یا جمعیت	A	B	AB	O
ایران	۳۷/٤٤-	۱۳/۲۷-۳۲/٤۲	٤/٤۳-۹/۹۲	۵۰/٤٤-
	۱۹/۸۸			۳۱/۰۱
سفیدپوستان	۳٤-۳۸	۱۲-۱۳	۵-۶	٤۲-٤۶
سیاه‌پوستان	۱۹-۲۷	۲۱-۲۳	۳-۶	٤۵-٤۸
چینی‌ها (زردپوستان)	۲۳-۲۷	۲۵-۲۸	۵-۹	۳۱-٤۳

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

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

جدول ٤-۳) پراکندگی آنتی‌ژن‌های سیستم گروه خونی ABO در استان‌های ایران

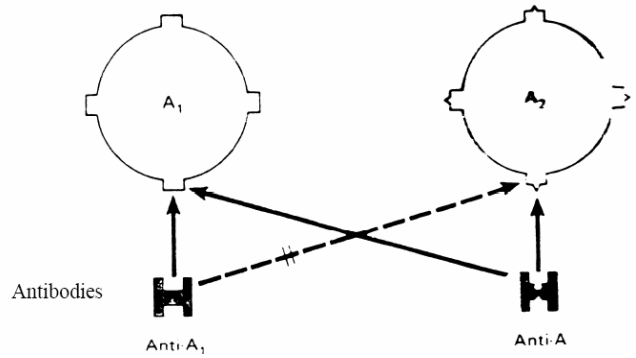
آلوآنتی‌بادی‌ها یا ایزوآگلوتی‌نین‌های سیستم گروه خونی ABO

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* (*Streptococcus pneumoniae*) تیپ ١٤ 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.

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 (Isoagglutinin) 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، آنتی‌بادی ضد آنتی‌ژن A1 نیز یافت می‌شود. زیرا تعداد شاخص‌های آنتی‌ژنیک A2، کمتر از A1 است و به همین دلیل، در خون افراد دارای گروه خونی A2، بر علیه شاخص‌هایی که در گروه خونی A2 وجود ندارد، آنتی‌بادی تولید می‌گردد (آنتی بادی ضد A1). 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 ۸-۳).



شکل ۸-۳) 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 (Natural Alloantibodies): 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.

ب) آلوآنتی‌بادی‌های ایمیون (Immune Alloantibodies) یا حساس‌شده (sensitized): 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.

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 (Extavascular) وی، توسط سیستم رتیکولواندوتلیال و خصوصاً طحال، تخریب و لیز می‌شوند (Hemolysis).

احتمال بروز بیماری همولایتیکی نوزادان به علت ناسازگاری سیستم گروه خونی ABO، حدود ۲۵٪ است. فقط ۱٪ 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.

سیستم گروه خونی Rh

اولین بار در سال ۱۹۳۷ میلادی، لنداشتاینر (Landsteiner) و وینر (Wiener) دریافتند که در سطح گلبول‌های قرمز میمون گونه رزوس ((Rhesus (Macaca mulatta)، آنتی‌ژن‌هایی وجود دارند که در انسان، مشابه آن در سطح گلبول‌های قرمز حدود ۸۵٪ 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.

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

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 (Fisher-Race) (نامگذاری مورد استفاده در اروپا و ایران)

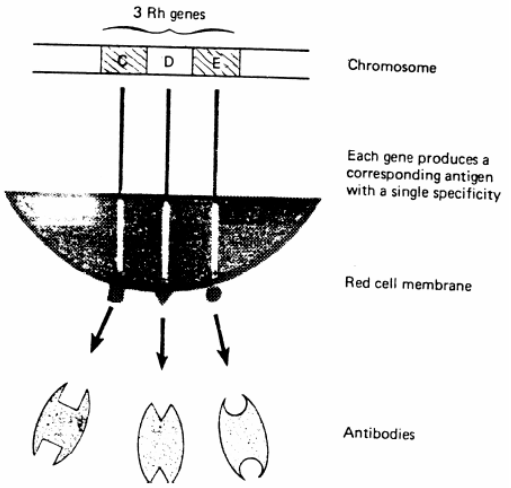
۲) وینر (Wiener) (نامگذاری امریکایی)

۳) روزنفیلد (Rosenfield) (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 نیز 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 C، D، E ،c و e، هم‌بارز هستند و محصولات آنتی‌ژنیک آنها، بر روی گلبول‌های قرمز قرار می گیرند (شکل ۹-۳). 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.



شکل ۹-۳) تجسم سیستم Rh بر اساس نظریه اولیه فیشر و ریس

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.

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.

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 (یا anti-Rh) تولید می‌کنند. اکثر

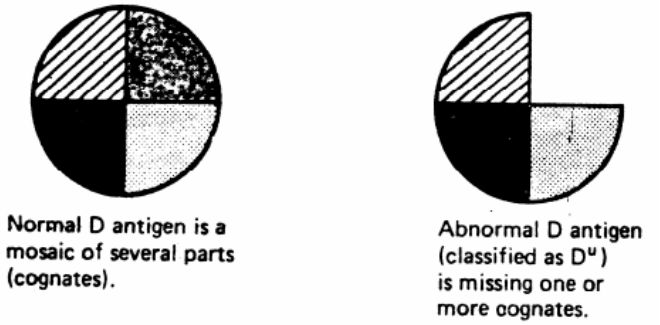
افرادی که پس از اولین دریافت خون +Rh، حساس نشده‌اند، در دفعات بعدی دریافت خون +Rh نیز حساس نمی‌شوند. به نظر می‌رسد که این افراد، نسبت به آنتی‌ژن D، تحمل (Tolerance) دارند.

در ایران، ۸۹/۶۲٪ افراد، دارای گروه خونی +Rh و ۱۰/۳۸٪، دارای گروه خونی -Rh هستند. در مقایسه با سایر استان های کشور، کمترین درصد افراد -Rh، در استان بوشهر (۷/۵۳٪) و بیشترین درصد افراد -Rh در استان یزد (۱۲/۷۷٪) زندگی می‌کنند.

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.

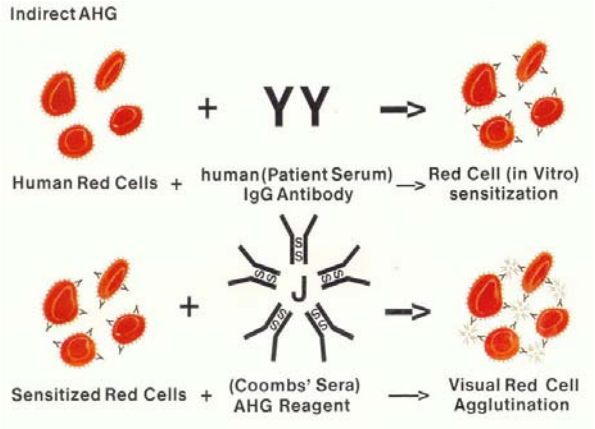
بطورکلی، تاکنون ۴۵ نوع آنتی‌ژن مختلف در سیستم Rh به وسیله آنتی‌بادی‌های اختصاصی شناسایی شده‌اند که اکثر آنها نادر و ضعیف هستند. یکی از این آنتی‌ژن‌ها، نوع ضعیف آنتی‌ژن D، به نام D^u (یا RhD^u) است. آنتی‌ژن D^u، بخشی از ساختمان آنتی‌ژن D را ندارد. تاکنون، انواع آنتی‌ژن D^u شناخته شده که از نظر تراکم آنتی‌ژنی با یکدیگر متفاوتند (شکل ۱۰-۳). برای شناسایی آنتی‌ژن D^u، باید یک آزمایش تکمیلی به نام تست کومز غیرمستقیم (Indirect Coombs' Test) (یا آنتی گلوبولین غیرمستقیم؛ Indirect Antiglobulin Test) را در آزمایشگاه انجام داد (شکل‌های ۱۱-۳ و ۱۲-۳).

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 ۱۰-۳) تجسم ساختمان آنتی‌ژن‌های D و D^u در سیستم Rh

شکل ۱۱-۳) تشخیص آنتی‌ژن D^u با استفاده از آنتی‌بادی



شکل ۱۲-۳) اساس انجام تست کومز غیرمستقیم

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 (non-immune hemolytic anemia) 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.

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٪ 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 اریتروبلاستوز جنینی (erythroblastosis fetalis) و خیز جنینی (hydrops fetalis) 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٪ 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.

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 (extavascular)، توسط سیستم رتیکولواندوتلیال و خصوصاً طحال جنین، تخریب و لیز (hemolysis) می‌شوند.

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؛ Human Anti-Rho Immunoglobulin) 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.

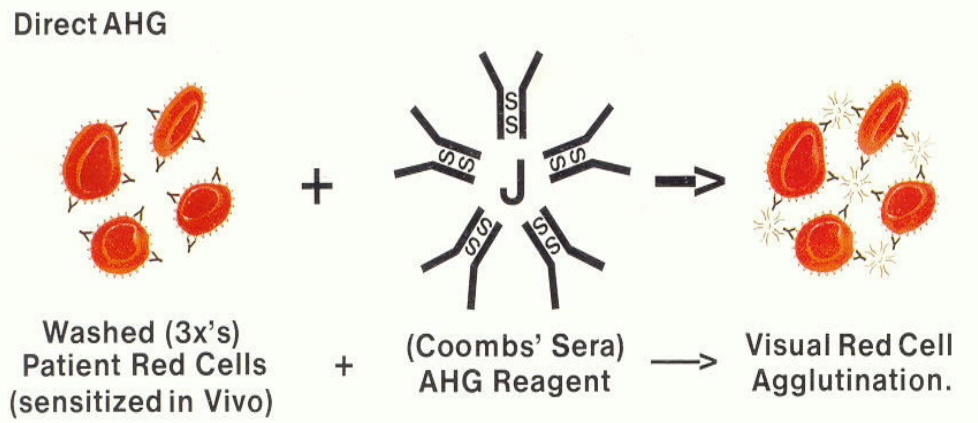
شرایط خاص:

- 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.

موارد کاربرد ایمونوگلوبولین ضد آنتی‌ژن D:

۱) مادر باردار -Rh یا D^u+، قبل از زایمان (Antepartum): بررسی‌های آماری نشان داده‌اند که حدود ۱/۶٪ 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٪ 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 ۱۳-۳). 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 ۱۳-۳) 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 (Hydatiform mole) (از هفته ششم بارداری به بعد)، بعد از هر نمونه‌برداری از مایع آمنیوتیک (Amniocentesis) یا کوریون (Chorion).
٤) بعد از انتقال خون اشتباه Rh+ به افراد Rh- یا D^u+

موارد منع تزریق ایمونوگلوبولین ضد آنتی‌ژن D

- افراد دچار نقص تولید IgA (IgA Deficiency)؛
- افراد مبتلا به کاهش شدید تعداد پلاکت ها، یا سایر بیماری‌های انعقادی (Coagulation Disorders)؛
- مثبت بودن نتیجه آزمایش کومز مستقیم نوزاد؛
- مثبت بودن نتیجه آزمایش کومز غیر مستقیم نوزاد.

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 (Specific Suppressor T Cells) ضد آنتی‌ژن D
- ممانعت چرخشی یا پس‌خوران (Feedback inhibition): 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.

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 یا یرقان (Jaundice) باشد و آزمایش کومز مستقیم (Direct Antiglobulin Test; DAT) خون بند ناف او نیز مثبت شود، دال بر وجود ناسازگاری خونی 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.

آزمایش‌های 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 جهت سابقه انتقال خون باید بررسی شود. بیمارانی که سابقه انتقال خون دارند، باید بیشتر تحت نظر و کنترل قرار بگیرند.

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.

۳) تست‌های سازگاری یا کراس مچ (Cross match) ماژور (Major) و مینور (Minor) 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 (Hypersensitivity) 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 (Selective IgA Deficiency) 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 (Febrile Reactions): قبلاً به نظر می‌رسید که واکنش‌های تب‌زا ولی بدون لیز (non-hemolytic) 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 تحقیقات اخیر نشان داده‌اند که در طول نگهداری خون در بانک خون، سایتوکاین های تب‌زایی چون اینترلوکین- یک- بتا (IL-1 beta)، اینترلوکین- شش (IL-6) و فاکتور نکروزدهنده تومور- آلفا (TNF-alpha) از لکوسیت‌های خون ترشح می‌شوند که پس از تزریق خون به فرد گیرنده، واکنش‌های تب و لرز ایجاد می‌کنند. 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. بررسی‌ها نشان داده‌اند که از هر هشت واکنش تب‌زای بعد از انتقال خون، فقط یک مورد، به علت دیگری است و هفت مورد آنها به دلیل حضور سایتوکاین های تب‌زا در خون تزریقی می‌باشد.
- 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 (Edema)، تب و ضایعه ریوی ایجاد می نمایند. اگر این بیماران به سرعت تحت درمان قرار گیرند، در مدت ۴۸ تا ۹۸ ساعت، رو به بهبود می روند؛ ولی این واکنش‌های ناشی از انتقال خون، گاهی نیز منجر به مرگ می‌شوند. بررسی ها نشان داده‌اند که از هر ۵۰۰۰ مورد انتقال خون، حدود یک مورد منجر به ضایعات حاد ریوی به علت حضور آنتی‌بادی‌های علیه گرانولوسیت‌ها می‌شود.
- 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:
  - Hepatitis B
  - Hepatitis C
  - Delta Hepatitis
  - Cytomegalovirus (CMV)
  - Human Immunodeficiency Virus (HIV)
  - Syphilis
  - Malaria

- Epstein-Barr Virus (EBV)
- بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD) بعد از انتقال خون (Transfusion Associated Graft *versus* Host Disease): اگر سیستم ایمنی گیرنده خون به علل مختلف، دچار نقص (در کارکرد و یا تعداد) سلول‌های T باشد، پس از انتقال خون تازه (Fresh Blood)، گیرنده خون دچار تب، بثورات جلدی (Rash)، 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.

پیوند

تاریخچه

تعسویض بافت‌های معیوب و بیمار با بافت‌های سالم همیشه مورد توجه جراحان بوده است. تا قبل از کشف مجموعه ژن‌های اصلی سازگاری نسجی (Major Histocompatibility Complex) (MHC)، شانس دوام و موفقیت بافت پیوندشده بسیار کم بود. اولین پیوند کلیه در انسان در سال ۱۹۵٤ 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 ۱۳٤۷ در بیمارستان نمازی شیراز توسط آقای دکتر سید محمد سنادیزاده انجام شد و به طور معجزه آسایی، ۱۵ سال دوام داشت.

انواع پیوند

نوع هر پیوند، بر اساس منشأ آن (دهندهٔ پیوند؛ Graft Donor) نامگذاری می‌شود. انواع پیوند عبارتند از:

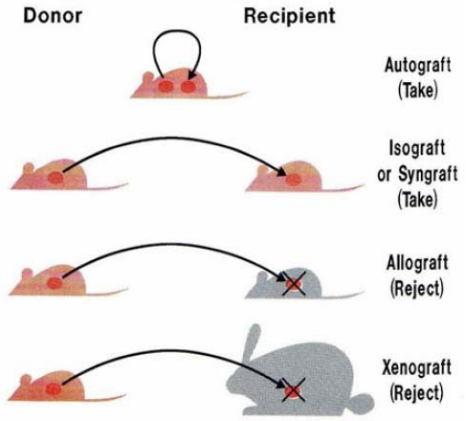
۱) اتوگرفت (Autograft): پیوند از یک ناحیه بدن به ناحیه دیگر بدن همان شخص را اتوگرفت می‌گویند. مثال: پیوند پوست، ماهیچه، استخوان، و مویرگ. این نوع پیوند، همیشه از سوی سیستم ایمنی فرد، قبول می‌شود و علت آن واضح است؛ چون دهنده و گیرنده بافت، یکی هستند و بافت پیوندی، از نظر آنتی‌ژن‌های MHC، تفاوتی با گیرنده 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 (Isograft): پیوند بین افراد یک گونه که از نظر ژنتیکی یکسان هستند را ایزوگرفت می‌گویند. این نوع پیوند را در قدیم، سین‌گرفت (Syngraft) می‌گفتند. مثال: انتقال بافت پیوندی بین دوقلوهای یکسان، یا موش‌های هوموزایگوت (Inbred).

۳) آلوگرفت (Allograft): پیوند بین افراد یک گونه (Species) 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 (Homograft) 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 (Immunosuppressive)، طول دوام پیوند را افزایش می‌دهند. بیشترین عضوی را که به انسان پیوند می زنند، آلوگرفت است.

٤) زینوگرفت (Xenograft): 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 (Heterograft) می‌گفتند. این نوع پیوند نیز به دلیل تفاوت ژن‌های MHC دهنده و گیرنده بافت، همیشه رد می‌شود. در شکل ١٤-٣، انواع پیوند به صورت شماتیک نشان داده شده است.



شکل ١٤-٣) انواع پیوند

٥) پیوند در مناطق ویژه و حفاظت شده (privileged areas): 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 (autoimmune disease) می‌گردد. از طرف دیگر، پیوند آلوگرفت قرنیه و غضروف، معمولاً از سوی سیستم ایمنی میزبان، پذیرش شده و رد نمی‌شوند.

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:

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

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.

٤) 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.

واکنش‌های مرتبط با پیوند

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 (Host *versus* Graft Reaction)، 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.

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 (Graft versus Host Disease) (GVHD) می‌گویند. در حیوانات آزمایشگاهی، واکنش GVHD را سندرم رانت (Runt Syndrome) یا

بیماری کاهش وزن (Wasting Disease) می‌گویند. علایم بالینی این سندرم در انسان عبارتند از: تب، کم‌خونی، کاهش وزن، بثورات جلدی، اسهال و بزرگ‌شدن طحال.

فصل چهارم

بافت های مرتبط با سیستم خون ساز (سیستم رتیکلوآندوتلیال) طحال، تیموس و غدد لنفاوی

I – طحال Spleen

a–تکامل جنین طحال

جوانه های پیش ساز طحال به صورت مجموعه ای از سلولهای مزودرمی در بین دو لایه مزوگاستر پشتی (Dorsal Mesentry) در هفته پنجم ظاهر میشود. و موقعیت آن در حین تشکیل و تکامل با

چرخش های جنینی معده تغییر می کند. معده از طریق مزوگاستر پشتی به جدار خلفی بدن و از طریق مزوگاستر شکمی (Lesser Omentum) به جدار قدامی شکم متصل است. موقعیت این مزانترها با تفاوت رشد قسمت های مختلف معده و چرخش آن تغییر می کند.

با وجود چرخش های 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(.Leinorenal Ligment) به جدار بدن متصل است و با رباط معدی طحالی (Gastrolienal Ligament) به معده متصل می گردد و بدین ترتیب موقعیت ثابت خود را دارد، ساختمان طحال تماماً مزودرمی است.

b–محل قرار گیری طحال

بزرگترین توده لنفی منفرد بدن طحال است و عمدتاً در ناحیه هیپوکندریاک چپ واقع است. طحال بیضوی شکل است و بین فوندوس معده و دیافراگم قرار گرفته است (شکل ٤-٢) محور طویل آن در امتداد دنده دهم است در فرد بالغ حد خلفی آن ٤cm-٣ از خط میانی پشت بدن فاصله دارد و حد قدامی آن به خط میداگزیلری می رسد از اینرو در فرد بالغ قابل لمس نیست. طحال قوام نرمی دارد و ترد است و عروق زیادی درون آن هست. طحال سطوح دیافراگماتیک و احشایی، کناره های فوقانی قدامی و تحتانی خلفی دارد. سطح دیافراگماتیک آن محدب و صاف است ومجاور نمای شکمی عضله دیافراگم است و بوسیله آن از قاعده ریه چپ تا محاذات کنار تحتانی خلفی آن کشیده شده است.

سطح احشایی آن به حفره شکمی نگاه می کند و دارای فرورفتگی های معدی، کلیوی و کولیک است. ناف طحال بین فرو رفتگی های معده (در بالا) و کلیوی (در پایین) است و از طریق آن عروق و اعصاب طحال تردد می کنند. فرور رفتگی کولیک در انتهای قدامی طحال است و با خم کولیک چپ و لیگامان فرنیکوکولیک مجاور است.

طحال بوسیله صفاق پوشیده شده است که از ناف آن بعنوان لیگامان گاسترو اسپلینگ به انحنای بزرگ معده کشیده شده است و محتوی عروق گاستریک کوتاه و گاستروواپی پلوئیک چپ است . همچنین لیگامال طحالی کلیوی از ناف طحال به جدار خلفی شکم مقابل کلیه چپ کشید شده است و محتوی دم پانکراس و عروق طحالی است.

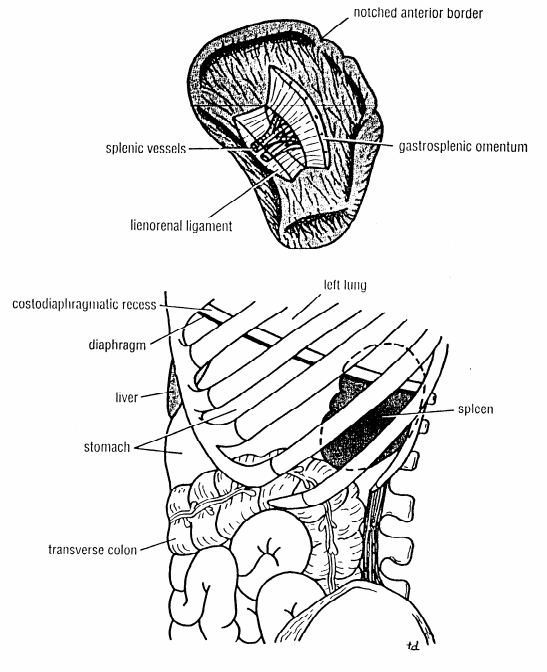
کناره قدامی فوقانی طحال حد فاصل سطح دیافراگماتیک و سطح معدی است. خونرسانی طحال از شریان طحالی است که بزرگترین شاخه تنه سلیاک است. ورید طحالی از پشت تنه پانکراس می گذرد و به ورید مزانتریک تحتانی و فوقانی ملحق می شود و ورید باب را می سازند.

عقده های لنفی مجاری لنفی طحال از ناف طحال می گذرند و از میان چند عقده لنفی در امتداد شریان طحالی عبور می کنندو به عقده های لنفی سلیاک منتهی می شوند. عصب دهی طحال از طریق اعصاب همراه شریان طحالی است که اینها هم از شاخه های عقده های عصبی سلیاک هستند.

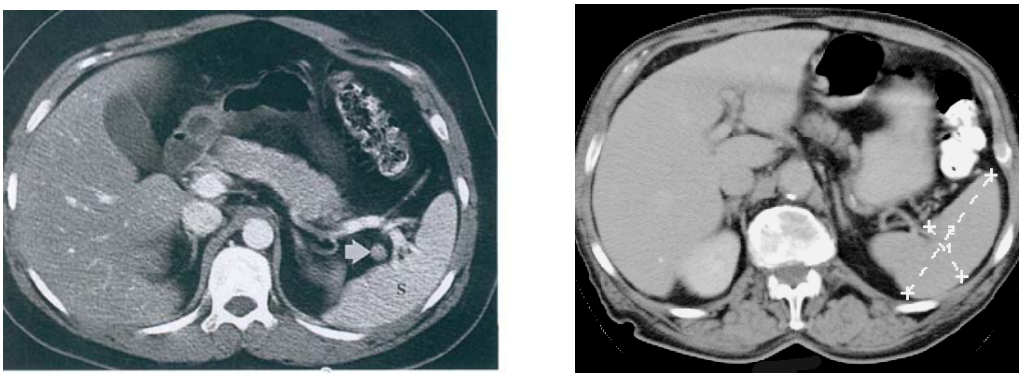
در حالت طبیعی طحال قابل لمس نیست. در صورتی طحال قابل لمس می شود که حداقل ۳-۲ برابر طبیعی شده باشد. به بزرگ شدن طحال Splenomegaly گفته می شود.

در بعضی از بیماران طحال بزرگ شده و باعث کاهش گلبولهای قرمز، پلاکت و گلبولهای سفید می شود به این حالت هیپراسپلنیم گفته می شود.

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؟
با توجه به اینکه طحال نقش بسیار مهمی در کنترل عفونتها مخصوصاً باکتریهای کپسول دار دارد بنابراین افراد بدون طحال مستعد عفونتهای خطرناک و کشنده می باشند و این فرد نیز می تواند به عفونت شدید 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 .



شکل ۱-٤: طحال و محل قرار گیری آن در بدن

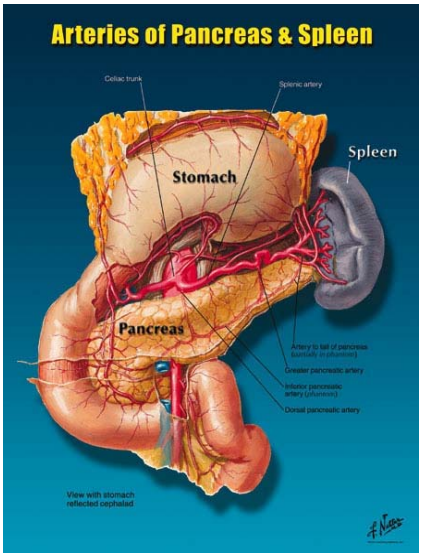


شکل ۲-٤ الف و ب : مقاطع عرضی طحال

c–بافت شناسی و عملکرد طحال

طحال بزرگترین تجمع بافت لنفوئید در بدن می باشد بعلت تعداد زیاد سلولهای فاگوسیتی و تماس نزدیک بین خون در گردش و این سلولها طحال نقش دفاعی مهمی در مقابل میکروارگانیسمهایی که به جریان خود نفوذ می کنند بازی می نماید همچنین محل تخریب بسیاری از گلبولهای قرمز نیز می باشد. همانطور که درباره دیگر اندامهای لنفاوی صادق است طحال محل تشکیل لنفوسیتهای فعال شده می باشد که به جریان خون می ریزند. طحال بسرعت نسبت به آنتی ژنهایی که در خون حمل می شوند واکنش نشان داده و یک صافی خونی ایمنی و اقدام آنتی بادی ساز مهم بحساب می آید.

طحال توسط کپسولی از بافت همبند متراکم احاطه شده است که توسط ترابکولهایی ، پارانشیم یا پولپ طحالی را به بخشهای ناقصی تقسیم می کند در ناف در سطح داخلی کپسول طحال تعدادی ترابکولا ایجاد می شود که بهمراه خود اعصاب و شرائین را به داخل پولپ طحال می برند. وریدهای برخاسته از پارانشیسم و عروق لنفاوی ترابکولها از طریق ناف، طحال را ترک می کنند پولپ طحالی عروق لنفاوی ندارد. در انسان بافت همبند کپسول و ترابکولاها تعداد کمی سلول عضله صاف دارا می باشد. طحال همچون دیگر ساختمانها لنفاوی از شبکه ای از بافت رتیکولر تشکیل شده است که شامل سلولهای لنفاوی ماکروفاژها و سلولهای ارائه کننده آنتی ژن می باشد.



شکل ۳-٤ : عروق خونی طحال

پولپ طحالی : در سطح برشی از طحال تازه که ثابت نشده باشد نقاط سفیدی را در پارانشیم می توان مشاهده کرد. اینها ندولهای لنفاوی بوده و بخشی از پولپ سفید می باشند. ندولها درون پولپ قرمز قرار دارند. بافت قرمز تیره ای ، که غنی از خون است. مشاهده پولپ قرمز زیر میکروسکوپ نوری با بزرگنمایی کم نشان می دهد که این بافت متشکل از ساختمانهای دارای بنام طنابهای طحالی یا طنابهای بیلروت (Billroth's cords) می باشد که بین سینوزوئیدها قرار گرفته اند.

گردش خون طحال: شریان طحالی همانطور که وارد ناف طحال می شود به شریانهای ترابکولار تقسیم می شود که عروقیبا اندازه های متفاوت هستند که همراه ترابکولاهای بافت همبند طی مسیر می کنند. وقتی شریان ها ترابکولاها را برایورود به پارانشیم ترک می کنند بلافاصله توسط غلافی از لنفوسیتهاپوشیده می شوند (غلاف لنفاوی دور شریانیperiarterial lymphatic sheath یا PALS). این عروق بنام شراپین مرکز ی یا شراپین پولپ سفید نامیده می شود (شکل) اگر چه غلاف لنفاوی (پولپ سفید) در طی مسیر خود ضخیم می شود و ندولهایی را ایجاد می کند که رگ درون آنها در موقعیت خارج مرکزی (excenteric) قرار می گیرد. این رگ باز هم بنام شریان مرکزی نامیده میشود. شریان در طول مسیر خویش از میان پولپ سفید به شاخه های متعدد شعاعی تقسیم می شود که بافت لنفاوی اطراف را تغذیه می کنند.

شریان مرکزی پس از خروج از پولپ سفید به شریانچه های پنی سیلار (penicillar arterioles) تقسیم می شود که قطر خارجی آنها حدود ۲٤ میکرومتر است. برخی از شریانچه های پنی سیلار در انتهای خویش توسط غلافی از سلولهای رتیکولر، سلولهای لنفوئید و ماکروفاژها احاطه شده اند. در زیر این غلاف عروق به شکل مویرگهای شریانی ساده خون را به سینوزوئیدها (سینوسهای پولپ قرمز) منتقل می کنند. این سینوزوئیدها فضای بین طنابهای پولپ قرمز را اشغال کرده اند. جریان خود در پارانشیم پولپ قرمز باز می شود و خون از درون فضای بین سلولها عبور می کند تا به سینوزوئیدها برسد. از سینوزوئیدها ، خون به سوی وریدهای ترابکولار را می رود. ورید طحالی از این عروق منشاءِ گرفته و از ناف طحال بیرون می آید. این وریدها بعنوان کانالهایی توخالی از بافت همبند ترابکولار بحساب می آیند که توسط اندوتلیوم مفروش شده اند.

پولپ سفید: پولپ سفید شامل بافت همبندی است که شرائین مرکزی و ندولهای لنفاوی وابسته به غلاف ها را در بر می گیرد. سلولهای لبنفوئیدی که شرائین مرکزی را احاطه کرده اند لنفوسیت های T بوده که غلافهای لنفاوی دورشریانی (PALS) را ایجاد می کنند. ندولهای لنفوئید عمدتاً حاوی لنفوسیت B می باشند.

بین پولپ سفید و پولپ قرمز یک منطقه حاشیه ای (marginal zone) قرار دارد که حاوی سینوسهای متعدد و بافت لنفاوی شل می باشد . در این منطقه لنفوسیتهای کمی وجود دارد ولی ماکروفاژهای فعال زیاد دیده می شوند. منطقه حاشیه ای دارای مقادیر زیادی آنتی ژن خونی می باشد و در نتیجه نقش عمده ای در فعالیت ایمنی طحال بازی می کند.

لنفوسیت های بخش مرکزی غلافهای لنفاوی دور شریانی وابسته به تیموس (thymus dependent) هستند درحالیکه مناطق حاشیه ای ندولها (پولپ سفید محیطی) توسط لنفوسیت های B اشغال شده اند.

پولپ قرمز: پولپ قرمز طحالی حاوی سینوزوئیدها است طنابهای طحالی از شبکه ای سست از سلولهای رتیکولر تشکیل یافته اند که توسط الیاف رتیکولر (کلاژن نوع III) پشتیبانی می شوند به علاوه طنابهای طحالی حاوی ماکروفاژها، لنفوسیتهای T و B، پلاسماسل ها و تعدادی زیاد از سلولهای خونی (اریتروسیت ها، پلاکتها و گرانولوسیت ها) می باشند. سینوزوئیدهای طحال توسط سلولهای اندوتلیال کشیده ای مفروش شده اند که محور طولی آنها موازی محور طولی سینوزوئیدها می باشد. دور سینوزوئید یک لایه قاعده ای ناکامل وجود دارد. فضاهای بین سلولهای آندوتلیال سینوزوئیدهای طحالی، دارای قطری حدود ۳-۲ میکرومتر یا کمتر می باشند به طوریکه تنها سلولهایی قادر به عبور از پولپ قرمز به مجرای سینوزوئیدها هستند که انعطاف پذیر باشند.

در حالات مرضی بخصوص (در لوکمی ها)، طحال ممکن است تولید گرانولوسیت ها و اریتروسیت ها، عملی که در دوره جنینی وجود دارد را از سربگیرد. این روند به نام متاپلازی میلوئید (myeloid metaplasia) مرسوم است ظهور بافت های میلوئید در نواحی خارج از مغز استخوان با اسپلنومگالی همراه است.

تخریب اریتروسیت ها: گلبولهای قرمز خون طول عمری حدود ۱۲۰ روز دارند که پس از آن عمدتاً در طحال تخریب می شوند به نظر میرسد که کاهش انعطاف پذیری و تغییرات ایجاد شده در غشای اریتروسیت ها علائمی برای تخریب آنها باشند. عمل برداشت اریتروسیت های تخریب یافته در مغز استخوان نیز انجام می گیرد.

ماکروفاژهای موجود در طنابهای طحالی قطعات کامل اریتروسیت ها را (که غالباً در فضاهای خارج ماکروفاژ شکسته شده اند) بلعیده و هضم می نمایند. هموگلوبین موجود در این سلولها به اجزای متعددی شکسته می شود. پروتئین آن (یا گلوبین) به اسیدهای آمینه تجزیه می شود که در ساخت پروتئین ها مورد استفاده قرار می گیرند. آهن از هم (heme) آزاد شده و ترکیب شده و با ترانسفرین به مغز استخوان می رود تا مجدداً در روند خونسازی مورد استفاده قرار گیرد. هم فاقد آهن به پیلی روبین متابولیزه شده و تو سط سلولهای کبد در صفرا ترشح می شود. پس از برداشت طحال از طریق جراحی (اسپلنکتومی) اریتروسیت های غیر طبیعی افزایش می یابند که در گستره های خون شکلی دفرمه دارند (بد شکل هستند) . همچنین افزایشی در تعداد پلاکتهای خون دلالت بر آن دارد که طحال به طور طبیعی پلاکتهای پیر را نیز (از خون) برداشت می کند.

از آنجایی که طحال علاوه بر لنفوسیت های B و T حاوی سلولهای ارائه کننده آنتی ژن و سلولهای فاگوسیتی نیز می باشد در دفاع ایمنی بدن نقش اساسی دارد. همانطور که عقده های لنفی به عنوان یک صافی برای لنف محسوب می شوند طحال نیز برای خون یک صافی می باشد. سلولهای فاگوسیتی طحال فعالترین سلولهای بدن در فاگوسیتوز ارگانیسم های زنده (باکتریها و ویروس ها) و ذرات خنثی ای هستند که به جریان خون راه یافته اند.

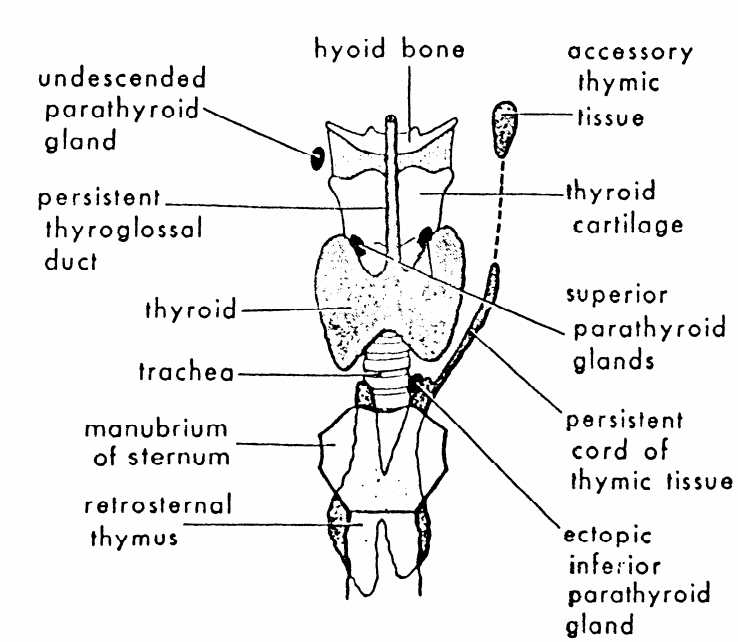
II–تیموس Thymus

a–تکامل جنینی تیموس

غده تیموس جزئی از بن بست حلقی سوم (third pharyngeal pouch) است و بن بستهای حلقی جزئی از قسمتهای آندودرمی سیستم حلقی یابرانشی هستند (جهت مطالعه سیستم برانشی یا حلقی به تکامل سروگردن مراجعه کنید).

بن بست سوم حلقی باداشتن 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 قسمت ها که در حقیقت پیش ساز تیموس می باشند به سمت داخل مهاجرت نموده و پس از اتصال به یکدیگر تیموس دولوبه را بوجود می آورند. سپس تیموس و غده پاراتیروئید تحتانی ارتباط خود را با حلق از دست داده و به آهستگی بسمت پائین مهاجرت می کنند بعداً غده پاراتیروئید تحتانی از تیموس جدا شده و در ناحیه خلفی غده تیروئید قرار می گیرد.

در این مرحله از تکامل، غده تیروئید از ناحیه سوراخ کور زبان به طرف گردن مهاجرت می کند . بافت تیموس از سلولهای اپی تلیالی آندودرمی و هم چنین سلولهای سست مزانشیم که در آنها سلولهای ستیغ عصبی هم وجود دارد تشکیل یافته است که سلولهای مزانشیمی تیموس پیش درآمد ساخت سلولهای خون ساز در بافت آن است.



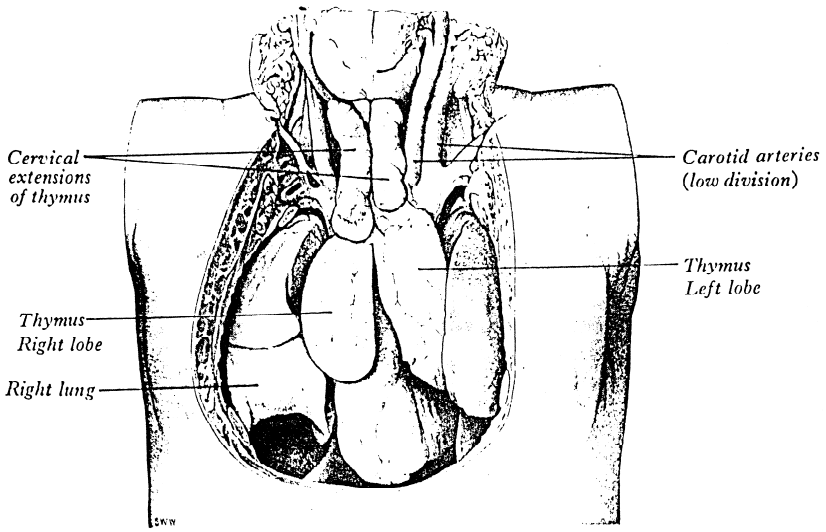
شکل٤-٤ : نمائی از منظره قدامی تیروئید، تیموس و غدد پارا تیروئید که وقوع احتمالی چند ناهنجاری را نشان می دهد.

رشد و تکامل 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 بزحمت تشخیص داده میشود.

مهمترین ناهنجاری مادرزادی تیموس وجود بافت‌های نابجای تیموس می باشد. قسمت جدا شده‌ای از بافت تیموس ممکنست 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.

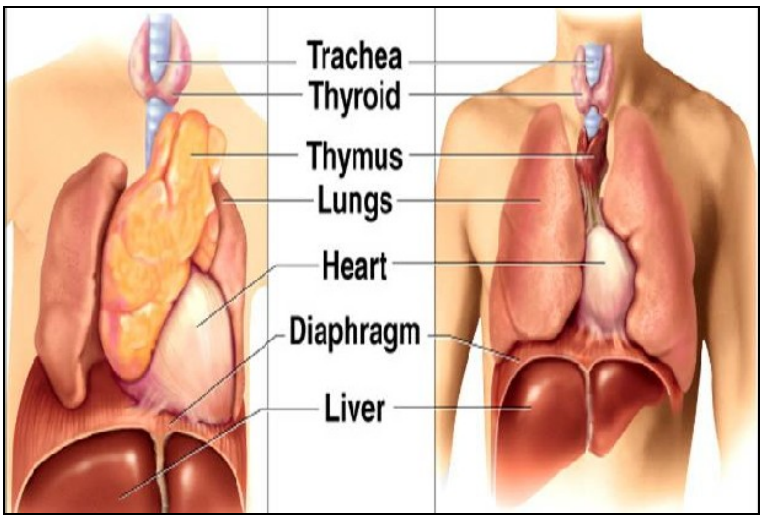
b–محل قرارگیری تیموس

تیموس بهمراه مغز استخوان دو عضو مرکزی سیستم لنفاوی (Lymphoid System) هستند. مسوول عمل آوری لنفوسیتهای پردازش شده درتیموس(T-lymphocyte) برای همه بدن هستندتیموس همچنین ترشحات ویژه humeral دارد و از اینرو ممکن است غده درون ریز محسوب شود. اندازه و فعالیت تیموس با توجه به جنس ، بیماری و وضعیت فیزیولوژیک بدن فرق میکند اما حتی در سنین پیری فعال باقی می ماند. وزن تیموس در زمان تولد ۷۵-۱۰ گرم است و تا زمان بلوغ رشد میکندو به۴۰-۳۰ گرم می رسد. بعد از آن بتدریج تحلیل می رود و بافت چربی در آن ارتشاح می یابد بعد از سنین میانی، 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 لبولهای ظریف دارد و شامل دو لب هرمی شکل نامساوی است که به وسیله بافت همبندشان بهم وصل شده اند.



شکل ۵-٤: تیموس

تیموس در مدیاستن های فوقانی و قدامی واقع است و حد فوقانی آن تا گردن کشیده می شود و گاهی تا قطب تحتانی غده تیروئید کشیده می شود. حد تحتانی آن تا غضروف دنده ای چهار کشیده می شود. مجاورت قدامی تیموس بااسترنوم، قسمتهای مجاور ٤ غضروف دنده ای اول و عضلات استرنو هیوئید و استرنوتیروئید است. مجاورت خلفی آن با پریکارد و قوس آئورت و شاخه های آن است همچنین با ورید برآکیو سفالیک چپ و تراکه مجاورت دارد. بافت تیموس ممکن است بصورت گره های فرعی کوچک در گردن مشاهده شود که اینها معرف قسمتهایی از تیموس هستند که در دوران نزول اولیه از آن جدا شده اند (شکل ٥-٤).



شکل ۶-٤ : محل قرار گیری تیموس

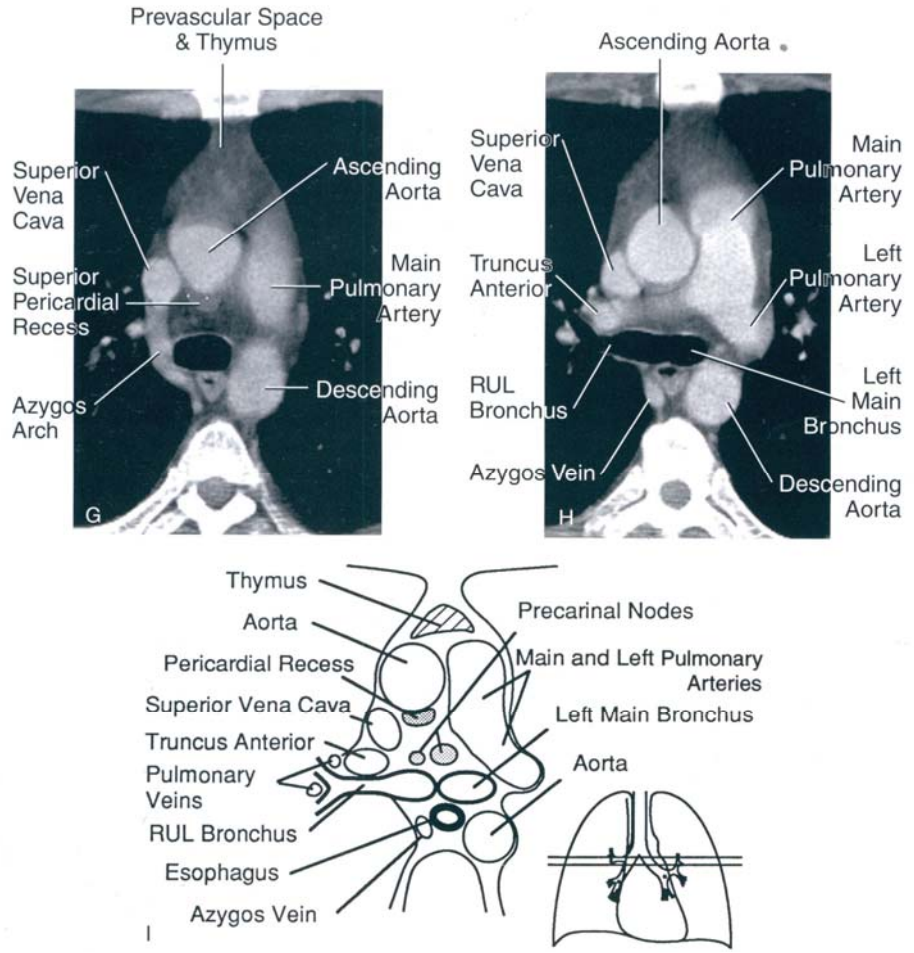
c-بافت شناسی تیموس

تیموس یک اندام لنفو اپی تلیال است که در مدیاستن قرار دارد و حداکثر نمو آن در دوران جوانی می باشد. در حالیکه اندامهای لنفاوی غیر تیموس منحصراً از مزانشیم (مزودرم) منشاء می گیرند تیموس یک منشاء دوگانه رویانی دارد. لنفوسیت های آن از سلولهای مزانشیمی که به یک مبداء جنینی اپی تلیال epithelial primordium تهاجم می کنند مشتق می شوند این مبداء خود از آندودرم بن بست حلقی سوم و چهارم پدید می آید.

تیموس یک کپسول از جنس بافت همبند دارد که در پارانشیم آن نفوذ کرده و آنرا به لوبولهایی تقسیم می کند (شکل) هر لوبول یک منطقه تیره محیطی بنام کورتکس (cortex) و یک منطقه روشن مرکزی بنام مدولا (medulla) دارد.

کورتکس متشکل از لنفوسیتهای T فراوان، سلولهای رتکولر اپی تلیال پراکنده و تعداد کمی ماکروفاژ می باشد. از آنجا که شمار لنفوسیت های کوچک در کورتکس از مدولا بیشتر است کورتکس رنگ تیره تری به خود می گیرد. سلولهای رتیکولر اپی تلیال سلولهای ستاره ای کوچک هستند که هسته های بیضوی آنها کمی رنگ می گیرند. معمولاً این سلولها توسطدسموزومها به سلولهای مشابه مجاور متصل

هسند دستجات فیلامانهای کراتین حد واسط تونوفیبریل که در سیتوپلاتسم این سلولها وجود دارند بیانگر منشاءِ اپی تلیال آنها می باشند.

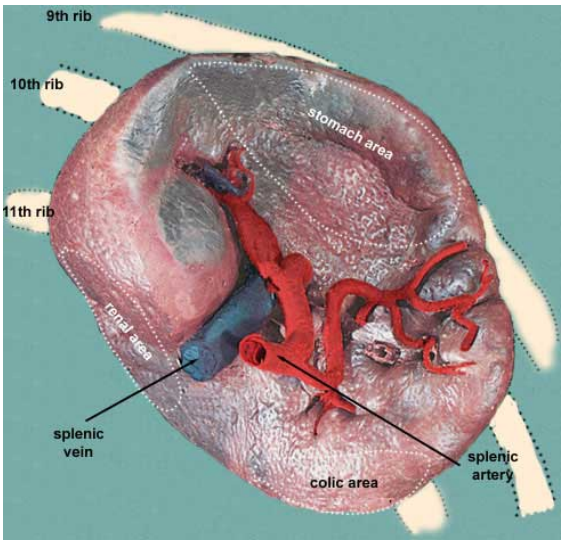


شکل ۷-٤ : مقاطع عرضی تیموس

بعلت تکثیر لنفوسیت ها در کورتکس، لنفوسیت های T نابالغ به تعداد زیاد در این منطقه تولید شده و تجمع می یابند. اگر چه بیشتر این لنفوسیت ها از طریق آپوپتوز در کورتکس مرده و توسط ماکروفاژها برداشت می شوند تعداد کمی از آنها به مدولا مهاجرت کرده و از طریق دیواره وریدچه ها (ونولها) به جریان خون وارد می شوند این سلولها سپس به ساختمانهای لنفاوی غیر تیموسی مهاجرت کره و در محلهای مخصوص بعنوان لنفوسیت های T تجمع می یابند.

مدولا حاوی جسمکهای هاسال (Hassall's corpuscles) است که مشخص این منطقه هستند اینها ساختمانهای متحد المرکزی هستند که متشکل از سلولهای رتیکولر اپی تلیال مسطح و منظم می باشند. این سلولها پر از فیلامانهای کراتین می شوند، تخریب می یابند و گاه کلسیفیه می گردند. اعمال آنها مشخص نیست. مدولا دارای همان جمعیت سلولی است که در کورتکس دیده می شود اما شمار سلولهای رتیکوکر اپی تلیال در آن بیشتر است.

تغذیه عروقی(nubold) : شرائین از طریق کپسول وارد تیموس شده منتشعب گشته و در عمق ارگان در امتداد سپتومهای بافت همبند نفوذ می کنند. شریانچه ها از سپتوم جدا شده و در مرز بین مدولا و کورتکس وارد پارانشیم می شوند از این شریانچه ها مویرگهایی جدا شده که در یک مسیر قوسی در کورتکس پخش شده و در نهایت به مدولا رسید ه و به درون وریدچه ها تخلیه می شوند. مدولا از شاخه های مویرگی شریانچه ها در مرز مدولا و کورتکس تغذیه می شود. مویرگهای مدولا و کورتکس هر دو به وریدچه ها تخلیه می شوند.



شکل ۸-٤: عروق تیموس

مویرگهای تیموس اندوتلیوم بدون منفذ و غشای پایه بسیار ضخیمی دارند (سد خونی- تیموس) این مویرگها بویژه نسبت به پروتئینها نفوذ ناپذیرند و مانع از رسیدن اکثر آنتی ژنهای موجود در گردش به کورتکس تیموس (محل بلوغ لنفوسیت های T) می شوند.

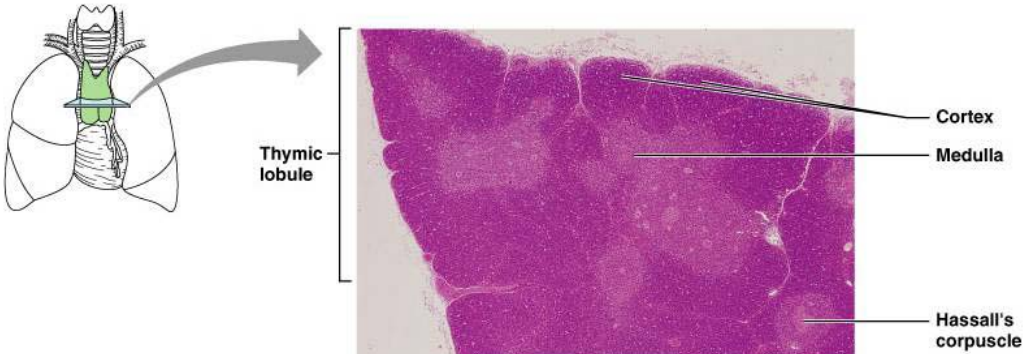
تیموس عروق لنفاوی آوران ندارد و مانند عقده های لنفاوی واجد فیلتری برای لنف نیست. تعداد کمی عروق لنفاوی که در تیموس دیده می شوند همگی وابران هستند که در دیواره عروق خونی و بافت همبند سپتوم و کپسول قرار گرفته اند.

حداکثر رشد تیموس نسبت به وزن بدن بلافاصله پس از تولد دیده می شود. تیموس پس از بلوغ یک سیر قهقرایی را طی می کند تیموس به طور مداوم از سلولهایی که از مغز استخوان می آیند پر و خالی می شود. سلولهای بنیادی ای که به ایجاد سلولهای T متعهد شده اند . از مغز استخوان برخاسته و هم در خلال زندگی رحمی و هم پس از تولد به تیموس مهاجرت می کنند. پس از نفوذ به تیموس، تیموسیها یا سلولهای T در حال تکامل در ابتدا در قشر (کورتکس) سکونت می کنند. تیموس محل نهایی تمایز و گزینش لنفوسیتهای T است در خلال این روند لنفوسیت های تیموس دستخوش میتوزهای متعدد می شوند . اما بیش از ۹۵٪ آنها ازطریق آپوپتوز از میان می روند. لنفوسیتهایی که از میان برداشته می شوند آنهایی هستند که نسبت به آنتی ژنها واکنش نشان نمی دهند و یا که نسبت به آنتی ژنهای خودی واکنش نشان می دهند. از میان نرفتن این نوع سلول موجب بیماریهای خود ایمن (Autoimmune) می گردند.

لنفوسیتهای حاصله که در تیموس تولید می شوند لنفوسیتهای T هستند که نسبت به آنتی ژنهای غیر خودی واکنش نشان می دهند و برای واکنش های ایمنی طبیعی الزامی هستند.

در پستانداران نواحی وابسته به تیموس (غنی از سلولهای T) منطقه پاراکورتیکال عقده های لنفاوی بعضی قسمتهای پلاک های پی یر و غلاف های دور شریانی در پولپ سفید طحال می باشند.

تیموس فاکتورهای رشد پروتئینی متعددی تولید می کند که محرک تکثیر و تمایز لنفوسیت های T می باشند. بنظر می رسد که آنها ترشحاتی پاراکرین دارند که در تیموس عمل می کنند. چهار فاکتور شناسایی شده است: آلفا تیموزین (thymosin alpha)، تیموپوئتین (thymopoetin)، تیمولین (thymolin) و فاکتور هومورال تیموسی (thymic humoral factor) . تیموس همچنین تحت تاثیر هورمونهای متعددی قرار می گیرد. تزریق بعضی آدرنوکورتیکواستروئیدها، سبب کاهش تعداد لنفوسیت ها و میزان میتوز و همچنین آتروفی لایه قشری تیموس می شود. هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک که از هیپوفیز قدامی ترشحی می شود همین اثر را از طریق تحریک کورتکس آدرنال اعمال می کند. هورمونهای جنسی مردانه و زنانه نیز تحلیل تیموس را تسریع می کنند در حالیکه اختگی (casteration) اثری متضاد دارد.



شکل ۹-٤ : مقاطع میکروسکوپیک تیموس

III–عقده های لنفاوی

a–تکامل جنین دستگاه لنفاوی

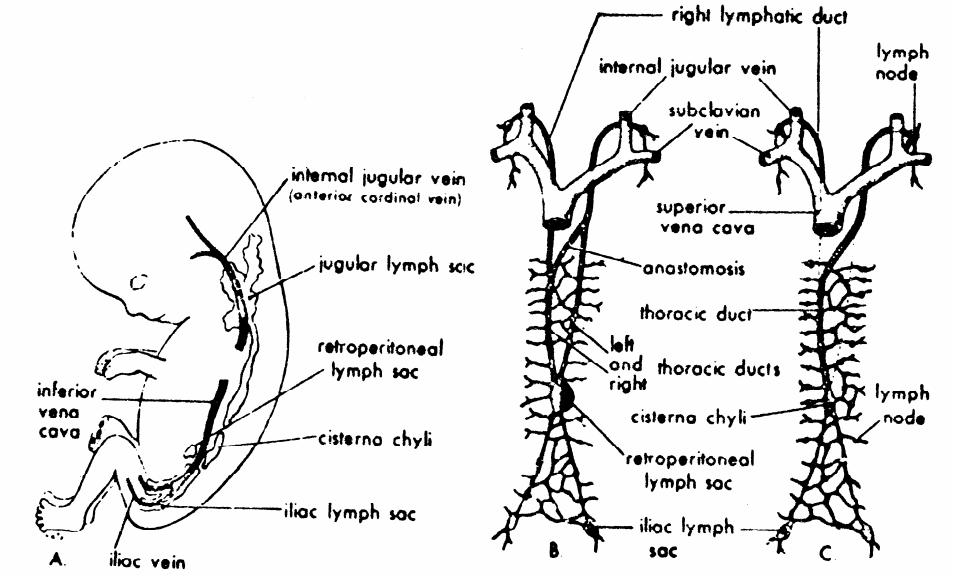
تشکیل دستگاه لنفاتیک بعد از دستگاه قلب و عروق آغاز می شود(تشکیل دستگاه قلبی عروقی در هفته سوم آغاز می گردد) و تا هفته پنجم بارداری اثری از این دستگاه دیده نمی شود.

منشاءِ رگهای لنفی احتمالاً از مزانشیم موجود در هر محل یا بیرون زدگی های کیسه مانند اندوتلیوم عروق ایجاد می گردد در نتیجه شش کیسه لنفی اولیه تشکیل می شود:

۱) دو کیسه ژوگولر (Jugular lymph sac) در محل اتصال وریدهای زیر ترقوه و کاردینال قدامی
۲) دو کیسه ایلیاک (Iliac lymph sac) در محل اتصال وریدهای ایلیاک و کاردینال خلفی
۳) یک کیسه خلفی صفاقی نزدیک ریشه مزانتر (Retro Peritoneal Lymph sac)

٤) مخزن پکه یا انبار لنف (Cisterna chyli) در پشت کیسه خلف صفاقی

مجاری لنفی متعددی کیسه های لنفی را بیکدیگر وصل می کنند و لنف اندامها جدار بدن و سر و گردن را تخلیه می کنند. دو مجرای مهم ، مجاری سینه ای چپ و راست (Left & Right thoracic ducts) کیسه های ژوگولر را به مخزن پکه وصل می کنند ولی بعد بین این دو مجرا یک پیوند (آناستوموز) ایجاد میشود که در تشکیل مجرای توراسیک بالغین شرکت می کند، مجرای لنفاوی راست از قسمت سری مجرای سینه ای راست ساخته میشود که هر دو مجرا (لنفاوی 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 می شوند. به علت وجود آناستوموزهای متعدد تنوع زیادی در شکل نهائی مجرای سینه ای دیده می شود.



شکل ١٠-٤ : نمایش تکامل سیستم لنفا تیک:A – ساکهای لنفاتیک اولیه در جنین هفت هفته ای. B- نمایش عروق لنفاتیک در هفته نهم. C- وضع عروق لنفاتیکی بزرگ در موقع تولد.

b–آناتومی دستگاه لنفاوی

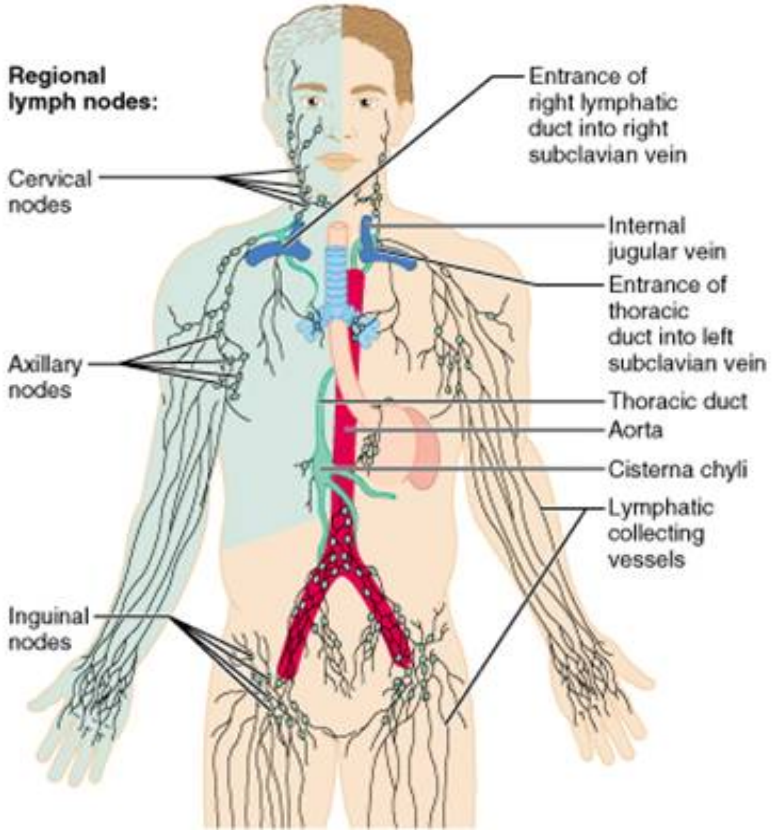
دستگاه لنفاوی شامل بافتهای لنفاوی و عروق لنفاوی است .

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

لنف نامی است که به مایع بافتی وقتی که وارد عروق لنفاوی می شود اطلاق می شود. مویرگهای لنفاوی شبکه ای از عروق ریز هستند که لنف را از بافتها بر می دارند. مویرگهای لنفاوی به عروق لنفاوی کوچک تخلیه می شوند. قبل از اینکه لنف به جریان خون برگردد حداقل از یک عقده لنفی می گذرد. عروق لنفی که لنف را به عقده لنفی حمل می کنند عروق آوران (afferent vessels) نامیده می شوند و آنها که لنف را از آن دور می کنند عروق وابران (efferent vessels) نامیده می شوند. لنف در قاعده گردن به وسیله عروق لنفاوی بزرگ بنام مجرای لنفاوی راست و مجرای توراسیک به جریان خون وریدی می رسد.

لنف

لنف مایعی بافتی است که وارد رگهای لنفاوی می شود. لنف از طریق قنات صدریthoracic duct و مجرای لنفاوی راست به داخل خون وریدی تخلیه می شود. لنف محتوی فاکتورهای انعقادی بوده و در صورت بی حرکت بودن در خارج از بدن منعقد می شود. در بیشتر نقاط ، همچنین محتوی پروتئینهایی است که از جدار مویرگها گذشته و از طریق لنف به خون باز می گردند. محتوای پروتئینی لنف به طور عموم کمتر از پلاسما است که حدود ۷ گرم در دسی لیتر پروتئین دارد اما با منطقه ای که لنف از آن خارج می شود تغییر می کند. چربیهای غیر محلول در آب از روده به داخل لنفاتیکها جذب می شوند و لنف موجود در قنات صدری بعد از مصرف غذا به علت محتوای زیاد چربیش شیری رنگ است. لنفوسیتها به طور عمده از طریق رگهای لنفاوی وارد گردش خون می شوند و تعداد قابل ملاحظه ای از لنفوسیتها در لنف قنات صدری وجود دارند.



شکل ۱۱-٤ : عروق لنفاوی بدن

تخلیه لنف ناحیه سر و گردن The Lymphatic Drainage of Head and Neck

عقده های لنفی سرو گردن شامل یک گروه انتهایی (جمع کننده) و یک گروه دور از مرکز (outlying) هستند. گروه انتهایی در مجاورت غلاف کاروتید است و عمقی گردن نامیده می شود. همه عروق لنفی سر و گردن چه آنهایی که مستقیماً از بافتها منشاءِ گرفته اند وچه آنهایی که از عقده های لنفی دور از مرکز منشاءِ گرفته اند به این گروه تخلیه می شوند. مجاری وابران گروه انتهایی تنه ژوگولار نامیده می شود و در نیمه راست سر و گردن به ملتقای وریدی ژوگولوسابکلاوین یا تنه لنفاوی راست و در نیمه چپ اغلب به مجرای توراسیک می ریزد.

عقده های لنفی عمقی گردن The Deep Cervical Lymph Nodes

این عقده ها در امتدادغلاف کاروتید هستند و به دو دسته فوقانی و تحتانی تقسیم می شوند (شکل ۱۲-٤)

عقده های لنفی عمقی گردنی فوقانی The Superior Deep Cervical Lymph Nodes

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

عقده های لنفی عمقی گردنی تحتانی The Inferior Deep Cervical Lymph Nodes

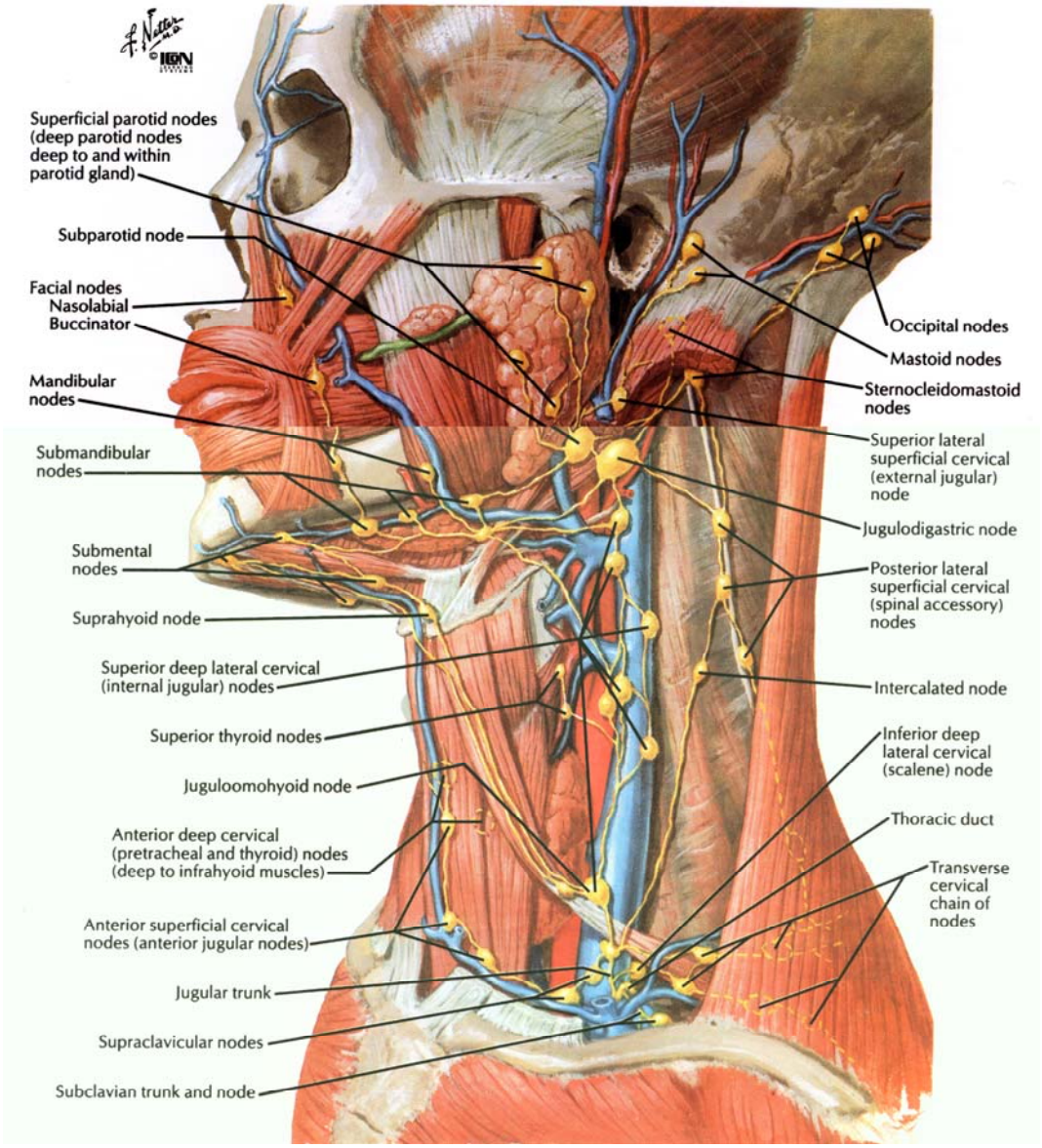
تعدادی از این عقده ها در عمق عضله استرنوکلوئیدو ماستوئید و در اطراف ورید ژوگولار داخلی هستند اما تعدادی دیگر به مثلث سابکلاوین کشیده شده اند و در ارتباط نزدیک با شبکه عصبی بازویی و عروق سابکلاوین هستند. مجاری وابران این عقده ها به تنه لنفاوی ژوگولار ملحق می شوند.

معاینه عقده های لنفی گردن

دانش مربوط به تخلیه لنفاوی گردن از اهمیت زیادی برخوردار است. معاینه بیمار ممکن است بزرگ شدگی عقده لنفی را نشان دهد و این وظیفه پزشک است که بداند لنف کدام ناحیه به این عقده های لنفی تخلیه شده است.

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

همه لنف سرو گردن نهایتاً به گروه عقده های لنفی عمقی گردن تخلیه می شود و بروز بدخیمی های ثانویه در این عقده ها بسیار شایع است. یافتن رشد اولیه (primary growth) 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 بعنوان مثال حنجره ، حلق، قسمت گردنی ازوفاگوس، مجرای گوش خارجی، برونشها، پستان و معده در بعضی مواقع محل تومور اولیه هستند در این موارد رشد ثانویه در نواحی دورتر از محل تومور اولیه پخش می شوند. وقتی متاستاز در گردن وجود دارد جراح گاهی اوقات تصمیم می گیرد که عقده های لنفی گردن را بردارد. این کار شامل برداشتن ورید ژوگولار داخلی، فاسیا و عقده های لنفی است. هدف از این کار برداشتن تمام بافت لنفاوی طرف آسیب دیده گردن است.



شکل ۱۲-٤: غدد لنفاوی گردن

تخلیه لنف اندام فوقانی(عقده های لنفی اگزیلایازیربغل) The Lymphatic drainage of Upper Limb

اکثر عروق لنفی اندام فوقانی و بافتهای سطحی همان نیمه تنه در بالای ناف مستقیماً به عقده های لنفی اگزیلری تخلیهمی شوند. مقدار کمی از لنف اندام از عقده های لنفی محیطی می گذرد.

عقده های لنفی اگزیلا The Axillary Lymph Nodes

این عقده ها را می توان به پنج گروه تقسیم نمود که چهار گروه آنها واسطه و گروه آخر انتهایی است (شکل۱۳-٤)

الف–گروه خارجی:در امتداد ورید اگزیلری هستندو لنف همه اندام فوقانی به استثنای لنف همراه وریدسفالیک را دریافت میکنند.

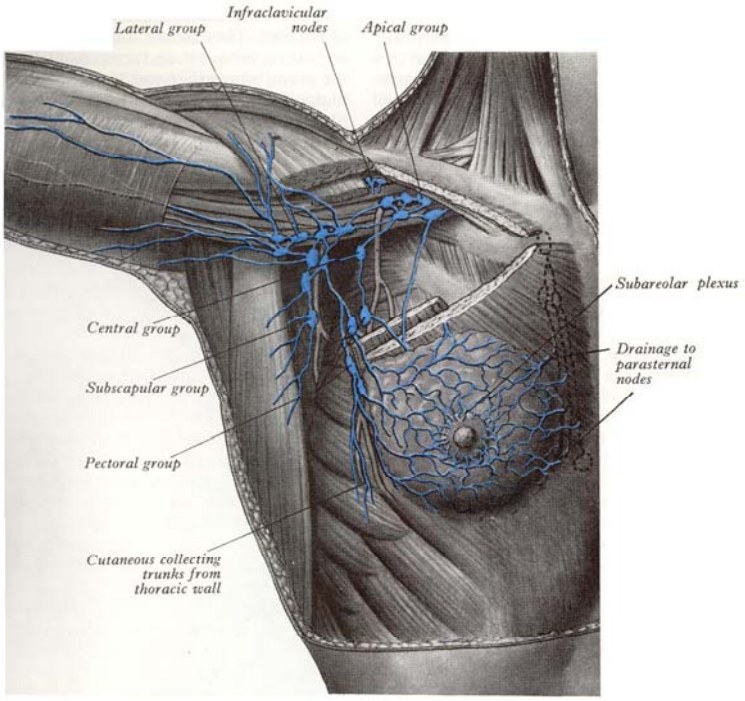
ب – گروه قدامی یا پکتورال: نزدیک عروق توراسیک خارجی هستند و لنف پوست و عضلات جدار قدامی خارجی تنه در بالای ناف را بهمراه قسمت های مرکزی و خارجی غده پستان دریافت می کنند.

ج – گروه خلفی یا ساب اسکاپولار. در امتداد عروق ساب اسکاپولار هستند. لنف 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 لنفی مرکزی و مابقی به گروه راسی می روند.

د – گروه مرکزی : مجاری وابران گروههای قبلی را دریافت می کنند و در چربی اگزیلا واقع هستند.

هـ - گروه راسی : در پشت قسمت فوقانی عضله سینه ای کوچک و بالای آن واقع هستند و در امتدادورید اگزیلری قرار دارند و لنف سایر عقده های لنفی اگزیلا را دریافت می کنند ولی فقط لنف همراه ورید سفالیک و قسمت محیطی فوقانی پستان را بطور مستقیم دریافت می کنند.

مجاری وابران این گروه ها بهم می پیوندند و تنه سابکلاوین را می سازند که در سمت راست به مجرای لنفاوی راست یا تلاقی وریدهای ژوگولار داخلی و سابکلاوین راست یا ورید سابکلاوین راست می ریزند. تنه سابکلاوین در سمت چپ به مجرای توراسیک می ریزد.



شکل ۱۳-٤ : عقده های لنفاوی زیربغلی

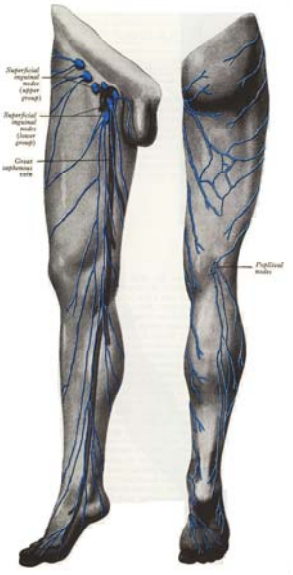
بزرگی عقده های لنفاوی در بالغین از نظر بالینی بسیار مهم است و در درصد بالای به علت آن بدخیمی می باشد. لیکن در بچه ها اکثراً غیر بدخیم می باشد.

تخلیه لنف اندام تحتانی (عقده های اینگوینال) The Lymphatic drainage of Lower Limb

قسمت اعظم لنف اندام تحتانی از گروه واسطه ای بزرگی از عقده های لنفی بنام اینگوینال می گذرد (شکل ١٤-٤) . مقداری از لنف از تعداد اندکی عقده های واسطه ای محیطی که در سایر نقاط قرار گرفته اند می گذرند. عقده های لنفی اینگوینال در سطح و عمق فاسیای عمقی ران در زیر کشاله ران قرار گرفته اند، گفته شده است. عقده های لنفی اینگوینال برای لنف اندام تحتانی ترمینال نیستند و لنف از این عقده ها به گروههای عقده های لنفی ایلیاک خارجی و ایلیاک مشترک و سپس به عقده های لنفی لترال آئورتیک منتقل می شود بنابراین عقده های لنفی لترال آئورتیک ترمینال هستند. عقده های لنفی اینگوینال سطحی در گروههای پروگزیمال و دیستال قرار گرفته اند: گروه پروگزیمال بلافاصله در دیستال لیگامال اینگوینال قرار داردو عقده های خارجی آن لنف ناحیه گلوتئال و قسمت مجاور از جدار قدامی شکم که در زیر ناف است را دریافت می کنند. عقده های داخلی آن لنف 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 صافن بزرگ هستند و همه لنف سطحی اندام تحتانی بجز قسمت خلفی خارجی ساق را دریافت می کنند. لنف عقده های اینگوینال سطحی به عقده های ایلیاک خارجی منتقل می شوند.

عقده های لنفی اینگوینال عمقی در طرف داخل ورید فمورال و در اطراف سوراخ صافنوس فاسیای عمقی ران هستند و همه لنف همراه عروق فمورال و لنف گلنس پینس (یا کلیتوریوس) و از مجاری وابران عقده های اینگوینال سطحی را دریافت می کنند مجاری وابران به عقده های ایلیاک خارجی می‌روند. مرکز سوراخ صافن ٣cm پایین و خارج تکمه پوبیس است.



شکل١٤-٤: عقده های لنفاوی اینگوینال

بزرگی عقده های لنفاوی اینگواینال از اهمیت کمتری نسبت به بزرگی عقده های لنفاوی گردنی و زیر بغل برخوردار است.

c–بافت شناسی عقده های لنفاوی

عقده های لنفی اندام های لوبیایی شکل کپسول داری هستند که حاوی بافت لنفاوی می باشند. این عقده ها در سراسر بدن در مسیر عروق لنفاوی 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 عقده های لنفی مجموعه ای از فیلترهای ردیف شده ای می باشند که در دفاع بدن بر علیه میکروارگانیسمها و توسعه سلولهای تومورال اهمیت دارند. تمام لنف حاصل از مایع بافتی حداقل از یک عقده، فیلتره شده و سپس به دستگاه گردش خون باز می گردد. عقده های لنفی یک کناره محدب و یک فرور رفتگی مقعر بنم ناف (hilum) دارند که از طریق آن اعصاب و شرائین وارد و وریدها و عروق لنفاوی خارج می شوند. یک کپسول بافت همبند هر عقده را احاطه کره است و ترابکولهایی به داخل آن می فرستد. هر عقده حاوی یک کورتکس خارجی و داخلی و یک مدولا می باشد.

کورتکس خارجی : در سطح کورتکس خارجی سینوس زیر کپسولی یا سینوس ساب کپسولار وجود دارد که در خارج توسط کپسول و در داخل بوسیله کورتکس خارجی محدود شده است. شبکه شلی متشکل از ماکروفاژها، سلولها و الیاف رتیکوکر این سینوس را تشکیل می دهند. سینوس زیر کپسولی با سینوسهای مدولاری از طریق سینوسهای بینابینی (intermediate sinuses) در ارتباط می باشد. سینوس های اخیر به موازات ترابکولهای کپسولی قرار می گیرند. کورتکس خارجی متشکل از شبکه ای از سلولها و الیاف رتیکولر می باشد که درون آن تعداد زیادی سلول B قرار گرفته اند. درون بافت لنفوئید کورتیکال ساختمانهای کروی بنام ندولهای لنفوئید قرار دارند (شکل) این ندول ها غنی از لنفوسیت های B هستند که نسبت به آنتی ژنها واکنش نشان می دهند افزایش اندازه پیدا می کنند و ازطریق میتوز تکثیر می یابند که این روند سلولهای بازوفیل بزرگی با هسته برچسته به نام ایمونوسیت ایجاد می کند در برخی ندولها نواحی مرکزی کمرنگ تری به نام مرکز زایا(germinal center) دیده می شوند. مراکز زایا معمولاً دارای سلولهای متعدد در حال میتوز و غنی از ایمونوسیت هستند. این سلولها به پلاسماسل های سازنده آنتی بادی تمایز می یابند.

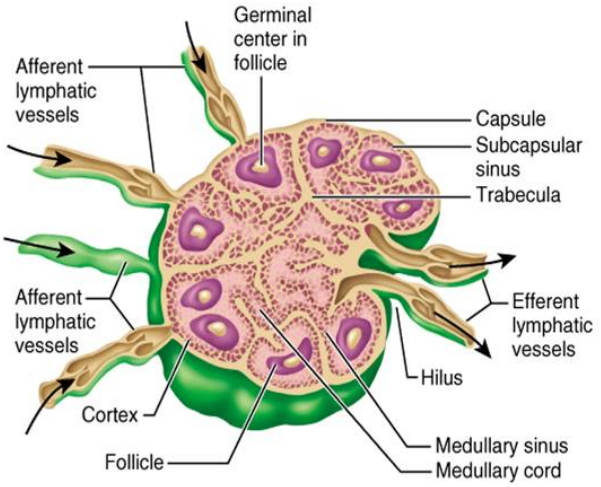
کورتکس داخلی: کورتکس داخلی دنباله کورتکس خارجی است و فاقد ندول لنفوئید بوده و یا تعداد کمی از آنها را دارا می باشد. کورتکس داخلی محتوی تعداد زیادی لنفوسیت T است.

مدولا: شامل طنابهای مدولاری medullary cords است که دنباله های شاخه شاخه کورتکس داخلی می باشند و محتوی لنفوسیت های B و تعدادی سلول پلاسمایی هستند سینوسهای لنفوئید مدولا(medullary lymphoid sinuses) ، ساختمانهایی شبه مویرگی هستند که این طنابها را از یکدیگر جدا نموده اند این ساختمانها فضاهای نامنظم حاوی لنف می باشندو مانند سینوس های زیر کپسولی و بینابینی بطور ناقص توسط ماکروفاژها و سلولهای رتیکولر مفروش شده اند. سلولها و رشته های رتیکولر اغلب توسط یک شبکه شل روی سینوس پل می زنند.

کارکردهای لنفوسیت های B و T بیشتر در بیماریهای کمبود ایمنی قابل توجه هستند این بیماریها ناشی از نقص در سلولهای B، سلولهای T یا هر دو هستند. نشانگر ارتباط بین وضعیت های پاتولوژیک و تغییر در عقده های لنفی است .

عروق آوران لنفاوی از کپسول عقده گذشته و لنف را در سینوس زیر کپسولی می ریزند . از آنجا لنف از سینوس های بینابینی که موازی ترابکولاهای کپسول هستند می گذرد و به سینوسهای مدولا در داخل عقده می رسد. ساختمان پیچیده سینوسهای زیر کپسولی و مدولا سبب کاهش سرعت جریان لنف درون عقده و تسهیل برداشت و هضم مواد بیگانه توسط ماکروفاژها و سلولهای دندریتیک می شود. آنها در مغز استخوان تشکیل و از طرق جریان خون به عقده های لنفی منتقل می شوند. لنفی که در عقده ارتشاح (انفیلتراسیون) می یابد به آرامی از قشر به مدولا جریان یافته و توسط عروق وابران لنفاوی در ناف هر عقده جمع آوری می شود. دریچه های موجود در عروق آوران و وابران هر دو به جریان یک طرفه لنف کمک می کنند. نفوذ عروق خونی به عقده های لنفی محدود به شرائین کوچکی است که وارد ناف شده و مویرگها را در ندولهای لنفاوی تشکیل می دهند. از ندولها وریدهای کوچک منشاءِ گرفته و در ناف ختم می شوند.

هر عقده از یک ناحیه محدود از بدن لنف دریافت می کند و به نام عقده اقماری (intermediate node) آن ناحیه خوانده می شود. تومورهای بدخیم غالباً از طریق عقده ها متاستاز می دهند. هنگام عبور لنف از سینوسها بیش از ۹۹٪ آنتی ژنها و دیگر خرده های سلولی توسط فعالیت فاگوسیتی ماکروفاژها برداشت می شوند . عفونت و تحریک آنتی ژنی سبب بزرگ شدن عقده آلوده شده و ایجاد مراکز زایای متعدد و تکثیر فعال سلولی می گردد. در حالیکه پلاسماسل ها در حالت غیر فعال عقده ها فقط ۳-۱٪ جمعیت سلولها را تشکیل می دهند در عقده تحریک شده در التهاب افزایش تعداد پیدا می کنند و تا حدی مسئول افزایش اندازه عقده می باشند.



شکل۱۵-٤: بافت شناسی عقده های لنفاوی

دستگاههای گوارشی ، تنفسی و تناسلی- ادراری محلهای شایع تهاجم میکروبی هستند زیرا مجاری داخلی آنها در معرض محیط خارج قرار دارند برای حفاظت ارگانیسم تجمعات لنفوئید (ندولهای لنفوئید) و مجموعه های منتشر بافت لنفوئید در مخاط و زیر مخاط این دستگاهها قرار دارند و در برخی مناطق ساختمانهای واضحی مانند لوزه ها و پلاکهای پی یر روده کوچک تشکیل می دهند.

پوست نیز محتوی بسیاری از سلولهای دستگاه ایمنی (لنفوسیت ها، ماکروفاژها، سلولهای لانگرهانس) است. بافت لنفوئید پوست و مخاط یک دستگاه کارآمد به وجود می آورد که برای حفاظت ارگانیسم در برابر پاتوژنهای محیطی از یک جایگاه ویژه و کلیدی برخوردار است .

IV–لوزه ها (بادامکها) (Tonsils)

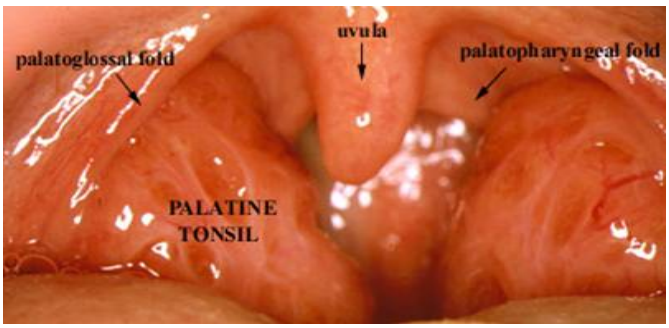
لوزه ها مجتمع هایی از بافت لنفاوی با کپسول ناقص هستند که در زیر اپی تلیوم قسمت ابتدایی دستگاه گوارش قرار گرفته اند ولی با آن در تماس می باشند. لوزه های واقع در دهان و حلق بر حسب محل تحت عنوان لوزه های کامی (palatine t.) ، حلقی (pharyngeal t.) یازبانی (Iingual t.) نامیده شده اند. لوزه ها لنفوسیتهایی را تولید می کنند که اکثراً در اپی تلیوم ارتشاحمی یابند.

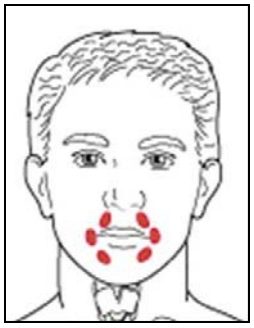
لوزه های کامی: دو لوزه کامی در دیواره های خارجی بخش دهانی فارنکس قرار گرفته اند. در زیر اپی تلیوم مطبق سنگفرشی بافت لنفاوی متراکم موجود در این لوزه ها نواری را تشکیل می دهد که حاوی ندولهای لنفوئید(عمدتاً دارای مراکز زایا) می باشد. هر لوزه دارای ۲۰-۱۰ تورفتگی اپی تلیال است که عمیقاً در پارانشیم نفوذ کرده و کریپت ها (crypts) را تشکیل می دهند. در مجرای این کریپت ها سلولهای اپی تلیال ریزش یافته (دسکوامه)، لنفوسیت های مرده و زنده و باکتریها وجود دارند. در زمان التهاب لوزه (tonsillitis) این ساختمانها ممکن است بصورت نقاط چرکی بنظر برسند.کپسول، لوزه لنفاوی را از ساختمانهای مجاور جدا می کند. این کپسول معمولاً بعنوان سدی علیه انشار عفونت لوزه عمل می کند.

لوزه حلقی :لوزه حلقی یک لوزه منفرد است که در قسمت فوقانی خلفی حلق قرار گرفته است. لوزه حلقی توسط اپی تلیوم استوانه ای مطبق کاذب مژک دار که مشخصه دستگاه تنفس است پوشیده شده است. مناطقی از اپی تلیوم مطبق نیز دیده می شوند.

لوزه حلقی از صفحات مخاط (mucosa) تشکیل شده است و حاوی ندولهای لنفاوی و بافت لنفاوی منتشر می باشد. این لوزه کریپت ندارد و کپسول آن نازک تر از لوزه های کامی است.

لوزه های زبانی :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.





شکل۱۶-٤: لوزه های حلقی و زبانی

منابع References:

۱. رویان شناسی پزشکی لانگمن تالیف T.W.Sadler ترجمه چاپ نهم دکتر مسلم بهادری و همکاران
۲. کتاب جنین شناسی انسان تالیف دکتر رضا سلطانی – دکتر فرهاد گرجی چاپ هفتم
۳. کتاب هارپر سال ۲۰۰۳ فصل ۵۰ و ۵۲

4. Williams PL, Bannister LH, Berry MM. et al. Gray's Anatomy Thirty, edn, New York, Churchill Livingstone, 1995.
5. Snell RS, Clinical Anatomy for medical students, Fifth Edn, Boston, Little Brown Co. 1993
6. Wintrobess clinical hematology 10th Ed 1999
7. Andreoli et al., Cecil essential of Medicine, 5th ed. 2001.
8. Ganong W.F. Review of Medical physiology 19th ed. 1999. ترجمه دکتر فرشته معتمدی و دکتر فرخ شادان
9. Goldman & Ausiello, Cecil textbook of Medicine, 22rd ed. 2004.
10. Guyton A.C. & Hall J.E., Text book of Medical physiology 9th ed. 2000 ترجمه دکتر فرخ شادان
11. Harrison, Principle of Internal Medicine, 15th ed 2001.
12. Medical Immunology; By: T.G.Parslow, D.P. Stitis, A.I. Terr and J.B.Imboden, 10th edition, 2001, Mc Graw-Hill Companies.
13. Immunobiology; By: C.A.Janeway, P.Travers, M.Walport and M.Shlomchik, 6th edition, 2004, Garland Publishing.
14. Cellular and Molecular Immunology; By: A.K. Abbas, A.H. Lichtman and J. S. Pober, 5th edition, 2003, W.B. Saunders Company.
15. Immunology; By: I. Roitt, J. Brostoff and D.Male, 7th edition, 2004, Mosby publication.
16. Immunology Kuby ……..
17. Clinical hematology third Edition 2003 mary-louise turgeon

فهرست منابع

۱. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and Molecular Immunology. 6th ed. Philadelphia, USA: Saunders; 2007.
۲. Bain BJ, Gupta R. A-Z of Haematology. Blackwell Publishing Ltd; 2003.
۳. Daniels G, Bromilow I. Essential Guide to Blood Groups. Blackwell Publishing Ltd; 2007.
٤. Daniels G. Human Blood Groups. 2nd ed. Blackwell Science; 2002.
۵. Dean L. Blood Groups and Red Cell Antigens. 2005. Available ant: URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=rbcantigen
۶. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Editors). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Churchill Livingstone; 2005.
۷. McPherson RA, Pincus MR. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 21st ed. Saunders. 2007.

۸. Reid ME, Lomas-Francis C. The Blood Group Antigen: Facts Book. 2nd ed. Amsterdam: Academic Press; 2004.
۹. Varki A, Cummings RD, Esko JD, Freeze HH, Stanley P, Bertozzi CR, Hart GW, Cold Etzler ME (editors). Essentials of Glycobiology. 2nd ed. Plainview (NY): ; 2008. Available at: URL: Spring Harbor Laboratory Press http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=glyco2&part=ch13