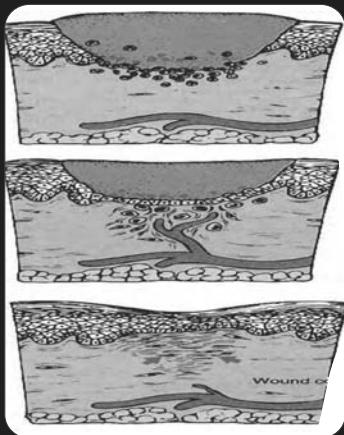


پٽالوژی عمومی



پوهنځی طب هرات



دوكټورس زهرا فروغ

۱۳۹۰



پٽالوژی عمومی

General Pathology

دوكټورس زهرا فروغ



Herat Medical Faculty

AFGHANIC

Dr. Zahra Froug

General Pathology

Funded by:

DAAD Deutscher Akademischer Austauschdienst
German Academic Exchange Service



ISBN 978-9936-400-60-3

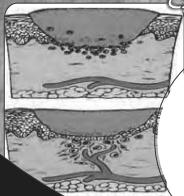
9 789936 400603 >

Printed in Afghanistan

2011

پٽالوژی عمومی

دوكٽورس زهرا فروغ



AFGHANIC



Herat Medical Faculty
پوهنځی طب هرات

In Dari PDF
2011

Funded by:
DAAD Deutscher Akademischer Austauschdienst
German Academic Exchange Service

General Pathology

Dr. Zahrah Froug

Download: www.ecampus-afghanistan.org





جمهوری اسلامی افغانستان
وزارت تحصیلات عالی
پوهنځی طب هرات
دیپارتمنت هستوپتالوژی

پٽالوژی عمومی

مؤلف: پوهنډوی دوکټرس زهرا فروغ

۱۳۹۰

نام کتاب	پیالوژی عمومی
مؤلف	دکتورس زهرا فروغ
ناشر	پوهنخی طب هرات
ویب سایت	www.hu.edu.af
چاپ	مطبعه سهر ، کابل، افغانستان
تعداد نشر	۱۰۰۰
سال	۱۳۹۰
دانلود	www.ecampus-afghanistan.org

کتاب هذا توسط انجمن همکاریهای اکادمیک آلمان (DAAD) از بودجه دولت فدرالی آلمان تمویل شده است.
امور تحقیکی و اداری کتاب توسط انجمن عمومی پرسونل طبی در کشور آلمان (DAMF e.V.) و موسسه
افغانیک (Afghanic.org) انجام یافته است.
مسئولیت محتوا و نوشتن کتاب مربوط نویسنده و پوهنخی مربوطه می باشد. ارگان های کمک کننده و تطبیق
کننده مسئول نمی باشند.

اگر میخواهید که کتابهای تدریسی طبی شما چاپ گردد، با ما به تماس شوید:
دکتر یحیی وردک ، وزارت تحصیلات عالی، کابل
دفتر: ۰۷۵۶۰۱۴۶۴۰
موبایل: ۰۷۰۶۳۲۰۸۴۴
ایمیل: wardak@afghanic.org

ای اس بی ان: 978 993 640 0603

تمام حقوق نشر و چاپ پیش نویسنده محفوظ است.

پیغام وزارت تحصیلات عالی

کتاب در طول تاریخ بشریت برای به دست آوردن علم و تکنالوژی نقش عمده را بازی کرده و جزء اساسی نصاب تحصیلی بوده و در بلند بردن کیفیت تحصیلات ارزش خاص دارد.

به همین خاطر باید کتب درسی با در نظر گرفتن ضروریات جامعه، معیار های سنت درد و معلومات جدید برای محصلین آماده و چاپ گردد.

ما از استادان محترم سپاسگزاریم که سالهای متمادی زحمت کشیده و کتاب های درسی را تألیف و ترجمه نموده اند و از استادان محترم دیگر هم تقاضا می نمائیم که آنها هم در رشته های مربوطه مواد درسی را تهیه نمایند، تا در دسترس پوهنخی ها و محصلین قرار داده شوند.

وزارت تحصیلات عالی وظیفه خود میداند که برای بلند بردن سطح دانش محصلین عزیز مواد معیاری و جدید را تهیه نماید.

در اخیر از ادارات و اشخاصیکه زمینه چاپ کتب درسی را مهیا ساخته اند، بالخصوص از وزارت امور خارجه آلمان، مؤسسه DAAD و داکتر یحیی وردک تشکر میکنم و امیدوارم که این کار سودمند ادامه و به بخش های دیگر هم گسترش یابد.

با احترام

قانونپوه سرور دانش

سرپرست وزارت تحصیلات عالی، کابل، ۱۳۹۰

چاپ کتب درسی و پروگرام بهبود پوهنخی های طب

استادان گرامی و محصلین عزیز!

کمبود و نبود کتب درسی در پوهنتون های افغانستان از مشکلات عمدی به شمار می رود. محصلین و استادان با مشکلات زیاد روبرو هستند، انها اکثرا به معلومات جدید دسترسی ندارند، از کتاب ها و چیپتر هایی استفاده مینماید که کهن هم و در بازار به کیفیت پایین فوتوکاپی می گردد.

برای رفع این مشکلات در دو سال گذشته ما چاپ کتب درسی پوهنخی های طب، پوهنتون ها را شروع و تا اکنون ۶۰ عنوان کتب درسی را چاپ و به تمام پوهنخی های طب افغانستان ارسال نمودیم.

این در حالی است که پلان سтратئیژیک وزارت تحصیلات عالی (۲۰۱۴ - ۲۰۱۰) کشور بیان می دارد:

« برای ارتقای سطح تدریس، آموزش و آماده سازی معلومات جدید، دقیق و علمی برای محصلان، باید برای نوشتمن و نشر کتب علمی به زبان دری و پشتو زمینه مساعد گردد. برای ریفورم در نصاب تعلیمی ترجمه از کتب و مجلات انگلیسی به دری و پشتو حتمی و لازمی می باشد. بدون امکانات فوق ناممکن است تا محصلان و استادان در تمامی بخش ها به پیشرفت های مدرن و معلومات جدید زود تر دسترسی بیابند. »

در سال ۲۰۱۱ میلادی ۳۳ کتب درسی را از پوهنتون طبی کابل (۹ عنوان) و از پوهنخی طب ننگرهار (۱۳ عنوان)، کندههار (۷ عنوان) و هرات (۴ عنوان) جمع آوری و چاپ کردیم که یک نمونه آن در اختیار شما می باشد.

به اثر درخواست پوهنتون ها و وزارت تحصیلات عالی افغانستان می خواهیم، این پروگرام را فعلا به پوهنتون ها و پوهنخی های دیگر هم توسعه دهیم.

اینکه مملکت ما به دوکتوران ورزیده و مسلکی ضرورت دارد، باید به پوهنخی های طب توجه زیادتر شود.

از آنجاییکه چاپ نمودن کتب درسی یک پروژه پروگرام ما بوده، بخش های کاری دیگر ما بطور خلاصه اینها باشند:

۱. کتب درسی طبی: کتاب که در اختیار شما است، نمونه ای از فعالیت های ما میباشد. ما میخواهیم که این روند را ادامه دهیم تا بتوانیم در زمینه تهییه کتب درسی با پوهنتون های کشور همکاری نماییم و دوران چپتر و لکچرنوت را خاتمه بدهیم.

۲. تدریس با میتوود جدید و وسائل پیشرفته: در سال ۲۰۰۹ پوهنهای طب بلخ و ننگرهار دارای یک پایه پروجیکتور بود و زیادتر استادان به شکل تیوریکی تدریس می دادند. در جریان سال ۲۰۱۰ توانیستیم در تمام صنوف درسی پوهنهای طب بلخ، هرات، ننگرهار، خوست و کندهار پروجیکتورها را نصب نماییم.

۳. ماستری در طب بین المللی در هیدل برگ: در نظر داریم که استادان بخش صحت عامه پوهنهای طب کشور را به پوهنتون هیدل برگ کشور جرمنی برای دوره ماستری معرفی نماییم.

۴. ارزیابی ضروریات: وضیعت فعلی (مشکلات موجوده و چلنجهای آینده) پوهنهای طب باید بررسی گردد و به اساس این بررسی به شکل منظم پروژه های اداری، اکادمیک و انکشافی به راه انداخته شود.

۵. کتابخانه های مسلکی: باید در تمام مضامین مهم و مسلکی کتب به معیار بین المللی به زبان انگلیسی خریداری و به دسترس کتابخانه های پوهنهای طب قرار داده شود.

۶. لابراتوارها: در پوهنهای طب کشور باید در بخش های مختلف لابراتوارها وجود داشته باشد.

۷. شفاخانه های کدری: هر پوهنهای طب کشور باید دارای شفاخانه کدری باشد و یا در یک شفاخانه شرایط برای ترینیگ عملی محصلین طب آماده گرددند.

۸. پلان سтратئیزیک: بسیار مفید خواهد بود که هر پوهنهای طب در چوکات پلان سтратئیزیک پوهنتون مربوطه خود دارای یک پلان سтратئیزیک پوهنهای باشد.

از تمام استادان محترم خواهشمندیم که در بخش های مسلکی خویش کتب جدید نوشته، ترجمه و یا هم لکچرنوت ها و چپتر های خود را ایدیت و آماده چاپ نمایند. بعداً در اختیار ما قرار دهند، تا به کیفیت عالی چاپ و به شکل مجانی به دسترس پوهنخی های مربوطه، استادان و محصلین قرار داده شود.

همچنان در مورد نقاط ذکر شده پیشنهادات و نظریات خود را به ادرس ما شریک ساخته، تا بتوانیم مشترکاً در این راستا قدم های مؤثرتر را برداریم.
از محصلین عزیز هم خواهشمندیم که در امور ذکر شده با ما و استادان محترم همکاری نمایند.

از مؤسسه DAAD (همکاری های اکادمیک آلمان) تشکر می نمایم، که مصرف چاپ یک تعداد کتب و پروژه کتورها را به عهده گرفت و از پروگرام کاری ما حمایت نموده و وعده همکاری های بیشتر نموده است. از انجمن چتری دوکتوران افغان در کشور آلمان (DAMF) و موسسه افغانیک (Afghanic) تشکر میکنم که در امور اداری و تحقیکی چاپ کتب با ما همکاری نمودند.

در افغانستان در پروسه چاپ کتب از همکاران عزیز در وزارت محترم تحصیلات عالی، سرپرست وزارت تحصیلات عالی قانونپوه سرور دانش، معین علمی وزارت تحصیلات عالی پوهنوال عثمان بابری، معین اداری و مالی پوهاند صابر خویشکی و روسای پوهنتون ها، پوهنخی ها و استادان گرامی متشرکم که پروسه چاپ کتب تدریسی را تشویق و حمایت نمودند.

دکتر یحیی وردگ، وزارت تحصیلات عالی

کابل، ۲۰۱۱ م ، دسامبر

دفتر: ۰۷۵۶۰ ۱۴۶۴۰

موبایل: ۰۷۰۶۳۲۰ ۸۴۴

ایمیل: wardak@afghanic.org

فهرست مطالب

عنوان	صفحة
پیشگفتار	۱
فصل اول	۱
صدمات و تطابق حجری	۱
مقدمه ای بر پتالوژی	۱
اسباب آسیب حجری	۶
میخانیکیتهای آسیب حجری	۷
مورفولوژی آسیب حجری	۱۰
انواع آسیب و نکروز حجری	۱۱
آسیب ایسکیمیک و هایپوکسیک	۱۱
آسیب کیمیاگری (توکسیک)	۱۲
آسیب در اثر رادیکالهای آزاد آکسیجن	۱۲
آسیب های قابل برگشت حجری	۱۴
تورم حجری (<i>cellular swelling</i>)	۱۵
تحول شحمی	۱۶
نکروزس (<i>NECROSIS</i>)	۱۸
انواع نکروزس	۲۰
اپوپتوزس (<i>APOPTOSIS</i>)	۲۳
تجمعات داخل حجری	۲۶
کلسيفيكشن های مرضي	۲۹
Dystrophic Calcification	۲۹
کلسيفيكشن ميتاستاتيك	۳۰
انواع تطابق حجری	۳۱

٣١ هایپرتروفی (Hypertrophy)
٣٢ هایپر پلازیا (Hyperplasia)
٣٣ اتروفی (Atrophy)
٣٣ میتاپلازیا (Metaplasia)
٣٥ پیری حجری (CELLULAR AGING)
٣٩ فصل دوم
٣٩ عمومیات در مورد التهاب
٤٠ التهاب حاد (ACUTE INFLAMMATION)
٤٥ رویدادهای حجری (CELLULAR EVENTS)
٥٢ واسطه‌های کیمیاولی التهاب (CHEMICAL MEDIATORS)
٥٦ میتابولیتهای ارشیدونیک اسید :
٥٨ سیر التهابات حاد
٥٩ التهاب مزمن CHRONIC INFLAMMATION
٦٠ حجرات التهابی مزمن
٦٢ التهاب مزمن گرانولوماتوز
٦٣ رول او عیه و عقدات لمفاوی در التهاب
٦٤ نمونه‌های مورفولوژیک التهاب
٦٦ تأثیرات سیستمیک التهاب
٧٠ فصل سوم
٧٠ ترمیم نسجی یا TISSUE REPAIR
٧١ ترمیم بواسطه التیام، تشكل ندب و فبروزس
٧١ REPAIR BY HEALING
٧٢ ۱. تشكل او عیه دموی جدید (Angiogenesis)
٧٢ تشكل او عیه دموی جدید (Angiogenesis)

٧٤	التيام جروحات با <i>Primary Union</i>
٧٨	اختلاطات و عوارض ترميم جروحات
٨٠	فصل چهارم
٨٠	تشوشات هيموديناميک
٨١	اذيما يا <i>EDEMA</i>
٨٦	هايپرايميا و احتقان
٨٨	نزف يا <i>HEMORRHAGE</i>
٩٠	هيموستازس و ترومبوزس
٩٠	ترمبوزس (<i>THROMBOSIS</i>)
٩٥	امبوليزم (<i>EMBOLISM</i>)
٩٦	ترومبوامبوليزم (<i>Thromboembolism</i>)
٩٧	ترومبوامبوليزم سيسطيميک
١٠٠	احتشاء يا <i>INFARCTION</i>
١٠٤	شاك (<i>SHOCK</i>)
١١٢	فصل پنجم
١١٢	تشوشات سيسitem معافيت
١١٣	حجرات سيسitem معافيت
١١٧	ماليكولهای سازگاري نسجي
١١٩	ميخانيكيت هاي فرط حساسيت
١٢٠	فرط حساسيت تيپ يك
١٢٢	فرط حساسيت تيپ (٢)
١٢٦	فرط حساسيت مرتبط با حجرات T (تيپ چهارم)
١٢٨	ردپيوند (<i>Transplant Rejection</i>)
١٣٠	أمراض اوتو ايميون <i>AUTOIMMUNE DISEASE</i>

١٣٠.....	(<i>Immunologic Tolerance</i>) تحمل معافيتي
١٣٢.....	لوبوس اريتماتوز سيسطيسيك
١٣٤.....	تصلب جلد يا تصلب سيسطيسيك
١٣٥.....	سندروم هاي عدم كفايه معافيت
١٣٥.....	عدم كفايه معافيت أوليه
١٣٦.....	مرض بروتون
١٣٧.....	عدم كفايه معافيت متغير معمول
١٣٨.....	عدم كفايه منفرد <i>IgA</i>
١٣٩.....	هايپو پلازي تايمس (<i>DiGeorge Syndrome</i>)
١٣٩.....	عدم كفايه معافيت مختلط شدید
١٤١.....	ايدس (<i>AIDS</i>)
١٤٧.....	اميلائيدوزس <i>AMYLOIDOSIS</i>
١٥٣.....	فصل ششم
١٥٣.....	نيوپلازيا (<i>NEOPLASIA</i>)
١٥٤.....	نامگذاري نيوپلازمها
١٥٩.....	مشخصات نيوپلازم هاي سليم و غير سليم
١٦٤.....	اپيديمولوزي
١٦٧.....	تغيرات ماليكولي در توليد سرطان (<i>carcinogenesis</i>)
١٦٩.....	أسباب نيوپلازم (<i>CAUSES OF NEOPLASIA</i>)
١٧٣.....	تأثيرات نيوپلازي بالاي عضويت
١٧٥.....	تعيین مرحله (<i>Staging</i>) نيوپلازمهاي خبيث
١٧٦.....	درجة بندی نيوپلازم ها (<i>Grading of Neoplasms</i>)
١٧٧.....	تشخيص نيوپلازمها
١٧٩.....	فصل هفتم

۱۷۹.....	امراض جنتیک و اطفال.....
۱۷۹.....	معلومات عمومی در مورد اصطلاحات جنتیکی و میوتیشن.....
۱۸۱.....	تشوشهای قانون مندل.....
۱۸۳.....	امراض ارثی چند فکتوری
۱۸۴.....	تشوشهای سایتو جنتیکی.....
۱۸۸.....	تشوشهای سیتو جنتیک در اتوزوم ها
۱۸۹.....	تری زومی ۲۱ (سندرم داون)
۱۹۰.....	تشوشهای سیتو جنتیک کروموزوم های جنسی.....
۱۹۳.....	سیستیک فیروزس
۱۹۵.....	تشخیص امراض ژنتیکی
۱۹۷.....	فصل هشتم
۱۹۷.....	امراض محیطی
۱۹۷.....	(ENVIRONMENTAL DISEASE)
۱۹۷.....	آلودگی های محیطی:
۱۹۸.....	آلودگی هوا
۱۹۹.....	آلودگی هوای بیرون خانه
۲۰۰.....	آلودگی هوادر محیط های بسته
۲۰۱.....	تماس با مواد صنعتی
۲۰۳.....	استعمال تنباق کو
۲۰۵.....	صدمات توسط عوامل کیمیاولی
۲۰۸.....	ایتانول (ETHANOL)
۲۱۰.....	سوء استفاده از دواها (DRUG ABUSE)
۲۱۰.....	دواهای خواب آور و آرامش دهنده (Sedative-Hypnotics)
۲۱۲.....	صدمات فزیکی

۲۱۳	صدمات برقی <i>ELECTRIC INJURIES</i>
۲۱۴	صدمات ناشی از اشعه ایونایزکننده
۲۱۶	امراض تغذیی (<i>NUTRITION AND DISEASE</i>)
۲۱۸	بی اشتهاایی عصبی و بولیمیا
۲۱۹	چاقی
۲۲۲	رژیم غذایی و امراض سیستیمیک
۲۲۳	رژیم غذایی و کانسر
۲۲۵	فصل نهم
۲۲۵	امراض انتانی
۲۲۵	تصنیف بندی عوامل انتانی
۲۳۲	موانع میزان در مقابل انتان و چگونگی شکستن آن
۲۳۷	میکروارگانیزمها چطور سبب مرض میگردند
۲۳۹	تهاجم معافیتی میکروبها
۲۴۱	تخنیکهای بخصوص در تشخیص امراض انتانی
۲۴۲	عکس العمل های التهابی در مقابل عوامل انتانی
۲۴۷	ماخذ

پیشگفتار

وَرَبُّكَ الْأَكْرَمُ الَّذِي عَلِمَ بِالْقَلْمَ عَلِمَ الْإِنْسَانَ مَا لَمْ يَعْلَمْ (۵)

و پروردگار تو کریمترین کریمان است؛ که به وسیله قلم آموخت آنچه را که انسان نمی‌دانست.

پتالوژی یا علم مطالعه امراض، با درک و شناخت از بیولوژی مالیکولی توانسته است به ریشه پیدایش امراض پیبرده و چگونگی پیشرفت امراض را با درنظرداشت تغییرات مورفولوژیکی حاصله در ارتباط با تحولات وظیفوی تجزیه و تحلیل نماید، بنابران در بسیاری موارد، از مشاهده تغییرات که در: شکل، ساختمان، خاصیت رنگ پذیری و دیگر خصوصیات حجری رونما می‌گردد جهت تشخیص بهتر امراض استمداد می‌جویند تا زمینه را برای تداوی‌های مناسب، قبل از ورود امراض به مرحله و خامت مساعد سازند. کتاب هذا که در قسمت پتالوژی عمومی نوشته شده، دارای نه بخش: آسیب حجری، التهاب، ترمیم، تشوشات هیمودینامیک، تشوشات معافیت، نیوپلازی، امراض جنیتیک، امراض محیطی و امراض انتانی است.

هدف از تحریر این کتاب، گنجانیدن مسایل ضروری درین بخش، مطابق کریکولوم درسی جدید بوده و در تاءلیف آن از منابع جدید و معتبر استفاده گردیده است، همچنان کوشش زیاد به عمل آمده تا سلیس، روان و قابل فهم باشد.

لازم به تذکر میدانم تا از همکاریهای علمی ارزشمند اساتید محترم دیپارتمنت پتالوژی پوهنتون طبی کابل بخصوص از پوهندوی دوکتور حیات الله جواد، پوهندوی دوکتور امین الله همکار و پوهاند دکتور محمد افضل انور که از تجارب ارزشمند خویش

مرا مستفید ساخته اند اظهار سپاس و امتنان نمایم و موفقیت هرچه بیشتر شانرا از بارگاه خداوند متعال(ج) خواهانم. شاید این اثر عاری از اشتباهات نباشد، در این زمینه از همه خوانندگان گرامی صمیمانه آرزومندم تا نواقص آنرا با نظریات اصلاحی و مفیدشان ابراز نمایند تا در مفیدیت این جزوه بیش از پیش افزایش بعمل آید و من الله توفیق. پوهنوال دوکتور زهراء فروغ

فصل اول

صدمات و تطابق حجروی

مقدمه‌ای بر پتالوژی

Introduction to Pathology

پتالوژی از نظر لفظی متشکل از مطالعه(*logos*) و مرض(*pathos*) است. پتالوژی بخش *basic science* را با فعالیتهای کلینیکی ارتباط داده، شامل ارزیابی عامل سببی امراض(*etiology*) و میخانیکیتهای است که منجر به بروز اعراض و علایم در مریض (*pathogenesis*).
میگردد.

به هدف دانستن بهتر تغییرات ساختمانی(*morphologic changes*), بیوشیمیکی و وظیفوی که در حجرات و انساج و اعضاء ایجاد میشود، متخصصین پتالوژی از تехنیکهای بیولوژی مالیکولی، میکروبیولوژی و ایمیونولوژی استفاده نموده، میکوشند تا با مشاهده تغییرات که در شکل ظاهري حجرات و انساج و تغییرات بیوشیمیک که در مایعات بدن (مثل خون و ادرار) رخ میدهد به علت بروز اعراض و علایم که توسط مریض ارائه میگردد پیبرده و رهنماي خوب برای تشخیص و تداوی مطمئن باشند. طوری که معمول است پتالوژی را در دو بخش مطالعه مینمایند؛ پتالوژی عمومی که از عکس العمل های اساسی و تغییرات عمومی حجرات و انساج در مقابل

تنبهات و تغییرات غیرنورمال بحث نموده و پتالوژی خصوصی که از عکس العمل های بخصوص اعضا و سیستم های مختلف بحث مینماید.

پتالوژی امراض را از چهار جهت مورد بحث قرار میدهد که اینها محور پتالوژی را تشکیل داده و عبارتند از: سبب (*etiology*), میخانیکیت بوجود آمدن (*morphologic changes*) و امراض (*pathogenesis*), تغییرات ساختمانی بوجود آمده (بالاخره ارتباط کلینیکی مرض).

سبب (*Etiology*): درین اوآخر فکتور های سببی را بدو گروپ عمده تقسیم مینمایند: *intrinsic* یا *genetic* و اکتسابی مانند (انتانی، تغذیوی، کیمیاوی و فزیکی). نسبت دادن یک سبب مثلاً انتانی یا جنیتیکی برای یک مرض معمولاً کافی نبوده زیرا فکتور های جنیتیکی در یکتعداد امراض که توسط محیط بوجود آمده نیز دخیل است مانند *atherosclerosis* و *کانسر*; همچنان محیط در تولید امراض معین جنیتیکی رول مهم دارد.

میخانیکیت بوجود آمدن امراض (*Pathogenesis*): تشریح سلسله رویدادهای است که در حجرات و انساج در پاسخ عوامل سببی و تاثیرات عامل، از همان لحظه آغاز تا انتهای مرض رخ میدهد. مطالعه پتو جنیزیکی از ساحتات عمدہ پتالوژی را تشکیل داده حتی بعد از شناختن سبب اولیه مراحل زیاد توسعه وی مرض وجود دارد که باید به آن پی برد. در حقیقت انقلاب مالیکولی رول میوتشن جن ها را در عده زیادی از امراض شناسایی نموده و با پیشرفت های تحقیکی دانستن تغییرات غیرنورمال مالیکولی آسان گردیده است.

تغییرات ساختمانی (*Morphologic Changes*): وصف مشخصه ایست که بر اساس آن تشخیص امراض و پرسه سببی آن صورت میگیرد. تشخیص پتالوژیکی امراض مرهون مطالعه و شناخت تغییرات ساختمانی (اناتومیک و هستولوژیک) انساج و تغییرات

کیمیاوی در مراحل مختلف مرض میباشد. درین اوآخر که محدودیت تشخیص ساختمانی آشکار شده، پتالوژی تشخیصی زیادتر بطرف بیولوژی مالیکولی و تحلیل ایمیونولوژیک توسعه یافته و از آنها در تشخیص امراض استفاده میگردد. تحلیل مالیکولی توسط تکنیکهای مدرن چون *DNA micro arrays* میتواند تفاوت های جنتیکی را در سیر و اندازار تومور آشکار ساخته و ممکن است جای میتودهای مورفولوژیک را بگیرد.^(۱)

اختلافات وظیفی و اعراض کلینیکی (Functional Derangements and Clinical Manifestations)

طبعاً تغییرات ساختمانی و انتشار آن در اعضاء و انساج مختلف و ظایف نورمال شانرا متأثر ساخته و باعث بروز لوحه کلینیکی یعنی اعراض و علائم مرض گردیده و اندازار مرض نیز وابسته به آنست.^(۱)

تطابق، آسیب و مرگ حجروی

Cellular Adaptations, Cell Injury and Cell Death

یک حجره نارمل دارای پروگرام جنتیکی خاص برای میتابولیزم، تفریق پذیری و حصول توانمندی در اجرایی و ظایف اختصاصی خویش است، تا با وجود محدود شدن توسط حجرات همچوار و با دسترسی به مواد میتابولیک از محیط که در آن قرار دارد بتواند به تقاضاهای میتابولیک جواب داده و از طرفی ثبات داخلی (*homeostasis*) خویش را حفظ نماید یک تعدد تنبهات فزیالولوژیک و پتالوژیک باعث بروز تطابق فزیالولوژیک و مورفولوژیک در حجره میگردد. حالت جدید ولی تغییر یافته و قابل برگشتی که در اثر تطابق در حجره رونمایی گردد، برای اینست تا حجره توان اجرایی و ظایف و تطابق در پاسخ به چنین تنبهات را داشته باشد.^(۱)

عكس العمل های تطابقی شامل: زیاد شدن تعداد حجرات که بنام (*hyperplasia*), افزایش اندازه هر حجره که بنام *hypertrophy* و بر عکس آن یعنی تناقص حجم حجره

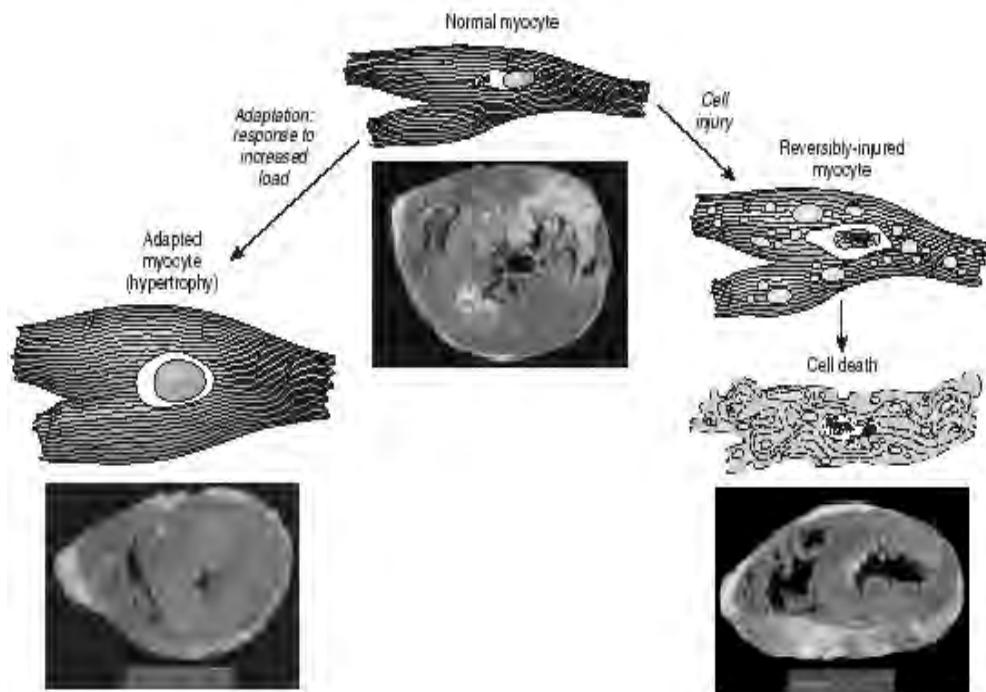
atrophy میباشد. اگر تنبهات از حدود توان تطابق حجره فراتر رود و یاد رحالاتیکه حجره مستقیما در معرض تنبیه شدید تر قرار گیرد یک سلسله تغییرات در ان رونما میگردد که بنام آسیب حجری (Cell injury) یاد میگردد. آسیب حجری تا یک نقطه معین قابل برگشت (reversible) است ولی اگر تنبهات دوام و یا شدت یابد آسیب حجری به نقطه غیر قابل برگشت (irreversible cell injury) و بالاخره مرگ حجره (cell death) خواهد رسید.

نکروزیس مرگ حجری است که همیشه در مقابل تنبهات پتالوژیک مانند اسکیمی و آسیبهای کیمیاوی حجره رخ میدهد، مگر اپوپتوزیز مرگ حجری است که طبق پلان مطروحه داخلی حجره صورت گرفته و از طریق آن حجرات که مورد ضرورت نمیباشند از بین میروند. که بعدا به تفصیل توضیح خواهد گردید. طوریکه در جدول ۱-۱ دیده میشود علاوه از تطابق، آسیب و مرگ حجری، حجراتی که بطور مزمن به تنبهات مختلف غیر کشنده معروض هستند تغییراتی در اجزای حجری آنها رونماشده و بینظمی های میتابولیک چون تجمعات داخل حجری یکتعداد مواد مانند پروتئین، شحم، کاربوهایدرتها و کلسیم را در آنها بار آورده و با آخره پیری حجری نیز همراه با تغییرات مورفولوژیک و وظیفوی میباشد. درین فصل اولا میبینیم که حجرات چگونه با تنبهات تطابق میکنند و بعدا در مورد اسباب و میخانیکیت و نتیجه انواع مختلف آسیبها و انواع مرگ حجری و پیری حجری بحث خواهد شد.

جدول ۱-۱ پاسخ حجری به آسیب (۱)

طبق حجری	تغییر در تنبهات فزیالوژیک	طبیعت و شدت تنبیه آسیب رسان	پاسخ حجری
هایپر پلازی، هایپر تروفی	از دیاد تقاضا، از دیاد تنبهات هورمونی و فکتورهای رشد		
اتروفی			

میتاپلازیا	کم شدن اروا، تغذیه و تنفس
آسیب حجروي	تخریش مزمن فزیکی و کیمیاوي
آسیب حجروي حاد و قابل برگشت	کم شدن اوکسیجن، اروا، آسیب کیمیاوي و انتانات
آسیب غیر قابل برگشت و با لآخره مرگ	زود گذر و محدود
حجره (necrosis)	پیشرونده، شدید و در برگیرنده تخریب DNA
اپوپتوزیز (apoptosis)	آسیبهاي مزمن و خفيف
تغیيرات در اجزاي حجروي و ارگانلها	تغیيرات میتابولیک، جنتیک و یا کسبی
تجمعات داخل حجروي (کلسیفیکشن)	تغیيرات میتابولیک، جنتیک و یا کسبی
پیری حجروي	آسیب های غیر کشنده مربوط از دیاد عمر



شكل ۱-۱: حجره نورمال، تطابق حجروي، آسیب قابل برگشت و مرگ حجره میوکارد را نشان میدهد. نوعیت تطابق درینجا، هایپرتروفی و نوع مرگ حجروي، نکروز

اسکیمیک است در مثال های پر تروفی ضخامت جدار بطین چپ زیاد تر از ۲ سانتیمتر (نورمال آن ۱/۵-۱ سانتیمتر) و نکروز ارائه شده از نوع جداری *transmural* بوده به شکل ناحیه خاسف در قسمت خلفی جنبی بطین چپ دیده شده که یک احتشای حاد میوکارد را نشان میدهد.^(۱)

اسباب آسیب حجری

فقدان آکسیجن یا *Oxygen Deprivation*: کمبود و فقدان آکسیجن در عملیه تشوش ایجاد نموده، لذا اسکیمی و هیپوکسی میتوانند دو علت عمد تغییرات غیر قابل برگشت در پروسه آسیب حجری باشند. اسکیمی به معنای بندش در جریان خون است که این بندش میتواند در برابر جریان خون شریانی و یا وریدی بوده و سبب هیپوکسی گردد. هیپوکسی میتواند علاوه بر اسکیمی در کمبود آکسیجن مثلاً در نومونیا، کمخونی و در مسمومیت با کاربن مونو اوکساید نیز بوجود آید.^(۲)

عوامل کیمیاولی و دوایی (Chemical Agents and Drugs): مواد کیمیاولی میتوانند سبب آسیب حجری گردند، حتی گلوکوز نمک که مواد مورد ضرورت عضویت اند اگر غلظت شان زیاد گردد میتوانند محیط اوسموتیک را طوری تغیر دهند که سبب آسیب و حتی مرگ حجری گردد.

عوامل انتانی (Infectious Agents): عوامل انتانی مانند باکتریاها، ویروسها، فنگس ها و پرازیتها ممکن سبب آسیب و حتی مرگ حجری گردد.

عکس العمل های معافیتی (Immunologic Reactions): عکس العمل های معافیتی با تشکیل مغلق انتیژن انتیبادی و بعضًا با ایجاد عکس العمل در برابر اجزای نسبجی خود شخص میتوانند سبب آسیب حجری و نسبجی گردن.

بینظمی های جنتیکی (*Genetic Derangements*): نهایص ژنتیکی ممکن است سبب تغییرات پتالوژیک گرددن بطور مثال جاگزینی یک امینو اسید در هیمو گلوبین نورمال سبب تبدیل شدن آن به هیمو گلوبین D و سبب ایجاد اینمی داسی شکل میگردد.

عدم موازنگ غذایی (*Nutritional Imbalances*): فقر غذایی سبب ایجاد امراض سوء تغذی و تغذیه اضافی نیز سبب بروز مرگ و میر میگردد.

عوامل فزیکی (*Physical Agents*): حرارت، برودت، تشعشع و ترومماها سبب آسیب و مرگ حجره ای میگرددند.

پیری (*Aging*): پیری سبب کاهش قدرت تکثیری و ترمیمی حجرات میگرددند.

میخانیکیتهای آسیب حجره ای

(*Mechanisms of Cell Injury*)

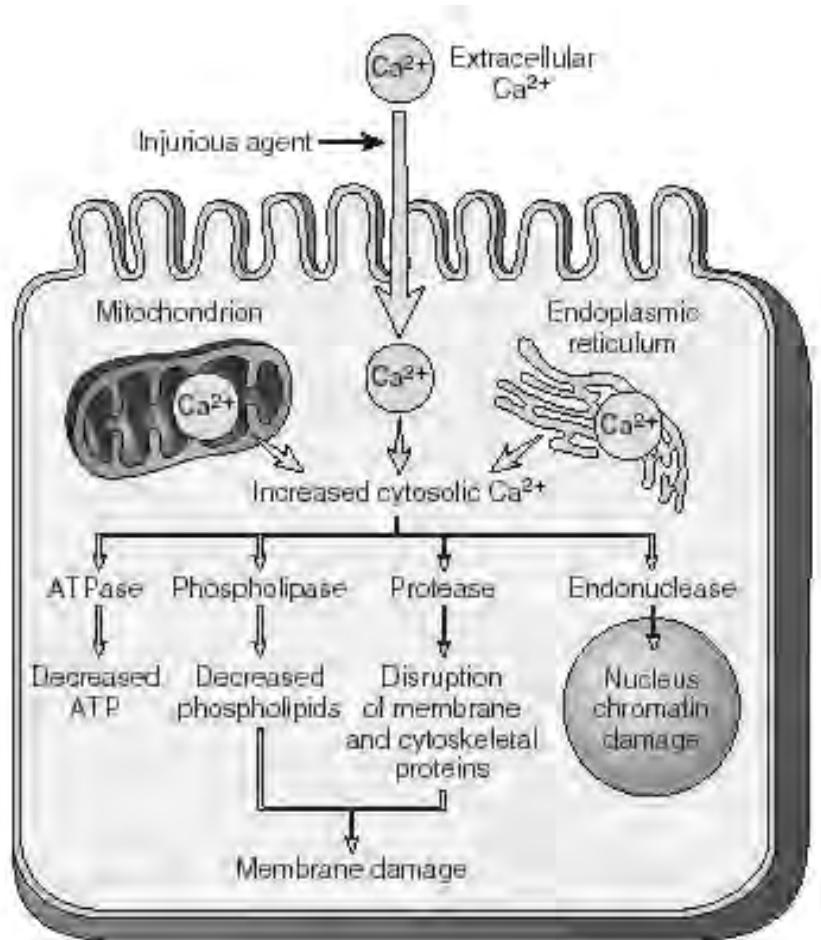
آسیب حجره ای وقتی بوجود میآید که حجره در مقابل استرس یا عوامل مضر قرار گیرد که قابلیت تطابق با آنرا نداشته و یا دچار تشوشات داخلی گردد. تحريكات مضر میتواند ارگانلهای حجره ای و وظایف میتابولیک آنها را تحت تاثیر قرار دهد. میخانیکیتهای بیوشیمیک مسئول آسیب حجره ای مغلق بوده و پاسخ حجره ای به آسیب، مرتبط است با نوع آسیب، مدت و شدت آن. چنانچه مقدار کم توکسین و یا مدت محدود اسکیمی باعث آسیب قابل برگشت، ولی مقدار زیاد توکسین و یا دوره های طولانی تراسکیمی باعث مرگ آنی و یا آسیب غیرقابل برگشت و نکروز حجره در مدت کم میگردد.

نتیجه آسیب حجره ای مربوط به نوع حجره و حالت تطابق پذیری حجره آسیب دیده، حالت تغذی، هورمونی و تنوع در مسیرهای میتابولیک است، که منشا جنتیکی دارند و نشاندهند آن است که حجره چقدر آسیب پذیر است. مهمترین قسمت های تاثیر آسیب حجره ای عبارتند از:

- ۱ *Oxidative phosphorylation* مایتوکاندريا و تولید ATP
- ۲ تمامیت غشای حجره‌ی یعنی محلی که ثبات آیونیک و اوسموتیک حجره و ارگانلها مربوط آنست.
- ۳ سنتیز پروتین (protein synthesis)
- ۴ اسکلیت حجره‌ی (cytoskeleton)
- ۵ تمامیت دستگاه جنیتیک حجره (۹)
- تخلیه ATP: چون انرژی بلند ATP برای اکثر پروسه‌های ترکیبی و تجزیوی از جمله ترانسپورت غشایی، ترکیب پروتینها و ترکیب لپیدها ضرورت است. کم بود ۵٪-۱۰٪ تاثیر و خیم بالای سیستمهای حجره‌ی داشته چنانچه فعالیت غشای حجره‌ی و از جمله پمپ سودیم کم گردیده، این حالت باعث تجمع سودیم در داخل حجره و خارج شدن پتاسیم از حجره می‌گردد. در اثر تغییر اوسموتیک یک مقدار آب داخل حجره شده باعث تورم حجره، توسع اندوپلازمیک ریتیکولوم و تغییرات انرژی حجره می‌گردد. اگر رسیدن آکسیجن به حجره کمتر گردد، *oxidative phosphorylation* توقف نموده و در عوض حجره برای دسترسی به انرژی از طریق *anaerobic glycolysis* استفاده نموده که در اثر آن ذخایر گلایکوجن بزودی تخلیه و این امر باعث تراکم لکتیک اسید و پائین آمدن pH داخل حجره شده و در اثر آن فعالیت اکثر انزایمهای حجره‌ی نیز کم می‌گردد.
- علل اصلی تخلیه ATP: کاهش آکسیجن و مواد غذائی، آسیب مایتوکاندريا و عمل بعضی توکسینها مانند سیاناید می‌باشد. انساجی که ظرفیت گلایکولیز بیشتری دارند (مانند کبد) نسبت به انساجی که ظرفیت محدود برای گلایکولیز دارند (مانند دماغ) بهتر میتوانند فقدان آکسیجن را تحمل نمایند.

آسیب مایتوکاندريا:

چون مایتوکاندريا کارخانه تولید انرژی حجری است، رول مهم در آسیب و مرگ حجری دارد. از دیاد کلسیم سایتوزول، رادیکال های آزاد، هایپوکسی و توکسینها و تمام عوامل مضر میتوانند سبب آسیب مایتوکاندريا گردند.



شکل ۱-۳: پیآمد از دیاد کلسیم سایتوزول در صدمات حجری و تاثیر آن بالای ادینوزین ترای فوسفات (۱/۱۶)

ورود کلسیم به داخل حجره: در حالت نورمال کمتر از ($0.1 \mu\text{mol}$) در مقایسه با غلظت کلسیم خارج حجری 1.3 mmol نهایت کم بوده و مقدار زیاد کلسیم داخل حجری در داخل مایتوکاندريا و اندوپلازمیک ریتیکولوم بصورت مجزا قراردارند. در حالت اسکیمیا و خراب شدن قابلیت نفوذیه غشای حجری، کلسیم بداخال حجره نفوذ نموده

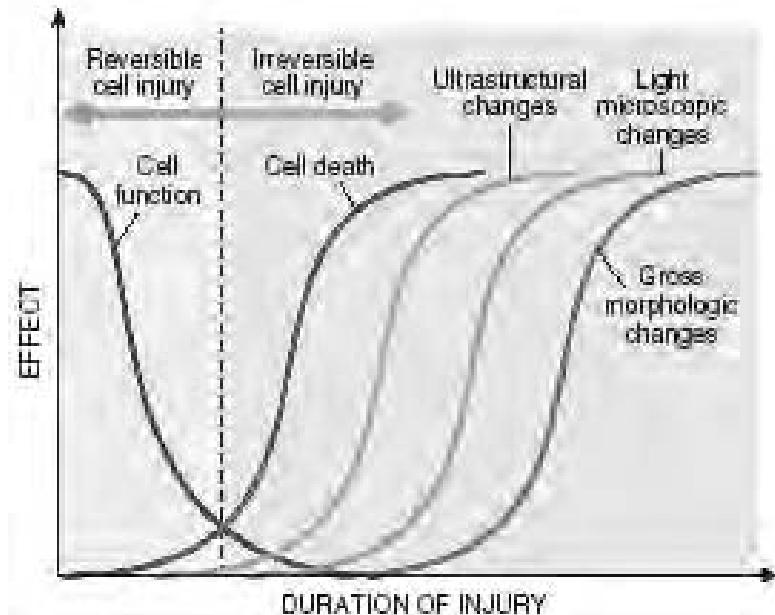
وباعث آزاد شدن کلسیم مایتو کاندرا و اندوپلازمیک ریتیکولوم و در نتیجه فعال شدن یکتعداد انزایمها تخریبی میگردد. این انزایمها عبارتند از:

که باعث تخریب ATP شده، فوسفولیپازها (phospholipases) مسئول تخریب غشاهاي ارگانها بوده، پروتیاز (proteases) باعث تخریب پروتینهاي سایتو پلازم و پروتینهاي اسکلیت حجره ای (cytoskeletal proteins) گردیده و با آخره اندونوكلیاز (endonuclease) که مسئول پارچه شدن کروماتین میباشند. (۲)

مورفولوژی آسیب حجره ای

وارد شدن هر نوع فشار بر حجره اولاً باعث ایجاد تغییرات در سویه مالیکولی و بیوشیمیک گردیده ولی برای ظاهر شدن تغییرات مورفولوژیکی آسیب و یا مرگ حجره یکمقدار تاخیر وجود دارد. با تخنیک های ultrastructural و histochemical تغییرات حاصله از آسیب اسکیمیک را در ظرف چند دقیقه یا ساعت میتوان معلوم نمود در حالیکه مشاهده این تغییرات با میکروسکوپ نوری و منظره گروس یا مکروسکوپیک به ساعتها الی روزها وقت ضرورت دارد. (۱۶/۴۷)

تغییرات غیرقابل برگشت قبل از ۱۸ ساعت با میکروسکوپ نوری قابل رویت نمیباشند. بعضی از حوادث از قبیل تورم ابری یا Cloudy swelling که قابل برگشت هستند تغییرات موافلولوژیک آنها نظر به نکروز به وقت کمتری نیاز دارد. که این حالت را میتوان در کلیه بصورت گروس مشاهده نمود.



شکل ۱-۵: تعیین زمان بین تغییرات بیوشیمیک و مورفولوژیک (۱/۱۹)

انواع آسیب و نکروز حجری

آسیب ایسکیمیک و هایپوکسیک

از نظر کلینیکی اسکیمیک یا کاهش جریان خون معمولترین نوع آسیب حجری بوده و نظر به هایپوکسی سریع تر سبب آسیب انساج میگردد، چون ایسکیمی رسیدن مواد لازم برای گلایکولیز را مختل میسازد.

مقاومت حجرات مختلفه در مقابل بی آکسیجنی و اسکیمی قبلاً از بروز تغییرات بطور قابل توجهی متفاوت است بطور مثال عدم موجودیت آکسیجن Irreversible بعد از ۴-۶ دقیقه میتواند سبب تغییرات غیرقابل برگشت در نیورونهای عصبی مخصوصاً آنهاست که در قسمت لوب‌های Frontal قرار دارند گردد. به همین خاطراست که در واقعات عاجل هنگامیکه مصدوم تنفس ندارد باید به اسرع وقت در احیای مجدد و آکسیجن رسانی اقدام صورت گیرد. فیبرهای عضلی قلب میتوانند بمدت ۴۰-۲۰ دقیقه در عدم موجودیت آکسیجن مقابله نمایند و هرگاه بعد از این مدت ار وای مجدد شان

صورت گیرد نمیتوانند دوباره اجرای وظیفه نمایند. حجرات کلیوی و کبدی حیاتیت بیشتری بمقابل عدم موجودیت O_2 دارند که این امر پیوند این چنین اعضار آسانتر ساخته است.

فکتور های دیگر که انساج میتوانند برای مدت طولانی تری زنده بمانند همانا سرد ساختن انساج است بهمین اساس اعضای که پیوند میشوند باید تا زمان پیوند شدن در جای سرد نگهداری گردد. علت اینکه چگونه افرادی که غرق میشوند میتوانند بیشتر از ۵ دقیقه بدون آکسیجن و تنفس زنده بمانند. سرد شدن نیورونها بواسیله آب سرد است.

آسیب کیمیاوی (توکسیک)

بعضی مواد کیمیاوی ودواها دارای تاثیرات بخصوص میباشند بطور مثال سیاناید سبب توقف *Oxidative phosphorylation* از طریق مسموم گردانیدن *Cytochrom oxidase* میگردد. الکول و تنباکو سمومی اند که دقیقاً سبب آسیب حجره ای میگردد.

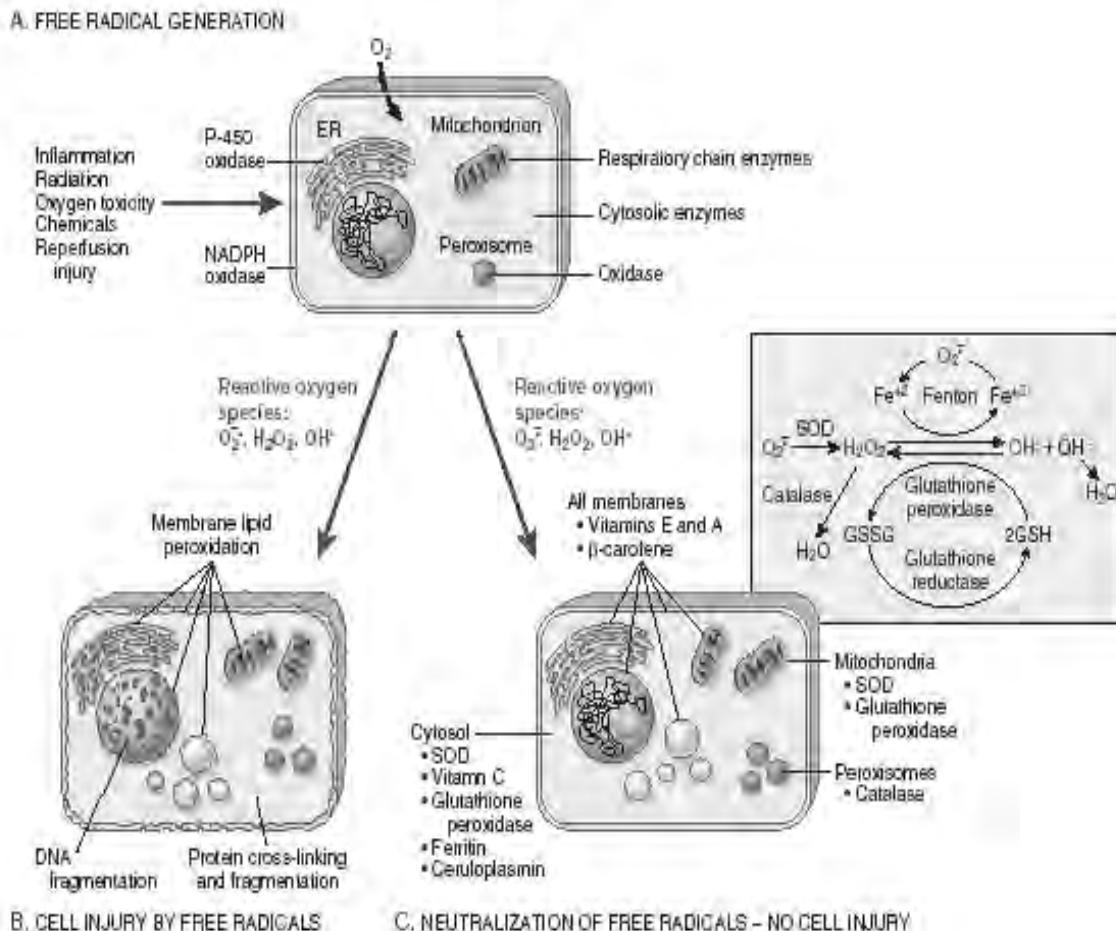
آسیب در اثر رادیکالهای آزاد آکسیجن

رادیکالهای آزاد (ROS) *reactive oxygen species* مالیکول های اند که دارای یک یا زیاد تر الکترونهای جوره ناشده در مدار خارجی خود باشند. این حالت کیمیاوی آنها فوق العاده ناپایدار بوده و آماده تعامل با عناصر عضوی و غیر عضوی هستند. رادیکال های آزاد به محض تولید به نوکلئیک اسید و انواع پروتینها و لپید های حجره ای حمله نموده و سبب فعالیت اوتوکتلایتیک میگردد که این فعالیت بصورت مسلسل ادامه میباشد، زیرا مالیکول های که با این رادیکال ها تعامل نموده اند خود به رادیکال آزاد تبدیل شده و به مالیکول های همچوار خود حمله مینمایند.

اشعه ماوراء بنفس و تشعشع میتواند H_2O را به OH^- که بحیث رادیکالهای آزاد (*ROS*) عمل میکنند تبدیل نماید. واز طریق ایجاد این رادیکالها سبب آسیب حجره گردند. مواد کیمیاوی و یکتعدد دواها نیز میتوانند چنین خاصیتی داشته باشند. به علاوه یکتعدد عکس العمل های مختلفه عمدہ در خود حجره نیز میتوانند سبب ایجاد رادیکالهای آزاد در حجره گردد و نیز بعضی از پروسه های ناشی از التهاب و ترمیم دوباره حجره این رادیکالها را ایجاد می کنند. بطور مثال *Nitric oxide* ایجاد شده در پروسه التهاب بعنوان یک رادیکال آزاد تلقی میگردد. رادیکالهای آزاد به سه طریقه سبب آسیب حجره میگردد: *Peroxidation*: غشا های لیپیدی، پارچه نمودن *DNA*، تجزیه و تخریب پروتئینها. (۱۴)

رادیکالهای آزاد، پراوکسیدیشن لپیدها، پروتئینها و *DNA* و آسیبها متنوع حجره ای را سبب میشوند. عضویت برای ایجاد وضعیت متعادل دست بکار شده و حجرات عضویت نیز حاوی سیستمهای انزایماتیک و *non enzymatic* برای خنثی سازی این رادیکالها هستند که بنام

یاد میشوند و عبارتند از: انزایمهای از قبیل *free radical-scavenging systems* کتلاز، گلوتاتیون پراوکسیداز، سوپراوکساید دیسمیوتاز (*SOD*) که سبب خنثی نمودن رادیکالهای مضر میگردد. چنین نتیجه گرفته شده که *Vit.A*, *Vit.C*, *Vit.E* و *Mitochondria* در مقابل رادیکالهای آزاد مجادله نمایند.



شکل ۱-۴: A. تولید رادیکالهای آزاد. B. آسیب حجری بوسیله رادیکال‌های آزاد, C. خنثی نمودن رادیکال‌های آزاد.(۱)

آسیب‌های قابل برگشت حجری

Reversible Injury

دو نوع آسیب قابل برگشت حجری توسط میکروسکوپ نوری قابل تشخیص است

-۱ تورم حجری (*cellular swelling*)

-۲ تحول شحمی (*fatty change*)

تورم حجره ای (*cellular swelling*)

تورم حجره ای وقتی وجود می‌آید که حجره؛ از سبب از بین رفتن پمپ آیونی غشای حجره قابل به کنترول توازن مایعات و آیونها نباشد، این حالت منجر به ناتوانی حجره در حفظ هموستاز آیونی و مایع میگردد. تحول شحمی در اثر آسیبهای هیپوکسیک، توکسیک و میتابولیک رخداده و با ظاهر شدن واکئولهای کوچک یا بزرگ شحمی در سایتوپلازم حجرات که در میتابولیزم شحم دخیل هستند تشخیص میگردد.^(۲)

تورم حجره ای اولین علامت تقریباً تمام انواع آسیبهای حجره بوده، تشخیص آن با میکروسکوپ عادی مشکل است و اکثراً وقتی قابل تشخیص میگردد که تمام عضوراً مصاب ساخته باشد چون درین صورت عضو مذکور خاسف بوده وزن و حجم آن زیاد تر از حالت نورمال است و از نظر میکروسکوپیک واکیولهایی در داخل سایتوپلازم دیده شده که نمایانگر اندوپلازمیک ریتیکولوم متوجه میباشد. تورم حجره ای نظر به شدت نفوذ آب در داخل حجره بنامهای *vacuolar degeneration* یا *hydropic change* نیز یاد میگردد آسیب قابل برگشت است.^۱

مورفولژی:

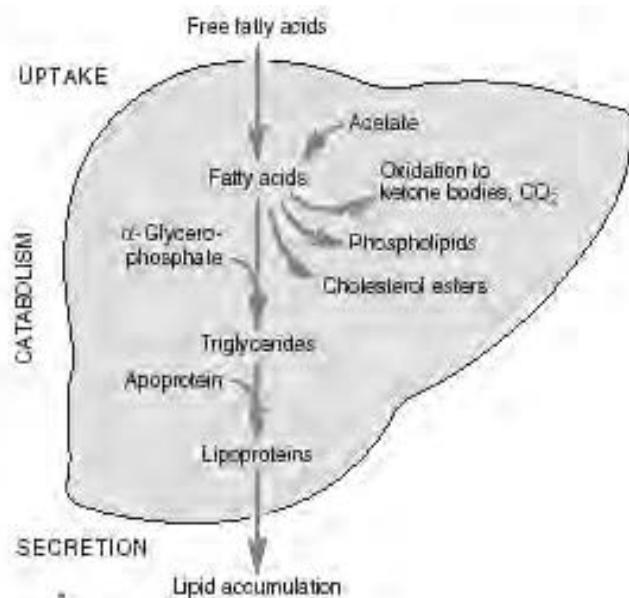
در میکروسکوپ عادی خالیگاههای کوچک و پاک در سایتوپلازم دیده شده که نمایانگر قطعات اندوپلازمیک ریتیکولوم اند. تغییرات *ultrastructural* در آسیب قابل برگشت عبارتند از:

- ۱- تغییرات غشای حجره ای عبارتند از: دیده شدن ساختمانهای حباب مانند، میکرو ویلیهای تاب خورده و سست شدن اتصالات حجره ای.
- ۲- تغییرات مایتوکاندرا: شامل تورم مایتوکاندرا.
- ۳- توسع اندوپلازمیک ریتیکولوم: پراگنده شدن پولیزوم ها.
- ۴- تغییرات هستوی توام با تجمع کروماتین.

تحول شحمی

(Steatosis) Fatty change

اصطلاح Steatosis یا تحول شحمی به تجمع غیرنورمال ترای گلیسرید ها در حجرات پرانشیم کبد و دیگر انساج اطلاق میگردد. تحول شحمی اکثرا در کبد صورت گرفته ولی در حجرات عضله قلبی و حجرات پرانشیم کلیه نیز دیده شده میتواند. کبد اولین عضو تجزیه کننده و میتابولایز کننده شحم می باشد. اسید های شحمی آزاد که از مواد غذایی جذب شده به حجرات پرانشیم کبد انتقال یافته و در آنجا به ترای گلیسریدها، کولسترول و فوسفولپیدها و یا به اجسام کیتونیک تبدیل میگردند. یک تعداد اسید های شحمی در کبد از اسیتات نیز ساخته می شوند. خارج شدن ترای گلیسریدها از کبد مستلزم یک جا شدن آن با Apoprotein ها بوده تا بعداً بصورت Lipoprotein داخل دوران شده و به انساج محیطی منتقل گرددند. هرگونه مداخله در زنجیره حوادث فوق باعث محبوس شدن شحم در حجرات کبد می گردد. (۲۳)



شکل ۱-۲: میخانیکیتهای ممکن‌ه در تجمع تراوی گلیسرید‌ها در کبد. نواقص در هر قسمت از کتابولیزم و افزار میتواند موجب تراکم چربی‌ها گردد.^(۱)

اسباب

توكسینها، دیابت ملیتوس، کمبود آکسیجن، چاقی، کاهش مواد پروتئینی، فاقدگی، تسمم CCl_4 ، الکولیسم، جذب غیر مناسب تتراسیکلین و تسمم فاسفورس از جمله حالاتی اند که باعث افزایش شحم (تراوی گلیسرید‌ها) در سایتوپلازم حجرات کبدی می‌گردند. الکول یک *hepatotoxin* بوده که باعث برهم‌زدن و ظایف مایتوکاندريا و میکروزومهاي حجرات کبد می‌گردد. کمبود پروتئین باعث کاهش ترکیب *Apoprotein* گردیده ازین سبب در *protein malnutrition*، حجرات کبدی به اندازه مملو از شحم می‌گردد که تنها مسافت مثلثی باب قابل دید می‌باشد. فاقدگی باعث حرکت در آمدن اسیدهای شحمی از ذخایر محیطی می‌گردد. اوکسیدشون اسیدهای شحمی را نهی مینماید.

مورفولوژی

کبد: تحول شحمی خفیف کبد در منظره گروس قابل دید نمی‌باشد. با پیشرفت مرض و تجمع زیادتر شحم، کبد بزرگ شده رنگ زرد شفاف را بخود می‌گیرد. در میکروسکوپ عادی تحول شحمی بصورت واکیولهای روشن در حجرات پرانشیم عضو مصاب دیده می‌شود این شحم در ابتدا بصورت قطرات کوچک بوده بعد افزایش یافته تا اینکه حجرات کبدی از اثر تجمع شحم متورم گردیده و هسته آن‌ها به یک طرف منحرف می‌گردد. بعضًا حجرات هم‌جوار پاره گردیده شحم شان باهم یکجا شده *fatty cysts* را می‌سازد.

قلب: دو نمونه تجمع لپید به شکل قطرات کوچک در حجرات عضله قلبی وجود دارد. یکی در *hypoxia* دوامدار و مزمن مانتد کمخونی‌ها که از سبب ذخیره بین الحجره ای شحم، در گروس عضو

مربوط بصورت متناوب نواحی زرد رنگ و قهوه ای مانند پوست پلنگ دیده شده، ازین سبب به آن (*tigered effect*) میگویند و نمونه دیگر تجمع لپید در اثر هایپوکسی شدید تراست که از سبب بعضی میو کاردیت ها (بطور مثال در *diphtheria*) بوجود آمده و نمایانگر مصابیت یکسان میوسیتها میباشد.

اصطلاح *Fatty infiltration* که در بعضی موارد بوجود میآید به تهاجم حجرات شحمی در بین فیبر های میو کارد گفته میشود. و این حالت مخصوصاً در بطن راست افراد چاق بمالحظه می رسد.^(۱)

نکروزس (*Necrosis*)

مرگ انساج و یا حجرات در عضویت که هنوز زنده است میباشد، (حجرات مرده که در خارج عضویت برای معاینه ثبیت میگردند بنام حجرات مرده یاد میشوند نه نکروتیک).

هرگاه در یک عضویت زنده مرگ حجری اتفاق می افتد تغییرات ساختمانی در حجرات یا انساج مائقه بوقوع می رسد که این تغییرات به شکلی مرتبط با تغییرات پروتئین های داخل حجری از سبب هضم آنها توسط انزایم ها بوده که انزایم ها میتوانند از لایزوژومهای خود حجره نشئت نموده باشند که درین صورت بنام (*autolysis*) یاد شده و یا از نترووفیلهای که در حالات التهابی در ساحه مهاجرت میکنند. حجرات نکروتیک نمیتوانند تمامیت غشای خوش را حفظ نمایند؛ لهذا محتویات شان به بیرون حجره رخنه نموده و سبب بروز پرسه التهابی در مجاورت شان میگردد. که تاسیس این پرسه ساعتها وقت لازم دارد؛ لهذا در اولین ساعات تغییرات مورفولوژیک را نمیتوان مشاهده نمود. بطور مثال احتشای قلبی که در اثر بندش شریان *coronary* ایجاد میشود تغییرات مورفولوژیک آنرا میتوان بعد از چهار الی دوازده ساعت با استفاده از الکتران میکروسکوپ مشاهده کرد. ولی برای مشاهده این تغییرات با میکروسکوپ

نوري معمولاً باید حدود ۱۸ ساعت یا بیشتر انتظار کشید. در حالیکه تغییرات انزایمهاي بخصوص عضله قلبی (*cardiac specific enzymes*) را که از حجرات مرده آزاد مي گردد و موجودیت آنها نمایانگر مرگ فيبرهای عضله قلب است، میتوانالي مدت دو ساعت کشف نمود. (۱)

مورفولوژی

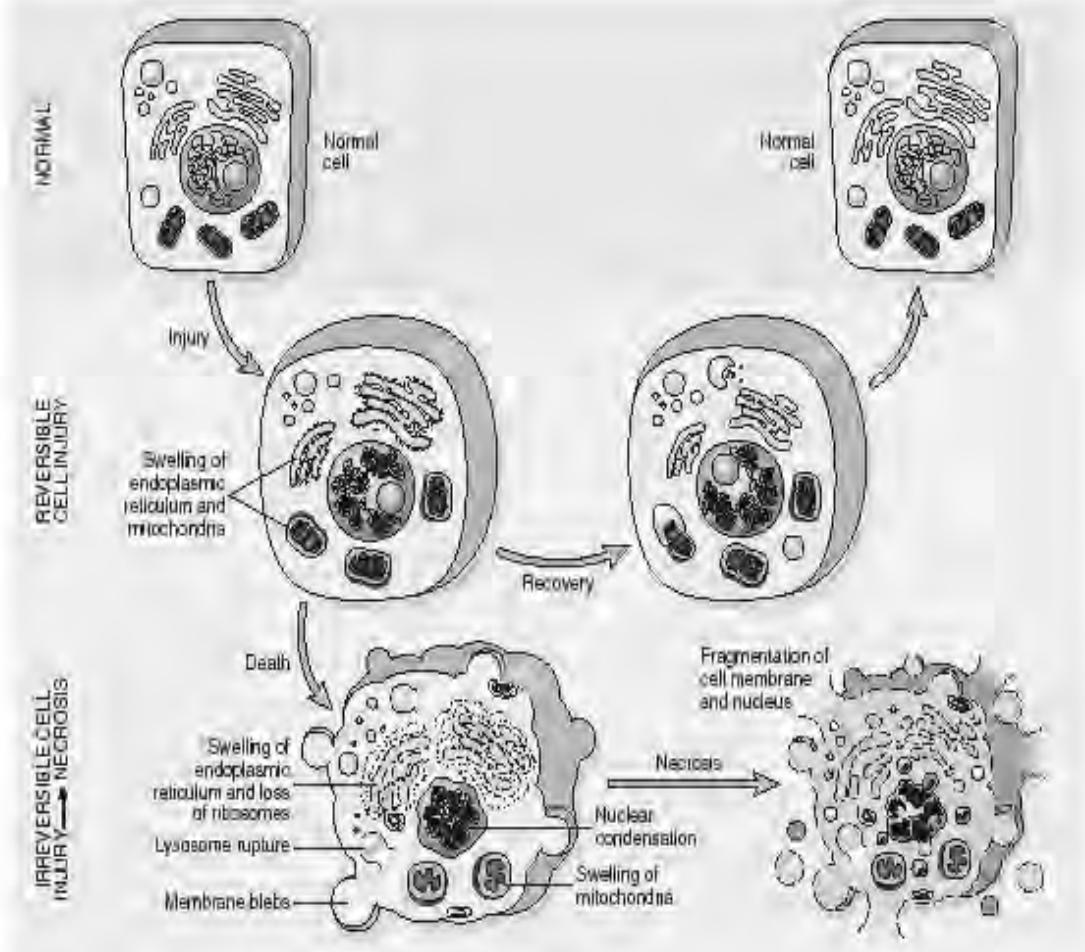
حجرات نکروتیک شدیداً ایزینوفیلیک میباشد زیرا RNA موجود در سایتوپلازم که باعث بزو فیلی شدن سایتوپلازم میگردد، از بین رفته و پروتین های داخل سایتوپلازم که تغیر ماهیت داده اند تمایل به گرفتن رنگ سرخ ایوزین دارند. این حجرات به نسبت از دست دادن گلایکو جن رنگ شیشه ای متجانس داشته و بعد از هضم ارگانلها توسط انزایمها، حجره مرده، واکیول دار به نظر میرسد بالآخره کلسفیکشن در حجره رخ داده و فوسفولیپیدهای پیچ و تاب خورده که بنام *myelin figures* میشنوند، در حجره قابل مشاهده است. (۱)

تغییرات هستوی یا *Nuclear changes*

در سه نمونه دیده میشود که از سبب تجزیه غیر و صفتی DNA بوجود میآیند:

اول: (*Karyolysis*): از سبب فعالیت *DNAase* رنگ بزو فیلیک کروماتین محو میگردد.

دوم: *Pyknosis*: هسته چملک شده، از سبب متراکم شدن کروماتین *basophilia* آن زیاد میگردد. سوم: *Karyorrhexis*: هسته متراکم، پارچه شده و بعد از مدتی غایب میگردد.



شکل ۱-۲: در شکل فوق وارد شدن آسیب به حجره نورمال و چگونگی بوجود آمدن تغییرات قابل برگشت و غیر قابل برگشت نشان داده شده است. آسیب غیر قابل برگشت متصف است با: پیدایش حبابها در غشای حجره، انفصال رایوزومها از اندوپلازمیک ریتیکولوم، تورم مایتوکاندريا، پاره شدن غشای لایزوژوم و تجمع کروماتین هسته. (۱)

أنواع نكروز

حجرات که به نکروز مصاب میگردند تغییرات مورفولوژیکی مختلف را نشان میدهند، بنابرین به نامهای مختلف یاد گردیده، که هم پتالوژیست‌ها و هم دوکتوران بخش‌های مختلف کلینیکی به آن آشنایی دارند و عبارتند از:

۱. نکروز انعقادی (Coagulative Necrosis)

این نوع نکروز در بیشتر واقعات بمالحظه رسیده و معمولاً در اسکیمی اعضای مختلفه بخصوص اسکیمی قلبی، کلیوی و کبدی به استثنای دماغ بوجود می‌آید. یکی از مشخصات *Coagulative Necrosis* اینست که حجرات مرده برای چند روز قبل از پاکسازی شدن بوسیله مکروفازها شکل خود را حفظ می‌کنند. احتمالاً پروتینهای ساختمانی و انزایماتیک غیرفعال شده بنابران پروتیولیز صورت نمی‌گیرد. تغییرات هستوی مبارز بوده، شامل یکی از سه نمونه ذیل را دارد: کاهش بازو فیلی

(*Karyolysis*), تکمش و ازدیاد بازو فیلی (*Pyknosis*) و سپس هسته قطعه قطعه و متلاشی گردیده که بنام *Karyorrhexis* یاد می‌گردد که در طی یک الی دو روز هسته ناپدید می‌گردد. رنگ سایتوپلازم گلابی تراز حالت عادی با تلوین *E* و *H* و ناحیه مائوفه معمولاً سخت می‌گردد. (۲/۳۲)

۲. نکروز تمیعی (Liquefactive necrosis)

مرگ حجری ناشی از برخی انتنانات، که در آن انزایم‌های قوی لایزوزومی خارج می‌گردد و یا هم در آبشهای اتفاق می‌افتد. اکثر آن در طی انتنانات موضعی بکتریایی و یا فنگسی که باعث تجمع حجرات التهابی، تشکل ابسه و تشکل ماده کریمی بنام قیح که عبارت از حجرات سفید مرده می‌باشد بوجود می‌آید. بدلاً لیل نامعلوم مرگ حجرات در سیستم عصبی مرکزی باعث نکروز تمیعی می‌گردد.

۳. نکروز شحمی (Fat Necrosis)

نوع مشخصی از نکروز نبوده بلکه اصطلاحی است که به تخریب موضعی نسج شحمی دلالت می‌کند که نمونه بارز آن در پرسه التهاب حاد پانکراتیس (*acute pancreatitis*) و آزاد شدن انزایم‌های فعال شده پانکراس، منجمله لیپاز پانکراس (*pancreatic lipases*) در جوف پریتوان می‌باشد، که باعث تمیع حجرات شحمی توام با ازبین رفتگی جدار

حجرات شحمی ثرب گردیده و در نتیجه، اسید های شحمی آزاد شده، با کلسیم یکجا گردیده که به شکل نقاط سفید صابونی (fat saponification) دیده شده و جراح را قادر به تشخیص ناحیه آسیب می‌سازد. در منظره میکروسکوپیک، مراکز با محیط سایه دار حجرات نکروتیک شحمی را با ترسبات بزو فیلیک کلسیم و موجودیت عکس العمل التهابی می‌بینیم.

۴. نکروز پنیری (Caseous Necrosis): مشخصه توبرکلوز می‌باشد. مرکز گرانولوماها در توبرکلوز می‌تواند مصاب این نوع نکروز بخصوص گردد. در این نوع نکروز برخلاف نکروز انعقادی اشکال حجره ای معدوم گردیده و حجرات مخروبه در (Gross) برنگ سفید پنیری دیده می‌شوند، بناءً به آن Caseous Necrosis گفته شده و توسط یک ساحه التهاب گرانولومایی احاطه شده‌اند.^(۱)

۵. نکروز گانگرینی (Gangrenous necrosis)

یک نوع خاص مرگ حجره ای نبوده، اصطلاحی است که در بخش جراحی معمول است و در مورد یک عضوبکار رفته و معمولاً در اعضای تحتانی مثلًا پای که منبع اروایی خویش را از دست داده و به نکروز انعقادی دچار شده باشد. اطلاق می‌گردد.

یا گانگرن Dry gangrene خشک به واقعاتی گفته می‌شود که ساحه مصاب، سیاه رنگ گردیده و این حالت مخصوص پاه و انگشتان پای است که در آن در اصل یک اتفاق می‌افتد که در عدم مداخله باکتریا این حالت بنام Coagulative necrosis می‌گردد. وقتی انتنانات بکتریایی به آن علاوه شود نکروز انعقادی به نکروز تمیعی تبدیل شده و بنام گانگرن مرطوب (wet gangrene) می‌گردد.

در زخم‌های که توسط *Clostridium perfringens* منتن شده باشد *Gas gangrene* بوجود می‌آید. بخصوص که باعث ایجاد اعراض سپتیک و *crepitation* در انساج مجاور به اثر آزادشدن گازات که از تخمیر میکروب بوجود آمده می‌گردد.

اپوپتوزس (*Apoptosis*)

طریقه‌ای مرگ حجروی است که تنظیم پروگرام آن واضحًا داخل حجروی بوده و در حجره که به طرف مرگ فراخوانده می‌شود، فعال شدن انزایمها باعث تجزیه *DNA* هسته و پروتینهای هستوی و پروتینهای سایتوپلازمیک خود حجره می‌گردد. تمامیت غشای حجروی از بین نرفته ولی ساختمان آن تغییر نموده و در نتیجه حجره اپوپتیک، طرف علاقه‌فگوستیتها قرار گرفته و قبل ازینکه محتویات آن خارج گردد به سرعت از بین می‌رود؛ بنابران عکس العمل التهابی در ناحیه به مشاهده نمیرسد. میکانیزم داخلی این چنین مرگ مانند میکانیزم *Necrosis* نمی‌باشد؛ زیرا در نکروز، تمامیت غشاها از بین رفته و هضم انزایماتیک سبب تنبیه عکس العمل میزاند می‌گردد. (شکل ۱-۷)

اسباب: اپوپتوزیز در یونانی به معنای افتادن از (*falling of*) بوده و طی این پروسه حجراتی که مفیدیت خود را از دست داده باشند و یا بالقوه برای عضویت مضر باشند از بین می‌روند. لذا اسباب آنرا میتوان به فکتورهای فزیالولژیک و پتالوژیک تقسیم نمود. فکتورهای فزیالولژیک در ایجاد اپوپتوزیز عبارتند از:

- ۱- در پروسه امبریو جنیزیز و تشکل اعضا اپوپتوزیز برای از بین رفتن انواع خاص حجرات در زمان معین بکار برد می‌شود.
- ۲- ریختن اندومتررحم در طی هر ماه یعنی حجرات حساس به هورمون با قطع هورمون در زنانیکه در دوره باروری قرار دارند می‌باشد.
- ۳- از بین رفتن حجرات در بین حجرات تجدید شونده مثلاً در کریپتهای امعا.

۴- از بین رفتن آن حجرات که وظیفه خویش را اجرا نموده و مفیدیت خود را از دست داده اند مانند نوتروفیلها بعد از فعالیت در التهاب حاد و لمفوسيت‌ها در عکس العملهای معافیتی.

۵- از بین رفتن حجرات T برضد خودی در تیموس.

فکتورهای پتالوژیک که سبب اپوپتوزیز می‌گردند:

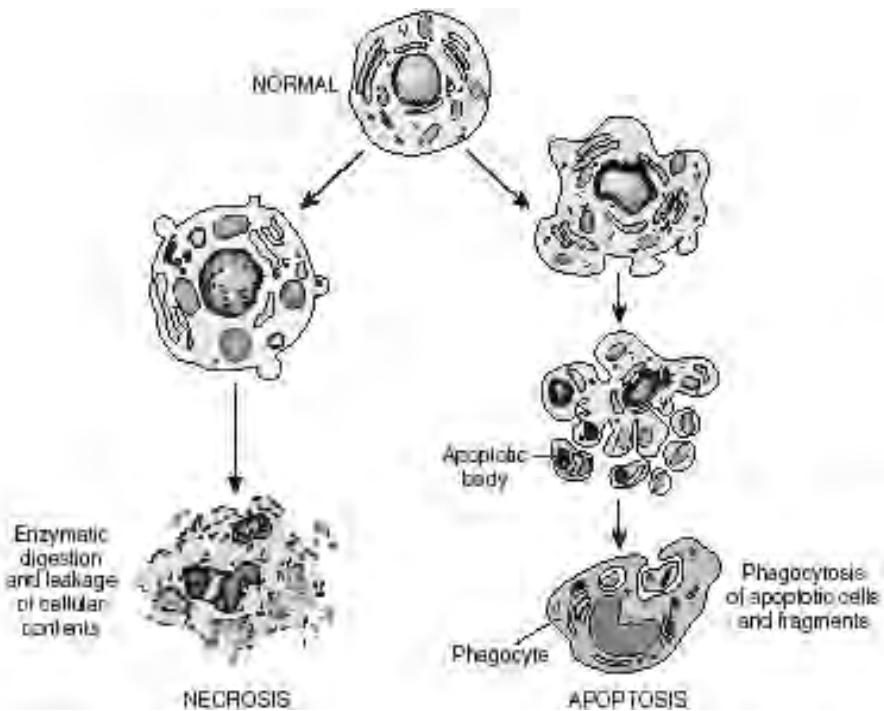
۱- حجراتی که DNA شان در اثر تشعشع و یا تطبیق ادویه سایتو توکسیک صدمه دیده باشد و عضویت آنرا ترمیم نموده نتواند.

۲- حجراتی که در اثر امراض ویروسی آسیب دیده باشند مثلاً در هیپاتیت ویروسی.

۳- اتروفی پتالوژیک پرانشیم تعدادی از اعضا بعد از مسدود شدن قنات‌های شان مثلاً در پانکراس و غده پروتید.

۴- مرگ حجرات در تومورهای در حالت برگشت (*regression*) و هم در تومورهای در حال رشد.

اپوپتوزیز برای عضویت مفید بوده و در صورتی که عضویت در اجرای آن توانائی کافی نداشته باشد منجر به تشکل تومورها و امراض اوتوایمون می‌گردد. (۱۲۹)



شکل ۱-۷: در اپوپتوزیز اولین تغیر عبارتست از متراکم شدن و پارچه شدن کروماتین هستوی که به تعقیب آن جوانه های سایتوپلازمی بوجود آمده و توسط مکروفاژها فگوسایتوزیز میگردد.^(۱)

مورفولوژی

حجراتی که مصاب اپوپتوزیس گردیده باشند چه منفرد و یا گروهی باتلوین عادی (ایوزینوفیل و هیماتوکسیلین) به رنگ سرخ تیره و یا شدیداً ایزینوفیلیک دیده میشوند.

تغییرات مورفولوژیک که توسط میکروسکوپ الکترونیک مشخص میگرند و دلالت به اپوپتوزیس مینمایند عبارتند از: چملک شدن یا کوچک شدن حجره (*Cell shrinkage*), متراکم شدن کروماتین و تجمع آن در تحت غشای هستوی، شکستن و پارچه شدن هسته بوجود آمدن حباب های سایتوپلازمیک و اجسام اپوپتیک، فگوسایتوزیز اجسام اپوپتیک و جسم حجره توسط مکروفاژها.^(۱۲)

تجمعات داخل حجری

بعضایک تعداد مواد مختلف در داخل حجرات (داخل سایتو پلازم، ارگانلها و یا هسته) تجمع نموده، که این تجمعات بعضاً بدون ضرر بوده و گاهی هم سبب درجات مختلف آسیب میگردند.

تجمع لپیدها: تجمع تراوی گلیسرید های آزاد در حجرات که قبلاً در آسیبها قابل برگشت توضیح گردید.

رسوبات کولسترول: در اثر تشوش کتابولیزم و یا افزایش اخذ آن، در مکروفاژها و حجرات عضله ملساء جدار او عیه صورت میگیرد.

تجمع پروتینها: در سندروم نفروتیک که جذب دوباره پروتین ها توسط پینوسایتوزیز صورت میگیرد.

تجمع صباغات:

مواد رنگه میتوانند از خارج داخل بدن شده، یعنی خارج المنشا باشند و یا اینکه داخل المنشا بوده یعنی در خود عضویت ساخته شده باشند.

۱. تصبغات خارج المنشا (*Exogenous*)

ذرات کاربن و یا گرد ذغال معمولترین ماده ایست که باعث آلودگی هوای شهرها شده و از طریق استنشاق هوای آلوده وارد ریه ها میگردد و بعداً توسط مکروفاژهای الوبولی گرفته شده بواسیله طرق لمفاوی اخذ و به عقدات لمفاوی ناحیوی انتقال نموده و در نتیجه ریه ها و عقدات لمفاوی سیاه رنگ شده که این حالت بنام (*anthracosis*) یاد میگردد. در کارگران معدن ذغال تجمع ذغال در ریه ها باعث عکس العمل فبروبلاستها و در نتیجه فبروزیز ریه ها و تاسیس مرض مهلک بنام *pneumoconiosis* میگردد. خالکوبی (یک شکل موضعی تجمع مواد رنگه در جلد است. که معمولاً از مواد به

رنگ آبی یا سرخ در جلد خالکوبی شده و این مواد رنگه توسط حجرات مکروفاژ جلد بلع گردیده و ذخیره میگردند. دور نمودن این رنگها نیز بسیار مشکل است. (۲)

۲. تصبغات داخل المنشا (Endogenous)

لیپو فوسین (Lipofuscin) یا *lipochrome* که بنام صباغ شکست و ریخت (wear-and-tear) و یا صباغ پیری یاد شده، ماده رنگه غیر منحل است که از لپیدها، فوسفولپیدها و پروتین ترکیب گردیده است، این ماده از پراوکسیدیشن لپیدهای غیر مشبع بوجود آمده برای حجره غیر مضر بوده و وظایف حجره را مختل نمیسازد. اصطلاح لیپو فوسین (Lipofuscin) از کلمه لاتین

(*fuscus = brown*) گرفته شده و موجودیت آن در حجره علامت آسیب از سبب رادیکالهای آزاد و پراوکسیدیشن لپیدها است. گرانولهای *Lipofuscine* در سایتوپلازم و محیط هسته حجرات عضله قلبی و کبد اشخاص مسن، سوء تغذی شدید و در لاغری کانسری (*Cachexia cancer*) دیده میشود.

میلانین (Melanin) یک ماده رنگه طبیعی اندوژن است. میلانین از کلمه یونانی (*melas = black*) گرفته شده و از اثراوکسیدیشن امینواسید *tyrosine* توسط *dihydroxyphenylalanine tyrosinase* در میلانوسیتها ترکیب میگردد بصورت نورمال علاوه بر جلد، در قسمتهاي دیگر چون قزحیه (*Iris*) و شبکیه چشم و *freckle* یافت گردیده ولی در بعضی حالات مثلاً *Substantia nigra* کیراتینوسیتهاي مجاور اين ماده را در خود ذخیره مينمايند.

Hemosidrin که از تجزیه هیموگلوبین بوجود می آيد حاوي گرانولهای زرد طلایی تا قهوه ای می باشد. افزایش قابل ملاحظه رسوب *Hemosidrin* در عضویت بنام *Hemosidrosis* یاد می گردد و بدو شکل دیده میشود:

شکل موضعی لکه های جلدی که در اثر خونریزی تحت جلدی بوجود می آید (اکیموزیس) در ابتداء که سرخ متمایل به آبی درنتیجه خروج کریوات سرخ از او عیه شعریه پیدامیشوند بعداً مکروفازها این کریوات را بلع کرده هیموگلوبین را به هیموسیدرین تبدیل نموده، درنتیجه لکه ها بر نگ سبز متمایل به آبی (از سبب بیلیوردین) و بعد آبرنگ نارنجی (از سبب بیلیروبین) تبدیل شده و بالآخره بعد از چند روز از سبب ایجاد هیموسیدرین ناحیه برنگ زرد متمایل به قهوه ای در می آید.

آهن در حالت نورمال در حجرات یکجا با اپو فیریتین (*apo ferritin*) بشکل فیریتین میسل

(*ferritin micelles*) ذخیره میگردد. وقتی که آهن بصورت موضعی و یا سیستیمیک زیاد شود فیریتین، به دانه های هیموسیدرین تبدیل شده که توسط میکروسکوپ عادی قابل دید است. و سپس در اعضا رسوب می نماید و به آنها رنگ طلایی خاکی را میدهد. یک حالت خاص دیگری نیز وجود دارد که در آن عضویت برای مدتی یکمقدار زیاد آهن را بیشتر از آنچه که ضرورت دارد جذب می نماید که اینرا *Hemochromatosis* می گویند. معمولاً همراه با سیروز کبدی، ترسبات شدید آهن در کبد و هم در پانcreas موجود است که سبب فیروز و تخریب این اعضامیگردد. این سندروم را بنام *Bronzed Diabetes* نیز می کنند.. (۳۱/۲۲)

بیلیروبین یک ماده رنگه نارمل که در صفراموجود است، از هیموگلوبین مشتق شده و لی حاوی آهن نیست میتابولیزم نورمال آن حیاتی بوده، در صورت زیاد بودن آن زردی (jaundice) رخ میدهد. (۲۲)

کلسيفيكشن هاي مرضي

Pathologic Calcification

کلسيفيكشن هاي مرضي عبارت از ذخيره غيرنورمال نمکهای کلسيم، با مقدار کم آهن و مگنيزيم در انساج است و شامل دو نوع عمدہ می باشد : (۱)

Dystrophic Calcification

وقتي که ذخيره بصورت موضعی و بالا حجرات مرده صورت گيرد به نام دیستروفیک کلسيفيكشن یاد میشود. که ارتباط با سویه کلسيم خون و میتابولیزم کلسيم ندارد.

Calcification در ساحات نکروتیک چه نکروزانعقادی و چه انواع دیگر نکروز صورت میگیرد. کلسيفيكشن در پلک های اتیرومایی (*atheromatous plaque*) حتمی بوده، و این حالت در دسامات آسیب دیده قلب در ناحیه حلقه دسام میترال و ابهر که معمولاً سبب نامنظم ساختن شکل دسامات گردیده دیده می شود همچنان در والو های تخریب شده قلب در اثر پیری و مخصوصاً در ریه های مصاب *TB* و عقدات لمفاوی مصاب *TB* دیده شده و در نتیجه سبب اخلال و ظایف شان میگردد.

(*Morphology*)

در گروس املاح کلسيم به شکل دانه های سفید و ترسبات قابل لمس بوده، حتی عقدات لمفاوی کلسيفي شده، قوام سنگ مانند داشته، در معاينات نسجی و در تلوين عادي ترسبات بزو فيليک (آبي) دانه دار بدون شکل که موقعیت آن میتواند داخل حجروي و يا خارج حجروي و يا هردو باشد مشاهده میگردد.

کلسيفيكشن ميتاستاتيک

Metastatic calcification

عبارت از تجمع کلسیم در انساج نارمل بوده و از اثر بلند بودن سویه کلسیم خون (*hypercalcemia*) و تشوش میتابولیزم کلسیم بوجود میآید. هرگاه افزایش در آیون‌های کلسیم دورانی دیده شود امکان دارد که ترسبات این کلسیم در نسج بین‌الخلالی بعضی از اعضاء که اسید را از دست داده و دارای یک بخش الکلی میباشند مانند: معده، توبول‌های کلیوی، جدارهای الویولهای ریه، اورده‌های ریوی و شرائین سیستمیک صورت میگیرد. وقایع که سبب افزایش کلسیم آیونی دورانی می‌گردد عبارتند از:

هاپرپارا تایرویدیزم (*Hyperparathyroidism*) و افراز زیاد (*PTH*), تومورهای که استخوان را تخریب می‌کنند مانند *multiple myeloma*, امراض ناشی از تشوشات *Vit.D*, عدم کفایه کلیه که سبب احتباس فاسفورس شده و در نتیجه سبب *Hyperparathyroidism* ثانویه میگردد.

مورفولوژی:

از نظر مورفولوژی، ترسبات کلسیم درین نوع کلسيفيكشن مشابه کلسيفيكشن دیستروفیک میباشد. اگرچه کمتر باعث نقصان وظیفوی در اعضاء میگردد، ولی کلسيفيكشن‌های وسیع میتوانند در ریه‌ها سبب تغییرات رادیولوژیک و نقصان در وظایف تنفسی گردیده وهم در کلیه‌ها، سبب نفرو کلسينوز و نقصان در وظایف کلیه ها شده میتوانند.

انواع تطابق حجره ای

تطابق شامل تغییرات برگشت پذیر در تعداد، اندازه، شکل و فعالیت میتابولیک یا وظیفوی حجرات در پاسخ به تغییرات محیط میباشد. طوری که در بالا ذکر داده شد حجره در مقابل از دیاد تنبهات خارجی به شکل هایپرپلازی و هایپرتروفی و در مقابل کم شدن تغذیی و فکتورهای رشد با اتروفی پاسخ میدهد. پروسه تغییر حجره ای از یک نوع به نوع دیگر حجره بنام میتابلازیا یاد میشود که ذیلاً در مورد شان بحث میگردد:

هایپرتروفی (*Hypertrophy*)

هایپرتروفی یعنی افزایش جسامت حجرات و افزایش در جسامت یک عضو بدون افزایش تعداد حجرات آن است، که اکثرآ در مقابل افزایش بارکاری در حجراتی که قابلیت انقسام را ندارند بوجود میآید. لذا عضوی که هایپرتروفی نموده حجرات جدید در آن بینان نیامده و حجرات آن متورم نشده بلکه از دیاد در ترکیب پروتینهای ساختمانی و تعداد ارگانیل های داخل حجره ای آن بوجود آمده است. هایپرتروفی میتواند بصورت فیزیولوژیک یا پتالوژیک بوده، همچنان ممکن است یک هایپرتروفی خالص یا مختلط با افزایش در تعداد حجرات دیده شده که درین صورت اصطلاح هایپرتروفی و هایپرپلازی با هم استعمال می گردد.

افزایش جسامت الیاف عضلات اسکلیتی در وزنه برداران مثال هایپرتروفی فزیالوژیک می باشد عضلات مخطط اسکلیتی چون قابلیت انقسام را ندارند در مقابل تقاضای زیاد هایپرتروفی مینمایند مثال خوب هایپرتروفی پتالوژیک افزایش اندازه بطین چپ به اثر فرط فشار خون یا امراض دریچه ابهر می باشد که چون این عضله قابلیت انقسام را ندارد در صورت بار زیاد فرط فشار خون و یا نقص در دسames قلبی هایپرتروفی مینمایند. از مثال های هایپرتروفی که با هایپرپلازی همراه است میتوان از

افزایش قابل ملاحظه رحم در طول حاملگی که در نتیجه تحریک استروژنی، هیپرترووفی عضله ملسا و هایپرپلازی آن با هم رخ میدهد نام برد. (۱۸)

هایپرپلازیا (*Hyperplasia*)

هایپرپلازی عبارت از؛ از دیاد در تعداد حجرات یک عضو و یا نسج است که در مقابل تنبیه هورمونها و دیگر فکتورهای رشد در انساجی ایجاد می گردد که حجرات آن قابلیت تقسیم شدن را دارند. اگرچه هایپرپلازی و هایپرترووفی دو پروسه مجزا استند ولی اکثرًا با هم واقع و با عین تنبهات خارجی آغاز میگردند. بطور مثال نشونمای رحم در اثر هورمون باعث از دیاد در تعداد حجرات عضله ملسا و حجرات اپیتیل و بزرگ شدن هردو نوع این حجرات میگردد. هایپرپلازی در حجرات باعث تولید *DNA* و انقسام گردیده در حالیکه هایپرترووفی باعث بزرگ شدن حجره گردیده بدون اینکه حجره به انقسام معروض گردد. هایپرپلازی میتواند فزیو لوژیک و یا پتالوژیک باشد.

هایپرپلازی فزیو لوژیک بدون نوع تقسیم میگردد:

هایپرپلازی هورمونی که مثال آن تزايد حجرات اپیتیل غدوی پستان خانمهای در هنگام بلوغ و در طی حاملگی میباشد که باعث از دیاد ظرفیت و ظیفوی عضو میگردد.

هایپرپلازی معاوضوی که بعد از قطع یک قسمت عضو دیده میشود. مثلاً بعد از قطع قسمتی از کبد (*partial hepatectomy*), هرگاه نسج کبدی بعلت تو مورو یا سایر اهداف برداشته شوند حجرات باقیمانده سریعاً تکثیر نموده (تقریباً بعد از دو هفته) کبد به سایز نارمل خود می رسد و بعداً پروسه هایپرپلازی متوقف می شود.

اکثر هایپرپلازیای پتالوژیک در اثر تحریکات هورمونی نامتوازن و فکتورهای رشد بوجود میآید؛ مثلاً هایپرپلازی اندمتريوم که در اثر افزایز زیاد استروجن و هایپرپلازی پروستات که در اثر از دیاد تنبیه هورمون های اندروجن صورت میگیرد. تحریکات در اثر

فکتورهای رشد در هایپرپلازی ناشی از بعضی انتنانات ویروسی خاص نیز دخالت دارد.
مطالعات نشان میدهد که فکتور رشد درین پروسه مسئول هستند. ۱۸

اتروفی (*Atrophy*)

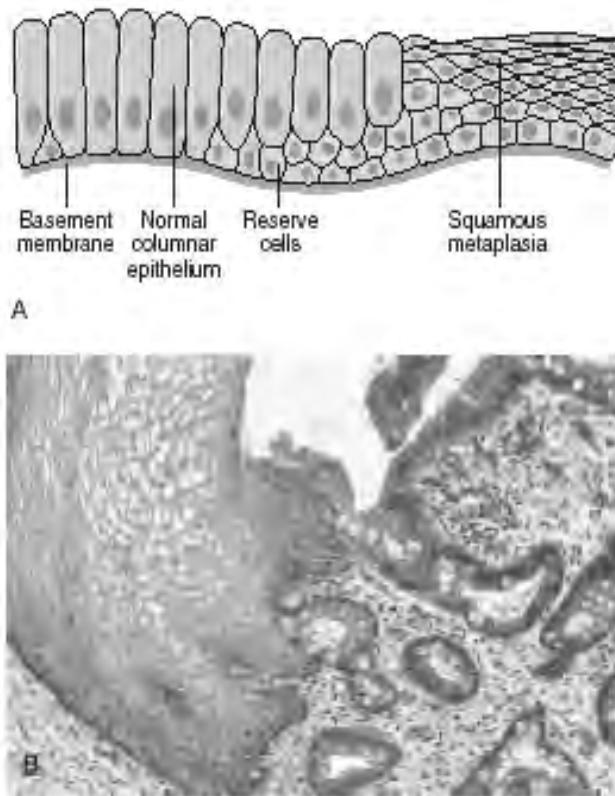
هرگاه حجره مقداری ماده حجره‌ی خویش را از دست داده و کوچک گردد به آن اتروفی حجره‌ی گفته می‌شود حجرات اتروفیک ممکن دچار کاهش وظیفوی گردند ولی مرده نیستند. کاهش جسامت یک عضو از اثر کاهش جسامت حجرات و هم کاهش در تعداد حجرات نیز که نظر به پروسه پتالوژیک یا فزیولوژیک اتفاق افتیده به این نام یاد می‌گردد.

علل اتروفی شامل: تغذیه عدم کفایه تغذیه از عضوی باعث کاهش جسامت یا تعداد حجرات انساج، اعضا یا ناحیه از عضویت می‌گردد. فشار روی یک نسج یا عضو، کاهش بار فزیکی از جمله بی حرکت ساختن عضو. مثالهای آن عبارتند از: اتروفی عضلات اسکلیتی هنگامیکه عضورا به اثر شکستگی مدت یکماه یا بیشتر به گچ می‌گیرند به اثر عدم استفاده از عضلات بوجود می‌آید. از بین رفتن تحریک اندوکرین که میتوان از اتروفی تخدانها در دوران *Menopause*, از بین رفتن تحریک عصبی و پیری میباشند. میخانیکیت آن بدرستی دانسته نشده ولی یک عدم توازن بین سنتیز و تجزیه پروتین رخ میدهد، یعنی ترکیب پروتین کم گردیده و تجزیه آن زیادتر می‌گردد. (۱۸)

میتاپلازیا (*Metaplasia*)

میتاپلازیا یک تغییر قابل برگشت است که طی آن حجرات خوب تفریق شده یک نسج به نوع دیگر حجرات پخته تبدیل شده، در حقیقت نوعی از تطابق حجره‌ی در مقابل سترس دوامدار است، تا حجرات که قابلیت اجرای وظایف در مقابل سترس را دارند جاگزین حجرات اصلی گردند. این حالت ممکن است سبب کاهش قدرت وظیفوی عضو گردیده و

هم قابلیت تحول به خباثت را افزایش بخشد. مثالهای عمومی و عمدۀ آن: تبدیل شدن اپتیل استوانه‌ای کاذب سیلیادار طرق تنفسی در اثر تخریش دوامدار در اثر دود سگرت، به اپتیل خشت فرشی می‌باشد. و هم میتوان از تغییر یافتن اپتیل مخاطی عنق رحم به نوع خشت فرشی نام برد. از طرف دیگر در مريضان مصاب *Reflux Esophagitis* اپتیل نهایت سفلی مری از نوع خشت فرشی به نوع مخاطی استوانه‌ای که در امعاء موجود است تبدیل می‌گردد.



شکل ۱-۱۰: تبدیل شدن اپتیل خشت فرشی مری به اپتیل رسیده و پخته استوانه‌ئی (۱۷).

در اپتیل مثانه نیز که از نوع انتقالی یا *Transitional* است در صورت موجودیت سنگ و تخریش دوامدار تغییراتی وارد گردیده و به نوع مکعبی یا خشت فرشی تبدیل می‌گردد. در کمبود *vitamin A* نیز میتاپلازیا دیده میشود چون این ویتامین و *retinoic acid* در تنظیم نشوونما و تفریق پذیری حجرات رول مهم دارد. (۱)

بصورت خلاصه میتوان گفت که: میتاپلازی تغییر در فینوتایپ حجرات تفریق شده در مقابل به تحریک مزمون است تا اینکه حجره بهتر بتواند تنبهات را تحمل نماید.

(Cellular Aging) پیری حجره ای

پیری همراه با تغییرات و ظیفوی و ساختمانی تقریبا در تمام اعضا و سیستمهای میباشد. در انسانها پیری تحت تاثیر فکتورهای جنیتیک، رژیم غذایی، وضعیت اجتماعی، و قوع امراض مانند اتروسکلیروزس، دیابت و اوستیو ارترایت بوده. بعلاوه شواهد نشان داده است که تغییرات سنی ایجاد شده در حجرات بخش مهم پیری عضویت را تشکیل داده است. درینجا از پیری حجره ای بحث میگردد چون وقوع مکرر آسیبهای غیرکشنده حجره ای حجرات را بطرف مرگ برده و یا ظرفیت پاسخ به آسیب را در انها کم میسازد. پیری حجره ای نتیجه کم شدن پیشرونده قدرت تکثیری حجره ای بوده و گذشت سالهای عمر باعث تجمع محصولات تخریبی اجزایی حجره ای در حجرات میگردد.

تغییرات ساختمانی و بیوشیمیک با پیری حجره ای

مایتوکاندریایی فصیصی و اکیول دار پلیومورفیک (*Pleomorphic*), کم شدن اندوپلازمیک ریتیکولوم، دستگاه گلجی کج و معوج همراه با تجمع مواد رنگه لیپوفوسین (*lipofuscin*) که نشاندهنده پراوکسیدشدن شحمیات است دیده شده، تضعیف *Oxidative phosphorylation* در مایتوکاندریا، ترکیب نوکلئیک اسید، پروتینهای ساختمانی و انزایماتیک، رسپتورهای حجره ای و فکتورهای همانند سازی حجرات (*transcription factors*) بوجود آمده. حجرات پیر ظرفیت کم استفاده از مواد غذایی برای ترمیم کروموزومها تخریب شده دارند.

کم شدن قابلیت همانند سازی حجرات (*transcription factors*): تیموری قابلیت محدود تولید مثل یا نسخه برداری حجرات از یک تجربه ساده منشاء گرفته است که

چنین است: کشت نسجی فیروblast نورمال انسانی صورت گرفته و دیده شده که فیروblast انسان کاهل قابلیت تولید مثل محدود داشته ولی از اطفال تعداد تکثر زیادتر نظر به شخص کاهل را نشان داده است و بر عکس از اشخاص که مصاب پیری زودرس یا Werner syndrome بوده اند بعد از تعدادی انقسام قابلیت انقسام فیروblast های شان توقف نموده و غیر قابل انقسام شده اند. میخانیکیت کهولت تکثیری حجرات انسانی را از اثر کوتاه شدن پیشرونده تیلومرها میدانند. در تکثر حجرات سوماتیک قسمت کوچکی از تیلومر تکثیر نمیشود و تیلومر بصورت پیشرونده کوتاه میشود با کوتاه شدن تیلومر ممکن است انتهای کروموزوم بخوبی حفاظت نشده بشکند و باعث شروع سیگنال توقف سیکل حجره ای گردد. طول تیلومر بواسطه انزایم تلومراز حفظ میشود، فعالیت تلومراز در زرم سلها وجود داشته در حجرات سوماتیک وجود ندارد. با افزایش سن حجره، تلومر کوتاه و کوتاه ترشده و از دوران حجره ای خارج میگردد و درنتیجه دیگر، حجرات جدید تولید نمیشوند تا، جانشین حجرات مرده گردند. در حجرات سرطانی تلومراز دوباره فعال شده و درنتیجه تلومرها کوتاه نمیشوند

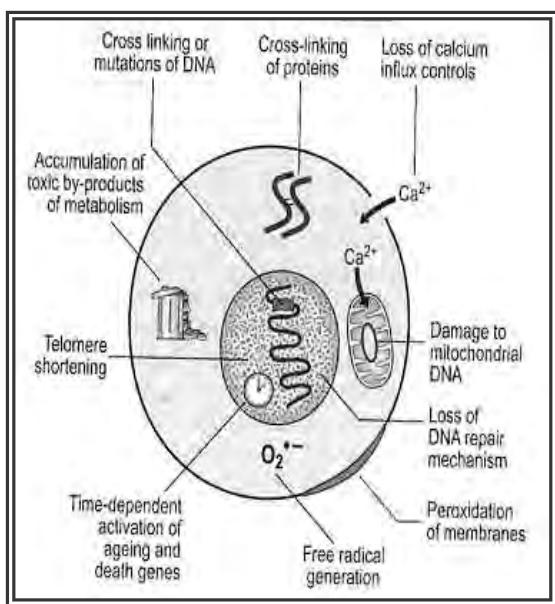
تجمع تخربیات میتابولیکی و جنتیکی:

پیری حجره ای عبارت از برهم خوردن بیلانس بین تخربیات میتابولیک و ترمیم اجزایی حجره ای است. در طی پروسه میتابولیزم حجره ای و اوکسیداتیو فوسفوریلشن یک تعداد رادیکال های آزاد بصورت محصول ثانوی تولید شده که این رادیکالها میتواند باعث تغییرات در پروتینها، لپیدها و نوکلئیک اسید شوند. مقدار تخربیات اوکسیداتیو نظر به طول عمر زیاد گردیده و علت عمدہ پیری را تشکیل میدهد.

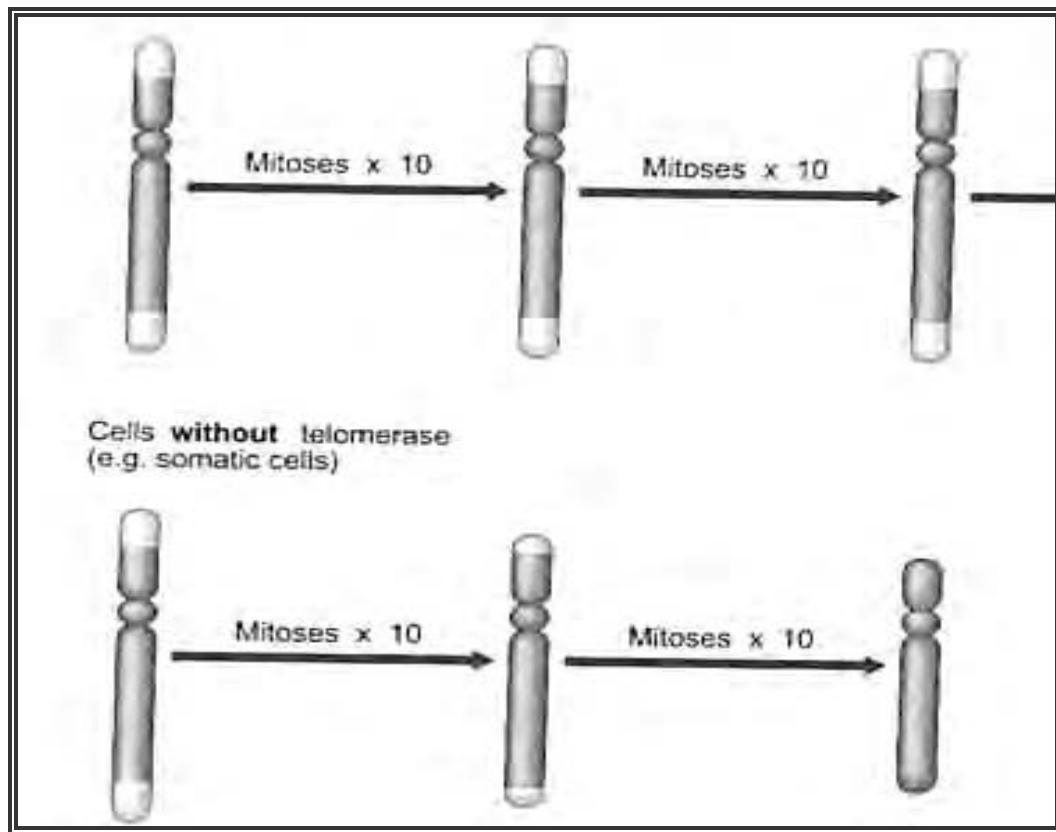
تغییرات در طول عمر در گروپهای مختلف حیوانات متناسب با تولید رادیکالهای سوپرا اوکساید است که توسط مایتوکاندریا تولید میگردد. چون این رادیکالها باعث

فرط تخربات اوکسیداتیو، تولید محصولات توکسیک در حجره و فرط تنبیه انزایم های انتی اوکسیدانت (*SOD superoxide dismutase*) و کتلاز گردیده و میخانیکیتهای دفاعی چون *vitamin E, glutathione* در اثر مقابله با آنها بصورت پیشرونده کم میگردند. بخش مهم محافظتی در مقابل تخربات حجره ای ترمیم *DNA* است که با پیشرفت سن انزایمهای ترمیمی *DNA* کم گردیده و این پدیده باعث تجمع محصولات تخربی کروموزومی در داخل حجرات میگردد. (۱۷)

بصورت عموم عوامل ذیل سبب پیری میگردد:



- *Cross linking proteins & DNA.*
- *Accumulation of toxic by-products.*
- *Ageing genes.*
- *Loss of repair mechanism.*
- *Free radical injury*
- *Telomerase shortening.*



فصل دوم

التهاب

عمومیات در مورد التهاب

تعريف

التهاب عبارت از عکس العمل مغلق عضویت در مقابل فکتورهای آسیب رساننده، مانند میکروب‌ها و حجرات تخریب شده نکروتیک است؛ که باعث عکس العمل وعایی، مهاجرت و فعال شدن لیوکوسیتها و عکس العمل عضویت میگردد. عکس العمل التهابی همراه با پرسه ترمیم میباشد.

التهاب کوشش و تلاش عضویت برای تخریب و یا ضعیف ساختن فکتورهای آسیب رساننده است. پرسه ترمیم از همان مراحل اولیه التهاب شروع شده و الی خنثی شدن فکتورهای آسیب رساننده تکمیل میگردد.

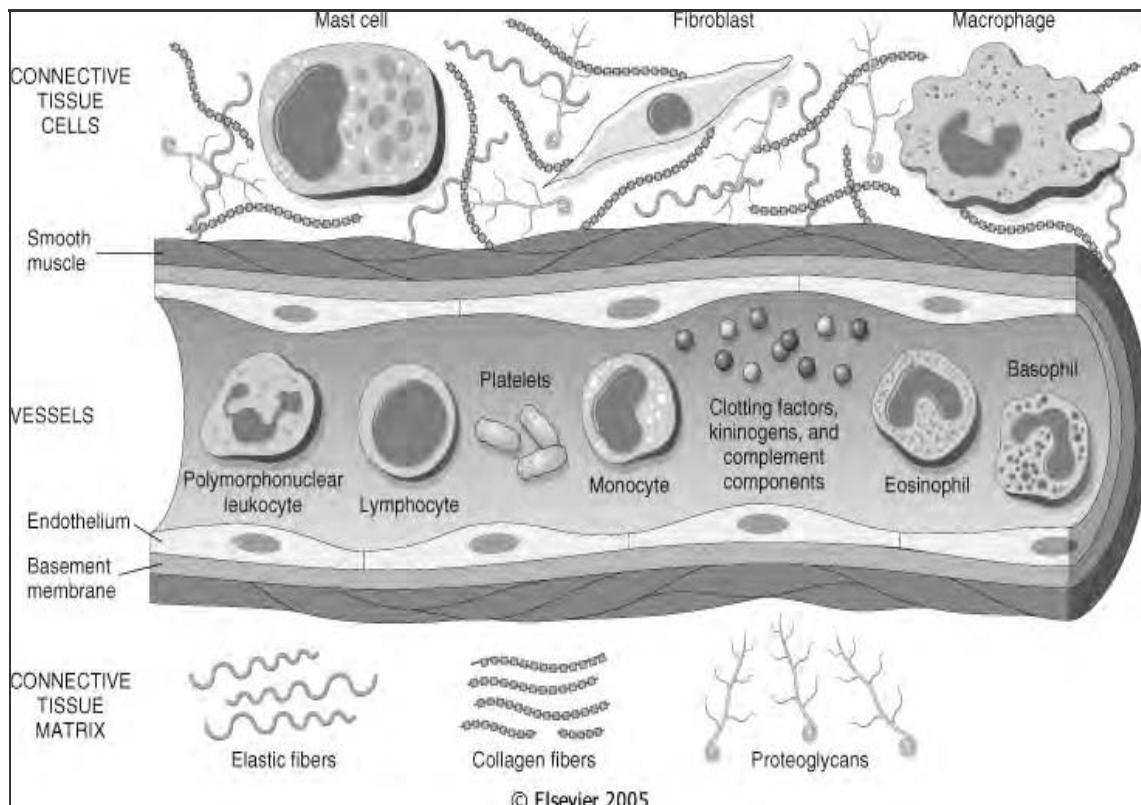
اساساً التهاب پاسخ محافظظی بوده که هدف نهایی آن خلاص شدن از شر عامل آسیب (میکروب، توکسین) و عواقب آن (حجرات و انساج نکروتیک) است. از طرفی پرسه‌های التهاب و ترمیم میتوانند مضر نیز باشند. بطور مثال امراض مزمن معمول مانند اتیروسکلیروزیزو یا فبروزریه میتوانند تهدید کننده حیات باشند؛ همانند عکس العمل فرط حساسیت در مقابل گزیدن حشرات و توکسینها. ترمیم

توسط فیبروزیس نیز میتواند برای اعضا خطرناک باشد. روی همین علل انواع زیاد ادویه ضد التهاب یا *Anti-inflammatory Drugs* که باعث کنترول عواقب مضر التهاب میگردند، روزانه مورد استفاده قرار میگیرند..(۱)

التهاب حاد (Acute Inflammation)

عبارة عن عكس العمل فوري عضويت برای حذف عامل آسيب حجري ای است. التهاب عمل محافظتي خود را از طریق رقيق ساختن، تخریب و یا خنثی نمودن عوامل مضر (میکروبها و توکسینها) اجرا مینماید. هدف از این عکس العمل انتقال لوکوسیتها به محل واقعه میباشد. لوکوسیتها باکتریهای مهاجم را از ساحه پاک میکنند، همچنین نسخ نکروتیک را که از اثر آسيب بوجود آمده تجزیه میکنند. از طرف دیگر لوکوسایت ها خودشان از سبب آزاد کردن انزایمها، وساطت کننده های کیمیاوي و رادیکالهای توکسیک، التهاب را طولانی تر میکنند. پاسخ التهابی مشکل از دو بخش عمده یعنی عکس العمل و عایي (Vascular Reaction) و عکس العمل حجري (Cellular Reaction) میباشد. حجرات و مالیکول های دفاعی میزبان در دوران خون موجود میباشند و هدف عکس العمل دفاعی؛ انتقال شان به محل آسيب نسجي و انتنان است. بسیاری حجرات دورانی شامل: نوتروفیلها، مونوسیتها، لمفو سیتها، بزو فیلها، آوزینوفیلها و صفيحات دمویه و بسیاری حجرات نسخ منضم مانند *Mast Cells* که در ارتباط نزدیک او عیه قراردارند، فبروبلاستها، مکروفازهای مقیم نسخ منضم و ماده بین الحجري شامل متربکس خارج حجري، پروتئینهای ساختمانی مانند کولازن، الاستین و گلایکوپروتئین های چسباننده چون

و پروتئوگلایکان که ماده اخیر در ترکیب غشای قاعده‌ی نیز شامل آند درین پروسه ذید خل هستند (شکل ۱-۲) (۱)



شکل ۱-۲ عکس العمل التهابی حاد و مزمن و اجزایی که در آن سهیم هستند: حجرات و پروتئینهای دورانی، حجرات جدار او عیه دموی، حجرات و پروتئینهای ماده بین الحجروی و مترکس خارج حجروی (۱)

التهاب را بر حسب طرز شروع و مدت عکس العمل به اشکال حاد و مزمن (*Acute*) و (تقسیم مینمایند. در التهاب حاد، عکس العمل التهابی بطور سریع و ناگهانی شروع شده و از چند دقیقه الی چند ساعت تا ۲-۱ روز طول میکشد. اعراض و علایم یا نشانه‌های اصلی التهاب از تغییرات و عایی و رویدادهای حجروی حاصل میگردد عبارتند از:

گرمی Color (Swelling) پندیدگی سرخی Rubor, (Heat) Tumor, (Redness)

دوعلامت اساسی دیگر التهاب که عبارتنداز:

درد (Pain) درد (Dolor) و اختلال وظیفی (Loss of Function) از سبب آزادشدن

میدیاتورها و تجمع بیشتر لوکوسیتها در ساحه بوجود می‌آیند. (۲۳)

التهاب حاد دو جزء اساسی دارد:

۱- تغییرات وعائی: شامل تغییرات ایجاد شده در قطر اوعیه است که سبب افزایش جریان خون میگردد و تغییرات ساختمانی که در نتیجه آن پروتئینهای پلازما اوعیه را ترک میگویند میباشد.

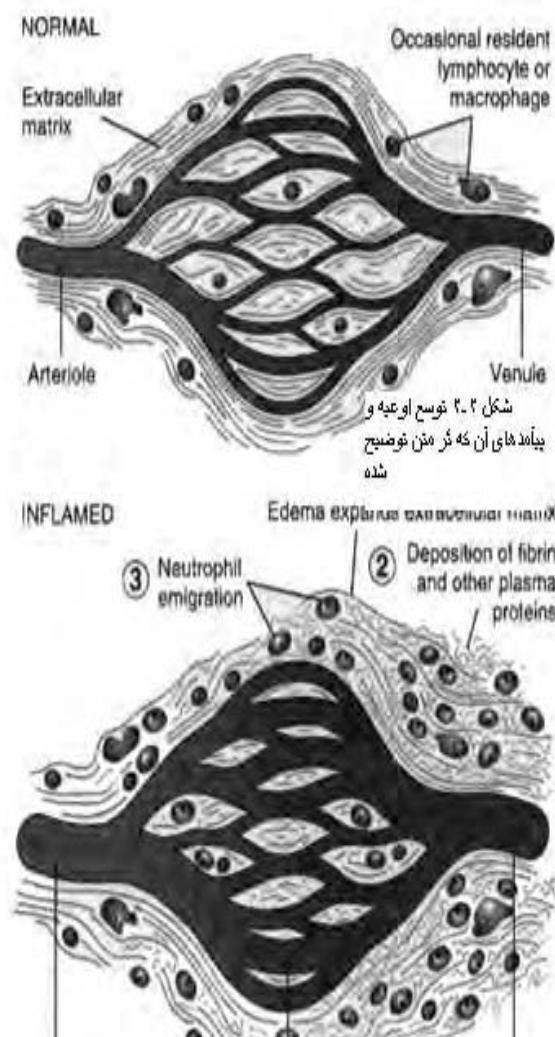
۲- قایع حجری: شامل مهاجرت لوکوسیتها از اوعیه کوچک و تجمع آنها در محل حادثه لوکوسیتها اصلی در التهاب حاد نوتروفیل‌ها هستند.

عكس العمل وعایی و پاسخ حجری در هردو التهاب حاد و مزمن توسط فکتورهای کیمیاوی که از پروتئینهای پلازما و حجرات تولید میشوند، وساطت میگردد، التهاب وقتی ختم میگردد که عامل

آسیب بر طرف شده و تولید میدیاتورها قطع گردد. (۱)

منبهات التهاب حاد

التهاب حاد ممکن است توسط عوامل مختلف تنبیه‌ی آغاز گردد:



- ۱ انتانات: مانند باکتری‌ها، ویروس‌ها، پارازیت‌ها و فنگس‌ها.
- ۲ ترضیضات: ترومای نافذ و غیرنافذ توسط عوامل میخانیکی مانند قطع و پارچه شدن نسج، شق عملیات جراحی و غیره.
- ۳ نکروز نسجی: بنا بر هر علتی که باشد از جمله: انفرکتوس میو کارد و عوامل کیمیاوی و فزیکی
- ۴ عکس العمل‌های معافیتی: در برابر عوامل خارجی و خودی.
- ۵ جسم اجنبي؛ مانند بخیه و قیح جمع شده و غیره ۱.۵.

تغییرات در قطر اوعیه و جریان خون

Changes in Vascular Flow and Caliber

زمانیکه در حالت نورمال دو میخانیکیت دفاعی میزبان در مقابل میکروب یعنی انتیبادی و کریوات سفید در داخل جریان خون قرار دارند، پس رول مهم اوعیه در پرسه التهاب باعث تعجب نخواهد بود. طبیعتاً پروتئینهای پلازما و حجرات دورانی در داخل اوعیه در جهت جریان خون حرکت دارند، ولی در التهاب، اوعیه دموی متتحمل تغییراتی میشوند که باعث افزایش حرکت این پروتئینهای پلازما و حجرات دورانی بسوی انساج مصدوم و یا منتن میگردد.

* توسع اوعیه: بعد از تقبض و عایی کوتاه مدت که در حدود چند ثانیه دوام میکند اتساع در شریان‌چه‌ها رخداده، که سبب افزایش جریان خون بصورت موضعی در بستر شعريوي میگردد، که بصورت احمرار و گرمی در ناحیه مبارز میگردد. ضیاع مایعات باعث تراکم کریوات سرخ خون و افزایش غلظت خون و درنتیجه رکودت جریان خون شده که این حادثه بنام (stasis) یاد میشود. رکودت جریان خون در تنبهات خفیف در حدود ۱۵-۳۰ دقیقه بروز نموده در حالیکه در تنبهات شدید در حدود چند دقیقه بروز میکند. با انکشاف رکودت

لوكوسیتها مخصوصاً نوتروفیلها، از جریان خون خارج و در سطح اندوتیل تجمع یافته که این حالت بنام حاشیه گزینی یاد میگردد.

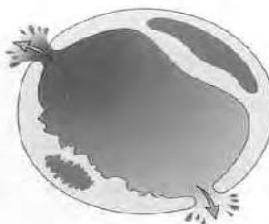
* افزایش قابلیت نفوذیه جدار اوعیه: در ابتدائی ترین مراحل التهاب با توسع ارتیریولها و ازدیاد فشار هایdroستاتیک داخل شعریه حرکت مایع از شعریه به انساج افزایش یافته که این مایع بنام ترانسودات یاد میگردد که حاوی مقدار کم پروتئین است. ولی با افزایش

قابلیت نفوذیه خروج پلازمما و حجرات خون به داخل فضاهای نسجی زیاد گردیده که *Exudate* التهابی را تشکیل داده و باعث تورم نیز میشود.

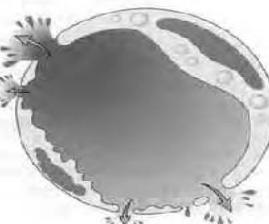
علامت مهم (*Hall Mark*) التهاب حاد ازدیاد قابلیت نفوذیه اوعیه

میباشد که نتیجه آن خروج مایع غنی از پروتئین (اگزودات) در فضای خارج و عایی است. با از دست دادن پروتئین پلاسمافشار اسموتیک داخل اوعیه کم و فشار اسموتیک و هایdroستاتیک مایع نسجی زیاد گردیده، باعث تورم یا اذیما میگردد. تبادله نورمال مایعات و قابلیت نفوذیه نورمال اوعیه

- Gaps due to endothelial contraction**
- Venules
- Vasoactive mediators (histamine, leukotrienes, etc.)
- Most common
- Fast and short-lived (minutes)



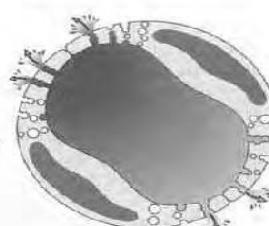
- Direct injury**
- Arterioles, capillaries, and venules
- Toxins, burns, chemicals
- Fast and may be long-lived (hours to days)



- Leukocyte-dependent injury**
- Mostly venules
- Pulmonary capillaries
- Late response
- Long-lived (hours)



- Increased transcytosis**
- Venules
- Vascular endothelium-derived growth factor



- New blood vessel formation**
- Sites of angiogenesis
- Persists until intercellular junctions form



کوچک وابسته به اندوتیل سالم است، پس چگونه اندوتیل در التهابات قابل نفوذ میگردد؟

میخانیکیت های ذیل باعث ازدیاد قابلیت نفوذیه اوعیه میگردد:

پیدایش فاصله بین حجرات در نتیجه تقبض اندوتیل
بالای وینولها

هستامین و لوکوتربین
سریع و کوتاه مدت، (۱۰-۱۵ دقیقه)
آسیب مستقیم

شریانچه ها، شعریه ها و وینول ها
در اثر توکسینها، سوختگیها و مواد کیمیاوي
سریع و طویل المدت (ساعتها و روزها)
آسیب وابسته به لوکوسیتها

اکثر آوینولها، شعریه ریه ها و کلیه ها، پاسخ مؤخر و طولانی مدت.
ازدیاد عبور حجرات از داخل اوعیه به خارج آن، محل تاثیر و نولها، تحت تاثیر فکتور های رشد مشتق از اندوتیل.

ساختن اوعیه جدیده
در محل *Angiogenesis*
دوام الی برقراری اتصالات حجری

رویداد های حجری (*Cellular Events*)

سلسله مهاجرت لوکوسایتها از مجرای اوعیه در نسج بین الخلايی به مراحل ذیل تقسیم میگردد:

حاشیه گزینی (*Margination*)

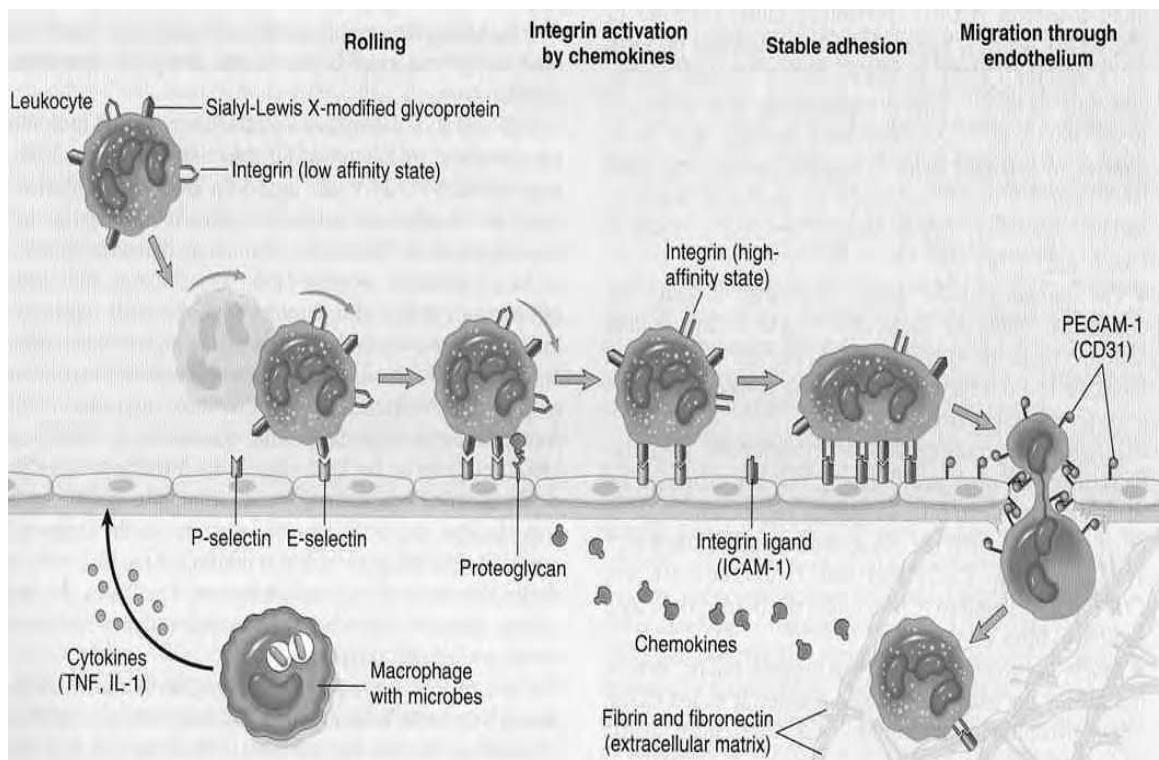
در حالت نورمال در خون در حال جریان در وینولها، کریوات سرخ در محور مرکزی قرار داشته و این امر باعث راندن کریوات سفید بطرف جدار او عیه میگردد اندوتیل بصورت نورمال با حجرات دورانی اتصال نمینماید و نه هم عبور شانرا ممانعت نمینماید. در موقع التهاب که جریان خون به رکودت مواجه میگردد. تغییرات همودینامیک برقرار شده در اثر التهاب باعث قرار گرفتن لوکوسیتها در موقعیت محیطی یعنی سطح اندوتیل میگردد، که این پروسه تجمع محیطی لوکوسیتها بنام *Margination* یاد میگردد. به تعقیب آن لوکوسایتها بایی بالای اندوتیل لغزیده، بصورت موقتی به اندوتیل چسبیده که این عملیه بنام *rolling* یاد میگردد. بعداً با پاهای کاذب خود در محل اتصال دو حجره اندوتیل داخل شده و در بین اندوتیل و غشای قاعده قرار گرفته، به تعقیب آن غشای قاعده را عبور نموده و داخل ساخه خارج وعایی میگردد. نوتروفیلها، مونوسیتها، لمفوسایتها، اوزینوفیلها و بزوپیلها بدین ترتیب میتوانند مهاجرت نمایند. (۱)

چسبندگی و عبور لوکوسیتها

چسبندگی لوکوسایتها به اندوتیل او عیه یا *Adhesion* در نتیجه تأثیر متقابل مولکول های مخصوص چسبندگی (*Adhesion Molecules*) که بر روی کریوات سفید (لوکوسایتها) و سطح اندوتیل او عیه وجود دارند، پیدا میشود. یک عدد مالیکولهای چسباننده که بالای اندوتیل و لوکوسایتها قرار دارند توسط میدیاتورهای کیمیاوی و سایتوکینها که خاصیت شیموتاکتیک دارند، تنظیم میشوند. آخذه هایی که درین عملیه رول دارند، متعلق به چهار گروپ مالیکولها میباشند: سلکتین ها، فامیل بزرگ ایمونو گلوبولین ها، انتگرینها و گلایکوپروتئین های شبیه میوسین.

بعضی واسطه های کیمیاوی مثل *IL-1* و *TNF* از طریق تحریک مولکولهای سطحی حجرات اندوتیل سبب تشدید چسبندگی لوکوسیتها میشوند. لوکوسیتها بعد از

چسپیدن محکم به سطح اندوتیل با فشار از محل اتصالات بین الحجروی مهاجرت میکنند که این حرکت لوکوسیتها بنام دیاپدیز یاد میگردد، که در وینولها و شعریه هارخ میدهد. بعد از عبور از اندوتیل با افراز کولاجیناز غشای قاعدویی را تجزیه نموده و ازان نیز عبور میکنند.



شكل ۲-۳: حاشیه گزینی، *rolling*، چسپیدن و *Transmigration* و حرکت بطرف عناصر شیموتاکتیک در نسج بین الخلالي، حرکت بطرف محل آسیب یا *Chimotaxis* و فعال شدن لوکوسیتها میباشد.(۴)

حرکت بطرف محل آسیب (*Chemotaxis*)

بعد از خروج از اوعیه حرکت بطرف محل آسیب را شیموتاکسیس گویند. تمام گرانولوکوسیتها، مونوسیتها و کمتر لمفو سیتها به تنبهات شیموتاکتیک پاسخ میدهند در این مرحله لوکوسیت های متحرک که از جدار اوعیه و از بین حجرات اندوتیل عبور نموده

و به فضاهای خارج او عیه مهاجرت مینمایند، به طرف انساج تخریب شده و کتله‌های باکتریایی حرکت می‌کنند. بسیاری مواد و عوامل که بنام *Chemotactic Factor* موسوم اند و سبب سرعت لوکوسیت‌ها بطرف محراق مرض می‌شوند، عبارت اند از یکتعداد عناصر داخل المنشاً و خارج المنشاً که میتوانند شیمیوتاکتیک باشند (۳۶۳/۱۰)

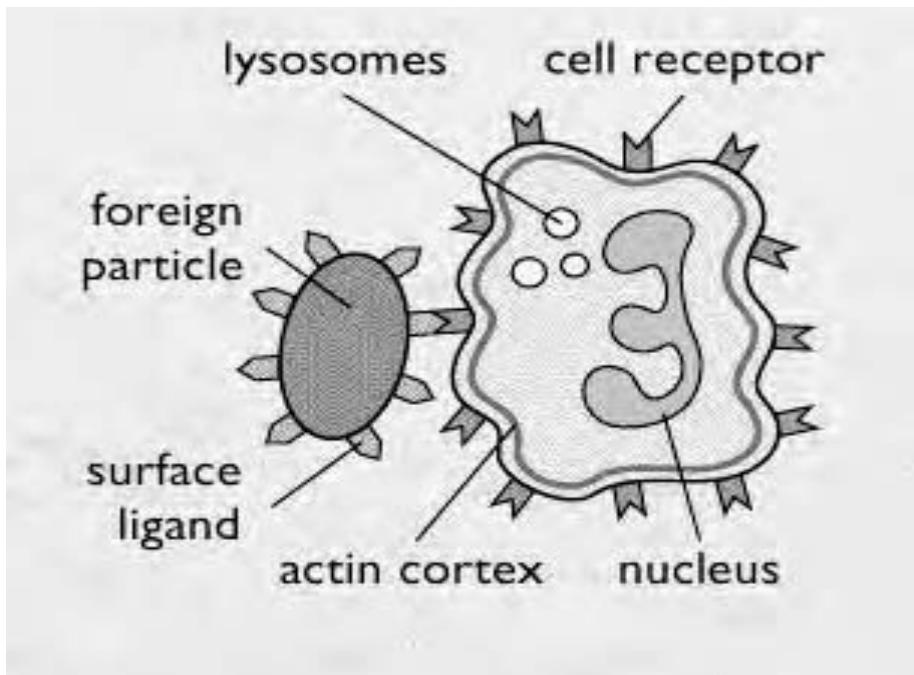
مجموعه‌ترین عناصر خارج المنشاً، محصولات باکتریایی هستند. از عناصر داخل المنشاً، اجزای سیستم کامپلمنت مانند *c5a*، لوکوتین *B4* را میتوان نام برد. بخاطر باشد که لوکوسیت‌های نوتروفیل دارای *Peptide* هایی هستند که برای مونوسیت‌ها *Chemotactic* بوده و نوتروفیل‌ها پس از خروج از او عیه به عنوان یک محرک برای مهاجرت مونوسیت‌ها عمل مینمایند.

نوع لوکوسیتهای مهاجرت کننده براساس طول مدت پاسخ التهابی (حاد و یا مزمن) متفاوت است، چنانچه در مرحله حاد طی ۲ الی ۲۴ ساعت اول نوتروفیل‌ها غالباً بوده و در طی ۲۴-۴۸ ساعت توسط مونوسیت‌ها جاگزین می‌گردند. (۱)
(فعال شدن لوکوسیتهای)

میکروبها، محصولات حجرات نکروتیک، مغلق انتیجن انتی بادی و فکتورهای شیمیوتاکتیک، باعث بوجود آمدن عکس العملهای دفاعی لوکوسیت‌ها (نوتروفیل، مونوسیت و مکروفاز) می‌گردند که تحت عنوان فعال‌سازی لوکوسیت‌ها قراردارند. فعال شدن لوکوسیت‌ها موجب فگوسایتیوز، تولید موادی که منجر به تخریب میکروبها فگوسایتیوز شده و پاکسازی انساج نکروتیک، تولید واسطه‌های التهابی و سایتوکینها می‌گردد.

فگوسایتیوز (Phagocytosis)

فگوسایتیوز و آزاد شدن ازایمهای نوتروفیلها و مکروفازها مسئول از بین بردن عوامل آسیب‌رسان می‌باشند، فگوسایتیوز دارای سه مرحله است:



شکل ۲-۴: شناخت جسم اجنبی توسط نوتروفیل و عملیه فگوسیتوز نشان داده شده است.^(۴)

۱. شناخت و تماس : *Recognition and Attachment*

پروتینهای پلازما که عموماً آپسونین خوانده میشوند در این مرحله به مالیکولهای اختصاصی به سطح میکروب ها متصل و پوشیده شدن سطح باکتریها توسط *Opsonin* ها مثل *IgG* و *C3* صورت میگیرد که این عملیه بنام *Opsonisation* یاد میشود و چسبندگی آنها را به فاگوسیت بیشتر نموده و عملیه فاگوسایتوز را آسان میسازد.

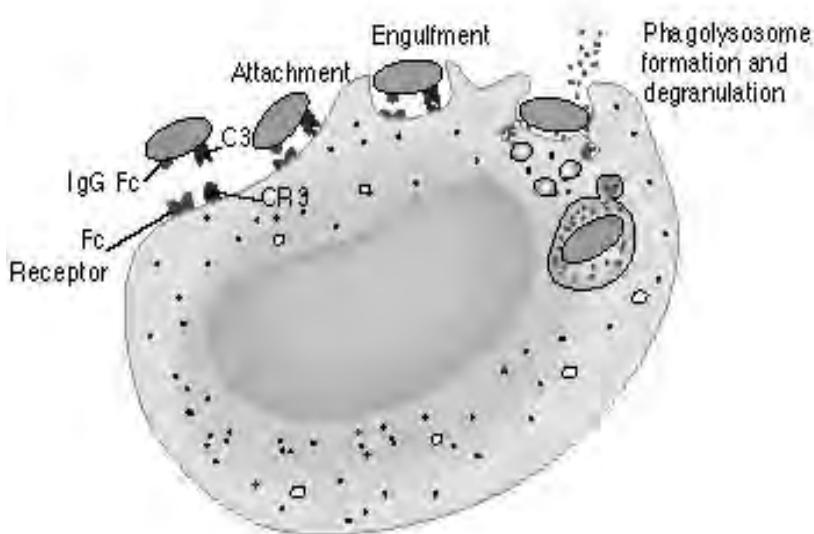
۲. احاطه نمودن (*Engulfment*) و ساختن واکیول فگوسایتیک:

در این مرحله فاگوسیت ها استطلاعی از سایتوپلازم و غشای خود را بصورت پاهای کاذب به دور باکتریها یا ذرات دیگر حلقه میکنند و باکتری را در یک واکیول لایزوژوم های حجره با فاگوزوم تماس حاصل نموده و غشای فاگوزوم با لایزوژوم وصل شده و یکی میشوند و تشکیل *Phagolysosome* را میدهند که در آن انزایم های

لایزوژومال آزاد میشوند و این انزایم‌ها شامل *Hydrolase, Protease* های خنثی لایزوژوم، *Myeloperoxidase* و غیره میباشند.

۳. کشتن و تجزیه نمودن عناصر هضم شده توسط انزایم‌های فوق الذکر:

نوتروفیل‌ها بطور فعال فاگوسایتیک بوده خصوصاً در مواقعیکه به انساج التهابی مهاجرت مینمایند و از سبب داشتن ذخایر *Glycogen* کافی و سیستم انزایمی فعال میتوانند توسط عملیه *Anaerobic Glycolysis* در محیط اگزودت به حرکت و فاگوسایتوز بپردازنند و در بلع باکتریها نقش عمده‌ای داشته باشند. بنابراین بعلت اینکه بعد از مصرف انزایم‌های فوق قادر به سنتز انزایم‌ها نمیباشند پس از فعالیت فاگوسایتی میمیرند و در انساج بیش از ۲۴ تا ۴۸ ساعت زنده نمی‌مانند. مهمترین مواد جهت کشتن میکروبها اکسیژن عکس العمل دهنده (*ROS*), *NO* و انزایم‌های لایزوژومی میباشند. تجزیه میکروبها مرده با هایدرالایزهای اسیدی لایزوژومی صورت میگیرد.



شکل ۲-۵: احاطه نمودن جسم اجنبی که قبلاً توسط کامپلمنت و یا انتیبادی آپسونایز گردیده و تجزیه آن توسط انزایم‌های نوتروفیل و تجزیه دانه‌های نوتروفیل (Copyright © 2004, 1999

(by Elsevier Inc

مونوسیت‌های خون که ۲۴ ساعت بعد از شروع التهاب در انساج مائوف ظاهر شده و به ماکروفازها تبدیل می‌شوند، بر عکس نوتروفیل‌ها دارای ذخایر Glycogen کمتر بوده، قادر به تهیه و ترکیب لایزوژوم و انزایم‌های لایزوژومال هستند و بعد از فعالیت فاگوسیتی قادر به ادامه زندگی بوده و در التهابات مزمن و طولانی اعمال خود را حفظ می‌نمایند. وظیفه عمدی و اصلی ماکروفازها پاک نمودن ناحیه التهابی از نعش باکتریهای مرده، حجرات نسجی مرده و تخریب شده، کریوات سرخ مائوف و فبرین می‌باشد. (۱۰)

آزاد شدن محصولات لوکوسیتی و آسیبهای ناشی از آن

همزمان با فعال شدن و فگوسایتوز، محتویات دانه‌های لایزوژومی لوکوسیتها صرفاً در فگولایزوژوم منحصر نمانده بلکه در مسافت بین الحجرهای آزاد می‌گردند، این عناصر باعث آسیب اندوتیل، تخریبات نسجی می‌گردند. علاوه‌تاً مکروفازها و مونوسیتها و لوکوسیتهای موجود در التهابات مزمن تعدادی عناصر مضر دیگر را نیز آزاد می‌نمایند. مثالهای از اثرات نامطلوب لوکوسیتهای موجود در التهابات عبارت از تخریب الیاف الاستیک طبقه Intema او عیه و غشای قاعده‌ی آن و گلومیرول‌های کلیه می‌باشد. طوریکه تجمع نوتروفیل‌ها بر روی این غشاها سبب مائوف شدن و منحل شدن آنها می‌شود.

نقصان در وظایف لوکوسایتها

طوریکه درین مبحث مطالعه نمودید لوکوسایتها در دفاع میزبان رول مرکزی و اساسی را دارند پس شگفت‌انگیز نخواهد بود که بدانیم هرگونه نقصان جنتیکی و یا کسبی در لوکوسایتها که منجر به نقصان در وظایف شان از Adhesion الی کشتن میکروب گردد، منجر به آسیب پذیری شخص در برابر التهابات می‌گردد.

واسطه‌های کیمیاولی التهاب (Chemical Mediators)

طوریکه در مورد رویدادهای وعایی و حجری التهاب حاد درین مبحث معلومات داده شد، لازم است تا واسطه‌های کیمیاولی که مسئول این رویدادها هستند نیز مطالعه گردد. تعدادی از واسطه‌ها توسط حجرات بصورت موضعی در محل التهاب تولید شده که اینها یا بصورت طبیعی در دانه‌های داخل حجری قرار داشته و به محض فعال شدن افزار میگردند مانند هستامین در مست سلها و یا در پاسخ به محرک خود بخود تولید میشوند مانند پروستاگلاندینها و سایتوکینها و تعدادی هم در پلازما دوران مینمایند که این واسطه‌ها بصورت پیشقدم‌های غیرفعال تولید شده که در محل التهاب فعال میگردند (کامپلمنتها، کنینها و فکتورهای تحثی) این واسطه‌ها بعد از شکسته شدن پروتیولیتیک میتوانند فعالیت شانرا اجرا نمایند. تعدادی از واسطه‌ها ممکن است حجرات هدف را برای آزاد کردن مالیکول‌های موثر ثانوی تحریک نمایند.

بعضی از واسطه‌ها به محض فعال شدن و آزاد شدن از حجره به سرعت از بین میروند مانند میتابولیتهاي ارشيدونیك اسید و یا غیرفعال شوند مانند کینین که توسط کینیناز غیرفعال میگردد.

واسطه‌های کیمیاولی با منشأ پلازما:

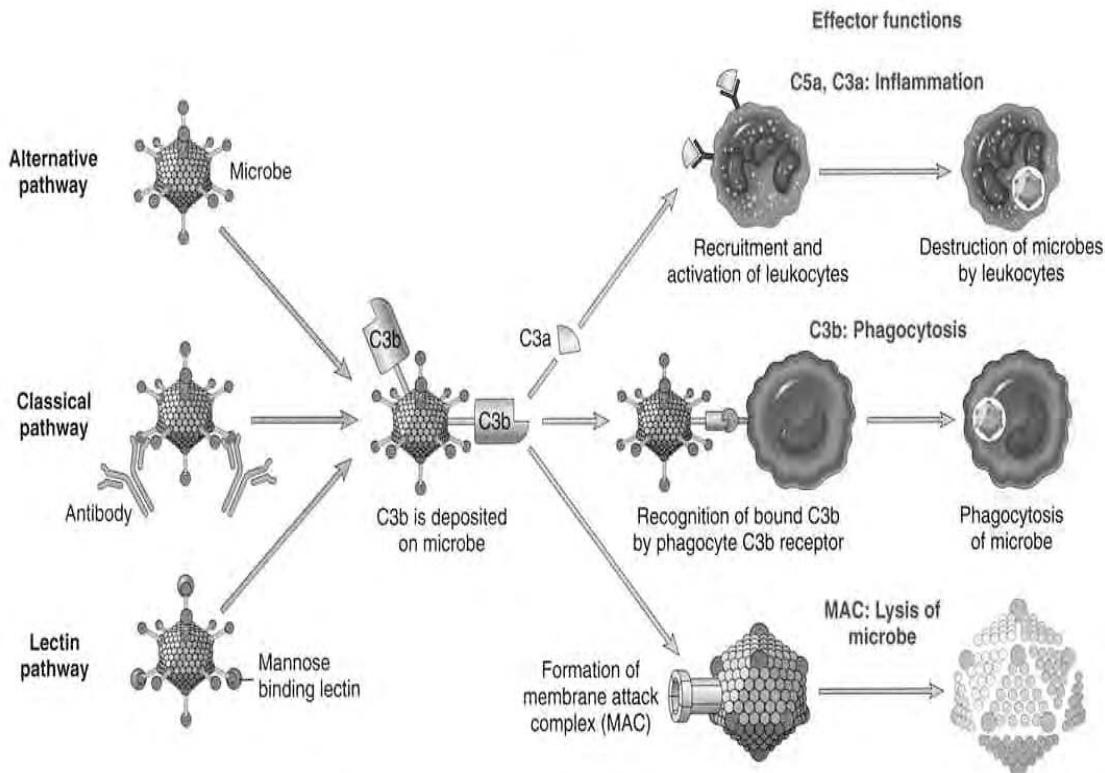
عبارتند از Kinin ها Complement و فاكتورهای انعقادی خون:

سیستم کامپلمنت: سیستم Complement متشکل از ترکیبات پروتئینی میباشد که در سیرم موجود بوده و مهمترین آنها که شامل C1-C9 هستند. در حالت طبیعی در پلازما بصورت غیرفعال وجود دارند. فعال شدن سلسله کامپلمنت به سه طریقه ذیل صورت میگیرد:

IgG,IgM که با تشییت *C1* بالای کمپلکس انتیجن انتیبادی (*Classical pathway*) ♦
 (تبییه میگردد).

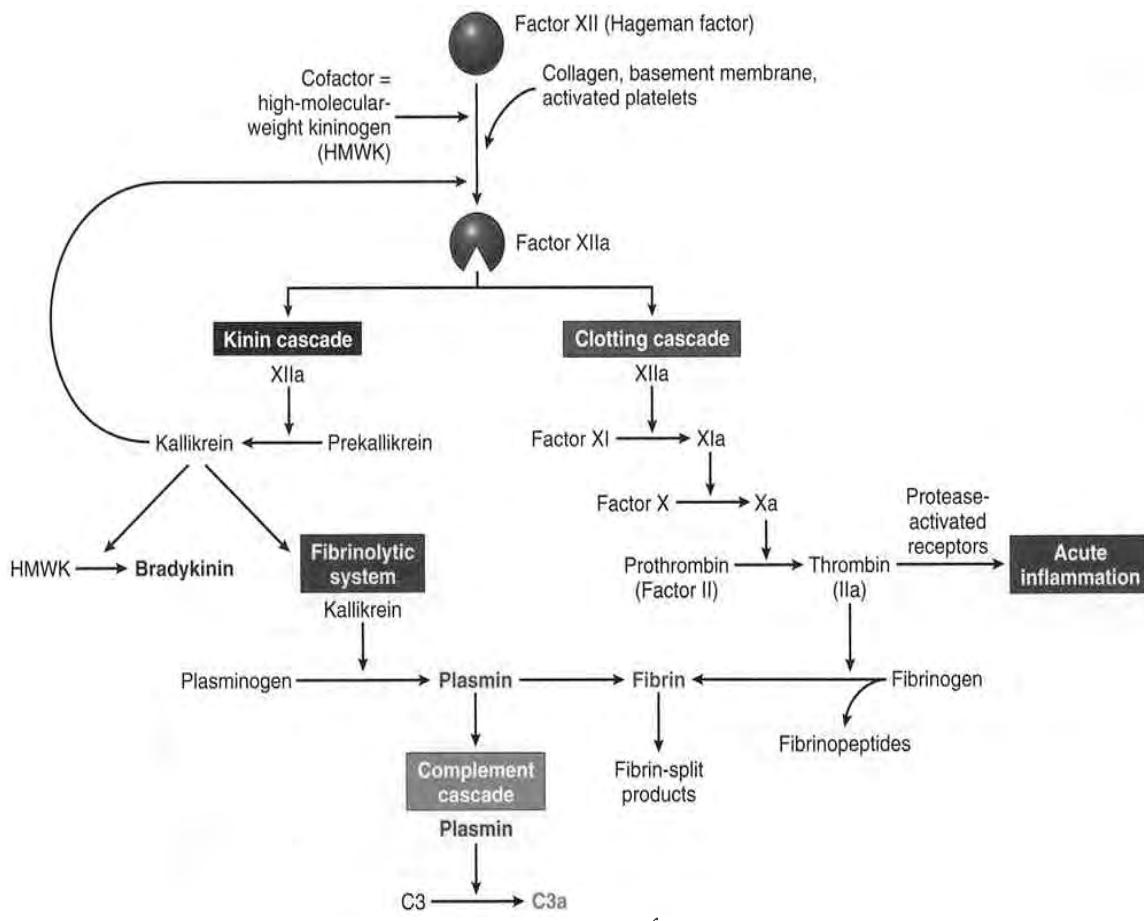
با اتصال با پولی سکراید های بکتریائی (مثلًا *alternative pathway* ♦
 اندوتوكسین) و سایر اجزای غشای حجره میکروبی تحریک میشود، و شامل مجموعه متفاوتی از پروتینهای حجری است.

از طریق مسیر لکتین (*Lectin pathway*) لکتین پلازمائی با منوز موجود در روی میکروبها متصل شده و یکی از اجزای اولیه مسیر کلاسیک را فعال میکند. تمام این سه مسیر، منجر به تولید مبدل *C3* میشود. که *C3* را به *C3a* و *C3b* میشکنند. *C3b* روی سطح میکروبی و سطح حجره جائی که کامپلمنت فعال شده رسوب نموده سپس با *C3* کانورتاز یکجا شده و تشکیل *C5 Convertase* را مینماید که سبب شکستاندن *C5* به *MAC* (*membrane attack complex*) آغاز مینماید. (۱)



Kinin ها: فعال شدن سیستم کنین در نهایت سبب تشكیل برادی کنین میگردد. برادی کنین نیز مانند هستامین سبب ازدیاد قابلیت نفوذیه اوعیه، توسع شریانچه ها و انقباض عضلات ملساي جدار برانشها و هم در صورتیکه در جلد تزریق گردد سبب تولید درد میگردد. ولی این ماده به سرعت توسط کینیناز های تجزیه کننده که در پلازما و انساج موجود اند غیرفعال میگردد.

سیستم انعکادي خون: فکتور دوازده، در تماس با کولاجن غشای قاعدوي فعال شده و منجر به فعال شدن ترومیین میگردد. ترومیین با شکستن فبرینوزن و تولید Fibrin دفاعی را در مقابل التهابات باکتریائی تشکیل داده و در التیام نیز شرکت دارد. همچنان ترومیین سبب تبدیل شدن Fibrinogen به فبرین و Fibrinopeptide های میگردد که سبب افزایش قابلیت نفوذیه اوعیه و Chemotaxis لوكوسیت ها میشوند.



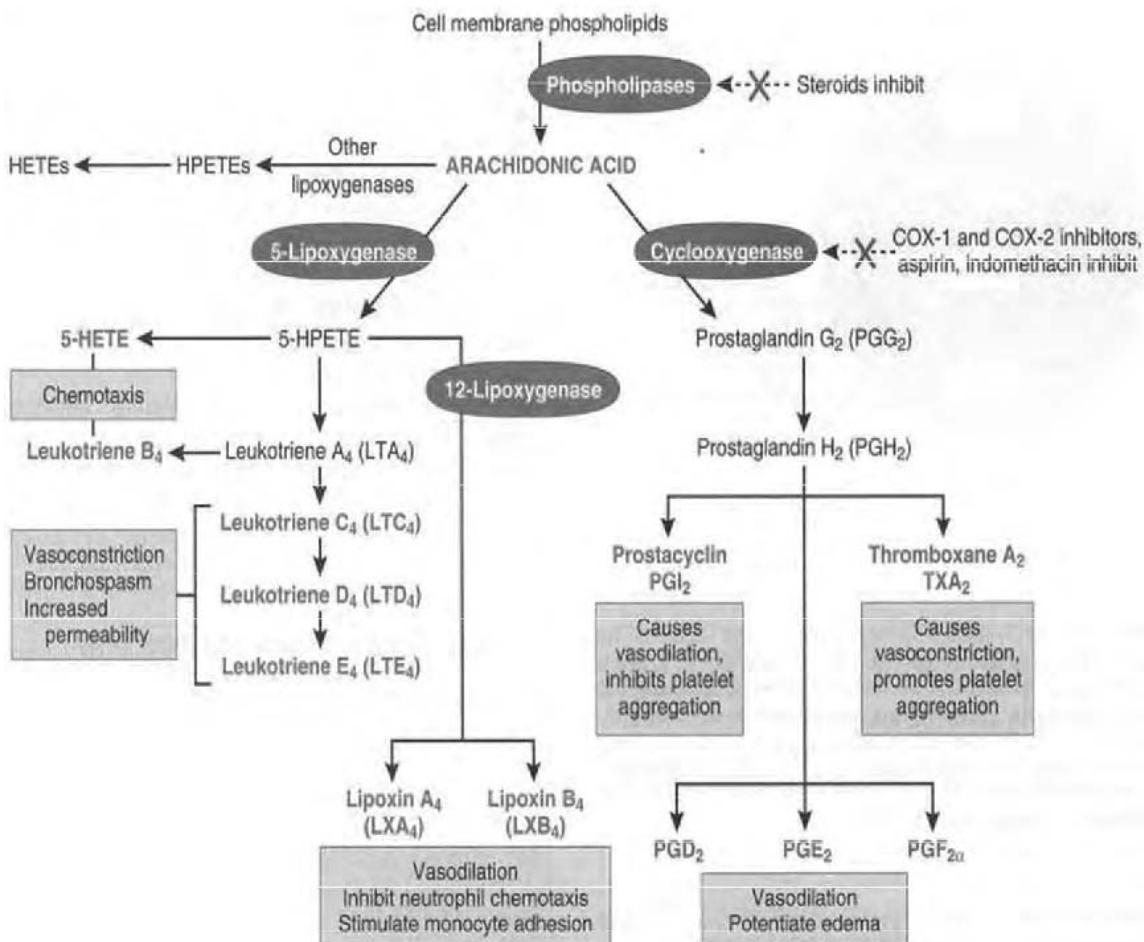
۲-واسطه‌های کیمیاولی با منشأ نسجی:

این واسطه‌ها متشکل از امین‌های (Serotonin, Histamine) Vasoactive مشتقات Lysosomal، مرکبات (Prostaglandin, Leukotrienes)، فاکتور Arachidonic Acid های فعال کننده صفحات دموی، محصولات لمفوسیت‌ها و سایر مواد هستند.

- ۱- **Histamine**: این ماده در دانه‌های *Mast cell* های *Basophile* خون و صفحات دموی وجود دارد. هیستامین سبب توسع شریانچه‌ها و افزایش نفوذ پذیری ونول‌ها در نیم ساعت اول التهاب می‌شود. طی مدت کوتاهی توسط هستامیناز غیرفعال می‌گردد. هیستامین نیزیک واسطه وازواکتیو از قبل ساخته شده، در دانه‌های *platelet* *Serotonin* دریافت شده سبب توسع و عایقی و افزایش قابلیت نفوذیه شعریه‌ها می‌گردد.

میتابولیتهای ارشیدونیک اسید:

تحت تاثیر انزایم فوسفولیپاز از فوسفولیپیدهای غشای حجره ارشیدونیک اسید تولید میشود و ارشیدونیک اسید میتواند به دو مسیر ذیل داخل شود:



: درین مسیر مدیاتورهای ذیل تولید میشود: *Cyclooxygenase pathway -I*

thromboxan در صفحات دمویه که دارای انزایم *Thromboxan A2(TXA2)-۱*

synthetase میباشد ساخته شده سبب تقبض اوعیه و تجمع صفحات میگردد.

: در حجرات اندوتیل که دارای انزایم پروستاسیکلین سنتتاز

میباشد، ساخته شده اثر آن بر عکس *TXA2* بوده یعنی سبب توسع اوعیه و نهی تجمع

صفحات میگردد.

سبب توسع او عیه میگردد.*PGD2, PGE2, PGF2a*-۳.

درين مسیر مدیاتور هاي ذيل توليد ميگردد:*Lipoxygenase pathway-II*

۱- لوکوتريين ها: سبب *LTC4, LTD4, LTE4* ميگردد. *chemotaxis* از ديار قابلیت نفوذیه و تقبض بر آنها ميگردد.

۲- لیپوکسین ها: *LXA4* و *LXB4* سبب نهي شيموتاكسيس، نوتروفیلها شده يك انتاگونیست لوکوترينهاست.

دواهای استروییدی مانند دگزامتاژون با نهی انزایم فسفولیپاز مانع تولید ارشیدونیک اسید از فسفولیپید های غشای حجره شده بدینترتیب اثر ضد التهابی قوی شانرا اعمال میکنند. دواهای ضد التهابی غیر استروییدی (*Non esteroidal Anti-Inflammatory Drugs*) مانند ایبوپروفین و دیکلوفینک با نهی انزایم *COX1 (Cyclooxygenase 1)* و *COX2* مانع تولید پروستاگلاندین ها شده و التهاب را سرکوب میکنند ولی چون انزایم *COX1* در معده باعث تولید پروستاگلاندین های ميگردد که بنوبه خود سبب محافظه غشای مخاطی معده از تاثيرات سوء اسید معده ميگردد لذا نهی آن با اين دواها میتواند سبب گاستریت گردد. امروزه دواهای ساخته شده که تنها *COX2* را نهی میکنند لذا التهاب را سرکوب کرده و بالاي معده تاثيرات سوء اعمال نميکنند که میتوان از *celecoxib* نام برد.

محصولات لمفوسيتي: اين مواد بنام *Lymphokins* موسم بوده و از لمفوسيت هاي (*MIF*) *Macrophage Migration Inhibition* حساس شده نوع *T* آزاد شده و شامل *Lymphtoxin* و *Factor* فاكتور هاي شيموتاكтик، *Cytokines* و غيره هستند.

سايتوكين ها:

Polypeptide هاي هستند که توسط بسياري از حجرات بدن ساخته شده به عنوان واسطه هاي كيمياوي التهاب داراي اهميت هستند، مهمترین شان عبارت اند از: *(TNF) Tumor*

توسط مکروفازهای فعال شده تولید و *TNF IL1* و *Inter Leukin-1 Necrosis Factor* سبب فعال شدن لوکوسیتها و فیبروبلاستها شده و در تولید *acute phase reactions* نیز نقش دارند. شیمیوکینها (Chemokine) سبب *chemotaxis* میگردند. نایتریک اoksاید:

مکروفازها از نایتریک اکساید برای کشتن میکروبها استفاده نموده و این ماده سبب توسع وعایی و کاهش التصاق لوکوسیت و صفیحات بالای اندوتیل نیز میگردد.

سیر التهابات حاد

طوریکه درباره واسطه های التهاب و تغییرات همودینامیک حاصل از آنها و رویدادهای حجری توپیخ داده شد، بوجود آمدن تغییرات در مسیر التهاب نظر به طبیعت و وسعت آسیب، محل آسیب، و قدرت دفاعی میزان میتواند مسیرهای زیر را طی نماید:

۱- شفای تام یا *Resolution*: بصورت عموم وقتی عکس العمل التهابی حاد موفق به از بین بردن عامل آسیب شود، تنبهات پایان یافته و چون مدت کمی را در بر گرفته تخربیات نسجی حاصله نیز کم بوده، لذا؛ اعاده نسج نورمال امکان پذیر است و ناحیه حالت اولی را بخود گرفته و این حالت بنام شفای تام یا *resolution* یاد میگردد.

۲- شفا با نسج منضم یا *Fibrosis*: در صورتیکه تخربیات نسج اساسی زیاد بوده، یا تخربیات انساجی که قابل ترمیم نمیباشد صورت گرفته باشد، یا وقتی که اگزودات فبرینی زیاد باشد و یا وقتی که اگزودات فبرینی در اجوف مصلی درست رشد (جذب) نگردد، بوقوع میرسد. درین حالت نسج منضم در بین اگزودات روئیده و آنرا به یک کتلة لیفی تبدیل میکند. این پروسه بنام *organization* یا تعضو یاد میشود. در بسیاری حالات انساجی تقيحی تجمع وسیع نوتروفیلها و تمیع نسجی باعث تجمع قیح میگردد. انساج تخربی شده جذب و یا به نسج فبروز تعویض میگردد.

-۳ تحول به التهاب مزمن: این حالت میتواند به تعقیب التهاب حاد بوجود آمده و یا التهاب از اول به شکل مزمن باشد. تحول التهاب حاد به مزمن وقتی صورت میگیرد که آفت نتواند بصورت کامل از بین برده شود. بطور مثال انتان باکتریایی ریه‌ها میتواند بصورت محراق التهابی حاد آغاز شود (نومونیا) ولی در صورتی که عضویت آنرا محو کرده نتواند باعث تخریبات وسیع نسجی گردیده و این تخریبات باعث ایجاد یک حفره برای دوام آن گردیده و حتی میتواند سبب آبسه‌های مزمن ریه گردد。(۱)

التهاب مزمن *Chronic Inflammation*

التهاب مزمن، مدت طولانی (هفته‌ها و ماه‌ها) را در برگرفته، که در طی آن پروسه التهابی فعال بوده تخریبات نسجی دوام نموده و کوشش عضویت برای ترمیم و اعاده نسجی جریان دارد. این التهاب ممکن است به تعقیب التهاب حاد پیدا شده و یا از ابتدا بصورت مزمن بوده و به آهستگی و بدون اعراض و علایم پیدا شود و یا اکثرًا علایم آن خفیف بوده که درین صورت باعث تخریبات نسجی شده و از جمله امراض معیوب کننده به شمار میروند

مانند: *Rheumatoid Arthritis*

مشخصات التهاب مزمن: بر عکس التهاب حاد که با تغییرات اوعیه، اذیما و ارتشاح نوتروفیل ها مشخص میگردد، التهاب مزمن دارای خصوصیات ذیل است:

- ۱ ارتشاح حجرات مونونوکلیر شامل: مکروفازها، لمفوسيتها و پلازماسلها
- ۲ تخریبات نسجی که توسط عامل مرضی و یا حجرات التهابی روی میدهد.
- ۳ کوشش عضویت برای ترمیم انساج تخریب شده توسط نسج منضم یا فبروز همراه با تکثیر اوعیه دموی کوچک (*angiogenesis*).

اسباب التهاب مزمن: عوامل ایجاد کننده التهاب مزمن قرار ذیل اند:

- انتانات معند که توسط میکرو ارگانیزم های معین ایجاد میشوند مانند: باسیل توبرکلوز، عامل سفلیس (*Treponema Pallidum*), ویروس ها و فنگس ها.
- معروض بودن به عوامل توکسیک بصورت دوامدار: مثلاً سلیکان *Si* که در ریه ها سبب *Atherosclerosis* میشود. که در اثر سویه بلندتر لیپید های توکسیک خون ایجاد میشود.
- امراض التهابی به واسطه فرط حساسیت و عکس العمل های معافیتی یا (۱) *Rheumatoid Arthritis* مثلاً استما برانشیل و *Autoimmunity*

حجرات التهابی مزمن

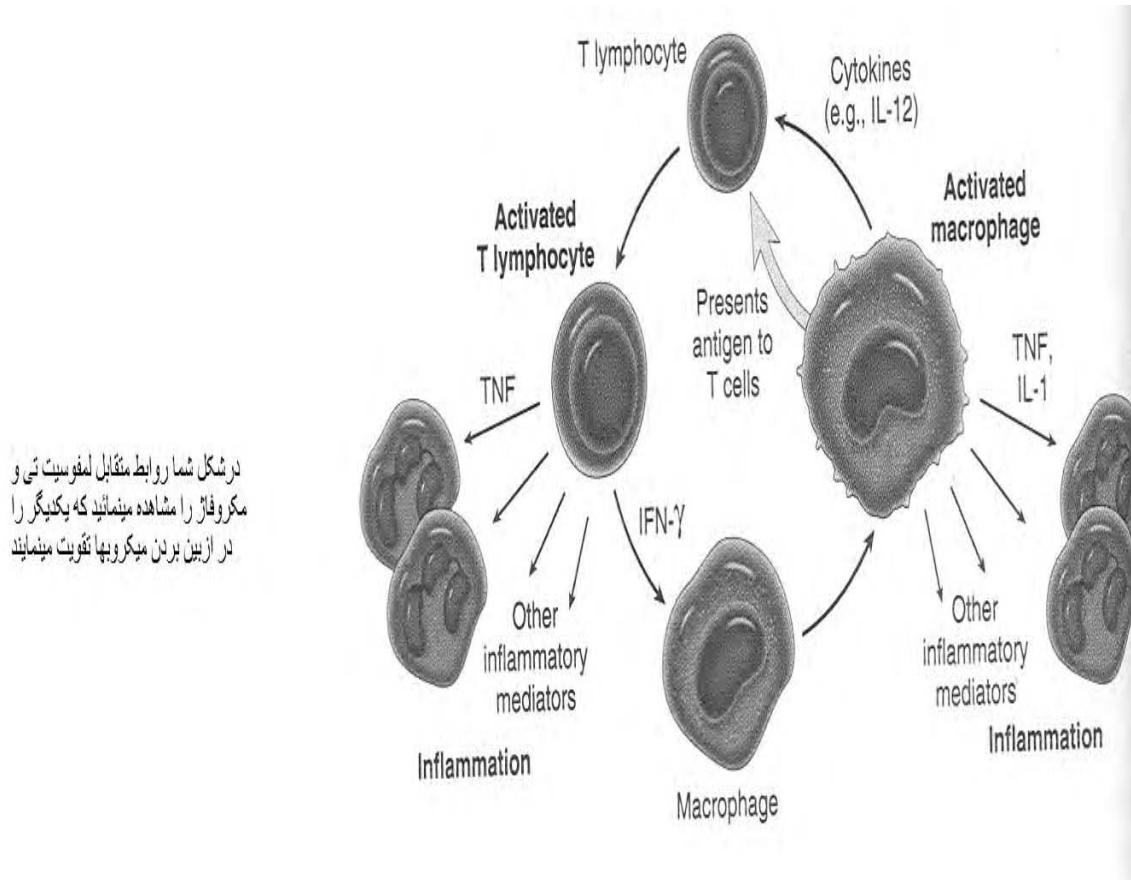
در التهاب مزمن ارتتاح حجرات التهابی یک *Chronic Inflammatory Cells* هسته ای از نوع ماکروفازها، لمفوسيت ها، پلازماسل ها و زمانی هم ائوزینوفیل ها دیده میشوند.

ماکروفازها: جزء مهم *Mononuclear Phagocyte System* در تمام عضویت موجود بوده و عبارت از مونوسیت های خون محیطی و ماکروفاز های نسجی میباشد و این ماکروفاز ها متشکل از هیستوسیت های جیوب عقدات لمفاوی، حجرات *Kupffer* کبد، ماکروفاز های جدار جیوب طحال و ماکروفاز های اسناخ ریه، حجرات میکرو گلیای دماغ میباشد. ماکروفازها ممکن است فعال شده که در نتیجه افزایش اندازه حجره، افزایش لایزوژوم های و گرانول های افرازی رخداده و ظاهر شان مانند حجرات خشت فرشی گردیده بنابران بنام اپیتیلولئید یاد میگردد. سایتوکینهای افراز شده از لمفوسيتهای *T* بخصوص *IFN-γ*, اندوتوكسین باکتریها واسطه های التهابی و پروتینهای مترکس خارج حجره مانند فبرونیکتین سبب فعال شدن آنها میگردد. ماکروفازها بعد از فعال شدن تعدادی از مواد

بیولوژیک فعال را ترشح مینمایند که در صورت عدم کنترول منجر به آفات نسجی و فبروز میگردد. و ظایف شان عبارتند از:

فاگوسایتوزس باکتریها، پروتوزواها، پارچه‌های تخربشده کریوات سرخ و محلولات افزاینزايم‌های متعددی از قبیل *Protease* های خنثی *Pinocytosis* *Hydrolase* های اسیدی مانند *Plasminogen*، *Collagenase*، *Elastase*) و محدود ساختن انتشار ویروس‌ها در بدن. *Lysozym* و *Phosphatase*، *Lipase* لمفوسيتها

هر دو نوع *B-lymphocyte* و *T-lymphocyte* حجرات متحرک بوده و تحت تأثیر شیمیوکینها فعال می‌شوند. لمفوسيتها *T* در التهاب مزمن دارای رابطه متقابلی با مکروفازها هستند. طوریکه مکروفازها انتیجن‌های پروسس شده را بروی سطح خویش نمایش داده، سبب فعال شدن لمفوسيتها گردیده و لمفوسيتها فعال شده تعدادی از میدیاتورها مانند *TNF* و γ -*IFN* را تولید نموده که این واسطه‌ها، فعال کننده مونوسيتها و مکروفازها می‌باشد. مکروفازهای فعال شده به نوبه خود سایتوکینهای مانند *IL-1* و *TNF* را آزاد می‌کنند که لمفوسيتها و سایر حجرات را بیشتر فعال می‌سازد، محصول نهائی یک محرق التهابی می‌باشد که در ان مکروفازها و حجرات *T* بصورت متداوم یکدیگر را به فعالیت و اداشته تا اینکه انتیجن مربوطه از بین برود.



پلازما سلها: شکل فعال شده لمفوسيتهای *B* بوده، که علیه انتیجن‌های موجود در محل التهاب انتیبادی تولید مینمایند.

أوزينوفيل‌ها: در التهابات ناشي از انتانات پرازیتی و عکس العمل‌های

معافیتی به واسطه *IgE* رول مهم دارند.

مست‌سلها: در نسج منضم تمام عضویت منتشر بوده در التهابات حاد و مزمن رول دارد.

التهاب مزمن گرانولوماتوز

Chronic Granulomatous Inflammation

التهابات گرانولوماتوز عبارت از نوعی التهابات مزمن است، که با تجمع مکروفاژ‌های فعال شبه اپیتیلوئید متصف بوده، گرانولوماها عبارت از ساختمان‌های دانه‌ای شکل هستند که از اجتماع حجرات *Langhans*، *Epitheloid* لمفوسيتها، حجرات عظمی نوع

گاهی پلازما سل‌ها و فبروبلاست‌ها بوجود می‌آیند. در بعضی از گرانولومها مرتبط با انتانات خاص از جمله توبرکلوز اثرهای پوکسی و آسیب‌ناشی از رادیکال‌های آزاد ایجاد منطقه نکروتیک که دارای ظاهر گرانولو و پنیرمانند است (نکروز کازئوز) صورت می‌گیرد. گرانولوم‌ها میتوانند در پاسخ به تعدادی از میکروبها مانند میکوباکتریوم توبرکلوزیس، تریپونیما پلیدوم و فنگسها و یا در پاسخ به اجسام اجنبی (از نوع تارهای جراحی، پودر تلک *Talc granule*) و غیره ایجاد شده باشند که باید تشخیص سببی آن صورت گیرد. تشكل گرانولوم عامل مهاجم را به طرز موثری محدود نموده و میخانیکیت دفاعی مفید محسوب می‌گردد. اگرچه تشكل گرانولوم همیشه منجر به ریشه کن شدن عامل مولد آن نمی‌گردد و حتی فیروز ایجاد شده از آن میتواند وظایف عضوراً مختل سازد.

رول اواعیه و عقدات لمفاوی در التهاب

Lymphatic and Lymph Nodes in Inflammation

سیستم لمفاوی که باعث فلتر نمودن و تنظیم مایعات خارج و عایی می‌گردد همراه با مونونوکلیر فگوسایتیک سیستم خط دوم دفاعی را جهت از بین بردن عناصر مهاجم تشکیل داده و عناصری را که عکس العمل التهابی موضعی از بین برده نتواسته خنثی می‌سازند.

لمفاتیک‌ها شبکه ظرفی هستند که در مقطع نسجی به مشکل قابل تشخیص‌اند. در التهابات جریان لمفاوی زیاد شده و در تخلیه اذیما و مایعات خارج حกรوی کمک مینماید. چون اتصالات حgrوی لمفاتیک‌ها محکم نمی‌باشد؛ فلهذا مایع لمفاوی، مایعات خارج حgrوی و حتی لوکوسیتها و بقاوی‌ای حgrوی نیز داخل اواعیه لمفاوی می‌گردند. والوها در جمع آوری مایعات و جریان آن بطرف قلب کمک می‌کنند. در آسیبهای شدید انتقال عناصر مضر توسط این اواعیه دریناژ گردیده لذا باعث التهاب ثانوی این

بخش‌ها گردیده میتوانند. که التهاب او عیه لمفاوي را بنام (*Lymphangitis*) و التهاب عقدات لمفاوي را بنام (*Lymphadenitis*) یاد میکنند. غیر معمول نخواهد بود اگر در یک انتان دست شما یک رشته درد ناک را تا قسمت *Axilla* یا زیر بغل تعقیب نموده و مشاهده نمائید که به عقدات لمفاوي بزرگ و دردناک زیر بغل ختم میگردد.

بزرگ شدن عقدات لمفاوي درین حالت از سبب‌ها پرپلازی حجرات فگوسایتیک جدار سینوزوئید های عقدات لمفاوي بوجود آمده که بنام (*Reactive Lymphadenitis*) یا (*Inflammatory Lymphadenitis*) یاد میشود. سیستم لمفاوي بعضاً باعث انتشار مرض شده و در حالات شدید حتی میکروارگانیزم میتواند به سیستم دموی راه پیدا نماید و باعث *Bacteremia* گردد.

حجرات فگوسیت کبد، طحال و مخ عظم خط دفاعی بعدی را تشکیل میدهند ولی بعضاً در انتانات شدید از این خط دفاعی نیز یک تعداد میکروب‌ها نجات یافته و در انساج دورتر جای میگیرند که درین صورت والوهای قلب، سحايا، کلیه‌ها و مفاصل محل مناسب برای غرس میکروبهایی است که از طریق خون می‌آیند و درین اعضا باعث اندوکاردیت، منژیت، آبسه‌های کلیوی و التهاب انتانی مفاصل میگردد.^(۱)

نمونه‌های مورفولوژیک التهاب

التهاب از نظر شدت و وحامت، عکس العمل عامل مولد مرض، نوع بخصوص نسج و محل آسیب میتواند به اشکال مختلف سیر نماید:

- التهاب مصلی یا *Serous Inflammation*: این التهاب مشخص با خروج مایع زیاد، به رنگ زرد روشن مثل *Serum* بوده که نظر به اندازه ساحه تخریش شده میتواند از پلازما و یا هم از خود غشاي مصلی تراوش نماید. مثلاً در آبله‌های (*Bulous*) جلدی که از سبب سوتگی پیدا میشود. غشاهاي مصلی مثل *Peritonium*

مفاصل در جریان بعضی امراض مصاب این *Synovial* و غشای *Pleura, Pericardium*,

نوع التهاب میگردد. (۱)

- التهاب فبرینی یا *Fibrinous Inflammation*: در صورتیکه التهاب شدید تر باشد در نتیجه قابلیت نفوذ پذیری اوعیه نیز زیادتر گردیده و مالیکول های بزرگ فبرینوجن ازان عبور مینماید، در نتیجه فبرین در خارج اوعیه ترسب مینماید، نمونه آن اکزودت فبرینی در التهابات مننژ، پریکارد و پلورا دیده میشود. اکزودت فبرینی ممکن است با پروسه فبرینولیز تجزیه و توسط مکروفاژها پاک گردیده شفایاب گردد. ولی در صورت ناتوانی در پاکسازی آن، فبروبلاستها و اوعیه دموی جدید در داخل اکزودت رشد نموده به نسخ فبروز تحول نموده، که این حالت بنام (*organization*) یا تعضو یاد میگردد. در نهایت سبب تشكل ندبات و تشوشتات وظیفی عضو میگردد؛ بطور مثال، ارگانایشن یگ اکزودات فبرینی در پریکارد سبب تشکیل سکار متراکمی میگردد که جوف پریکارد را پل زده و وظیفه میوکارد را مختل میسازد.

- التهاب قیحی یا *Suppurative (Purulent) Inflammation*: درین نوع التهاب مقدار زیاد اکزودات قیحی متشكل از نوتروفیل ها و حجرات نکروتیک و مایع اذیما دیده شده که توسط عوامل میکروبی پیوژن (*Streptococci*, *Gonococci*, *Staphylococci*, *Abscess*) بوجود میآید. از اثر انتشار عمیق میکروب مولد قیح در یک نسخ و یا در اثر مداخله انتان ثانوی در نسخ نکروتیک بوجود میآید. در اینحالت ممکن است محراق تقيحی در اعضای متراکم مثل دماغ، کبد، کلیه، ریه، عظام و غیره بوجود آید که به آن *Abscess* میگویند. *Abscess* یک مجتمع قیحی محدود و موضعی است که محتوی آن اجسام باکتریها، لوکوسیت های تخریب شده و نسخ تخریب شده ناحیه است. که دارای یک مرکز نکروتیک احاطه شده توسط یک طبقه از نوتروفیل ها در اطراف خود بوده، توسط اوعیه متوجه و تکثیر حجرات فبروبلاست احاطه شده اند. (۱)

• التهاب تقرحی *:Ulcerative Inflammation*

قرحه عبارت از ایجاد نقصان در سطح اپتیل در هر محل (جلد، مخاط معده، کولون و یا اپتیل مثانه است) که نکروتیک شده و از بین رفته باشد و یا ایجاد حفره در سطح یک عضو و یا نسج در اثر جدا شدن انساج التهابی و نکروتیک بوجود می‌آید. بصورت معمول در سطح غشای مخاطی دهن، مری، معده، نواحی تناسلی، اپیدرم و نسج تحت الجلدی دیده شده میتواند، اکثرًا در تحت آن التهاب حاد و مزمن موجود میباشد. این حالت میتواند در اثر صدمات توکسیک و یا ترضیضی در سطح اپتیل بوجود آید. در التهابات مزمن در اثر تهاجمات مکرر دیده میشود. در محیط قرحه تکثیر فبرو بلاستها و تشکل اسکار و تجمع حجرات التهابی مزمن دیده میشود. (۱)

تأثيرات سیستمیک التهاب

هر شخص که یک گلودردی یا انتان طرق تنفسی را گذشتانده باشد اعراض سیستمیک التهاب را تجربه نموده است. تغییرات عمومی عضویت که نتیجه التهاب است بخصوص وقتی انتانی باشد در مجموع فاز حاد یا Acute Phase یا سندروم پاسخ سیستمیک التهابی *SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome)* نامیده میشود. این تغییرات عکس العمل در مقابل سایتوکینها است که تولید آن توسط محصولات باکتریایی از قبیل *LPS* و دیگر منبهای تنبیه میگردد. پاسخ مرحله حاد شامل تغییرات کلینیکی و پتالوژیکی ذیل است (۱)

۱-تب

که با بلند رفتن معمولاً از 11°C درجه حرارت بدن مشخص میگردد، یکی از متبازترین اعراض صفحه حاد است. بخصوص وقتی که همراه با انتان باشد. تب در مقابل

موادی که بنام مولد تب (*Pyrogens*) یاد شده و باعث تنبیه تولید پروستاگلاندین در حجرات و عایی و محیط و عایی هایپوتلاموس میگردد، بوجود میاید.

محصولات باکتریایی مانند *LPS* (لیپو پولی سکراید جدار باکتری) که بنام پایروژن های خارج المنشأ یاد میشوند، باعث تنبیه لوکوسیتها و آزاد ساختن سایتوکینهایی چون *IL-1* و *TNF* میگردد که اینها بنام پایروژنهای داخل المنشأ یاد میشوند و باعث ازدیاد انزایم (*Cyclooxygenases*) شده که این انزایم ارشیدونیک اسید را به پروستاگلاندین تبدیل مینماید. در هایپوتلاموس پروستاگلاندینها بخصوص *PGE2* سبب تولید نیوروترانسمیتر هایی (*Neurotransmitters*) شده که وظیفه تنظیم درجه حرارت را دارد و درجه حرارت را بلندتر میبرند.

NSAIDs شامل آسپرین باعث تخفیف تب از سبب نهی *Cyclooxygenase* و توقف تولید پروستاگلاندین میگردد. بلند رفتن درجه حرارت بدن در ذوحياتین باعث میگردد تا انتان را از خود دفع کنند، فرض میشود که در پستانداران نیز چنین باشد ولی میخانیکیت آن دانسته نشده. که عکس العمل لمفوسیتها را در دفع انتیجنها میکروبی زیاد میسازد.

۲- پروتئینهای مرحله حاد

پروتئینهای پلاسما هستند که در کبد ترکیب میشوند. غلظت شان در پلاسما چند صد مرتبه زیاد تر از دیگر منبهای در ایجاد عکس العمل التهابی موثر است. سه مثال از بهترین شناخته شده های این پروتئینها عبارتند از:

Serum Amyloid A Protein (SAA) و *Fibrinogen*، *C-Reactive Protein (CRP)* ترکیب این مالیکولها در حجرات کبد یا از اثر سایتوکینهای بخصوص از قبیل *IL-6* برای *IL-1*، *Fibrinogen* و *CRP* یا *TNF* (SAA) صورت میگیرد. پروتئینهای مرحله حاد باعث آپسونایزشن و تثبیت کامپلمنت بالای حجره میگردد. بلند رفتن فبرینوزن سبب میگردد تا کربیوات سرخ تجمع نموده توده هایی را بسازند (*Rouleaux*) که

درین صورت رسوب کریوات سرخ به سرعت نظر به کریوات سرخ منفرد صورت گرفته و این اساس اندازه گیری (*Erythrocyte Sedimentation Rate*) (ESR) را بصورت یک تست ساده در تعیین التهاب سیستیمیک تشکیل داده است. بلند رفتن *CRP* حالا بحیث یک نشانه خطر برای احتشای میوکارد در مریضان اوعیه اکلیلی است. مصاب شدن پلکهای اتیروسکلروتیک اوعیه اکلیلی به التهاب زمینه را برای تشکیل ترومبوز و در نتیجه احتشاء مساعد ساخته و *CRP* در موقع التهاب بلند میرود.^(۱)

۳- بلند رفتن تعداد کریوات سفید یا *Leukocytosis*

یک علامت معمول التهاب بوده بخصوص وقتی از اثر انتان باشد. تعداد لوکوسیتها به ۱۵۰۰۰-۲۰۰۰۰ فی میکرولیتر بلند رفته ولی بعضاً ممکن است به تعداد غیر معمول بلند رود یعنی ۴۰۰۰۰-۱۰۰۰۰۰ در هر میکرولیتر خون. این بلند رفتن بسیار زیاد بنام *Leukemoid Reactions* یاد میشود زیرا مشابه بلند رفتن در لوکیمیا میباشد. لوکوسایتوز در آغاز واقع شده زیرا تحت تأثیر سایتوکین هایی چون *IL-1* و *TNF* مخ عظم تنبیه شده و تعداد زیاد تر لوکوسیتها را داخل دوران میسازد. همچنان تعداد نوتروفیل های خام در خون زیاد شده که این حالت را (*Shift to the Left*) میگویند. همچنان تولید زیاد لوکوسیتها در التهابات طولانی مدت باعث اعاده لوکوسیتهاي تخریب شده میگردد. بلند رفتن نوتروفیل در خون بنام نوتروفیلیا یاد شده که در اکثر انتانات باکتریایی دیده میشود.

در امراض ویروسی مانند مونونوکلیوز انتانی، کله چرک و سرخکان تعداد لمفووسیتها بلند رفته و بنام *Lymphocytosis* یاد میگردد. بعلاوه در یک تعداد امراض چون استما (Bronchial Asthma) و امراض پرازیتی تعداد ائوزینوفیل ها بلند رفته *eosinophilia* به مشاهده میرسد.

انتانات باکتریایی معینی چون (*Typhoid Fever*) و انتانات از سبب ویروس‌ها،
ها و یکتعداد *Protozoa* ها همراه با کم شدن تعداد لوکوسیت‌های دورانی
(*Rickettsiae*) بوده و همچنان لوکوپینیا در امراض ضعیف کننده چون کانسر و توبرکلوز
منتشر دیده می‌شود. از اعراض سیستیمیک دیگر التهاب میتوان از دیاد نبض، افزایش
فشار خون، کمی تعرق (چون جریان خون از جلد به او عیه عمیق‌تر با خاطر جلوگیری از ضیاع
حرارت تغییر نموده)، تکان خوردن، لرزه (احساس سردی به علت تنظیم مجدد حرارت بدن
توسط هیپوتلموس)، بی اشتهاایی، بیخوابی و احساس ناراحتی که شاید از تأثیر
سایتوکینها بالای حجرات دماغ را نام برد.^(۱)

فصل سوم

Tissue Repair یا ترمیم نسجی

ترمیم (*Repair*) تجدید ساختمانی و وظیفوی نسج بعد از آسیب بوده و شامل دو پروسه ذیل است:

- ۱- عبارت از ساختن دوباره یا معاوضه حجرات از بین رفته توسط عین اجزای نسجی و یا عین حجرات پرانشیمایی است.
- ۲- التیام یا *healing*: در صورتی که نسج قدرت معاوضوی کامل را نداشته و یا، چوکات استنادی تخریب شده باشد ترمیم با عکس العمل تکثیری لیفی (*fibroproliferative*) بجای اعاده خود نسج آنرا پیوند میزند و منجر به تشکل اسکار میگردد.

Regeneration

تخرب و ترمیم حجرات ناپایدار مانند مخ عظم، اپتیل امعا و جلد بصورت مداوم صورت گرفته و با تزايد تخریب نیز ترمیم میگردد؛ ولی نقش فکتور های رشد درین تکثر دانسته نشده است. ترمیم انساج پرانشیمی به استثنای کبد محدود تر بوده و در صورت که چوکات نسج منظمی عضو تخریب نشده باشد، تا حدودی ظرفیت ترمیمی دارند. در کبد قدرت ترمیمی متباز تر بوده، بعد از برداشتن قسمتی از آن در صورت که چوکات نسج منظمی آن موجود باشد با هایپر پلازی معاوضوی ترمیم آن امکان پذیر خواهد بود.

قابلیت تکثیری حجرات: حجرات از نظر ظرفیت تکثیری به سه گروپ تقسیم میگردند:

- حجرات ناپایدار (*Labile cells*): بصورت مداوم از حجرات طبقه قاعده‌ی تجدید میگردند عبارتند از: حجرات خونساز در مغز استخوان و اپیتیلوم‌های سطحی. این حجرات در صورتیکه حجرات طبقه قاعده‌ی موجود باشند ترمیم میگردند.
- حجرات پایدار (*Stable cells*) قابلیت تکثیر را دارا بوده ولی این قدرت محدود میباشد ولی در پاسخ به آسیب و ازبین رفتن توان تکثیر و ترمیم را دارند مثلاً هیپاتوسیتها، توبولهای کلیه و اسینوسهای پانکراس. همچنان حجرات اندوتیل، فبروبلاستها و عضله ملسا نیز جزء همین گروپ اند.
- حجرات دائمی (*Permanent cells*) هیچگاه انقسام نمیکنند مانند حجرات عصبی و عضله قلبی در صورت تخریب با نسج اسکار ترمیم میگردند، اگرچه تزايد و تفریق پذیری در بعضی نقاط مغز انسان بالغ اتفاق افتاده و نیز شواهدی موجود است که حجرات عضلی قلبی نیز بعد از احتشای میوکارد ممکن است تکثرنمایند ولی باز هم قدرت ترمیم این انساج ناکافی اند. حجرات عضله اسکلیتی نیز بعد از آسیب تا حدودی از حجرات قمری که در اندومایسیم قرار دارند میتوانند ترمیم شوند ولی در آسیب‌های وسیع تر با نسج اسکار ترمیم میگردند.

ترمیم بواسطه التیام، تشكل ندبه و فیبروزس

Repair by Healing

Scar Formation and Fibrosis

ترمیم بصورت مقدم در پروسه التهاب شروع میشود گاهی حتی (۲۴) ساعت بعد از آسیب در صورتیکه *resolution* رخ نداده باشد حجرات فبروبلاست و حجرات اندوتیل و عایی *healing* شروع به تکثر مینمایند تا اینکه یک نوع نسج منضم بخصوص را که علامت مهم

میباشد بنام *granulation tissue* ایجاد مینماید، این اصطلاح بخاطر منظره صاف، گلابی و دانه دانه سطح جروحات داده شده است ولی خصوصیات هستولوژیک و صفتی آن تشكل او عیه دموی جدیده (*angiogenesis*) و تکثر حجرات فبروبلاست میباشد. این او عیه جدید نفوذ پذیری زیاد داشته و عبور پروتئینها و حجرات سرخ خونرا به مسافه خارج و عایی اجازه میدهند، لذا نسج گرانولشن اکثراً اذیما بی میباشد. ترمیم نسج از بین رفته توسط نسج منضم شامل چهار اجزای ذیل است:

۱. تشكل او عیه دموی جدیده (*Angiogenesis*)
۲. مهاجرت و تکثر فبروبلاستها
۳. رسوب (*Scar Formation*) *ECM*
۴. شکل گیری دوباره ندبه (*Scar remodeling*) (۱)

(*Angiogenesis*) تشكل او عیه دموی جدیده

او عیه دموی در حین انکشاف رشیمی طی پروسه *vasculogenesis* که در آن یک شبکه وعایی اولیه از حجرات پیشقدم اندوتیل موسوم به *angioblast* ها بوجود میآیند، تشكل میباشد. پروسه تشكل او عیه در کاهلان *angiogenesis* یا *new vascularization* گفته شده و تا این او اخر فکر میشد که ناشی از انشعاب و توسعه او عیه دموی مجاور میباشد. تحقیقات اخیر نشان داده است که *angiogenesis* همچنین میتواند بواسطه فراخواندن حجرات اجدادی اندوتیل از منخ عظم رخدهد.

تولید او عیه از او عیه موجوده قبلی: درین نوع *angiogenesis* توسع و افزایش قابلیت نفوذیه او عیه موجوده، مهاجرت حجرات اندوتیل به سمت ناحیه آسیب، افزایش حجرات اندوتیل، نهی حجرات اندوتیل، تنظیم مجاری شعریه ها، فراخوانی حجرات محیط او عیه (پیریسیتها و حجرات عضله ملساء) صورت میگیرد. (۱)

مهاجرت و تکثر فبروبلاستها:

نسج گرانولشن حاوی اوعیه جدید التشكیل فراوانی میباشد، (*VEGF*) که ابتدا نامیده میشد (*Vascular permeability factor*) فعالیت اخیر الذکر منجر به اکزودشن و ترسب پروتینهای پلاسما (مانند فبرینوجن و فبرونکتین پلازما) در *ECM* گردیده و چوکات استنادی وقت برای رشد فبروبلاست و اندوتیل فراهم میسازد.

مهاجرت فبروبلاستها به محل آسیب و بعداً تکثر شان توسط فکتورهای رشد متعددی مانند: فکتور رشد فبروبلاست‌ها (*FGF*), فکتور رشد اندوتیلیال (*EGF*), فکتور رشد مشتق شده از صفيحات (*PDGF*), فکتور رشد تغیر شکل دهنده (*TGF*) و سایتوکینهای مانند *TNF*, *IL-1*, *IL-6* تنبیه میگردد. این فکتورهای رشد و سایتوکینها توسط صفيحات دمویه و انواع حجرات التهابی (بطور عمدۀ ماکروفازها) و اندوتیل فعال شده، تولید میگردد. ماکروفازها بخش عمدۀ حعروی نسج گرانولشن بوده که بقایای خارج حعروی، فبرین و دیگر مواد اجنبي را از ساحه ترمیم پاک میسازند.^(۱)

ترسب *ECM* و تشکل ندبه:

با پیشرفت پروسه ترمیم از تعداد حجرات (در حال تکثر) اندوتیل و فبروبلاست کاسته میشود. فبروبلاستها بطور پیشرونده مقادیر فراوان *ECM* را تولید مینمایند. کلاژن رشته ای قسمت عمدۀ نسج منضم را در ساحه ترمیم تشکیل داده و در انکشاف قوت جروحات در حال التیام مهم میباشد.

چنانچه بعداً در بحث التیام جروحات جلدی ذکر خواهد شد، سنتیز کلاژن در فبروبلاستها ظرف ۳-۵ روز بعد از آسیب شروع شده و برای چندین هفته ادامه میابد. که این مدت بستگی به اندازه جرحه دارد. اکثر اهمان فکتورهای که تکثر فبروبلاستهارا سبب میگردد سنتیز *ECM* را نیز تنبیه مینمایند. مثلاً سنتیز کلاژن توسط فکتورها متعددی شامل فکتورهای رشد (*TGF-β*, *PDGF*, *EGF*) و سایتوکینها (*IL1*, *IL13*) که ذریعه

لوكوسیتها و فبروبلاستها در جروحات در حال التیام افزای میگردد، تشدید میباید. تجمع خالص کولازن نه تنها به ازدیاد تولید آن بستگی دارد بلکه به کاهش تخریب آن نیز مربوط است. در نهایت نسج گرانولشن به یک ندبه متشکل از فبروبلاستها ی دوک مانند، کلازن متراکم، قطعات نسج ایلاستیک و سایر اجزای ECM تبدیل میگردد. با پخته شدن اسکار، عقب نشینی او عیه ادامه یافته، که در نهایت نسج گرانولشن غنی از او عیه یه یک ندبه خاسف بدون او عیه تحول میباید.

شكل گیری دوباره نسج (TISSUE REMODELING) :

تحول نسج گرانولشن به سکار شامل تغیراتی در ترکیب ECM میباشد. برخی از فکتورهای رشdi که سنتیز کلازن و دیگر مالیکول های نسج منضم را تنبیه مینماید سنتیز فعال شدن متالوپروتینازها (انزایمهای مسئول تجزیه ECM) را تعدیل مینماید تعادل بین سنتیز و تخریب ECM منجر به شکل گیری مجدد چوکات نسج منضمی (وصفات عمدہ التهاب مزمن و التیام جرحه) میگردد. تجزیه کلازن و دیگر پروتینها ی ECM ذریعه گروپی از metalloproteinases (MMPs) که برای فعالیت شان وابسته به آیون جست میباشد صورت میگیرد.

التیام جروحات با Primary Union

التیام جروحات یا زخم های جلدی: اگر جرحه جلدی پاک و بدون انتان باشد و کناره های جرحه نیز در مجاورت هم قرار گیرند، التیام یا بهبود آن سریع بوده و با مقدار کم نسج Scar توام میباشد و با این نوع التیام یا ترمیم Primary Union میگویند و بهترین مثال های آن شقوق عملیات جراحی میباشد و ترمیم این نوع جروحات به قرار زیر صورت میگیرد.

در ۲۴ ساعت نوتوفیل ها در ناحیه شق شده به طرف لخته فبرینی حرکت میکنند. حجرات طبقه قاعده ای در کناره های بریده شده انقسام نموده و از دو طرف شروع به مهاجرت و

انقسام در طول درم نموده با پیشرفت آنها اجزای غشای قاعده‌یی در تحت آن رسوب نموده و در خط وسط به هم رسیده و طبقه نازک و ممتد اپیتیل را تشکیل میدهد.

در روز سوم، مکروفاژ‌ها جاگزین نوتروفیل‌ها گردیده، در طبقه *Derm* او عیه جدید التشكیل به تعداد زیاد نشوونما کرده و حجرات فبروبلاست جوان تکثر نموده و سبب

تشکل یک کتله نسج سرخ

رنگ دانه‌دار و عائی زیاد

همراه با حجرات التهابی

میشوند که بنام

Granulation Tissue

نسج حبیبی یاد میشود.

الیاف کولاجن بصورت

عمودی انکشاف یافته،

تکثراپیتیل ادامه یافته و

منجر به تشکل طبقه ضخیم

اپیتیل میگردد.

در روز پنجم، خالیگاه از

نسج گرانولشن پر گردیده

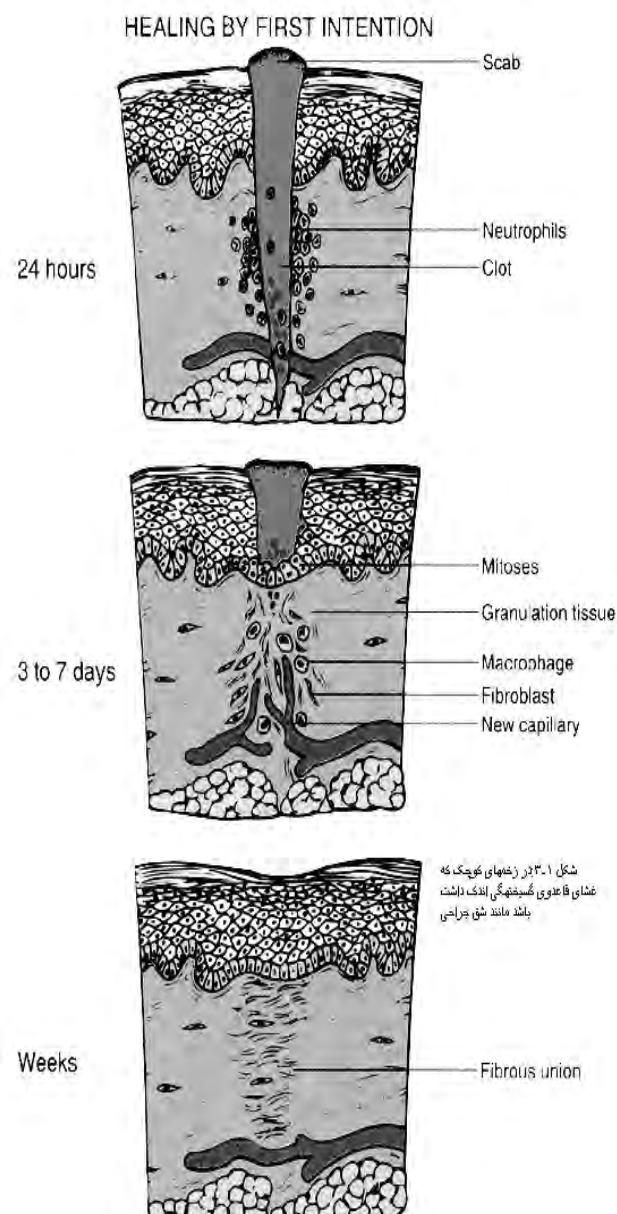
تشکل او عیه جدیده به اوج

خود رسیده و الیاف

کولاجن شروع به پلزدن

مینمایند. حجرات اپیدرم

شروع به تفیریق پذیری و

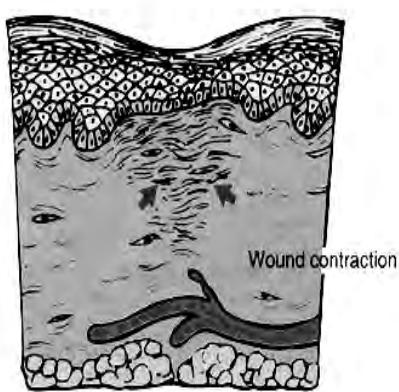
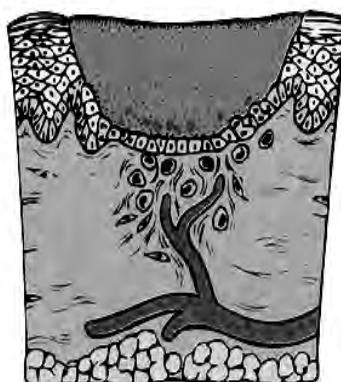


کیراتینایزشن مینمایند ضمناً نسج های شبکوی و کلاژن در روز پنجم قابل رویت میباشند. در طی هفته دوم ارتراح لوكوسیتی، اذیما و اوعیه جدید التشكیل از بین میروند و الیاف کلاژن افزایش میباشد و در ختم هفته دوم نسج سکار Scar سفید رنگ در نتیجه تجمع این الیاف در طبقه Derm تشکل میکند.

HEALING BY SECOND INTENTION



شکل ۳- بزرگترین نسج اسکار وسیع بوده و غصنه نزدیک به بیرون میباشد



بعد از ختم ماه اول، اسکار متشكل از نسج منظم، بدون حجرات التهابی بوده توسط اپیدرم طبیعی پوشیده شده است. ضمایم جلدی در محل برش بصورت دائمی از بین رفته، به مرور زمان قدرت کششی جرمه از دیاد میباشد.

التیام جروحات با

Secondry union

در جروحات بزرگ که ضیاع نسجی زیاد بوده و حوافری جرمه از هم دور میباشند و یا در جروحاتی که منتشر شده باشند التیام در مدت زمان بیشتری به عین میخانیکیت صورت گرفته و در طبقه درم نسج فراوان Granulation

متشكل از جوانه های او عیه شعريه و حجرات فبروبلاست ها و حجرات التهابي بوجود مي آيد.

در حالیکه هنوز عکس العمل التهابي حاد و گاهی مزمن بطور فعال موجود بوده خصوصاً اگر جرحه جلدی منت باشد، در هفته دوم *Regeneration* جلد تکمیل شده و او عیه شعريه تنقیص یافته حجرات التهابي از بین میرونده در مقابل الیاف کلاژن افزایش می یابند و در ظرف چند ماه *Scar* ضخیم در طبقه درم پیدا میشود که ندبه بجا میگذارد. در *التیام ثانویه*، تقبض جرحه (*wound contraction*) دیده میشود که تصور میگردد، حجرات میوفبروبلاستها (*Myofibroblasts*) مسئول آن باشد. بنابر آنچه شرح داده شد در هر دو شکل *التیام* جروحات جلدی، تغییرات پتالوژیکی شبیه هم بوده ولی از نظر کمیت و طول مدت *التیام* با هم تفاوت دارند. (۳)

- ۱- عوامل موثر بر *التیام* عبارتند از:

- a. انتان مهمترین عامل تاخیر جروحات بوده، پروسه ترمیم را به تاخیر مواجه مینماید.
- b. کمبود ویتامین C سبب میشود تا الیاف کولاجن ساخته نشده و ترمیم به تعویق افتاد.
- c. تنقیص جریان خون مثلاً در *Varicose vein*، *Ulcer* های *Ulcere*، موجودیت اجسام اجنبي، هماتوم در عمق جرحه، تطبیق اشعه آیونایزکننده و موجودیت تومور های خبیث در محل جرحه.
- کمبود Zinc به علت اینکه این فلز در سنتز کلاژن شامل میباشد.
- ترشح و یا تجویز هورمون های *Glucocorticiod* بمقدار زیاد:
- به علت اینکه این هورمونها سبب تنقیص تشکل او عیه و تنقیص فبروبلاست ها در جرحه، تأخیر تشکل کلاژن و مختل شدن فعالیت ماکروفاز ها میشوند. باید دانست

مقادیری که از این هورمونها به مقصد تداوی بکار می‌رود اثر زیادی در ترمیم جروحات ندارد.

- کمبود امینواسید ها: مخصوصاً *Metionin, Cystein* که برای ترکیب کلاژن سازی ضروري میباشد.
- نوع و حجم نسج آسیب دیده، ترمیم کامل صرف در انساجی که دارای حجرات پایدار و ناپایدار تشکیل شده باشند صورت میگیرد، حتی درین انساج هم اگر ساحه آسیب وسیع باشد ترمیم ناقص صورت خواهد گرفت. آسیب انساجی که از حجرات دایمی متشكل اند منجر به تشکل اسکار میگردد.
- هوای سرد: در هوای سرد التیام در حالت بطی تر صورت میگیرد. (۲)

اختلاطات و عوارض ترمیم جروحات

۱- **تشکل Keloid:** بعض‌ا در رشد حجرات و تولید مترکس خارج حجری حتی در حالاتی که التیام زخم بصورت طبیعی آغاز شده باشد نیز رخ میدهد به صورت نمونه تجمع مقدار زیاد کولاجن سبب تولید اسکارهای برجسته بنام کلوئید میگردد، به نظر میرسد که ارثیت در تولید آن رول دارد.

ایجاد ندبه‌ها Cicatrix: که در اثر انقباض و کشش جلد و مخاط از سبب ضخیم و کوتاه شدن الیاف کلاژن، مخصوصاً در سوختگی‌های جلدی پیدا شده و اگر این ندبه‌ها در نزدیکی مفاصل باشد حرکات مفصل مختل گردیده و اگر در مجرای ادرار یا مری تشکل کند سبب تضییق این نواحی شده مشکلاتی در فعل تبول و بلع برای مریض پیدا میشود.

(۱۵)

فصل چهارم

تشوشتات هیمودینامیک

Hemodynamic Disorders

صحت و سلامتی حجرات، انساج و اعضاء مرتبط با اروای خوب و توازن نورمال مایعات بدن است؛ تا بدین وسیله اکسیجن و مواد غذائی را برای حجرات و انساج رسانیده و مواد اضافی را از آن خارج سازد.

ثبات و توازن مایعات مستلزم تمامیت اندوتیل، حجم و فشار آسموتیک نورمال داخل او عیه در حالات مختلف فزیال لوژیک بوده، چنانچه از دیاد در حجم و فشار داخل وعائی و کمبود محتوای پروتئین سیروم و یا تغییرات در وظایف اندوتیل تمام احرکت آب را از طریق جدار او عیه متاثر می‌سازند. این چنین از دیاد تراوش مایعات از طریق جدار او عیه در فواصل بین الخالی بنام اذیما یاد می‌گردد.^(۱)

همچنان توازن مایعات به معنی مایع نگه داشتن خون در حالات مختلف است به استثنای مواقعي که در اثر جروحات ضرورت به تشكیل لخته باشد. تشكیل لخته بصورت بیجا و نامناسب بنام ترمبوزیز (*thrombosis*) یاد شده و مهاجرت لخته تشکیل شده بنام امبولیزم (*embolism*) یاد می‌گردد، که جریان خون او عیه را بند ساخته و باعث مرگ قسمتی از حجرات (*infarction*) می‌گردد. بر عکس عدم توانایی تشكیل لخته بعد از جروحات او عیه باعث خونریزی یا *hemorrhage* می‌گردد.^(۱)

رویه هر فته تشوش در جریان نورمال خون از جمله عوامل مهم امراض و مرگ و میر انسانها است. چنانچه ترمبوز، امبولی و احتشاء؛ از جمله سه بیشترین و مهمترین پتانلوژی جامعه غرب را تشکیل داده. (احتشاء میوکارد، امبولی ریوی و حمله وعایی مغزی) لذا تشوشهای هیمو دینامیک را که درین بخش مطالعه میکنید، ساده و سیعی از امراض انسانی را تشکیل داده است، این تشوشهای عبارتند از: اذیما، نزف، هایپرایمیا، احتقان، ترمبوز، امبولی، احتشاء و شاک. ۵

اذیما یا Edema

تعریف: تقریباً ۲۰% فیصل وزن بدون چربی بدن را آب تشکیل میدهد، دو ثلث این فیصل داخل حجره ای و متباقی آن خارج حجره میباشد. از جمله تمامی آب عضویت صرف ۵% فیصل آن در پلازما موجود میباشد. تزايد مایع بین الخلالی نسجی را اذیما میگویند به عبارت دیگر تجمع مقادیر زیاد مایع در خارج اوعیه و در خارج حجره اذیما گفته میشود. مگر بر علاوه، برای تجمع مایع در اجوف بدن اصطلاحات دیگری بکار برده میشود از قبیل *Hydroperitoneum* و *Hydrothorax*, *Hydropericardium* که این آخر الذکر معمولاً گفته میشود.^۱

از اذیمائي شدید و عمومي را گويند که در آن مقدار زياد مایع در تحت جلد جمع شده باشد. طوريکه در ذيل در جدول ۱-۴ ديده ميشود اسباب التهابي اذیما از سبب ازدياد قابلیت نفوذیه موضعی بوده که در فصل دوم مطالعه گردید و اسباب غير التهابي اذیما که درین فصل مورد بحث است از سبب تجمع مایع ترانسوديت (*transudate*) بميابند. ترانسوديت داراي پروتئين بسيار کم بوده، داراي وزن مخصوصه کمتر از (1.012) بوده و از سبب تشوشهای هیمو دینامیک بوجود ميآيد.

در حالیکه اذیما^ی التهابی که از سبب تجمع (exudate) بوجود می آید و اکزودیت مایع غنی از پروتئین بوده دارای وزن مخصوصه زیاد تر از (1.020) است.

بصورت عموم تاثیرات متقابل فشار هایdroستاتیک او عیه و فشار آزموتیک کولوئیدال پلازما بزرگترین فکتور های اند که در تبادله مایعات بین او عیه و نسج رول عملده دارند. در حالت نارمل خارج شدن مایع از شریانچه های نهائی با وارد شدن آن در ورید های کوچک نهائی تقریباً متوازن است. یک مقدار کم مایع بین الخاللی نسجی توسط او عیه لمفاوی تخلیه میگردد. لذا با تزايد فشار هایdroستاتیک یا تناقص فشار ازموتیک و همچنان بندش او عیه لمفاوی اذیما بوجود می آید. و بالآخره احتیاس سودیم و آب در امراض کلیوی نیز بطرف اذیما میرود. (۱)

جدول ۱-۴: تصنیف پتو فزیو لوژیک اذیما (۱۲۰/۱)

از دیاد فشار هایdroستاتیک (Increased Hydrostatic Pressure)
نقصان در رجعت وریدی (Impaired venous return)
عدم کفایه احتقانی فلب (Congestive heart failure)
پیریکاردیت التصاقی (Constrictive pericarditis)
حبن (Ascites) سیروز کبدی (liver cirrhosis)
انسداد وریدی و یافشار بالای ورید (Venous obstruction)
تروموبوزیز (Thrombosis), حرارت
فشار خارجی (کتله)، توسع شریانچه ها (Arteriolar dilation)
کم شدن فشار اوسموتیک پلاسمایا کمبود پروتئین های پلازما (Hypoproteinemia)
امراض گلومیرولی با ازدست دادن پروتئین مثلًا در سندروم نفروتیک (Nephrotic syndrome).
حبن (Ascites) در سیروز کبدی (liver cirrhosis)
سوء تغذی

انسداد لمفاتیک ها (<i>Lymphatic Obstruction</i>)
التهابی (<i>Inflammatory</i>)
نیوپلاستیک (<i>Neoplastic</i>)
بعد از جراحی (<i>Postirradiation</i>) بعد از تداوی شعاعی (<i>Postsurgical</i>)
احتباس سودیم (<i>Sodium Retention</i>)
گرفتن زیاد نمک و عدم کفاایه کلیه (<i>renal insufficiency</i>)
ازدیاد جذب دوباره سودیم از توبولهای کلیه (<i>tubular reabsorption</i>)
کم شدن اروایی کلیوی (<i>Renal hypoperfusion</i>)
ازدیاد افراز رنین انجیوتنسین (<i>Increased renin-angiotensin</i>)
تشکل اوعیه جدیده (<i>Angiogenesis</i>)

فشار هایدروستاتیک بصورت موضعی، در اثر بندش جریان وریدی زیاد شده میتواند مثلاً به تعقیب ترمبوز ورید اطراف سفلی پایی مربوط اذیمائی میگردد که محدود به پای مصاب است. در حالیکه با بلند رفتن فشار وریدی عمومی اذیمایی عمومی بوجود می آید مثلاً در عدم کفاایه احتقانی قلب که وظیفه بطین راست را مختل میسازد.^(۱)

تزايد فشار هایدروستاتیک

در عدم کفاایه احتقانی قلب دهانه قلب کم میشود در نتیجه *Perfusion* (ارواه) کلیه ها نیز کم شده، محور رنین انجیوتنسین الدوستیرون تحريك میشود و احتباس نمک و آب بواسطه کلیه بار می آید بدینوسیله حجم پلازما زیاد میشود تا دهانه قلبی افزایش یابد و ارواہ کلیه درست شود مگر قلبی که به عدم کفاایه مصاب است نمیتواند دهانه خویش را افزایش بدهد تا ارواہ کلیه درست شود بناءً کلیه به کار خود ادامه میدهد در نتیجه فشار وریدها بالا رفته اذیمائی عمومی بوجود می آید. تا وقتیکه دهانه قلبی اصلاح نشود یا

احتباس آب بواسطه کلیه از طریق محدود ساختن نمک، تجویز دیورتیک‌ها و ادویه ضد الدسترون تنقیص داده نشود این سیکل معیوبه ادامه می‌آید. (۲۳)

کاهش فشار ازموتیک پلازما

Reduced plasma osmotic pressure

فشار ازموتیک پلازما در اثر ضایعات یا کاهش سنتیز البومن کم می‌شود. در سندروم نفروتیک البومن بمقدار زیاد ضایع میگردد و اذیمای عمومی بوجود می‌آید در امراض منتشر کبد مثلاً در سیروز کبدی سنتیز یا ترکیب البومن کم می‌شود همچنان در سوء تغذی نیز ترکیب البومن کاهش یافته در نتیجه فشار ازموتیک پلازما کم و اذیما بوجود می‌آید و در ضمن حجم پلازما تنقیص یافته باز هم ارواء کلیه خراب شده احتباس نمک و آب بوجود می‌آید. (۲۳)

انسداد او عیه لمفاوي

(*Lymphatic Obstruction*)

بندش او عیه لمفاوي اکثر اسباب اذیمای موضعی بنام *Lymphedema* میگردد این حادثه از سبب التهاب یا نیوپلازم بوجود می‌آید. طور مثال در فیلاریازیز که معمولاً فبروزس وسیع او عیه و عقدات لمفاوي در ناحیه مغبنی رخ میدهد اذیمای شدید در ناحیه تناسلی خارجی و اطراف سفلی بوجود می‌آید که بنام فیل پائی (*Elephantiasis*) مسمی شده است.

در کانسر ثدیه که او عیه لمفاوي و عقدات ابطی توسط عمل جراحی یا تشعشع تخریب میگردد و در نتیجه اذیمای شدید در دست و بازوی مربوطه بمیان می‌آید. همچنان در

کانسر ندیه از اثر ارتراح حجرات کانسری و بندش او عیه لمفاوی سطحی، در جلد ناحیه مربوط اذیما بوجود آمده جلد منظره پوست نارنج (*orange peel*) را بخود میگیرد. ۲۳

احتباس سودیم و آب

Sodium and Water Retention

گرچه احتباس سودیم و آب یک فکتور کمک کننده در بسیاری اسباب اذیما دخیل میباشد؛ مگر این حالت به ذات خود در یک تعداد حالات سبب اذیما شده میتواند مثلاً در امراض کلیه که اطراف نمک و آب کاهش می‌یابد؛ بطور مثال در گلومیرولونفریت و در عدم کفایه حاد کلیه از هر سببیکه باشد این حالت رخ میدهد.

مورفولوژی: اذیما بسیار به آسانی با چشم تشخیص میگردد توسط میکروسکوپ تنها مناطق شفاف و عناصر خارج الحجری را از هم دور دریافت میکنیم. اگرچه اذیما در تمامی انساج و اعضار خ میدهد مگر اکثرًا در تحت جلد، ریه‌ها و دماغ واقع میگردد.

اذیمای تحت جلدی

اذیمای تحت جلدی نظر به اسباب آن توزیع مختلف داشته، میتواند منتشر و یا محدود به یک عضو نظر به بلند بودن فشار های دروستاتیک باشد که در این مسئله اخیر قوه جاذبه زمین بالای آن تاثیر مینماید؛ مثلاً در عدم کفایه قلبی اگر شخص ایستاده باشد اذیما در پاها و اگر در بستر افتیده باشد در ناحیه عظم سکروم اذیما تأسیس مینماید. در نفروتیک سندروم اذیما نسبت به عدم کفایه قلبی شدیدتر میباشد، یعنی تمام اعضای بدن یکسان مصاب میگردد. مگر در شروع، اذیما در قسمت هایی تأسیس مینماید که دارای نسج منضم سست باشد مثلاً در اطراف چشم. اگر با انگشت خود در بالای جلد اذیما یک فشار وارد کنیم بعد از دور نمودن فشار چقیری نقش انگشت برای یک مدتی باقی میماند از این سبب آنرا

(۲۳) *Pitting Edema* میگویند.

اذیمای ریه

یک پرابلم عمدہ کلینیکی است که اکثرًا به تعقیب عدم کفایه بطین چپ قلب رخ میدهد لکن در دیگر حالات مثلاً عدم کفایه کلیه، انتانات ریه، فرط حساسیت و غیره نیز رخ میدهد. معمولاً وزن ریه دو یا سه چند حالت طبیعی میگردد در مقطع از سطح ریه مایع قف دار که بعضاً با خون مخلوط میباشد خارج میشود. این مایع از هوا، مایع اذیمایی و کریوات حمراء ترکیب شده میباشد.

اذیمای دماغ

میتواند موضعی در ساحه آسیب باشد مثلاً در ابستی ها و نیوپلازم ها یا عمومی باشد طوریکه در التهابات دماغ، فرط فشار خون، و در بندش اورده دماغی بミان می آید. در ترضیضات اذیمای موضعی یا عمومی دماغ بوجود آمده میتواند. (۱)

هاپرایمیا و احتقان

هر دو اصطلاح نمایانگر افزایش حجم دموی موضعی در نسج خاص بوده، (*Hyperemia*) یک عملیه فعال است که به تعقیب افزایش جریان خون در نسج از سبب توسع شریانچه ها بミان می آید. طور مثال در عضلات به تعقیب سپورت یا تمرين یا در ناحیه التهاب، عضو متاثره بزرگتر بوده چون او عیه مملو از خون حاوی اکسیجن است. بر عکس احتقان (*Congestion*) یک عملیه منفعل است که از سبب اخلال خروج خون از نسج بوجود می آید. احتقان میتواند عمومی یا موضعی باشد احتقان عمومی از سبب عدم کفایه قلب و احتقان موضعی از سبب بندش ورید بوجود می آید.

در هایپرایمیا نسج مربوطه از سبب موجودیت خون اکسیجن دار سرخ گلابی میباشد در احتقان از سبب تراکم خون بدون اکسیجن نسج سرخ آبی معلوم میشود که آنرا معمولاً سیانوزیز (*Cyanosis*) میگویند. احتقان و اذیما معمولاً یکجا واقع میگردند زیرا در

هر دو حالت از دیاد ترانس سودت بوده در احتقان مزمن و دوامدار که بنام (chronic passive) یاد میگردد، از سبب رکودت خون فقیر از اکسیجن های پوکسی مزمن بوجود میآید. که این به نوبه خود سبب استحاله و مرگ حجرات پرانشیم گردد. تمزق او عیه شعریه در احتقان مزمن سبب محرّاقات کوچک نزفی در نسج میشود کریوات حمراء خارج شده از او عیه توسط مکروفاژها بلع و تجزیه میگردد در نتیجه دسته های کوچکی از مکروفاژ هایی که دارای هیموسیدرین میباشدند در ساحه دیده میشوند. (۱)

مورفولوژی:

سطوح مقطوعه انساج احمراری یا احتقانی، نزفی و مرطوب میباشد از نگاه میکروسکوپیک در احتقان حاد ریه او عیه شعریه اسناخ پراز خون بوده در حجابات اسناخ اذیما و در داخل اسناخ خونریزی دیده میشود. در احتقان مزمن ریه حجابات ضخیم و فبروتیک میگردد در داخل اسناخ به تعداد زیاد مکروفاژهای دارای هیموسیدرین که بنام حجرات عدم کفایه مسمی شده اند دیده میشود.

در احتقان حاد کبد، ورید مرکزی و جیوب از سبب رکودت خون زیاد منبسط گردیده و در حجرات مرکزی کبد استحاله رخ میدهد. حجرات محیطی کبد از سببیکه با شرائین کبد نزدیک اند و ارواء بهتر دارند کمتر به کمبود اوکسیجن مواجه میشوند و شاید در اینجا تنها تحول شحمی بمیان آید. (۱/۱۲۲)

در احتقان مزمن منفعل کبد قسمت مرکزی فصیص سرخ نصواری معلوم میشود و از سبب از دست رفتن حجرات کمی فشرده نیز میباشد. این ناحیه توسط منطقه غیر احتقانی خرمایی رنگ و بعضاً توسط استحاله شحمی احاطه شده است که این منظره را Nutmeg Liver میگویند. از نگاه میکروسکوپیک شواهد نکروز مرکز فصیص با هپاتوسایت های از بین رفته و خونریزی موجود میباشد. مکروفاژهایی که دارای هیموسیدرین اند نیز در ساحه دیده میشود. در احتقان دوامدار و شدید که معمولاً در عدم کفایه قلب رخ میدهد

حتی در منظره گروس شواهد فبروز کبد موجود میباشد این رویداد را سیروز قلبی میگویند. لازم به تذکر است که قسمت مرکزی فصیص کبد آخرین قسمت است که خون برایش میرسد بناءً و قطیکه جریان خون کبد از هر سببی کم شود مثلاً در شاک قسمت مرکزی فصیص نکروز میکند و این ضرور نیست که قبل احتقان وجود داشته باشد. (۵)

Hemorrhage نزف یا

نزف عبارت از خارج شدن خون از اوعیه است، از سبب پاره شدن اوعیه دموی طوریکه قبل اوضیح داده شد ممکن است خونریزی در اثر احتقان مزمن و یا در یک تعداد امراض که عضویت تمایل زیادتر به خونریزی دارد و یا در پاره شدن شرائین بزرگ در اثر ترضیضات، اتیرو سکلیروزیز، التهابات و یا تخریش و ازبین رفتن جدار اوعیه در سرطانها بوجود آید. خونریزی نظر به اندازه وسعت و محل آن به اشکال مختلف رخ میدهد. خونریزی شاید خارجی باشد و یا در داخل انساج رخ بدهد که اگر تجمع خون در نسج پندیدگی یا تورم را تولید کند، در آن صورت بنام *Hematoma* یاد میگردد. هیماتوم ممکن است نسبتاً بدون اعراض بوده مثلاً در ترضیضات و یا هم بعضاً چنان اعراض کشنده داشته باشد چنانچه هیماتوم بزرگ خلف پریتوان گه در اثر پاره شدن انيوریزم ابه ربطی رخ میدهد.

خونریزی های کوچک 2-mm-1- را در جلد، در غشای مخاطی و یا در سطوح مصلی بنام *petechiae* یاد مینمایند. که از اثر ازدیاد موضعی فشار داخل وعایی، کم شدن تعداد صفیحات خون (*thrombocytopenia*) و یا نقصان در فکتور های تحری و یا هم نقصان در *Purpura uremia* و ظایف صفیحات مثلاً در $\geq 3 \text{ mm}^3$ را خونریزی نسبتاً بزرگتر نمایند.

میگویند. و ممکن است در اثر تشوشتات مشابه پتی شیا بوجود آید و یا هم بصورت ثانوی در اثر ترضیضات و یا التهابات او عیه و یا در اثر شکنند شدن جدار او عیه بوجود آید.

هیماتوم‌ها اگر بزرگ‌تر از یک الی دو سانتی متر باشد در نسج تحت الجلدی در اثر ترضیضات بوجود می‌آید بنام *Ecchymosis* یاد می‌شود و بصورت مشخص بعد از ترضیضات دیده شده ولی میتواند در اثر تشوشتات که قبلًا ذکر شد نیز بوجود آید.

در ترضیضات کریوات سرخ خون آزاد شده پارچه میگردد و توسط مکروفاژ‌ها بلع می‌شود نخست به هیموگلوبین که رنگ سرخ آبی، بعداً توسط انزایم به بیلیروبین که رنگ آبی سبز و بالاخره به هیموسیدرین که رنگ زرد طلائی دارد تبدیل می‌شود. به این ترتیب زمان ترضیض نظر به رنگ محل ضربات تعیین شده میتواند. یرقان در خونریزی‌های شدید داخلی از سبب آزاد شدن بیلیروبین از کریوات حمراء بوجود آمده میتواند.

تاثیرات خونریزی مربوط حجم خون ضایع شده، سرعت ضایعات و محل خونریزی میباشد. از نگاه سریری ضایع شدن تا ۲۰٪ بصورت آنی یا حتی بمقدار زیادتر طور آهسته بسیار کم تاثیر وارد مینماید شاک نزفی یا *Hypovolemic* از سبب ضایعات مقدار زیاد و آنی خون بوجود می‌آید.

محل خونریزی بسیار مهم است. خونریزی ناچیز در ساق دماغ سبب مرگ شده میتواند در حالیکه در تحت جلد تاثیر ناچیز دارد.

خونریزی مکرر از جهاز هاضمه یا طرق تناسلی زنانه بر علاوه اینکه بالای حجم خون تاثیر دارد، سبب ضایعات آهن نیز میگردد. در حالات دوامدار حجم خون از سبب انتقال مایعات بین الخاللی به داخل او عیه اعاده میگردد لاتن اینمی کمبود آهن را بمیان می‌آورد. اگر مقدار مساوی خون در اجوف بدن مثل مفصل یا نسج ضایع شود اینمی فقدان آهن را بار نمی‌آورد از سببکه آهن آن دوباره برای سنتیز هیموگلوبین بکار می‌رود. (۱)

هیموستازس و ترومبوزس

Hemostasis and Thrombosis

هیموستازس نورمال نتیجه فعالیت یک سلسله پروسه های خوب تنظیم شده است

برای:

- ۱- نگه داشتن خون بصورت مایع بدون لخته در داخل اوعیه.
 - ۲- تنظیم فوری و موضعی پلک هیموستاتیک در محل که اوعیه مجروح شده باشد.
- پروسه پتالوژیک هیموستاز عبارت از تشکل ترومبوز است، که در نتیجه فعال شدن غیر ضروری پروسه های هیموستاز نورمال مانند تشکل علقة خون (ترومبوز) در اوعیه مجروح شده و یا بندش ترومبوتیک اوعیه بعد از آسیب جزئی آن بوجود می آید.
- در تنظیم هردو پروسه، هیموستاز و ترومبوز سه جزء مسئول شناخته شده اند: جدار اوعیه، صفحات دمویه و سلسله تحتری.

(Thrombosis)

ترمبوز عبارت از تشکل کتله جامد است که در دوران زندگی از اجزای خون در داخل سیستم وعائی بوجود می آید. میکانیزم آن مشابه هیموستازس است. مگر چون در داخل سیستم قلبی وعائی بوجود می آید یک حادثه مرضی تلقی می شود. ترمبوز میتواند در هر قسمت از سیستم قلبی وعائی: قلب، شریان، ورید و اوعیه شعريه میتواند بوجود آید. ترمبوز به اساس ترکیب ساختمنی که بعضی اجزای خون را بصورت متابارز در خود داشته میباشد چنین تصنیف شده است.

ترومبوز های خاسف که زیادتر در ترکیب خود صفحات و فبرین میداشته باشد. ترومبوز های سرخ از صفحات دمویه، فبرین و تعداد بیشتر R.B.C ساخته شده میباشد. این نوع ترمبوز بصورت وصفی در ریه رخ میدهد.

ترمبوز به اساس انکشاف آن قرار ذیل تصنیف شده است.

ترمبوز جداری یا *Mural thrombus* است که در جدار اوعیه تشکل مینماید مگر سبب بندش اوعیه نمیگردد.

ترمبوز انسدادی یا *Occluding thrombus*: در صورتی که ترمبوز جوف اوعیه را مسدود کند به این نام یاد میشود.

ترمبوز ارتقائی یا *Propagating thrombus*: در صورتی که ترمبوز از یک شاخه جانبی ورید تا شاخه دیگر آن امتداد پیدا کند به این نام یاد میشود.

اسباب و پتو جنیزس

ترومبوز را از نگاه پتو جنیزس حداقل به یکی از سه گروه فکتورهای مساعد کننده نسبت داده اند این فکتورها بنام سه پایه ویرشو (*Virchow's triad*) (مسمي شده اند و عبارتنداز:

- ۱ آسیب اندوتیلیوم (*Endothelial Injury*)
- ۲ رکودت یا جریان متلاطم خون (*Stasis or turbulence of blood flow*)
- ۳ فرط قابلیت تحرث خون (*Blood Hypercoagulability*)

آسیب اندوتیلیوم

عامل عمدۀ ایست که به تنهاei میتواند سبب تولید ترمبوز شود. آسیب اندوتیلیوم در تولید ترمبوز در داخل قلب و شریان بسیار مهم میباشد بطور مثال در داخل قلب در بالای منطقه احتشاء میوکارد و در بالای دسامات التهابی ترمبوز بوجود می آید در شرائین در بالای منطقه تقرحی اتیروسکلرrozیز و یا در بالای منطقه التهابی یا ترضیضی شرائین ترمبوز بوجود می آید. آسیب اندوتیل از سبب تاثیرات هیمودینامیک فرط فشار خون، جریان متلاطم، دساندبوی و از سبب تاثیرات اندوتوكسین باکتریا ها بوجود آمده میتواند. حتی از سبب تاثیرات جزئی مثل موجودیت هوموسیستین در ادرارا)

(*Homocystinuria*), از دیاد کلسترون خون، تشعشع و جذب محصولات دود سگرت آسیب اندوتیل بミان می آید. صرف نظر از اسباب آسیب اندوتیل نتیجه نهائی برهنه شدن کولاجن و دیگر فعال کننده های صفحات دمویه از تحت اندوتیل است که باعث التصاق صفحات دمویه در محل میگردد. (۵۳۹/۲۰)

ركودت يا جريان متلاطم

تغييرات جريان طبیعی خون ترمبوز را بار میآورد در شریان و قلب جريان متلاطم از سبب آسیب یا تشوش و ظیفوی اندوتیل و همچنان از سبب تشكیل جريان دوری و بミان آمدن رکودت موضعی ترمبوزس بوجود می آید. در ورید رکودت در بミان آوردن ترمبوزس رول عمده دارد.

جريان متلاطم و رکودت در یکتعداد حالات کلینیکی سبب ترمبوزس میشوند. در پلک اتیرو سکلیروتیک تقریبی نه تنها مواد تحت اندوتیل ظاهر میگردد بلکه یک جريان غیر عادی موضعی نیز ایجاد میگردد. در توسع غیر طبیعی ابهر که بنام انوریزم یاد میشود رکودت موضعی باعث ترمبوز میشود. در تضییق دسام مترال که اذین طرف چپ توسع میکند و فبریلشن اذینی بミان می آید در این حالت رکودت شدید ترمبوز را تولید مینماید.

در سندروم های فرط لزوجیت مثل پولی سایتیمیا در جريان خون بطائت رخ داده سبب رکودت در اوعیه کوچک میشوند. کریوات سرخ تغیر یافته در اینیمی داس مانند سبب بندش و رکودت اوعیه شده ترمبوز را بار می آورد. ۲۰

فرط قابلیت تحیر خون: از جمله اسباب نادر و کمتر دانسته شده ترمبوزس میباشد که معمولاً به اشتراک یک یا هر دو عامل فوق عمل مینماید.

مورفولوژی ترومبا:

تروomba در هر قسمت از سیستم قلبی وعائی بوجود آمده میتواند شکل و جسامت ترمبوزها نظر به محلیکه بوجود آمده و نظر به عامل بوجود آورنده آن تفاوت میکند. ترمبوزها در محلیکه بوجود آمده قایم چسپیده میباشد این وصف مشخصه ترمبوزها است. ترمبوزهاییکه در شریان بوجود می آید در سمت مخالف جریان خون توسعه می یابند در حالیکه ترمبوزهای ورید به جهت جریان خون وسعت می یابند ذنب ارتقائی یا *Propagating tail* که بخصوص در ورید بوجود می آید محکم چسپیده نمیباشد بناءً قطعاتی از آن جدا شده امبولی را میسازد.

ترمبوز و قتیکه در قلب یا ابر بوجود آمده باشد از نگاه منظره گروس و میکروسکوپیک صفحوی معلوم میشود. که این صفحات یا خطوط بنام *Lines of Zahn* یاد میگردد. این صفحات بصورت متناوب از طبقات خاسف و تاریک تشکیل شده طبقات خاسف آن از سبب موجودیت صفحات دمویه و فیبرین بوجود آمده در حالیکه طبقات تاریک آن در ترکیب خود تعداد بیشتر کریوات حمراء دارند *Lines of Zahn* صرف در ترمبوزهایی بوجود می آید که در محل جریان خون تأسیس نمایند. (۲۰)

در ورید ها و شرائین کوچک صفحات فوق الذکر بصورت وصفی بوجود نمی آید. در حقیقت ترومبا در وریدها بشکل خون علقه شده در تست تیوب میباشد. وقتیکه ترمبوزها در اجوف قلب یا در جوف ابر بوجود آید اینها معمولاً در بالای ساختمان های تحتانی خود در جدار چسپیده میباشد این نوع ترومبا بنام *Mural thrombi* یا ترومبا جداری یاد میشوند.

ترومبای شریانی معمولاً انسدادی میباشد در محلات ذیل به ترتیب نظر به کثرت واقعات یعنی در شرائین اکلیلی، دماغی و فخذی زیادتر رخ میدهد. این ترمبوزها بصورت وصفی در بالای جدار آسیب دیده شریان چسبیده میباشد رنگ سفید خاکی دارند و شکننده میباشند.

ترمبوز ورید یا *Phlebothrombosis* بصورت اجتناب ناپذیر انسدادی میباشد ترمبوز اکثراً یک *Cast* یا خون علقه شده طویل را در داخل ورید بمیان می آورد. چون این ترمبوز در محیط یک جریان آهسته خون تولید میشود بناءً تعداد بیشتر کریوات سرخ خون را در ترکیب خود داشته میباشد بدین نسبت آن را ترمبای سرخ یا رکودتی میگویند. فلیبوترمبوز معمولاً یعنی در ۹۰٪ واقعات وریدهای اطراف سفلی را مصاب میسازد در یک تعداد واقعات در وریدهای اطراف علوی یا در شبکه اطراف پروستات و در وریدهای اطراف تخمدان و رحم بوجود می آید. در تحت شرایط خاص ترمبوز در *Dural Sinuses* در ورید باب و در ورید کبد نیز بوجود آمده میتواند باید یاد آور شویم که علقه بعد از مرگ ترمبوز وریدی از نگاه شکل ظاهری مشابه دارد باید این دو از هم فرق شود زیرا که از نگاه طب عدلی فوق العاده با ارزش میباشد.

علقه بعد از مرگ جلاتینی بوده قسمت تحتانی آن از سبب ترسب کریوات سرخ خون سرخ تاریک و قسمت فوقانی آن زرد رنگ دیده میشود و معمولاً با جدار تحتانی خود چسبیده نمیباشد در حالیکه *Red Thrombi* سفت بوده و همیشه با جدار تحتانی خود چسبیده میباشد و در مقطع شریطهای خاکی کمرنگ را بصورت مبهم نشان میدهد. ۲۰

سرنوشت یا عاقبت ترمبوز

Fate of the Thrombus

اگر مريض از تاثيرات آني بندش او عيده توسيط ترمبوز نجات يافت ترمبوزها در ظرف چند روز يا چند هفته به تغييرات ذيل موواجه ميگردد.

- ۱ *Propagation*

ممکن در ترومبوز مقدار بیشتر صفحات دمویه و فبرین تجمع کند و بالاخره اوعیه را مسدود نماید.

- ۲ *تشکل امبولی (Embolization)*

ممکن از ترمبوز قطعاتی جدا شود و امبولی را بسازد.

- ۳ *منحل شدن (Dissolution)*

ترومبوزها شاید بواسطه فعالیت فبریولاتیک حل شود.

- ۴ *تعضو و تشکل مجرای دوباره (Organization and Recanalization)*

شده میتواند که ترومباپی بواسطه التهاب و فیروزس تعضو نماید و بالاخره در آن کanal جدید ساخته و جریان خون از سرگرفته شود.

امبولیزم (Embolism)

امبولوس یک کتله آزاد جامد، مایع و یا گاز در داخل اوعیه است که توسط خون بفاسله دورتر از محلیکه منشأ گرفته انتقال داده میشود. تقریباً ۹۹٪ امبولی ها از ترومبوز منشأ میگیرند فلهذا این امبولی ها بنام ترومبو امبولیزم مسمی اند. دیگر امبولی ها از قطرات شحم، هوای مایع امنیوتیک تشکیل میگردند که به ترتیب تحت عناوین امبولی شحmi، امبولی هوایی و امبولی مایع امنیوتیک مطالعه میگردند در واقعات نادر امبولی از سبب داخل شدن قطعات تومور، جسم اجنبی و بعضی پرازیت ها مثل *Schistosomes* در دوران خون بوجود آمد میتواند. صرف نظر از اینکه امبولوس از چه ساخته شده توسط جریان خون به اوعیه کوچک که دیگر از آن عبور کرده نمیتواند انتقال داده میشود در نتیجه اوعیه را بصورت قسمی یا تام مسدود نموده و نکروز اسکیمیک را بار می آورد که آنرا احتشامیگویند.

تروموباامبولیزم (*Thromboembolism*)

تروموباامبولیزم نظر به اینکه از کجا منشأ گرفته و کدام اوعیه را مسدود ساخته بدو قسمت تقسیم شده است تروموباامبولیزم ریوی و تروموباامبولیزم سیستمیک.

تروموباامبولیزم ریوی

وقوعات آن ۲۰-۲۵ فی ۱۰۰۰۰ مرگ مریضان داخل بستر شفاخانه را تشکیل میدهد در ایالات متحده امریکا سالانه در حدود ۲۰۰۰۰۰ اشخاص از سبب آن فوت مینمایند. در اضافه از ۹۵% واقعات، تروموباامبولی از اوعیه عمیق پایی بالاتر از مفصل زانو منشأ میگیرد اینها به اوعیه بزرگتر انتقال داده شده بالاخره از طریق قلب راست به اوعیه ریه داخل میشوند نظر به جسامت امبولوس شده میتواند که *Main Pulmonary Artery* را مسدود کند یا دونهایت امبولوس طویل به دو شاخه شریان ریوی داخل شود *Saddle Embolus* را بوجود آورد و یا ممکن به شعبات کوچکتر شریان ریوی داخل شده آنها را مسدود نمایند.

(۲۰)

اکثر آمبولی متعدد میباشد شاید یکی بعد دیگری بوجود آمده باشد و یا از یک کتله بزرگ واحد، امبولی های کوچک یکدفعه ای منشأ گرفته باشد. بصورت عموم مریضانیکه یکدفعه امبولی ریوی نزد شان رخداد به خطر بلند امبولی بعدی مواجه میباشند. نادرآ در واقعاتیکه بین اذینات یا بطینات راه موجود باشد امبولی داخل دوران سیستمیک میگردد که آنرا *Paradoxical Embolism* میگویند.

از تاثیرات سریری امبولیزم ریوی در آینده به تفصیل بحث خواهد شد در اینجا بصورت عمومی بعضی تبصره ها صورت میگیرد. (۱)

- بسیاری امبولی ریه (۲۰ تا ۸۰ فیصد) از نگاه کلینیکی خاموش اند زیرا که کوچک اند و به مرور زمان تعضو نموده با جدار اوعیه ترکیب میشوند در بعضی واقعات شبکه نازک الیاف فبروتیک از خود بجا میگذارند.

- مرگ آنی، عدم کفایه قلب راست (*Cor Pulmonale*) یا کولالپس قلبي وعائي وقتي رخ میدهد که ۲۰ فیصد یا زیادتر از دوران ریوی تو سط امبولي مسدود شده باشد.
- انسداد شرائین متوسط ریه تو سط امبولي سبب خونریزی ریه میشود لکن اکثر احتشاء ریه را بار نمی آورد زیرا که ارواء ناحیه تو سط شریان قصبي سالم تأمين میگردد. در زمینه عدم کفایه طرف چپ قلب که جریان خون شریان قصبي متضرر شده باشد انسداد شرائين به عين جسامت احتشاء کلان را بار مي آورد.
- انسداد امبوليک شعبات نهائي شرائين ريوبي اکثراً متراافق با احتشاء ميباشد.
- امبولي متعدد به مرور زمان فرط فشار ريوبي و عدم کفایه قلب راست را توليد مينماید.

ترومبوامبوليزم سيستميک

ترمبوامبوليزم سيستميک به آن امبولي گفته میشود که در داخل شریان حرکت کند. ۸۰ فیصد اين امبولي ها از ترمبوز جداري قلب منشأ ميگيرند متبافي از ترمبوز يکه در سطح تقرحي پلک اتيروسكليروتik بوجود مي آيد، از انیوریزم ابھر یا از قطعات دسامات منشأ ميگيرند. بر عکس امبولي وريدي که در يك بسترو عائي يعني ریه جابجا میشوند امبولي شرياني در قسمت هاي مختلف انتقال داده میشود. مقصد امبولي شرياني ۷۵٪ اطراف سفلی، (۱۰٪) دماغ و بدرجه كمتر امعاء کلیه ها و طحال میباشد نتائج امبولي سيستميک مربوط وسعت او عيء جانبي عضو مصاب، اندازه آسيب پذيري نسج به اسکيميا و قطر او عيء مسدود شده میباشد. عموماً امبولي هاي شرياني سبب احتشاء نسج مربوط ميگردد. (۱)

امبولي شحمي

گلوبول هاي شحمي ميكروسكopic بعد از کسور عظام طوييل در دوران خون دريافت شده ميتواند که اينها مخ شحمي عظم میباشند. نادرآ به تعقيب ترضيض انساج رخوه و

سوخته گی هارخ میدهد. از قرار معلوم شحم آزاد شده از مخ عظم یا نسج شحمی صدمه دیده از طریق او عیه پاره شده مخ عظم یا وینول ها داخل دوران میگردد. گرچه امبولیزم شحمی ترضیضی تقریباً در ۹۰٪ فیصد مریضانی که صدمات شدید اسکلیت دارند رخ میدهد اما صرف یک فیصد اینها اعراض سریری *Fat Embolism Syndrome* نشان میدهد.

Fat Embolism Syndrome متصف است با عدم کفاایه ریوی، اعراض عصبی، کمخونی و کمبود صفحیحات در ۱۰٪ فیصد واقعات کشنده است. بصورت وصفی اعراض بعد از ۳-۱ روز دفعتاً با افزایش ضربان قلب و عسرت تنفس ظاهر میشوند. اعراض عصبی شامل فرط تحريك پذیری (*Irritability*) و بی قراری میباشد که بطرف هذیان گویی و کوما پیشرفت مینماید.^۱

پتوژنیز این اعراض ممکن هر دو یعنی انسداد میکانیکی و آسیب کیمیاولی را در بر داشته باشد در حالیکه امبولی های کوچک *Neutral Fat* سبب بندش او عیه کوچک ریه و دماغ میگردد. اسیدهای شحمی آزاد که از گلوبین های شحم آزاد میشوند سبب آسیب موضعی توکسیک اندوتیلیوم میگردند.

اندفاعات پتیشیابی جلدی به کمبود صفحیحات آنی ارتباط داده میشود که احتمالاً از اثر یکجا شدن صفحات دمویه با گلوبول های کوچک شحم بمبیان می آید.^۱

امبولی هوائی (*Air Embolism*)

حباب هوا در دوران خون سبب انسداد او عیه شده آسیب اسکیمیک را در نسج مربوط بار می آورد. هوا میتواند در اثنای عملیه ولادت یا جروحات جدار صدر داخل دوران خون شود. معمولاً باید اضافه از ۱۰۰ ملی لیتر هوا داخل دوران شود تا تأثیرات کلینیکی بوجود آید. حباب های هوا (*Air Bubbles*) بصورت میکانیکی عمل نموده انسداد را بار می آورند.

شده میتواند که با هم یکجا شوند کتلات بزرگ قفر را تشکیل داده و اوعیه بزرگ را مسدود نمایند.

آزاد شدن از فشار (*Decompression Sickness*) یک شکل خاص امبولی هوائی است وقتی رخ میدهد که شخص به تغیر آنی فشار اتموسفیر مواجه گردد. غواصان و اشخاصی که در تحت ابحار کار میکنند، همچنان اشخاصی که به ارتفاع بلند پرواز میکنند دفعتاً به یک فشار پائین قرار میگیرند همه به این خطر مواجه اند. وقتی که هوا تحت فشار بلند تنفس شود مثلاً تحت ابحار مقدار زیاد گاز بخصوص نایتروجن در خون و انساج حل میگردد اگر شخص سریعاً به سطح آب صعود کند نایتروجن که در انساج انتشار یافته، از حالت محلول خارج شده و در خون به شکل حباب ظاهر میگردد و امبولی گازی (*Gas Emboli*) را میسازد. تشكل سریع حباب گاز در داخل عضلات اسکلت و بالای نسج تقویه کنند مفاصل حالت درد ناکی را بنام *The Bends* بوجود می آورد امبولی گازی، محراقات اسکیمیا را در یک تعداد انساج بشمول دماغ و قلب بوجود می آورد. (۱/۱۳۵)

در ریه ها اذیما، خونریزی ها و محراقات اتلکتازی و امفزیم ظاهر شده مشکلات تنفسی را بار می آورد که بنام اختناق مسمی شده است.

تداوی گاز امبولیزم قرار دادن دوباره مریض در یک محیط فشار بلند است تا حباب های گاز دوباره حل شود بعداً شخص باید به تدریج و آهسته در فشار پائین قرار داده شود تا گازاتی که آزاد میگردد بدون اینکه حباب را بسازد از بدن خارج شود یک شکل بسیار مزمن امبولی گاز در استخوان بخصوص در رؤس فیمور، قصبه و عضد محراقات متعدد نکروز اسکیمیک را بار می آورد. (۱)

امبولی مایع امنیوتیک

امبولیزم مایع امنیوتیک یک اختلاط و خیم اما خوشبختانه نادر ولادت است که در ۵۰۰۰۰۰ ولادت یک واقعه را می‌سازد. درجه وفیات آن بیش از ۸۰ فیصد می‌باشد امبولیزم مایع امنیوتیک مهمترین سبب مرگ مادران را تشکیل میدهد.

شروع آن با عسرت تنفس شدید آنی، سیانوزس و شاک فشار پائین که یا *Seizures* و کومات تعقیب می‌گردد و صفتی است. اگر مریض از این حمله شدید نجات یافتد اذیمای ریه تأسیس مینماید و در نصف مریضان (*DIC*) تحرر داخل وعایی منتشر از سبب آزاد شدن مواد مولد ترومبوzaز مایع امنیوتیک بوجود می‌آید.

سبب اساسی اعراض و علایم فوق درینجا داخل شدن مایع امنیوتیک با تماس محتویات آن به دوران خون مادر از طریق غشای درز شده پلاستیک و وریدهای پاره شده رحم می‌باشد. بدین نسبت دلیل یافته‌های کلاسیک موجودیت حجرات متفلس سکواموز جلد جنین، موهای (*Vernix Caseosa*), شحم (*Lanugo*) و مخاط طرق تنفسی و هضمی جنین در او عیه کوچک ریه مادر واضح می‌باشد. همچنان در اینجا اذیما قابل ملاحظه ریه و آسیب منتشر اسناخ نیز موجود می‌باشد. ترومبوzaز های سیستیمیک موجودیت *DIC* را ونمود می‌سازد.^۱

احتشاء یا *Infarction*

عبارت از یک منطقه نکروز اسکیمیک (*Ischemic Necrosis*) است که از سبب بندش ارواء شریانی و یا بندش تخلیه وریدی در نسج خاص بوجود می‌آید.

احتشاء نسجی سبب عمدی و بی نهایت مهم امراض کلینیکی است در ایالات متحده امریکا زیادتر از نصف اسباب مرگ را امراض قلبی وعائی تشکیل میدهد و بسیاری از اینها مربوط احتشاء میوکارد و دماغ می‌باشد. احتشاء ریه یک اختلاط عمدی بسیاری

حالات کلینیکی است. احتشاء امعاء اکثر آکشنده میباشد. نکروز اسکیمیک نهايات یعنی گانگرن یک پرابلم جدی اشخاص دیابتیک است.

تقریباً ۹۰٪ فیصد احتشاء از سبب رویدادهای ترومبوتیک یا امبولیک رخ میدهد و اکثر آنها در نتیجه انسداد شریان بینیان می‌آید. نادرآ احتشاء توسط دیگر میکانیزم‌ها بوجود آمده میتواند مثلًاً تقبض موضعی او عیه، تورماتیرومما و یا به تعقیب خونریزی در داخل آن یا از سبب فشار خارجی بالای او عیه طور مثال ذریعه تومور. دیگر اسباب غیر معمول شامل دور خوردن یا پیچیدن او عیه مثلًاً در تدور خصیوی یا تدور امعا، زیر فشار قرار گرفتن او عیه توسط اذیما یا در فتق مختنق و قطع او عیه در ترضیضات میباشد.

گرچه ترومبوزس ورید سبب احتشاء شده میتواند مگر اکثرآ سبب انسداد ورید و احتقان میگردد در انسداد ورید اکثرآ مجراهای فرعی به سرعت باز شده تخلیه را از ناحیه تا حدی جبران نموده جریان شریان دوباره بهبود حاصل مینماید. احتشاء از سبب ترومبوزس ورید در اعضائی رخ میدهد که ورید تخلیه کننده واحد داشته باشد مثل خصیه‌ها و تخدمان‌ها.

انواع احتشاء

احتشاء به اساس رنگ آن تصنیف شده میتواند این رنگ نمایندگی از مقداری خونریزی در داخل آن مینماید و به اساس منتن بودن و یا نبودن آن نیز تصنیف شده میتواند به این اساس احتشاء میتواند سرخ (نژفی) یا سفید (انیمیک) باشد و یا منتن یا غیر منتن باشد.

(۱)

احتشاء احمراری

در حالات ذیل رخ میدهد *Red Infarcts*

- ۱ در بندش ورید مثلًاً در تدور مبیض.
- ۲ در نسج سست مثل ریه که خون را اجازه میدهد تا در ناحیه احتشاء تجمع نماید.

۳- انساجیکه دوران خون دوگانه دارند مثل ریه و امعاء رقیقه. در این حالت خون از طریق او عیه ایکه مسدود نشده داخل ساقه نکروتیک میگردد این مقدار خون کم بوده نسج را ازنکروز نجات نمیدهد.

۴- در نسجیکه قبل احتقان وجود داشته باشد.

۵- وقتیکه جریان خون در ساقه نکروتیک دوباره برقرار شود مثلاً اگر امبولی مسدود کننده پارچه شود و یا توسط Angioplasty جریان خون دوباره برقرار شود.

احتشاء سفید یا خاسف

White or Pale Infarcts

از سبب بندش شریان در اعضاء سخت مثل قلب طحال و کلیه بوجود می آید. در این اعضاء سختی انساج اجازه نمیدهد که مقدار زیاد خون از او عیه شعریه مجاور داخل نسج نکروتیک شود. (۱)

مورفولوزی

تمامی احتشاء ها شکل فانه یا هرم را داشته میباشد ذروة آن محل انسداد او عیه بوده و قاعده آن در محیط عضو قرار داشته میباشد وقتیکه قاعده آن سطح مصلی باشد در آن صورت توسط اکزو دت فبرینی پوشیده میگردد. کنارهای جانبی آن غیر منظم میباشد. این منظره شکل ارواء دموی آنرا از او عیه مجاور و انmod میسازد. در نخستین مراحل تمامی انواع احتشاء خوب مشخص نبوده کمی هیموراژیک یا نزفی میباشند کنارهای هردو نوع احتشاء به مرور زمان توسط یک حاشیه احمراری که نمایندگی از التهاب در کنار نسج آسیب دیده میکند مشخص میگردد. عکس العمل التهاب توسط نسج نکروتیک تحریک میگردد.

منظمه برجسته هستالوزیک احتشاء در نکروز تحریی مشخص میشود. مهم است که خاطر نشان شود اگر انسداد او عیه چند لحظه قبل از فوت مریض رخداده باشد تغییرات

هستالوژیک دریافت شده نمیتواند. اگر مریض برای مدت ۱۲ تا ۱۸ ساعت زنده مانده باشد در آنصورت یگانه تغیری که دریافت میشود موجودیت خونریزی در ساحه است.

در سیسیتم عصبی مرکزی بندش او عیه دموی نکروز تمیعی را بار می آورد. احتشاء منتن وقتی بوجود می آید که امبولی منتن سبب احتشاء شده باشد طوریکه قطعات تنبتات بکتریایی از دسامات قلب از اندوکاردیت انتانی جدا شده امبولی را بسازد. یا اینکه مکروب ها در ساحة نسج نکروتیک بذرگدد در این واقعات ساحة احتشاء به ابی تبدیل شده عکس العمل شدید التهابی را بار آورده در نتیجه تعضو می نماید.

عواملیکه بالای انکشاف احتشاء تاثیر دارند

نتایج انسداد او عیه از تاثیر ناچیز تا مرگ نسج و حتی مرگ شخص تفاوت میکند در این قسمت عوامل فیصله دهنده بزرگ عبارتند از:

۱- طبیعت او عیه مسدود شده

اعضائیکه جریان خون مضاعف دارند مثل ریه، کبد، دستها و ساعد نسبتاً مقاوم اند برخلاف اعضایی که جریان خون واحد دارند مثل کلیه و طحال اگر جریان خون شان مسدود شود، احتشاء بمیان می آید.

۲- سرعت انکشاف انسداد او عیه

انسداد تدریجی او عیه کمتر احتمال دارد که احتشاء را بار آورد. زیرا که وقت برای انکشاف او عیه جانبی موجود میباشد. طور مثال سه شریان بزرگ قلب توسط شرائین کوچک با هم ارتباط دارند در حالت نارمل این شرائین کوچک بسیار کم وظیفه اجراء مینمایند وقتیکه یکی از شرائین بزرگ قلب در اثر بزرگ شدن پلک اتیرو سکلیروتیک بتدربیج مسدود شود جریان خون از طریق او عیه کوچک ارتباطی افزایش می یابد و از احتشاء جلوگیری مینماید.

۳- حساس بودن نسج به هیپوکسیا

حساس بودن نسج به هیپوکسیا در ایجاد احتشاء تاثیر دارد. در نیورونها وقتیکه برای مدت ۴-۲ دقیقه خون نرسد آسیب غیر رجعی رخ میدهد. حجرات عضله قلب نسبت به نیورون‌ها مقاوم‌اند اگر برای مدت ۳۰-۲۰ دقیقه برایشان خون نرسد می‌میرند. برخلاف فبروبلاست‌هایی که در داخل عضله قلب اند برای چندین ساعت بعد از اسکیمیا زنده می‌مانند. (۱)

۴- مقدار اکسیجن خون

فشار قسمی اکسیجن در خون نیز بالای سرنوشت انسداد اوعیه تاثیر دارد انسداد قسمی اوعیه کوچک در نزد اشخاص کم خون و مریضان سیانوتویک احتشاء را بار می‌آورد. در حالیکه در اشخاص نارمل احتشاء را بار نمی‌آورد. بدین نسبت اشخاصیکه عدم کفایه احتقانی دارند جریان خون و تهویه نسجی شان خراب است به تولید احتشاء مستعد‌اند. (۱)

شاك (*Shock*)

شاك (کولاپس قلبي وعائي) عاقبت و نتيجهنهائي معمول يكتعداد واقعات كلينيكي مرگ آور شامل: هيموراژ شديد، ترومای وسیع یا سوختگی، احتشای بزرگ قلبي، امبولي، کتلوي ريوی و عفونتهاي ميكروبی ميباشد. صرف نظر از عامل پتانليک، شاك سبب ضعف اروايسيستيميك، کاهش دهانه قلبي (*cardiac output*) و کاهش حجم موثره خون دوراني گردیده، نتيجهنهائي آن تفريط فشار خون (*hypotension*)، به مخاطره افتادن ارواي نسجي و هايپوكسي حعروي ميباشد. اگرچه تاثيرات هايپوكسيك و ميتابوليک ضعف اروائي در آغاز سبب وارد آمدن آسيبهای قابل برگشت حعروي گردیده ولی دوام اين حالت سبب ايجاد آسيبهای غير قابل برگشت و اوج گرفتن آن سبب مرگ ميگردد. ۱

پتو جنیز شاک

شاک بصورت عموم از نظر میخانیکیت که مرتبط به آنست به سه گروپ تقسیم شده: شاک کار دیوجنیک و هایپوالیمیک ساده و آسان بوده ولی شاک سپتیک یا انتانی در مقایسه با دو شکل دیگر مغلق بوده و به تفصیل در مورد آن توضیح داده خواهد شد: (۵)

بدرجه کمتر ممکن است شاک در اثنای انستیری و صدمات نخاع شوکی که بنام شاک عصبی (neurogenic shock) نیز یاد میگردد دیده شود، که از اثر ازبین رفتن مقویت جدار اوعیه و تجمع محیطی خون بوجود میآید. در حادثات الرژی به واسطه IgE که سبب توسع عمومی اوعیه و ازدیاد قابلیت نفوذیه اوعیه گردیده و درین حالت توسع وسیع اوعیه باعث پائین افتادن آنی فشار خون، اروای ناکافی انساج، فقدان اوکسیجن در انساج و در نتیجه شاک انافیلکتیک واقع میگردد. (۵)

پتو جنیز شاک سپتیک

شاک سپتیک معمولاً بیشترین سبب مرگ را در واحد مراقبت های جدی یا I.C.U تشکیل میدهد در ایالات متحده امریکا سالانه در حدود ۱۰۰۰۰ مرگ از سبب آن رخ میدهد. این حادثه اکثر از سبب انتشار انتان موضعی ابتدائی مثل ابصی، التهاب پریتوان و نومونیا بداخل اوعیه صورت میگیرد. بیشترین واقعات شاک منتن از سبب باکتریاهای گرام منفی که اندوتوكسین تولید مینمایند بوجود می آید از همین سبب آنرا شاک Endotoxic نیز میگویند.

اندوتوكسین عبارت از لیپو پولی سکراید (LPS) دیوار باکتریا است. وقتی آزاد میشود که دیوار حجره تخرب شود مثلاً در عکس العمل التهاب.

LPS شامل اسید شحمی توکسیک لپید A در مرکزویک مغلق پولی سکراید انتیجن O در محیط میباشد و مختص با نوع باکتریا است. مالیکول های مشابه تمامی تاثیرات حجری و هیمودینامیک شاک منتن با زرق LPS تولید شده میتواند.

مقدار کم *LPS* مونوسایت‌ها و مکروفاژهای را تنبیه نموده تا باکتریایی متهاجم را از بین ببرد *LPS* کامپلمنت را مستقیماً فعال می‌نماید که خود در از بین بردن باکتریا بصورت موضعی کمک می‌کند. فگوسایت‌های مونونوکلیر که بواسطه *LPS* فعال شده‌اند *TNF* را تولید نموده و سپس *IL-1* را سنتیز مینماید. *TNF* و *IL-1* هردو بالای حجرات اندوتیل اثر نموده سایتوکین‌های بیشتر مثلاً *IL-6* و *IL-8* را تولید مینماید. دیوار باکتریاهای گرام مثبت و فنگس‌ها و همچنان بعضی پروتین‌های باکتریا که بنام *Superantigens* یاد می‌شوند نیز میتوانند سندروم مشابه شاک منتن را تولید نمایند.

بدین نسبت آزاد شدن *LPS* باعث تولید یکتعداد سایتوکین‌ها می‌گردد که در نتیجه عکس العمل التهاب موضعی را بار آورده در پاک سازی انتان کمک مینماید. با انتان نسبتاً و خیم و با سویه بالاتر *LPS*

جدول ۲-۴: سه نوع عمدۀ شاک

انواع شاک	شاک قلبی	مثال‌های کلینیکی	میخانیکیت‌های اساسی
			عدم کفایه پمپ میوکارد، تخریبات داخل المنشا میوکارد،
			فشار خارجی، و بندش در مقابل خروج خون از قلب
			پاره شدن بطین
			اریتمیا
			تمپوناد قلبی
			امبولی ریوی
شاک (<i>Hypovolemic</i>)			
			حجم ناکافی پلازما و یا خون
			هیموراژ

<p>ضیاع مایعات: استفرار، اسهال، سوختگیها و ترضیضات</p>	<p>شاک سپتیک</p>
<p>توسع محیطی او عیه و تجمع محیطی خون، فعال شدن اندوتیل، تخریبات در اثر لوکوسیتها، تحریر منتشر داخل و عایی و فعال شدن آبشار سایتوکینها.</p>	<p>غالب شدن میکروب و انتان</p>
<p>شاک اندو توکسیک</p>	
<p>سپتیسیمیای گرام مثبت‌ها</p>	
<p>انتنانات فنگسی</p>	
<p><i>Superantigens</i></p>	

مقدار بیشتر سایتوکین تولید می‌شود در نتیجه اجراء کننده‌های ثانوی مثل نایتریک اوکساید و فکتور فعال کننده صفحیات بواسطه سایتوکین آزاد می‌گردد. تاثیرات سیستمیک *TNF* و *IL-1* که شامل تب و تزايد سنتیز *Acute-Phase Reaction* است ظاهر می‌گردد

LPS به مقدار بلند مستقیماً به حجرات اندوتیل آسیب رسانیده سیستم تحشری را فعال می‌کند. بالاخره با غلظت بلندتر *LPS* سندروم شاک منتن بوجود می‌آید. عین سایتوکین‌ها و میدیاتور‌های ثانوی به غلظت بلند حالات ذیل را بار می‌آورند.

- توسع سیستمیک او عیه و تفريط فشار خون.
- کاهش قدرت تقلص میوکارد.

- آسیب و فعال شدن منتشر اندوتیل که در نتیجه لوکوسایت ها بصورت سیستمیک به جدار او عیه چسبیده آسیب منتشر او عیه شعیریه استخرا را در ریه بار می آورد.
- فعال شدن سیستم تحشری که بالاخره به تحشر داخل و عایی منتشر (DIC) می انجامد.
- کمبود اروای نسجی، که از تاثیرات مشترک توسع او عیه، عدم کفایه میوکارد و DIC وجود می آید. عدم کفایه چندین سیستم بخصوص کبد، کلیه و سیستم عصبی مرکزی را بار می آورد. در صورتی که انتان و مقدار بلند LPS بصورت فوری تحت کنترول آورده نشود مریض اکثر آفوت مینماید.
- بصورت تجربی انتی بادی ها به ضد $IL-1$ و TNF یا آخذه های آنها و نهی کننده های سنتیز میدیاتور های ثانوی مثل نایتریک اوکساید بدست آمده که تا اندازه از شاک منتن جلوگیری مینماید مگر متأسفانه که تا حال در کلینیک مؤثربیت آن ثابت نشده است.

مراحل شاک *Stages of Shock*

شاک یک تشوش ارتقائی است که اگر کنترول نشود به مرگ می انجامد. در مراحل اول اگر مریض فوت نکرد شاک عموماً وارد سه مرحله میگردد. این مراحل در شاک های پووالیمیک خوب تشریح شده میتواند اما در دیگر انواع شاک نیز عمومیت دارد.

۱- مرحله غیر ارتقائی (*Nonprogressive*) یا مرحله معاوضوی در این مرحله میکانیزم های معاوضوی فعال شده اروایی اعضایی حیاتی را اعاده می نماید.

۲- مرحله ارتقائی (*Progressive*) یا مرحله رجعي

در این مرحله اروای انساج خراب شده در دوران خون و میتابولیزم و انساج بی موازنگی رخ میدهد.

۳- مرحله غیررجعي یا *Irreversible Stage*

در این مرحله آسیب و خیم در حجرات و انساج بمیان آمده که با وجود اصلاح نقص هیمودینامیک زنده ماندن ناممکن میگردد.

در مرحله غیرارتقائی میکانیزم های مختلف *Neurohumoral* کمک مینماید تا دهانه قلبی و فشار خون ثابت نگهداشته شود. اینها شامل عکسه های فشار (*Baroreceptor*) آزاد شدن کتکول امینها فعال شدن رنین انجیوتنسین آزاد شدن *ADH* و تنبه عمومی عصب سیمپاتیک میباشد نتیجه تاثیرات اینها تکی کاردي تقبض او عیه محیطی و محافظت مایع توسط کلیه ها است.

در شاک منتن از سبب توسع او عیه جلد گرم و سرخ رنگ میباشد. اگر عامل بوجود آورند بر طرف نشود، شاک بصورت اجتناب ناپذیر وارد مرحله ارتقائی میگردد که در این وقت کمبود اوکسیجن عمومی انساج بمیان می آید. از سبب کمبود اوکسیجن *Aerobic Glycolysis* به *Respiration Anaerobic* تعویض مگردد در نتیجه مقدار زیاد لکتیک اسید تولید شده *PH* انساج پائین می آید. در این *Vasomotor Response* *PH* پائین از بین رفته او عیه توسع میکند و خون در او عیه کوچک محیطی تجمع مینماید که آنرا تجمع محیطی (*Peripheral Pooling*) میگویند.

تجمع محیطی نه تنها دهانه قلبی را متضرر میسازد بلکه حجرات اندوتیل را از سبب نبود اوکسیجن متضرر ساخته به تعقیب آن *DIC* بوجود می آید با هایپوکسیای عمومی و ظایف اعضای حیاتی متأثر شده اعراض و علایم کلینیکی را بار می آورد. در صورتی که حادثه کنترول نشود شاک بالاخره وارد مرحله غیررجعي میگردد. از سبب آزاد شدن انزايم

های لایزوژوم حجرات زیادتر تخریب شده شاک را و خیم میسازد موادی که داخل خون شده شاک اندوتوكسیک را ضمیمه میسازد. در این وقت کلیه مریض از سبب نکروز حاد توبولی مکملًا و ظیفه خود را از دست داده با وجود کوشش و مواضع جدی مریض فوت میکند.

مورفولوژی

تغییرات حجرات و انساج که در شاک بوجود می آید از سبب کمبود اوکسیجن است بناءً در شاک اعضاي مختلف متضرر میگردد. مگر با وجود آن این تغییرات در دماغ، قلب، ریه ها، کلیه ها، ادرینال و طرق معده معايی بسیار مشهود میباشد.

- در دماغ این تغییرات تحت عنوان امراض عصبی اسکیمیک (*Ischemic Encephalopathy*) مطالعه می گردد.
- در قلب بصورت موضعی یا منتشر نکروز تحری رخ میدهد. یا در تحت اندوکارد خونریزی بوجود میآید.
- در کلیه نکروز حاد توبولی رخ داده در نتیجه کمی ادرار و انيوري تشوش الکترولايت ها باز می آید که پرابلم بزرگ کلینیکی را ایجاد مینماید.
- ریه ها نادرآ در هایپوالیمیک شاک متضرر میگردند زیرا که به آسیب ناشی از کمبود اوکسیجن نسبتاً مقاوم اند وقتیکه شاک از سبب انتانات باکتریائی یا ترضیضات بوجود آمده باشد در آن صورت آسیب منتشر اسناخ رخ داده که آنرا *Shock Lung* میگویند.
- در *Adrenal* تغییراتیکه در شاک بوجود می آید مثل دیگر تغییراتیست که از باعث دیگر عوامل بوجود می آید. بصورت اساسی درینجا لپید حجرات قشر محفوظه فوق الکلیه از بین میروند. این تغییر نمایندگی از ضعف ادرینال نمیکند بلکه حجرات واکیول دار که نسبتاً غیرفعال اند از نگاه میتابولیکی به حجرات فعل تبدیل شده شحم ذخیره خود را مصرف نموده و ستیروئید هارا سنتیز میکنند.

- در طرق معدی معائی بصورت پراکنده در طبقه موکوزا خونریزی‌ها و نکروزس رخ میدهد که آنرا *Hemorrhagic Enteropathy* میگویند.
- در کبد تحول شحمی بمیان می آید اگر ارواء شدیداً متضرر شده باشد در آن صورت رخ میدهد. *Central Hemorrhagic Necrosis*

به استثنای ضایعات حجرات عصبی و عضلی تمامی تغییرات نسجی فوق الذکر قابل رجعت است به شرط آنکه مریض زنده بماند اما متأسفانه که بسیاری مریضان از سبب شاک و خیم فوت میکنند و برای ترمیم وقت باقی نمی‌ماند. (۱)

فصل پنجم

تشوشتات سیستم معافیت

سیستم معافیت متشکل از حجرات معافیتی، ساختمان‌های لمفونید محیطی و مرکزی است که توسط اشتراک تعداد زیاد از حجرات و مالیکول‌ها، موجب دفاع بدن در مقابل اجسام بیگانه شده، بدون اینکه به حجرات خود شخص اثر مضرداشته باشد. علاوه‌تا وظیفه اساسی این سیستم شناسائی حجرات خودی از بیگانه و بوجود آوردن عکس العمل در مقابل انتیجن‌ها است این سیستم قدرت تشخیص یک حجره پتوjen را با حجره غیر پتوjen داشته که این یک خصوصیت منحصر به این سیستم میباشد. باید یاد آور شد که عدم توازن وظیفوی سیستم معافیتی علت بسیاری از امراض غیرقابل تداوی جهان مدرن را تشکیل داده است. بناءً تعادل سیستم معافیتی خیلی مهم بوده و عدم تعادل این سیستم میتواند تأثیرات ناخوش آیندی را برای خود میزبان در قبال داشته باشد؛ چنانچه در صورت عدم کفایه معافیت عضویت را مستعد به امراض انتانی و تومورها ساخته و با فرط عکس العمل، باعث بوجود آمدن امراض اوتوایمون گردیده و دروازه رهنما برای نابودی حجرات و انساج خود شخص نیز میباشند. (۲)

فعالیت این سیستم در بعضی حالات دچار تشوشت شده امراض را بوجود میآورد بخار سهولت مطالعه این امراض را تحت سه عنوان ذیل مطالعه مینمایند.

- ۱ امراض عدم کفایه معافیت
- ۲ امراض فرط حساسیت
- ۳ امراض اتوایمیون

در پایان این فصل *Amyloidosis* نیز مطالعه میگردد اگرچه این یک مرض معافیتی نیست مگر واضح است که امیلوئیدوزس با بی نظمی های سیستم معافیت همراه میباشد.^{۲۳}

حجرات سیستم معافیتی

حجرات سیستم معافیت عبارتند از:

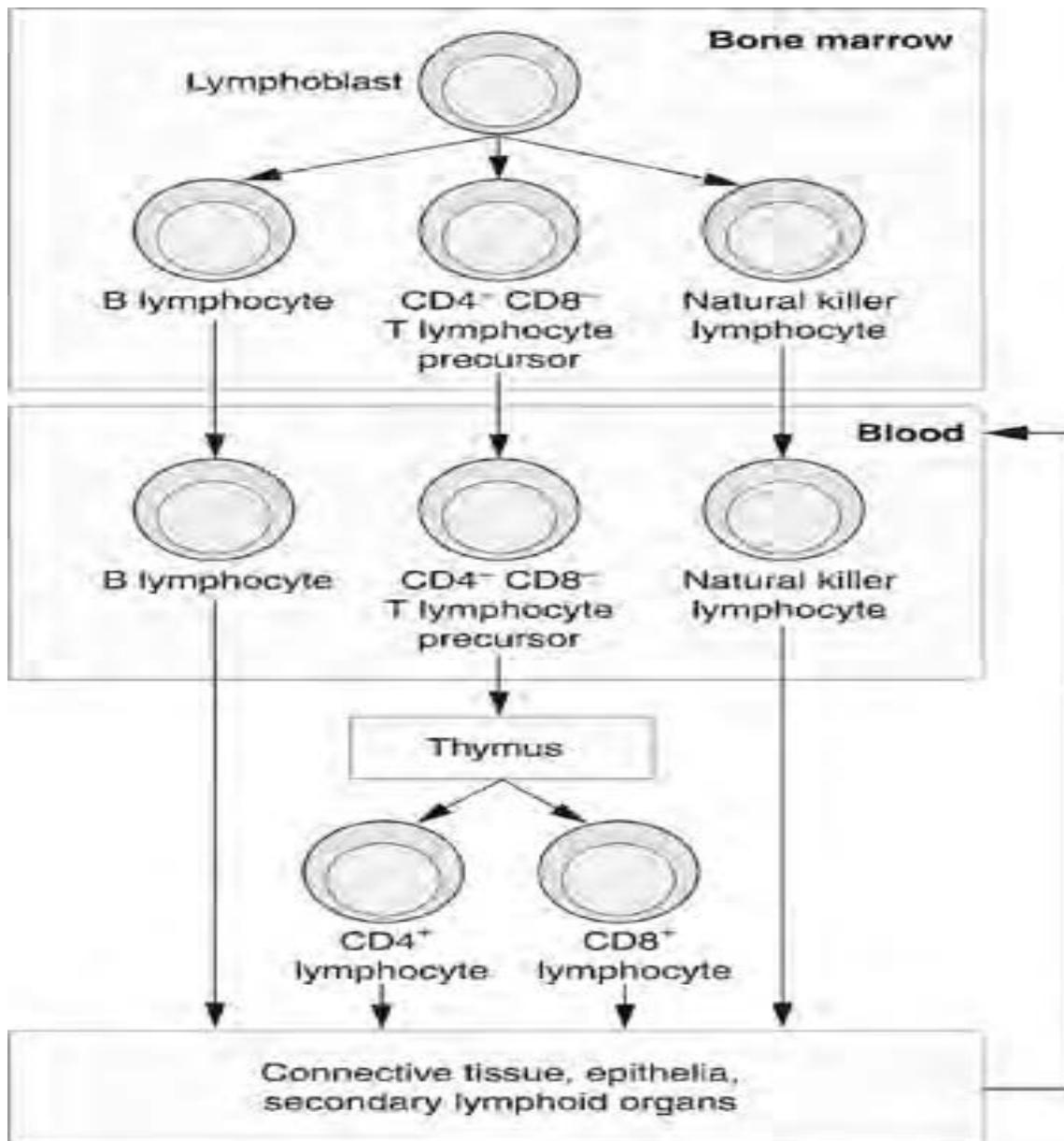
لمفوسيت ها که تقریباً ۳۵-۴۰٪ از لوکوسیت های دوران خون را تشکیل داده و شامل لمفوسيت ها (*thymus-derived*) که ۶۰-۷۰٪ لمفوسيتهاي دوران بوده و آخذه های انتیجني (*T-cell receptor (TCR)*) را در سطح خود نمایش میدهند که قطعات پپتیدي انتیجنهای پروتینی را که در پهلوی مالیکولهای *MHC* بر روی سطح حجره معرفی کننده انتیجنهای شناسائی میکنند و *B* لمفوسيت ها (*bone marrow-derived*) که ۳۰-۳۵٪ لمفوسيتهاي دوران را تشکیل داده و انتیبادی متصل به غشارا بروز میدهند که طیف وسیعی از انتیجنهارا شناسائی میکنند. این حجرات بعد از فعال شدن تبدیل به پلازماسل شده که انتیبادی افزای مینمایند. لمفوسيتها تنها حجراتی هستند که در برابر انتیجنهای قادر به پاسخهای اختصاصی متنوع اند.

حجرات معرفی کننده انتیجن (*APC*) میکروبها و سایر انتیجنهای را گرفتار نموده و آنها را به اعضای لمفاوی انتقال داده تا توسط لمفوسيتها شناسائی شوند. مهمترین (*APC*) ها دندریتیک سل های بوده که در اپتیل و دیگر انساج جای دارند و نیز مکروفاز های از

مونوسیتهاي دوران خون منشاگرفته، برای مشخص نمودن و ازبین بردن انتیژنها ایفاي و ظيفه ميکند.

داراي قابلیت طبیعی برای ازبین بردن حجرات توموري و حجرات منت، بدون حساس شدن قبلی اند.

مکروفاژها: این حجرات میکروبها و انتیژنها را بلع نموده و پپتیدهارا جهت شناسائی توسط حجرات T در سطح خود نمایش میدهد، حجرات T مکروفاژهارا برای ازبین بردن میکروبها تقویت میکند. حجرات B پپتیدهارا به حجرات T کمک کننده عرضه نموده، در مقابل سیگنانهای جهت ساختن انتیبادی به انتیژنهاي پروتئيني دریافت میکند.



سایتوکینها (مالیکولهای پیام آور سیستم معافیت) آغاز و تنظیم پاسخ معافیتی مستلزم فعالیت همه جانبی بین لمفوسيتها، مونوسیتها، حجرات التهابی (نوتروفیلها) و حجرات اندوتیل میباشد. سایتوکینها پولیپپتیدهای هستند که توسط بسیاری از حجرات بخصوص لمفوسيتها فعال شده و مکروفاژها تولید میشوند. آنها به عنوان واسطه های التهاب و پاسخ معافیتی عمل

میکنند. سایتوکینهای که از نظر مالیکولی بنام انتر لوکینها (*interleukins*) یاد میشوند، باعث ارتباطات بین لوکوسیتها میگردند.

IFN-γ در هردو معافیت طبیعی و کسبی در بوده، مکروفاژه را فعال نموده، عضویت را در مقابل ویروسها محافظت مینمایند. در حالیکه *TNF* و *IL-1* باعث تجمع لوکوسیتها و ایجاد عکس العمل التهابی حاد میگردند.

سایتوکینهای که نشونما و تفریق پذیری لمفوسيتها را تنبیه مینمایند عبارتند از:

IL-2, IL-4
IL-5 ایزینوفیلها را فعال مینماید.

خصوصیات عمومی سایتوکینها

سایتوکینها تاثیرات خود را به سه طریقه اعمال مینمایند:

* بصورت اوتو کرین، (*autocrine effect*) مانند *IL-2* که توسط *T cells* تنبیه شده تولید میگردد و میتواند باعث رشد و افزایش خود این حجرات گردد.

* تاثیرات پارا کرین یعنی تاثیر بر حجرت مجاور مثلاً *IL-7* که توسط حجرات مخ عظم و سترومای تایمس تولید میشود به ترتیب باعث پختگی حجرات پیشقدم *B-cell* در مخ عظم و *T-cell* در تایمس میگردد.

* تاثیرات سیستیمیک یا اندو کرین (*endocrine effect*) که بهترین مثال آن *IL-1* و *TNF* اند که باعث عکس العمل التهابی حاد میگردند.

معلومات در مورد سایتوکینها عملآ این امکانات را میسر میسازد تا با جلوگیری از تولید و فعالیت شان عضویت را از تاثیرات مضر آنها وقايه نمود، تا از تخریبات نسجی و عکس العمل های ناخواسته معافیتی بیشتر جلوگیری گردد. چنانچه مریضان مبتلا به روماتوئید ارترایتس (*rheumatoid arthritis*) به انتاگونیستهای *TNF* جواب مثبت

داده و همچنان در تداویها معافیتی (*immunotherapy*) برعلیه سرطانها و انتانات میکروبی از سایتوکینها استفاده موثر صورت میگیرد.

مالیکولهای سازگاری نسجی

(*Histocompatibility molecules*)

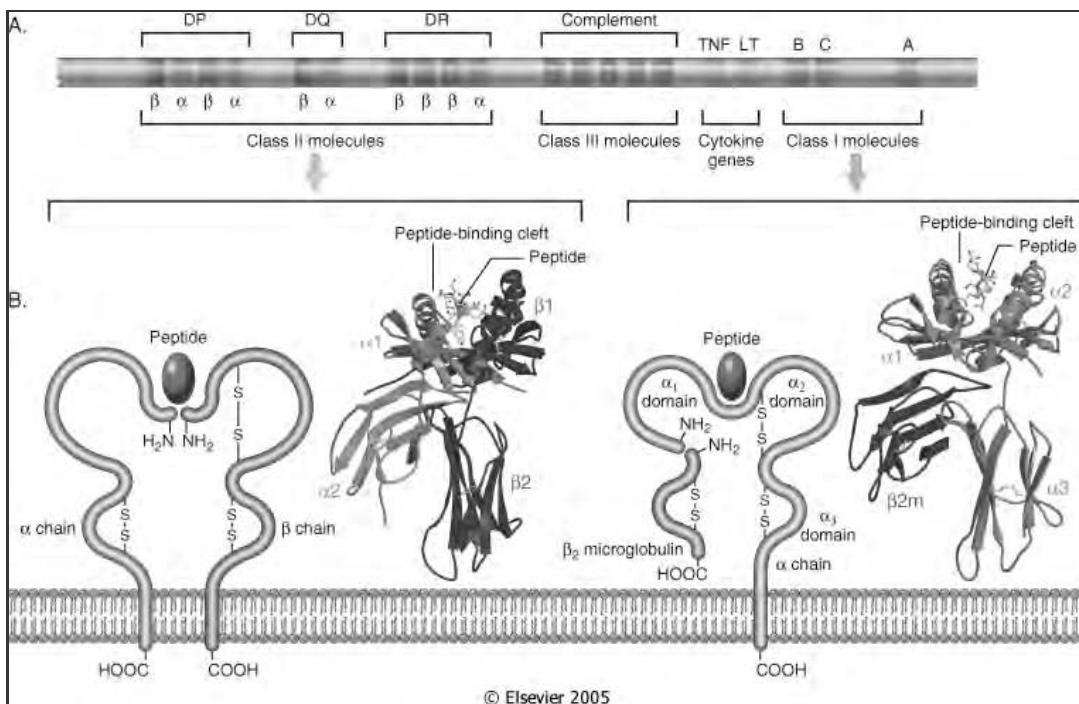
مالیکولهای *MHC* جهت شناسائی انتیجن توسط حجرات *T* اساسی بوده و تغییر در مالیکولهای *MHC* همراه با ایجاد امراض ایمونولوژیک خواهد بود. نخستین بار بحیث انتیجنهای شناخته شدند که در لوکوسیتهای انسانی قرار داشته، لذا بنام (*HLA*) یا *Human Leukocyte Antigen* (یاد گردیده و معلوم شد که سبب رد پیوند میگردد)، وظیفه اصلی مالیکولهای سازگاری نسجی اتصال با اجزای پپتید پروتینهای اجنبي بوده تا انتیجن را برای حجرات *T* قابل شناخت بسازند. چون حجرات *T* صرفاً به انتیجنهاي پاسخ میدهند که متصل با حجره باشند، لهذا این مالیکولها برای پاسخ معافیتی حجری روی رول اساسی دارند. طوریکه قبل از تذکر یافت سیستم معافیت برای تفرقی حجرات خودی از حجرات غیر خودی بوده، ارتباطات حجره به حجره را بدوش داشته و تشوهات این بخش سبب امراض *Autoimmune* میشود. کلید تشخیصیه حجرات خودی از غیر خودی موجودیت گلایکوپروتینهای سطحی حجرات که بنام *MHC* یعنی (*Major Histocompatibility Complex*) اند، میباشد. ژن های که باعث کود گذاری این مالیکولها میگردد زیاد بوده مهمترین شان بالای بازوی کوتاه کروموزوم ۲ قرار داشته. مالیکولهای غشایی حجری *MHC* به سه گروپ تقسیم میشوند: *MHC III* و *MHC II, MHC I*

مالیکولهای گروپ یک (*HLA-A, HLA-B, HLA-C*) در تمام حجرات هسته دار و صفيحات دمویه وجود دارند و متصل با *beta-2 microglobulin* میباشند و توسط تستهای سیرولوژیک کشف میشوند. با پیتیدهای اتصال میباشد که از تجزیه پروتینها حاصل شده مثلاً انتیجنها و بروسی که در داخل حجره ساخته شده و با *MHC1* ترکیب گردیده، به سطح حجره انتقال میباشد، تا برای لمفوسیتهای *T CD8+ cytotoxic* قابل شناخت گردد. از همین رو لمفوسیتهای *CD8+* حجرات منتن شده توسط ویروس را از بین میبرد.

مالیکولهای گروپ دو (*MHC II Class II MHC molecules*): مالیکولهای *II* که بصورت ابتدائی در مکروفازها و دیگر حجرات معرفی کننده انتیجن (*APCs*) مانند *dendritic cells* که در سیستم معافیت رول دارند موجود و با آخذه انتیجنبیک *CD4+* یکجا می شوند، در منطقه *HLA-D* و داری سه سب گروپ *HLA-DQ, HLA-DP* و *HLA-DR* بوده و مهمترین آن (*HLA-DR*) است. این گروپ (*MHC II*) با انتیجنهای منحل و میکروبهای خارج حجری اتصال و آنها را به *CD4+ helper T* معرفی مینماید. کامپلمنت ها که برای ارائه عکس العمل های معافیتی ضرور بوده از جمله *MHC III* به حساب می آیند. و اینها از نظر ساختمان و وظیفه از *MHC I* و *MHC II* فرق دارند.

چرا *HLA* مهم استند؟

- عنصر سازگاری در پیوند نسبی استند.
- برای حجرات *T* صرف انتیجنهای قابل شناخت است که متصل با غشای حجره باشند پس *MHC* در تنظیم پاسخهای معافیتی وساطت شده حجری رول اساسی دارد.
- حجرات سایتو توکسیک *CD8+* حجرات منتن با ویروس را از طریق تغییر انتیجنهای کلاس یک شناخته و آنرا منحل مینماید.
- انتیجنهای کلاس دو در تحیریک حجرات *CD4+* کمک مینمایند.



شکل ۶-۵ مغلق HLA و ساختمان مالیکولهای HLA. A. محل ژن ها در مغلق HLA نشانداده شده، B. دیاگرام شیماتیک ساختمان مالیکولهای I و class II HLA

میخانیکیت های فرط حساسیت

MECHANISMS OF HYPERSENSITIVITY REACTIONS

عكس العمل های معافیتی که سبب ایجاد آسیب نسجی و امراض میگردند، بنام امراض فرط حساسیت نامیده میشوند. انسانها در محیطی زیست مینمایند که هجوم مواد مولد عکس العمل های معافیتی در ان موجود است. تماس با انتیجن که سبب تولید عکس العمل محافظتی معافیت میگردد میتواند باعث تخریبات نسجی نیز گردد. انتیجنها ی خارجی مانند گرد و خاک، پولن گلها، اغذیه، ادویه، مواد کیمیاوی و بیولوژیکی میتوانند سبب ایجاد عکس العمل های معافیتی گردد. این عکس العمل ها میتوانند از ناراحتی جزئی مانند خارش جلدی تا امراض مهلک مانند استما برانشیل متفاوت باشد و بنام عکس العمل های فرط حساسیت یاد میگردد. عکس العمل

معافیتی مضر نه تنها در مقابل انتیجنهای خارجی، بلکه میتواند در مقابل انتیجنهای داخل المنشاء که از خود انساج تولید میگردد، نیز ایجاد شود. یک عدد ازین عکس‌العملها در مقابل انتیجنهای که تفاوت جزئی باهم دارند بروز میکند مثلاً عکس‌العمل‌هایی که در مقابل تراناسفوژن (ترزیق خون) و یارد پیوند بوجود می‌آید.

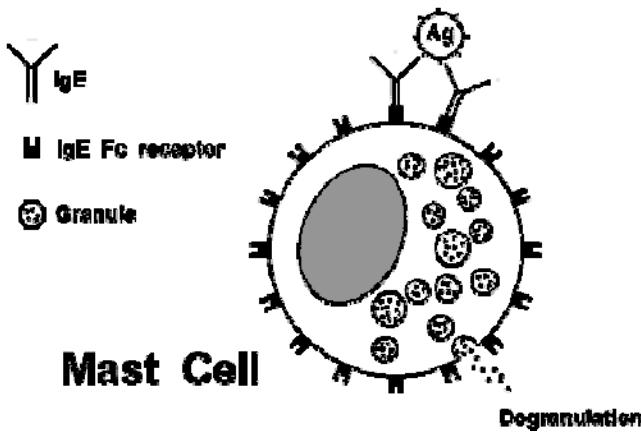
گروپ امراضی که در مقابل انتیجن خودی بوجود می‌آیند بنام امراض اوتوایمون یادشده که بعداً در مورد شان بحث خواهد شد. امراض فرط حساسیت به اساس میخانیکیت طریقه تولید آسیب‌نسجی و تغییرات پتالولوزیک تصنیف می‌گردد (۴).

فرط حساسیت تیپ یک

Immediate (type I) hypersensitivity

فرط حساسیت تیپ I پاسخ نسجی در میزبان حساس شده به سرعت (در ظرف چند دقیقه) پس از تعامل الرزن با انتیبادی IgE که قبلاً به سطح مست‌سل یا بازو فیل اتصال یافته روی میدهد و بسته به محل ورود انتیژن عکس‌العمل شروع می‌گردد.

میکانیزم:



سیستم معافیت در تماس اول با انتیجن فعال گردیده و سبب تولید انتیبادی IgE می‌گردد. این انتیبادی‌ها در سطح جدار مست‌سل و بازو فیل می‌چسبند و قتی

تماس بعدی باعین انتیژن یا الرزن رخدید تعامل انتیژن و انتیبادی در سطح حجرات مست‌سل و بازو فیل صورت گرفته و در نتیجه سبب گسیختن جدار حجری و تجزیه دانه‌های آن و ازاد شدن هیستامین و سیروتونین گردیده، (چنانچه در دیاگرام مشاهده

مینمایید). واضح است که هستامین و سیروتونین باعث توسع اوعیه، تقبض برانش‌ها و آزاد شدن واسطه‌های ثانوی مانند لوکوتربینها و پروستاگلاندین شده که اینها به نوبه خود باعث تجمع حجرات التهابی می‌گردند. تنظیم بخش عظیم این رویداد‌ها توسط حجرات کمکی تیپ دو (*TH2*) (صورت میگیرد، زیرا سایتوکینهای افزایش شده توسط آنها (بخصوص *IL-4* و *IL-5*) سبب سنتیز *IgE* توسط حجرات *B* شده و ایزینوفیل‌ها را فراخوانده و فعال می‌سازند. یک عکس العمل فرط حساسیت فوری ممکن است بصورت تشوش سیستیمیک و یا موضعی رخداد، که مربوط طرق تماس با انتیجن می‌باشد (۱).

انافیلکسی سیستیمیک (*Systemic Anaphylaxis*)

در صورتیکه انتیجنهای پروتئینی مانند سم زنبور و یا دوا (پنسیلین) از طریق تزریقی وارد بدن گردد منجر به ایجاد انافیلکسی سیستیمیک می‌گردد. که در طی چند دقیقه بعد از تماس در میزان حساس شده، راشهای جلدی ظاهر شده و به بعداً عسرت تنفس در اثر انقباض برانشهارخ داده و در اثر افزایش زیاد مخاط تشدید می‌گردد. در بعضی از اشخاص یک عکس العمل شدید که با اعراض چون استما یا نفس تنگی، اذیمای حنجره، اسهال، و شاک انا فیلکتیک دیده شده که ممکن در ظرف چند دقیقه به کولاپس اوعیه و مرگ مریض منجر گردد.

حساسیت اتوپیک (*atopy*)

Local, Immediate Hypersensitivity Reactions

- ۱- حساسیت موضعی زمانی بوجود می‌آید که انتیجن تماس موضعی داشته باشد؛ مثلاً: تماس جلدی که سبب راشهای جلدی می‌گردد، در سیستم هضمی که سبب اسهال و درریه‌ها که سبب انقباض برانش‌ها می‌گردد. این نوع فرط حساسیت بطور ژنتیکی

کنترول گردیده و اصطلاح (atopic allergy) زمینه مساعد فامیلی به آنرا نشان میدهد.

۲۳

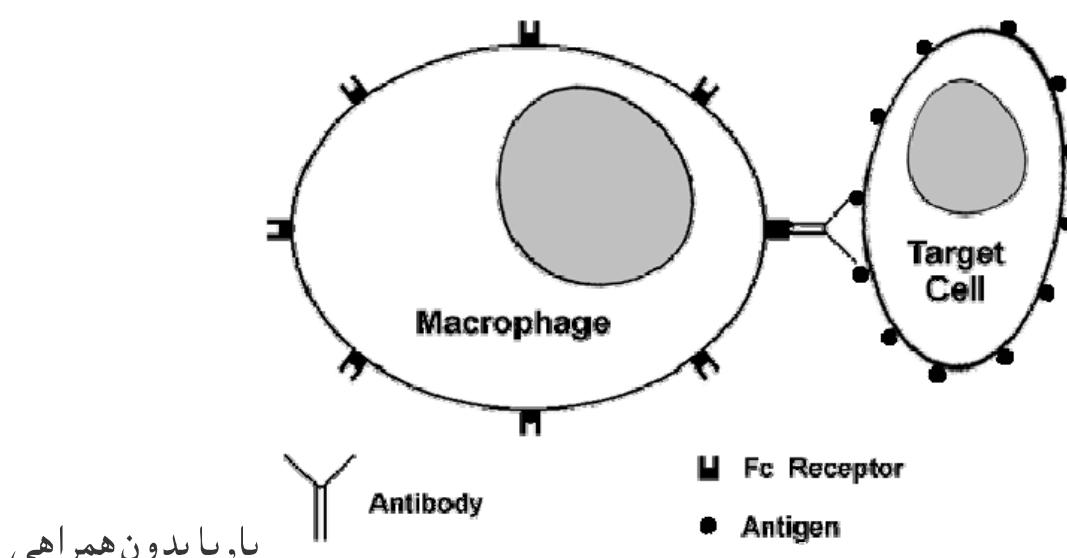
فرط حساسیت تیپ (۲)

Antibody-Mediated (Type II) Hypersensitivity

این نوع فرط حساسیت بواسطه انتیبادی های ایجاد میشوند که در مقابل انتیجنهای موجود در سطح حجره یا ماده خارج حجری تولید میگردند. انتیجن میتواند داخل المنشاء بوده و یا خارج المنشاء باشد.

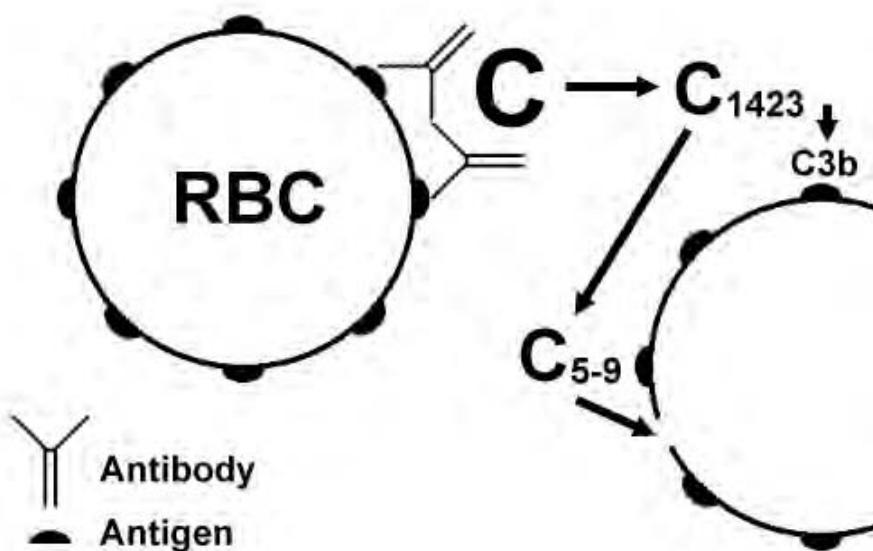
میخانیکیتهای امراض با واسطه انتیبادی: انتیبادی ها از طریق هدف فگوسیتوز قرار دادن حجرات، فعال ساختن سیستم کمپلمنت و مداخلات در وظایف حجرات سبب تولید امراض میگردند.

آپسونایز شدن و فگوسیتوز: انتیبادیها میتوانند حجرات را با یا بدون پروتینهای کامپلمنت پوشانیده (آپسونایز کرده) و آنها را هدف فگوسیتوز توسط فاگوسیتها قرار دهند، چنانچه اریتروسیتها و صفیحات که توسط اوتو انتیبادی ها پوشیده شده



کامپلمنتهای مورد فگوسیتوز قرار میگیرند. فاگوسیتها آخذه های برای نهایت Fc

ایمونو گلوبولین G و پروتینهای کامپلمنت دارند و ازین گیرنده‌ها برای اتصال و بلع ذرات آپسونایز شده استفاده نموده و نتیجه‌آن از بین رفت حجرات آپسونایز شده در طحال میباشد.



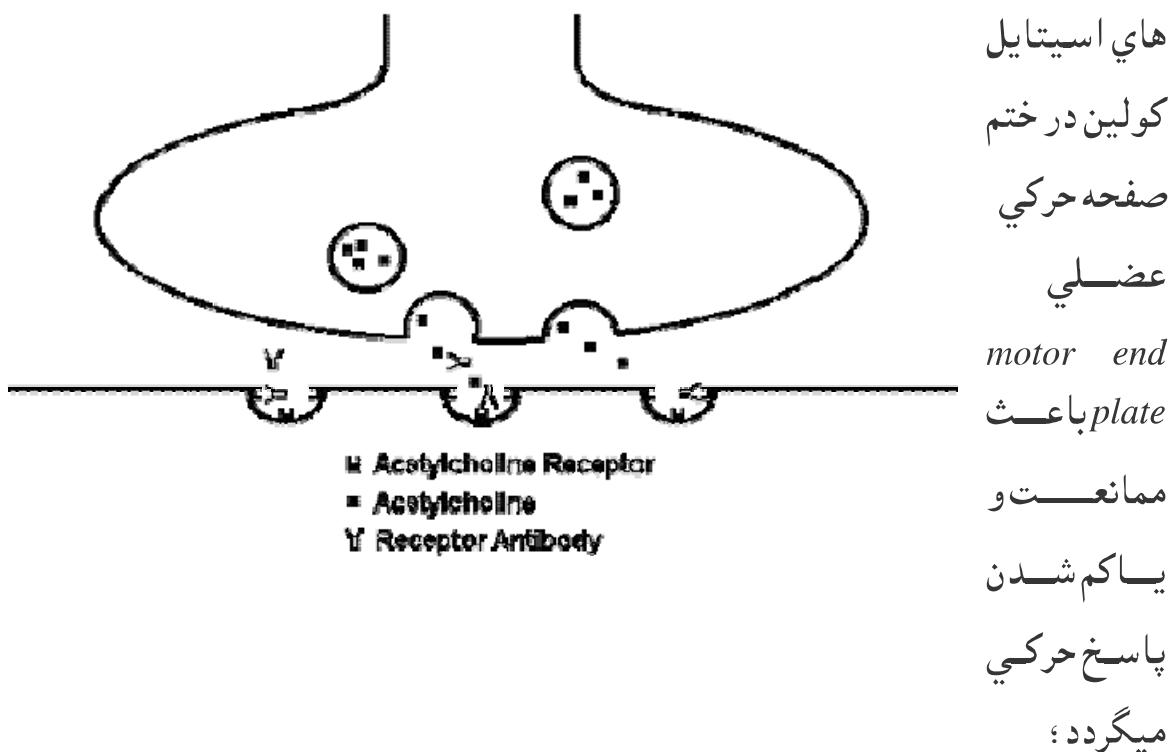
در دیاگرام فوق مکروفاز با آخذ Fc که در سطح خویش دارد قادر است تا حجره هدف را که با انتیبادی پوشیده شده است شناسائی کند و با اتصال انتیبادی بالای این آخذ حجره هدف را از بین ببرد.

- التهاب: انتیبادیهای متصل با انتیژنهای حجروی سیستم کامپلمنت را از طریق مسیر کلاسیک فعال میکنند، محصولات ناشی از فعالیت کامپلمنت سبب تجمع نوتروفیلها و مکروفازها شده التهاب آغاز گردیده، در نتیجه، طوریکه در دیاگرام مشاهده مینمایید: کریوه سرخی که انتیجن در سطح خویش دارد با اتصال انتیبادی، سبب فعال شدن کامپلمنتها و تشکیل مغلق "membrane attack complex" C5-9 و تماس با غشای آن باعث منحل شدن حجره شده است. انواع دیگر کامپلمنتها نیز میتوانند چنین مشکل را تولید کنند مانند C3b که آپسونین است.

امراض مربوطه عبارتند از:

- مرض هیمولیتیک نوزادان (*erythroblastosis fetalis*) که انتیجن هدف پروتین غشای اریتروسیت (گروپ *Rh*) بوده با میخانیکیت فوق یعنی آپسونایز شدن و فگوسیتوز اریتروسیتها سبب هیمولیز میگردد.

تشوشت وظیفوی توسط انتی بادی (*Antibody-Mediated Cellular Dysfunction*) در بعضی موارد انتیبادی ضد آخذه های سطح حجره، بدون تولید آسیب حجری و یا التهاب سبب تشوشت وظیفوی حجره میگردد. مثلا در دیاگرام انتیبادی برعلیه آخذه های اسیتايل کولین در ختم صفحه حرکی عضلي



چنانچه با این میخانیکیت باعث ضعف عضلي در *myasthenia gravis* میگردد. امراض ذیل به این میخانیکیت بوجود میآیند:

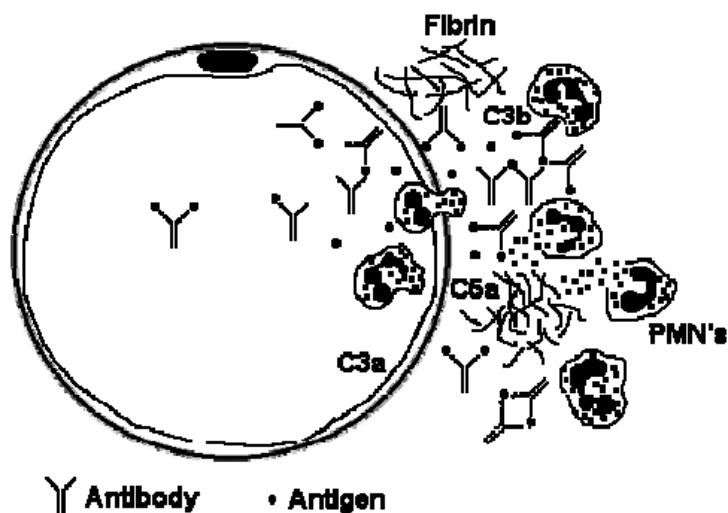
- مرض گریوز (*Grave's disease* / *thyrotoxicosis*): تحریک آخذه های *TSH* به وسیله انتیبادی سبب فرط فعالیت تایرايد میگردد

- دیابت مقاوم به انسولین: انتیبادی مانع اتصال انسولین شده، سبب هایپر گلایسیمی و کیتو اسیدوزیس میگردد.

فرط حساسیت تیپ III

کامپلکس معافیتی (*Type III Hypersensitivity*) ($Ag-Ab$): کامپلکس معافیتی ($Ag-Ab$) که در دوران خون ایجاد شده است، در اوعیه دموی رسوب نموده و منجر به فعالیت کامپلمنت و التهاب حاد میگردد. انتیجن موجود درین کامپلکس میتواند خارج المنشاء مانند میکروبها و یا داخل المنشاء مانند نوکلیو پروتئین باشد.

در دیاگرام ذیل کامپلکس معافیتی ($Ag-Ab$) در دوران بوده و در تحت غشای قاعدوی یک اوعیه کوچک نشسته و باعث تجمع کامپلمنت گردیده که در نتیجه سبب جذب *PMN's* و پاسخ التهابی نیزگردیده است. مغلق معافیتی میتواند موضعی و یا سیستیمیک باشد.



امراض سیستیمیک در اثر کامپلکس معافیتی: مغلق معافیتی ($Ag-Ab$) در داخل دوران در انساج ذخیره شده جسامتهای بزرگتر آن توسط مکروفازها بلع شده ولی ذرات

متسط و یا کوچک آن در انساج ته نشین شده و امراض ذیل را بار می‌آورد: *Vasculitis*, *serum sickness*, *glomerulonephritis* و

پتوجنیز امراض فوق به سه مرحله تقسیم می‌گردد:

۱- تشكل کامپلکس انتیجن انتیبادی در داخل جریان خون. ۲- ترسپ کامپلکس در انساج مختلف و در نتیجه ۳- شروع یک عکس العمل التهابی در محل رسوب در سرتاسر بدن.

امراض کامپلکس معافیتی موضعی: بنام عکس العمل آرتوس "Arthus" یاد شده و عبارت از مرض کامپلکس معافیتی موضعی است که در صورت زرق موضعی انتیجن، بصورت نکروزنسنجی و التهاب او عیه موضعی در اثر تشکیل کامپلکس معافیتی حاد محرّقی بوجود می‌آید. این عکس العمل با ذرق انتیژن به وجود حیوانی که قبلاً حساس شده ایجاد شده می‌تواند. این نوع التهاب او عیه، رول مهم را در نومونیای حساسیتی که بنام "farmer's lung" یا ریه دهقانان یاد می‌شود دارد. (۲)

فرط حساسیت مرتبط با حجرات T (تیپ چهارم)

(Cell-Mediated (Type IV) Hypersensitivity)

فرط حساسیت موءخریاً "delayed hypersensitivity": توسط T_{H1} از نوع $CD4+$ و T_{H2} از نوع $CD8+$ سبب تجمع حجرات دیگر بخصوص مکروفازها گردیده

ولی حجرات $CD8+$ سبب عکس العمل نسنجی می‌گردد. این نوع فرط حساسیت شامل حالات ذیل است:

- امراض گرانولومائی (*mycobacteria, fungi*), عکس العمل جلدی تست توبر کولین، رد پیوند و *contact dermatitis*

میخانیکیت امراض فرط حساسیت ۱.

نوع فرط حساسیت	نمونه های مرضی	میخانیکیت معافیتی	آسیب پتانلوزیک
<i>Immediate (type I) hypersensitivity</i>	<i>Anaphylaxis; allergies; bronchial asthma (atopic forms)</i>	آزاد شدن فوری <i>IgE</i> و در نتیجه تولید انتیبادی تجمع <i>mast cells</i> هستامین و سیروتونین در مرحله بعدی	توسع اوعیه، اذیما، تقلص عضلات ملساء و تولید التهاب
<i>Antibody-mediated (type II) hypersensitivity</i>	<i>Autoimmune hemolytic anemia; Goodpasture syndrome</i>	تولید انتیبادی های <i>IgG</i> و <i>IgM</i> که با انتیجنهای موجود در سطح خارجی حجر هدف و یا نسخ اتصال یافته و در نتیجه باعث <i>phagocytosis</i> و یا منحل شدن حجره هدف از طریق فعال شدن کامپلمنت ها و یا آخذه های <i>Fc</i> شده و تجمع لوكositها را در قبال دارد.	منحل شدن حجره <i>Cell lysis</i> یا التهاب یا <i>inflammation</i>
<i>Immune complex-mediated (type III) hypersensitivity</i>	<i>Systemic lupus erythematosus; some forms of glomerulonephritis; serum sickness; Arthus reaction</i>	جا به جا شدن مغلق انتیج恩 انتیبادی → فعال شدن کامپلمنت → جمع آوری لوكositها توسط کامپلمنت و آخذه های <i>Fc</i> ← آزاد شدن انزایمها و مالیکولهای توکسیک	التهاب نکروز دهنده اوعیه، نکروز فبرینوئید و التهاب
<i>Cell-mediated (type IV)</i>	<i>Contact dermatitis; multiple sclerosis;</i>	← <i>T lymphocytes</i> های فعال شده ← آزاد شدن سایتوکینها و فعال شدن	ارتشاح حجرات در محیط

<i>hypersensitivity</i>	<i>type I, diabetes; transplant rejection; tuberculosis</i>	<i>T cell-mediated cytotoxicity</i>	اویه، اذیما ، تخریب حجرات و تشکل گرانولوما
-------------------------	---	---	--

T Cell-Mediated (*Cytotoxicity*) سایتو توکسیتی با مداخله حجرات

این نوع فرط حساسیت توسط لمفوسیتهاي نوع $CD8+T$ که خاصیت سایتو توکسیک دارند و ساطت شده و باعث کشته شدن حجرات هدف که حاوي انتیشن اند میگردد. مالیکولهای *Class I* به انتیشنهاي پپتیدي داخل حجروي متصل شده و آنها را به لمفوسيتهاي نوع $CD8+T$ معرفی نموده پپتیدهای ویروسی با مالیکولهای سازگاری نسجی یکجا شده و در سطح حجرات تبارز مینمایند حجرات سایتو توکسیک آنها را شناسائی نموده و حجرات منتن با ویروس و توموری را منحل مینمایند. از همین سبب حجرات سایتو توکسیک (*CTL*) در مقاومت علیه امراض ویروسی رول مهم را ایفا مینمایند و شامل حالات ذیل اند:

- منحل نمودن حجرات نیوپلاستیک
- شناسائی مالیکولهای سازگاری نسجی در رد پیوند.

(*Transplant Rejection*) رد پیوند

رد پیوند در اصل به واسطه *T lymphocytes* های میزبان، با شناسائی انتیشنهاي *HLA* خارجی نسج پیوند شده صورت میگیرد. مالیکولهای *MHC* آنقدر مختلف الشکل هستند که به استثنای دو گانگی های همانند در دو شخص همسان نمیباشند.

میکانیزم معافیتی ردپیوند: سیستم HLA فکتور کلیدی در بسیاری عکس العمل های ردپیوند است. عکس العمل های ردپیوند هم توسط *T lymphocytes* و هم انتیبادی وساطت میگردد و فرط حساسیت تیپ II و IV در ان زیاد تر سهیم استند. سیستم ABO بهترین مشخصه انتیجنهای گروپ خون استند زیرا این انتیجنهای در سطح تمام حجرات به استثنای سیستم عصبی مرکزی ظاهر دارند. پس مطابقت گروپ خون در قبول پیوند رول مهم دارد.

ردپیوند توسط حجرات *CTL*: ها سبب مرگ حجرات پرانشیم و اندوتیل در نسج پیوندی شده و حجرات *T CD4+* با افزایش سایتوکینها سبب افزایش قابلیت نفوذیه اوعیه و تجمع حجرات التهابی مزمن (مکروفاز و لمفوسیت) گردیده عکس العمل فرط حساسیت موخر میگردد.

ردپیوند توسط انتیبادی: انتیبادی های ضد HLA هم زمان با عکس العمل حجری تشکیل شده و هدف اصلی آن اندوتیل اوعیه بوده از طریق اتصال با آن سبب فعال شدن کامپلمنت و در نتیجه تجمع صفحیات و فعال شدن سیستم تحتری میگردد.

مرض پیوند برعلیه میزان

(GVH) (*Graft versus host diseases*)

یک عکس العمل عدم سازگاری در یک میزان است که قدرت معافیتی آن پائین بوده و گیرنده پیوند از شخصی است که قدرت معافیتی کافی داشته میباشد، حادثه اکثر ابعد از پیوند *allogeneic* مخ عظم بوجود میآید ولی میتواند در زمینه پیوند سایر اعضای جامد غنی از نسج لمفاوی نیز بوجود آید. چون شخص گیرنده قبل از پیوند بخاطر تداوی مرض اصلی تداوی دوایی و شعاعی اخذ نموده و در نتیجه دچار عدم کفایه معافیتی گردیده است. وقتی این شخص پیوند را از دهنده سالم که دارای قدرت معافیتی کافی است اخذ نماید، لمفوسیتهاي *T* شخص دهنده انتیجنهای HLA نسج گیرنده را بیگانه

تلقی نموده و هردو $CD4+$ و $CD8+$ آن بر علیه میزبان عکس العمل نشاند اده و بر آن حمله مینمایند. شکل حاد آن در طی روزها یا هفته ها با بروز اعراض و علایم آن در یک تعداد اعضا دیده شده مهمترین آن مصاب شدن اپیتل جلد، کبد و امعاء میباشد. راش ها و تفلسات جلدی، زردی در اثر تخریب کانالهای کوچک صفرایی در کبد و اسهال خونی از اثر تخریب اپیتل جدار امعا بروز میکند.^(۱)

امراض اوتوایمیون *Autoimmune Disease*

عبارت از امراضی اند که در اثر عکس العمل معافیتی در مقابل انتیژن های خودی بوجود آمده و تعداد شان در حال افزایش است.

مرض اوتوایمون در اثر آسیب نسجی واردہ توسط عکس العمل انتیبادی و یا حجرات T در مقابل انتیژن خودی میباشد. این امراض میتوانند مختص یک عضو بوده (*organ-specific disease*) که بهترین مثالهای آن *type I diabetes mellitus* که در آن β جزایر پانکراس را مورد حمله قرار داده و *multiple sclerosis* که در T حجرات، حجرات β میالیں سیستم عصبی مرکزی را مورد حمله قرار میدهد و یا اینکه عمومی آن T cells و سیستیمیک (*generalized or systemic disease*) باشند که مثال خوب آن *SLE* میباشد.^(۱۹)

چون امراض اوتوایمون در اثر از دست دادن تحمل خودی بوجود میآید برای شناخت بهتر شان تحمل معافیتی را مطالعه مینمائیم:

تحمل معافیتی (*Immunologic Tolerance*)

تحمل معافیتی حالتی است که شخص قادر به پاسخ معافیتی در مقابل یک انتیژن حتی بعد از تماس لمفوسیت اختصاصی با آن نباشد.

تحمل خودی (*Self-tolerance*) عدم عکس العمل در مقابل انتیجنهای خود شخص است، که در اثر آن قدرت زیستن در هماهنگی با حجرات و انساج را می‌باییم چندین میخانیکیت که البته بدرستی شناخته نشده میتواند بیانگر حالت تحمل باشد. که بصورت عموم بدو گروپ: تحمل محیطی و تحمل مرکزی تصنیف می‌گردد.

تحمل مرکزی: شامل حذف لمفوسيتهاي T و B ضد خودی در جریان تکامل دراعضای لمفاوی مرکزی (تایمس برای حجرات T و مخ عظم برای حجرات B) میباشد. حجرات T در حال تکامل در تیموس با انتیجن‌های پروتئینی خودی که در پهلوی MHC خودی متصل به غشا‌ی حجرات APC ‌ها در تیموس به آنها شناسانده می‌شوند مقابل شده و در صورتی که آخذه برای این انتیجنهای داشته باشند دچار اپوپتوزیس شده و حذف می‌گردد. حذف لمفوسيتهاي ضد خودی کاملاً بدون نقص صورت نگرفته، زیرا بسیاری از انتیجنهای خودی در تیموس وجود ندارد؛ بنابران تعدادی از لمفوسيتهاي T دارای آخذه ها برای این اوتو انتیجنهای وارد محیط می‌گردند و همین پروسه در سلسله لمفوسيتهاي B نیز صورت می‌گیرد. (۱)

تحمل محیطی: لمفوسيتهاي T و B ضد خودی که در خون محیطی دریافت می‌گردند بصورت

بالقوه مخرب هستند مگر اینکه بطريقه دیگري نهي شوند. اينکه چطور اين لمفوسيتها نهي می‌شوند بدرستی معلوم نیست ولی فعالیت مستقیم T -*Suppressor cells* موجودیت فکتورهای نهی کننده در خون پیشنهاد شده. این فکتورها یا انتیجنهای را می‌پوشانند و یا همراه با آخذه‌های آن در لمفوسيتها تعامل مینمایند. بعضی ازین فکتورهای نهی کننده توسط حجرات B تولید می‌گردد. (۲۳)

لوپوس اریتماتوز سیستیمیک

Systemic Lupus Erythematosus (SLE)

یک مرض التهابی با منشاء اوتومون بوده که در عین زمان چند سیستم را مصاب ساخته و عامل آن اوتومون انتیبادی های اند که بر علیه انتیژنهای خودی متعدد تولید شده و کمپلکس معافیتی را ایجاد میکنند.

تظاهرات آن اشکال مختلف داشته، وصف مشخصه ندارد تشخیص مرض از روی اعراض و علایم همراه با دریافت‌های سیرولوژیک صورت میگیرد. تغییرات پتا لوژیک حاصله مرض در نتیجه ترسب مغلق معافیتی بوده در اعضای مختلف بوده و آفت مشترک در تمام اعضای مصاب عبارت از تغییرات وعائی از اثر نکروز فبرینوئید جدار شرائین میباشد. علاوه بر فبرین مواد دیگر از قبیل DNA، کامپلمنت و ایمونو گلوبولین ها نیز در جدار شرائین رسوب کرده در نتیجه جدار شرائین ضخیم و مجرای آن تنگ میگردد. اعراض و علایم مرض زیادتر در کلیه، جلد، غشاهاي مصلی، مفاصل و قلب دیده میشود. چنانچه در جلد باعث بروز راشهای جلدی به شکل قرص مانند و یا منتشر بالای رخسارها و قاعده بینی

(*discoid rash*) که منظره پروانه را دارد "butterfly rash" دیده شده که از اثر التهاب و نکروز فبرینوئید او عیه درم، رسوب ایمونو گلوبولین و کامپلمنت در محل اتصال درم اپیدرم در نواحی مائوف و غیر مائوف میباشد. مخصوصا رسوبات دانه دار ایمونو گلوبولین در نواحی غیر مصاب جلد علامه اختصاصی مرض است. خرابترین پر ابلم SLE گلومیرولونفريت (*Glomerulonephritis*) بوده و عدم کفایه کلیوی علت معمول مرگ این مریضان است.

التهاب غشاهاي مصلی توام با تجمع اکزودات فبرین و التهاب اوسيه، ارتساخ لمفوسيت ها در اطراف اوسيه و نکروز فبرينوئيد دیده شده و به فبروز اين غشاها ميانجامد.^(۱)

درین مرض اوتانتيباديها بر عليه تركيبات هسته و سايتوبلازم، هردو پيدا شده و انتيبادي ضد هستوي ANA بر عليه چند نوع انتيжен مانند DNA، هستونها و پروتينهاي غير هستوني متصل به RNA تشکيل شده که به طريقه *immuno fluorescence* آنرا در سيروم مريضان ميتوان دريافت نمود. برای تشخيص SLE تستهاي انتيبادي ضد هستوي (ANA) (*Antinuclear antibody*) که مستقيماً برضد چندین انتيژن هسته ها ساخته شده و به چهار گروپ تقسيم ميگرددند باید اجرا گردد:

۱- انتيبادي بر عليه هيستونها - ۲- انتيبادي هاي ضد DNA - ۳- انتيبادي ضد پروتينهاي غير هيستوني متصل به RNA و ۴- انتيبادي ضد انتيژنهای هستوي علت اساسی شکست تحمل خودی در SLE شناخته نشده است، ممکن است حضور دوامدار و فراوان انتيژنهای هسته اي، ژنهای مستعد کننده به ارث رسیده و تحريكات محیطي (مانند اشعه ماوراء بمنفس، که سبب اپوپتوز حجروي و آزاد شدن پروتينهاي هسته اي ميگردد) باشد. بعضی از ادویه نيز ميتوانند که باعث SLE شوند مانند:

(۱۹).isoniazid و hydralazine, procainamide

Discoid lupus erythematosus (DLE)

درین مريضان صفحات برجسته احمراري توام با تفلسات کراتيني جلدي بدون مصابیت سیستیمیک موجود بوده يك مرض سليم است، در يك سوم اين مريضان ANA مثبت است ولی ميتواند به SLE تبدیل شود. ^(۱۹)

Rheumatoid Arthritis

یک مرض التهابی مزمن است که اساساً مفاصل رامصاب ساخته و لی میتواند که انساج خارج مفصلی مانند جلد، او عیه، ریه ها و قلب رانیز مصاب بسازد شواهد زیادی دلالت بر طبیعت او توایمون بودن آن وجود دارد.

تصلب جلد یا تصلب سیستمیک

Scleroderma (Systemic Sclerosis)

عبارت از یک مرض مزمن با اسباب ناشناخته *Systemic Sclerosis* یا *Scleroderma* که مشخصه آن تجمع غیرنورمال نسج لیفی در انساج مختلف است که از اثر فعال شدن فیروblastها و در نتیجه آن ذخیره بیش از حد کولاجن در جلد و انساج مختلف بوجود آمده و در حدود 75% مصابین آن خانمها در سنین متوسط اند در شکل سلیم آن-*anti-centromeric antibody* مثبت است.

لوحه مرض شامل اعراض و علایم است که تحت عنوان سندروم *CREST* میتوان چنین خلاصه نمود:

Calcinosis - C یا ذخیره نودولهای کلسیم در جلد و دیگر قسمتها.
-پدیده رینو (Raynaud's phenomenon) R حساسیت به سرما.
= مشکل شدن حرکات مری (Esophageal dysmotility) در اثر فبروز تحت مخاط.
S - سخت شدن جلد نهایات یا انگشتان (*Sclerodactyly*) در اثر فبروز طبقه درم.
T - یا توسع او عیه شعریه (*Telangiectasias*) (۱۹).

تصلب سیستمیک منتشر: خرابترین شکل تصلب است که تمام اعراض و علایم کرست دران موجود بوده علاوه بر آن اعراض کلیوی شامل تکثر حجرات انتیمای شرائین کلیوی که منجر به تولید فرط فشار خبیث گردیده و ترمبوز شرائین کلیوی که منجر به احتشای کلیوی شده نیز دران دیده شده است و ۵۰٪ این مریضان از سبب امراض کلیوی

میمیرند. ریه‌ها مصاب فبروز منتشر گردیده، در جلد نیز فبروز ناچیوی دیده شده، التهاب و ضعف عضلات اسکلیتی *Polymyositis* که بعضاً مترافق با راشهای جلدی بوده بنام *Dermatomyositis* یاد شده، اکثرا در سنین ۴۰-۲۰ و لی بعضًا در سنین ۱۵-۵ نیز دیده شده اکثر آخانمها را مصاب ساخته، توسط *T-cells* وساطت شده و ۲۰٪ به طرف کانسر میروند.

سندروم‌های عدم کفايه معافیت

(IMMUNOLOGIC DEFICIENCY SYNDROMES)

سندروم‌های عدم کفايه معافیت را بصورت عموم بدو گروپ تقسیم نموده اند. عدم کفايه ابتدائی و عدم کفايه ثانوی.

عدم کفايه معافیت اولیه

(Primary Immunodeficiency)

زیادترین سندروم‌های عدم کفايه معافیت اولیه جنتیک بوده با مصابیت بخشهای معافیت تطابقی یعنی معافیت خلطی و حجری و یا مصابیت میخانیکیتهای دفاعی طبیعی از قبیل کامپلمنت‌ها و یا حجرات فگوسیت کننده و *NK* عضویت را تحت تاثیر قرار میدهند. اگرچه نقص معافیتی اولیه اکتسابی به گروپهای خلطی و حجری تقسیم بندی شده ولی با در نظرداشت تعاملات گسترده بین لمفوسيتهای *T* و *B* مجزا ساختن این دو نوع معافیت روشن به نظر نمیرسد. چنانچه نقصان در *T-cell*‌ها، تولید انتیبادی را به مخاطره انداخته، بعضًا حتی تشخیص و تفکیک این تقسیم بندی نیز مشکل میگردد. اکثرا سندروم‌های عدم کفايه معافیت اولیه در طفولیت (شش ماهگی الي دو سالگی) تظاهر نموده طوریکه این اطفال به انتنانات حساس بوده و بصورت متکرر به

امراض انتانی مصاب میگردد. درین بحث اولاً از عدم کفایه *B cells* شروع نموده بعده عدم کفایه مختلط و نقصان در پروتینهای کامپلمنت توضیح داده خواهد شد. (۸)

مرض بروتون

(*X-linked Agammaglobulinemia of Bruton*)

از اثر نقص جنیتیکی موجود در بازوی طویل کروموزوم *X* که در نتیجه آن نقص در پخته شدن حجرات پیشقدم *B* در مخ عظم وجود میآید. مرض معمولاً بعد از سن شش ماهگی که ایمونو گلوبولین های گرفته شده از مادر ختم میگردد، تظاهر نموده و این کودکان به انتات متکرر که عوامل آن *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* و *Streptococcus pneumoniae* سببی که انتیبادی ها در خنثی سازی ویروسهای که در جریان خون و افزایشات مخاطی وجود دارند رول مهم دارند این مريضان به یک تعداد امراض ویروسی از قبیل (ایکو و ایرس، ویروس پولیو و کوکسایکی ویروس حساس میباشند. مشخصات کلاسیک مرض قرار ذیل است:

- تعداد *pre-B cells* در مخ عظم نورمال بوده ولی حجرات *B* پخته در دوران غایب یا بصورت قابل ملاحظه کم اند و نیز فقدان تمام ایمونو گلوبولینهای دوران موجود است.
- مراکز موءلد (*Germinal centers*) تمام عقدات لمفاوی و پلکهای پایر، اپندکس و تانسل ها بدون تکامل و پختگی دیده میشوند.
- پلازماسل ها در هیچ قسمت بدن قابل دریافت نیستند.
- معافیت حجری درین اطفال نورمال است. (۸)

عدم کفایه معافیت متغیر معمول

(Common Variable Immunodeficiency)

عبارت از گروپ تشوشتات نامتجانس اند که در همه واقعات آن سویه تمام انواع ایمونوگلوبولینها پائین بوده و با نقص در پاسخ انتیبادی به انتان یا واکسن و ازدیاد ابتلا به انتنانات مشخص میگردد. چون درین مرض تعداد لمفوسيتها در خون و انساج لمفاوی نزد اکثریت مریضان نورمال اند، از مرض بروتون تشخیص شده میتواند، ولی این حجرات قادر به تفریق پذیری به پلازماسل ها نیستند. چندین نقصان در *T cells* دیده شده که قادر به تولید و ارسال پیام مناسب برای فعال سازی حجرات بی نیستند. ولی در نزد بعضی ازین مریضان نقصان *intrinsic* حجرات بی نیز دریافت گردیده است. اعراض آن مشابه مرض بروتون بوده ولی برخلاف آن هردو جنس رامساویانه مصاب ساخته و اعراض آن دیرتر یعنی در کودکی و نوجوانی ظهور میکند.

از نظر هستولوژی نواحی مربوط حجرات بی در انساج لمفاوی هایپرپلاستیک بوده و نمایانگر بیننظمی معافیتی است. یعنی حجرات بی در پاسخ به انتیجن ها تکثرنموده ولی انتیبادی تولید نموده نمیتوانند. امراض اوتوایمون مانند روماتوئید ارترایتس و امراض کانسری انساج لمفوئید درین مریضان عمومیت دارد.(۱)

مثالهای از انتنانات در انواع عدم کفایه معافیتی

نوع عامل مرض	عدم کفایه حجرات- <i>B</i>	عدم کفایه حجرات- <i>T-</i>	عدم کفایه کریوات سفید دانه دار	عدم کفایه Complement
باکتریا	عفونت باکتریایی <i>Bacterial sepsis</i>	<i>Streptococci, Staphylococci, Haemophilus</i>	<i>Staphylococci, Pseudomonas</i>	انتنانات نایسیریا یا و دیگر انتنان موعل قیح

ویروسها	ساایتو میگالو ویروس، <i>Epstein-Barr virus</i>			
فنگسها و پرازیتها	<i>Candida, Pneumocystis carinii</i>	<i>Giardiasis</i> شدید معايي	<i>Candida, Nocardia, Aspergillus</i>	

عدم کفایه منفرد IgA

(Isolated IgA deficiency)

در حدودیک فی ۷۰۰ نفر از نژاد اروپایی به فقدان IgA مصاب بوده درین اشخاص پلازماسل های تولید کننده IgA از *Blymphocytes* ساخته نمیشوند. در حقیقت نقصان در پخته شدن و ایفای وظیفه حجرات B موجود است. چون در حالت نورمال IgA به صفت یک مانعه مخاطی در مقابل پروتینهای بیگانه و انتیجنهای میباشد، در صورت عدم موجودیت آن خطر مصايبت به انتانات باکتریایی طرق تنفسی، هضمی و بولی موجود بوده و مستعد امراض اوتو ایمون مانند *systemic lupus erythematosus* و *rheumatoid arthritis* میباشند. میخانیکیت عدم تفرقی پذیری حجرات B به پلازماسل های افراز کننده IgA نامعلوم بوده در حدود ۴۰٪ این مريضان در خون خویش دارای انتیبادی های ضد IgA بودند که با انتقال خون دارای IgA در اين مريضان انافیلکسی سیستیمیک در آنها دیده شده است لهذا؛ در موقع ترانسفوزن باید اين موضوع مد نظر باشد. (۱/۲۴۱)

هایپو پلازی تایمس (DiGeorge Syndrome)

این سندروم از سبب نقصان ولادی که در موقع تشکل اعضا یا *organogenesis* در ترایمستر اول حاملگی در قسمت تشکل کیسه بلوومی رخ میدهد پیداشده که در اثر آن یک حذف شدگی در بازوی طویل کروموزوم ۲۲ بوجود آمده که از نظر اناتومی یک اپلازیا (*Aplasia*) و یا *Hypoplasia* تایمس، غدوات پارا تایراشد، او عیه بزرگ و مری را در بر میگیرد که بد و شکل مکمل و قسمی دیده میشوند. در شکل مکمل آن طفل دارای سویه نورمال *immunoglobulin IgE* بوده و در بعضی واقعات زیادتر بوده ولی *IgA* کمتر است ولی کمبود قابل ملاحظه حجرات *T* دورانی طفل را در مصاابت امراض ویروسی و فنگسی مساعد میسازد معافت خلطی از سبب عدم فعالیت *T helper cell* غیر نارمل میباشد سویه ایمیونو گلوبین های خون اکثراً نارمل میباشند. ولی بعضاً *Aplasia* غدوات پارا تایراشد و کمبود کلسیم خون باعث ازبین رفتن طفل میگردد. در شکل قسمی آن کمبود خفیف در تعداد حجرات *T* دورانی موجود بوده که در مقابل وظایف خویش را زیادتر میسازند..(۱)

عدم کفايه معافیت مختلط شدید

Severe Combined Immunodeficiency

(*SCID*) یا (*Swiss Type*) وخیم ترین نوع عدم کفايه ولادی معافیت است نقص معافیتی خلطی و حجری بوده، این نقص از سبب عدم انکشاف لمفوسایت های *T* و *B* میباشد. در این مرض *Thymus* هایپو پلاستیک بوده، همچنان عقدات لمفاوی، طحال، نسج لمفاوی معائی اتروفیک بوده و قادر مراکز ژرمینال لمفو سیتهاي *B* و مناطق پاراکورتیکل حجرات *T* هستند. بنابران مبتلايان دچار لمفوپیئی شدید حجرات *T* و *B* میباشند. در یک تعداد موارد ممکن است حجرات *T* نارسیده و حجرات *B* غیرفعال

افزایش پیدا کند. ایمونو گلوبین ها در سیروم موجود نمی باشند. سویه IgG سیروم پائین بوده و تقریباً IgM و IgA وجود نداشته در نزد این اطفال، برفک دهان، راشهای جلدی کاندیدیا یی، اسهال معنده، انتانات شدید طرق تنفسی با *Pneumocystis carinii* و *Pseudomonas* بعد از تولد دیده شده و بعد از سه ماهگی این کمبود زیادتر ظهر نموده و این اطفال به امراض شدید ویروسی مصاب میگردند (۲)

سندروم ویسکات الدریچ (Wiskott-Aldrich Syndrome)

یک مرض *X-linked recessive* بوده و ژن مسئول در بازوی کوتاه کروموزوم X واقع است. عدم کفایه معافیتی توام با کمبود صفحات دمویه (*thrombocytopenia*) و اکزیما بمشاهده رسیده و صفحات دمویه دوران کمبود قابل ملاحظه را نشان داده و تشوش ساختمانی در *T lymphocytes* توسط الکتران میکروسکوپ به مشاهده رسیده، این اطفال زیاد تر مستعد به امراض باکتریایی مانند نومونیا، منجیت و بوده و مشکل خونریزی نیز از سبب کمبود صفحات دمویه دارند (۲).

عدم کفایه کامپلمنت (Complement Deficiency)

عدم کفایه C2 بیشتر از همه معمول بوده، عدم کفایه C2 و دیگر اجزای *classic pathway* (مانند C1 و C4) در حساسیت در مقابل انتانات تاثیر جزئی داشته ولی همراه با امراض اتو ایمیون مثل *Systemic Lupus Erythematosis* میباشد. عدم کفایه فکتورهای (C6, C7, C8 و C9) شخص رابه انتانات متکرر پیوچنیک مستعد میگردد اند عدم کفایه C3 که جزء هردو طریقه کلاسیک و التراناتیو میباشد خطرات جدی انتانات متکرر تقویحی را در پی دارد.

عدم کفایه معافیت ثانوی

این نتایج معافیتی ممکن است در مبتلایان به سوء تغذیه، انتانات، کانسر، امراض کلیوی و یا در اثر سرکوب مغز استخوان و وظایف لمفوسيتها در اثر تداوی های

شعاعی دیده شود. درین مبحث ما نقص معافیتی کسبی بسیار خطرناک یعنی ایدس را مورد مطالعه قرار میدهیم.

ایدس (AIDS)

Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS)
human immunodeficiency virus است که عامل آن، ریترووایرس نوع (HIV) است که سبب سرکوب معافیت نزد انسانها گردیده، و ازین طریق زمینه را برای میکروب‌های فرصت طلب، نیوبلازمهای ثانوی و اعراض عصبی مساعد می‌سازد. وسعت این بلای مدرن واقعاً تکان دهنده است.

اپیدیمولوزی

مطالعات اپیدیمولوزیک در کاهلان پنج گروپ را در معرض خطر این مرض شناخته اند.

بزرگترین گروپ بوده که در زیاد تراز ۵۰٪ شان مصابیت را پورداده شده و فعلاً واقعات شان به ۴۲٪ تنزیل یافته است معتادین که دوایی و ریدی می‌گیرند (Intravenous drug abusers) که ۲۵٪ واقعات نزد شان دیده شده از طریق گرفتن خون که ممکن دهنده آن مصاب بوده باشد.

- کسانی که روابط جنسی با کسی که مصاب است ۱۰٪.
- واقعات که منشا آن تعیین شده نمیتواند ۲٪.

طبق راپور سال ۲۰۰۲ اپیدیمو لوزی ایدس در اطفال تحت ۱۳ سال کاملاً متفاوت است: یعنی ۹۰٪ از طریق مادر به طفل سرایت نموده و ۱۰٪ دیگر از طریق ترانسفوزن انتقال نموده است.

اسباب و مشخصات HIV

AIDS توسط HIV که یک ریترو وایرس انسانی متعلق به فامیل *lentivirus* بوده که شامل گروپ ویروس های نقص معافیت پشک ها، میمون ها، گوسفند ها، گاو ها و نیز کمخونی انتانی اسپها میباشد بوجود می آید.

دو نوع جنیتی کی مختلف آن یعنی 1-HIV و 2-HIV از نزد مریضان ایدس تجربید شده است. 1-HIV معمولترین نوع ویروس در نزد مریضان امریکایی، اروپایی و افریقایی مرکزی میباشد و 2-HIV در مریضان افریقایی غربی و هند دیده شده است. تست های خصوصی برای تعیین هر دو نوع آن موجود بوده و خون که برای ترانسفوزن گرفته میشود از نظر هر دو نوع ویروس تست میگردد.

تحلیل مالیکولی 1-HIV تغییرات قابل ملاحظه را در قسمتهاي معينی از زينوم نشان داده است و مهمترین آن، تغییرات در گلایکو پروتینهای لفافه ویروس است، چون عکس العمل معافیتی خلطی در مقابل لفافه آن صورت میگیرد، پس تغییرات در لفافه ویروس باعث ایجاد مشکلات در ساختن واکسین واحد در مقابل ویروس میگردد. 1-HIV به سه سب گروپ دیگر تقسیم گردید که عبارتند از: (neither O (outlier) M (major) و N (neither M nor O) معمولترین گروپ آن یعنی M به چندین سب گروپ دیگر تقسیم گردیده است.

ساختمان وایرس ایدس

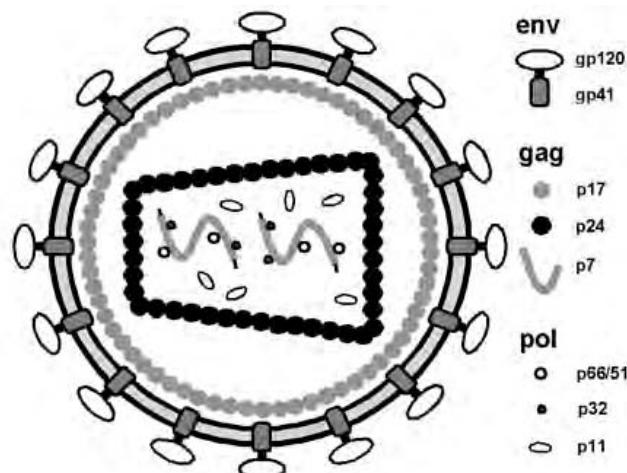
مانند دیگر ریترو وایرس ها وایرس ایدس نیز ساختمان کروی داشته و در مرکز خویش دارای یک قسمت متراکم مخروطی است که توسط پوشش لپیدی مشتق شده از حجرات میزبان احاطه شده میباشد.

محور ویروس حاوی:

- ۱ - پروتین عمدۀ کپسید (p24)

- ۲ نوکلیوکپسید *p7/p9*
 - ۳ دو کاپی ژینوم *RNA*
 - ۴ سه انزایم: *integrase, protease* و *reverse transcriptase* میباشد.
- انتیجنی که بیش از همه برای تشخیص انتان استفاده میگردد *P24* است. محور ویروس توسط متريکس بنام *p17* احاطه گردیده که در لفافه یا آن گلایکوپروتین های مخصوص وايرس ايدس غرس شده است و اساس ساختمان لفافه ویروس را دو گلایکوپروتین *gp120* و *gp41* تشکیل داده که در منتن ساختن حجرات رول مهم دارند.

پروتئاز ویروسی در ساختن پروتینهای پخته حتمی بوده از همین سبب موثر ترین ادویه ضد ايدس ادویه اند که تاثیر نهی کننده پروتئاز ویروسی را دارند و از تولید پروتینهای پخته جلوگیری میکنند. (۱۳/۷۷)



در شکل ۸-۵: اجزای ساختمانی وايرس ايدس شامل اجزای انتیجنهاي کلیدی در دیاگرام دیده میشود. ژنوم وايرس *HIV-1 RNA* حاوي ژنهای *env, pol, gag* است. به علاوه سه نوع ژنهای ستندرد که ذکر شد *HIV-1* دارای یک تعداد ژنهای اضافی دیگر نیز میباشد. از جمله *vpu, tat, rev, vif, nef, vpr*, که برای تنظیم و هماهنگ سازی اجزای ویروسی میباشند.

تکثرو پتو جنیزیز و ایرس ایدس

Pathogenesis of HIV Infection and AIDS

HIV میتواند انساج زیادی را منتن بسازد ولی دو هدف عمدۀ انتان HIV عبارت از سیستم معافیتی و سیستم عصبی است.

سیکل حیاتی HIV: HIV در ابتدا باعث انحطاط سیستم معافیتی حجره گردیده که نتیجه آن از دست دادن شدید حجرات helper T cells و عدم کفايه وظيفوي حجرات باقيمانده آن مي باشد. انتان بعد از حجرات T_{CD4+} , مکروفاژها، حجرات دندريتيک و مونوسیتها را منتن ساخته و بعد انتان در اعضای لمفاوي جاگزین شده جاي که میتواند برای مدت نامعلوم مخفی باقی بماند. کاپی سازی فعال ویروس باعث منتن شدن تعداد زیاد تر حجرات و در نتیجه پيشرفت به طرف AIDS است. پس در ابتدا باید میخانیکیت دخول ویروس در لمفوسایت های T و مکروفاژها توضیح شود.

شواهد زیادی وجود دارد که مالیکول های CD4 تمایل زیاد با ترکیب HIV داشته و آخذه های خوبی برای این انتان استند. و این نمایانگر تروپیزم (tropism) ویروس با حجرات $CD4+$ T cells بخصوص $CD4+$ و دیگر حجرات dendritic cell و macrophages, monocytes برای $CD4$ می باشد. ولی تنها اتصال با $gp120$ با منتن ساختن حجرات کافي نبوده بلکه باید برای دخول در حجره HIV با دیگر رسپتور های سطح حجرات نیز ترکیب گردد. دانستن طرز ترکیب رسپتور های سطحی حجرات با گلایکو پروتئین ویروس بسیار مهم بوده و میتواند اساسی برای تداوی ضد ویروس باشد. (۹)

وقتیکه وایرس ایدس توسط گلایکو پروتئین قشر خارجی به آخذه های لمفوسایت های T خود را وصل مینماید محتویات آن داخل لمفوسایت می گردد. توسط انزايم Reverse Transcriptase به امتداد را بیونوکلئیک اسید وایرس دی او کسی ریبونوکلئیک اسید

ساخته میشود و به داخل جین لمفوسایت نصب میگردد که این عملیه بنام *Integration* یاد میشود. این ساختمان بوجود آمده بنام *Provirus* یاد میگردد. وایرس به این شکل میتواند برای یک مدت نا معلوم غیرفعال باقی بماند بهمین سبب است که دور تفریخ مرض ایدس غیرمعین و طویل میباشد و یا ممکن است *DNA* پرو وایرس، کاپی شده و ذرهء کامل وایرس تشکیل گردد و از غشای حجری بصورت جوانه یا *Budding* از حجره خارج گردد، عین عملیه در مونوسایتها و مکروفاژها نیز صورت میگیرد.

غرس پروتین های قشر وایرس در غشای حجری میزبان بیشتر از ضرورت وایرس بوده یک تعداد آن در غشای لمفوسایتها میباشد که در تخریب لمفوسایتها نقش عمده را بازی میکند.

در *Pathogenesis* مرض پروتین های قشر وایرس که در غشای حجری لمفوسایتها و مونوسایتها میباشد نقش عمده را بازی میکند که سبب تخریب لمفوسایتها میگردد چون تعداد آخذه ها در مونوسایتها و مکروفاژها کم است بناءً این حجرات تخریب نمیشوند و باعث دوام و انتشار وایرس در بدن و دیگرانساج میگردد.

اهمیت مونوسایتها و مکروفاژها در جریان انتان وایرس ایدس روز به روز برجسته میگردد. مونوسایتها در تست تیوب میتواند توسط وایرس ایدس متن گردد. وایرس ایدس از مونوسایتهاي اشخاصیکه به وایرس ایدس متن اند تجزیه شده است لذا گفته میتوانیم که مونوسایتها ذخیره گاه مهم این وایرس میباشد زیرا مونوسایتها توسط این وایرس تخریب نمی شوند. مونوسایتهاي متن سبب انتقال این وایرس در اعضای مختلف بدن میگردد مونوسایتها در انساج به ماکروفاژ تبدیل میگردد مکروفاژها میتواند سبب انتقال وایرس به داخل دماغ گردد و آنرا داخل حجرات عصبی انتقال داده سبب تولید اعراض عصبی مخصوص مرض ایدس شود.^(۱)

اعراض و علایم ایدس

Clinical Features of AIDS

وقتی که لمفوستیتهاي $CD4$ کمتر از $200/\text{microliter}$ گردد درین مرحله اعراض و علایم مرض، که عبارت از امراض اند که از سبب میکروب های فرصت طلب و یا نیوپلازمهای که از سبب *AIDS* بوجود میآید ظهر میکند.

اعراض و علایم عمدۀ عبارتند از: تبدوامدار، گلودردی، ضخامة عقدات لمفاوي عمومي، بي اشتهايي، كاهش وزن، اسهال مزمن، درد مفاصل و عضلات، تظاهرات عصبي و نيوپلازم ها رانشان ميدهند. امراض انتاني بزرگترین علت مرگ و مير درين مريضان به حساب میآيد. چنانچه ۲۰٪ مريضان نومونيا توسيط فنگس هاي فرصت طلب را نشان ميدهند. (۱۵)

انذار مرض بسيار خراب بوده و طوري که در متن تذکر داده شد به علت موجوديت تيپها و سب تيپها مختلف ويروس واكسين و تداويي موثر نيز بر ضد مرض موجود نميباشد (۱) جدول ۱-۵ انتانات فرصت طلب و نيوپلازم هاي که در مريضان منتشر شده با *HIV* دیده ميشوند:

انتنانات

انتنانات پروتوزوايي و كرمها

التهاب امعا *Cryptosporidiosis*, نومونياي منتشر انتاني *Pneumocytosis*, نومونيا و انتنان سیستم عصبی

مرکزي *Toxoplasmosis*

انتنانات فنگسي

کانديديازيز مري ريه ها و قصبات، *Coccidioidomycosis* انتان عصب مرکزي، *Cryptococcosis* منتشر،

Histoplasmosis منتشر.

انتنانات بکتریایی

توبرکلوز ریوی و خارج ریوی، نومونیا و منجیت منتشر *Nocardiosis*، انتان سلمونیلای منتشر

انتنانات ویروسی

انتنانات سیستم عصبی مرکزی، التهاب بینی، امعا و ریه‌ها *Cytomegalovirus*، تب خال موضعی و منتشر

اندفاعات منتشر ویا موضعی *Varicella-zoster*

نیوپلازمها

کپوزیز سرکوما، لمفومای غیر هوچکن *B-cell*، لمفومای اولیه دماغ، کانسر مهاجم عنق رحم

Amyloidosis

که همراه با تشوشتات ارشی و التهابی ایجاد می‌شود، عبارت از ترسب خارج حجری پروتینهای لیفی است که بصورت درست چین نخورده و فبریل‌های غیر منحل را ایجاد نموده، تجمع غیر معمول شان در فاصله بین حجرات سبب آسیب و تشوش وظیفوی نسج می‌گردد. موجودیت گروپهای قندی درین پروتینها سبب شده تا در تلوین به رنگ نشاسته (*Amyloid*) ظاهر گردند بنابران بنام *Amylos* یاد می‌گردد، حال آنکه با نشاسته ارتباطی ندارند.^{۱۱}

رسوب این پروتینها ممکن است بنابر علل ذیل باشد:

تولید زیاد پروتینها یی که مستعد به پیچ خوردن نادرست و تجمع هستند.

جهش‌ها که باعث ایجاد پروتینهای گردد که نمیتوانند بدرستی پیچ خورده و تمایل به تجمع دارند، تجزیه پروتیو لتیک ناقص یا ناکامل پروتینهای خارج حجری

مشخصات پتا لوژیکی

امیلوئید با تلوین *H + E* بصورت گلابی متجانس در فاصله بین حجرات انساج مصاب

دیده شده دارای منظره متجانس هیالینی می‌باشد. به منظور تشخیص تفریقی از مواد

ایزینوفیلیک دیگر مانند هیالین "hyaline" و فبرین از تلوین خصوصی Congo red کار گرفته میشود. با این تلوین الیاف نازک و ظریف امیلوئید در تحت میکروسکوپ عادی برنگ سرخ مایل به نارنجی دیده شده. ولی در تحت polarizing microscopy رنگ سبز یا "apple-green" را گرفته و متجانس نبوده بلکه birefringence دیده میشوند. در تحت میکروسکوپ الکترونی عبارت از فیبریل های بدون شاخه به وسعت 7.5 to 10 nm می باشند. امیلوئید می تواند منظره الکترون مایکروسکوپیک متمایز داشته و به روش های مخصوص بخود تلوین گردد.

تشخیص آن با اجرای میتوودهای Immunohistochemical صورت میگیرد (۱۱/۵۸۳) تقریباً ۹۵٪ مواد امیلوئید از فبریل های پروتین ساخته شده و ۵٪ باقیمانده متشکل

است از: جزء P

(P component) و دیگر گلایکوپروتین ها. از ۲۰ نوع بیوشیمیک مختلف پروتین های امیلوئید که شناخته شده معمول ترین آن سه نوع است: پروتین زنجیر سبک (amyloid light chain) از پلازماسل ها مشتق شده و حاوی زنجیر سبک ایمونو گلوبولین است.

یگانه پروتین غیر ایمونو گلوبولین بوده توسط کبد از AA (amyloid-associated) پروتین دیگر سیروم بنام SAA (serum amyloid-associated) ساخته میشود. در آسیب های دماغی مانند مرض الزیمر دیده میشود از گلایکو پروتین با وزن مالیکولی بلند بنام پروتین پیشقدم امیلوئید ساخته میشود و باشد با $\beta2\text{-microglobulin}$ اشتباه نگردد. (۱)

چند نوع مختلف بیوشیمیک پروتین هادر ارتباط با حالات کلینیکی امیلوئید شناخته شده که معمول ترین آن عبارتند از:

یک پروتین نورمال که در اتصال با تایروکسین (*thyroxine*) و *Transthyretin (TTR)* ریتینول در سیروم موجود است. اشکال تغییر یافته از نظر جنیتیکی وجود دارد. که در *familial amyloid polyneuropathies* شکل امیلوئید ذخیره میشود. ولی اشکال نورمال آن نیز در (*Senile systemic amyloidosis*) دیده شده است

یک جزء از *MHC class I molecules* و از جمله پروتینهای *$\beta2$ -microglobulin* نورمال سیروم در اشخاص که برای مدت طولانی تحت *hemodialysis* قرار دارند به شکل امیلوئید ذخیره میشود.

ارتباط کلینیکی

امیلوئیدوز ممکن است بدون اعراض و علایم بوده و بصورت تصادفی در اوتوصی کضف گردد و هم ممکن است سبب تشوشتات کلینیکی شدید و حتی مرگ گردد. بصورت خارج حجری تراکم نموده و با اشغال مسافه بین حجرات باعث بیجاشدن حجرات شده اجرای وظایف شان را به مخاطره میاندازد و اکثرًا در جدار او عیه تراکم مینماید و نظر به حالت و محل ذخیره، توام با تعدادی از اعراض میباشد. اعراض علایم مهم شامل باختن وزن، خستگی، عدم کفایه کلیه، عدم کفایه احتقانی قلب و *carpal tunnel syndrome* و نیورو پاتی محیطی اند. اعضایی که معمولاً مصاب میگردند عبارتند از: قلب، کبد و کلیه همچنان طرق هضمی و ریه‌ها مصاب شده ولی اعراض واضح ندارند.

(Classification of Amyloidosis)

Amyloidosis نظر به طبیعت ماده پروتینی تشکیل دهنده امیلوئید و حالت مرضی مترافق با آن به تحت گروپهای تقسیم بندی شده، همچنان *Amyloidosis* به گروپهای سیستیمیک و موضعی تصنیف میگردد. (۱۱)

(Amiloidozیز اولیه یا)

(Immunocyte Dyscrasias with Amyloidosis)

معمولترین نوع امیلوئیدوزیز بوده که زنجیرهای سبک λ و κ ایمونوگلوبولین

multiple myeloma (Bence Jones proteins) که توسط پلازما سل‌های مریضان

افراز می‌شود در تشکل این نوع امیلوئید رول داشته فبریل‌های آن از نوع

(Light chain) است.

(Amiloidozیز ثانویه یا)

(Reactive Systemic Amyloidosis)

این نوع امیلوئیدوزیز اساساً کبد، طحال و گلومیرول‌های کلیه را مصاب می‌سازد. بصورت تالی در حالات انتانات بسیار طولانی مدت مانند توبرکلوز، *Osteomyelitis*. مزمن. امراض مزمن جلدی مرض هوچکن و کرسینومای کلیه دیده می‌شود. گرچه میتواند در امراض مزمن غیرانتانی مانند *Rheumatic arthritis* که منشا *Immunologic* دارد نیز بوجود آید.

فبریل‌های آن از نوع *serum amyloid associated AA* (Amyloid Associated)

(SAA) protein منشا گرفته می‌باشد.

(I) Amyloidosis تصنیف بندی

امراض مربوطه	تصنیف کلینیکی	فریل‌های پروتینی	ماده پروتینی پیشقدم
امیلوئید سیستیمیک (عمومی)			

امیلوئیوز اولیه امیلوئیوز تالی امیلوئیوز دیالیز کلیوی	امراض تکثیری مونوکلولن لمفوسیتهای <i>B</i> <i>Multiple myeloma</i> امراض التهابی مزمن عدم کفایه مزمن کلیه	AL AA <i>Aβ2</i> <i>m</i>	زنجبیر سبک ایمونو گلوبولین بخصوص نوع <i>A</i> SAA $\beta 2$ -microglobulin
<i>Familial Mediterranean fever</i> امیلوئیوز نیورو پاتی محیطی امیلوئیوز پیری سیستیمیک	- - -	AA ATT <i>R</i> ATT <i>R</i>	SAA <i>Transthyretin</i> امیلوئیدوز <i>Transthyretin</i> موضعی
امیلوئیوز دماغی کرسينومای میدولری تایراید جزایر لانگرهانس فکتور ناتریورتیک دهلیزی	مرض الزیمر - Type II دیابت	<i>Aβ</i> <i>Cal</i> <i>AIAP</i> <i>P</i>	APP کلستیونین <i>Islet amyloid peptide</i>

امیلوئیدوزیز ارثی فامیلی

(*Heredofamilial Amyloidosis*)

عمده ترین نوع امیلوئیدوزیز که فامیلی می باشد عبارت از *Familial Mediterranean fever* می باشد. که متصف با التهاب عود کننده مفاصل و غشاهاي مصلی است. فریل های امیلوئید آن مرکب از پروتین *AA* مشتق شده از پروتین *SAA* می باشد. در انساج موجود بوده بعضاً متراافق با نیورو پاتی محیطی پیشرونده و اشکال دیگر آن کلیه، چشم و قلب را مصاب می سازد.

امیلوئیدوزیز مرتبط با هیمودیالیز

(*Hemodialysis-Associated Amyloidosis*)

$A\beta 2 m$: نزد مریضانیکه برای سالهای طولانی تحت دیالیز کلیوی قرار دارند از سبب احتباس

امیلوئیدوزیز $\beta 2$ -microglobulin در سیروم که باعث تشكیل فبریل های امیلوئید شده که در مفاصل و انساج ذخیره میشود.

(*Localized Amyloidosis*)

نودولهای امیلوئید در ریه ها، حنجره، جلد، مثانه و زبان تجمع نموده یک عضورا بصورت منفرد مصاب میسازد. (۱۱)

فصل ششم

نیوپلازیا (*Neoplasia*)

تعریف

نیوپلازیا عبارت از نشوونمای جدید "New Growth" ، و غیرقابل کنترول است. تومور "Tumor" یا کتله در حقیقت یک نشوونمای یک تورم را ارائه میکند، درسابق تومور به تورمی اطلاق میشد که از اثر التهاب بوجود میآمد، مثلاً یک گرانولوما، چون نیوپلازم نیز باعث تورم میگردید کلمه تومور به آن اطلاق شد. مگر حالا برای تورم غیر نیوپلاستیک از کلمه تومور استفاده نشده و این کلمه معادل نیوپلازم است. اونکولوژیست بر جسته بریتانیایی *Willis* یک تعریف خوب برای نیوپلازم ارائه داشته است: (نیوپلازم یک کتله غیرنورمال نسجی است که نشوونمای آن از نسج نورمال مجاور آن تجاوز کرده، با آنها مطابقت نداشته و با وجود قطع تنبیه که باعث این تغییر شده بازهم به نشوونمای خود ادامه میدهد).

انکولوژی (Oncology) به معنی مطالعه تومورها (*oncos = Tumor*) یا نیوپلازم است

کانسر اصطلاح معمول برای تمام تومورهای خبیث است و از کلمه لاتین *Crab* به معنی خرچنگ گرفته شده است، یعنی به قسمتی که تهاجم میبرند سرخтанه میچسبند.(۱)

نامگذاری نیوپلازمها

(*Nomenclature of Neoplasia*)

براساس منشأ: تمام تومورهای سليم و خبيث متشکل از دوبخش اند:

- ۱- حجرات نیوپلاستیک انقسام کننده که پارانشیم را تشکیل میدهد
- ۲- سترومای استناد دهنده و حاوی اوعیه.

پارانشیم نمایانگر ماهیت تومور و تعیین کننده عواقب و انذار آن میباشد، ولی نشوونمای تومور ضرورت به سترومای نسج منضم دارد که بتواند چوکات اساسی برای عناصر اروابی آن باشد. نامگذاری تومور براساس عناصر پارانشیم آن گذاشته شده است (۴).

نامگذاری تومورهای سليم

عموماً تومورهای سليم با ذکر حجره اساسی و علاوه کردن *Oma* در اخیر آن نشان داده میشوند. بصورت عموم تومورهای میزانشیم ازین قانون پیروی میکنند، بطور مثال: تومورهای سليم که از حجرات فبروبلاستیک منشأ میگیرند بنام *Fibroma*، تومورهای سليم غضروفی بنام *Chondroma* و از اوستیوبلاستها *Osteoma* یاد میشوند. برخلاف نامگذاری تومورهای سليم نسج اپیتل مغلق بوده و تصنیف متفاوت دارند. که بعضاً به اساس حجرات اساسی، بعضاً به اساس منظره میکروسکوپیک و بعضاً هم به اساس منظره مکروسکوپیک صورت گرفته است.

بطور مثال: اصطلاح ادنوما *Adenoma* یک نیوپلازم سليم نسج اپیتل است که هم به تومورهای که از غدوات منشأ گرفته اگرچه ساختمان غدوی هم نداشته باشد و هم چنان به تومورهای که ساختمان غدوی داشته باشد اطلاق میگردد. براین اساس یک نیوپلازم سليم اپیتل کلیه که از تیوبهای کلیه منشأ گرفته و لی شکل مجموعه ای از غدوات را

میگیرد و یا یک کتله غیرمتجانس حجرات فشرغده فوق الکلیه که شکل معین ندارد نیز بنام ادنوما یاد میشوند.

یک نیوپلازم سلیم اپیتل که منظره مکروسکوپیک و میکروسکوپیک شان شکل تبارزات انگشت مانند دارد بنام *Papilloma* ها یاد میشوند.

: تودهای کیستی میان خالی هستند که در تخدمان بوجود آمده و گاهی به علت ترشح مواد در داخل آن، ادنوما توسع نموده و شکل کیست را بخود میگیرد.

: وقتی یک نیوپلازم سلیم و یا خبیث تبارزات قابل دید را در سطح غشای مخاطی تشکیل میدهد بنام پولیپ یاد میگردد.(۹)

: یک تومور سلیم بخصوص است که محدود بوده و ازانساجی که در همان ناحیه یافت میشود ساخته شده (هاماوتومای ریه حاوی مخلوطی از غضروف، اپیتل برانش ها و نسج منضم) بصورت تصادفی در یافت میگردد.

: نیوپلازم سلیم است که حاوی انساجی است که بصورت کوریستوما (*Choristoma*) نورمال در همان ناحیه دریافت نمیگردد (کوریستومای غده لعابیه در گوش متوسط) (۲)

نامگذاری تومورهای خبیث

کرسینوماها (*carcinomas*): از سطح اپیتل منشأ گرفته (طرق تنفسی، طرق هضمي، طرق بولی، طرق صفراوی و جلد). در اعضایی که دارای قناتهای اند که توسط اپیتل فرش شده (ثدیه، پانکراس، غدوات لعابیه و کبد) و غدوات اندوکرین مانند خصیه ها و تخدمانها. بصورت عموم کارسینوما مرکب است از حجرات چند ضلعي کارسینومای که ساختمان غدوی دارد بنام ادینوکارسینوماها (*adenocarcinomas*) یاد میشوند. کارسینومای که به شکل آشیانه های از هم مجزا بوده دارای پلهای بین الحبروی و squamous کیراتیناییزشن به رنگ گلابی باشد بنام کارسینوماهای حجرات خشت فرشی (*cell carcinomas*) یاد میشوند.

- کارسینومای حجرات خشت فرشی عنق رحم (*Squamous cell carcinoma*)
- کارسینومای غدوات معده (*Adenocarcinoma*)
- کارسینومای حجرات کبدی (*Hepatocellular carcinoma*)
- کارسینومای حجرات اپیتل کلیه (*Renal cell carcinoma*)
- سارکوماها (*Sarcomas*)

از نسج منضم، غضروف، استخوان، صفاق، عضله ملسا و اسکلیتی، اوعیه دموی، اوعیه لمفاوی و غشا های مصلی منشأ گرفته اند. بصورت عموم سارکوماها مرکب است از حجرات بسیار پلیومورفیک و دوک مانند بوده. عموماً بزرگ و دارای عاقبت بد هستند.

سارکوما (*sarcomas*) نیوپلازمهای خبیث هستند که منشأ میزودرم دارند مثلاً:

- سارکومای عضله رحمی (*Leiomyosarcoma*)
- سارکومای غضروف (*Chondrosarcoma*)
- سارکومای استخوان (*Osteosarcoma*)
- سارکومای نسج شحمی (*Liposarcoma*) (۴)

نیوپلازم که زیاد تر از یک نوع حجره داشته با عین منشأ جنینی بنام تومور مختلط "یاد میشوند. بهترین مثال آن *Pleomorphic Adenoma* "Mixed Tumors" غدوات لعابیه و *fibroadenoma* ثدیه است.

تومورهای با حجرات و انساج رسیده و نارس با منشأ جنینی متفاوت بنام تراتوماها (*Teratomas*) یاد میشوند که این نوع نیوپلازمها در تخدمان و خصیه عمومیت دارند.

نیوپلازمهای که با بلستوما ختم میگردند مشابه حجرات اصلی رشیمی میباشند مثال:

Medulloblastoma , Hepatoblastoma , Neuroblastoma , Retinoblastoma

نیوپلازمهای خبیث وجود دارند که تومور سلیم معادل شان موجود نیست بنابران با وجود اینکه *oma* در اخیر شان علاوه شده باز هم سلیم نیستند. بطور مثال:

نیوپلازمها ی حجرات لمفاوی (*Gliomas*)، گلیوما ها (*lymphoma*) مانند: گلیوبلاستوما مولتی فارم (*glioblastoma multiforme*) ، اولیگودندرو گلیوما (*astrocytomas*) و استروساکیتوما (*oligodengroliomas*) میگیرند معادل شان تومور سلیم وجود ندارد.^(۴)

جدول ۲-۱: نامگذاری تومورها

<i>Tissue of Origin</i>	<i>(Benign)</i> سلیم	<i>(Malignant)</i> خبیث
دارای یکنوع حجرات پارانشیم		
تومورهای با منشأ میزانشیم		
نسج منضم و انواع آن	<i>Fibroma</i>	<i>Fibrosarcoma</i>
	<i>Lipoma</i>	<i>Liposarcoma</i>
	<i>Chondroma</i>	<i>Chondrosarcoma</i>
	<i>Osteoma</i>	<i>Osteogenic sarcoma</i>
اندوتیلیال و انساج مربوط آن		
او عیه دموی	<i>Hemangioma</i>	<i>Angiosarcoma</i>
او عیه لمفاوی	<i>Lymphangioma</i>	<i>Lymphangiosarcoma</i>
غشای سینویال		<i>Synovial sarcoma</i>
میزو تیلیوم		<i>Mesothelioma</i>
پوشهای دماغ	<i>Meningioma</i>	<i>Invasive meningioma</i>
حجرات خون و لمف		
حجرات خونساز		<i>Leukemias</i>

نسج لمفاوی		<i>Lymphomas</i>
عضلات		
عضله ملسا	<i>Leiomyoma</i>	<i>Leiomyosarcoma</i>
عضله مخطط	<i>Rhabdomyoma</i>	<i>Rhabdomyosarcoma</i>
تومور ها با منشأ اپیتیل		
خشتش فرشی متطابق	<i>Squamous cell papilloma</i>	<i>Squamous cell or epidermoid carcinoma</i>
حجرات قاعدوی و مشتقات جلد		<i>Basal cell carcinoma</i>
غدوات و قناتها پوشیده شد با اپیتیل	<i>Adenoma</i>	<i>Adenocarcinoma</i>
	<i>Papilloma</i>	<i>Papillary carcinomas</i>
	<i>Cystadenoma</i>	<i>Cystadenocarcinoma</i>
طرق تنفسی	<i>Bronchial adenoma</i>	<i>Bronchogenic carcinoma</i>
اپیتیل کلیه	<i>Renal tubular adenoma</i>	<i>Renal cell carcinoma</i>
حجرات کبد	<i>Liver cell adenoma</i>	<i>Hepatocellular carcinoma</i>
اپیلیل متحوله طرق بولی	<i>Transitional cell papilloma</i>	<i>Transitional cell carcinoma</i>
اپیتیل پلاستنا	<i>Hydatidiform mole</i>	<i>Choriocarcinoma</i>
اپیتیل خصیوی		<i>Seminoma</i>
		<i>Embryonal carcinoma</i>
تومور میلانوسیتها	<i>Nevus</i>	<i>Malignant melanoma</i>
نیوپلازم که زیاد تراز یک نوع حجره داشته با عین منشأ ژنی بنا میگردد		
غدوات لعابیه	<i>Pleomorphic adenoma (mixed tumor of salivary origin)</i>	<i>Malignant mixed tumor of salivary gland origin</i>

حجرات ابتدائیکلیه		<i>Wilms tumor</i>
نیوپلازم با زیاد تر از یکنوع حجره با منشأ ژنینی متفاوت		
حجرات گونادها با قدرت تولید زیاد و بقایایی رشیمی	حجرات پخته <i>dermoid , teratoma cyst</i>	حجرات خام <i>teratocarcinoma , teratoma</i>

(۱)

مشخصات نیوپلازم های سلیم و غیر سلیم

بصورت عموم چهار معیار اساسی برای تشخیص نیوپلازم های سلیم و غیر سلیم وجود دارد:

تفriق پذيری و آناپلازی، سرعت رشد، تهاجم موضعی و میتاستاز. متاستاز (Metastases) بهترین مشخصه و بعد از آن تهاجم (*Invasion*) بهترین مشخصه است.

۱- تفريقي پذيری و آناپلازی: اين خاصيت عبارتست از: حدود شbahت شكلی و وظيفوي حجرات توموری به حجرات اولیه پرانشیم که ازان منشاء گرفته اند. سترومادر رشد تومور رول حیاتی دارد ولی در تفريقي تومورهای سلیم از غیر سلیم کمک نمیتواند؛ ولی تراکم نسج منضم قوام يك نیوپلازم را تعیین مینماید. بعضی کانسرها سترومای متراکم و فراوان دارند که بنام دیسموپلازی یاد شده که سبب سختی تومور میگردد. نیوپلازم سلیم متشکل از حجرات خوب تفريقي شده اند که شbahت نزديک به حجرات همانند طبیعي خود دارند. نیوپلازم غیر سلیم از اشكال خوب تفريقي شده الی کاملاً تفريقي نشده متفاوت است. هر قدر تفريقي پذيری بهتر باشد حجرات توموری وظيفه اصلی حجرات همانند طبیعي خود را اجرا میکنند چنانچه حجرات تومورهای اندوکرین خوب تفريقي پذيری نموده هورمونهای مربوط به نسج منشاء خود را افراز میکند. حجرات آناپلاستیک پلیومورفیزم

(تفاوت زیاد در شکل و اندازه) قابل ملاحظه را نشان میدهد و مشخصات سایتولوژیک شان قرار ذیل است:

- ۱ از دیاد اندازه هسته و از دیاد نسبت هسته بر سایتوپلازم (*N/C ratio*).
- ۲ تفاوت در اندازه حجرات و هسته ها (*pleomorphism*).
- ۳ از دیاد محتوی *DNA* هسته و در نتیجه تیره رنگ شدن هسته.
- ۴ ممکن است حجرات غول آسا تشکیل شوند که هم جوار به مراتب بزرگتر بوده دارای چندین هسته باشند.
- ۵ هسته چه های متبارز (*anaplasia*).
- ۶ دیده شدن مایتووز (بخصوص مایتووزها نامنظم و غیرنورمال).

مراحل تغییرات نسجی کرسینوژنیک: متابلازیا (*Metaplasia*) نخستین تغییر حجره نورمال، به نوع متفاوت از آن می باشد. مثلاً در سگرت کشان در اثر تخریشات مداوم اپتیل تنفسی به اپتیل خشت فرشی متطبق تغییر مینماید، چون اپتیل خشت فرشی متطبق توان مقابله با تخریش مداوم را دارد.

در اثر زیاد شدن بینظمی نشوونما و عدم پختگی نورمال نسجی، نسج به دیسپلازیا (*Dysplasia*) معروض میگردد که مرحله قبل از نیوپلازیا است. مثلاً عنق رحم در اثر منتن شدن با *Human Papillomavirus* که درین مرحله هنوز هم قابل برگشت است ولی وقتی که تحول نیوپلاستیک بوجود آید غیر قابل برگشت میگردد.^(۴)

Normal

Metaplasia

Dysplasia



Monoclonal: حجرات نیوپلاستیک تمایل به تکثر مونوکلونال (*Clonality*) دارند، یعنی ساختمان ژنتیک مشابه دارند که نمایانگر منشأ آن از حجرات تغییر شکل یافته نیوپلاستیک است. تکثرات غیر نیوپلاستیک (مثلًاً عکس العمل های التهابی) در اصل حاوی حجرات پولی کلونال (*Polyclonal*) .

۲- نشوونمای تومورها (*Tumor Growth*): بصورت عموم تومور کمترین تفرق شده زیاد ترین نشوونما را دارد. تومورهای خبیث که قدرت تهاجم زیاد دارند در ۱-۳ ماه دوچند میگردند در حالیکه تومورهای سلیم در مدت یک سال نشوونمای نیوپلازم تحت تأثیر فکتورهای میزبان قراردارد مثلًاً هورمون استروژن نشوونمای فبروادنوما (*Breast Fibroadenomas*) و کارسینومای ثدیه و لیومیومای رحم را زیاد میسازد زیرا این حجرات آخذه هایی برای این هورمون دارند. نشوونمای تومور همچنان مرتبط با توان تومور برای توسعه دادن شبکه اوعیه است. فکتورهایی توسط حجرات نیوپلاستیک افزایش میگردد که تشکیل اوعیه جدیده (*Angiogenesis*) و فعالیت فبروبلاست ها را زیاد میسازد.^(۴)

۳- تهاجم موضعی: یک تومور سلیم در محل اولیه بصورت موضعی باقی مانده و مانند تومورهای غیر سلیم نمیتواند ارتشاح نموده و تهاجم یابد. توسط تهاجم موضعی (*local invasion*) تومور مهاجم تمایل به انتشار مستقیم در انساج احاطه کننده مجاور دارد بطور مثال کرسینومای ثدیه تمایل به تهاجم در جلد و انساج عمیقه یعنی عضلات مجاور داشته و کرسینومای عنق رحم به ریکتم و مثانه تهاجم مینماید. نشوونمای حجرات

نیوپلاستیک توسط حجرات همچوار نهی نگردیده و میتوانند بدون وقفه انقسام نموده، اتصالات حجری نداشته و قابلیت کشت و پیوند را دارند. بالمینین (*Laminin*) و فبرونکتین (*Fibronectin*) نسج منضم اتصال یافته، کولازنаз و پروتیاز را افزایش نموده و بدینوسیله تهاجم مینمایند.

۴- متاستاز: متاستاز به معنی کاشته شدن ثانویه تومور در انساج دور دست بدون ارتباط با تومور اولیه است. چهار طریقه برای انتشار تومورها وجود دارد:

۱- از طریق کانالهای لمفاوی: اکثر آوجه مشخصه کارسینوماها بوده و حجرات کانسری به عقدات لمفاوی ناحیوی داخل شده در آنجا جایگزین شده و تشکیل تومورهای ثانوی را میدهد مثلاً تومورهای ثدیه که به عقدات لمفاوی زیر بغل و کرسینومای زبان که به عقدات لمفاوی عنق انتشار مینماید.

۲- از طریق جریان خون (*hematogenous spread*) یا تومورها از طریق وینولها از محل اولی دریناژ میگردند: بطور مثال تومورهای امعا از طریق ورید باب به کبد رفته و در آنجا تومور ثانوی را تشکیل میدهند. در دوران عمومی حجرات توموری در شعریه های ریوی بدام افتاده و متاستاز های ریوی میدهند.^(۱)

۳- از طریق اجوف عضویت (*Transcoelomic seeding*) یا بخصوص در نیوپلازمهای جوف پریتوان و جوف پلورا مثلاً کرسینومای تخدمان از طریق پریتوان (*Trans-coelomic*) انتشار نموده و سبب تشکل چندین متاستاز دیگر در جوف پریتوان میگردد.^(۲)

مقایسه تومورهای سلیم و خبیث

مشخصات	سلیم	خوبی
Differentiation/anaplasia تفریق پذیری / انا پلازی	خوب تفریق شده و ممکن ساخته آن عین نسج اصلی باشد	بعضًا قادر تفریق پذیری بوده و ساخته آن ممکن اکثر بدون شباهت به نسج اصلی باشد
Rate of growth درجه نشونما	معمولًا آهسته و پیشرونده، میتواند توقف و یا هم برگشت نماید، اشکال مایوتیک نادر و نورمال است.	نامنظم ممکن سریع و ممکن آهسته باشد اشکال مایوتیک زیاد و غیر نورمال
Local invasion تهاجم موضعی	دارای سرحد واضح بدون نفوذ در انساج مجاور	تهاجم موضعی دارد و در انساج مجاور نفوذ مینماید
Metastasis متاستاز	ندارد	اکثرًا موجود است بخصوص تومور های بزرگ غیر تفریق شده

اپیدیمو لوژی

اپیدیمو لوژی سرطان تا حد زیادی میتواند به کسب دانش ما، در مورد منشاء سرطان کمک نماید. مطالعه اپیدیمو لوژیک، تاثیرات محیطی، نژادی و فرهنگی خاص را با بروز نیوپلازم های خاص ارتباط میدهد. مشخصات اپیدیمو لوژیک نیوپلازم ها شامل:

کثرت و قوعات (incidence) و میزان مرگ و میر (death rate) است.

بعضًا ممکن است کثرت و قوعات یک نیوپلازم زیاد تر باشد ولی هیچ وقت سبب مرگ نگردد، مانند کارسینومای حجرات قاعده ای جلد (Basal Cell Carcinoma)، از طرف دیگر گلیومای دماغ که یک کانسر نادر است ولی همیشه سبب مرگ میگردد.

طبق احصائیه ای که در ایالات متحده در سال ۱۹۹۷ گرفته شده کثرت و قوعات انواع مختلف کانسرها در مرد ها به ترتیب عبارتند از:

Colon-rectum, Lung , Prostate: Lymphomas و Bladder

در خانمها کثرت و قوعات انواع مختلف کانسرها به ترتیب عبارتند از: *Colon-, Breast, Lymphomas و Endometrium, Lung, rectum*

میزان مرگ و میر که از همین منبع اخذ گردیده در مرد ها به ترتیب قرار ذیل را پورداده شده است: *Lymphomas و Pancreas, Colon-Rectum, Prostate, Lung*

در خانمها میزان مرگ و میر به ترتیب چنین است: *Colon-Rectum, Breast, Lung, Pancreas و Ovary*

معلومات داده شده نمایانگر آنست که کانسرهای پروستات و ثدیه، نظر به کانسرهای ریه و پانکراس بسیار تابع تداوی هستند. موثریت تداوی در سرطانها به (پنج سال زنده ماندن) سن جشن میگردد.

در امریکا و قوعات یکتعداد کانسرها رو به ازدیاد است مثلاً سرطانهای ریه و بر عکس تعدادی دیگر در حال کم شدن است مثلا سرطان معده. پس ازدیاد و قوعات ازیک محل تا محل دیگر و ازیک نژاد تا نژاد دیگر تحت تأثیر فکتورهای محیطی قراردارد.

مهم است به یاد داشته باشیم که و قوعات کانسرها نظر به سن متفاوت است بطور مثال: کانسر خصیه و مرض هوچکن (*Hodgkin's Disease*) (زیاد تر در مرد های جوان، در صورتیکه سرطان پروستات در مرد های مسن ترا واقع میگردد. و لوکیمیا و تومورهای دماغی در اطفال نظر به دیگر انواع تومورها زیادتر دیده میشود.)^(۴)

عوامل جغرافیایی: تفاوت های جغرا فیای منشاء ژنتیکی نداشته بلکه دارای منشاً محیطی هستند. عوامل محیطی در اکثر سرطانها رول تعیین کننده دارند. چنانچه دیده شده است که سرطان ثدیه در خانمهای امریکایی نظر به جاپانی زیادتر است ولی سرطان معده در مرد های جاپانی زیادتر است نظر به امریکایی ها است.

عوامل کرسینوژن محیطی در محیط اطراف ما: در غذا، عادات شخصی (سگرت و الکول) و حتی در نور خورشید که مارا احاطه نموده وجود دارند.

سن: اشخاص مسن تر زمینه مساعد تری برای نشوونمای سرطانها دارند، امکان ابتلا به سرطان با ازدیاد سن(۵۵-۷۵) زیاد تر شده در سنین بعد از ۷۵ امکان بروز آن کمتر شده می‌رود. مهم است به یاد داشته باشیم که وقوعات کانسرها نظر به سن متفاوت است بطور مثال: کانسر خصیه و مرض هوچکن (*Hodgkin's Disease*) زیاد تر در مرد های جوان، در صورتی که سرطان پروستات در مرد های مسن تر واقع میگردد. لوکیمیا و تومورهای دماغی در اطفال نظر به دیگر انواع تومورها زیاد تر دیده میشود.^(۴)

تعداد کمی از سرطانها باعث مرگ و میر در اطفال میگردند. ۱۰٪ مرگها در اطفال کمتر از ۱۵ سال از سبب لوکیمیاها، لمفوماها، تومورهای سیستم عصبی و سرکوم استخوان اند.

ارثیت (*Heredity*)

تحقیقات نشان داده است که در پیدایش تعداد زیادی از کانسرها، به علاوه تاثیرات محیطی، عوامل ارثی نیز رول دارند.

سندروم های ارثی، شامل چند نوع کانسر شناخته شده است، که در آن وراثت یک ژن واحد جهش یافته، خطر ایجاد تومور را در شخص چندین مرتبه بالا میبرد. استعداد ابتلا به این نوع تومورها نمونه بارز اتوزومی غالب وراثت را نشان میدهد. از جمله ریتینو بلاستوما ی فامیلی(*familial Retinoblastoma*) برجسته ترین مثال آنست. تقریباً ۴۰٪ ریتینو بلاستوم ها خانوادگی اند. که ژن انحطاط دهنده تومور (*cancer suppressor gene*) در پتوژنیز این تومور دخیل میباشد. پولیپوز فامیلی (*familial adenomatous polyposis*) یک تشوش ارثی است. اشخاصی که جهش اوتوزومی غالب آنرا به ارث میبرند در زمان تولد، یا مدتی بعد از آن دارای تعداد زیادی از ادینوم در کولون بوده که در ۵۰ سالگی به کرسینوما مبدل خواهد شد.

تعداد کمی از تشوشات اوتوزومی مغلوب وجود دارند که با ناپایداری کروموزومی یا مشخص میگرددند مانند (*Xeroderma pigmentosum*) که در آن نقص در ترمیم DNA وجود دارد.

تشوشت پری نیوپلاستیک (*Preneoplastic*):

یک تعداد حلالی وجود دارند که استعداد ابتلا به سرطان را افزایش میدهند:

- سیروز کبدی، خطر ابتلا به هیپاتو سیلولر کرسینوم را زیاد میسازد.
- هیپرپلازی اتیپیک اندو متر سبب ازدیاد امکان خطر سرطان اندو متر میگردد.
- دیسپلازی مخاط برانش ها در اشخاص سگرتی که امکان ابتلا به کرسینوم برانکوژنیک را زیاد میسازد.
- گستربت مزم من اتروفیک خطر سرطان معده.
- السراتیو کولاکیس خطر سرطان کولو ریکتل.
- لوکوپلاکی خطر *squamous cell carcinoma* را بالا میبرد.

تغییرات مالیکولی در تولید سرطان (*carcinogenesis*)

آسیب ژنتیکی غیر کشنده در محور *carcinogenesis* قرار داشته این چنین تخریبات ژنتیکی (*mutation*) ممکن است در اثر عوامل محیطی؛ از قبیل مواد کیمیاولی، تشعشعات، ویروسها و یا هم در اثر روراثت بوجود آمده باشد. اصطلاح محیطی "درین متن شامل نواصی هستند که اسباب شان عوامل خارجی و یا محصولاتی که در اثر میتابولیزم بعضی مواد در داخل عضویت تولید میگردند باشد. ایجاد تمام جهش ها در اثر عوامل محیطی نبوده بلکه یک تعداد شان خود بخودی و یا اتفاقی نیز بوده میتوانند.

تومور عبارت از توسعه مجموعه حجراتی است که از یک حجره پیشقدم که متحمل تخریب ژنتیکی (mutation) گردیده منشاً گرفته باشد لذا تومورها مونوکلونال (monoclonal) هستند.

در تولید امراض سرطانی آسیب چهار گروپ از ژنها: ژن‌های تنظیم کننده طبیعی یا اژتهای تنبیه کننده نشوونما (protooncogenes), نهی کننده‌های نشوونما (tumor suppressor genes), ژن‌های که مرگ حجری را تنظیم مینمایند و ژن‌های که در ترمیم DNA دخیل هستند رول مهم دارند.. در دهه‌های ۱۹۸۰-۱۹۹۰ صد‌ها ژن مرتبط با سرطانها کشف و شناسائی شده‌اند.

چنانچه ممکن است تغییرات (Mutations) در ژن انحطاط دهنده تومور (Tumor Suppressor Gene TP53) مانند واقع شود که در نتیجه ژن مذکور نتواند نشوونما را کنترول نماید اکثریت تومورها از طریق این میخانیکیت بوجود می‌آیند.

در بعضی واقعات تغییرات در ژن‌های که نشوونما را کنترول نموده (Proto-Oncogenes) و در اثر تغییر به ژن تومورزا (Oncogenes) (تبديل می‌شوند، بوجود می‌آید. ژن مذکور در اثر تغییرات نقطوي چون تغییر محلها (Translocations) و یا تقویت (Amplification) به نیوپلازم تبدیل می‌شود. یک مثال آن لوکیمیای مزمن ناشی از حجرات میلوئید مخ عظم است (Chronic Myelogenous Leukemia (CML)) است که عبارت از تکثر سرطانی کریوات سفید خون بوده و تمام واقعات آن دارای کروموزوم فیلادلفیا اند که یک تغییر محل یا Translocation در بین کروموزوم ۹ و ۲۲ است.

در حدود ۱۵-۲۰٪ کانسرهای انسانی با فعالیتهای مولد تومور ارتباط دارد. ژن مولد تومور یا Oncogene (ras) که یک ژن تغییر یافته است در اکثر تومورهای انسانی یافت گردیده است.

ویروسهای اونکوژن باعث تولید تومور شده، مثلاً ویروسهای حاوی RNA مانند Human T-Lymphotropic Viruses (HTLV's)

فکتورهای نشوونما مانند *Epidermal Growth Factor (EGF)*، فکتور نشوونما مشتق شده از صفيحات دموی (*PDGF*)، فکتور منبه کولونی-۱ (*CSF-1*) و فکتور نشوونمای تغییر شکل دهنده (*TGF-alpha*) نشوونمای تومور را تنبیه می‌کنند.^(۴)

اسباب نیوپلازم (*Causes of Neoplasia*)

منشأ اصلی اکثر نیوپلازمها مبهم است ولی بصورت عموم میتوان اسباب نیوپلازم را به سه گروپ تصنیف نمود:

۱- مواد کیمیاوی ۲- اشعه ۳- عوامل ویروسی و میکروبی.

اسباب محیطی

(*Chemical Carcinogenesis*)

این ترکیبات دارای ساختمان‌های فوق العاده متنوع بوده و شامل مواد طبیعی و صنعتی هستند:

بعضی ازین مواد مستقیماً کرسینوجن (*carcinogen*) بوده در حالیکه تعدادی دیگر (procarcinogen) اند یعنی، بعد از تغییرات میتابولیک فعال می‌گردند.

عوامل که برای کرسینوجن شدن ضرورت به تغییر میتابولیک ندارند کرسینو جنهای ضعیفی بوده ولی ازین سبب دارای اهمیت میباشند که بعضی از آنها ادویه اند که در تداوی سرطانها بکار می‌روند و میتوانند سبب لوکیمیا شوند.

عواملی که نیاز به تغییر میتابولیک دارند عبارتند از تعدادی از قوی ترین کرسینو جنهای کیمیاوی

که فعالیت غیرمستقیم دارند عبارتند از:

هایدروکاربنهای چند حلقه‌ای (*Polycyclic Hydrocarbons*) که در طی کباب کردن گوشت از چربی‌های حیوانی تولید می‌شوند و در ماهی‌های دودی نیز یافت می‌شوند،

بنزوپیرین که از احتراق تنباکو حاصل میگردد، (Aromatic Amines) مانند بنزدین و نفتایل امین (Naphthylamine و Benzidine) که در کارگران صنعت چرم و رنگ باعث سرطان مثانه گردیده، Azo Dyes برای رنگ دادن اغذیه استفاده میگردد، افلاتوکسین در میوه جات خشک که بصورت صحیح حفاظت نشده اند و نایترس امین (Nitrosamines)، غذاهای حفاظت شده در آب نمکی.

میخانیکیت عمل کارسینوجنهاي کیمیاوي:

به علت اینکه تغییرات سرطانی از جهش ها ناشی میشود، معلوم گردیده که اکثر کارسینوجنهاي کیمیاوي سبب جهش میگردند. تمام کرسینوجن های کیمیاوي (electrophiles) شدیداً تعامل دهنده هستند که با RNA، DNA و پروتینهاي حجروي تعامل مینمایند. گرچه ممکن است هر ژني هدف این کرسینوجنها قرار گيرد، ولی اهداف مهم کرسینوجنهاي کیمیاوي؛ انکوژنها و سرکوب کننده های توموري است.

- خاصیت کرسینوجنی بعضی از مواد کیمیاوي توسط عواملی که خود به تنهايی فعالیت تغییر شکل دهنده نداشته و یا فعالیت کمی دارند تقویت میشود این عوامل تقویت کننده بنام (Promotor) یا پیش برنده یاد میشوند. بسیاری از مواد کیمیاوي ضرورت به این عوامل ندارند.

تشعشع: اشعه صرف نظر از منبع آن بطور مثال شعاع ماورای بنسن و ارتباط آن با سرطانهاي جلد، تشعشع اشعه گاما و ارتباط آن با لوکیمیا، کانسرتیروئید، ریه، کولون، و ثدیه واضح گردیده است.

تداوي با اشعه شدیداً انکوژن بوده و این تاثیر آن مربوط قابلیت تولید جهش در ژن ها است. اشعه سبب trans location و به تناسب کمتر سبب جهش نقطه ای میشوند. اشعه ایکس (X-Ray) سبب سرطانهاي جلدی و لوکیمیای میلوئید حاد و مزمن شده میتواند.

مواد رادیواکتیو در کارگران معادن یورانیوم و رادیوم سبب ایجاد کانسرهای استخوان گردیده است. انفجارات بم اتمی در شهرهای هیروشیما و ناگاساکی سبب ایجاد کانسرهای جلد، لوکیمیا و کانسر عظام و به تناسب کمتر کانسر تایراشد و ثدیه در طی ۵-۲۵ سال نزد کسانی که به آن معرض شده بودند، گردیده است. (۴)

ویروسهای انکوژنیک حاوی RNA:

مطالعه ریترو ویروسهای انکوژن با دو میخانیکیت حجرات را تغییر شکل میدهد. یکتعدادشان بنام ویروسهای تغییر شکل دهنده حاد (acute transforming viruses) یادشده و تعدادی دیگر ازین ویروسهای تغییر شکل دهنده مزمن یاد میشوند.

: Human T-Cell leukemia Virus type I (HTLV-1)

این ویروس با پیدایش نوعی از لوکیمیای حجرات T در ارتباط است. این ویروس مانند ویروس ایدس تمایل به منتن ساختن حجرات CD4+T دارد و انتقال آن از طریق نزدیکی جنسی، انتقال خون و شیر مادر صورت میگیرد.

این ویروس ژنهای سایتوکینها و آخذه‌های شان در حجرات T منتن را فعال نموده، که در نتیجه، تاثیر این سایتوکینها از دیاد حجرات T تنبیه گردیده، در اول حجرات بوجود آمده، پولی کلونال بوده ولی حجرات مذکور در معرض خطرجهش ثانویه قرار داشته، سبب رشد یک نوع لوکیمیای مونو کلونال میگردد.

کانسرهای مرتبط با وظیفه

نوعیت استفاده و وقوعات	محل کانسر	فکتورها
در تولیدات ذوب فلزات، لوازم برقی، ادویه حشره کش، ادویه نباتات و ادویه ضد فنگس	skin, Lung hemangiosarcoma	Arsenic واجزای ارسنیک
از سبب ضد آتش، ضد حرارت و ضد	mesothelioma; Lung	Asbestos

	<i>gastrointestinal tract • stomach,(esophagus large intestine)</i>	اصطکاک در سابق زیاد مورد استفاده داشت.
<i>Benzene</i>	<i>Hodgkin ,Leukemia lymphoma</i>	در حکاکی صنعت رابر، خشکه شوبی و دمحصولات پاک کننده
<i>Beryllium and beryllium compounds</i>	<i>Lung</i>	در مواد سوخت اسلحه، تولیدات هستوی، انرژی اتمی
<i>Cadmium and cadmium compounds</i>	<i>Prostate</i>	حاوی ماده رنگه زرد رنگ و فاسفورس، دربتریها، عیار فلزات و پوششهای فلزی
<i>Chromium compounds</i>	<i>Lung</i>	اجزایی عیار فلزات، رنگها، پگمنتها، مواد حفاظتی
<i>Ethylene oxide</i>	<i>Leukemia</i>	مواد پخته کننده و رساننده میوه جات، در راکتها و مركبات کیمیاوی استفاده میشود مواد پاک کننده تکه باب و مواد تعقیم کننده شفاخانه ها
<i>Nickel compounds</i>	<i>lung,Nose</i>	در سیرامیک، بتريها ويلدنگ کاري، فلزات بدون زنگ و نکل
<i>Vinyl chloride</i>	<i>liver,Angiosarcoma</i>	مواد سرد کننده، چسباننده برای پلاستیک باب

(۱)

و بروسهاي انکوژني حاوي : *DNA*چهار وirus *DNA* دار: *Human Papillomavirus (HPV)*ارسينوماهای عنق رحم و پپیلوماهای خشت فرشی نواحی مقعدی- تناسلی، *-Epstein-**Barr Virus (EBV* وirus هیپاتیت *B*) (سبب برکیت لمفو ما) *Burkitt's Lymphoma*)

(*HBV*) در تولید کارسینومای حجرات کبدی و هرپس ویروس انسانی نوع ۸ (*HHV-8*) که سبب (*Kaposis sarcoma*) میگردد مورد توجه قرار گرفته است.

تأثیرات نیوپلازی بالای عضویت

هر تشکل جدید یا نیوپلازم نیاز به ارزیابی دقیق دارد؛ حتی یک نیوپلازم سليم هم ممکن است عوارض جانبی زیادی بالای میزان وارد نموده و سبب خامت و مرگ و میر گردد. درین بحث بالای چند موضوع بحث خواهد گردید:

- ۱ اثرات تومور بالای عضویت میزان
- ۲ درجه بندی و مرحله بندی کلینیکی
- ۳ تشخیص لبراتواری

تأثیرات کتله بالای میزان:

اگر چه تومورهای خبیث خطرات جدی تری را نسبت به تومورهای سليم متوجه میزانند؛ با آنهم هر دو نوع تومور میتوانند سبب ایجاد مشکلات بنابر دلایل ذیل گردند:

- ۱ موقعیت و وارد نمودن فشار بالای ساختمانهای مجاور.
- ۲ تشوش در فعالیت وظیفوی از سبب تولید هورمونها.
- ۳ خونریزی و مداخله انتان، وقتی سبب تولید قرحت گردد.
- ۴ ایجاد اعراض حاد از سبب بوجود آمدن تمزق و انفرکت در تومورها.

ممکن است در قسمتهای مهم (مثلًا طرق هوایی، عصب، اوعیه دموی و اعضای مجوف) تهاجم نموده سبب بندش مجراء، تخریب، احتشام و مداخله انتان در آنها گردد. محل تومور در تومورهای سليم و خبیث اهمیت حیاتی دارد؛ چنانچه یک ادینوم کوچک یک سانتیمتری هیپوفیزی میتواند نسج طبیعی غدوی مجاور آنرا تحت فشار قرار داده و تخریب نماید و منجر به کاهش وظیفوی هیپوفیز گردد. یک لیومیوما ۵٪ سانتیمتری در

جدار شریان کلیوی منجر به اسکیمی کلیه و هایپرتنشن جدی شود و یک کرسینوم نسبتاً کوچک در داخل مجرای مشترک صفراوی ممکن است انسداد کشنده مجرای صفراوی را در پی داشته باشد.

تومورهای سلیم و خبیث که از غدوات اندوکرین منشاء میگیرند سبب تولید هورمون مر بوط میگردند؛ چنانچه ادینوما و کرسینوما که از حجرات بیتایی جزاير لانگر هانس منشاء میگیرند اکثرآ سبب هایپر انسولینیمی میگردند، که بعضاً حتی سبب مرگ میگردد. تخریب ناحیوی: تهاجم یا وارد شدن فشار بالای سطوح اپیتل و مجاري او عیه منجر به تقرح، خونریزی و انتان میگردد.^(۱)

ضعف و ناتوانی (*cancer cachexia*): چون حجرات توموری فکتور نکروز دهنده تومور را افزای میکنند و درنتیجه آن میتابولیزم نورمال تغییر نموده بی اشتہایی بوجود آمده شخص مقدار کافی کالوری را گرفته نمیتواند، بناءً به کاشکسی مصاب میگردد. در صورتیکه یک انتان مداخله نماید باعث تضعیف بیشتر میزان شده؛ معمولاً بین مقدار حجم و اندازه و انتشار کانسر و کاشکسی هماهنگی موجود است^(۱).

سندروم پارا نیوپلاستیک:

شناخت سندرومهای پارا نیوپلاستیک مهم است چون:
ممکن است اولین اعراض یک نیوپلازیم نهفته باشند.

ممکن است نمایانگر مشکلات سریری بوده و حتی کشنده باشند.

سندروم پارا نیوپلاستیک متنوع بوده در تومورهای مختلف دیده میشوند: معمولترین آنها سندروم هایپر کلسیمی، هایپو گلایسیمی، سندروم کوشنگ و اندوکارдیت ترومبوتیک غیر باکتریایی که اکثرآ کانسر برونکو ژنیک، کانسر ثدیه و کانسرهای هیماتولوژیک همراه با این موارد و سندرومهای دیگر میباشند.

تولید هورمون و یا مواد دیگر میتواند تأثیرات ناگوار بالای عضویت داشته باشد مثلاً بعضی تومورهای ریه که *ACTH*، کارسینومای کلیه که اریتروپویتین و تومور حجرات جزایر پانکراس که انسولین را تولید میکنند. این تأثیرات تومورها را بنام سندروم پارانیوپلاستیک "Paraneoplastic" یاد میکنند.

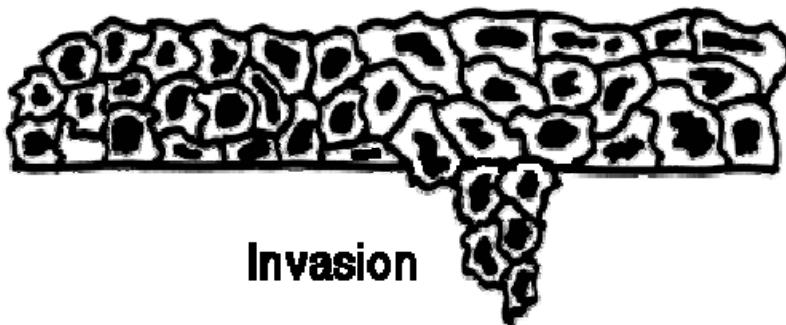
باید تذکر داد که *Hypercalcemia* که اکثرًا از تأثیر متاستاز تومور در استخوان و منحل شدن استخوان (*Osteolysis*) است سندروم پارانیوپلاستیک نمیباشد. (۱)

تعیین مرحله (Staging) نیوپلازمهای خبیث

انتشار موضعی، ناحیوی و به فاصله دور تعیین کننده انذار تومور و تداوی آنست. چندین طریقه برای تعیین مرحله تومورها وجود دارد که سیستم *TNM* زیادترین مورد استفاده را دارد و شامل: انتشار تومور (*Tumor spread*) مصابیت عقدات لمفاوی (*distant Metastases*) و موجودیت میتاستاز (*regional lymph Node*) ناحیوی میباشد. با وجود پیشرفت‌های زیاد در تکنیک‌های تشخیصی بازهم تعیین دقیق مرحله تومور در تعیین انذار آن رول تعیین کننده دارد. (*Staging*) همراه با معاینات هستو پتا لوژیک، رادیوگرافیک و ارزیابی کلینیکی صورت گرفته و در پلان نمودن تداوی رول مهم دارد. بطور مثال اجرای میتوود (*Staging*) در کانسر ثدیه قرار ذیل است:

T0 شدیه بدون تومور *N0* عقدات زیر بغل مصاب نیستند. *M0* بدون میتاستاز *T1* افت موضعی < ۲ سانتیمتر *N1* عقده مصاب ولی آزاد است *M1* میتاستاز قابل اثبات است.

T2 آفت ۵-۲ سانتیمتر *N2* عقده مصاب ثابت است. *MX* میتاستاز مشکوک است. *T3* آفت > ۵ سانتیمتر *N3* عقدات ناحیوی همان سمت مصاب اند. *T4* جلد و صدر مصاب اند. (۳/۷۲)



(در لاتین به معنی *In-Situ*
 محل اصلی) خباثت در
 اپیتل محدود بوده بدون
 عبور از غشای قاعدگی

۱- تهاجم کوچک
(*Microinvasion*)

خباثت در اپیتل فقط در تحت نقطه اصلی از طریق غشای قاعدگی
 ۲- تهاجم موضعی (*Local Invasion*) انتشار در عضو اصلی یا در ساختمانهای
 مجاور.

۳- متاستاز موضعی (*Local Metastases*) انتشار از طریق عضو اصلی در دیگر
 اعضای غیر مجاور و عقدات لمفاوی مربوط عضو اصلی.
 متاستاز به فاصله (*Distant Metastases*) انتشار در اعضای دیگر و عقدات لمفاوی به
 فاصله دور. (۴)

درجه بندی نیوپلازم ها (*Grading of Neoplasms*)

درجه بندی نیوپلازم ها بر اساس درجه تفریق پذیری (*differentiation*) (شان و درجه عدم
 وصفی بودن یا (*atypia*) گذاشته شده یعنی تا چه حد نیوپلازم به نسج اصلی شباهت دارد.

۱. خوب تفریق شده (*well-differentiated*) بسیار مشابه نسج اصلی است.
۲. متوسط تفریق شده (*moderately differentiated*) تا اندازه ای مشابه نسج
- نورمال است.
۳. کمتر تفریق شده (*poorly differentiated*) بسیار کم شباهت به نسج نورمال دارد.
۴. تفریق ناشده (*anaplastic*) در ماهیت خود شباهت به نسج نورمال ندارد.

مرحله گذاری و درجه بندی هر دو برای تصنیف نیوپلازم های خبیث به خاطر تعیین تداوی مناسب و تعیین انذار آنها صورت میگیرد. بصورت عموم بلند ترین درجه و بلند ترین مرحله بدترین انذار را دارد.

تشخیص نیوپلازمها

سایتولوژی: ساده ترین و زودترین پروسه بوده، توسط طریقه های *Fine Needle*، تراش کردن از طریق اندوسکوپ، کشیدن مایعات جمع شده در اجوف پلورا *Aspiration* و پریتوان توسط سوزن و تهیه *Pap Smear* گرفتن بیوپسی: گرفتن پارچه کوچک نسجی از طریق اندوسکوپ و یا در صورت ضرورت پارچه های بزرگتر از طریق قطع کردن.^(۴) منظره نیوپلازمها (*Appearances of Neoplasms*)

مارا متوجه تکثر غیر نیوپلاستیک نسج منضمی که در ارتباط با نیوپلازم قرار داشته و به تومور قوام سخت و لیفی "Scirrhous" میدهد و ممکن است باعث تغییر شکل انساج احاطه کننده گردد، میکند.

نیوپلازم ممکن است گاهی مشابه نسج اصلی باشد ولی همیشه اینطور نیست. کتله های بزرگتر تمايل به نکروز مرکزي دارند. متاستاز معمولاً ولی نه همیشه مشابه تومور اصلی است.

تومور اصلی معمولاً یک کتله منفرد در محل اولیه خویش بوده در صورتیکه کتله های متعدد در یک عضو نمایانگر متاستاز است.^(۴)

محدودیت در تشخیص

اشتباه در سمپل گیری: بعضًا ممکن است سمپل از ناحیه *Desmoplastic* تو مور گرفته شود و یا هم امکان دارد که از نسج التهابی اطراف تومور باشد که درین صورت نمایانگر نیوپلازم نمیباشد.

سمپل گرفته شده باید از خشک شدن، و خراشیدگی حفاظت شده در تثبیت آن از تثبیت کننده های مناسب استفاده شود و در فرستادن آن تأخیر صورت نگیرد.

تشخیص های ضمنی با معاینات هستولوژیک: *Flow Cytometry* یا *Cytophotometry* برای مطالعه اندازه حجرات، قابلیت حیات و مطالعة نوکلئیک اسید حجرات صورت میگیرد. بصورت عموم تومورهای که تعداد نورمال کروموزومها را ندارند انذار خراب دارند. معاینات *DNA* زمینه شناخت انکوژن یا بروز قطعات بزرگ ژنوم را فراهم ساخته و در تشخیص تفریقی تومورهای که از سایر جهات مشابه اند از آن استفاده میشود.

Immunohistochemistry: برای تشخیص مواد افزایش دهنده بخصوص تومورها مانند انتی ژن بخصوص پروستات و انتی ژن لوکیمیا و کراتین بکار میروند.

تشخیص مارکرهای تومور در سیروم: *Carcinoembryonic Antigen (CEA)*، *Human Chorionic Gonadotropin (HCG)*، *Alpha -Fetoprotein (AFP)*، *Matasfane تمام اینها حساس نمیباشند.* *Prostatic Acid Phosphatase (PAP)*

فصل هفتم

امراض ژنتیک و اطفال

معلومات عمومی در مورد اصطلاحات ژنتیکی و میوتیشن

تشوشهای ژنتیکی وسیع تراز آنست که تخمین زده شده است، کثرت و قوعات آن در حدود ۲۷۰ فی هزار تخمین زده شده که این رقم نه تنها شامل تشوشهای کلاسیک ژنتیک است؛ بلکه کانسرها و امراض قلبی و عایی که علت عمدۀ مرگ و میر در کشور های غربی را تشکیل داده و ژنتیک دران سهم عمدۀ دارد را نیز در برابر میگیرد. امراض قلبی و عایی مانند اترو سکلیروزیزو و هایپر تنسن نتیجه، مداخله مشترک محیط و ژنتیک است. و اکثر کانسرها معلوم گردیده که از اثر تجمع میوتیشن‌ها در حجرات سوماتیک بوجود میآیند. اکمال و ترتیب ژنوم انسانی ما را قادر به دانستن امراض ژنتیک میسازد. طوریکه معلوم گردیده، انسانها در حدود سی هزار ژن دارند.. قابل تذکر است که از اتحاد ۳۰۰۰ ژن میتواند زیاد تراز ۱۰۰۰۰ پروتئین ساخته شود، به علاوه مطالعات اخیر نشان میدهد که از اتحاد پروتئین‌های مختلف پیتید‌های میتوانند بوجود آیند که در ساختمان ژنها پیش‌بینی نشده باشد. شناخت ژنوم انسانی ما را قادر به

تفکیک امراض اکتسابی و ژنتیکی میسازد، چون در نهایت تمام امراض باعث تغییرات ژنتیکی گردیده میتوانند. با اكمال طرح ژینوم یک اصطلاح جدید بنام ژینومیکها (genomics) در فرهنگ طبی زیاد گردید. از آنجائیکه ژنتیک مطالعه یک یا چند ژن و تاثیرات فینوتایپیک آنست ژینومیکها مطالعه تمام ژنها ی ژینوم و ارتباطات شان را در برمیگیرد. معاینه تنظیم میکروسکوپیک (DNA microarray) تومورها یک مثال عالی استفاده کلینیکی ژینومیکها میباشد. همچنانکه مطالعه ژینوم باعث باز کردن گره‌ها و آشکار شدن تداخل چندین ژن با فکتورهای محیطی در امراض مغلق چند فکتوری گردیده است. چندی قبلاً فکر میشد که انتنانات میکروبی کاملاً تحت تاثیر محیط قرار دارد، اما اکنون مشخص شده است که ساختمان ژنتیکی شخص میتواند پاسخهای معافیتی واستعداد ابتلاء به این امراض را تحت تاثیر قرار دهد. (۱)

ارثی (hereditary)، فامیلی (familial) و ولادی (congenital) : اختلالات ارثی شخص از یکی از والدین منشا گرفته و توسط گمیتها از نسل دیگر انتقال نموده میتواند ازین سبب بنام امراض فامیلی نیز یاد میگردد. امراض ولادی دلالت بر امراض میکند که در هنگام تولد موجود باشند؛ باید دانست که تعدادی از امراض ولادی ژنتیک نمیباشند مانند سفلیس ولادی و تعدادی از امراض ارثی استند که در هنگام تولد موجود نبوده در سالهای بعدی متبارز میگردند. (۱)

میوتشن‌ها: عبارتست از؛ تغییر همیشگی در DNA جهش‌های که در حجرات جنسی بوجود آمده باشند به فرزندان انتقال نموده و ممکن است سبب امراض ارثی شوند. جهش‌های حجرات سوماتیک به فرزندان منتقل نمیگردند اما از نظر ایجاد سرطانها و بعضی از سوء اشکال ولادی اهمیت دارند.

جهش های نقطه ای: عبارت از تبدیل یک امینو اسید نوکلئوتایدی با امینو اسید دیگر بوده و در نتیجه سبب تغییر کد ژنیتیکی میگردد مثال خوب آن پیدایش انيمی داسی شکل است.(۱)

جهش ژن واحد به سه طریقه ذیل به ارت برده میشود:

تشوشهات قانون مندل

میوتشن و نواقص ژنها از قانون مندل پیروی میکنند، بنابرین امراض بوجود آمده ازان را بنام اختلالات مندلی یاد مینمایند، که تعداد آن تا حالابه پنجهزار (۵۰۰۰) رسیده و مجموعاً ۱٪ از اشخاص کاهل و ۲-۸٪ اطفال داخل بستر را تشکیل میدهد. که در جدول ۷-۱ بعضی از اختلالات مهم آن لست گردیده است. معمولاً بروز تاثیرات نواقص ژن واحد به سه طریقه ذیل بیان میگردد:

(*autosomal recessive*), اتوزومی مغلوب (*autosomal dominant*)، اتوزومی غالب (*dominance*) و ابسته به *X*, ولی باید دانست که در بعضی حالات تاثیرات هردو ژن در یک جوره کروموزوم بصورت *heterozygous* میتواند ظهر نماید، که این حالت را *codominance* یاد مینمایند، که انتیجن های گروپ خون و مالیکول های سازگاری نسجی بهترین مثال ارثی است. با اینکه تشوشهات مندلی به اساس طرز انتقال آن تصنیف شده اند.(۱)

جدول ۷-۱ شیوع اختلالات انتخابی ژن واحد در نوزادان

اختلال	میزان شیوع تخمین زده شده
اتوزومی غالب هایپر کولستROLیمی فامیلی	یک در ۵۰۰
امراض پولی کیستیک کلیه	یک در ۱۲۵۰

یک در ۲۵۰۰	مرض هنتینگتون
یک فی ۵۰۰۰	<i>Hereditary spherocytosis</i>
ادر ۲۰۰۰	مارفان سندروم (Marfan syndrome)
یک در ۲۵۰ (سیاه پوستان امریکائی)	اتوزومی مغلوب
یک فی ۲۰۰ (سفید پوستان)	انیمی داسی شکل
یک در ۳۰۰ (یهودیان امریکا)	سیستیک فبروزیز
یک در ۱۲۰۰	<i>Tay-Sachs disease</i>
یک در ۲۵۰۰	فینیل کیتون یوریا
یک در ۵۰۰۰	میکو پولی سکرائیدوزیز (تمام انواع آن)
یک در ۵۷۰۰	امراض ذخیری گلایکوچن (تمام انواع)
یک در ۷۰۰۰	گلکتوزیمیا
یک در ۱۰۰۰	وابسته به X
	دیستروفی عضلي دوشين
	هیموفیلیا

(۱)

اختلالات اتوزومی غالب

اختلالات اتوزومی غالب در حالت هیترو زایگوت ظاهر میگردند؛ بنابرین حداقل یکی از والدین شخص مريض مبتلا ميباشند. افراد مذکرو منث هردو مبتلا گردیده و هردو ميتوانند مرض را منتقل نمایند. بعضی از مريضان که اختلال اتوزومی غالب دارند، والدین شان مبتلا نبوده و تشویش در ايشان از اثر جهش هاي جديدي که در ژن که تخمه يا سپرم را مبتلا نموده بوجود آمد، درين صورت خواهان و برادران شان مبتلا نمیباشند.^(۱)

(۱)

اختلالات اتوزومی مغلوب

و سیع ترین گروپ تشوشات مندلی را تشکیل میدهند و وقتی رخ میدهند که هر دو آلل در مکان معین ژنی جهش یابند. با اوصاف ذیل مشخص میگردند:

معمولًاً والدین مصاب نمیباشند، اما ممکن است خواهران و برادران مرض را نشان دهند. امکان ابتلای خواهران و برادران یک در چهار (۲۵٪) است.

اختلالات وابسته به X : تمام اختلالات مرتبط به جنس وابسته به X است. تا کنون هیچ مرضی وابسته به Y شناخته نشده است، تنها صفتی که روی کروموزوم Y میتواند قرار داشته باشد گوش های پر موی میباشد. اکثربیت اختلالات وابسته به X وابسته به X مغلوب میباشند که نمونه های ذیل آن دیده میشوند:

توسط زنان هیترو زایگوت حمل و صرفاً به پسران منتقل میگردند. مرد مبتلا اختلال را به پسران منتقل نمیکند اما تمام دختران حامل استند. پسران هیترو زایگوت ۵۰٪ امکان دریافت ژن جهش یافته را دارند.

امراض مرتبط به X غالباً بسیار کم است مرض به ۵۰٪ پسران و دختران زن هیترو زایگوت انتقال نموده، مرد مبتلا نمیتواند مرض را به پسران خود منتقل نماید ولی تمام دختران مبتلا هستند نمونه آن ریکتزم مقاوم به ویتامین دی است. (۸)

امراض ارثی چند فکتوری

امراض اند که در نتیجه ترکیب تاثیرات دو یا چند ژن با عوامل محیطی بوجود میآید. عوامل محیطی در ایجاد این امراض رول مهم دارند چنانچه حتی دو گانگی های که از یک اووم بوجود آمده ولی در شرایط مختلف نشونما نموده باشند، ممکن است به خاطر تأثیرات تغذیه ای یا محیطی، قدرهای متفاوتی داشته باشند.

هر قدر تعداد ژنهای ناقص زیاد تر باشد مرض شدید تر میباشد. و ارثیت شان تابع قوانین مندل نمیباشد. امراض ارثی مولتی فاکتوریال در بسیاری از خصوصیات فزیالوژیک انسان (مثل قد، وزن، فشار خون، رنگ مو) نقش دارد. یک صفت فزیالوژیک مولتی فاکتوریال میتواند به وسیله تاثیر تقویتی دو یا چند ژن با اثر انداز ایجاد و توسط عوامل غیر ژنتیکی محیطی متأثر گردد. (۸)

تشوشات سایتو جنتیکی

عبارت از تغییراتی هستند که با تهیه کریوتایپ و توسط میکروسکوپ عادی میتوان آنرا مشاهده نمود. این تشوشات بسیار عمومیت داشته، چنانچه در ۷.۵٪ حاملگی‌ها یک اختلال و بینظمی کروموزومی وجود دارد، که اکثرًا منجر به سقط‌های خود بخودی و یا تولد جنین مرده (*Stillbirths*) و یا مرگ بعد از تولد میگردند. در ۵۰٪ سقط‌های خود بخودی هفته‌های اول حاملگی این اختلالات کروموزومی دیده میشوند. اختلالات سیتوژنتیک ممکن است از تغییرات در تعداد یا ساختمان کروموزوم‌های اتوزومی یا جنسی باشند. (۲)

اجرای کاریوتایپ و سیله تشخیص متخصصین سیتوژنتیک بوده، کاریوتایپ عکس برداری از منظره رنگ آمیزی شده مرحله متفااز میباشد که در آن کروموزوم‌ها به ترتیب کاهش طول ترتیب شده‌اند. تعدادی از ت Xenik‌های تلوین کروموزوم به وجود آمده است. با تلوین گیمرا ، دیده میشود که هر دسته کروموزومی دارای نمونه‌های مشخصی از نوارهای روشن و تاریک متنابض با وسعت‌های متغیر می‌باشد (شکل ۷-۱۵). استفاده از تکنیک‌های باندینگ امکان شناسایی خاص هر کروموزوم و تعیین محل دقیق تغییرات ساختاری در کروموزوم‌ها را فراهم می‌آورد (بعد توضیح داده میشود).

تشوشات در تعداد کروموزومها

در انسان تعداد طبیعی کروموزوم‌ها ۴۶ است (یعنی $2n = 46$). هر مضرب صحیحی از عدد n را پولوئید گویند. اعداد کروموزومی مثل $3n$ و $4n$ را پلی‌پلوئید گویند. علت اصلی آن‌پلوئیدی جدا نشدن جفت کروموزوم هومولوگ در تقسیم میوز اول یا عدم جدا شدن کروماتیدهای خواهri در طی تقسیم میوز دوم میباشد. حالت دوم میتواند در طی تقسیم حجرات سوماتیک نیز رخداد و منجر به تولید دو حجره آن‌پلوئید شود. هنگامی که جدا نشدن کروموزومی در زمان میوز رخ میدهد، گامت‌های تشکیل شده دارای یک کروموزوم اضافی ($n + 1$) یا یک کروموزوم کم ($n - 1$) میشوند. القاح چنین گامت‌هایی با گامت‌های طبیعی میتواند منجر به ایجاد دو نوع زیگوت شود: تریزومی، یا یک کروموزوم اضافی ($2n + 1$) یا مونوزومی ($2n - 1$). مونوزومی یک کروموزوم اتوزوم با حیات سازگار نیست. در حالی که تریزومی اتوزومهای خاص یا منوزومی کروموزوم‌های جنسی با حیات سازگار است. همان‌طور که خواهیم دید، این موارد با درجات متغیری از تشوش فنوتیپی همراه‌اند.

موزائیسم اصطلاحی است که برای توصیف حضور دو یا بیشتر از جمعی از حجرات در یک فرد به کار می‌رود. بسته به شرایط تعداد کروموزومی، جدا نشدن بعد از تشکل زایگوت در میتوز منجر به تولید حجره دختری تریزومی و منوزومی خواهد شد و نسل‌های بعدی این حجرات ایجاد موزائیسم خواهد کرد. همان‌گونه که بعداً مورد بحث قرار می‌گیرد، موزائیسم در کروموزوم‌های جنسی معمول است ولی موزائیسم در اتوزوم‌ها معمول نیست.

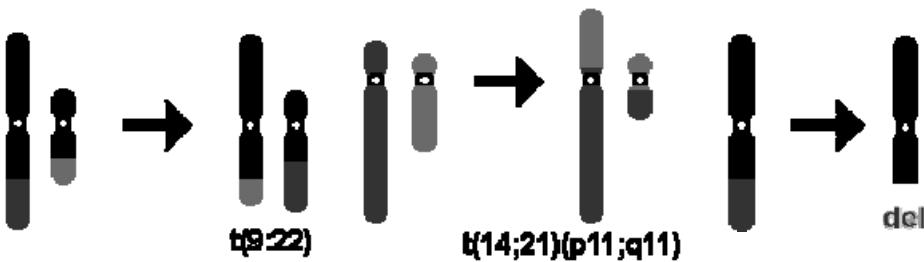
تشوشات ساختمانی کروموزومها

تغییرات ساختمانی در کروموزوم‌ها معمولاً از شکست کروموزومی و به دنبال آن فقدان یا تنظیم دوباره ماده حاصل می‌شود. چنین تغییراتی معمولاً با استفاده از علامت

اختصاری سیتوژنتیک نام گذاری میشوند که در آن P (پتی) نشانگر بازوی کوتاه و q نشانگر بازوی بلند کروموزوم میباشد. سپس خارج تقسیم بندی و در داخل هر ناحیه باندها به ترتیب عدد مرتب میشود، لذا، ۲۹۳۴ نشانگر کروموزوم ۲، بازوی بلند، ناحیه ۳، باند ۴ میباشد. نمونه‌های تنظیم مجدد کروموزومی بعد از شکست به قرار زیر است:

- ترانس لوکیشن یا جابجایی دلالت بر انتقال قسمتی از یک کروموزوم به کروموزوم دیگر دارد. این روند معمولاً دو طرفه است (یعنی قطعات بین دو کروموزوم مبادله میشوند). از نظر اختصار نویسی ژنتیک، جابجایی را با t و به دنبال آن کروموزوم های درگیر به ترتیب شماره آنها نشان میدهند. به عنوان مثال: (9;22) t , XY, 46 این اختصار نشان دهنده جابجایی دو طرفه بین کروموزوم ۲۲ و ۹ میباشد. (۹)

در مواردی که قطعات شکسته شده به طور کامل تبادله شوند، جابجایی دو طرفه متعادل برای فرد ناقلي که دارای تعداد کروموزوم طبیعی و تمامی اجزای ماده ژنتیکی میباشد، مضر نخواهد بود. با این وجود، در جریان گامتوزن، گمتهای غیرطبیعی (غیر متعادل) تشکیل شده و منجر به زیگوت غیرطبیعی میشوند. الگوی خاصی از جابجایی که دو کروموزوم آکروسنتریک را درگیر میکند، جابجایی از نوع اتصال مرکزی با رابرتسونی نامده میشود. به طور تیپیک، شکستگی‌ها در نزدیکی سانترومر رخ میدهد و بازوی کوتاه هر دو کروموزوم را درگیر میکند. انتقال قطعات منجر به ایجاد یک کروموزوم خیلی بزرگ و یک کروموزوم بی نهایت کوچک میشود. قطعات کوتاه از دست میروند و فرد ناقل دارای ۴۵ کروموزوم میشود. از آنجایی که بازوی کوتاه تمام کروموزوم‌های آکروسنتریک دارای چندین حیات‌سازگار خواهد بود. با این وجود، مشکلاتی در طی گامتوزن ایجاد و منجر به تشکیل گامت‌های غیر متعادل میگردد که خود میتواند منجر به فرزندان غیرطبیعی شود بطور مثال: monosomy 14, trisomy 21 و monosomy 21.



شکل ۲-۷: در اشکال فوق انواع ترانس لوکشن *Robertsonian Down Syndrome*

از حذف شامل از دست دادن قسمتی از کروموزوم (XX, t(14;21)(p11;q11), ۴۵) Carrier کروموزوم (دیده میشود).

- ایزوکروموزوم وقتی به وجود می آید که سانترومربه جای آنکه عمودی تقسیم شود، به صورت افقی تقسیم شود. سپس یکی از دو بازو از بین میروند و بازوی باقی مانده همانند سازی میکنند و منجر به کروموزومی با فقط دو بازوی کوتاه یا فقط دو بازوی بلند میشود. معمولترین ایزوکروموزوم در تولد های زنده شامل بازوی بلند کروموزوم X است و به صورت (Xq) i مشخص میشود. هنگام القاح با گامت دارای کروموزوم X طبیعی، منوزومی برای زن های روی Xp و تریزومی برای زن های روی Xq به وجود میآید.
- حذف شامل از دست دادن قسمتی از کروموزوم میشود یک شکست واحد میتواند یک قطعه انتهایی را حذف کند. دو شکست بینابینی با اتصال مجدد قطعات پروگزیمال و دیستال میتواند منجر به از دست دادن یک قطعه وسط شود. قطعه جدا شده ای که بدون سانترومرباشد، تقریباً هرگزدوام نمی کند ولذا زن های بسیاری از بین میروند. (۹)
- اینورسیون هنگامی رخ میدهد که دو شکست بینابینی در یک کروموزوم ایجاد و قطعات پس از بر عکس شدن دوباره به هم وصل شوند.

- کروموزوم حلقوی نوعی از حذف است. پس از دست رفتن قطعات از هر انتهای کروموزوم، بازوها وصل و حلقه تشکیل میدهند.
- با این توضیحات، میتوانیم ابتدا به سراغ برخی نمونه های عمومی تشوشات کروموزومی و به دنبال آن نمونه هایی خاص از بیماری هایی با تغییر در کاریوتیپ برویم.
- تشوشات کروموزومی میتواند همراه با فقدان (حذف، مونوزومی)، زیادی (تراي زومي). یا تنظیم مجدد غیر طبیعی کروموزومی باشد.
- بصورت عموم، فقدان مواد کروموزومی نسبت به کسب بیشتر مواد کروموزومی نقایص شدید تری ایجاد میکند.
- زیادی مواد کروموزومی میتواند ناشی از یک کروموزوم کامل (مثل تراي زومي) یا قسمتی از یک کروموزوم (مثل جابجایي رابرتسوني) باشد.
- عدم توازن کروموزوم های جنسی (زیادی یا فقدان) نسبت به عدم توازن اتوزومی خيلي بهتر تحمل میشوند.
- تشوشات کروموزوم جنسی مشکلات خيلي کمی ایجاد میکند که گاه در زمان تولد شناسایي نمی شوند. عقامت یک عرض معمول می باشد ممکن است تا نوجوانی تشخیص داده نشود.
- در اکثر موارد، اختلالات کروموزومی از تغییرات خود بخود ناشی میشوند (یعنی والدین طبیعی اند و خطر رویداد مجدد در کودکان پائین است). یک استثنای غیرمعمول ولی مهم این اصل در شکل با جابجایي سندروم داون دیده میشود.

تشوشات سیتو جنتیک در اتوزوم ها

سه تری زومی اتوزومی (۲۱، ۱۸، و ۱۳) و یک سندروم حذف سندروم فریاد پشک (*Cri-du-chat Syndrome*) که از حذف نسبی بازوی کوتاه کروموزوم ۵ ناشی میشود. اولین

اختلالات کروموزومی بودند که مورد شناسایی قرار گرفتند، اخیراً چند ترای زومی و سندروم‌های حذفی دیگر (مثل مورد با حذف در ۲۲q) توصیف گردیده است. اکثر این اختلالات چندان معمول نیستند، ولی علایم سریری آنها امکان تشخیص سریع را فراهم می‌آورد.

ترای زومی ۲۱ و حذف ۲۲q ۱۱ عمومیت زیادتر دارند لذا آنها را مطالعه خواهیم نمود:

ترای زومی ۲۱ (سندرم داون)

داون سندرم معمول ترین تشوش کروموزومی است. حدود ۹۵ درصد افراد مبتلا ترای زومی ۲۱ دارند و بنا بر این تعداد کروموزوم‌های شان ۴۷ می‌باشد. همان‌گونه که قبلاً گفته شد، شایع ترین علت ترای زومی و بنا بر این سندرم داون جدا نشدن آنها در میوز می‌باشد. والدین چنین اطفالی که کاریوتیپ نورمال دارند و از نظر تمام جنبه‌ها طبیعی هستند. سن مادر تأثیر قوی در بروز سندرم داون دارد. این بیماری در یک فی ۱۵۵۰ تولد زنده زنان جوان تراز ۲۰ سال رخ می‌دهد ولی این رقم در زنان مسن تراز ۴۵ سال، یک فی ۲۵ تولد زنده است. ارتباط با سن مادر مطرح کننده آن است که در بیشتر موارد، جدا نشدن کروموزوم اضافی دارای منشأ مادری است. علت استعداد زیاد تخمه به جدا نشدن به طور کامل شناخته نشده است. در مواردی که کروموزوم اضافی دارای منشأ پدری می‌باشد، اثر سن پدر یافت نشده است.^(۹)

علایم سریری سندرم داون عبارت از ترکیب چین‌های اپی کانتی و نمای مسطح صورت کاملاً تشخیصی است. ترای زومی ۲۱ یک علت عقب‌ماندگی ذهنی می‌باشد. درجه عقب‌ماندگی ذهنی شدید است: IQ از ۲۵ تا ۵۰ متغیر است. انواعی‌های ولادی معمول و کاملاً ناتوان کننده‌اند. تقریباً ۴۰ درصد بیماران با ترای زومی ۲۱ انواعی‌های قلبی دارند که مسئول اکثر مرگ‌ها در مراحل اولیه کودکی می‌باشد. انتنانات و خیم علت مهم دیگر

عوارض و مرگ و میر میباشد. همانند اکثر لوحه های کلینیکی دیگر، اساس استعداد زیاد به انتان به روشنی معلوم نشده است. نامتوازن بودن کروموزومی به طرز نامعلومی، خطر ایجاد لوسيمی حاد به خصوص لوسيمی مگاکاريوسایتیک حاد را در مريض افزایش میدهد.

تشوشات سیتوجنتیک کروموزوم های جنسی

تعدادی از کاریوتیپ های غیر طبیعی با مصابیت، کروموزوم های جنسی، از X45 تا 49XXXXY با حیات سازگار هستند. افراد مذکوری شناسایی شده اند که از نظر فنوتیپی طبیعی هستند ولی دارای دو یا حتی سه کروموزوم Y میباشند. چنین اشکالات شدید کروموزومی در اتوزوم ها دیده نمی شود. این موضوع به میزان زیادی مربوط به دو عامل است: ۱- لیونیزشن (Lyonization) کروموزوم های X و ۲- مقادیر ناچیز معلومات ژنتیکی حمل شده توسط کروموزوم Y. توضیح لیونیزاسیون باید با جسم باریا کروماتین جنسی شروع شود که به صورت تجمع بر جسته کروماتین متصل به غشای هسته در مرحله اینترفاز تمام حجرات سوماتیک افراد مؤنث میباشد. در سال ۱۹۶۲ ماری لیون پیشنهاد کرد که جسم بار نمایانگریک کروموزوم X غیرفعال از نظر ژنتیکی میباشد. این

، موجودیت Y به طور غیر قابل تغییری فنوتیپ مذکور را کاپی میکند. جسم Y به صورت یک لکه کوچک با درخشش فلورسانس در هسته های مرحله اینترفاز و در رنگ آمیزی فلورسانس و مطالعه با میکروسکوپ معاورای بنشش ظاهر میشود. ژن های مربوط به تفریق جنس مذکر روی بازوی کوتاه Y قرار گرفته است. دو سندروم کلاین فلترو و سندروم ترنر ناشی از انحرافات کروموزوم های جنسی به طور خلاصه شرح داده میشوند.(۲)

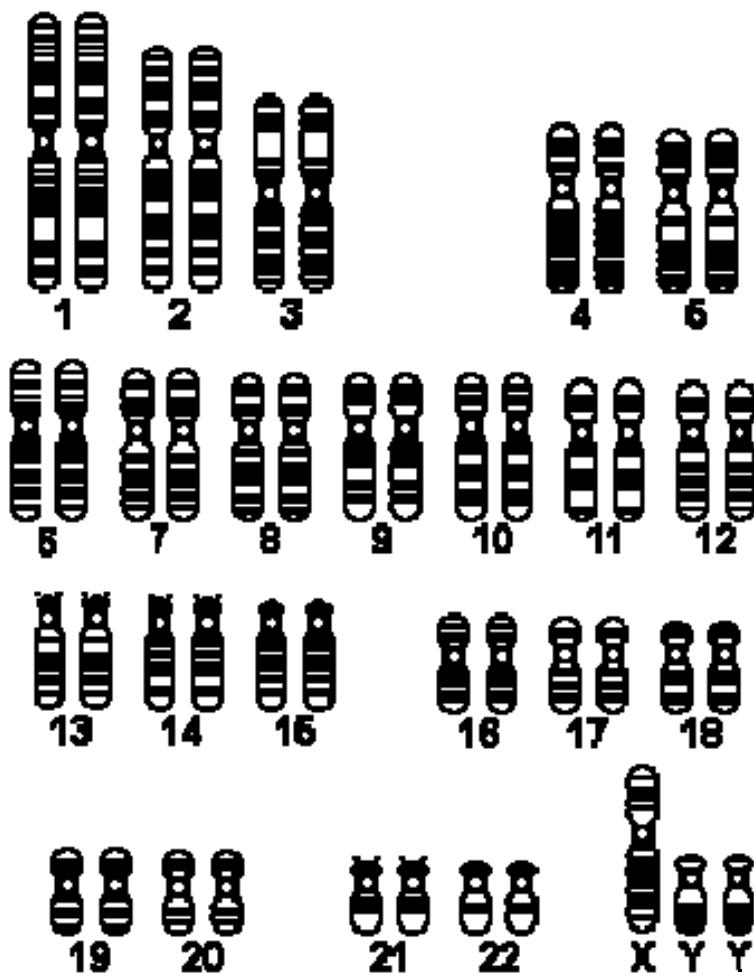
سندرم کلاین فلت

بهترین تعریف این سندرم به صورت هیپوگنادیسم مذکراست و وقتی به وجود می آید که حد اقل دو کروموزوم X و یک یا بیشتر کروموزوم Y وجود داشته باشد. اکثر مریضان 47XXY هستند. این کاریوتیپ در اثر جدا نشدن کروموزوم های جنسی در طی میوز به وجود می آید. کروموزوم X اضافی میتواند منشأ مادری یا پدری داشته باشد. سن بالای مادر و سابقه تشعشع در هر یک از والدین ممکن است در خطای میوزی منجر به این بیماری نقش داشته باشد.

سندرم کلاین فلت، ممکن است فقط به صورت هیپوگنادیسم بروز کند ولی اکثر بیماران وضع ظاهري مشخصي به صورت افزایش فاصله بين کف پا تا استخوان عانه اي دارند که ظاهر بدن دراز شده را به وجود می آورد. مشخصه ديگر شکل بدني خواجه اي است. کاهش موی صورت، بدن، و عانه و ژنيکوماستي نيز ديده ميشود. اندازه بيضه ها به طور واضحي کاهش يافته است و گاه بزرگ ترين قطر آنها به ۲ سانتي متر ميرسد. همراه با آتروفي خصيه، سطوح تستوسترون سيروم پائين تراز طبيعي و سطوح گنادوتروپين ادرار افزایش يافته است.^(۲)

اثر کلینيکي اصلي اين سندروم عقامت است. تنها تعداد کمي میتواند صاحب فرزند شوند. و اينها احتمالاً موزائيک و داراي نسبت بيشتری از حجرات XY 46 می باشنند. اين عقامت به خاطر اسپرماتوژن مختل، گاه در حد آزو سپرمي است. از نظر هستولوژي، هيالينيزيشن توبول ها است که به صورت ساختمان هاي شبح مانند در مقطع نسجي ظاهر ميشوند. بر عکس، حجرات ليديگ به خاطر هيپرپلازي یا افزایش آشكار مربوط به فقدان توبول ها غالب هستند. هر چند سندروم کلاین فلت ممکن است با عقب ماندگي ذهنی همراه باشد، درجه اختلال حافظه به طور تيپيک خفيف و در برخی موارد غير قابل شناسايي است. کاهش حافظه با تعداد کروموزوم هاي اضافي X مرتبط است. بنابراین در

مریضان با معمول ترین نوع (XXY)، هوشیاری تقریباً نورمال است ولی در بیماران با اشکال نادر که کروموزوم های X بیشتری دارند، سطح حافظه به طور واضح پائین تراز نورمال و اختلالات فیزیکی شدیدتری دیده میشود.(۲)



شکل ۷-۴: درین شکل شما YYY, 47 کریوتاب یا فرد مذکور را میبینید که در اثر تشوش در میوزیز رخداده ۱/۸۰۰ واقعه بوده اکثراً نورمال استند دارای قد بلند و بعضاً از سبب oligospermia عقیم آند.(۴)

سندروم ترنر با هیپوگنادیسم اولیه در افراد از نظر فنوتیپی مؤنث مشخص میشود و از مونوزومی نسبی یا کامل بازوی کوتاه کروموزوم X ناشی میشود. در تقریباً ۵۷ درصد بیماران، کل کروموزوم X وجود ندارد و منجر به کاریوتیپ 45X میشود. این بیماران

شدید ترین شکل مصابیت را دارند و اکثراً میتوان در زمان تولد یا اوایل کودکی آنها را تشخیص داد. علایم سریری تیپیک همراه سندروم ترنر $Xq45$ شامل عقب ماندگی واضح رشد و در پی آن کوتاهی قد غیر طبیعی کمتر از یک سوم؛ تورم پشت گردن به خاطر مجاری لنفاوی گشاد شده (در شیر خوارگی) که در بچه های بزرگ تربه صورت افزایش زاویه بازوها؛ قفسه سینه سپر مانند همراه با افزایش فاصله نوک های سینه؛ افزایش قوس کامی؛ اذیماهی لمفاوی دست ها و پاها؛ و تعدادی ازانومالی های ولادی مانند کلیه نعل اسبي، و کوارکشن ابهر میباشد، در دختران مبتلا خصوصیات ثانویه جنسی طبیعی ایجاد نمی شود؛ آلت تناسلی به صورت بچه گانه باقی می ماند، تکامل پستان جزئی است، و موی عانه خیلی کم ظاهر میشود. اکثر آنها آمینوری اولیه دارند و مطالعه مورفولوژی نشانگر تغییر شکل تخدمان ها به نوارهای سفید از استرومای فیبروزی بدون فولیکول میباشد. به طور غیر معمولی، هیپوتیروئیدیسم ناشی از اتوآنتی بادی ها در ۲۵ تا ۳۰٪ مریضان، به خصوص در زنان با ایزوکروموزوم Xq ، مورد توجه قرار گرفته است. در بزرگسالان، ترکیب قد کوتاه و امینوری اولیه باید ظن قوی به سندروم ترنر را برانگیزاند. تشخیص با کاریوتیپ گذاشته میشود. (۹)

سیستیک فیبروزس

این مرض با نقصان در محصولات افرازی همه غدوات افراز خارجی مرتبط میباشد. در اصل، افرازات مخاطی که به طور غیر طبیعی چسبناک بوده و راه های هوایی و مجاری پانکراسی را مسدود میسازند. مسبب انتنانات عود کننده و مزمن ریوی، و عدم کفایه پانکراس میباشد. در ضمن، هر چند غدوات افراز خارجی از نظر ساختمان طبیعی هستند (و در سراسر سیر این مرض همین طور باقی میمانند)، اما وجود سطح بالابی از سودیم کلراید در عرق، تشوشات بیوشیمیک ثابت و مشخص کننده در CF میباشد.

پاتوزن: هر چند تعداد زیادی از اختلالات در *CF* شرح داده شده اند، اما نقص اولیه، در انتقال آیون های کلراید (*CL-*) از طریق اپیتیلیوم است. تغییرات ایجاد شده در مخاط، ثانویه به اختلال در انتقال آیون های *CL-* قلمداد میشود. در اپیتیلیوم طبیعی، انتقال آیون های *CL-* از طریق غشاء حجری، از طریق پروتئین های داخل غشاء صورت میگیرد که این پروتئین ها کانال های کلراید را تشکیل میدهند. این کانال ها همانند دروازه هایی هستند که از طریق آنها آیون های *CL-* وارد حجرات یا از آنها خارج میشوند.

انتقال مختل *-CL* از اپیتیلیوم به داخل مجرای داخلی راه های هوایی باعث یک سلسله اثرات ثانویه میگردد، که در نهایت منجر به افزایش جذب Na^+ و آب از فضای هوایی به خون میشوند. این امر محتوای آب طبقه مخاطی پوشاننده اپیتیلیوم تنفسی را پائین می آورد. دهیدراسیون حاصله در طبقه مخاطی، منجر به اجرای وظایف مخاطی اهدابی به شکل معیوب و تجمع ترشحات چسبناک میگردد، که راه های هوایی را مسدود نموده، زمینه سبب انتانات عود کننده ریوی میگرند.

انسداد مجرای پانکراسی میتواند باعث فقدان کامل وظیفوی اگزوکربن پانکراس شود. جالب آن که، پانکراتیت مزمن منفرد به جهش هایی در ژن *CFTR* (ارتباط داده شده است.) (۲/۲۲)

اختلالات پانکراسی باعث آتروفی غدوات افراز خارجی میگردد؛ جزایر لانگرهاں معمولاً، اما نه همیشه، مصون میمانند. ممکن است مجرایی به کیست هایی مبدل شوند که تنها توسط جزایر لانگرهاں و یک استرومای فیبروزی فراوان از هم جدا شده باشند، که به این شکل، عنوان بیماری فیبروکیستی پانکراس اطلاق شده است. از دست رفتن افراز پانکراس ممکن است به سوء جذب شدید، به خصوص سوء جذب چربی ها منجر شود. فقدان ویتامین *A* حاصله که یک ویتامین محلول در چربی است، میتواند در مرحله بعدی در بروز متاپلازی خشت فرشی مؤثر باشد.

پرانشیم ریوی مجاور ممکن است مصاب آمفیزیم یا آتلکتازی گردد. انسداد امعای رقیقه ثانویه به مخاط چسبناک متراکم در نوزادان با *CF*، عارضه ناشایعی نیست؛ انسداد امعا میتواند به حدی جدی باشد که موجب پارگی در فضای رحم و به تعقیب آن پریتونیت مکونیوم ایجاد شود. در حدود ۲۵ درصد از بیماران، تغليظ مخاط در درون مجاری صفراوی، دفع صfra را مختل میسازد و این امر مشکلی بر مشکلات ناشی از سوء جذب می‌افزاید. با گذشت زمان، سیروز صفراوی ممکن است در تعدادی از این مریضان ایجاد. مجاری و غدوات دستگاه تناسلی مذکور به صورت معمول مبتلا میشوند؛ در بیش از ۹۵ درصد از مردان مبتلا به *CF*، انسداد واژودفرن، اپیدیدیم، و وزیکول‌ها ی سینیال منجر به آزو سپرمی و عقامت میشود. فقدان دو طرفه واژودفران‌ها، تظاهر نادر *CF* است ولی در بعضی مردان این امر میتواند تنها تابلوی مطرح کننده یک جهش زمینه‌ای *CFTR* باشد.^(۹)

تشخیص امراض ژنتیکی

تشخیص امراض ژنتیکی مستلزم معاینه مواد ژنتیکی (کروموزومها و ژنهای) میباشد. تا حالا دو میتوود عمومیت دارد:

تحلیل سایتوژنتیکی و تحلیل مالیکولی. تحلیل سایتوژنتیکی ضرورت به اجرای کریوتابایپ دارد.

تحلیل کروموزومی قبل از تولد باید بالای تمام کسانیکه در معرض خطر امراض سایتوژنتیکی قرار دارند اجرا گردد و برای این منظور حجرات باید از طریق امنیو سنتیز، بیوپسی ویلوس‌های کوریونیک و یا بالای خون گرفته شده از بند ناف (*umbilical cord*) اخذ گردد و استطبابات مهم آن قرار ذیل اند:

- مادر با سن بالا (بیش از ۳۴ سال) به خاطر افزایش خطر ترایزومی‌ها.

- والدی که حامل ترانس لوکشن دو طرفه متعادل یا ترانس لوکشن رابرتسونی یا اینورشن است (در این موارد گمیت‌ها ممکن است غیر متعادل باشند و لذا فرزندان در معرض ایجاد شوشتات کروموزومی میباشند)
- والدی با فرزند قبلی دارای یک تشوش کروموزومی.
- والدی که حامل یک تشوش ژنتیکی وابسته به X است (برای تعیین جنس جنین)
- تحلیل ژنتیکی بعد از تولد معمولاً بالای لنفوسيت‌های خون محیطی انجام میشود موارد استفاده از آن به قرار ذیل است:
 - آنومالی‌های ولادی متعدد.
 - عقب‌ماندگی ذهنی و یا تاخیر در تکامل توجیه نشد.
 - مشکوک بودن به آنوبلوییدی (مثال خصوصیت‌های سندروم داون)
 - مشکوک بودن به اتوزوم غیر متعادل (مثل سندروم پرادرولی)
 - مشکوک بودن به تشوشتات کروموزومی جنسی (مثل سندروم ترنر)
 - عقامتها (برای رد تشوشتات کروموزومی جنسی)
 - سقط‌های خود به خودی متعدد (برای رد حامل بودن والدین برای ترانس لوکشن متعادل هردو شریک باید ارزیابی شوند) (۹)
- بسیاری از امراض ژنتیکی از اثر تغییرات جزئی در زن‌های منفرد بوجود آمده که با کریوتایپنگ کشف شده نمیتوانند؛ لذا تشخیص تشوشتات ژن منفرد باید از روی شناخت محصولات ژن غیر نورمال صورت گیرد (مانند هیمو گلوبین و یا انزايم‌ها از اثر ژن جهش یافته) و یا از روی اعراض و علایم حاصله. (۹)

فصل هشتم

امراض محیطی

(*Environmental Disease*)

آلودگی‌های محیطی:

تصادمات، امراض و مرگ‌های زودرس حیات کارگران را در ممالک رو به انکشاف و حتی در ایالات متحده تهدید می‌کند. رقم بالای امراض شغلی در بین ماین پاکان، کارگران زراعی، تعمیرات، ترانسپورت و صنایع طرف استفاده عامه دیده شده که باعث تعداد زیادی از امراضی که سبب مرگ‌های زودرس می‌گردد شده است، ولی فیصدی این امراض از حدود تخمین شده نیز بالاتر است، چون اکثر اوقات ارتباط آن با کارت تشخیص نمی‌شود؛ زیرا یک مدت زمان زیادی بین مشاهده شدن و ظاهر شدن اعراض کلینیکی وجود دارد. در هر صورت امراض شغلی قابل وقایه بوده و باید از طرف دولتها به آن توجه شده و طریقه‌های مسئون نگه داشتن به کارگران آموختانده شود. (۱)

آلودگی هوا

تعريف: آلودگی هوا یعنی از دیاد مقدار گازهای سمی و ذرات کوچک جامد و مایع در هوا در غلظت هایی که برای سلامتی مضر هستند، اضرار واردہ ازان ارتباط به مقدار، مدت، و خصوصیات که برای انسان، گیاه یا حیوان خطرناک باشد دارد.

جدول ۱-۸: نشاندهنده مواد کیمیاولی پر خطری اند که بطور زاید و باطله در محیط قرار دارند.

(۱)

اسیتون	<i>DDT, DDE, DDD</i>
ارسنيک	سرب
باریوم	سیماب
بنزین	میتیلین کلوراید
بوتانون	نیکل
کدمیم	کاربن تترا کلوراید
کلوروفورم	تولوئین
کرومیم	وینایل کلوراید
سیاناید	زینک

هوا، اکثر آلوده به بسیاری از عوامل بالقوه، مرضی است. (میکروارگانیزم‌های منتقله توسط هوا که موجب آلودگی غذا و آب می‌باشند، برای مدت‌های طولانی، علل اصلی عوارض و مرگ و میر، به خصوص در کشورهای جهان سوم، بوده‌اند. آلوده‌کننده‌های کیمیاولی و ذرات موجود در هوا، به خصوص در جوامع صنعتی، زیاد تر می‌باشند.)

آلودگی هوای بیرون خانه

درجاتی صنعتی هوای توسط مخلوط آلوده کندها، به شکل گازات و ذرات، آلوده می‌شود که در شهرها و در مکان‌هایی که صنایع زیادی دارند، نظر به نواحی توسعه‌نیافته که مردم در آن بسیار اندک می‌باشند و طبیعت، نسبتاً دست‌نخورده دارد.

در مضرات آلودگی هوای چندین نقطه نظر باید مورد تأکید قرار گیرند:

ذرات که کمتر از ۱۰ میکرومتر قطر دارند ترکیب آن‌ها هرچه که باشد بیشترین خطر را ایجاد می‌کنند، ذرات بزرگ‌تر از طریق سوراخ‌های انف و یا توسط سیستم *Mucociliary* همواره در حال حرکت، خارج می‌شوند. ذرات کوچک در جریان هوای باقی مانده و به ریه‌ها رفته و در آنجا توسط ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها بلع و این حجرات تحریک کننده‌ی تعاملات التهابی تنفسی می‌باشند. این چنین ذرات به خصوص در ایجاد مه و دود دخالت دارند. در حالی که آلوده کننده‌های واحد، ظرفیت مختل کردن و ظابفریوی را دارند، توام شدن آنها با هم اثر آنها را تقویت می‌کند. به طور مثال سطوح پایین اوزن به خوبی قابل تحمل است اما وقتی با آلودگی ذرات معلق یکجا شود بر ریه، مضر ثابت می‌شوند.

Ozone احتمالاً غیرقابل کنترول ترین آلوده کننده‌ی هوای می‌باشد. سمیت آن تا حدودی مرتبط با تولید رادیکال‌های آزاد است که به نوبه‌ی خود با آزاد نمودن مدیاتورهای التهابی، به مسیرهای تنفسی صدمه می‌رسانند. بعد از این که افراد سالم در معرض آن قرار می‌گیرند، علایم متوجه تنفسی را تجربه می‌کنند (کاهش عملکرد ریوی و درد)، هرچه مقدار *Ozone* هوا بیشتر باشد، تعداد زیاد تری از افراد، مبتلا به استما می‌شوند. تماس دراز مدت با آلودگی هوای باعث بروز برونشیت مزمن و آمفیزیم می‌گردد.

آلودگی هوای گاز رادون (ناشی از سوخت ماشین‌های دیزلی و صنایع سنگین) باعث سرطان ریه می‌شود.

سلفردای اکساید: غلظت بالای (SO₂) باعث نارسایی‌های تنفسی، کاهش سیستم دفاعی ریه‌ها و تشدید امراض قلبی ریوی می‌شود و افراد دارای امراض استما، برونشیت یا آمفیزیم، امراض قلبی، اطفال و افراد مسن به این گاز حساس هستند.

نایتروژن دای اکساید NO₂: این گاز می‌تواند باعث ایجاد سوزش در ریه‌ها و همچنین باعث کاهش مقاومت تنفسی در مقابل امراضی مانند آنفلوآنزا شود.

هایدروکاربن‌ها: هایدروکاربن‌های آروماتیک سبب افزایش سرطان ریه، تحریک مخاط و اثرات سوء، به مرآکز خونساز می‌شوند مخصوصاً بنزیدین و همچنان، نقش عمدہ‌ای در تحریک چشم و سیستم تنفسی دارد، در بعضی موارد لوکیمیای در افرادی که به علت مسائل شغلی برای طولانی مدت در معرض بخارات بنزین بوده‌اند، گزارش شده است.

ذرات معلق: ذرات معلق با قطر آیرودینامیکی کمتر از ۱۰ میکرون به دلیل راهیابی به سیستم تنفسی تحتانی به عنوان شاخص اصلی مواد معلق در هوای معرفی می‌شوند. براساس مطالعات، ذرات معلق در تشدید بیماری‌های قلبی ریوی، کاهش سیستم معافیتی بدن در مقابل امراض، از بین رفت نسج ریه، استما کودکان، مرگ و میر زودرس و سرطان نقش عمدہ‌ای دارند (۱).

آلودگی هوای در محیط‌های بسته

با ازدیاد ساخت منازل، آلودگی هوای محیط‌های سربسته، افزایش می‌یابد. شایع‌ترین آلوده‌کننده دود تنباکو می‌باشد. دود چوب، حاوی اکساید‌های متعدد نایتروجن و ذرات معلق کاربن، می‌تواند فقط یک محرک باشد اما استعداد به انتانات ریه را نیز زیاد می‌سازد و ممکن است حاوی هایدروکاربن‌های چند حلقوی Carcinogen بسیار خطناک‌تر باشد. رادون یک گاز رادیواکتیو مشتق شده از یورانیوم است که به طور

واسیع در خاک وجود دارد. سطوح بسیار پایین را دون در خانه‌ها به خصوص در خانه‌هایی که در نزدیکی واحدهای صنعتی هسته‌ای و محلهای تخلیه‌ی مواد زايد می‌باشند. حتی قرار داشتن، در معرض سطوح پایین را دون در *Etiology* سرطان ریه رول زیاد دارد.

آلرژن‌های کم خطر اما کم و بیش مضرناشی از فضولات حیوانات خانگی، *Mite*‌های موجود در گرد و خاک، و فنگس‌ها و پوپنک‌های مسئول *Rhinitis*، تحریک چشمها و حتی استما می‌گردند و می‌توانیم در اینجا از *Sick Building Syndrome* نام ببریم که با منشآنامشخص می‌تواند مرتبط به هر یک از آلوده‌کننده‌های محیط‌های پسته که ذکر شد، باشد یا در عوض، یک عکس العمل نسبت به تهویه‌ی ضعیف باشد.

تماس با مواد صنعتی

ترکیبات عضوی به مقادیر زیاد در سراسر جهان به طور وسیعی مورد استفاده قرار می‌گیرند. بعضی مثل کلروفارم و کاربن‌تراترا کلراید در مواد کیمیاوی خشکه‌شویی یافت می‌شوند. مواجهه شدن حاد با سطوح بالای بخارات آن می‌تواند سبب گیجی (*Confusion*) شود که از اثر انحطاط دهنده بالای سیستم *CNS*، حتی می‌تواند موجب بیهوشی گردد. سطوح پایین تر برای کبد و کلیه‌ها، سمی می‌باشند. هایدروکاربن‌های چند حلقه‌ای می‌توانند از احتراق ذغال‌سنگ و گاز در درجه حرارت بالا در واحدهای ذوب‌آهن، آزاد شوند. هایدروکاربن‌های چند حلقه‌ای در جمله‌ی قوی‌ترین کارسینوژن‌ها هستند و در مواجهه‌ی صنعتی در تولید سرطان ریه و مثانه، نقش دارند. سایر ترکیبات عضوی به طور وسیع در تولید پلاستیک‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند. در گذشته مشخص شده است که مواجهه با *Vinyl Chloride* که در سنتز *Polyvinyl Resin* مورد استفاده قرار می‌گیرند، منجر به *Angiosarcoma* کبد می‌شود.

فلزات شکل دیگری از خطرات شغلی می‌باشد. مسمومیت سرب، محدود به کارکنان صنایع بخصوص نمی‌شود بلکه یک خطر بالقوه‌ی خانگی می‌باشد. وقتی فلزات بخار می‌شوند (ارسنيک، کروم و نيكل) می‌توانند منجر به سرطان ریه شوند.^(۱)

Asbestosis و امراض مربوط به آن

مواجهه بودن شغلی با Asbestos با اين موارد مرتبط است:

- ۱- فبروز پرانشیمی نسج بین الخلالی (Asbestosis).
- ۲- کارسینومای برونوکوجنیک
- ۳- Pleural effusion
- ۴- کارسینوم حنجره، میزان افزایش یافته‌ی بروز سرطان وابسته به در Asbestos اعضای خانواده‌ی کارکنان Asbestos، عموم مردم را در مورد خطرات بالقوه‌ی Asbestos آگاه کرده است.

به صورت فیبروز اطراف برونژیول‌های تنفسی و مجاري الويولي آغاز Asbestos می‌شود و گسترش می‌یابد تا کيسه‌ها الويولي مجاور و الويولها را درگیر کند. تجمع نسج فیبروز، ساختار طبیعی آن را برهم می‌زند و مسافت هوا بی بزرگ که توسط جدارهای فیبروزی ضخیم احاطه شده‌اند تشکیل می‌شود. در لوبهای Asbestosis تحتانی آغاز می‌شود، اما لوبهای میانی و فوقانی ریه‌ها، با پیشرفت فیبروز، درگیر می‌شوند. به طور همزمان، پلورای حشوی، متحمل ضخیم شدن فیبروز می‌شود و گاهی ریه‌ها را به جدار قفسه‌ی صدر متصل می‌کند.^(۱)

لوحة كلينيكي

نفس تنگی پیش‌روندۀ ۱۰ تا ۲۰ سال بعد از مواجهه شدن ظاهر می‌شود و معمولاً نفس تنگی با سرفه بلغمدار همراه است. مریضی مذکور می‌تواند محدود بماند یا به عدم کفاية

احتقانی قلب (CHF)، قلب ریوی و مرگ پیش بیانجامد. سرطان ریه یا پلورا مرتبط با مواجهه با *Asbestos* مخصوصاً پیش آگاهی و خیمی دارد.

(*Berylliosis*)

مواجهه شدن با غبارات موجود در هوایا بخارات بریلیوم فلزی یا اکسایدهای آن، می‌تواند *Pneumonitis* حاد ایجاد کند. مواجهه‌ی طولانی تر با دوز پایین می‌تواند موجب آفات گرانولوماتوز سیستمیک و ریوی شود.

محدودیتها برای مواجهه کارگران با بریلیوم، منجر به ناپدید شدن بریلیوز حاد و کاهش مشخصی در میزان بروز شکل مزمن مرض شده است. در حال حاضر، کارکنان در صنایع هسته‌ای که با بریلیوم کار می‌کنند در بالاترین حد خطر قرار دارند.

بریلیوز مزمن توسط تنبیه معافیتی حجروی در افراد مستعد از نظر ژنتیکی ایجاد می‌شود. بریلیوز مزمن ممکن است تا چندین سال بعد از مواجهه، منجر به تظاهرات کلینیکی نشود و بعد از این سال‌ها نیز به صورت نفس تنگی، سرفه، کاهش وزن و درد مفاصل تظاهر می‌یابد. بعضاً دوامدار شده، و بعضاً خاموش شده و مجددأً عود می‌کند و در سایر موارد، پیشرفت به سمت عدم کفاية ریوی وجود دارد. شواهد اپیدیمولوژیکی، مواجهه شدید با بریلیوم را با افزایش خطر بروز سرطان مرتبط می‌دانند. (۱)

استعمال تباکو

استعمال محصولات تباکو مانند سگرت، پیپ، و چلم باعث ازدیاد میزان و خامت امراض و مرگ و میر می‌گردد. در اشخاص که مواجهه دود سگرت در محیط شغلی بوده اند ۴۴...۴۰ مرگ زودرس سالانه در ایالات متحده گزارش داده شده است. که در نتیجه

سالانه ۱۵۷ بیلیون دالر مصارف صحی امراض مربوط به آن از قبیل: سرطانهای ریه، امراض قلبی، و امراض تنفسی مزمن میگردد.

کشیدن سگرت در بین اطفال و جوانان یک مشکل بزرگ صحی به حساب رفته، مواجه شدن در سنین پایانتر با دود تنباکو خطر ابتلا به سرطان ریه را افزایش میدهد. همچنان سگرت میتواند بالای دیگر آلوده کننده‌ها تاثیر تقویت کننده داشته باشد. مثال مهم آن از دیاد خطربروز کانسر در سگرت کشانی که به اسبستوز معروض اند میباشد.^(۱)

جدول ۸-۲: کرسینوجن‌های موجود در تنباکو که باعث سرطان بخصوص بعضی از اعضا میگردد.

مواد سرطان‌زا	عضو مربوطه
هایدرو کاربنهای چند حلقوی عطري، ^۴ میتايل نایتروزامین، پولونیوم ۲۱۰	ریه و حنجره
نایتروزامین	مری
نفتايل امين 4-Aminobiphenyl, 2-naphthylamine	مثانه
هایدرو کاربنهای چند حلقوی اروماتيک	جوف دهن (smoking)

استعمال سگرت حرکات اهداب را مختل ساخته و ظیفة مکروفازهای اسناخ رانهی میکند. از طرفی سبب هایپرتروفی و هایپرپلازی غدوات افزایش کننده مخاط میگردد.

دود سگرت مواد کیمیاوي زیادي را احتوا میکند که عبارتند از:

قیر (Tars)، هایدرو کاربنهای اروماتيک چند حلقه‌ای و نایتروزامين که سرطان‌زا بوده، نيكوتين باعث تضعيف تحريك گانگلیون و در نتيجه پيشرفت تو مور میگردد و کاربن مونو اوکسайд باعث نقصان در انتقال اوکسيجين میگردد.

صدمات حاصله از از دود سگرت به صورت امراض مهم مانند: آمفیزم، برانشیت مزمن و سرطانهای ریه ظهر میکند. مواد مضره موجود در دود سگرت باعث تحریک مخاط طرق تنفسی شده که در نتیجه سبب افزایش تولید مخاط و ایجاد عکس العمل التهابی میشود، در نتیجه لوکوسیتها در ناحیه تجمع نموده و سبب تولید الاستاز موضعی و تو لید آمفیزم میگردند. اکثر اجزای موجود در دود سگرت بالقوه سرطانزا بوده در ایجاد کرسینومای برونوکوژنیک رول مهم دارند. علاوه‌تاً اتیرو اسکلروز و اختلاط عمدۀ آن یعنی احتشای میوکارد با کشیدن سگرت ارتباط قوی داشته چون دود سگرت باعث تجمع صفحات دموی، کمبود اوکسیژن میوکارد و افزایش کاربن مونو اوکساید گردیده و تقریباً یک برسوم تمام حملات قلبی به سگرت ارتباط داده میشود، بخصوص اگر کشیدن سیگرت با افزایش کولسترول خون و هایپرتنشن یکجا باشد خطرات آن چند برابر میگردد.^(۱)

صدمات توسط عوامل کیمیاوي

تعداد زیادی از مواد کیمیاوي هستند که با اعمال تاثیرات توکسیک در بدن سبب اختلالات استقلابی، وظیفوي شده گاهي هم منجر به مرگ میگرددند. اين مواد ممکن است در ضمن کارهای صنعتی و شغلی بطور تصادفي و یا قصدي از طریق هضمی یا تنفسی یا تماس با جلد ممکن است وارد بدن شده اثر سوء وارد کنند. بصورت عمومی تأثیرات مواد سمی در بدن مربوط است به:

مقدار ماده سمی وارد شده در عضویت:

چنانچه هر قدر مقدار ماده سمی زیاد تر باشد تاثیرات سمی آن زیاد تر است. اگرچه دوز های کم با مدت زمان طولانی نیز میتواند که نتایج وخیم داشته باشد، مثال آن اختلال

تکامل ذهنی در کودکانی که بطور مزمن در معرض سطوح پائین سرب قرار دارند میباشد.

تأثیر اختصاصی بعضی سمیات:

در انساج مختلف؛ مثلاً سرب بیشتر بروی سیستم عصبی، نسج خونساز و کلیه اثر داشته و کاربن تراکلوراید بیشتر کبد و کلیه را متضرر میسازد Co به Hb و RBC تمايل ترکیب دارد.

سرعت دفع مواد سمی از بدن:

اگر ماده سمی به آهستگی دفع شود مانند سرب با ورود مقادیر کم و مکرر در بدن تراکم گردد و مسمومیت مزمن ظاهر میگردد. بر عکس باربیتورات‌ها به سرعت به استقلاب رسیده و دفع میشوند و مسمومیت وقتی پیدا میشود که مقادیر بیش از حد تحمل یکجا مصرف شود. (۱)

اثرات موضعی و عمومی مواد سمی:

بعضی مواد سمی مثل اسید‌ها و قلوی‌ها تأثیرات شان موضعی بوده و باعث آفات و صدمات در سیستم هضمی میشوند. در حالیکه باربیتورات‌ها اثر موضعی در سیستم هضمی نداشته و بعد از جذب اثر عمومی بالای سیستم عصبی مرکزی دارند و بعضی از سمیات اثر عمومی و موضعی دارند مثل فینول.

ظرفیت ماده کیمیاوی در تحریک عکس العمل معافیتی؛ بسیاری از مواد اگر تاثیر مستقیم سمی وارد نمیکنند، اما با تحریک معافیت صدمه وارد میکنند؛ بطور مثال پنسیلین میتواند پاسخ انافیلکسی را تبیه کند. مواد کیمیاوی که سبب مسمومیت میشوند بسیار زیاد بوده اما از چند نمونه آن ذکر میشود.

سرب (Lead) Pb

مسومیت حاد با این عنصر نادر است و در نتیجه سوختن یا شکستن بطریهای کهنه و استنشاق کردن سرب آن پیدا میشود. مسمومیت مزمن آن عمومیت داشته و در نتیجه استنشاق یا بلع سرب بوجود میآید. استنشاق سرب در معادن و تصفیه آن و در کارهای صنعتی مثل رنگ سازی، کار کردن با حروف سربی در چاپخانه ها، نوشیدن آبهای آلوده (عبور آب کمی اسیدی از نل های سربی) و همچنان اسباب بازی رنگ شده اطفال با مرکبات سرب که توسط اطفال چو شیده و یا جویده میشود و نیز خاک خوری منابع و وسایل دیگر آلودگی و مسمومیت مزمن سرب میباشد. سرب از طریق جهاز هضمی و تنفسی جذب شده و بعداً در انساج مخصوصاً عظام تراکم کرده و ذخیره میشود و دفع آن از طریق کلیه ها صورت میگیرد.

کاربن مونو اکساید

منابع این گاز عبارتند از بخاری، اجاق و منقل های ذغالی، کوره ها، معادن ذغال، هگزاس موترها و غیره. Co با هموگلوبین ترکیب شده و $HbCo$ کاربوکسی هموگلوبین را میسازد، بنابراین افراد مسموم با این گاز از سبب خفگی یا *Anoxia* میمیرند. شخص مسموم یا مریض مصاب سرد روی شدید، دلبدی و استفراغ بوده و ممکن است که به طور ناگهانی بیهوش شود. بعلت اینکه $HbCo$ رنگ سرخ روشن دارد جلد روی، احشاء و خون مریض در اتوپسی برنگ سرخ روشن یا گلابی دیده شده و خون رقیق میباشد. احتقان شدید، اذیما و نزف نقطه ای به شکل منتشر در نصف کره های دماغی دیده میشود.

میتاپیل الکول: میتاپیل الکول یا میتانول یا الکول چوب در کارهای صنعتی و لابراتواری بطور وسیع بکار میروند و مسمومیت آن بطور اتفاقی و یا به منظور خود کشی به شکل نوشیدن و یا با استنشاق گازات حاوی این الکول اتفاق میافتد. در محل ورود در معده و یا ریه ها سبب اذیما و نزف میشود ولی تأثیرات اساسی آن پس از جذب آن

بوده که بعد از *Oxidation* به فورم الدهاید و اسید فورمیک تبدیل شده صورت میگیرد، که این دو ماده بیشتر *Toxic* هستند. اثر اساسی یا اصلی این مواد بروی شبکیه چشم و دماغ میباشد و آن عبارت از اذیمای شبکیه استحاله حجرات گانگلیونی شبکیه و عصب بصری میباشد که سبب کوری میشود. اذیمای دماغی و احتقان او عیه دماغی نیز دیده شده گاهی منجر به کوما و مرگ میشود.

ایتانول (Ethanol)

ایتایل الکول یا ایتانول ماده ایست که زیادترین اعتیاد را در سراسر جهان بار آورده است.

ایتانول توسط الکول دیهایدروجیناز در مخاط معده و در کبد و توسط سایتوکروم-*P450* و کتلاز در کبد به (*acetaldehyde*) تبدیل میگردد. اسیتالدیهاید توسط *aldehydedehydrogenase* به اسیتیک اسید (*acetic acid*) مبدل میگردد. در خانها که فعالیت کمتر *alcohol dehydrogenase* را در معده دارند بانوشیدن عین مقدار آن با مرد ها سویه بلند تر الکول را در خون نشان میدهند. (۱)

مسمو میت حاد: وقتی پیدا میشود که مقدار آن در خون به $150mg$ یا $15cc$ در $100cc$ خون بر سد در این حالت گسترشیت حاد، اذیمای دماغ، حالت خواب آلودگی، کوما، تحول شحمی کبد و التهاب حاد پانکراس پیدا میشود و مرگ با غلظت $300-350mg$ در $100cc$ خون فرا میرسد.

جدول ۳-۸: میخانیکیت امراض که از سبب استفاده از الکول ایجاد میشوند:

میخانیکیت	صدمة حاصله	اعضا و سیستم ها
سمیت	یا تحول شحمی (<i>Fatty change</i>)	کبد (<i>Liver</i>)
	هیپاتیت حاد	

	سیروز الكولیک	
كمبود تیامین	Wernicke سندروم	سیستم عصبی
سمیت و کمبود <i>thiamine</i>	Korsakoff سندروم	
كمبود غذایی	استحاله دماغ	
كمبود <i>Thiamine</i> کمبود	امراض عصبی محيطي	
سمیت	<i>Cardiomyopathy</i>	سیستم قلبي وعائي
تقبض وعائي	فرط فشارخون	
سمیت	التهاب معده	سیستم هضمي
سمیت	پانکرياتیت	
سمیت	عضلات اسکلیتی ^ر الیاف عضلي مخطط (<i>Rhabdomyolysis</i>) منحل شدن	
?	اتروفی خصیه ها	سیستم توالد وتناسل
?	سقوط خود بخودی	
سمیت	تأخر نشونما	سندروم جنینی الکول
	تأخر عقلي	
	نقایص ولادي	

۱/۴۲۲

مسومیت مزمن: این حالت در اشخاص الكولیک اتفاق افتاده و بیشترین تغییرات پتالوژیک در کبد بصورت تحول شحمی، *Hepatitis* الكولي و *Cirrhosis* الكولي پیدا میشود. ولی این اشخاص در معرض خطر پیدا شدن کانسر، *Esophagus*, *Larynx*,

و کبد هستند بر علاوه نزد اینها استعداد به پیدایش گستربیت، التهاب پانکراس، قرحة معده و کاردیو میو پتی نیز وجود دارد. بالاخره مسمومیت مزمن ایتایل الکول سبب اتروفی دماغ و مخیخ و در نزد خانم‌های حامله سبب عقب افتادگی نشوونما و نقایص روحی فرزندان شان می‌شود.

سوء استفاده از دواها (*Drug Abuse*)

سوء استفاده و اعتیاد و استفاده از دوز بالای ادویه یک مشکل بزرگ و جدی صحبت عامه‌را در تمام جهان تشکیل داده است.

دواهای خواب آور و آرامش‌دهنده (*Sedative-Hypnotics*)

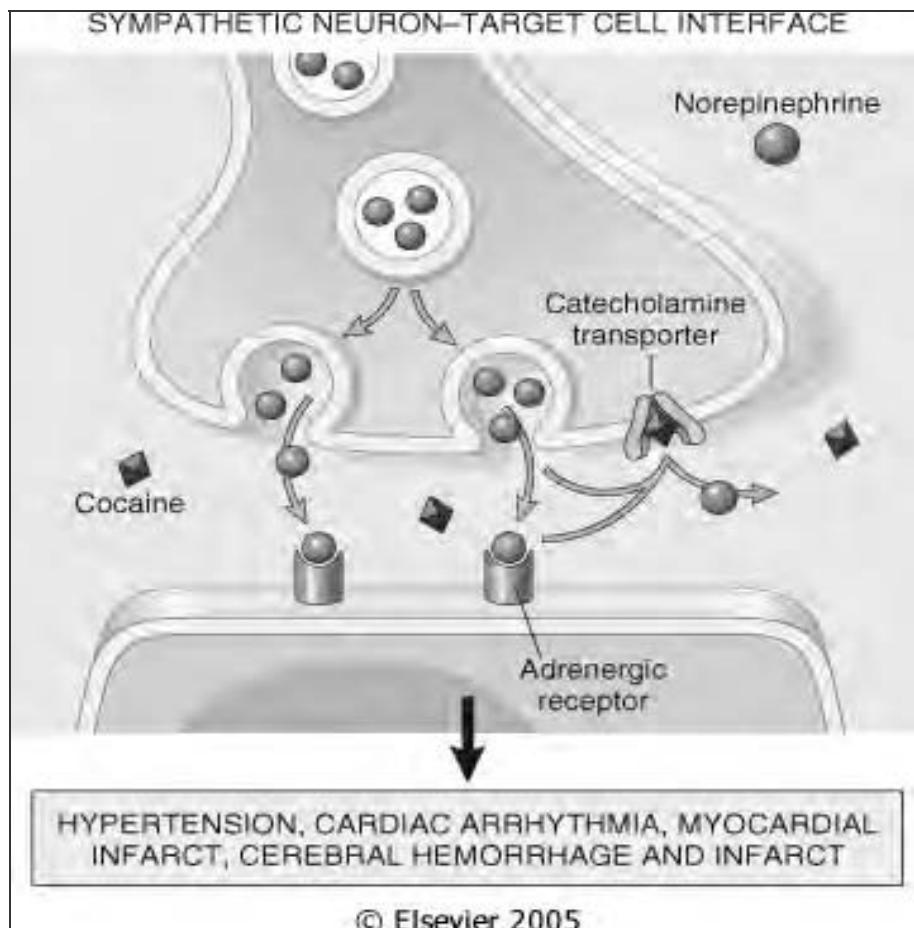
ایتانول که موارد استفاده وسیع دارد، یک انحطاط‌دهنده سیستم عصبی مرکزی است. باربیتورات‌ها که بصورت غیر قانونی استفاده می‌شوند اضطراب را از بین برده سبب خواب می‌گردند، انحطاط‌دهنده شناخته شده‌اند. تحمل در مقابل آنها بزودی ازدیاد یافته و سبب بلند بردن دوز توسط استفاده کننده می‌گردد. مصرف همزمان الکول و باربیتورات بالقوه مرگ آور است که می‌تواند سبب کوما و توقف قلبی ریوی گردد. استفاده مزمن باربیتورات‌ها سبب فعالیت سایتوکروم P-450 گردیده، و سبب بلند رفتن میتابولیزم ادویه چون: تتراسیکلین، دیجوکسین و ضد حاملگی‌ها می‌گردد. *diazepam* یکی از اعضای *benzodiazepines* ها مطمئن تربوده باعث تحمل نمی‌گردد. در دوز بلند سبب خواب آلودگی، سرچرخی و کوما شده ولی سبب فعالیت سایتوکروم P-450 نمی‌گردد. (۱)

منبهات عصبی حرکی (*Psychomotor Stimulants*)

کوکائین (*Cocaine*) یک الکلولئید برگهای نبات (*Erythroxylon coca*) بوده از دو قرن به اینطرف توسط هند و آن امریکای جنوبی برای رفع خستگی و گرسنگی جویده میشود. سوءاستفاده ازان یک پرابلم صحت عامه را در جهان تشکیل داده کشیدن و دود کردن آن رو به افزایاد است. استعمال آن سریعاً سبب بوجود آوردن یک حالت خوشی (*euphoria*) و انرژی کوتاه مدت گردیده ولی استفاده مزمن آن سبب بی خوابی، افزایاد اضطراب و هذیان گوئی میگردد.

استفاده بیش از حد آن بصورت حاد سبب حمله مغزی، اریتمی قلبی و توقف تنفس میگردد. کوکائین انتقال سیاله عصبی را در سیستم عصبی مرکزی با توقف جذب مجدد دوپامین در انتهای عصبی ادرینرژیک با بلاک کردن جذب مجدد اپی نفرین و نور اپی نفرین در حالی که آزاد شدن قبل سیناپسی را تقویت میکند تسهیل میکند. از اثر تجمع این دو واسطه عصبی در سینپس ها تحریک بیش از حد بوجود آمده و سبب تکیکاردي و هایپرتنشن میگردد. کوکائین اسکیمی میو کارد را تحریک نموده سبب انقباض شریان کرونری، تجمع صفیحات و در نتیجه ترومبوز میگردد. مصرف طولانی مدت آن سبب اترو سکلیروز زودرس میگردد؛ زیرا از سبب تاثیرات سمپاتومیتیک کوکائین، انقباض او عیه کرونری بوجود آمده و افزاید تقاضای میو کارد به اوکسیجن میتواند سبب انفرکت میو کارد شود.^(۱)

امفیتامینها (*Aphetamines*) : منبه قوی سیستم عصبی مرکزی بوده دوزهای بالای آن سبب تعرق، ارتعاش، بیقراری، گیجی که ممکن است با هذیانات پیشرفت نماید میگردد.^(۱)



© Elsevier 2005

شکل ۱-۸: کوکائین با بلاک کردن جذب مجدد اپی نفرین و نور اپی نفرین و تقویت آزاد شدن قبل سیناپسی و با توقف جذب مجدد دوپامین در انتهای عصبی ادرینرژیک انتقال سیاله عصبی را در سیستم عصبی مرکزی سهولت میبخشد.^(۱)

صدمات فزیکی

صدمات حاصله از عوامل فزیکی عبارتند از: ترومای میخانیکی، صدمات حرارتی، صدمات برقی و صدمات در اثر اشعه آیونایزان

Electric Injuries صدمات برقی

عبور جریان برق از بدن ممکن است سبب مرگ ناگهانی شده و یا صدمات موضعی ایجاد نماید. این مرگ ناگهانی از سبب برق که بنام *Electrocution* موسوم است و به علت عبور جریان برق از دماغ و فلچ بصل النخاع، توقف قلب و تنفس میباشد و در اتوپسی کدام تحول پتالوژیکی عمدۀ بمالحظه نمیرسد.

صدمات موضعی بیشتر در جلد پیدا شده و از سبب تولید حرارت میباشد. جلد مقاوم ترین نسج در برابر امواج برقی بوده و بنا بر این جریان برق سبب تولید حرارت و سوختگی در آن میشود. اگر جلد خشک و ضخیم باشد تولید حرارت در نتیجه جریان برق در آن بیشتر است و صدمات سطحی شدید تر خواهد بود و در مواردی که جلد مرطوب و یا نازک باشد ممکن است ضایعات جلدی پیدا نشود و به علت عبور جریان برق از جلد منجر به مرگ گردد.

جریان برق از یک نقطه وارد بدن شده و از نقطه دیگری خارج میگردد و این نقطه خروج اکثراً در پاهای بوده که با زمین تماس دارد. این دو نقطه است که اثرات برق گرفتگی (*Burn*) ظاهر میگردد. در محل ورود جریان برق برجستگی گردید یا طولانی برنگ سفید یا زرد با فرو رفتگی مرکزی دیده میشود اپیدرم در ناحیه مصاب نکروز تحشری میباشد. سپس اپیدرم جدا شده و زخمی که بوجود میآید به آهستگی ترمیم میشود و تا سه برابر سوختگی های معمولی وقت لازم دارد. در نقطه خروج برق از بدن شدیدتر است.

در مواردی که برق گرفتگی در ساعت‌ها بعد منجر به مرگ شود در اتوپسی احتقان در احشاء و نکروز موضعی و نزف از سبب انشقاق او عیه دیده میشود. ریه‌ها اذیمائی بوده بظین راست مملو از خون رقیق تیره رنگ میباشد. بعد از مرگ عضلات نرم و سست بوده اگرچه قبل از مرگ شدیداً *Spasm* دارند. (۲۲)

صدمات ناشی از اشعه ایونایزکننده

Ionizing Radiation Injuries

این اشعه توسط ایزوتوپ‌های رادیواکتیف *Radioactive* تولید می‌شوند و این انرژی‌ها به صورت اشعه γ , β و α بوده که با مواد بیولوژیکی ارتباط پیدا کرده و انرژی را به آنها منتقل مینمایند. انواعی از اشعه ایونایزان را که در طبابت به منظور تشخیص یا تداوی بکار می‌روند عبارتند از اشعه X , کوبالت ۲۰, و ایود ۱۳۱. اشعه ایونایزان هم بروی حجرات پرانشیمائي و هم بروی نسج ستروماي تأثير می‌کند. در بعضی احشاء و اعضاء مثل نسج لمفاوي، مخ عظم، امعاء، غدوات تناسلی، صدمات پرانشیمائي بوده و در برخی دیگر مثل دماغ، ریه، کلیه و جلد صدمات بیشتر در ستروماي منضمی و اواعیه بوجود می‌آيد.

تأثیرات اشعه ایونایزان بروی حجرات پرانشیمائي:

انرژي حاصله از اشعه هم بالاي حجرات طبيعي و هم بالاي حجرات كانسری اثر کرده و نظر به مقدار انرژي و نوع نسج تغييرات مختلفي پیدا شده و در مواردي که انرژي شدید باشد سبب مرگ حجرات ميگردد. بصورت عمومي اشعه ایونایزان سبب تورم حعروي و هسته اي تشكيل و ايکول ها در سايتوبلازم و هسته *Pyknosis*, منحل شدن هسته، ايجاد حجرات چندين هسته اي و گاهي هم *Giant cells* با هسته هاي برجسته تشكيل و اين تغييرات ممکن است تا چند سال بعد نيز باقی بمانند. انساجي که قدرت تقسيم شدن زياد و مداوم را دارند مثل جلد و امعاء و مخ عظم در نتيجه اشعه زودتر متاثر شده و به علت وقهه در سنتيز *DNA* مایتوز در آنها به تأخير مي‌افتد و يا قدرت مایتوز را بعد از تطبیق اشعه از دست ميدهند. در حالیکه این اثر در اعضايی که حجرات شان قابلیت تقسیم نداشته و يا به ندرت انقسام مینمایند مثل قلب و سیستم عصبی مرکزي ممکن

است برای مدت طولانی و همیشه پنهان مانده و ظاهر نکند. *Dose* های زیاد اشعه سبب مرگ فوری حجرات میگردد بدون اینکه در مایتوز اثر کند این تأثیرات در موقعی که غلظت اوکسیجن انساج زیادتر باشد شدید تراست و برعکس آن، از این رو در تومور هایی که به علت اسکیمی غلظت اوکسیجن در حجرات شان کم است اثرات اشعه در آنها کم است. اشعه ایوناizen سبب *Mutation* در کروموزوم ها میشود که نتیجه آن پارچه شدن *Aneuploidy, Polyploidy, Translocation, Deletion* و غیره میباشد. عقیده دارند مقدار اشعه هر قدر هم کم باشد باعث صدمه کروموزوم ها میشود و برای حیات حجره مرگ آور است. از طرفی *Mutation* در هسته ها سبب پیدایش کانسر میشود.

تأثیرات اشعه ایوناizen بروی ستروما و اوعیه پس از تطبیق اشعه در مرحله اول توسع اوعیه (سرخ شدن جلد) و افزایش قابلیت نفوذیه اوعیه و تولید اگزودیت دیده میشود که ممکن است تا چند هفته بعد از رادیوتراپی ادامه داشته باشد. در مرحله بعدی و یا با *Dose* های بلند اشعه اندوتیل اوعیه تکثر نموده، طبقه میدیا ضخیم و هیالنیزه *Hyalinize* شده و انسداد اوعیه سبب *Ischemia* بیشتر نسج میگردد. در ستروما فبروز پیدا میشود که ضمناً پیشرونده است و تا چند سال بعد از تطبیق اشعه ادامه دارد. در انساج مختلف عضویت صدمات پرانشیمائي و ستروماتی بدرجات مختلف پیدا میشود.

سندروم های شعاعی

قرار گرفتن تمام عضویت در اشعه ایوناizen سبب سندروم های مختلفی میگردد که نظر به مقدار اشعه عکس العمل و تظاهرات آن متفاوت است.

- ۱ سندروم های حاد اشعه *Acute Radiation Syndrome*: سه نوع سندروم حاد که بوجود می آید قرار ذیل اند:
- a. سندروم دموی و لمفاوی: در نتیجه جذب ۳۰۰-۱۰۰ راد پیدا شده و بصورت لمفوپینی (در ۲۴ ساعت) ترموبوسایتوپنی نوتروپینی و انیمی ۳-۲ روز بعد تر پیدا شده و عوارض بعدی مداخله انتانات و نزف میباشد.
 - b. سندروم هضمی: در نتیجه جذب ۳۰۰-۱۰۰۰ راد بوجود آمده و به شکل دلبدي، استفراغ، اسهال شدید، *Dehydration*، اختلالات الکترولیت ها و کولaps او عیه تظاهر نموده در مدت ۳-۴ روز معمولاً منجر به مرگ میگردد.
 - c. سندروم دماغی: وقتی ایجاد میشود که مقدار جذب اشعه بیش از ۱۵۰۰-۲۰۰۰ راد باشد و بشکل ضعف و بیحالی، خواب آلودگی، تشنج و کوما، تظاهر نموده و مرگ در مدت چند ساعت فرا میرسد.
- ۲ سندروم های موخر اشعه: در جاپان افرادی که از انفجار های بم اتمی در شهر های هیروشیما و ناگاساکی جان سالم بدر برده اند در چند ماه تا چند سال بعد دچار عوارض دیررس شعاعی مثل *Cataract*، اپلازیای مخ عظم و کانسر های مختلف گردیده اند و اطفال که در بطن مادر به اشعه مواجه شده اند اختلالات ولادی و نشوونمایی در آنها بوجود آمده است.

امراض تغذی (*Nutrition and Disease*)

غذا برای حیات ضروري بوده، در عین حال که دارای مواد طبیعی و هم مواد علاوه شده میباشد، که این مواد علاوه شده میتواند تهدید کننده صحت شخص باشد.

سوء تغذی

میلیونها انسان در ممالک در حال پیشرفت در قحطی بسر میبرند؛ در حالی که مردم جهان صنعتی سعی در اجتناب از کالوری و چاقی دارند، یا ترس ازین دارند که ممکن تعدادی از اغذیه‌ای که استفاده میکنند، در اترو سکلیروز و هایپرتنشن رول داشته باشد.

یک رژیم غذایی کافی باید مشخصات ذیل را داشته باشد: ۱- انرژی کافی، به شکل کاربوهیدراتها، چربی‌ها و پروتئین‌ها برای نیاز روزانه بدن ۲- امینو اسیدها و اسیدهای شحمی ضروري که در ساختمان پروتئینها و شحمیات ساختمانی و وظیفوي مورد ضرورت اند. ۳- ویتامینها و مواد معدنی که برای فعالیتهاي میتابولیك مورد نیاز استند را فراهم سازد.

در سوء تغذی اوایله ممکن است یک و یا چند عدد از اجزای متذکره در غذا وجود نداشته باشند ولی در سوء تغذی تالی یا ثانویه مواد مغذی در رژیم غذایی وجود دارند، اما، سوء تغذی ممکن است از سبب سوء جذب، اختلالات در میتابولیزم و ذخیره، افزایش نیاز، ضایع شدن مواد مغذی و یا انتخاب نادرست غذا باشد.

علل ممکن سوء تغذی عبارتند از: بی اطلاعی و فقر، افراد بیخانمان، افراد مسن و اطفال اثرات سوء تغذی پروتئین و انرژی (PEM) و ماده مغذی کمیاب را نشان دهند. ممکن است در فامیل‌های ثروتمند نیز از سبب بی اطلاعی درک نکنند که شیرخوران، نوجوانان و زنان حامله نیاز زیادتری دارند.

الکولیزم مزمن ممکن است دچار *protein-energy malnutrition (PEM)* شوند اما در اکثر موارد به علت جذب ناقص سیستم هضمی، مصرف و ذخیره غیر طبیعی مواد غذایی، افزایش ضرورت‌های میتابولیک دچار کمبود چندین ویتامین بخصوص تیامین، پیریدوکسین، فولیک اسید و ویتاین *A* میشود.

یکتعداد از امراض حاد و مزمن که باعث بلند بردن میتابولیزم شده و نیاز عضویت را زیادتر میسازد مثلاً سوختگی های وسیع که باید مد نظر باشد. رژیمهای غذایی محدود کننده که در اثر ترس از چاقی و امراض قلبی و عایی شخص بر خود تحمیل مینماید. موارد کمتر معمول مانند سندروم های سوء جذب و امراض ژنتیکی.(۱)

بی اشتها ایی عصبی و بولیمیا

Anorexia Nervosa and Bulimia

بی اشتها ایی عصبی عبارتست از فاقدگی عمدی به سبب کاهش قابل ملاحظه وزن و بولیمیا عبارتست از زیاده روی در خوردن غذا و بعداً بصورت عمدی ایجاد استفراغ نمودن، این حالات در زنان که قبلاً سالم بوده و به تشویش باریکی اندام مبتلا شده باشند دیده میشود.

یافته های کلینیکی مشابه *PEM* شدید بوده و بر علاوه تاثیرات آن بر سیستم اندوکرین برجسته میباشد، از جمله امینوری از سبب کاهش افراز گونادوتروپین، کاهش هورمون جسم زرد و کاهش هورمون منبه فولیکول میتواند در تشخیص کمک نماید. کاهش افراز هورمون تایراید که در نتیجه عدم تحمل در مقابل سرما، برadi کارdi، قبضیت، جلد خشک و پوسته پوسته، و کاهش تراکم استخوان به علت کمبود استروژن میباشد دیده میشوند. کمخونی، لمفوپینی و کاهش البو مین سیروم مانند *PEM* وجود داشته، در صورت دوام آن ممکن است مرگ در اثر اریتمی قلبی به علت کمبود پتاسیم رخدهد.

بولیمیا افراط در خوردن غذا و بعداً ایجاد استفراغ بوده درین مرض اگرچه بینظمی های عادت ما هوار دیده میشود ولی امینوری در کمتر از ۵۰٪ شان رخداده و احتمالاً سطح گونادوتروپین نزدیک به حد طبیعی بوده و اختلالات عمدی که در اثر استفراغ رخ

میدهد عدم توازن الکترولیتی از جمله هایپو کالیمی بوده. هم امکان پارگی مری و کاردیایی معده و اسپایرشن محتویات معده در ریه ها موجود میباشد. (۱)

چاقی

بیشتر از نیمی از امریکائیان بین ۲۰-۷۵ سال وزن بیش از حد نارمل دارند. از آنجائی که چاقی ارتباط نزدیک با امراض چون (دیابت و هایپرتنسن) دارد فلهذا باید علل آنرا بدانیم تا با طریقه های وقاوی و تداوی خود را ازان نجات داده باشیم.

چاقی یک اختلال تنظیم انرژی است که خطر تعدادی از حالات مهمی از قبیل مقاومت به انسولین، دیابت نوع ۲، فرط فشار خون و از دیاد تراوی گلیسرید خون را که با ایجاد امراض شریان اکلیلی ارتباط نزدیک دارد از دیاد میبخشد.

چاقی عبارت از تراکم فیضی زیاد چربی در بدن است که صحت و سلامت شخص را به خطر مواجه میسازد. برای اندازه نمودن تراکم چربی از روش های ذیل استفاده میگردد. اندازه نمودن وزن در ارتباط با قد مثلاً (BMI) = وزن به حساب کیلوگرام / قد بر حسب متر

اندازه گیری چین های جلدی و محیط قسمتهای مختلف بدن از جمله نسبت محیط دور کمر بر سرین.

BMI که بر حسب کیلوگرام بر متر مربع بیان میشود ارتباط نزدیک با ذخایر چربی بدن دارد. BMI در حدود $25kg/mm^2$ طبیعی محسوب شده و پذیرفته شده است که 20% اضافه شدن BMI یعنی زیادتر از $27kg/m^2$ خطری برای سلامتی ایجاد میکند. ولی BMI کمتر از $20kg/m^2$ نیز با افزایش مرگ و میر در ارتباط است. اثرات نامطلوب چاقی نه تنها در وزن تام بلکه به توزیع ذخیره چربی مربوط است چنانچه چربی که در تن و حفره بطن تجمع مینماید نظر به چربی منتشر در تمام بدن خطرناک تر است.

دریافت و مصرف انرژی توسط میخانیکیت‌های عصبی هورمونی تنظیم می‌گردد. و تعادل آن توسط تنظیم کننده داخلی یا لیپوستات (*lipostat-internal setpoint*) که میتواند مقدار ذخایر انرژی (نسج شحمی) را حس کرده و دریافت غذا و نیز مصرف انرژی را تنظیم نماید حفظ می‌گردد. در سالهای اخیر چندین زن چاقی شناسایی شده‌اند، *Ob* و محصول آن یعنی لپتین اجزاء مالیکولی سیستم فزیالوژیک را که تعادل انرژی را تنظیم می‌کنند کود گذاری می‌کنند. لپتین عبارت از سایتوکین است که توسط ادیپوسیتها افزایش می‌گردد و تنظیم معادله انرژی یعنی دریافت غذا و مصرف انرژی را کنترول می‌کند.

لپتین نه تنها دریافت انرژی را تنظیم می‌کند بلکه مصرف انرژی را نیز از طریق مسیرهای مشخص تنظیم مینماید. بنابرین از دیاد لپتین، فعالیتهای فزیکی تولید حرارت و مصرف انرژی را افزایش میدهد.

واسطه‌های عصبی هورمونی مصرف انرژی تنبیه شده با لپتین، کمتر شناخته شده‌اند. به نظر میرسد که تولید حرارت توسط سیگنانلهای هیپوتلموسی که به واسطه آخذه لپتین ایجاد شده، آزاد شدن نور اپینفرین را از نهایات عصبی سمپاتیک موجود در نسج شحمی افزایش میدهند کنترول می‌شود. حرارات شحمی آخذه‌های β^3 ادرنرژیک را نشان میدهند که در صورت تحریک توسط نور اپینفرین باعث هایdroلیز اسیدهای شحمی و نیز تولید انرژی متصل از ذخیره می‌شوند. بدین ترتیب شحمیات به احتراق رسیده و و انرژی آن بصورت حرارت مصرف می‌گردد.

تحقیقاتی که در بالای جوندگان و انسانها صورت گرفته نشان داده که جهش‌های که در سایکل تنظیم شده با لپتین صورت می‌گیرد منجر به چاقی شدید می‌شوند.

شکی وجود ندارد که تاثیرات ژنتیک نقش مهمی در کنترول وزن ایفا می‌کنند ولی با آنهم چاقی صرفاً یک مرض ژنتیک نبوده و عوامل محیطی نقش مهم در آن دارند؛ چنانچه آسیابی‌های که به ایالات متحده مهاجرت کرده‌اند میزان چاقی شان به مراتب زیاد تراز کسانی است که در زادگاه خود مانده‌اند، پس به این نتیجه می‌رسیم که بدون در نظر داشت مسائل ژنتیکی چاقی بدون دریافت غذا رخ نخواهد داد.

چاقی، بخصوص چاقی مرکزی، خطر بروز یکتعداد از امراض شامل دیابت هایپرتنش، هایپر ترای گلیسریدیمی، افزایش کولسترول با LDL پائین و احتمالاً امراض شریان کرونر را مساعد می‌سازد. میخانیکیتهای ذید خل دران پیچیده بوده و احتمالاً روابط متقابل با یکدیگر دارند. مثلاً چاقی با مقاومت به انسولین و هایپر انسولینیمی مرتبط است و اینها از خصوصیات مهم دیابت نوع دو می‌باشد، و کاهش وزن باعث بهبود این حالت می‌گردد، حدس زده می‌شود که انسولین بیش از حد به نوبه خود ممکن است رول مهم در احتباس سودیم، افزایش حجم خون، تولید زیاد تر نور اپینفرین و تکرر عضلات ملساء و در نتیجه هایپر تنشن دارد، چنانچه دیده شده کسانی که قبلاً فشار خون نورمال داشتند با افزایش وزن فشار خون شان نیز متناسباً بلند رفته است. سنگهای کیسه صفراء در افراد چاق شش مرتبه زیادتر از افراد لاغر است، میخانیکیت آن افزایش کولسترول و دفع صفراءوی آن می‌باشد. پرخوابی، هم در شب و هم در روز مشخص کننده بوده و اغلب با اپنه‌ها در خلال خواب و پولی سایتیمی و در نتیجه عدم کفایه قلب راست در ارتباط است.

چاقی زمینه را برای اوستئو ارتربیت آماده می‌سازد، چون در اثر وزن زیاد تر و مفاصل وارد شده سبب فرسودگی مفاصل می‌گردد.^(۱)

رژیم غذایی و امراض سیستیمیک

ترکیب رژیم غذایی ممکن است رول مهمی در ایجاد و پیشرفت تعدادی از امراض داشته باشد:

در حال حاضر یکی از مهمترین مسائل را رول رژیم غذایی در اتروژنیز تشکیل داده، سوال اصلی اینست که آیا کاهش مصرف کولسترول و شحمیات مشبوع حیوانی (مثل آتخم مرغ یا سایر پرندگان، مسکه، و گوشت گاو) میتواند سطح کولسترول سیروم را کاهش داده و از ایجاد اترو سکلیروز جلوگیری و امراض کرونری قلبی را به تاخیر اندازد؟ نتایج تحقیقات نشان داده که پائین آوردن سطح اسیدهای شحمی اشباع شده تا حدی که با اسیدهای اشباع نشده برابر شود سبب کاهش ۱۰-۱۵٪ سطح کولسترول سیروم در مدت چند هفته میشود. روغنها ی جواری، آفتابگردان و روغن ماهی حاوی اسیدهای شحمی غیر مشبوع بوده منابع خوبی برای پائین آوردن سطح کولسترول میباشند. اسیدهای شحمی روغن ماهی که متعلق به خانواده امیگا ۳ یا ۸-۲ هستند پیوند های دوگانه بیشتری نسبت به اسیدهای شحمی امگا ۲ و ۸-۲ که در روغنها نباتی یافت میشود دارند.

مثال دیگری از تاثیر رژیم غذایی بر امراض عبارتند از:

- محدود کردن نمک در رژیم غذایی تاثیر مفیدی بر هایپرتنشن دارد.
- تصور میشود که فایبرهای موجود در رژیم غذایی مانند سبوس و یا دانه های انار که سبب افزایاد حجم مواد غایطه میگردد، در قایه از دایورتیکولوز کولون رول مهم دارد.
- تحقیقات بالای حیوانات لبراتواری نشان داده که مصرف کمتر انرژی سبب طول عمر این حیوانات شده و در مقابل سرطان نیز مقاوم تر بوده اند.

- حتی چنین تصور میشود که مصرف سیر میتواند از امراض قلبی جلوگیری کند.
- (۱)

رژیم غذایی و کانسر

از نظر سرطانزائی، سه مورد باید در رژیم غذایی مورد توجه قرار گیرد:

- ۱- احتمال اینکه محتوای غذایی ممکن است بصورت خارج المنشاء سرطانزا باشدند.
- ۲- اینکه مواد سرطانزا ممکن است بطور اندوژن از اجزای موجود در غذا ساخته شوند
- ۳- عدم موجودیت عوامل وقاوی

در ارتباط با مواد سرطان زای اگزوژن، افلاتوکسینها بصورت واضح سرطانزا و عامل سرطان حجرات کبدی هستند. بعضی شیرین کنده های مصنوعی (سیکلاماتها و سخارین) در سرطان های مثانه دخیل دانسته شده اند، اما شواهد قاطعی درین باره وجود ندارد. تشویش در مورد ساخته شدن اندوژن سرطانزا ها یا تقویت کننده های آن از اجزاء رژیم غذایی، عمدتاً مربوط به کرسینوم معده میشود. اعتقاد بر اینست که در کرسینوم معده نیتروز اامین ها و نیتروز امیدها موادی سرطانزا استند زیرا، تجارب واضح نشان داده که این مواد در حیوانات باعث سرطان معده گشته اند. این ترکیبات میتوانند در بدن از نایتریت ها و امین ها و یا امید های مشتق از پروتینهای هضم شده تشکیل شوند. منابع نیتریتها عبارتند از نایتریت سودیم، که به عنوان یک ماده محافظت کننده در غذاها علاوه میشود و نیتریتها که در سبزیجات مروج وجود داشته، در امعا توسط فلورای نورمال احیا میگردند. بنابرین، این احتمال وجود دارد که تولید اندوژن عوامل سرطانزا از اجزاء غذایی در بدن رخدده و کاملاً ممکن است که این امر بر معده ایکه در معرض غلظت های بلند آن قرار میگیرد تاثیر نماید.

صرف زیاد چربی حیوانی، با مصرف کم فایبر در ایجاد سرطان کولون موثر دانسته شده است. قانع کننده ترین این ارتباط‌ها به قرار ذیل است: مصرف زیاد چربی سطح اسیدها صفراوی را در امعا افزایش میدهد، که به نوبه خود فلورای امعارا تغییر داده و رشد باکتری‌های میکرو ائروفیلیک (*microaerophilic*) میگردد. اسیدهای صفراوی با میتابولیتهاي اسیدهای صفراوی که توسط اين باكتريها توليد ميشوند ممکن است به عنوان مواد سرطانزا يا تسریع کننده بكار روند. اثرات محافظت کننده يك رژیم غذایی مملو از فایبر، ممکن است به عوامل ذیل مربوط باشد: ۱- افزایش حجم مدفوع و کاهش زمان عبور که مواجه شدن مخاطر را با عوامل سرطانزا کاهش میدهند و ۲- توانایی برخی فایپرها در اتصال به مواد سرطانزا و ازین طریق حفاظت از مخاط، کوشش‌های انجام شده جهت اثبات این نظریات در بررسیهای کلینیکی و لابراتواری منجر به حصول نتایج متناقضی شده‌اند.

بالآخره بعضی از اجزای موجود در رژیم غذایی ضد سرطان شناسائی شده‌اند. طوری‌که قبل‌اً تذکر یافت ویتامینهای *C* و *E* و بتا کروتینها و سلینیوم ممکن است به علت خصوصیات انتی اوکسیدانت خود، محافظت کننده باشند. اولین مرحله سرطانزائی عبارت از تولید جهش توسط اوکسیدانت‌ها است، با وجود این دلایل قانع کننده وجود ندارد که انتی اوکسیدانت‌ها در وقایه از سرطان موثر باشند. (۱)

فصل نهم

امراض انتانی

امراض انتانی یک علت مهم مرگ در سراسر جهان بوده، با وجود فراهم بودن واکسین ها و انتی بیوتیک های موثر باز هم در U.S از ده مرگ و میر اسباب دوی آنرا امراض انتانی چون (نومونیا، انفلوانزا و سپتیسیمیا) تشکیل داده است. امراض انتانی علت مهم مرگ را بخصوص در اشخاص پیر، اشخاص با نقص معافیت (AIDS) و مصابین امراض مزمن بوده و در ممالک در حال انکشاف؛ شرایط حفظ الصحوي غیر مناسب و سوء تغذی با اشتراک بارگران امراض انتانی باعث مرگ بیش از ده میلیون افراد در هر سال میگردد. اکثر این تلفات در اطفال بوده آنهم اکثر از سبب امراض تنفسی و اسهالات است.

تصنیف بندی عوامل انتانی

(CATEGORIES OF INFECTIOUS AGENTS)

عوامل انتانی را میتوان از نظر جسامت، ساختمان حجری، شرایط حیاتی و دیگر خصوصیات به گروپ های مختلف تصنیف نمود، که کوچکترین آن پریونها (prion) 27-

kD بوده که بدون نوکلئیک اسید اند، پولیو ویروس (*poliovirus*) 20-nm و بزرگترین آنها کرمها اند که *10m* هم طول دارند.

پریونها (*Prions*): پریونها عبارت از پروتینهای غیرنارمل میزبان اند که بنام پریون پروتین (*PrP*) یاد میگردند. پریونها سبب انسفالوپتی اسفنجی گاوی یا جنون گاوی که از رمه‌های منتن به انسانها سرایت مینماید میگردند.

PrP در حالت نورمال در نیورونها موجود بوده، وقتی سبب مرض میگردد که *PrP* تغییر نموده مقاوم به پروتیاز گردد و همین *PrP* مقاوم به پروتیاز باعث میگردد تا *PrP* های نارمل حساس به پروتیاز، به *PrP* غیرنارمل تبدیل شوند. تجمع *PrP* غیرنارمل در نیورونها سبب تخریب نیورونها شده که تغییرات پتالوژیک اسفنجی شکل را در دماغ وجود میآورد.

ویروسها (*Viruses*): پرازیتهای داخل حجره‌ی بوده که برای بقا و تکثیر خود ضرورت به میتابولیزم حجرات میزبان دارند. متشکل از ژینوم حاوی یکی از نوکلئیک اسید‌ها (*RNA* یا *DNA*) بوده که توسط پوشش پروتینی (*capsid*) احاطه شده اند و بعض‌داداری پوشش لپیدی نیز میباشد.

تصنیف ویروسها از نظر نوعیت نوکلئیک اسید *DNA* یا *RNA*، شکل کپسید، موجودیت یا عدم موجودیت پوش لپیدی، نوعیت تکثر، تمايل به نوع خاص حجره برای بود و باش (*tropism*)، تیپ پتالوژیک، جسامت (*300 nm* الی *20 nm*) که توسط الکتران میکروسکوپ قابل دیداند و نوعیت انکلوژن که در داخل حجرات تولید میکنند صورت میگیرد. ویروسها سهم بزرگی در تولید انواع مختلف امراض انتانی در انسانها دارند. بسیاری از آنها سبب امراض زود گذر (ریزش‌ها و انفلوانزا) گردیده و هم‌عدد ای از آنها برای سالها از بین نرفته، در داخل حجرات میزبان باقی میمانند مانند انتان مزمن هیپاتیت بی. یک تعداد از ویروسها میتوانند حجره را به حجره توموری و یا کانسری مبدل

سازند مثلاً *human papillomaviruses* که باعث زخ‌های سلیم گردیده و لی بعد آبه کرسینومای عنق رحم تبدیل می‌شود.

بکتریو فاژها، پلاسمیدها و ترانس پوزونها

(*Bacteriophages, Plasmids, Transposons*)

اینها عناصر متحرکی جنیتیکی هستند که بصورت غیر مستقیم باکتریهارا منتن نموده سبب امراض انسانی از طریق کد گذاری فکتورهای ویرولانس بکتریها (ادهیزها، توکسینها و انزایمهای که سبب مقاومت با انتی بیوتیک‌ها) می‌شود می‌گردد. تبادل این عناصر بین بکتریها باعث بقا و ازدیاد ظرفیت مولدهای مرضی شان می‌گردد. یعنی هردو باکتریو فاژها یا پلاسمیدها میتوانند بکتریهای غیر مرضی را به بکتریهای مضر تبدیل نمایند. پلاسمیدها یا ترانس پوزونها میتوانند بکتریهای حساس به انتی بیوتیک را به بکتریهای مقاوم تبدیل و تداوی را مشکل بسازند. (۱)

بکتریاها (*Bacteria*)

بکتریها حجرات پروکریوٹیک (*prokaryotes*) هستند، یعنی دارای غشای حجری بوده و لی هسته و ارگانلهای فاقد غشا میباشند. بکتریها توسط غشای احاطه شده‌اند که حاوی پپتید و گلایکان مرکب از کاربوهیدرات و امینواسید میباشد. جدار بکتریها از نظر ساختمان دونوع است: جدار ضخیم که با تلوین (*crystal-violet*) رنگ گرفته و بنام گرام مثبت یاد شده و دیگر جدار نازک که در بین دو طبقه فوسفولپید قرار گرفته و گرام منفی میباشد.

از نظر شکل بکتریهای کروی بنام کوکها (*cocci*) و اشکال چوبک مانند آن‌ها بنام باسیل‌ها یاد می‌شوند. از نظر تنفس هوایی یا (*aerobic*) و غیرهوایی (*anaerobic*) بوده، همچنان بسیاری از بکتریها دارای فلاژل یا رشته‌های حلزونی در سطح خویش‌اند که بکتریا را قادر به حرکت در محیط شان می‌سازد، بعضاً بکتریها در سطح خویش دارای

تبارزات موی مانند (*pili*) بوده که باعث چسبیدن شان در حجره میزبان میگردد. بسیاری از بکتریا *DNA*, *RNA* و پروتین خویش را ترکیب مینمایند، مگر برای اجرای فعالیتهای شان ضرورت به میزبان دارند.

اشخاص نورمال صحتمند میتوانند محل زیست تعداد زیاد بکتریها در روی جلد، دهان و طرق هضمی خویش باشند. بسیاری از بکتریها وقتی که در جسم تهاجم مینمایند، خارج حجره باقی میمانند در حالیکه عده ای از آنها میتوانند در خارج حجره و یا داخل حجره باقیمانده و میتوانند تکثیر نمایند (اختیاری) و عده ای دیگر صرف در داخل حجرات بوده (اجباراً داخل حجره باشند).^(۱)

کلامیدیا، ریکتسبا و میکوپلاسماها

(*Chlamydiae*, *Rickettsiae*, *Mycoplasmas*)

این میکروب‌ها باهم یکجا گروپ بندی می‌شوند. کلامیدیاها و ریکتسباها ارگانیزم‌های اجباراً داخل حجره باشند، که در واکیولهای فگوزوم متصل به غشاءی حجره باشند. اپتیل و اندوتیل تکثیر نموده، کلامیدیا تراخوماتیس (*Chlamydia trachomatis*) انتانیست که از طریق تقرح اپتیل تیوپهای فالوب سبب عقامت در خانمهای گردیده و هم از طریق ایجاد التهاب مزمن اجفان و سرانجام سکار و کثافت قرنیه سبب کوری میگردد. ریکتسباها از طریق آسیب اندوتیل سبب التهاب او عیه نزفی شده که اکثراً بصورت راش ها قابل دید است، مگر میتوانند سبب نومونیای گذری، هیپاتیت، و حتی آسیب سیستم عصبی مرکزی نیز گردند. ریکتسباها توسط اتروپودهای مانند کیک و شپش انتقال می‌یابند.

میکوپلازماها و یوریا پلاسما (*Ureaplasma*) ارگانزم‌های بسیار کوچکی (125 to 300 nm) اند که بصورت آزاد زندگی می‌کنند.

میکو پلازمانومونیا (*Mycoplasma pneumoniae*) در سطح اپتیل طرق تنفسی وصل بوده و از طریق ایروزولها از یک شخص به شخص دیگر انتقال نموده باعث بوجود آمدن نومونیای غیر وصفی میگردد. بوریا پلازما از طریق مقابله انتقال نموده سبب التهاب احلیل غیر گنوكوکی میگردد.

فنگس‌ها (Fungi)

اینها ایوکریوتیک (*eukaryotes*) بوده دارای جدار حجری ضخیم و غشای حجری حاوی ارگوستیرول (*ergosterol*) میباشد. فنگس‌ها میتوانند به شکل جوانه‌های تخمیری ویا رشته‌های استوانه‌ای یا هایفی (*hyphae*) نشوونما نمایند. هایفی های میتوانند جدا بوده ویا یک پارچه باشند که مشخص نمودن آن از نظر کلینیکی مهم میباشد. بعضی از فنگس‌ها مقاوم بوده و میتوانند در دونوع درجه حرارت رشد نمایند در درجه حرارت اطباق به صورت هایفی و در درجه حرارت بدن به شکل خمیر مایه (*yeast*). فنگس‌ها میتوانند سپورها را بصورت زوجی و هم معمولتر از آن سپورهای غیر زوجی (*conidia*) تولید مینمایند. کانیدیا ساختمانهای بخصوص اند که در بالای جوانه های بنام هایفی ها میرویند. فنگس‌ها میتوانند سبب امراض سطحی و عمیق گرددند: انتانات سطحی انها؛ جلد، مویها و ناخنها را مصاب ساخته و فنگسهای که سبب امراض سطحی جلد انسانها میگردند بنام درماتوفیتها (*dermatophytes*) یاد میگرددند و اصطلاح تینیاها نیز بر آنها معمول است و نظر به ناحیه که مصاب ساخته اند بنامهای (*tinea pedis*, مرض فنگسی پای "athlete's foot", *tinea capitis*) و فنگسی جلد سر) یاد میگرددند. یک تعداد از فنگس‌ها نواحی تحت الجلدی را مورد حمله قرار داده سب ابسه‌ها ویا گرانولوماها میگرددند (*sporotrichosis*).

انتانات عمیق فنگسی میتواند به انساج سیستم‌های مختلف نفوذ نموده و باعث تخریب اعضای حیاتی در اشخاصی که معافیت ضعیف دارند گردد، ولی در اشخاص

نورمال خود بخود شفایاب شده و یا مخفی باقی میماند. تعدادی ازین فنگسها از نظر جغرافیایی در مناطق بخصوص محدود بوده (مثلًا: کوکسیدوئیدها (*Coccidioides*) در جنوب غرب امریکا و یا هیستوپلازمها در رودی اوهایو) موجود بوده، برخلاف تعدادی از فنگس‌ها در همه جا موجود آند که از جمله عناصر فرصت طلب بوده مانند کاندیدیاها اسپارژیلوس (*Aspergillus*)، و کرپتوکوک‌ها (*Cryptococcus*) که در جلد و امعای اشخاص سالم تشکیل کلونی داده بدون اینکه مرضی را تولید نمایند، ولی در اشخاص که معافیت ضعیف دارند سبب نکروز نسجی، خونریزی و انسداد او عیه و تهدید حیات شده میتوانند.^(۱)

پروتوزواها (*Protozoa*)

پروتوزوا پرازیتهای وحید الحجم روی و ایوکریوتیک (*eukaryotes*) بوده و علت عمدۀ مرگ و میر را در ممالک روبرو به انکشاف تشکیل میدهند. پروتوزواها در داخل اکثر حجرات میتوانند تکثیر نمایند. (بطور مثال پلازمودیم در حجرات سرخ و لشمانیا در مکروفازها) و هم خارج حجم روی در سیستم‌های بولی تناسلی، امعا و خون. تریکوموناز واجینالیس (*Trichomonas vaginalis*) پرازیتهای پروتوزوایی فلاجلدار بوده از طریق روابط جنسی انتقال و در احلیل مذکرو مهبل تشکیل کلونی مینماید. عمدۀ ترین پروتوزوایی امعا آمیب و ژیاردیا (*Giardia lamblia* و *Entamoeba histolytica*) بوده که بدوسکل آند: ۱- تروفوزوئیت‌های متحرک که به اپیتل امعا چسبیده و میتوانند تهاجم نمایند. ۲- کیست‌های غیر متحرک که به اسید معده مقاوم بوده و بعد از بلع میتوانند منتن بسازند. پروتوزوایی که از طریق خون انتقال مینمایند مانند تریپانوزوما، پلازمودیم و لشمانیا از طریق حشرات در جای انتقال مینمایند که قبل از ورود به بدن انسان میتوانند در آن جا تکثیر نمایند. توکسو پلازما گاندی (*Toxoplasma gondii*) از طریق خوردن کیست‌های آن که در داخل گوشت ناپخته قرار دارد انتقال مینماید.

کرمها (*Helminths*)

کرمها پرازیتهای خوب تفیریق شده چندین حجره‌ی هستند که سیکل حجره‌ی مغلق دارند.

اکثراً بصورت متناوب تکثر زوجی شان در میزبان نهایی یعنی انسان و تکثر غیر زوجی شان در میزبان بین‌البینی یا ناقل صورت می‌گیرد. نظر به نوع پرازیت انسانها ممکن است پرورنده‌ی کرم‌های کاهل (اسکریس) و یا مرحله‌ی خامی پرازیت مانند توکسوکارا کانیس (*Toxocara canis*) و یا لارو غیر جنسی مانند انواع اکینوکوک (*Echinococcus*) باشند. وقتی کرم‌ها در وجود انسانها جای گرفتند تکثرنگردی بلکه تولید تخم و یا لارو می‌نمایند، که این تخم‌ها و لاروها داخل مرحله‌ی بعدی سیکل می‌گردند. ازینکه کرم‌ها در بدن تکثرنمی‌کنند به دو نتیجه میرسیم:

۱- مرض اکثرأتوسط عکس العمل التهابی در مقابل تخمها و لاروها بوجود می‌آید تا در مقابل کرم‌های کاهل.

۲- شدت مرض متناسب است به تعداد ارگانیزم‌های که شخص را منتن نموده اند. (مثلاً؛ ده عدد کرم چنگکی سبب کمخونی خفیف می‌گردد تا یکهزار دانه آن که می‌تواند روزانه صد ملی لیتر خون را مکیده و باعث اینیمی شدید گردد.) (۱)

پرازیتهای خارجی (*Ectoparasites*)

اینها عبارت از حشره‌های مانند شپش، کیک (*lice, bedbugs, fleas*) و یا ارکنیده‌ای مانند کنه (*mites, ticks, spiders*) بوده که به تماس جلد قرار گرفته و یا در روی جلد و حتی در داخل آن زندگی می‌کنند. اینها می‌توانند بصورت مستقیم از طریق تخریب انساج و یا غیر مستقیم سبب مرض گردد. یک تعداد شان سبب خارش گردیده (بطور مثال مصاب شدن با شپش که به ساقه موی می‌چسبد و سکایس که توسط مایت بوجود می‌آید در داخل طبقه کیراتین جلد نقب می‌زنند) و در محل گریدگی شان ارتشاح لمفوسيتها،

مکروفاژها و ایزینوفیلها بوجود آمده، به علاوه میتوانند ناقل تعدادی از امراض باشند بطور مثال کنه های آهוי کوهی سبب انتقال مرض لایم میگردد.

موانع میزبان در مقابل انتان و چگونگی شکستن آن

عواقب و یا نتایج انتان مربوط میگردد به: توانایی میکروب در منتن ساختن، ساکن شدن آن در عضویت و تشکل کالونی، تخریب انساج میزبان و هم توانایی میزبان برای ریشه کن ساختن انتان توسط میخانیکیت های دفاعی میباشد. این موانع از طریق معافیت طبیعی و کسبی میزبان را از دخول میکروبها و قایه مینماید.

میخانیکیت های طبیعی معافیت قبل از دخول انتان موجود بوده و به سرعت در مقابل میکروبها پاسخ میدهد. این میخانیکیت ها عبارتند از: موانع فزیکی در مقابل انتان، حجرات فگوسیت کننده، حجرات کشنده ذاتی و پروتینهای پلازمای شامل سیستم کامپلمنت و دیگر واسطه های التهابی (سایتوکینها، و پروتینهای مرحله حاد). معافیت کسبی با معروض شدن به میکروب تنیبیه شده و باعث افزایش موثریت و سرعت در ازبین بردن میکروبها میگردد. اجزای معافیت کسبی عبارتند از لمفوسیتها و محصولات شان. میکروبها میتوانند از طریق استنشاق، بلع نمودن، روابط جنسی، گزیدن حشرات یا حیوانات و یا زرق نمودن داخل وجود شوند. اولین موانع در مقابل انتان عبارت از جلد سالم و سطوح مخاطی و محصولات افرازی شان اند. بصورت عموم انتانات طرق تنفسی، هضمی و یا بولی تناسلی در اشخاص سالم نیز رخ داده و عامل آنها میکرو ارگانزم های نسبتاً ویرونلانت اند که قادر هستند تا مانعه اپیتیل را تخریب نموده در آن نفوذ نمایند. برخلاف اکثر انتانات جلدی در اشخاص سالم توسط میکروبها کمتر ویرونلانت ولی در جلدی که قبلاً تخریب شده باشد (در اثر سوختگی، قطع شدگی) دیده میشود.^(۱)

جلد: طبقه خارجی جلد که کیراتینی و متراکم بوده یک مانعه طبیعی برای دخول انتان است. *Ph* پائین (۵.۵) جلد و موجودیت اسیدهای شحمی از رشد میکروارگانزمها دیگر غیرفلورایی ممانعت نماید. در حالت نورمال جلد جایگاه انواعی از بکتریا، فنگس‌ها، فرصت‌طلبها ی چون ستافیلوکوک اپیدرمیس و کاندیدا البیکانس بوده و همچنان مانعه موئثر در مقابل درماتوفیتهاست که میتوانند طبقه کیراتینی، موی و ناخن را منتن ساخته و هم‌یکتعداد از میکروارگانزمها که میتوانند از جلد سالم عبور نمایند (بطور مثال لاروهای شیستوزوماها که از حلزونهای آب‌های تازه آزاد میگردند از طریق جلد در هنگام آب بازی با تولید انزایمهای کولاجناز و الاستاز و دیگر انزایمهای مترکس خارج حجری را منحل نموده در جلد نفوذ نمایند)، میباشد. همچنان بسیاری از میکروارگانزمها از طریق آفات جلدی از قبیل بریدگی (انتنان فنگسی)، زخمها (ستافیلوکوها)، سوختگیها (پسود و موناز ائیرو جینوزا)، و زخمها که از اثر اعمال فشار بوجود آمد (چندین نوع بکتریایی) میتوانند در آن نفوذ نمایند. کتیترهای داخل وریدی در مریضان داخل بستر میتوانند باعث انتنان موضعی و عمومی (بکتریمیا) گردند. و خذه سوزن در شخص گیرنده میتوانند باعث انتقال *HBV, HCV* و *HIV* گردد.

بعضی از پتوژن‌ها از طریق گزیدن حشرات و یا دندان گرفتن حیوانات در بدن نفوذ نمایند. بطور مثال گزیده شدن توسط پشه و شپش میتواند سبب انتقال اربو ویروسها (*arboviruses*) و در نتیجه بوجود آمدن تب زرد و انسفالیت گردد. پروتوزواها مانند ملاریا و لشمانیا سبب سالداری و تب ملاریا گردیده و هم‌مرض سگ دیوانه از طریق جویده شدن توسط حیوانات بوجود می‌آید. ۱

طرق معدی معایی: بسیاری از پتوژنها از طریق غذا و نوشیدنیهای منتن انتقال مینماید. چنانچه در جاییکه حفظ الصحه مراعات نگردد امراضی چون اسهالات بوجود می‌آید. تولید افرازات اسیدی معده، یک وسیله دفاعی مهم به شمار رفته و باعث از بین بردن تعداد زیادی از پتوژنها می‌گردد، بر عکس بعضی از عناصر بلع شده مانند شگیلا و کیستهای جیارديا در مقابل اسید معده نسبتاً مقاوم بوده ازینرو تعداد کم آنها برای ایجاد مرض کافی میباشد. وسائل دفاعی طبیعی دیگر طرق هضمی شامل:
 ۱- مخاط چسبنده که سطح امعارا پوشانیده
 ۲- انزایمها منحل کننده پانکراس و پاک کننده های چون صفراء
 ۳- پپتیدهای ضد میکروبی مخاط موسوم به دفنسین ها (*defensins*)
 ۴- فلورای نورمال
 ۵- انتیبادیهای افزار شده *IgA* میباشند. انتیبادی های *IgA* توسط حجرات *mucosa-associated lymphoid tissues* که در نسج لمفاوی مرتبط با اپیتیل (*B*) (MALT) قرار دارند افزار می‌گردد. این ترکیبات لمفاوی توسط اپتیل یک طبقه ای بخصوص بنام حجرات *M cells* (پوشیده شده اند. حجرات *M* باعث انتقال انتیجن، شناخت و اتصال تعدادی از پتوژنها به *MALT*) گردیده که شامل پتوژنها ذیل اند: پولیو ویروس، ایشریشیا کولی (*Escherichia coli*), ویبریون کولرا، سلمونیلا تیفی و شگیلا فلکسنیری (*Shigella flexneri*) میباشند. انتانات طرق هضمی وقتی واقع میشود که دفاع موضعی ضعیف و ارگانیزمها به طریقه های مختلف کوشش به غالب آمدن مینمایند. دفاع میزان در صورت پائین آمدن اسیدیتی معده، گرفتن انتی بیوتیکها که باعث عدم توازن فلورای نورمال گردد، توقف حرکات پریستالتیک امعا و یا انسداد میخانیکی پائین می‌آید. اکشو ویروسهای پوش دار توسط صفراء و انزایمها هضمی از بین رفته ولی ویروسهای بدون پوشش ممکن است مقاومت نمایند مانند ویروس هیپاتیت *A*, روتا ویروسها و ریو ویروسها. پتوژنها اماء با انواع میخانیکیت ها باعث تولید مرض می‌گردند:

انواع معینی از ستافیلوکوک‌ها وقتی در غذای ملوث نشونمانمایند، باعث افزایش انتیروتوکسین‌ها و ایجاد اعراض تسممات غذایی مگردد بدون اینکه در امعا تکثر نمایند.

وبیریون کولرا (*V. cholerae*) و ایشریشیایی مولد توکسین در داخل طبقه مخاطی امعا تکثر نموده و اکزوتوکسین خویش را آزاد مینمایند که این امر موجب اسهال آنگین از اپتیل امعا میگردد.

شگیلا، سلمونیلا و کامپیلوباکتر به مخاط و غشای بالغاصه امعاتها جنموده آنرا تخرب و باعث ایجاد تقرحات، التهاب، خونریزی و در نتیجه تولید دیزانتری یا اسهال خونی میگردد.

سلمونیلا تیفی (*S. typhi*) از طریق مخاط تخریب شده به پلکهای پایرو عقدات لمفاوی مساریقی و از طریق جریان خون سبب انتان سیستیمیک میگردد. امراض فنگسی اساساً اشخاص با معافیت ضعیف را مصاب میسازد. کاندیداها که بخشی از فلورای نورمال امعا بوده تمایل زیادتری به اپیتیل خشت فرشی متنطبق دارند که سبب برآردگی دهان و التهاب غشایی مری شده ولی میتواند به معده و امعانیز انتشار نمایند.

کیستهای پروتوزاوا در انتقال انتنانات پروتوزوا یی امعا رول اساسی دارند، زیرا کیست‌ها در برابر اسید معده مقاوم بوده و زمانیکه در امعا داخل گردند به تروفوزوئیتهای متحرک تبدیل میشوند. ژیاردیا لامبیا به سرحد برس مانند مخاط امعا چسبیده، و آمیب (*Entamoeba histolytica*) سبب منحل ساختن حجرات بواسطه تماس گردیده و در نتیجه با ایجاد تقرحات به مخاط کولون تهاجم مینماید. کرم‌های امعا وقتی که تعداد شان زیاد شود ممکن است باعث انسداد امعا و یا تهاجم به قناتهای صفراءوی گردد. کرم‌های چنگکی (*Hookworms*) ممکن با مکیدن خون از ویلی های امعا سبب

کمخونی کمبود آهن گردند. کرمهای پهن (*Diphyllobothrium latum*) میتوانند میزبان خویش را به فقدان ویتامین B12 دچار سازند و حالتی چون کمخونی خبیث را بار آورند. بالآخره چندین نوع پارازیتها میتوانند از طریق امعا عبور نموده در اعضای دیگر ساکن شوند مانند ایکینوکوکها که در کبد و ریه‌ها سبب تولید مرض می‌گردند.

طرق تنفسی: روزانه در حدود ۱۰۰۰۰ از میکرو ارگانیزمها شامل: ویروسها بکتریها و فنگسها توسط ساکنین تمام شهرها انشاق می‌گردند. مسافتی را که این میکرو ارگانیزمها در طرق تنفسی طی مینمایند معکوساً متناسب است با جسامت شان. میکروبها بزرگ در پوشش مخاطی اهدابی (*mucociliary*) بینی و طرق تنفسی علوی بدام میافتدند. میکرو ارگانیزمها در مخاط افزای شده از حجرات گابلت گرفتار شده، توسط فعالیت اهداب واپس در قسمت عقب گلو انتقال می‌یابند، جائیکه بلع گردیده و پاک می‌شوند. ارگانزم هاییکه کوچکتر از $5\text{ }\mu\text{m}$ باشند مستقیماً بداخل اسناخ رسیده و در آنجا توسط مکروفازهای اسناخ و هم توسط نوتروفیل‌هایی که از اثر سایتوکین‌ها تجمع یافته‌اند فاگوسیتوز می‌گردند. تخریب مانعه مخاطی اهدابی در اثر تکرار در استعمال سگرت و هم در مریضان سیستیک فیروزیز رخ میدهد. در حالیکه آفات حاد در مریضان که انتوپشن نزد شان صورت گرفته و یا کسانیکه اسید معده شان برگشت نموده باشد. میکروبها طرق تنفسی به سهولت از مانعه مخاطی اهدابی عبور نموده به حجرات اپیتیل حنجره و به طرق تنفسی سفلی تماس حاصل می‌کنند.

طرق بولی تناسلی (*Urogenital Tract*): طرق بولی تقریباً همیشه از طریق احلیل مورد تهاجم میکروبها قرار می‌گیرد در حالت نورمال ادرار که در مثانه قرار دارد معقم است، شست و شوی منظم طرق بولی توسط ادرار یک وسیله دفاعی در مقابل میکرو ارگانیزمها محسوب می‌گردد. از لحاظ ساختمان اнатومیک زنها ده مرتبه زمینه مساعد تری در مصاب شدن به انتانات طرق بولی (*UTIs*) نظر به مرد ها دارند. زیرا طول احلیل در زنها ۵

سانتیمتر و در مردها در حدود ۲۰ سانتیمتر است. بندش و احتباس ادرار میتواند سبب صعود ریترو گراد میکرو ارگانیزمهای در نتیجه علت بوجود آمدن پیلو نفیت حاد و مزمن باشد که حتی یک علت مهم ولی قابل وقاية عدم کفایه کلیه میتواند باشد.(۱)

میکرو ارگانیزمهای چطور سبب مرض میگردند

عوامل میکروبی امراض انتانی را سبب گردیده و به سه طریقه موجب تخریبات نسجی میگردند:

- ۱ آنها میتوانند با حجره میزبان تماس نموده و یا داخل آن گردیده، مستقیماً سبب تخریب حجرات شوند.
 - ۲ آنها میتوانند توکسینهای را افراز نمایند که حجرات را به فاصله دورتر از بین برده و یا انزایمهای را افراز نمایند تا سبب تجزیه اجزای نسجی شده و یا اوعیه نسج را تخریب نموده سبب ایسکیمی و نکروز نسجی گردند.
 - ۳ آنها میتوانند سبب تنبیه معافیتی در میزبان شده که با میخانیکیتهای معافیتی سبب تخریبات بیشتر نسجی گردند.
- درین جا از میخانیکیتهای بحث میگردد که ویروسها و بکتریها ازان طرق سبب تخریبات نسجی میگردند.(۱)

میخانیکیتهای امراض ویروسی

ویروسها میتوانند مستقیماً با داخل شدن در حجره و تکثر در داخل آنها سبب تخریبات نسجی شوند. تمایل ویروس به منتن ساختن حجرات معین بنام تروپیسم نسجی (tissue tropism) یاد گردیده که توسط فکتورها ذیل تعیین میگردد:

- ۱ آخذه های حجره میزبان برای ویروس
- ۲ موانع اнатومیکی

- ۳ - درجه حرارت و pH موضعی و قدرت دفاعی میزبان (۱۲)

ویروسها از طرق ذیل میتوانند سبب مرگ حجرات میزبان گردند: یکتعداد از ویروس‌ها مانند ویروس پولیو، ترکیب DNA, RNA را نهی مینمایند. ویروسها در داخل حجرات میزبان تکثر نموده سبب منحل شدن حجرات می‌گردند. مثلاً در اپیتل طرق تنفسی رینو ویروسها و ویروس انفلوانزا و در نیورونها ویروس پولیو سبب انحلال شان می‌گردد. پروتین‌های ویروسی بعضاً داخل غشای حجروی فرو رفته ترتیب آنرا مختل ساخته و یا ادغام حجرات را تسريع مینماید. (هرپس ویروس‌ها). ویروس‌ها قابلیت دفاعی حجرات در مقابل میکروب‌هاراضعیف می‌سازد مانند HIV که باعث کم شدن تعداد لمفوسیتهاي $CD4$ شده و زمینه را برای انتنانات فرصت طلب مساعد می‌سازد. (۲)

میخانیکیتهاي امراض توسيط باكتريها

ویرولانس باکتریا: تخریبات نسجی واردہ بر انساج میزبان توسيط باكتريها مربوط چسبیدن شان به حجرات میزبان و ورود به حجرات، و آزاد نمودن توکسینها می‌باشد. چسبیدن باکتریا به حجرات میزبان: ادھیزین‌های باکتریایی مالیکول‌های اندکه باعث چسبیدن باکتریها به حجرات میزبان می‌گردند چنانچه سطح کوکسی‌های گرام مثبت مانند استرپتوکوکها با دو مالیکول که واسطه چسبیدن شان به حجرات میزبان است پوشیده شده است.

ویرولانس باكتريایي داخل حجروي: برخلاف ویروسها که دامنه وسیعی از حجرات میزبان را منتن می‌سازند، باكتريايي داخل حجروي محدود تر بوده و حجرات اپیتل (شگيلا و ايشريشيا كولي مهاجم به امعا)، مکرو فاژها (توبرکلوزيز و ميكوباكتريوم ليپرا) و يا (*S.typhi*) منتن می‌سازند.

توکسینهاي باكتريايي: هر ماده باكتريايي که در توليد مرض سهيم است میتواند توکسین تلقی گردد. توکسینها بدو گروپ تقسیم گردیده اند:

اندوتوكسین؛ عبارتست از لیپو پولی سکراید (*LPS*) که یک جزء اصلی جدار خارجی حجره‌ی باکتریهای گرام منفی بوده و مشکل است از زنجیر طویل اسیدهای شحمی (لپید *A*) و رشته مرکزی پولی سکراید که متغیر است (انتیژن *O*)، سبب تنبیه تب، شاک سپتیک و تحثر داخل وعایی منتشر می‌گردد.

اکزو توکسین عبارت از پروتینهای اند که توسط باکتری افزایش می‌گردند و مستقیماً سبب صدمات حجره‌ی گردیده و اعراض را با مرگ آورند، بعضی اکزو توکسینها انزایم‌های باکتریائی هستند (پروتیاز، هیالورونیداز، کواگولازیزو فبرینولایزیزها) که در بروز اعراض یک انتان رول مهم دارند. کلستریزیوم پر فرانچانس عامل گاز گانگرن لیسیتیتاز را افزایش مینماید که سبب گسیختگی غشای حجرات و از جمله حجرات خون گردیده و هم می‌تواند کولاجن‌های نسبتاً مقاوم را هضم نماید. نیورو توکسینها مانند آنهایی که توسط کولستریدیوم بوتولیزم و کولستریدیوم تیتانی تولید می‌گردند سبب نهی آزاد شدن نیورو ترانسمیترها و در نتیجه ایجاد فلجه می‌گردند.

سوپر انتیژنها نیز توکسینهای باکتریایی استند که توسط ستافیلو کوک و ستربیتوکوکها تولید شده، سبب تنبیه تکثر حجرات *T* گردیده و در نتیجه سایتوکینها زیاد تولید و سبب تولید اعراض شاک می‌گردند.^(۱)

تهاجم معافیتی میکروبها

موانع اصلی در برابر تهاجم و بقای میکروبها در عضویت مانعه نسجی و سیستم معافیتی اند. میکروبها در طی تکامل خویش و ادار به مبارزه در مقابل معافیت طبیعی و معافیت کسبی گردیده و طریقه‌های بسیاری را برای مقاومت و تهاجم پیدا کرده اند که این میخانیکیت‌ها در قدرت مولد المرضی میکروب رول دارد.

تعدادی از میکرو ارگانزمها بصورت موضعی و در محل انتان تکثیر مینمایند، در حالیکه تعدادی دیگر از مانعه اپیتیل نفوذ نموده و توسط لمفاتیکها و جریان خون در دیگر قسمتها انتشار میابند. انتشار انتان در بالای سطوح مرطوب سریع تربوده، در حالیکه بالای سطوح خشک همچون جلد، بطی تر و حتی متوقف بوده میتواند. بسیاری از میکروبها از اپیتیل عبور نمیکنند زیرا محل تکثیر شان طبقات سطحی اپیتل میباشد؛ مثلاً ویروس پپیلومای انسانی (*papillomaviruses*) ولی یکتعداد دیگر باکتریهای مرضی، فنگسهای کرمها میتوانند مواد منحل کننده افراز نمایند؛ مانند استافیلوکوکها و سترپتوکوکها که هیالورونید از را افراز مینمایند و در نتیجه سبب تجزیه مترکس بین حجرات گردیده و توسط آن میتوانند عمیق تر نفوذ کنند. میکروبها اولاً از طریق انساجی که کمترین مقاومت را دارند و از طریق جریان خون و لمفناحیوی انتشار میابند؛ مثلاً استافیلوکوکها که در اول یک ابsegue جلدی موضعی (*furuncle*) را ایجاد نموده و بعداً به لمف ادینیت موضعی تبدیل و تا بکتریمیا و حتی کولونایزشن اعضایی که به فاصله دور قراردارند مانند (قلب، دماغ، کبد، طحال و عظم) منجر گشته میتوانند. در بین خون میکرو ارگانزم‌ها میتوانند آزادانه و یا در حجره میزبان انتقال نمایند. بعضی ویروسها مانند (پولیو و *HBV*)، بسیاری از بکتریها و فنگسهای، یکتعداد از پروتوزواها مانند تریپانوزوم افریقائی و تمام کرمها بصورت آزاد در پلازما انتقال مینمایند. لوکوسیتها میتوانند هرپس ویروسها، *HIV*، میکوبکتریا، توکسوپلازماها و لشمانیا را انتقال دهند. پرازیتاهای مانند پلازمودیم توسط کریوات سرخ حمل میگردند. ویروسها همچنان میتوانند با تماس حجره با حجره و حتی توسط رشته‌های اعصاب انتشار نمایند مانند ویروس سگ دیوانه (*rabies virus*). محراقات میکروبی که از طریق خون بوجود میآیند محراقات ثانوی بوده که میتوانند متعدد و کوچک و یا منفرد و بزرگ باشند. انتشار انتان از طریق خون معمول بوده ولی قدرت دفاعی میزبان بزودی آنرا به انحطاط

مواجه میسازد ولی در صورتیکه این انتشار پایدار باشد سبب بوجود آمدن ویریمیا، بکتریمیا و پرازیتیمیا گردیده و میتواند عواقب خطرناکی داشته باشد، که با اعراض چون: تب، تفریط فشار خون و علامات انتان سیستیمیک بروز نماید. تهاجم کتلولی باکتریها و یا اندوتوکسین شان میتواند به سرعت کشنده باشد.

در مادران حامله عوامل انتانی میتوانند جنین و پلاسترا را منتن نموده و صدماتی را بر جنین در حال تکامل وارد نمایند. این صدمات مشتمل اند بر: ولادت‌های قبل الميعاد، تولد نوزاد مرد و سوء‌تشکل در جنین.

تخنیک‌های بخصوص در تشخیص امراض انتانی

بعضی از عوامل انتانی و یا محصولات شان میتوانند مستقیماً با تلوین هیماتوکسیلین و ایوزین مشاهده شوند: بطور مثال؛ اجسام انکلوزنی که توسط CMV و هرپس ویروس ساخته میشوند، کلسترها ی بکتریا که رنگ آبی را بخود میگیرند، از جمله فنگسها؛ (کاندیدا و موکورها)، بسیاری از پروتوزواها و تمام کرمها. هر چند که برای دیدن و شناخت بهتر بسیاری از عوامل انتانی با ید از تلوین‌های خصوصی که برای نمایان ساختن عوامل بخصوص ساخته شده اند کار گرفت بطور مثال: تلوین‌های که ارگانزم را به اساس مشخصات جدار حجری یا پوشش آن قابل رویت میسازد، (تلوین گرام، اسید فاست، تلوین نقره، میوسیکارمین و تلوین جیمز) و یا بعد از نشانی نمودن با پروب انتیبادی بخصوص قابل رویت میگردند. (جدول ۱-۹..)

تست تقویت نوکلئیک اسید مانند عکس العمل زنجیری پولیمیراز (PCR)، حالا جزء معاینات روتین در تشخیص گونوریا کلامیدیا، توبرکلوز و انسفالیت بواسطه هرپس میباشد. در بعضی وافعات معاینات مالیکولی نظر به تست‌های مروج حساس‌تر است.

تست PCR مایع نخاع شوکی (CSF) در انسیفالیت هرپسی در حدود ۸۰٪ حساس است، در حالیکه حساسیت کلچر آن کمتر از ۱۰٪ است.

به همین ترتیب تست تقویت نوکلئیک اسید برای تشییت کلامیدیا در حدود ۳۰-۱۰٪ موثر تر نظر به کلچر است. (۹)

جدول ۲-۹: تختیکهای بخصوص برای تشخیص عوامل انتانی

تلوین گرام	اکثر بکتریاها
تلوین اسید فاست Acid-fast	برای میکروبکتریا و نوکوردیا
تلوین نقره	فنگس‌ها، لیژیونیلا (legionellae)، نوموسیستیس
پیریودیک اسید شیفت	فنگسها و آمیب
موسی کارمین Mucicarmine	کرپتوکوها
تلوین جیمزا Giemsa	پرازیتهای ملاریا، لشمانیا و کامپیلوباکتر
پروباهای انتیبادی (probes)	ویروسها و ریکتزیاها
کشت نمودن	تمام گروپها
پروباهای DNA (DNA probes)	ویروسها، بکتریاها و ریکتزیاها

عکس العمل‌های التهابی در مقابل عوامل انتانی

با وجود تفاوت‌های مالیکولی که در ساختمان میکروبها موجود است، میخانیکیت تولید تغییرات نسجی و پاسخهای مورفولوژیک انساج در مقابل شان محدود است. اکثر پتوژن‌ها تغییرات قابل شناخت را در سویه میکروسکوپی ارائه میکنند، بر علاوه؛ اشکال هستولوژیک بوجود آمده از پاسخ التهابی، نمایانگر فعل و انفعالاتی است که

بین میکروارگانیزم و میزبان صورت میگیرد. بطور مثال: بکتریایی مولد قیح در میزبان نورمال سبب تجمع قوی لوکوسیتها و در نتیجه، سبب نکروز سریع انساج میگردند در حالیکه در میزبان نوتروپنیک اکزوڈت لوکوسیتها کم میباشد. مشابه آن میکوبکتریوم توبرکلوزیس در میزبان نورمال سبب تشكیل گرانولوما و حضور تعداد اندک میکوبکتریوم میگردد در حالیکه در یک میزبان مصاب به ایدس همین مایکوبکتریا وسیعاً در مکروفازها تکثیر نموده و آنها را در تشكیل گرانولوما ناتوان میسازد. درین جا پنج نمونه عمدۀ هستولوژیک عکس العمل انتانی انساج موجود است^(۱)

۱- التهاب تقيحي (پولي مورفو نوكليير)

یک عکس العمل در مقابل تخریبات نسجی حاد است که در فصل دوم توضیح داده شد. مشخصات آن از دیاد قابلیت نفوذیه او عیه و ارتشاح لوکوسیتها بخصوص نوتروفیلها است. واسطۀ جذب نوتروفیل‌ها در محل انتان مواد شیمیوتاکتیک است که توسط بکتریایی مولد قیح اکثراً کوک‌های گرام مثبت خارج حجری و باسیل‌های گرام منفی آزاد میگردد. تجمع نوتروفیل‌ها سبب تشكیل قیح میگردد. اندازۀ ضایعات حاوی اکزوودات از تشكیل مایکروابسۀ های اعضاي مختلف در اثر سپس. الی تشكیل کالونیهای آن در دسامات قلب و یا مصابیت منتشر تمام لوب‌ریه در نمونیا متفاوت است. چگونگی تخریبات واردۀ مربوط محل مصاب شده و نوعیت بکتری میباشد، بطور مثال: نوموکوها جدار الويولها را تخرب نمیکنند، سبب نومونیایی فصی شده که کاملاً شفایاب شده میتواند؛ در حالیکه ستافیلوکوک و کلبسیلا باعث تخرب جدار الويول و تشكیل ابسۀ ها شده که بعد از شفا یابی سکار را از خود باقی میگذارند. مثال دیگر: التهاب بکتریایی بلعوم بدون بقا یا شفا یاب شده در حالیکه انتان باکتریایی حاد مفاصل اگر تداوی نشود در ظرف چند روز میتواند مفصل را تخرب نماید.^(۹)

۲- التهاب گرانولومایی و مونونوکلیر

این نوع امراض انتانی دارای خصوصیات مورفولوژیک معین یعنی تشكل این میباشد که منظره پتالوژیک مشخص داشته و حتی بعضًا میتوان بدون تجربید عوامل مرضی با مشاهده تغییرات مورفولوژیک آنرا تشخیص نمود. گرانولوما عبارت از کتله نسج گرانولشن میباشد که از حجرات اپیتیلولئید، لمفوسيتها، فبرو بلاستها و بعضًا حجرات عظماً بوده و بعضًا اوعیه جدیده در حوافي آفت تشکيل میگردد. (۲۲).

التهاب گرانولومائی مشخصاً در مقابل انتانات که تخریب شان مشکل است بوجود میآید (مانند: توبرکلوز، هستو پلازموز و شیستوزومیازیز) و وصف مهم آن تجمع مکروفازهای فعال شده "epithelioid" است که در مرکز تجبنی (*caseous necrosis*) قرار دارند، این نوع التهاب یک نوع مشخص التهاب با تجمع مونونوکلیر هاست. (۹) نوعیت مونونوکلیر های که بصورت متبارز در یک ضایعه دیده میشوند مربوط پاسخ معافیتی میزبان میباشد، بطور مثال: عمدتاً پلازماسلها در ضایعات اولیه و یا ثانویه سفلیس دیده میشوند. در حالیکه لمفوسيتها در انتان *HBV* و یا انتانات ویروسی دماغ متبارز اند. موجودیت این لمفوسيتها انعکاس دهنده معافیت حجری در مقابل پتوژن و یا حجره منتن با پتوژن توسط میزبانست. همچنان در مريضاني که پاسخ معافیتی موثر و کافی ندارند مثلاً انتان توبرکلوز در مريضان ايدس درين حالت میکو باكتريوم او يوم در داخل مکروفازها تکثر نموده و آنها را مملو از میکرو ارگانیزم میسازند.

۳- التهاب سایتو پاتیک و سایتو پرو لیفیراتیو

این عکس العمل همیشه در مقابل ویروسها بوجود میآید. تغییرات نسجی با نکروز نسجی و ارتشاح حجرات مونونوکلیر مشخص میگردد. پاسخ التهابی ممکن است کم بوده و یا موجود نباشد ولی تشكل قیح درین نوع التهاب ویروسی موجود

نمیباشد. بعضی از ویروسها در داخل حجرات تکثیر نموده و تجمعات ویروسی به شکل اجسام انکلوژنی را تولید میکنند که قابل رویت میباشد، (هرپس ویروسها و ادینو ویروس). در بعضی موارد حجرات منتن با ویروس باهم یکجا شده سبب ساختن حجرات چندین هستوی بنام (*polykaryons*) میگردد (ویروس سرخکان و ویروسهای تبخال). تخریبات محراقی حجرات جلد سبب گسیخته شدن حجرات و در نتیجه بوجود آمدن آبله ها میگردد. برخی از ویروسها سبب تکثیر حجرات میشوند و در نتیجه باعث تشکل ساختمانهای زخ مانند میگردد، (مانند زخ های تناسلی که توسط ویروس پیپلومای انسانی بوجود میآید) با لآخره ویروسها حتی میتوانند باعث تغییرات دیسپلاستیک و بوجود آمدن نیوپلازم های خبیث گردند. (۱۲)

۴- التهاب نکروز دهنده

کولوستریدیوم پرفینجینس (*Clostridium perfringens*) و دیگر ارگانزمهای که توکسینهای قوی را افراز میکنند میتوانند سبب یک نکروز وسیع و شدید نسجی شوند (نکروز گانگرینی) که نکروز نسجی آن نظر به حجرات التهابی متبارز تر است. که با ازدست دادن بازو فیلی هسته ای و حفظ حدود حجره ای شباهت به احتشام دارند. کولوستریدیوم ها انتانات فرصت طلبی استند که در اثر ترضیضات نافذه و انتانات امعا در میزبان که مصاب نوتروپنیا باشد، داخل نسج عضلي میگردد. مشابه آن در امیبیازیز کبدی آمیب ها سبب بوجود آمدن ابسه ها در کبد میگردد که مشخصات نکروز تمیعی را دارند. با میخانیکیتهای متفاوت ویروسها میتوانند سبب نکروز شدید حجرات میزبان مترافق با التهاب شوند. چنانچه تخریب لوب صدغی دماغ توسط ویروس هرپس سمپلکس و نکروز کبد توسط *HBV* مثال بارز آنست.

۵- التهاب مزمن و تشکل سکار

معمول‌تر نتیجه نهایی اکثر انتانات التهاب مزمن بوده و طوری که در فصل دوم مطالعه نمودید التهاب مزمن میتواند یا به شفای کامل و یا به تشکل نسج اسکار منتج گردد. بطور مثال: *HBV* مزمن ممکن است سبب سیروز کبدی گردد که در آن حجابات نسج لیفی متراکم نودول های دوباره ترمیم شده حجرات کبدی را احاطه مینمایند. بعضی از تشکل زیاد نسج اسکار سبب تشوش و ظیفوی عضو میگردد بطور مثال؛ فبروز جدار مثانه که توسط تخمها ی شیستوزومیائی تولید میگردد و انقباض پیریکارد در پریکاردیت محدود کننده لیفی توبرکلوزیک (*constrictive fibrous pericarditis*) که در هردو حالت تشوش و ظیفوی رخ میدهد. (۲)

مأخذ

1. *Cotran Kumar, Vinay., Abbas, Abul K., Fausto, Nelson., Copyright © 2004, Pathologic Basis of Disease(7th ed), Elsevier Saunders.*
2. *Mattson Carol Porth, 1998 Pathophysiology. Fifth edition, Lippincott:Philadelphia.*
3. *ALAN STEVENS, S.LOWE JAMES, YOUNG BARBARA, WHEATER'S Basic HISTOPATHOLOGY. FOURTH ED.2002 CHURCHILL LIVINGSTONE*
4. *CD-ROM Copyright © 1994-1996, 1997 by Edward C. Klatt MD, Department of Pathology, University of Utah, Utah, USA.*
5. *Schrier R, Abraham W: Hormones and hemodynamics in heart failure. N Engl J Med 341:577, 1999. [Medline](#) [Similar articles](#) [Full article](#)*
6. <http://www.robbinspathology.com/toc.cfm>
7. online.help@elsevier.com
8. *Stephen S. Raab, MD and Anil V. Perwani, MD, PhD, April 2006 Year Book of Pathology and Laboratory Medicine, · Mosby*
9. *Robin Reid&Fiona Roberts, Pathology Illustrated, May 2005, 6th edition· 692-700Pages Illustrations Churchill Livingston.*
10. *Riedemann NC, Ward PA: Complement in ischemia reperfusion injury. Am J Pathol 162:363, 2003.*
11. *Merlini G, Bellotti V: Molecular mechanisms of amyloidosis. New Engl J Med 349:583, 2003. [Medline](#) [Similar articles](#) [Full article](#)*
12. *Shah KV: Human papillomavirus and anogenital cancers. N Engl J Med 337:1386, 1997. [Medline](#) [Similar articles](#) [Full article](#)*

13. Steinman RM, et al: *The interaction of immunodeficiency viruses with dendritic cells.* Curr Top Microbiol Immunol 276:1, 2003.

Medline Similar articles

14. Droege W: *Free radicals in the physiological control of cell function.* Physiol Rev 82:47, 2002.

15. Gould HJ, et al.: *The biology of IgE and the basis of allergic disease.* Annu Rev Immunol 21:579, 2003. Medline Similar articles

Full article

16. Cory S, Adams JM: *The Bcl2 family: regulators of the cellular life-or-death switch.* Nature Rev Cancer 2:647, 2002.

17. Bohr VA: *Human premature aging syndromes and genomic instability.* Mech Ageing Dev 123:987, 2002.

18. Carrard G, et al: *Impairment of proteasome structure and function in aging.* Int J Biochem Cell Biol 34:1461, 2002.

19. Gaffney PM, Moser KL, Graham RR, Behrens TW: *Recent advances in the genetics of systemic lupus erythematosus.* Rheum Dis Clin North Am 28:111, 2003.

20. Kato H: *Regulation of functions of vascular wall cells by tissue factor pathway inhibitor: basic and clinical aspects.* Arterioscler Thromb Vasc Biol 22:539, 2002. Medline Similar articles Full article

21. Denis C: *Molecular and cellular biology of von Willebrand factor.* Int J Hematol 75:3, 2002. Medline

۲۲. هاشمي، سيد عبدالله ۱۳۸۳ پٽالوژي عمومي (General pathology 3rd ed)

(کابل موسسه نشراتي حبیب الله حبیب).

۲۳. جواد، حیات الله General pathology 2004، پشاور

Book Name	General Pathology
Author	Dr. Zahrah Frough
Publisher	Herat Medical Faculty
Website	www.hu.edu.af
Number	1000
Published	2011
Download	www.ecampus-afghanistan.org

This Publication was financed by the German Academic Exchange Service (**DAAD**) with funds from the German Federal Government.

The technical and administrative affairs of this publication have been supported by Umbrella Association of Afghan Medical Personal in German speaking countries (**DAMF e.V.**) and **Afghanic.org** in Afghanistan.

The contents and textual structure of this book have been developed by concerning author and relevant faculty and being responsible for it. Funding and supporting agencies are not holding any responsibilities.

If you want to publish your text books please contact us:

Dr. Yahya Wardak, Ministry of Higher Education, Kabul

Office: 0756014640

Mobile: 0706320844

Email: wardak@afghanic.org

All rights are reserved with the author.

ISBN: 978 993 640 0603

Printed in Afghanistan. 2011

INTRODUCTION TO PATHOLOGY

Pathology is literally the study (logos) of suffering (pathos). More specifically; it is a bridging discipline involving both basic science and clinical practice and is devoted to the study of the structural and functional changes in cells, tissues, and organs that underlie disease. By the use of molecular, microbiologic, immunologic, and morphologic techniques, pathology attempts to explain the whys and wherefores of the signs and symptoms manifested by patients while providing a sound foundation for rational clinical care and therapy. Traditionally, the study of pathology is divided into general pathology and special, or systemic, pathology. The former is concerned with the basic reactions of cells and tissues to abnormal stimuli that underlie all diseases. The latter examines the specific responses of specialized organs and tissues to more or less well-defined stimuli. In this book, it has been covered the principles of general pathology.

The four aspects of a disease process that form the core of pathology are its cause (etiology), the mechanisms of its development (pathogenesis), the structural alterations induced in the cells and organs of the body (morphologic changes), and the functional consequences of the morphologic changes (clinical significance).

This General pathology book includes:

Chapter 1: Cellular Injury and adaptation: Cellular response to injury from adaptation and sub lethal injury to cell death.

Chapter 2: inflammation: acute and chronic inflammation

Chapter 3: tissue repair: tissue repair and wound healing

Chapter 4: Hemodynamic Disorders: edema, *clot*

formation, thrombosis, embolism, infarction, shock and death.

Chapter 5:Diseases of immunity: review lymphocyte biology, then give a brief description of the histocompatibility genes, immunologically mediated diseases and to the rejection of transplants.

Chapter 6:Neoplasia: Nomenclature, epidemiology, etiologic factors and diagnosis of benign an malignant Neoplasia

Chapter 7:Genetics and pediatric diseases: The genetic diseases encountered in medical practice

Chapter 8: Environmental diseases: diagnosis, and prevention of injuries and illnesses resulting from exposure to exogenous chemical or physical agents

Chapter 9: Infectious diseases: mechanism of tissue injury by different categories of infectious agent.

Pathology recognizes the expansion of knowledge relevant to pathology into the molecular realm and contains a considerable amount of new material. It should continue to serve the needs of all students of pathology who wish to integrate the concepts of molecular, cellular and tissue based biology with the study of clinical medicine.



بیوگرافی پوهنوال دوکتور زهرا فروغ

نام: زهرا

بنت: عبدالسلام

تلخص: فروغ

محل تولد: ولایت هرات قریه کهدستان

تاریخ تولد: ۱۳۴۰

سکونت اصلی: ولایت هرات، شهر هرات

ملیت: افغان

حالت مدنی: متاهل

تحصیلات:

• فارغ: ۱۳۶۲ پوهنتون طبی کابل به درجه ماستر.

• بکلوریا: لیسه ملکه جلالی سال فراغت: ۱۳۶۵.

کورس‌های کوتاه مدت:

• تحصیلات نوین طبی در جاپان مدت یک و نیم ماه از ۲ جولای ۲۰۰۹ الی ۱۴ آگست ۲۰۰۹

۲۰۰۹

• میتدھای تحصیلات طبی توسط موسسه جاییکا ۱۸-۱۹ اپریل ۲۰۰۹

• منجمنت توسط موسسه ابن سینا در هرات ۱۶-۱۷ می ۲۰۰۳

• صحت روانی از طریق موسسه ابن سینا در پشاور ۱۶-۱۷ اپریل ۲۰۰۳

- فاميلي پلانگ توسيط موسسه INVENT ۱۶-۴ نومبر ۲۰۰۲
- منجمنت توسيط موسسه ابن سينا در كابل مدت يك هفته ۱۳۸۲
- جندر توسيط موسسه CHA در پشاور پاکستان مدت يك و نيم هفته
- تغذيي از طريق كميته سويدن در پشاور ۱۶-۱۱ يسمبر ۲۰۰۰

مهارتها لسان:

دري : تکلم، نوشتني و فهميدن بسيار خوب

پشتو: تکلم خوب، نوشتني خوب و فهميدن بسيار خوب

انگليسي: تکلم خوب، نوشتني خوب و فهميدن بسيار خوب

كمپيوتر:

مايكروسافت ورد، پاور پاينت و اكسل بسيار خوب

سوابق کاري:

۱۳۷۹-۱۳۶۳: استاد مضمون هستولوژي پوهنتون طبي کابل

۱۳۸۰ الی ۱۳۸۱: مسئول صحبي و لسوالي شيندند مربوط موسسه CHA (همکاري

كمکهای انسانی)

۱۳۸۱-۱۳۸۲ مسئول صحی ولایت غور مربوط موسسه CHA (همکاری کمکهای

انسانی)

حمل ۱۳۸۲-اسد ۱۳۸۲ ماستر ترینر در موسسه ابن سینا (شهر هرات)

اسد ۱۳۸۲ الی ثور ۱۳۸۳ استاد هستولوژی پوهنتون طبی کابل

ثور ۱۳۸۳-۱۳۹۰ استاد هستوپتالولوژی طب هرات

مقالات منتشر شده در نشریات پوهنتون طبی کابل:

۱. مطالعه سایتوولوژیک لعاب دهن در صفحه ۲۲-۱۶ (مجموعه مقالات علمی شماره ۸) استادان پوهنتون طبی کابل، (تحقيقی).

۲. مطالعه سایتوپتالولوژیک حین در صفحه ۱-۶ (مجموعه مقالات علمی شماره ۱۱) استادان پوهنتون طبی کابل، (علمی تحقیقی).

۳. مطالعه سایتوپتالولوژیک مایعات پلورا در صفحه ۴۱-۱۲ (افغان طبی مجله شماره دوم الی چهارم پوهنتون طبی کابل، (علمی تحقیقی).

۴. مطالعه سایتوپتالولوژیک (Sputum) در صفحه ۴۱-۱۲ (افغان طبی مجله شماره دوم الی چهارم پوهنتون طبی کابل، (علمی تحقیقی).

مقالات ذیل در مجله اندیشه فصلنامه علمی پژوهشی پوهنتون هرات در دوره پوهندویی به نشر رسیده اند.

۵. (حجرات مادری) ترجمه مقاله علمی تحقیقی از Pathologic Basis of Disease 7th Ed منتشر شده مجله اندیشه سال چهارم، شماره چهارم زمستان ۱۳۸۵ یا شماره ۱۶ (صفحات ۱۷-۱۱)

۶. (مطالعه هیماتوپتالولوژیک انسیمیا در دوران حاملگی) مجله اندیشه سال پنجم، شماره اول بهار ۱۳۸۶ شماره ۱۷ (صفحات ۴۶-۳۱) (علمی تحقیقی)

۷. (عقامتها) مجله اندیشه سال پنجم شماره دوم و سوم تابستان و خزان ۱۳۸۶ (صفحات ۸۸-۶۵) (علمی تحقیقی).

۸. (خونریزی‌های غیرنورمال رحمی) اندیشه، طب نشریه پوهنхи طب هرات زمستان ۱۳۸۷ (تحقيقی).
۹. (انتنانات مقاربی) اندیشه، طب نشریه پوهنхи طب هرات زمستان ۱۳۸۷ (تحقيقی).
۱۰. آموزش بر اساس پرابلم (علمی تحقیقی)، مجله اندیشه، فصلنامه علمی پژوهشی پوهنتون هرات ۱۳۸۹.

کتب تهیه شده:

۱. (رهنمود کارهای عملی هستولوژی برای صنف دوم طب)، برای ترقیع به رتبه پوهنمل (تالیف)
۲. (مطالعه سایتو پتالوژیک سمیرهای واجینال). اثر تحقیقی، برای ترقیع به رتبه پوهندوی نگاشته شده است (علمی تحقیقی)
۳. (پتالوژی عمومی) قابل تدریس در سمستر دوم صنف دوم برای ترقیع به رتبه پوهنوال (تالیف ۱۳۸۸)

نمبر تماس: ۰۷۰۰۲۱۱۷۸۵